

## PCB 連続投与のラットに及ぼす影響と投与中止後の回復

島田 力, 布浦 山楊, 北中 英良

岩上 正蔵, 水田 泰子

大阪府立公衆衛生研究所\*

(昭和52年3月23日)

**要約:** カネクロール 500 (KC-500, 55% の塩素を含む PCB 混合物) を週2回, 15週間, ラットに 1, 10, 100 mg/kg の用量で経口投与し, その毒性的, 生化学的変化を検討した。その後投与を中止して15週間動物を観察し, 回復度を調べた。KC-500 を15週間投与して得られた血液学的・血清生化学的変化は, 主に 100 mg/kg 投与群でみられ, 10 mg/kg 投与群ではわずかにヘモグロビン含量の低下を認めるにとどまった。他方, 肝ミクロソームに及ぼす影響はより顕著で, pentobarbital による睡眠時間は, KC-500 投与期間中 1 mg/kg の投与群にあっては対照群より有意に減少した。肝ミクロソームの他の変化は, 薬物代謝に関与する電子伝達系の成分の含量・活性の増大ならびに glucose 6-phosphatase 活性の低下であった。さらに病理組織学的には, 壊死を伴った肝細胞変化が KC-500 の投与量を増すごとに強くなった。投与を中止して15週間経過したラットにあっては, 種々の血液学的, 生化学的, 病理学的変化は回復傾向を示すが, 投与量の多い 100 mg/kg 群では, その回復は遅れる結果であった。組織中の PCB 濃度は脂肪組織に最も高く, 次いで肝臓の順となる。KC-500 の投与を中止すると組織中の PCB 濃度は減少するが, その減少割合は肝臓あるいは脂肪組織では緩やかで, また脂肪組織では投与量の多いほど残留量は高くなる。さらに KC-500 中に含まれる PCB のなかには, 肝ミクロソーム酵素誘導作用により代謝を受けやすいと考えられる成分がみられ, 今後 PCB の代謝と毒性の関係を究明することが必要であると述べた。

## 緒 言

先にわれわれは, 種々のポリ塩化ビフェニール (PCB) 混合物を, マウスあるいはラットに1回投与し, 主に PCB により引き起こされる肝ミクロソーム酵素誘導作用を指標として, 実験した結果を報告した<sup>1)</sup>。このなかで, ラットにおいては, 塩素含量の高い PCB ほど生体に対する作用は長く持続し, その作用は脂肪組織中の PCB の蓄積量と相関することを認めた。さらに, 生体組織から抽出した PCB のガスクロマトグラフィーによる分析結果から, 一般に塩素数の少ない PCB ほど生体内から消失しやすい傾向であるが, 高塩素の PCB のなかには, 消失しやすい成分のあることを認め, 今後 PCB の代謝と毒性の関連を追求する必要があることを示した。

そこで今回は, 肝ミクロソーム酵素誘導作用が強く, 体内蓄積性の高いカネクロール 500 (KC-500) をラットに長期間投与し, 毒性的な検討を行ない, 合わせて投与を中止して, 生体反応の回復度を検討したので報告する。

## 実験方法

SD-JCL 系雄ラット (体重 80~100 g, 日本クレア K.K.) を4群に分け, オリーブ油に溶解したカネクロール 500 (KC-500, 55% の塩素を含む PCB 混合物, 純度化学製) を 1, 10, 100 mg/kg 体重 (体重 100 g あたり 0.5 ml 投与) となるように調製) の割合で, 週に2回 (原則として火曜日と金曜日), 15週間, 金属製胃ポンプを用いて強制経口投与した。残りの1群には, オリーブ油のみを投与し, 対照群とした。

投与開始後1週目に1部の動物を, さらに以後投与を中止して15週目 (実験開始後30週目) に残りの動物を

エーテル麻酔下で殺し、以下の測定を行なった。

測定項目及び方法は以下の通りである。赤血球数・白血球数(トーマ K.K. 製、マイクロセルカウンター)、ヘモグロビン量 ( Evelyn<sup>12)</sup> の方法)、ヘマトクリット値(トーマ K.K. 製、Electronic Hematocrit)、蛋白量 (Lowry<sup>13)</sup> の方法)、グルコース量 (佐々木<sup>14)</sup> の方法)、コレステロール量 (Zurkowski<sup>15)</sup> の方法)、血中尿酸量 (Rapaport<sup>16)</sup> の方法)、アルカリフォスファターゼ活性 (Kind-King<sup>17)</sup> の方法)、GOT、GPT 活性 (Reitman-Frankel<sup>18)</sup> の方法)、Leucine aminopeptidase 活性 (Goldberg and Rutenberg<sup>19)</sup> の方法)。

肝ミクロゾームの調製、チトクローム P-450、チトクローム b<sub>5</sub> (Cyt. P-450, Cyt. b<sub>5</sub>) 含量の測定、ならびに pentobarbital による睡眠時間の測定は前報<sup>1)</sup>に準じた。NADPH cytochrome c reductase 活性ならびに glucose 6-phosphatase 活性の測定は、Williams and Kamin<sup>20)</sup> の方法、Klaassen and Plaat<sup>21)</sup> の方法にそれぞれ準じた。

組織中からの脂質の抽出法は Folch<sup>22)</sup> の方法に準じ、総脂質の定量は Bragdon<sup>23)</sup> の方法に従った。組織からの PCB 抽出ならびにガスクロマトグラフィー (GC) による定量は前報<sup>1)</sup>と同様である。

病理組織学的検査は常法に準じて、ホルマリン固定標本をパラフィン包埋後、薄切片を製作し、主にヘマトキシリン・エオジン重染色を施して鏡検した。

### 実験結果

実験期間中のラットの体重増加変化を Fig. 1 に示した。KC-500 を 1, 10 mg/kg の量で処置した群は、期間を通じて対照群と差を示さない。一方 100 mg/kg 投与群では、投与開始後 2 週目あたりから、体重の増加が抑制され、以後投与を中止しても抑制傾向が続いた。

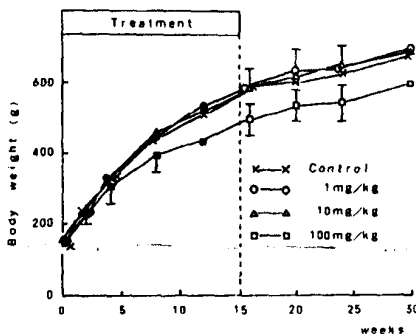


Fig. 1. Average growth curve in rats treated with KC-500 for 15 weeks.

Fig. 2 にば、pentobarbital による睡眠時間におよぼす KC-500 の影響を示した。投与期間中は用量に依って睡眠時間の拮抗作用がみられ、1, 10, 100 mg/kg 投与群でそれぞれ対照群の約 70, 40, 20% の値を示した。投与を中止すると、1, 10 mg/kg 投与群では回復傾向を示し、30 週目では対照群と有意の差を示さない。しかし、100 mg/kg 投与群では睡眠拮抗作用は回復することがなく、対照群の約 20% の値を維持した。

Table 1 に KC-500 を 15 週間投与した場合のラットの血液学的変化を、Table 2 に貧血重症値を、Table 3 に血清生化学的所見をそれぞれ示した。KC-500 投与により引き起こされる変化は、赤血球数・白血球数の減少、ヘモグロビン含量の低下、肝重量の増大、血清蛋白量・血清コレステロール含量の増大、血清グルコース量の低下ならびに血清 leucine aminopeptidase 活性の増加であった。これらの変化は 100 mg/kg 投与群に集中しており、10 mg/kg 投与群ではわずかにヘモグロビン含量の低下を認めるのみで、1 mg/kg 投与群ではいずれの

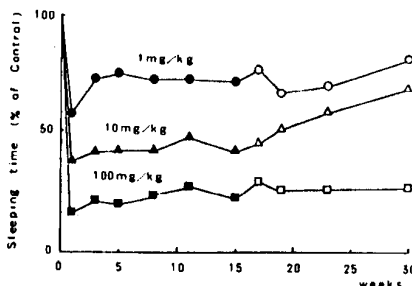


Fig. 2. Pentobarbital induced sleeping time in rats treated with KC-500 for 15 weeks. Control rats at each point slept for 60 to 90 min.

Table 1. Hematological findings of rats treated with KC-500 for 15 weeks.

|           | RBC <sup>a)</sup> | WBC <sup>b)</sup> | Hemoglobin <sup>c)</sup> | Hematocrit <sup>d)</sup> |
|-----------|-------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|
| Control   | 1005±66           | 115±42            | 18.3±1.1                 | 48.9±0.1                 |
| 1 mg/kg   | 1011±89           | 83±16             | 17.9±0.4                 | 49.0±0.1                 |
| 10 mg/kg  | 882±24*           | 92±23             | 15.8±0.7*                | 49.3±0.2                 |
| 100 mg/kg | 892±87            | 79±12             | 15.1±0.8*                | 49.0±0.1                 |

a) Red blood cell counts,  $\times 10^6/\text{mm}^3$ . b) White blood cell counts,  $\times 10^3/\text{mm}^3$ . c) g/dl, d) %.

\*  $p < 0.05$ . Each value represents the mean for 3 rats and S.D.

Table 2. Organ weight of rats treated with KC-500 for 15 weeks.

|           | Body <sup>a)</sup><br>weight | Liver <sup>a)</sup> | Kidney <sup>a)</sup> | Spleen <sup>a)</sup> | Adrenal <sup>a)</sup> | Thymus <sup>a)</sup> | Testis <sup>a)</sup> | Brain <sup>a)</sup> |
|-----------|------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| Control   | 545±37                       | 22.4±3.0            | 1.73±0.32            | 0.70±0.03            | 29±3                  | 0.63±0.09            | 1.66±0.08            | 2.03±0.07           |
| 1 mg/kg   | 577±66                       | 21.8±3.3            | 1.81±0.20            | 0.79±0.16            | 25±2                  | 0.63±0.08            | 1.74±0.19            | 2.08±0.13           |
| 10 mg/kg  | 566±29                       | 25.2±2.2            | 1.63±0.03            | 0.85±0.10*           | 25±1                  | 0.66±0.11            | 1.70±0.28            | 1.98±0.01           |
| 100 mg/kg | 423±45*                      | 30.5±2.1*           | 1.51±0.18            | 0.78±0.18            | 23±2*                 | 0.44±0.04*           | 1.69±0.23            | 1.91±0.09           |

a) g, b) mg. \*  $p < 0.05$ . Each value represents the mean for 3 rats and S.D.

Table 3. Biochemical findings in serum of rats treated with KC-500 for 15 weeks.

|           | Protein <sup>a)</sup> | Glucose <sup>a)</sup> | Chole- <sup>a)</sup><br>sterol | BUN <sup>b)</sup> | ALP <sup>c)</sup> | GOT <sup>d)</sup> | GPT <sup>e)</sup> | LAP <sup>f)</sup> |
|-----------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Control   | 7.78±0.08             | 197±19                | 123±24                         | 29.9±7.5          | 34.4±13.9         | 74.8±5.8          | 36.2±2.6          | 147±30            |
| 1 mg/kg   | 7.63±0.25             | 194±14                | 123±35                         | 32.8±3.1          | 41.7±5.1          | 73.6±2.3          | 36.3±2.5          | 151±10            |
| 10 mg/kg  | 7.49±0.33             | 203±21                | 134±28                         | 35.2±3.8          | 37.2±6.9          | 70.9±6.1          | 39.0±4.7          | 168±11            |
| 100 mg/kg | 8.53±0.33*            | 155±30                | 231±29**                       | 30.5±2.1          | 37.5±12.4         | 74.3±3.3          | 30.9±1.2          | 197±19            |

a) g/dl, b) Blood urea nitrogen, mg/dl, c) Alkaline phosphatase, unit, d) Glutamic oxaloacetic transaminase, unit, e) Glutamic pyruvic transaminase, unit, f) Leucine aminopeptidase, unit.

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ . Each value represents the mean for 3 rats and S.D.

Table 4. Liver microsomal parameters of rats treated with KC-500 for 15 weeks.

|           | Protein <sup>a)</sup> | NADPH cyt. c <sup>b)</sup><br>red. | Cyt. P-450 <sup>c)</sup> | Cyt. b <sub>5</sub> <sup>d)</sup> | Sleeping time <sup>e)</sup> | G-6-Pase <sup>f)</sup> |
|-----------|-----------------------|------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|------------------------|
| Control   | 22.1 ± 5.1            | 55.7 ± 19.9                        | 0.88 ± 0.19              | 0.46 ± 0.11                       | 71 ± 8                      | 252 ± 62               |
| 1 mg/kg   | 22.1 ± 0.2            | 64.9 ± 5.1                         | 1.22 ± 0.17              | 0.59 ± 0.05                       | 51 ± 7***                   | 214 ± 45               |
| 10 mg/kg  | 25.8 ± 1.6            | 83.4 ± 4.2                         | 1.59 ± 0.16*             | 0.64 ± 0.03*                      | 29 ± 6***                   | 147 ± 7*               |
| 100 mg/kg | 27.8 ± 0.8            | 135.6 ± 0.7*                       | 1.79 ± 0.32*             | 0.75 ± 0.16*                      | 15 ± 6***                   | 83 ± 14**              |

a) mg/g liver, b) nm/(mg/min), c) nm/(mg), d) pentobarbital (60 mg/kg, i.p.) induced sleeping time, min, e) γP<sub>i</sub> formed/mg/40 min. \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001.  
Each value represents the mean for 3 rats and S.D.

項目においても対照群に比べ有意の差を示さない。

KC-500 投与後15週目における肝ミクロソームの変化を Table 4 に示す。ここで明らかのように、蛋白質、Cyt. P-450、Cyt. b<sub>5</sub> 含量ならびに NADPH cytochrome c reductase 活性は用量の増加に従って含量あるいは活性が増大し、また pentobarbital による睡眠時間あるいは glucose 6-phosphatase 活性は、用量の増加に従って減少する結果であった。これら肝ミクロソームにおよぼす KC-500 の作用は、前記血液学的、血清生化学的所見よりも鋭敏にあらわれ、1 mg/kg 投与群にあっても、対照群に比べて変動が大きい。

以上 KC-500 をラットに15週間投与した場合の変化を記してきたが、以下投与を中止して15週間（投与開始後30週目）経過したラットにおける変化を記す。なお、1, 10 mg/kg 投与群においては、ほとんどの項目が対照群のレベルにもどっており、わずかに 10 mg/kg 投与群において Cyt. P-450 含量の増大あるいは睡眠時間の短縮が認められたにすぎない。したがって、Fig. 3 には 100 mg/kg 投与群における変化を、15週間投与して解剖したラットのそれと比較してあらわした。図からも明らかに、ほとんどのパラメーターは回復傾向を示すが、血清グルコース量あるいは肝ミクロソーム蛋白質量が、15週間投与した場合より強い変化としてあらわれ

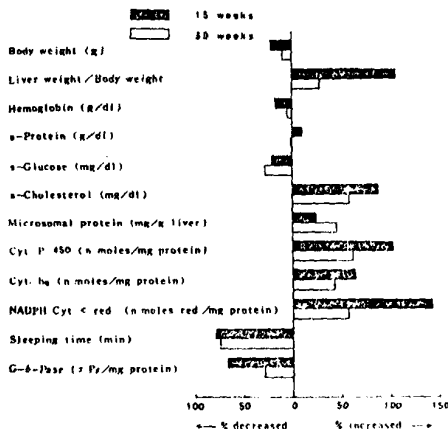


Fig. 3. Effect of KC-500 (at a dose level of 100 mg/kg) on various parameters of rats treated with KC-500 for 15 weeks (15 weeks), and of rats after 15 weeks of treatment followed by 15 weeks of no treatment with KC-500 (30 weeks).

た。なお、肝ミクロソーム Cyt. P-450 含量あるいは NADPH cytochrome c reductase 活性値が、30週目では対照群のレベルに近づくのに対し、pentobarbital による睡眠時間の短縮現象はほとんど15週目と変わっていない結果であった。

以上、KC-500 のラットに与える毒性学的、生化学的作用について記してきたが、次いで組織中の PCB 濃度の測定結果について述べる (Table 5)。KC-500 投与により脂肪組織に最も高い PCB 濃度を認め、15週目では約 280 ppm の値であった。次いで肝臓、腎臓、血液の順となった。この際、血液の濃度をとりて各組織の PCB 濃度の比をとると、血液：腎臓：肝臓：脂肪=1：7：15：80 の関係が成立する。ところが、投与を中止して15週目になるとこれらの関係は1：7：30：150 となり、肝臓と脂肪組織で PCB の残留性の高いことがうかがえる。さらに、15週目の組織中の PCB 濃度を100として計算すると、30週目においては、血液、腎臓では各20%、肝臓では50～60%、脂肪組織では40～60% (1 mg/kg 群では約13%である) が残留していることになる。また、投与量と組織中の PCB 濃度との関係は、15週目においてはいずれの組織においても 1：10：100 mg/kg 1：5：25 となるが、30週目では血液、腎臓は 1：8：36、肝臓では 1：4：20、脂肪組織では 1：17：72 となり、投与量の高いほど PCB は脂肪組織に残留しやすいことになる。

Table 5. PCB levels in tissues of rats treated with KC-500 for 15 weeks (15 weeks) and of rats after 15 weeks of treatment followed by 15 weeks of no treatment with KC-500 (30 weeks).

|           | 15 weeks            |                      |                     |                                |                              | 30 weeks            |                      |                     |                                |                              |
|-----------|---------------------|----------------------|---------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|--------------------------------|------------------------------|
|           | Blood <sup>a)</sup> | Kidney <sup>b)</sup> | Liver <sup>b)</sup> | Liver microsomes <sup>c)</sup> | Adipose tissue <sup>b)</sup> | Blood <sup>a)</sup> | Kidney <sup>b)</sup> | Liver <sup>b)</sup> | Liver microsomes <sup>c)</sup> | Adipose tissue <sup>b)</sup> |
| 1 mg/kg   | 0.12<br>(0.03)      | 0.75<br>(0.01)       | 1.87<br>(0.04)      | 0.54<br>(0.22)                 | 11.3<br>(0.02)               | 0.02<br>(0.01)      | 0.14<br>(0.02)       | 1.14<br>(0.02)      | 0.07<br>(0.01)                 | 4.45<br>(0.02)               |
| 10 mg/kg  | 0.51<br>(0.15)      | 4.47<br>(0.10)       | 8.33<br>(0.12)      | 2.23<br>(0.47)                 | 38.9<br>(0.06)               | 0.17<br>(0.05)      | 1.14<br>(0.03)       | 5.04<br>(0.11)      | 0.64<br>(0.18)                 | 24.8<br>(0.04)               |
| 100 mg/kg | 3.74<br>(0.82)      | 21.4<br>(0.53)       | 49.1<br>(0.77)      | 10.3<br>(2.44)                 | 282<br>(0.45)                | 0.72<br>(0.21)      | 5.10<br>(0.12)       | 23.5<br>(0.37)      | 3.05<br>(0.58)                 | 105<br>(0.16)                |

a)  $\mu\text{g}$  PCB per ml of blood, b)  $\mu\text{g}$  PCB per g of tissue, c)  $\mu\text{g}$  PCB per g of liver. Figures in parentheses indicate  $\mu\text{g}$  PCB per mg of total lipid. Lipid contents in tissues of control rats were: blood (mg/ml),  $3.52 \pm 0.35$ ; kidney (mg/g),  $40.9 \pm 4.1$ ; liver (mg/g),  $53.6 \pm 8.3$ ; liver microsomes ( $\mu\text{g}/\text{mg}$  protein),  $254 \pm 21$ ; and adipose tissue (mg/g),  $572 \pm 105$ , respectively. Each value represents the mean for 3-4 rats.

Table 5 中のカッコ内には脂質 1 mg あたりの PCB 量 ( $\mu\text{g}$ ) を表わしてある。ここで明らかなように、脂質あたりの PCB 量は血液、腎臓、脂肪組織ではほとんど同じ値を示すが、肝ミクロソーム、あるいは肝臓においては、常に高い値が得られた。

先の報告中において、種々 KC をラットに投与すると、組織中の PCB の GC パターンが時間を経過するごとに変化することを示した。そのなかで、特に5塩化物が主体をしめるクロマトグラム上の peak 15 の挙動が注目された。そこで、Fig. 4 に投与量と peak 15, 16, 18 の関係を示した。なお、この GC パターンは、今回測定したどの組織においても同様な傾向を示すので、ここでは代表として血液の場合をあらわした。4中の縦軸は、標準の KC-500, 1 ppm を GC に注入した際の peak 18 のピーク高さを100として表わしてある。15週目までの変化は、peak 15 が投与量を増すごとに相対的に低くなるが、この変化は投与を中止して15週目 (実験開始後30週目) にはさらに強くなり、100 mg/kg 投与群にみられる peak 15 の高さは 10 mg/kg 投与群のそれより低くなった。

最後に病理組織学的所見について記述する。KC-500 処置による病理組織学的変化は、肝臓に集中していたので、主に肝臓変について述べる。15週前、KC-500 で処置したラットにおいては、肝細胞の退行性変化を主とした所見がみられ、投与量を増すごとに、単細胞壊死あるいは小葉壊死が出現する。さらに、10, 100 mg/kg 投与群において肝細胞の腫大 (Balloon cell の出現など) あるいは核の大小不揃いの所見が得られた。1 mg/kg 投与群では細胞壊死は認められず、細胞変化も軽度であった。また、10, 100 mg/kg 投与群のそれぞれ1例に胆

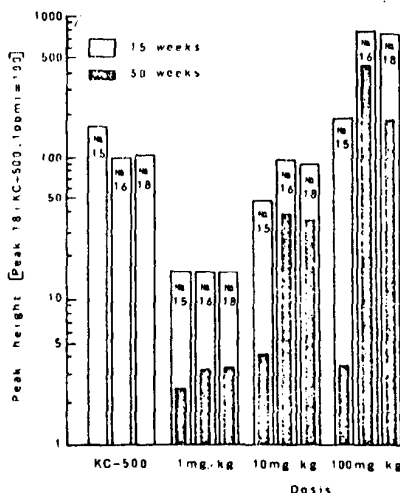


Fig. 4. Gas-chromatographic pattern of PCB in blood from rats treated with KC-500 for 15 weeks (15 weeks), and from rats after 15 weeks treatment followed by 15 weeks of no treatment with KC-500 (30 weeks).

い脂肪浸潤像が観察された。

投与を中止して15週間経過したラット肝の病理組織学的変化は、低用量投与群では若干回復しており、わずかに10 mg/kg 投与群の1例に脂肪浸潤像と単細胞壊死を伴った細胞変化を認めたのみである。一方、100 mg/kg 投与群においては、必ずしも肝臓の病理変化は回復しておらず、15週目にみられた変化に加えて、肝細胞内にリポフスチン顆粒の出現を認めた。

他の臓器では、高投与量群での腎細胞の退行性変化と、脾臓における鉄沈着（巨噬細胞の出現）の所見が得られた。なお、15週目の10 mg/kg 投与群の1例に、胸腺細胞にプラズマ細胞の増加を認め、なかにはいわゆるGrape cellの形態をとるものがあった。

#### 考 察

以上、今回ラットに KC-500 を連続投与して得られた結果をまとめると、1) KC-500 を週に2回、15週間わたり続けて投与すると、100 mg/kg 投与群において体重の増加が抑制され、投与を中止して15週間経過したラットにあっても、この抑制傾向は続いた。2) KC-500 を100 mg/kg の量で投与すると、血液学的、血球生化学的に種々の変化を認めるが、低用量投与群では変化が軽度であった。投与を中止して15週間経過したラットにおいて、その回復傾向を調べるとほとんどの項目で対照群のレベルにもどるが、血球グルコース量あるいはコレステロール量の変化はいくぶん増強された。3) 上記の項目に比べ、KC-500 の肝ミクロソームにおける溶解度は高く、例えば pentobarbital による阻害時間は、1 mg/kg 投与群においても対照群に比べ有意な短縮傾向を示した。さらにこれら肝ミクロソームの変化は、投与を中止して15週間目では、低用量投与群において回復傾向を認めたが、100 mg/kg 投与群ではその回復が遅れた。4) 加齢中の PCB 濃度は脂肪組織で最も高く、次いで肝臓に高い値を認めた。血液中の PCB 濃度を1として計算すると、血液：腎臓：肝臓：脂肪組織の割合は、15週

目では 1:7:15:80 であるが、投与を中止して 15 週間を経過すると 1:7:30:150 となり、肝、脂肪組織に強い PCB の蓄積性を認めた。さらに投与量と組織中の PCB 濃度との関係を見ると、脂肪組織では投与量の多いほど蓄積性が高い結果であった。また、脂肪質あたりの PCB 量を計算すると、血液、肝臓、脂肪組織ではほとんど同じ値となるが、肝ミクロソームあるいは 130 日目での肝臓では高い値となり、PCB が肝臓に特異的に蓄積されている可能性が示唆された。5) GC パターンから、クロマトグラム上の peak 15 の成分は KC-500 の投与量の多いほど相対的に減少し、おそらく肝ミクロソーム薬物代謝酵素活性の増大によるものと考えられた。6) 病理組織学的には、病変は肝臓に集中していた。投与を中止して 15 週間を経過すると、使用量投与群では回復傾向であるが、100 mg/kg 投与群では変化が存続しており、この所見は 4)~5) に述べた投与量の多いほど変化が長く続くという所見あるいは PCB は肝臓と何らかの interaction をするという所見と一致するものといえる。

今回の KC-500 を週に 2 回投与するという実験設定は、先のわれわれの報告書において、KC-500 を 1 回投与すると、pentobarbital による睡眠短縮効果が投与後 3~5 日で最高に達するという実験結果に基づいている。事実この投与方法で観察すると、pentobarbital による睡眠短縮効果は、投与期間中は投与量にしたがってほぼ平衡に達している。同様な結果は、Chen and Dulbecc によって報告されている。これらのことから、今回の KC-500 の投与条件により種々生体パラメーターが平衡状態に達していることが考えられ、したがって投与を中止してその回復傾向を観測することが意味をもつことになる。

先のまとめにあったように、投与を中止して 15 週間を経過したラットにおいては、種々のパラメーターは低用量投与群では回復傾向を示すが、100 mg/kg 投与群においてはその回復が遅れる結果であった。これらの所見は組織中の PCB 量を関連をもつものと考えられ、事実脂肪組織中の PCB は投与量の多いほど蓄積性が高い。Sugimura ら<sup>10)</sup>はマウスに、3,5,3',5'-四塩化ビフェニール (TCB) を含む餌で 20 日間飼育し、体内の TCB 量を平衡化させたのち、TCB を含まない餌に切りかえて経時的に体内の TCB 量を測定すると、用量の高い群ほど減衰曲線が緩やかになることを報告している。また Buser ら<sup>11)</sup>は、2 種類の PCB 混合物を 100 ppm の割合で餌に混ぜ、6 か月間ラットに与えたのち、PCB を含まない餌に切りかえて、組織中の PCB 濃度あるいは病理組織学的変化を追跡した結果を報告している。その結果、投与を中止して 6 か月後に肝臓に病理組織学的な変化がみられ、脂肪組織には投与期間中の 10~20% の PCB が残留することを認めている。これらの事実から、体内で平衡化した PCB は体外に排泄されにくく、この結果、長年にわたって生体に影響を及ぼし続けることが考えられる。

KC-500 飼育ラットの肝臓中の PCB 濃度は脂肪組織に比べて高く、投与を中止して 15 週間目に解剖したラットにおいては、15 週間投与して解剖した時点の約 50~60% が維持されている結果であった。さらに脂肪質あたりの PCB 量を求めると、肝ミクロソームあるいは肝臓に特に高い値を認め、PCB が肝臓に特異的に蓄積されていることを示唆した。最近、PCB は肝ミクロソーム薬物代謝酵素系により代謝され、生成した代謝物がミクロソーム、macromolecules に共有結合することを報告したが、今回得られた PCB が肝臓に特異的に残留するという結果は、PCB による肝毒性発現という観点から興味深い。

現在までの実験動物を用いた PCB の毒性学的な研究は、細胞壊死を伴う肝臓害作用を認めた報告が多い。最近になって PCB の発癌性についても報告<sup>12)</sup>されている。近年種々化学物質が、肝ミクロソームにより代謝され、生成した代謝物が毒性<sup>13)</sup>あるいは発癌性<sup>14)</sup>を発症することが報告されている。したがって今後 PCB についても、代謝と毒性の関連を追求することが必要になるものと考えられる。

謝辞：病理組織学的女検定において、種々御指導いただいた大阪府立大学農学部望月安教授に感謝いたします。

また本実験に協力された高塚知子嬢ならびに、O 子嬢に感謝いたします。

本論文の要旨は、第 47 回日本薬理学会年会発表 (名古屋、1975) ならびに第 2 回環境汚染物質とそのトキシコロジーシンポジウム (岐阜、1975) において発表された。

## 文 献

- 1) 島田 力、市山田田、田中英良、若上正哉、永田孝子：日薬理誌 72, 955 (1976)

- 2) EVELYN, K. A.: *J. biol. Chem.* **126**, 655 (1938)
- 3) LOWRY, O. H., ROSEBROUGH, N. J., FARR, A. L. and RANDALL, R. J.: *J. biol. Chem.* **193**, 265 (1951)
- 4) L. & J.: *Lab. Invest.* **12**, 431 (1964)
- 5) ZERKOWSKI, P.: *Clin. Chem.* **101**, 451 (1957)
- 6) RAPPAPORT, F.: *Klin. Wschr.* **16**, 1190 (1937)
- 7) KIND, P. R. N. and KING, E. T.: *J. clin. Path.* **7**, 322 (1954)
- 8) REITMAN, S. and FRANKEL, S.: *Am. J. clin. Path.* **28**, 56 (1957)
- 9) GOLDBERG, J. A. and RYDBERG, A. M.: *Cancer* **11**, 283 (1958)
- 10) WILLIAMS, JR., C. H. and KAMIN, H.: *J. biol. Chem.* **237**, 587 (1962)
- 11) KLAUSSEN, C. D. and PLANA, G. L.: *Biochem. Pharmacol.* **10**, 2019 (1969)
- 12) FOCHT, J., LIES, M. and SLOANE-STANLEY, G. H.: *J. biol. Chem.* **226**, 497 (1957)
- 13) BRADSHAW, J. H.: *Lipids and the Steroid Hormones in Clinical Medicine*, Edited by Sunderman, F. W., p. 9, Lippincott, Philadelphia and Montreal (1966)
- 14) CHEN, T. S. and DUBOIS, K. P.: *Toxicol. appl. Pharmacol.* **26**, 501 (1973)
- 15) SUGIURA, K., TANAKA, N., TAKEUCHI, N., TOYODA, M. and GOTO, M.: *Chemosphere* **1**, 31 (1976)
- 16) BURR, V. W., KIMBROUGH, R. D., VILLANUEVA, E. C., JENNINGS, R. W., LINDER, R. E. and SOVOCOD, W.: *Arch. Environ. Health* **29**, 301 (1974)
- 17) SHIMADA, T.: *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **16**, 25 (1976)
- 18) KIMBROUGH, R. D.: *CRC Crit. Rev. Toxicol.* **3**, 445 (1974)
- 19) ITO, N., NAGASAKI, H., ARAI, M., MAKIURA, S., SUGIYAMA, S. and HIRAO, K.: *J. Natl. Cancer Inst.* **51**, 1637 (1973)
- 20) KIMBROUGH, R. D. and LINDER, R. E.: *J. Natl. Cancer Inst.* **53**, 547 (1974)
- 21) KIMBROUGH, R. D., SQUIRE, R. A., LINDER, R. E., STRANDBERG, J. D., MONTALI, R. J. and BURSE, V. W.: *J. Natl. Cancer Inst.* **55**, 1453 (1975)
- 22) GILLETTE, J. R., MITCHELL, J. R. and BRODIE, B. B.: *A. Rev. Pharmacol.* **14**, 139 (1974)
- 23) MILLER, J. A.: *Cancer Res.* **30**, 559 (1970)
- 24) HEIDERBERGER, C.: *A. Rev. Biochem.* **44**, 79 (1975)

**Abstract**—Tsutomu SHIMADA, Yoshiaki NUNOURA, Eiryō KITANAKA, Shozo IWAGAMI and Yasuko MIZUTA (Osaka Prefectural Institute of Public Health, Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537, Japan). Recovery from toxicological and biochemical effects of rats intoxicated with polychlorinated biphenyls. *Folia pharmacol. japon.* **73**, 887–894 (1977).

Kanechlor-500 (KC-500, a polychlorinated biphenyl mixture containing 55% chlorine) was administered to rats at a dose level of 1, 10 and 100 mg/kg, twice a week for 15 weeks. At 15 weeks, the rats were sacrificed to determine toxicological effects and to analyze polychlorinated biphenyl (PCB) residues in tissues. In other groups, rats were sacrificed 15 weeks after discontinuation of the treatment. During the administration period, the enhancing effect of liver microsomal drug-metabolizing enzymes by KC-500 was more evident than the hematological and serum biochemical alterations. Histopathology of the liver included degeneration of liver cells, single cell necrosis, and lipofuscin accumulation in cytoplasm, and such was dose dependent. After cessation of the KC-500 treatment, several parameters reverted toward control values particularly in animals given lower doses. The order of the PCB levels in tissues analyzed by gas-chromatography was adipose tissue > liver > kidney > blood. Following a recovery period of 15 weeks the residue levels in adipose tissue and liver were 40–60% and 50–60% of those observed after 15 weeks treatment period to KC-500, respectively. Furthermore, storage levels of PCB in adipose tissue decreased more rapidly following discontinuation of administration of the low dose levels as compared to those given the highest dose. From the findings in the gas-chromatographic analyses, it is likely that some of the components are metabolized more rapidly than others when the activity of liver microsomal drug-metabolizing enzymes is enhanced by KC-500 itself.