

氏名	八木典子 やぎのりこ
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第554号
学位授与の日付	昭和55年5月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科社会医学系専攻
学位論文題目	PCBの生体に及ぼす影響に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 佐野晴洋 教授 糸川嘉則 教授 濱島義博

論文内容の要旨

昭和43年北九州市において PCB の混入した食用油を食した1000人以上の人が PCB 中毒になるという、いわゆる“油症”事件が発生した。その中毒症状は多様であり PCB 中毒の複雑性を示している。この中でも生体色素の異常沈着と脂質代謝の異常は PCB 中毒の特に顕著な症状であると考えられる。

申請者は動物実験により PCB 中毒におけるこの二種の異常の発生機構を解明するため研究を行った。

I. PCB 中毒動物の生体色素産生機構の解明に関する研究

市販飼料と合成飼料で各々飼育したマウスに PCB を与えると市販飼料飼育のマウスの方が LD₅₀ が低く PCB の毒性が強く現われ、肝臓には黒褐色色素の沈着が認められた。一方、合成飼料飼育マウスには色素沈着は認められなかった。このように、飼料の違いにより PCB 中毒による色素産生及び毒性の発現の程度に差があることが明らかとなったのでラットを用いて詳細な研究を行った。

初体重150g前後のウィスター系雄ラットを4群に分け市販飼料、合成飼料、市販飼料+PCB(KC-500)500 ppm、合成飼料+PCB(KC-500)500 ppm の4種類の飼料を与えて30日間飼育した後失血死させて各臓器を摘出し、特に著明な変化のあった肝臓について検索を行った。摘出した肝臓の外見的所見は PCB 投与の肝臓がいずれも肥大しており、合成飼料に PCB を添加した群の肝臓は黄白色の脂肪肝状になっているのに対し、市販飼料に PCB を添加した群では肝臓に黒褐色の色素沈着が認められた。合成飼料及び市販飼料の脂質を分析した結果、後者は不飽和脂肪酸が多く、V.E 量が少なかった。そして黒褐色色素の沈着した群で肝臓中の不飽和脂肪酸量は飼料及び PCB の影響により著しく増加していた。

組織学的には PCB 投与群の肝臓は個々の細胞が大きくなっており、脂肪染色により脂肪沈着が認められた。そして、合成飼料に PCB を添加した群では脂肪粒が巨大で肝臓全体に脂肪滴が散在していたのに対し、市販飼料に PCB を添加した群では黒褐色の色素部分が脂肪染色されており、脂肪粒が微細で中心性脂肪肝の像を呈した。前者の脂肪粒は有機溶剤に溶出されたが、後者は溶出されなかったため後者の脂肪粒中には脂肪の酸化物等の有機溶剤に難溶性な脂肪が多く存在していることが推測された。そこで後者の脂肪性の生体色素の特性について17種類の組織化学的方法を用いて詳細に検討した結果、この色素は

Lipoprotein が酸化されて生成する ceroid 色素であることを同定することができた。すなわち、PCB が脂質の酸化を促進させる作用を有することを明らかにした。

II. PCB 中毒動物の脂質代謝に関する研究

脂質代謝に関しては各脂質の動態をみるのが機構を解明する上に有効であると考え、生化学的に検討を加えた。

PCB 投与及び対照ラットについて血中及び肝臓中の各種脂質の定量及び *in vivo*, *in vitro* の系における acetate ^{14}C , glucose ^{14}C からの肝臓中各種脂質への取込実験を行った。その結果、PCB 投与群で血中及び肝臓中の cholesterol 量が上昇しており、acetate ^{14}C , glucose ^{14}C とも特に肝臓 cholesterol 分画への取込みが上昇していた。このことから、glucose より肝臓 cholesterol への合成が促進されていることが解明された。

又、血清中 HDL-cholesterol 量を測定した結果、PCB 投与により上昇が認められた。すなわち、PCB 中毒における脂質代謝の異常の主体は cholesterol 合成系の異常であることを明らかにした。

申請者は PCB 投与により肝臓及び血中のビタミン B_1 が低下する事実も明らかにした。

論文審査の結果の要旨

PCB 中毒症状として生体色素の異常沈着と脂質代謝の異常は特に顕著である。著者は動物実験によりこの2種の異常の発生機構を解明するための研究を行った。

市販飼料及び合成飼料の2種の飼料に各々 PCB を混じて動物に与え長期間飼育すると、いずれも肝臓が肥大するが、合成飼料に PCB を添加した群の肝臓は黄白色の脂肪肝状になっているのに対し市販飼料に PCB を添加した群では黒褐色の色素沈着が認められた。そこで17種類の組織化学的手法により本色素を同定した結果、この色素は Lipoprotein が酸化されて生ずるセロイド色素であることを解明した。即ち市販飼料中には不飽和脂肪酸が多く、この影響で肝臓中不飽和脂肪酸も増加し脂肪の酸化を生じやすい状態になっており、それに PCB が加わって色素沈着が生じたものと考えられる。又、脂質代謝については *in vivo*, *in vitro* の系において glucose より肝臓 cholesterol への合成が促進されていることを解明した。更に PCB 投与により V. B_1 欠乏が生ずる事実も明らかにした。本研究は PCB 中毒の機構解明に貢献し、公害防止対策を立てる上に寄与するところが多い。

従って、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。