

油症患者における PCB 異性体の特徴的蓄積パターンに影響を与える要因の解析

○平川周作¹, 宮脇崇¹, 堀就英¹, 香月進¹, 平野将司², 岩田久人³, 辻学⁴

(¹ 福岡県保健環境研究所, ² 東海大学, ³ 愛媛大学沿岸環境科学研究センター, ⁴ 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター)

【はじめに】

1968 年, 米ぬか油への PCB やダイオキシン類の混入による油症事件が発生した。現在でも, 油症患者の体内にはこれらの化学物質が高濃度に残留していることが明らかになっている^{1,2)}。また, 油症患者の血液中 PCB は, 一般人と比較して低塩素化 PCB 異性体の存在割合が低く, 高塩素化 PCB 異性体の存在割合が高いことが示されており³⁾, このような油症患者の特徴的な PCB 蓄積パターンは, 体内で誘導されたチトクローム P450(CYP) の働きによって, 一部の PCB 異性体が優先的に代謝されたためと考えられている。本研究では, PCB 異性体の化学特性及び *in silico* によるヒト CYP 分子種と PCB 異性体のドッキング様式のシミュレーションから得られたデータを用い, 油症患者血液中認められる PCB 異性体の特徴的な蓄積パターンに影響を与える因子を解析した。

【方法】

ヒトの血液中から検出される 69 種の PCB 異性体について, オクタノール水分配係数, 分子量, 塩素置換数, *ortho*-, *meta*-, *para*- 位の炭素原子における塩素原子未置換数, 隣接する炭素原子に塩素原子が置換していない組み合わせの位置と数を各 PCB 異性体の化学特性として用い, 主成分分析を実施した。また, CYP の活性中心にあるヘム鉄と基質の代謝標的部位の距離が代謝に関わる重要な因子であるため⁴⁾, *in silico* による 69 PCB 異性体と CYP 7 分子種のドッキング様式のパターンから, ヘム鉄との距離が最短となる標的部位が 5Å 以内は [1], 5Å より大きい場合は [0] としてダミー変数を設定し, *ortho*-, *meta*-, *para*- 位ごとに整理した。油症患者と一般人の PCB 異性体濃度から算出した Yusho/Control ratio [$\text{Log}_2 \text{Yusho patients (each congeners/CB153)/Controls (each congeners/CB153)}$] の値について, 0 未満の異性体は [1], 0 以上は [0] としてダミー変数を設定し, ロジスティック回帰分析を用いて油症患者において代謝または蓄積されやすい PCB 異性体の判別に関与する因子を解析した。

【結果と考察】

PCB 異性体の化学特性について主成分分析を実施した結果, 第 1 主成分は分子サイズ・脂溶性の指標, 第 2 主成分は PCB 構造における塩素原子置換部位の指標と考えられた (累積寄与率 84%)。各 PCB 異性体における主成分得点と Yusho/Control ratio を対比した結果, 分子サイズ・脂溶性が大きいもの, 同程度の分子サイズ・脂溶性の異性体でも *meta*-, *para*- 位の塩素原子置換数が多い異性体ほど油症患者で代謝されにくく蓄積しやすい傾向が示された。また, Yusho/Control ratio に基づいて分類した油症患者において代謝または蓄積されやすい異性体の判別に関与する因子を解析した結果, CYP1A1 による *meta*- 位 (オッズ比 4.1, $p < 0.05$), CYP2A6 による *meta*- 位 (オッズ比 3.9, $p < 0.05$), CYP1A1 による *ortho*- 位 (オッズ比 0.12, $p < 0.05$) を標的とした代謝能の差が抽出された (正答率 78%)。

【謝辞】

本研究の一部は, 厚生労働科学研究費補助金及び文部科学省共同利用・共同研究拠点プログラム「化学汚染・沿岸環境研究拠点 (LaMer)」の助成により実施しました。

【参考文献】

¹⁾ Miyawaki *et al.* (2015), *Fukuoka Acta Med.*, 106, 160-167. ²⁾ 堀ら (2019), *福岡医誌*, 110, 61-66. ³⁾ Hirakawa *et al.* (2018), *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 25, 16455-16463. ⁴⁾ de Graaf *et al.* (2006), *J. Med. Chem.*, 49, 2417-2430.

Analysis of factors affecting the characteristic accumulation patterns of PCB congeners in Yusho patients
Shusaku Hirakawa¹, Takashi Miyawaki¹, Tsuguhide Hori¹, Susumu Katsuki¹, Masashi Hirano², Hisato Iwata³, Manabu Tsuji⁴ (¹Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences, ²Tokai University, ³Center for Marine Environmental Studies (CMES), Ehime University, ⁴Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyusyu University Hospital)