

体の中にたまるものと
外に出て行くもの

山添 康

物質の体内移動（動態）

入る ⇨ 貯める ⇨ 出す

消化管
(小腸・胃)

全身
(臓器・血管)

腸管(糞)
腎臓(尿)

肺(吸気)

呼気

皮膚

汗

栄養物と異物の動態と体内処理

栄養物

消化管からの吸収と炭酸ガス(呼吸)、水(腎・呼吸)そして窒素処理(尿酸)でバランスを保っている

．．．元の構造に依存しない。

異物

主に消化管からの吸収と2つの排泄系路、肝→胆管→腸管→糞および循環血流→腎→膀胱→尿への排泄によって処理している

．．．元の構造に影響される。

栄養物と異物の動態と体内処理2

- 栄養物は小分子(炭酸ガス、水、尿酸)に集約されて排泄される。
- 異物は、一部の構造が変換され、水溶性になって腎から濾過、あるいは水溶性基が付加された後、肝臓から胆管へ運ばれ、腸管に排泄される。
- 栄養物および異物由来の多様な代謝物の構造に適応した代謝酵素や輸送タンパク(トランスポーター)がエネルギーを使って処理している。

疑問

- どのような物質が貯まりやすいのか？
- 貯まるとどんな問題を起こすのか？
- 物質ごとに貯まる場所が違うのはなぜか？
- 物質が出てゆく場所（尿・糞）の違いを決めている原因はなに？

貯まりやすい原因

- 消化管から吸収されやすい
- 血流から組織に移動しやすい
- 身体から出てゆくのに構造変換が必要
- 身体の構造変換能力では“ゆっくり”でしか処理できない構造を持つ物質
- 摂取量が多い
- 肝・腎機能が低下している

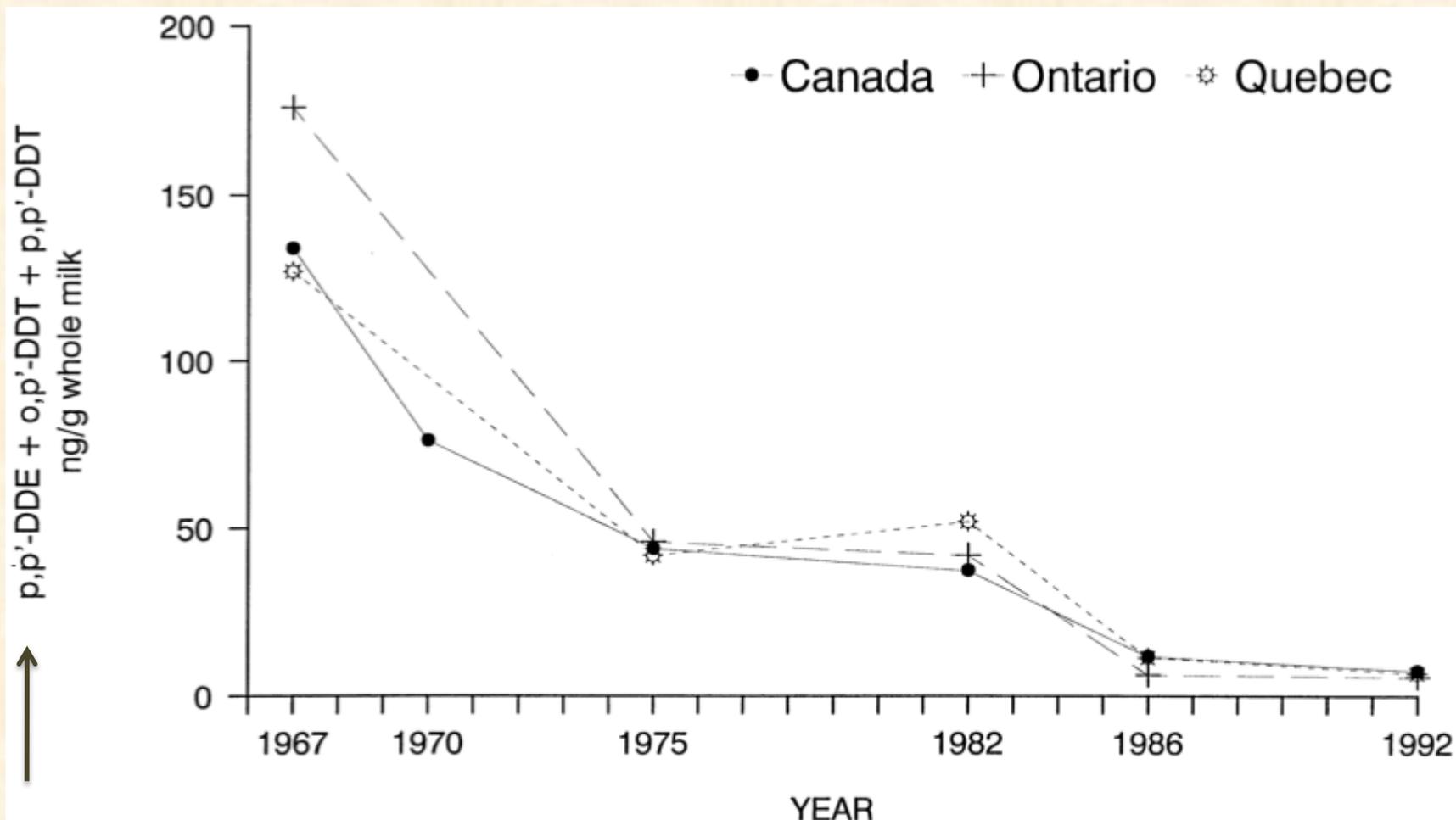
長期貯留の影響

- 異物の中には全身に分布した後、再分布され難く、到達した組織にとどまる(蓄積)。
- 蓄積は慢性的に現れる健康影響の原因となることがある。
- また出産や短期間内の著しい体重減少では蓄積部位からの移動(母乳や血液への移行)がおこる。これによって健康影響が出る可能性がある。

環境影響を示す物質

- 残留性有機汚染物質 (Persistent Organic Pollutants, **POPs**)
- 難分解性、高蓄積性、長距離移動性、有害性 (人の健康・生態系)
- DDT, DDE, PCBs, PBBs, HCBなどの有機ハロゲン化合物
- 体内に入ると肝臓、脂肪、副腎、皮膚等に貯まる
- 半減期は5-10年 (DDT, TCDD)

母乳中DDT比含量の経年変化

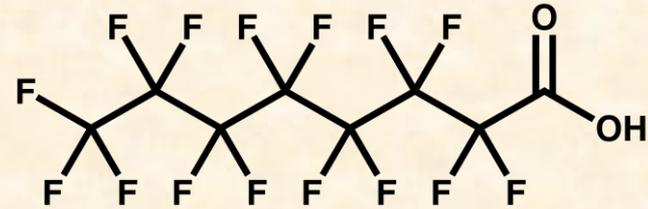


塩素原子の結合部位の違いで生じる異性体の混合物

DDT Registration discontinued in 1972 in the United States, and in 1985 in Canada.

Arch. Environ. Contam. Toxicol. 35, 702-710 (1998)

パーフルオロオクタン酸(PFOA)の 特性



- 化学的に安定で、強い酸性を示す。
- DDTとは違い、脂肪への蓄積は少ない。
- しかしほとんど代謝を受けない。つまり肝臓や血液に留まる。
- 実験動物への投与で、生殖毒性、肝への作用が比較的低用量で現れる。

パーフルオロオクタン酸の半減期

Reported values for elimination $T_{1/2}$ of perfluorooctanoate in various species

Species	Sex	Dose form	Observed $T_{1/2}$ (days)	<i>N</i>	Reference
Rat	Male	Oral	5	3	Gibson and Johnson (1979)
Rat	Male	Inhalation	5–7	4–5/group	Kennedy et al. (1986)
Rat	Male	Dermal	5–7	5/group	Kennedy (1985)
Rat	Male	Oral	9 (liver)	6	Ylinen et al. (1990)
Rat	Male	Oral	6–8	4	Kemper (2003)
Rat	Male	i.p.	15	4	Vanden Heuvel et al. (1991)
Rat	Male	i.v.	5.6	3	Ohmori et al. (2003)
Rat	Pregnant female	Oral (GD 8-9)	<0.5	4	Gibson and Johnson (1983)
Rat	Female	Oral	<0.5	2	Gibson and Johnson (1983)
Rat	Female	Oral	0.13–0.67	4	Kemper (2003)
Rat	Female	Oral	2.5 (liver)	6	Ylinen et al. (1990)
Rat	Female	i.p.	<1	4	Vanden Heuvel et al. (1991)
Rat	Female	i.v.	0.08	3	Ohmori et al. (2003)
Dog	Male	i.v.	20 and 23	2	Hanhijärvi et al. (1988)
Dog	Female	i.v.	8–13	2	Hanhijärvi et al. (1988)
Monkey	Male	i.v.	21	3	Noker (2003)
Monkey	Female	i.v.	33	3	Noker (2003)
Retired workers	Male	Occupational exposure	1600 ± 1300	9	Burriss et al. (2002)

ヒトは実験動物に比べ非常に長い。
ラットでは著しい性差(半減期 雄>雌)

Table 3: Tissue distribution of ^{14}C -radioactivity from both sexes of rats, mice, hamsters, and rabbits dosed with ^{14}C -labeled APFO.^a

Sample	μg Equivalent per g (mL) wet weight ^b							
	Rat		Mouse		Hamster		Rabbit	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Blood	23.5	<0.1	13.8	10.1	0.1	8.8	<0.1	0.1
Liver	40.0	<0.1	43.2	45.3	0.3	7.3	0.1	1.5
Kidneys	24.0	<0.1	2.9 ^c	2.2 ^c	0.2	7.1	0.1	0.4
Lungs	8.7	<0.1	1.4 ^c	1.3 ^c	<0.1	3.8	<0.1	0.1
Heart	6.4	<0.1	1.2 ^c	0.6 ^c	<0.1	2.9	<0.1	<0.1
Skin	4.8	<0.01	3.5	0.2	<0.1	3.4	<0.1	<0.1
Testes	3.2	—	0.9 ^c	—	<0.1	—	<0.1	—
Muscle	1.9	<0.1	1.1	0.5	<0.1	0.9	<0.1	<0.1
Fat	1.7	<0.1	1.6	1.3	<0.1	1.5	<0.1	<0.1
Brain	0.6	<0.1	0.2 ^c	0.8 ^c	<0.1	0.3	<0.1	<0.1

^aThe rabbits were sacrificed 168 h after dosing; all other animals were sacrificed 120 h after dosing.

^bThe μg equivalent calculations were based on the specific activity of ^{14}C -labeled APFO, which was 1.1×10^6 DPM/mg. The μg equivalent per g wet weight could not accurately be determined below 0.1 $\mu\text{g}/\text{g}$.

^cRepresents the μg equivalents for the entire organ.

PFOAの毒性評価

- 生殖毒性、肝への作用が比較的低用量で現れる。
(ラット生殖影響 (29 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 肝肥大 (23 $\mu\text{g}/\text{mL}$),
andラットおよびサル体重(60 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and Leydig 細胞腫瘍(125 $\mu\text{g}/\text{mL}$) in rats.)
- 毒性作用の機序
PPAR α (パーオキシゾーム増殖因子受容体)に結合して脂
脂質関連遺伝子の発現を変化(主に増進)する。フィブラー
ト系薬物と同様に中性脂肪の低下作用を示す。

TABLE III
28-Day Oral Toxicity Study – Albino Rats
Final Sacrifice
Mean Liver Weights and Ratio Data

Group	Dietary Level (ppm)	Organ Weight (g)		Organ/Body Weight Ratio (g/100 g)	
		Males	Females	Males	Females
Control	0.0	12.98	9.29	4.35	4.30
T-I	30.0	17.86*	8.89	6.04	4.24
T-II	100.0	16.44	8.40	6.40	4.13
T-III	300.0	20.82**	10.45	7.95	4.98
T-IV	1000.0	15.79	11.64*	7.87	5.95
T-V	3000.0	12.24	12.49**	8.88**	7.31

*Statistically different from control group ($p < 0.05$).

**Statistically different from control group ($p < 0.01$).

TABLE IV
28-Day Oral Toxicity Study – Albino Mice
Mean Body Weights (grams)

Group and Dietary Level (ppm)	Sex	Week				
		0	1	2	3	4
Control (0)	M	33	34	37	35	40
	F	23	24	25	24	28
T-I (30)	M	33	33	34	32	32
	F	23	24	25	22	21**
T-II (100)	M	33	28*	25**	23**	25**
	F	23	21	18**	16**	17**
T-III (300)	M	33	23**	23**	21**	20**
	F	23	17**	17**	17*	(1)

*Statistically different from control group ($p < 0.05$).

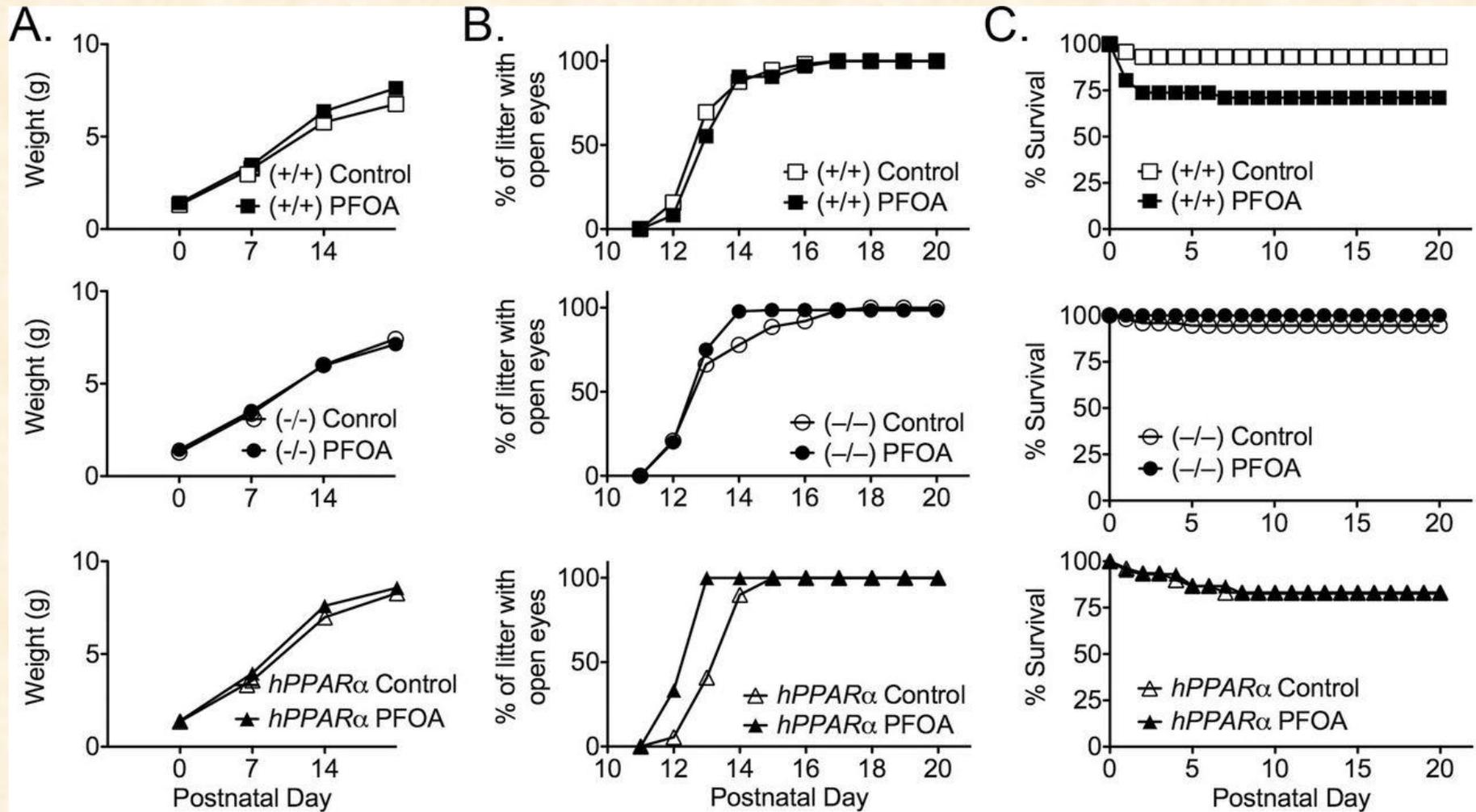
**Statistically different from control group ($p < 0.01$).

(1) All animals died.

PFOAの毒性

アカゲザルへの経口投与では血液系と消化管傷害が経口投与で認められ、消化管については膜表面への作用とされている。

PPAR欠損およびヒト型PPARマウスにおける PFOAの生後発達への影響



ヒトにおける暴露と毒性とのマージン

✎ Margin of exposure (MOE)

従来のNOAEL/ADI手法が適用できない物質の安全性評価を、**benchmark dose (BMD)方法と曝露評価を組み合わせ**て適用する。

用量-作用関係の下方外挿によって得られる点から、健康影響確率を算出する。

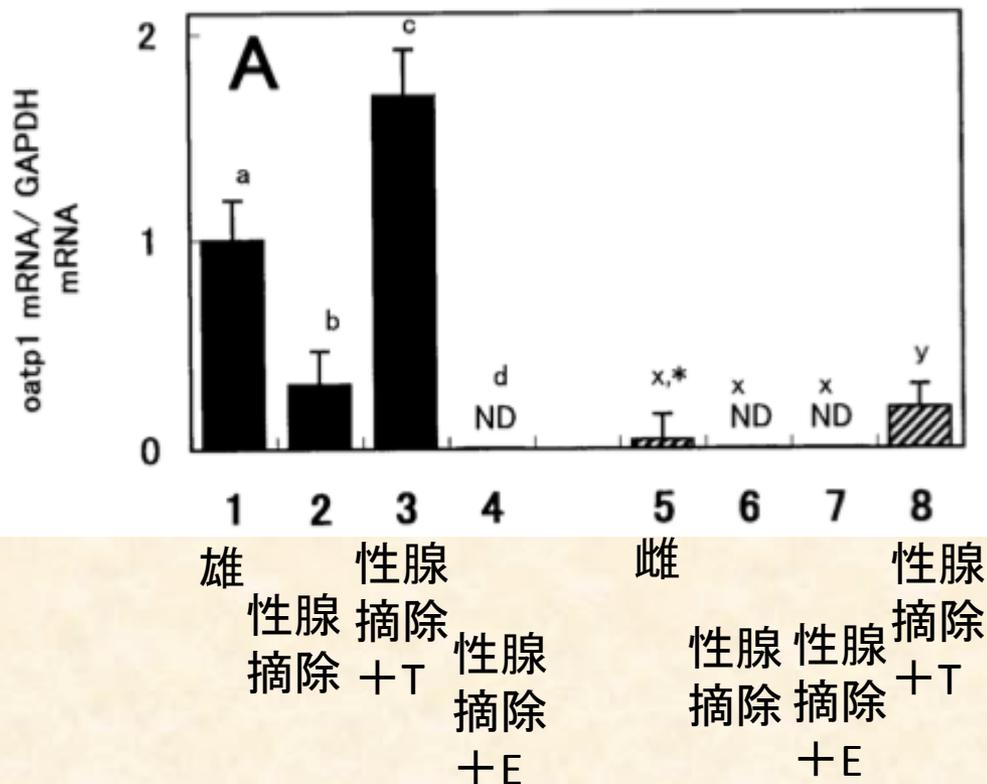
実際には特定BMD(BMDL)と実際の曝露レベルから**定量的指標**であるmargin of exposure (MOE)を算出する。

一般にMOE値が10,000を下回ると何らかの対応を考慮するとされている。

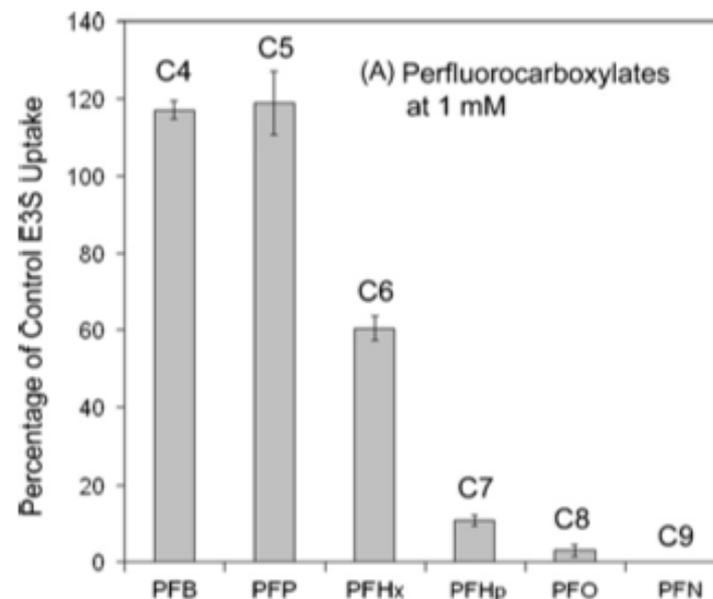
MOE values based on the upper bound 95th percentile percentile population serum PFOA concentration were large, ranging from 1600 (肝重量) to 8900 (Leydig 細胞腫瘍).

ラット腎の再取り込みトランスポーターの性差とPFOA排泄

腎OATP1 mRNA levels

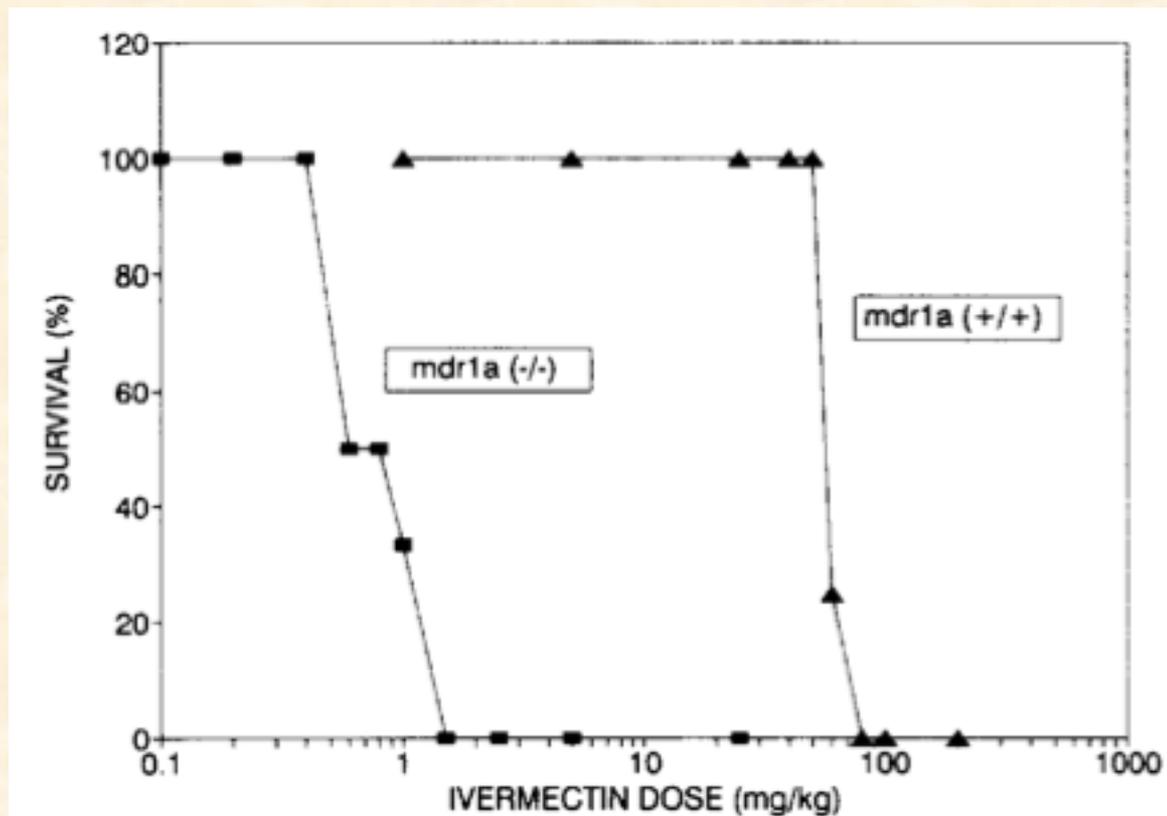


Estrone-3-sulfate (E3S)輸送の阻害能



イベルメクチン 輸送への p糖タンパク (pGP)の関与

Cell 77 491-502 1994



By pure serendipity, we discovered that *mdr1a* (-/-) mice are extremely sensitive to ivermectin, an acaricide and anthelmintic drug. Shortly after we had obtained the first *mdr1a* (-/-) mice, all our mice were sprayed with a dilute solution of ivermectin to treat a mite infestation. This is generally a very safe procedure, even though the mice ingest part of the applied ivermectin by grooming of their coats. At this occasion, however, a number of mice died with paralytic symptoms, and subsequent tail DNA analysis showed that only *mdr1a* (-/-) mice had died, and no (+/+) or (+/-) mice. A systematic toxicity analysis demonstrated that *mdr1a* (-/-) mice are 50- to 100-fold more sensitive to orally administered ivermectin than genetically matched *mdr1a* (+/+) mice.

殺ダニ，駆虫作用

大村智先生

イベルメクチン投与後の組織濃度と P-糖タンパク発現

Tissue Levels of Radioactivity 4 hr Posttreatment in P-Glycoprotein Positive and Negative CF-1 Mice after Oral Administration of [³H]Ivermectin (0.2 mg/kg)

Tissue	P-gp ⁺ ^a	P-gp ⁻ ^b	Ratio (-/+)
Plasma	15 ± 1.8	22 ± 1.6	1.5
Brain	0.9 ± 0.1	19 ± 2.0	21
Small intestine	406 ± 62	621 ± 69	1.5
Ovaries	28 ± 7.3	79 ± 24	2.8
Testes	2.3 ± 0.4	10 ± 0.9	4.3
Gall bladder	121 ± 31	146 ± 16	1.2

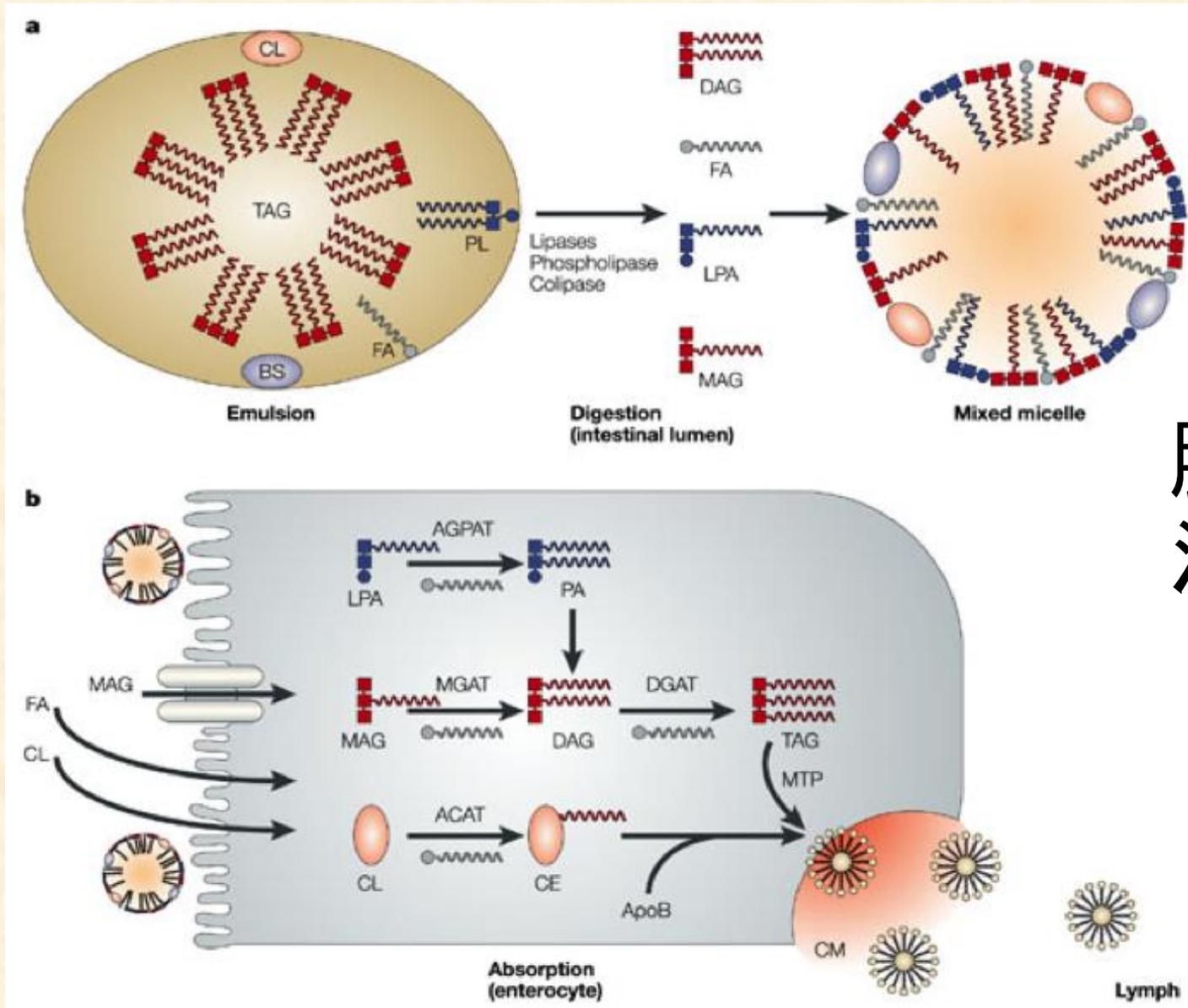
Trans fat ban could save 7,200 lives by 2020, says study.

Gurdian 9/15/2015



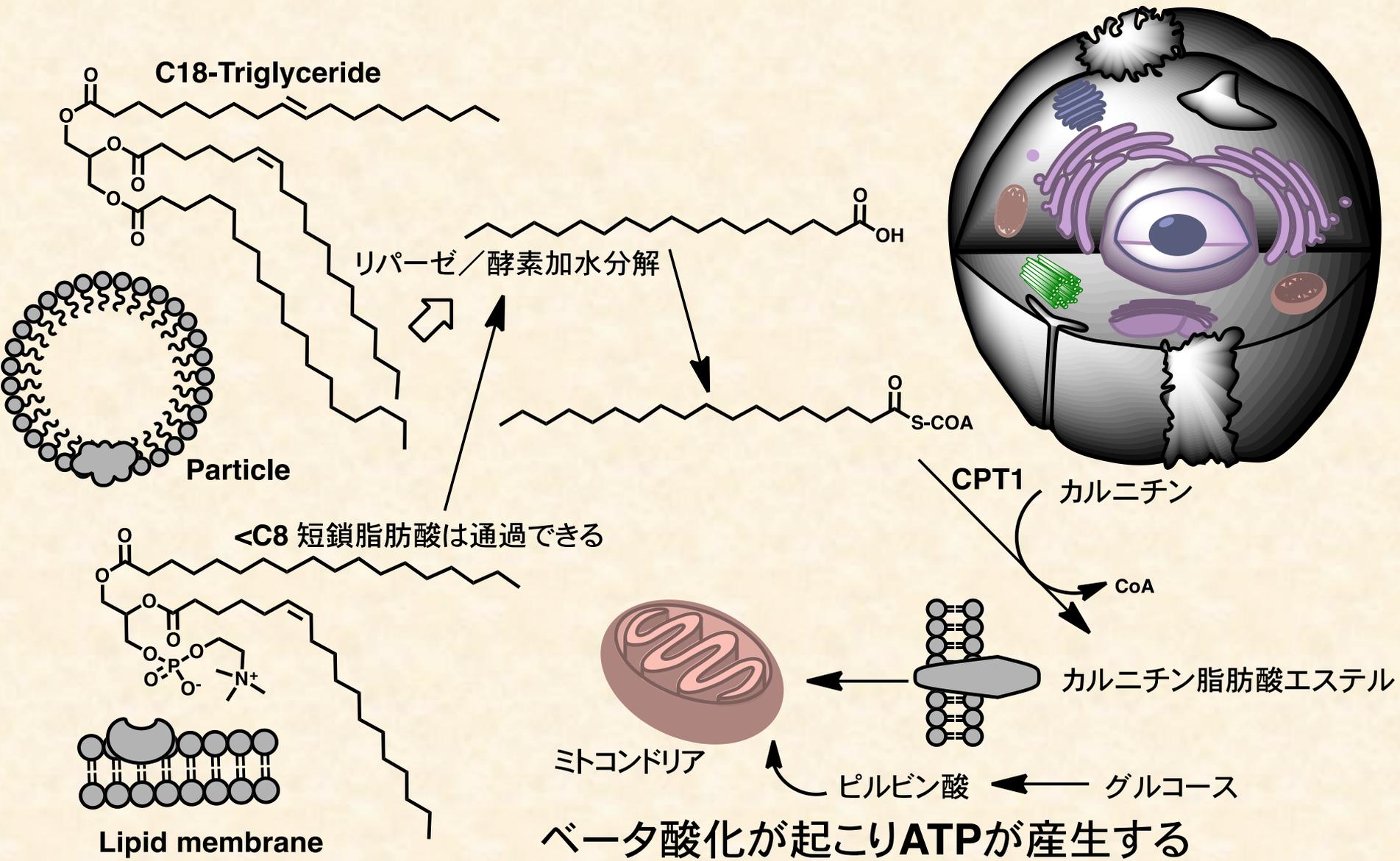
Trans fats are found in some cakes, biscuits and other products.

脂肪酸の体内移動と燃焼まで 1/2



脂質の
消化管
吸収

脂肪酸の体内移動と燃焼まで 2/2

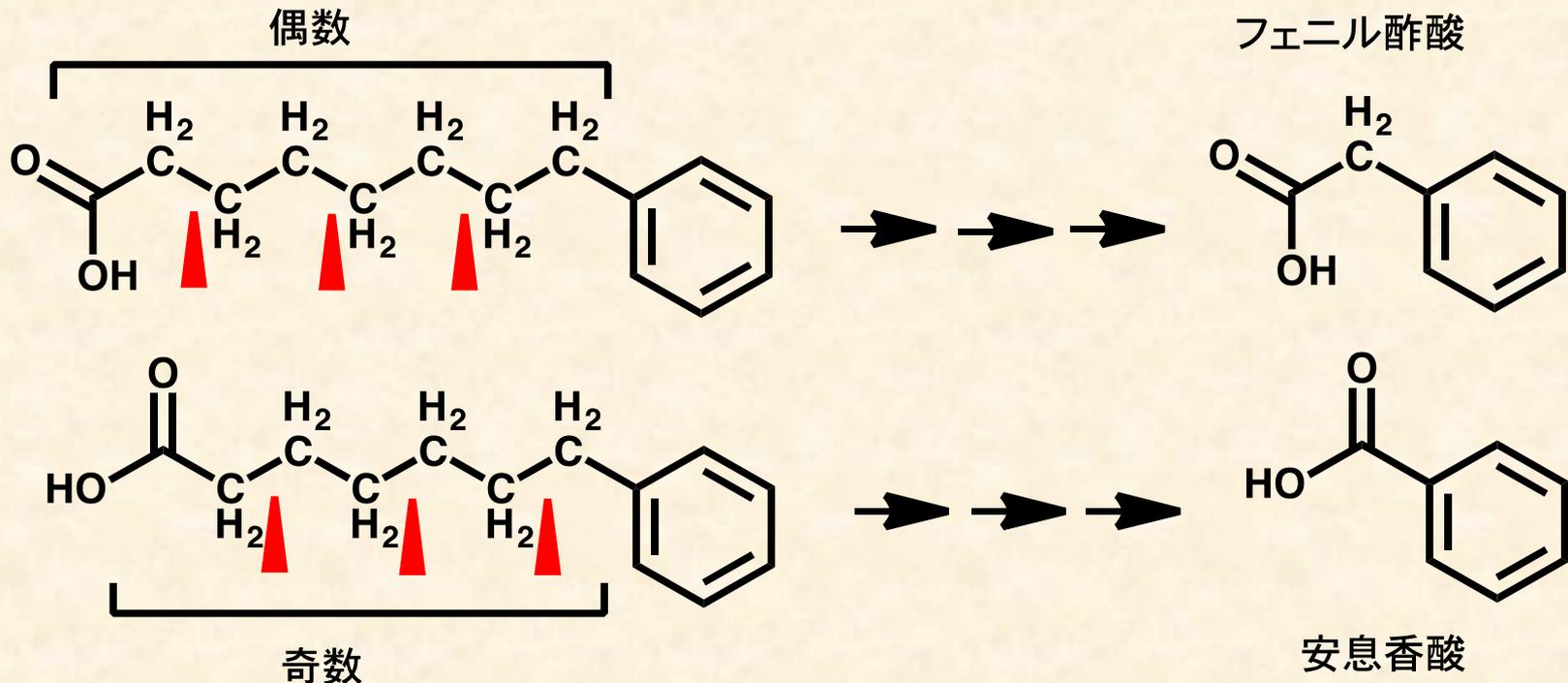


脂肪酸のエネルギー利用

脂肪酸を2炭素単位で切断、すなわちアセチルCoA(酢酸単位)にして、TCAサイクルに送ることでエネルギーを取り出している。

この過程はベータ酸化と呼ばれている

ベンゼン環に偶数の炭素鎖が結合した脂肪酸をイヌに食べさせるとフェニル酢酸が尿に出てくる。



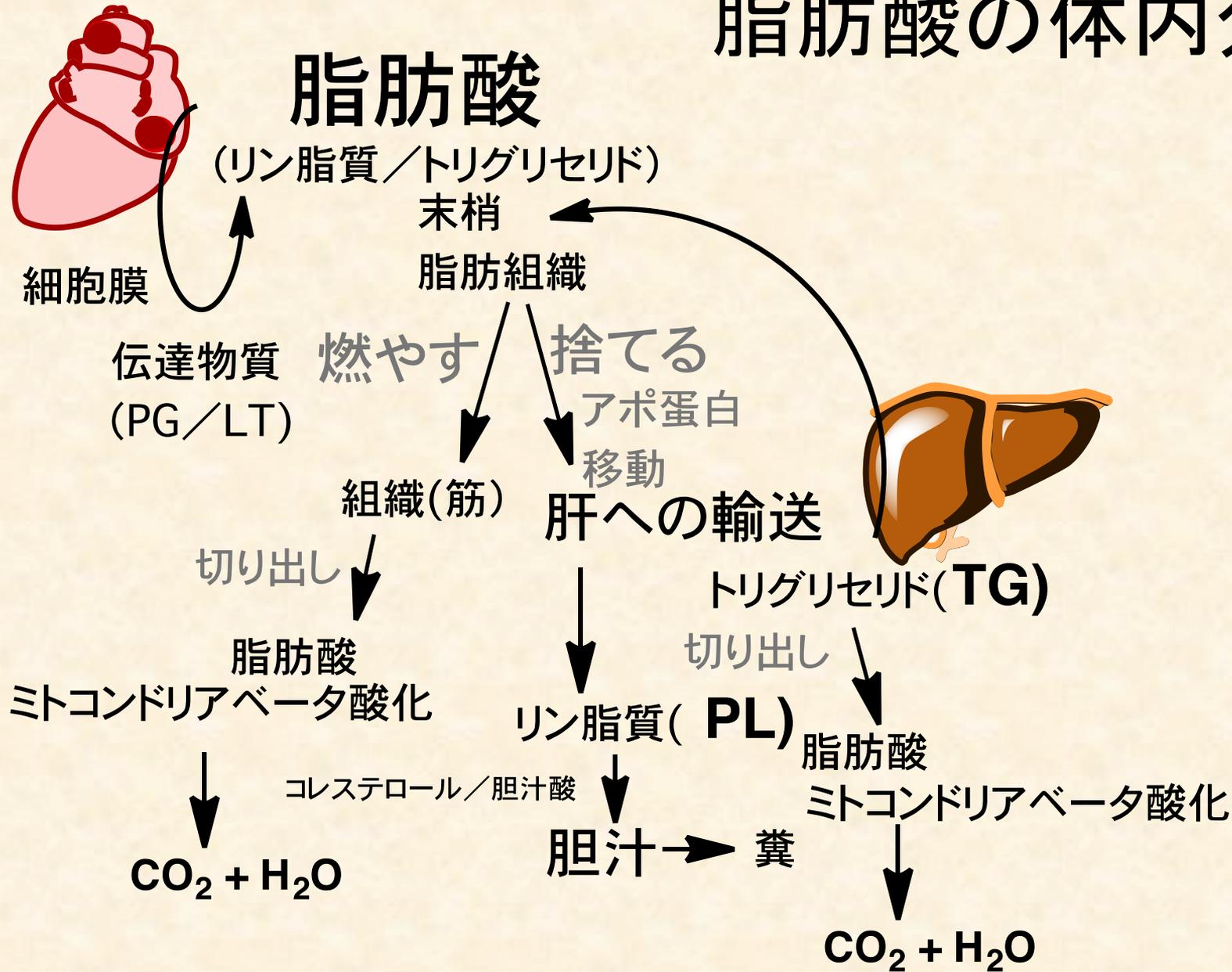
ベンゼン環に奇数の炭素鎖が結合した脂肪酸をイヌに食べさせると安息香酸が尿に出てくる

Knoop, F. (1905) Der Abbau aromatischer Fettsäuren im Tierkörper.

Beitr. Chem. Physiol. Pathol. 6, 150–162.

体内における芳香族脂肪酸の解体

脂肪酸の体内分解



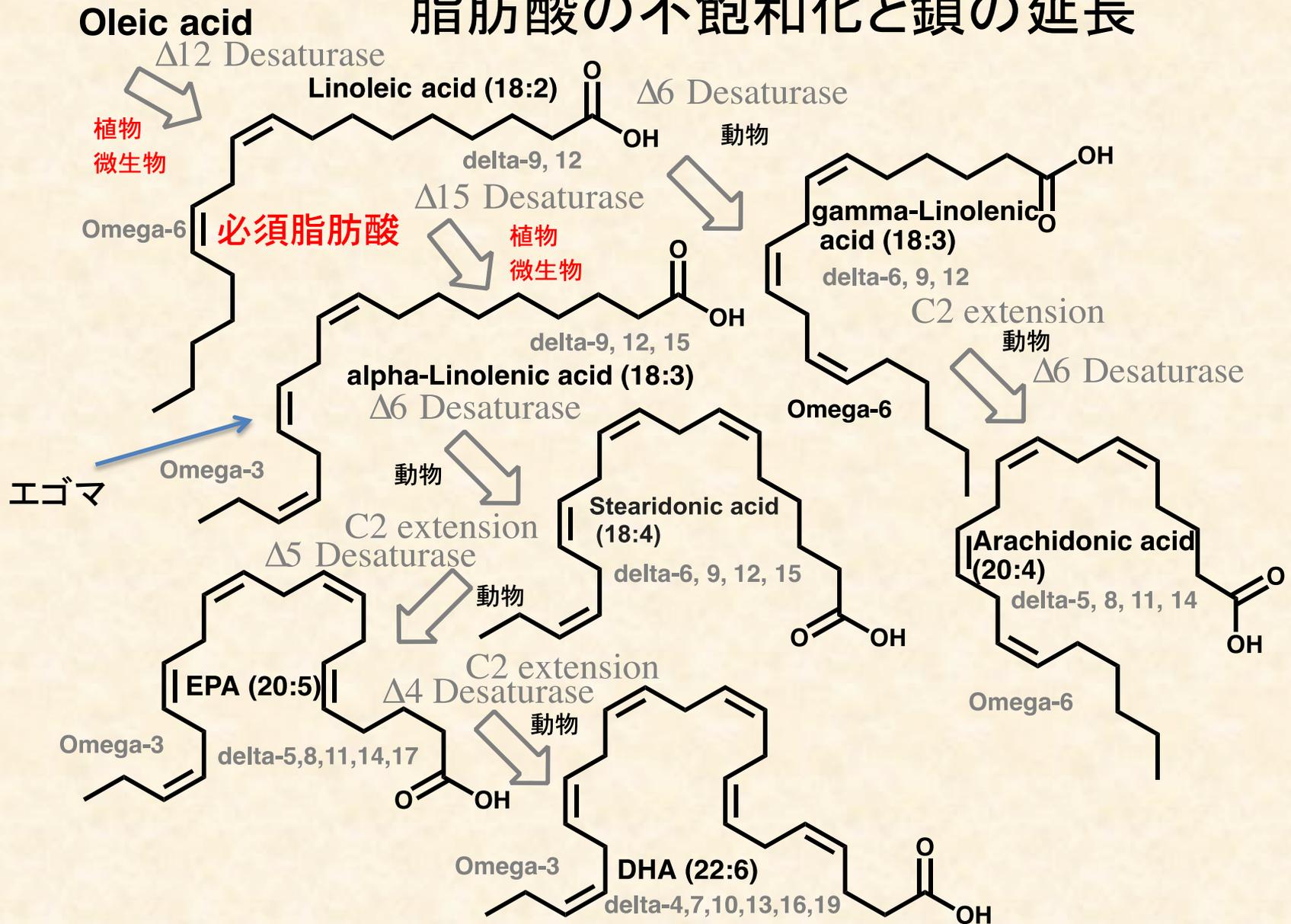
脂肪酸 1/2 (物性)

- カルボン酸(COOH)とアルキル鎖($-(\text{CH}_2)_n-$)で構成される。
- 生体内で、主にトリグリセリドおよび遊離酸の形で含まれ、遊離酸はアルブミンに付加して血中を移動する。
- トリグリセリドはHDL/LDLのようなアポ蛋白粒として移動
- アルキル鎖中に不飽和部を含むものは不飽和脂肪酸と呼び通常シス配位を取る。
- 生体はパルミチン酸(C16:0)から合成するか、外部から直接摂取したステアリン酸(C18:0)を不飽和化することによってオレイン酸(C18:1 Δ 9)を合成する。
- Δ 9不飽和化酵素はすべてのヒト細胞に分布している。

脂肪酸 2/2 (不飽和化の必要性)

- 融点 69.9°C のステアリン酸が融点 16.3°C のオレイン酸に変換されることにより、体温下での脂肪酸又は脂肪としての液状性を保つ。
- 不飽和脂質の水素添加反応で、トランス配置の非共役二重結合を含む脂肪酸(いわゆるトランス脂肪酸)が生成する。
- 反すう動物の消化管に住む微生物は、異性化で少量のトランス脂肪酸を生成する。
- ヒトを含む動物は $\Delta 12$ および $\Delta 15$ 不飽和化酵素を欠くため、リノール酸とリノレン酸を必須栄養素として摂取する。
- ヒト(動物)はC18脂肪酸の末端側不飽和化(ex.リノール酸)と不飽和C2単位の酸側延長(ex.EPA/DHA)で必要な脂肪酸類を合成する。
- トランス脂肪酸のエラディック酸(C18:1 t $\Delta 9$)及びヴァクセン酸(C18:1 t $\Delta 11$)の融点は 45°C および 44°C
- エラディック酸は $\Delta 9$ 不飽和化酵素が働かず、流動性の高い多価不飽和脂肪酸に変わらない。

脂肪酸の不飽和化と鎖の延長



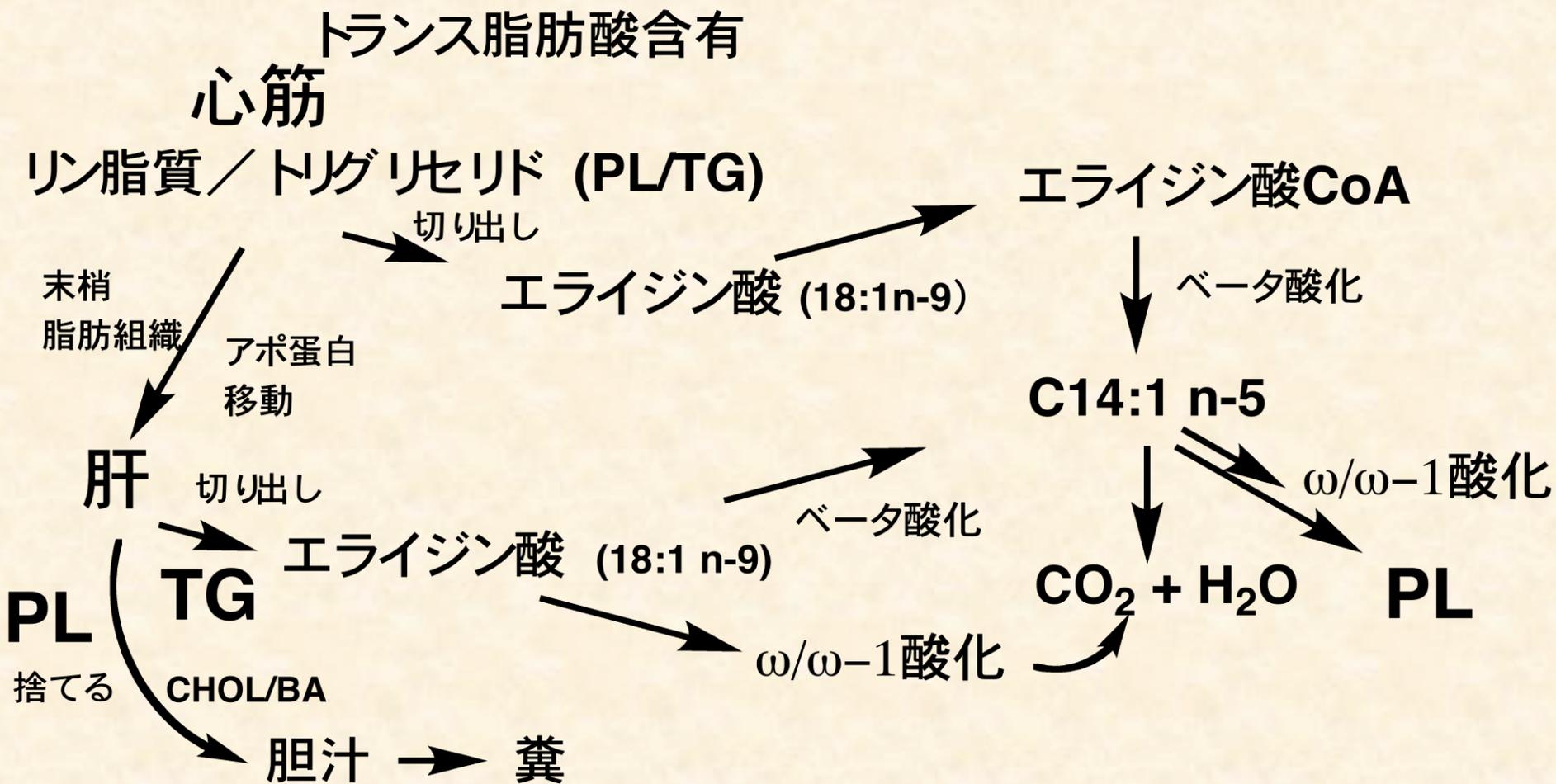
構造の柔軟性(神経樹状突起)や膜の流動性(赤血球)は、不飽和脂質の比率と関連

トランス脂肪酸の生成

- 植物油（常温で液状）の化学的な水素添加で飽和脂肪酸（固体状）を作る際、一部が孤立のトランス配位の2重結合を含むトランス脂肪酸が生成する。
- 反すう動物の消化管には不飽和脂肪酸を還元する菌が生息しており、一部はリノール酸をヴァクセン酸に変換する。

Butyrivibrio fibrisolvens, a common rumen bacterium, is capable of hydrogenating linoleic acid to octadecenoic acid but not to stearic acid. J Bacteriol. 1964;88:1056-64.

トランス脂肪酸(エライジン酸)の体内分解



相対速度から見ると共役不飽和脂肪酸 > 飽和脂肪酸 > トランス脂肪酸の順に利用される。
酸化処理にはβ酸化に加えてオメガ酸化が必要

レッドミート、食肉加工品と 大腸癌リスクの懸念について

- IARC 2015 Carcinogenicity of consumption of red and processed meat
- 疫学研究結果に基づいて食肉（レッドミート）の摂取は、ヒトにおいて大腸癌の発症リスクと関連する。
- ソーセージ等の食肉加工品摂取と大腸癌の発症リスクには明確な関連性がある。

発がん物質の体内生成

亜硝酸摂取と N-ニトロソ物質 の糞中排泄

The term apparent total N-nitroso compounds(ATNC*) is used to describe the substances measured by this technique since the method (chemical denitrosation with HBr) may be susceptible to false positive responses from S-nitrothiols(SNO) and nitrolic acid.

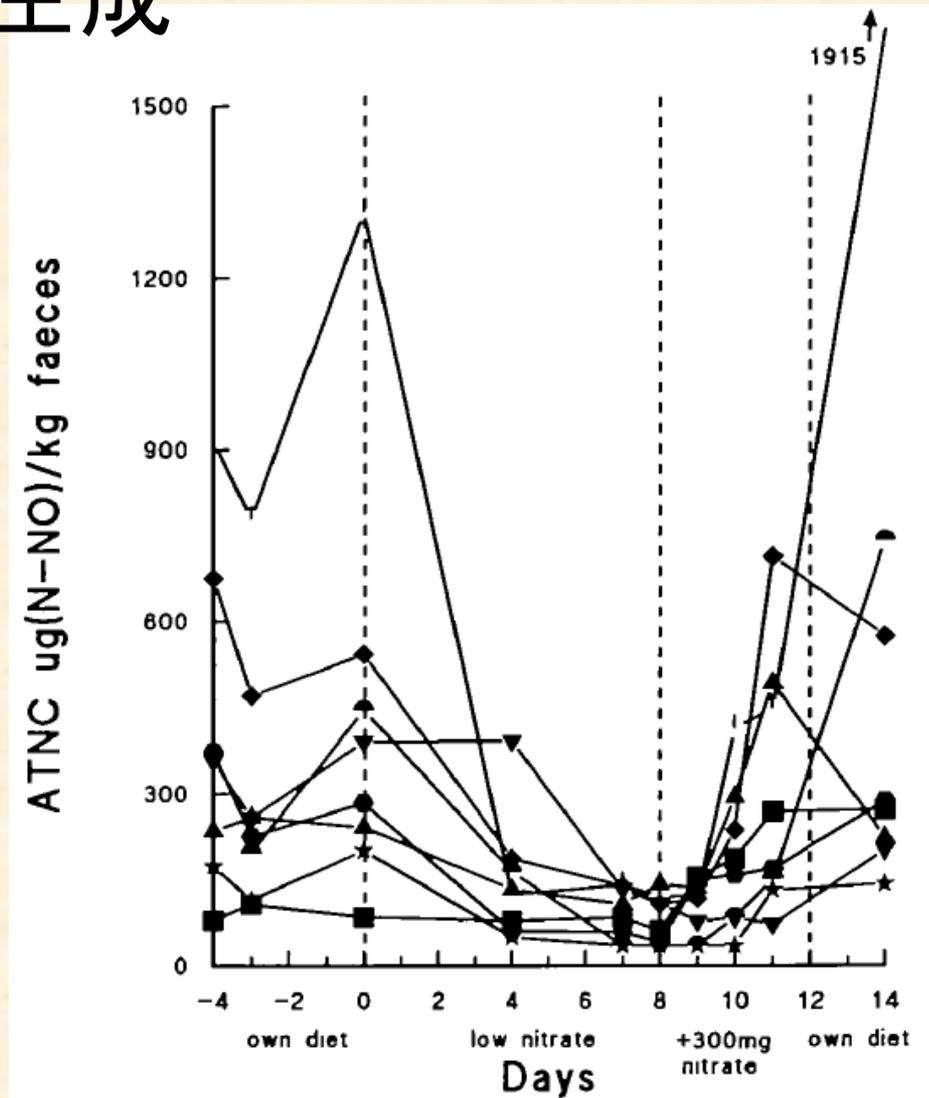


Fig. 2. Faecal ATNC concentration in eight individuals: 1 (■), 2 (▲), 3 (▼), 4 (◆), 5 (★), 6 (●), 7 (◐), 8 (◑).

総N-ニトロソ物質および前駆物質の食品中含量

Table 6. Analysis of Water Extracts of Food Products for NOC and NOCP

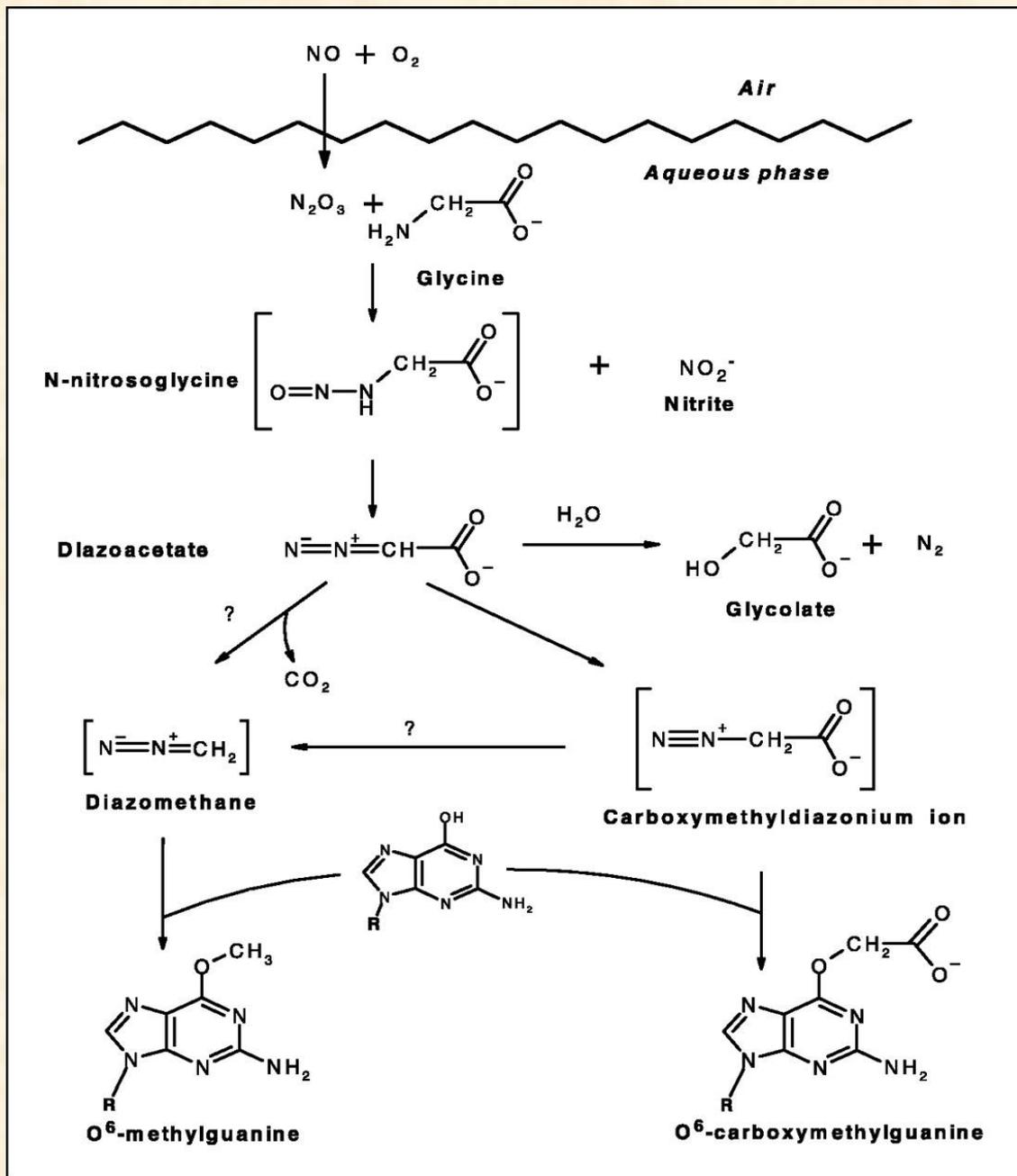
product ^a	origin	no. of samples ^a	results ($\mu\text{mol}/\text{kg}$ or $\mu\text{mol}/\text{L}$ of food)			
			NOC		NOCP	
			mean \pm SD ^b	range	mean \pm SD ^b	range
frankfurter ^c	U.S.A.	9	5.5 \pm 9.3	0.1–20.2	2700 \pm 1800	900–6900
canned corned beef	Argentina and Brazil	2	6.0 \pm 0.9	5.3–6.6	1100 \pm 900	500–1800
summer sausage ^c	U.S.A.	3	3.7 \pm 0.4	3.5–4.2	1300 \pm 400	850–1600
fresh meat ^d	U.S.A.	5	0.5 \pm 0.2	0.3–0.7	660 \pm 210	800–900
fresh rat muscle	– ^e	2	0.3 \pm 0	0.26–0.32	1600 \pm 400	1300–1800
salted, dried fish	China	6	3.9 \pm 2.0	1.8–6.0	6000 \pm 3200	4200–12300
salted, dried fish	South Africa	1	2.0	–	3800	–
smoked, dried herring	U.S.A.	1	20.8	–	6900	–
all salted, dried fish	various	8	5.8 \pm 6.2	1.8–20.8	5800 \pm 2800	3800–12300
fish sauce ^f	China	1	0.6	–	430	–
soy sauce ^f	China	6	0.7 \pm 0.8	0.1–1.0	7100 \pm 3200	400–11000
soy sauce ^f	Japan	1	0.42	–	13000	–
soy sauce ^f	U.S.A.	5	1.4 \pm 1.5	0.1–3.7	7900 \pm 1100	6800–9800
ground bean sauce ^f	China	1	29.6	–	7800	–
other sauces ^{f,g}	U.S.A. and Canada	4	0.4 \pm 0.3	0.1–0.5	3800 \pm 2000	1700–5900
ketchup ^f	U.S.A.	1	0.7	–	950	–
all sauces ^f	–	19	2.7 \pm 7.1	0.1–29.6	6600 \pm 3400	430–13000

^a Each sample was taken from a different brand or type of product. ^b Or individual result. ^c These extracts showed pH values of 6.1–6.5 (frankfurters) and 4.8–4.9 (summer sausage). ^d Three samples of ground beef and one each of ground chicken and pork. ^e –, not relevant or not determined. ^f Results are presented as $\mu\text{mol}/\text{L}$. All other results are presented as $\mu\text{mol}/\text{kg}$. ^g Steak and burger, Worcestershire, teriyaki marinade, and stir-fry sauces.

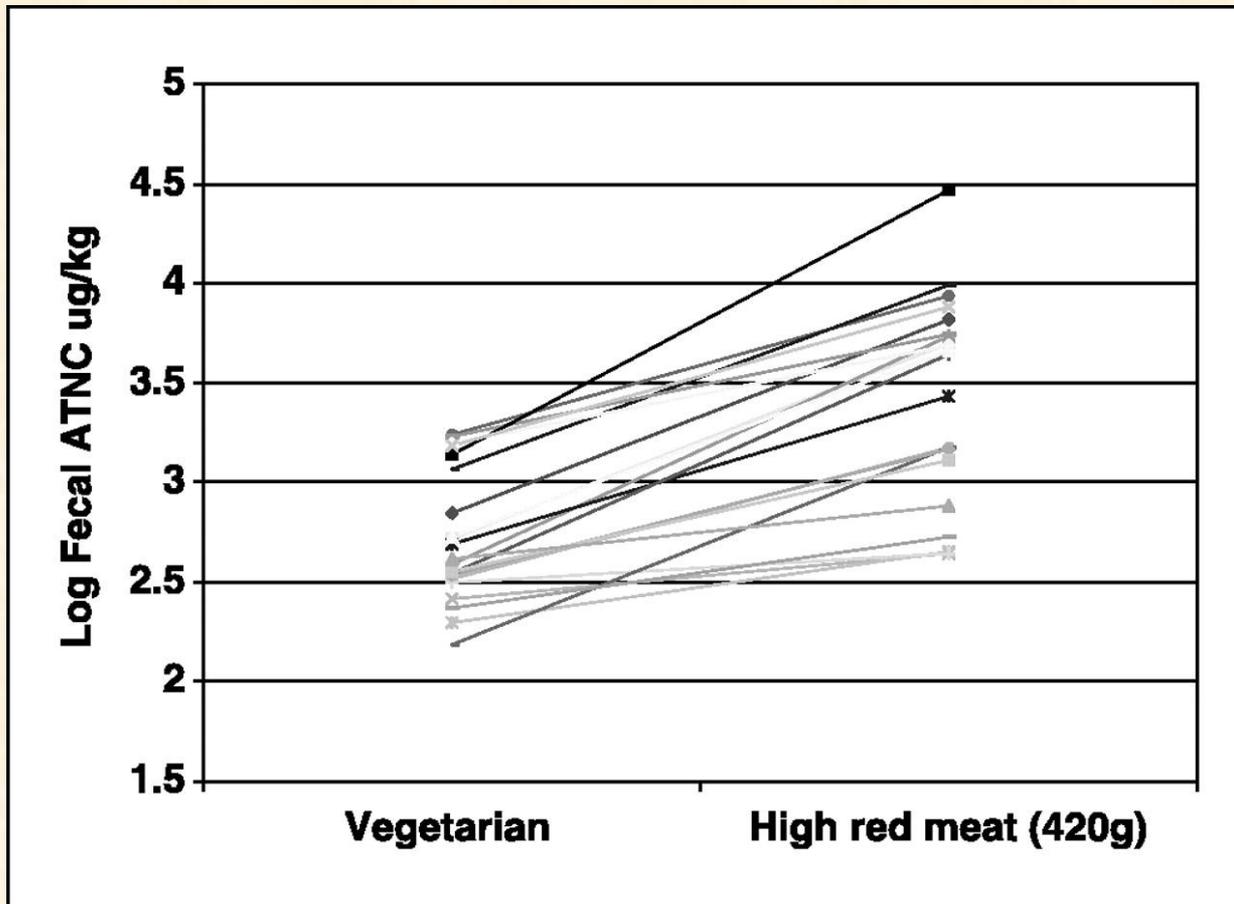
NOC; total N-nitroso compounds, NOCP; NOC precursors like 1-deoxy-1-fructosylvaline

Following Walters' method, NOC were decomposed to NO with refluxing HBr/HCl/HOAc/EtOAc and NO was measured by chemiluminescence. NOC were determined after sulfamic acid treatment to destroy nitrite, and NOCP were determined after treatment with 110 mM nitrite and then sulfamic acid.

グリシンのニトロソ化からO⁶-メチルおよびカルボキシメチルグアニンの生成系路

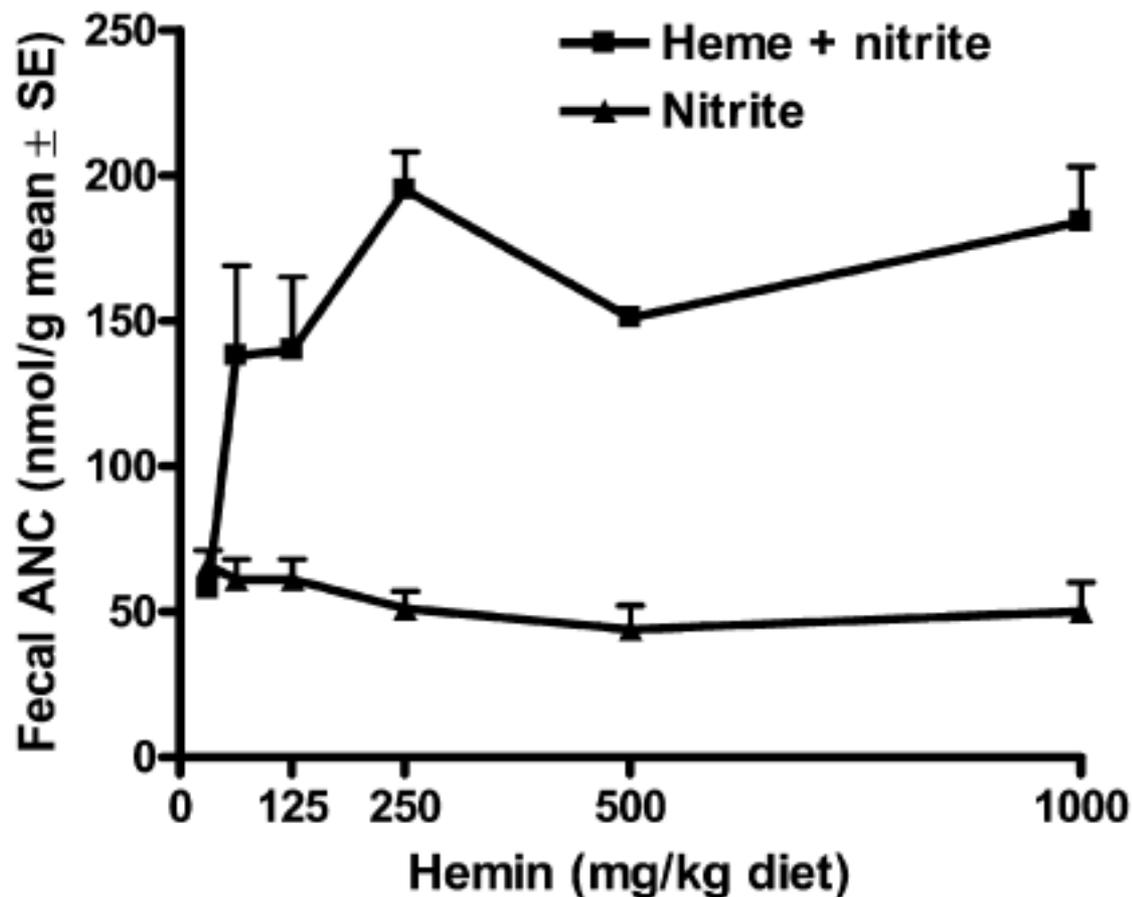


21人の菜食時と肉食(420g)時の糞中 総ニトロサミン濃度



Epithelial cell adhesion moleculeに対する抗体を用いて糞から剥離上皮細胞を回収して分析

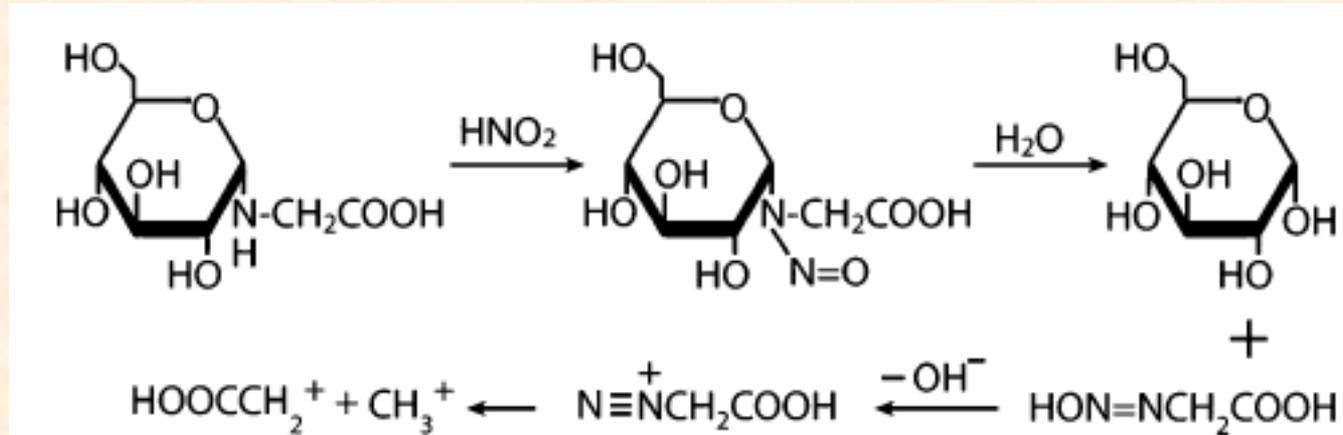
亜硝酸(2g/L)とともにヘミンを餌に添加した時の糞中ANC(HBr法で測定されるニトロサミン)濃度



レッドミートの赤はミオグロビンに由来、ミオグロビンはヘムとグロビンから構成されている。ヘムはNOと配位するとピンクを呈する。このNOがN-ニトロソ前駆物質と反応すると考えられている。

ANC; 総ニトロサミン
ヘミン; 三価の鉄を含むプロトヘムIX

ハンバーガーから見つかったN-ニトロソ前駆体とニトロソ化によるメチルカチオン生成の模式図



J. Agric. Food Chem. 2006, 54, 5679-5687

単一物質としては生体影響が無視できる。しかし同時に食べると健康影響を示す物質が体内で生成する。ただし腸管吸収の可否等の知見は？

Selected diets were given for 100 days to rats pretreated with 1,2-dimethylhydrazine. Colons were scored for preneoplastic lesions: aberrant crypt foci (ACF) and mucin-depleted foci (MDF).

-----A model cured meat, similar to ham stored aerobically, increased the number of preneoplastic lesions, which suggests colon carcinogenesis promotion. Nitrite treatment and oxidation increased this promoting effect, which was linked with increased fecal ATNC level. This study could lead to process modifications to make nonpromoting processed meat.

排泄系路と特性

- **腎臓**から尿

 - 栄養物(グルコースやアミノ酸)は再吸収される。

 - 高濃度の異物の腎通過は腎組織の負担を増加させる。

- **肝臓**から胆管を経て糞

 - 異物の全身暴露を低減

 - コレステロール排泄、アンモニア処理、

 - グリコーゲン蓄積

- **消化管**から排泄

 - 植物ステロール、ダイオキシン、ジギトキシン

- **母乳**

 - 脂溶性物質は特に移行し易い

対応

- 体内での移動の様子は物質ごとに違っており、また個人の処理能力にも影響される。
- すなわち物質の特性と私たちの代謝能力の両方に依存している。
- このことが健康影響の現れ方の個人差に関わっている。
- 栄養不良では代謝・排泄能力が低下する。