

(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

### 論 文 題 目

Quantitative analysis of cresol and its metabolites in biological materials and distribution in rats after oral administration

(生体試料中のクレゾール及びその代謝物の定量分析法と経口投与ラットにおける体内分布)

氏名 森永 泰正 

【目的】日本においてクレゾール中毒は年間十数件の死亡例が報告されており，法医中毒学の分野においては分析，定量値の評価の対象となる化合物である．しかし，クレゾールの詳細な体内動態や臓器分布は十分に検討されていない．そこで臓器・組織中のクレゾール及びその代謝物であるグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体の定量分析法を確立するとともに，ラットにおける体内動態と臓器分布を調べた．

【方法】Wistar系雄性ラットに10倍希釈したクレゾール石鹼液を経口投与し，一定時間経過後心臓血，脳，肺，肝臓，脾臓，腎臓，大腿筋肉，胃内容を採取した．クレゾールの定量分析には高速液体クロマトグラフを用い，蛍光検出器にて検出した．定量分析法の検討には前記試料とクレゾール中毒患者尿を用いた．

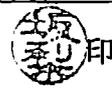
【結果及び考察】ラット臓器中のクレゾール硫酸抱合体の分析において，sulfatase

による加水分解時に内在性の  $\beta$ -glucuronidase が作用していることが判明し、定量分析の際には  $\beta$ -glucuronidase の阻害剤である saccharolactone を分析試料に加えておく必要があった。一方、クレゾールグルクロン酸抱合体の分析に影響を及ぼすものは認められなかった。ラットのクレゾールの非抱合体濃度は肝臓だけでなく、胃に隣接している脾臓でも非常に高かったことから経口投与されたクレゾールは直接、胃や小腸から近接する臓器・組織に拡散するものと推察された。又、血液中と肺中のクレゾールの非抱合体及びグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体濃度の経時変化は良く一致していた。肝臓、脾臓、腎臓中の非抱合体濃度は血液中に非抱合体が検出されなくなっても高濃度で検出されており、クレゾール中毒において肝不全や腎不全を引き起こす一因ではないかと考えられる。血液中の p-クレゾー

ルに対する m-クレゾールの濃度比は非抱合体が 2.2, グルクロン酸抱合体が 0.8, 硫酸抱合体が 3.6 で, いずれも投与したクレゾール石鹼液の 1.6 とは異なっていた. 硫酸抱合体は投与したクレゾール石鹼液と比較して m-クレゾールの割合が多く, グルクロン酸抱合体では p-クレゾールの割合が多かった. 又, 全ての臓器・組織中でも同様の結果が得られたことより, p-クレゾールはグルクロン酸抱合されやすく, m-クレゾールは硫酸抱合されやすいことが判明した. このことがクレゾールの体内動態が異性体により異なる原因と考える. クレゾール中毒症例における血漿中のクレゾールの動態はラットのものに近似しており, 本実験結果はヒトにおけるクレゾール中毒の解析において有用な基礎データとなりうると考える.

(別紙様式第 7 号)

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	* 論文博 第	号	氏 名	森 永 泰 正
論 文 審 査 委 員	平成 16 年 3 月 3 日			
	主査教授	榎 田 真 一 郎		
	副査教授	坂 梨 又 郎		
	副査教授	須 加 原 一 博		
(論文題目) Quantitative analysis of cresol and its metabolites in biological materials and distribution in rats after oral administration				
(論文審査結果の要旨) 上記の論文に関して、その研究に至る背景と目的、研究の内容、研究成果の意義と学術的水準について慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。				
1. 研究の背景と目的 日本においてクレゾール中毒は年間十数件の死亡例が報告されており、法医中毒学の分野においては分析、定量値の評価の対象となる化合物である。しかし、クレゾールの詳細な体内動態や臓器分布は十分に検討されていない。そこで臓器・組織中のクレゾール及びその代謝物であるグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体の定量分析法を確立するとともに、ラットにおける体内動態と臓器分布を調べることを目的として本研究を行った。				
2. 研究内容 Wistar系雄性ラットに5倍希釈したクレゾール石鹼液を経口投与し、一定時間経過後採取した心臓血、脳、肺、肝臓、脾臓、腎臓、大腿筋肉、胃内容とクレゾール中毒患者尿を用いて臓器・組織における定量分析法を検討、確立するととも				

- 備考 1 用紙の規格はA4とし縦にして左横書とすること。  
2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。  
3 \*印は記入しないこと。

に、ラットにおけるクレゾールとその代謝物の体内動態と臓器分布を調べた。ラット臓器中のクレゾール硫酸抱合体の分析において、sulfataseによる加水分解時に内在性の glucuronidase が作用していることが判明し、定量分析の際には glucuronidase の阻害剤である saccharolactone を分析試料に加えておく必要があった。ラットの非抱合体濃度は肝臓だけでなく、脾臓でも高かったことから経口投与されたクレゾールは胃や小腸から近接する臓器・組織に直接拡散することにより体内に分布する経路も存在することが示唆された。又、血液中と肺中のクレゾールの非抱合体及び各抱合体濃度の経時変化は良く一致しており、法医解剖例において血液が採取できない場合の代用試料として、肺が最も適していると考えた。肝臓、脾臓、腎臓中の非抱合体濃度は血液中に非抱合体が検出されなくなった後でも高濃度で検出されていた。なお、クレゾール石鹼液に含まれる p-クレゾールと m-クレゾールについて個別に解析したところ、血液中、臓器中の p-クレゾールに対する m-クレゾールの濃度比は非抱合体、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体とも投与したクレゾール石鹼液とは異なっており、p-クレゾールはグルクロン酸抱合されやすく、m-クレゾールは硫酸抱合されやすいことが判明した。

### 3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究は、これまで測定法について報告がなかった臓器・組織中のクレゾール及びその代謝物の異性体ごとの定量方法を確立した初めての論文であり、その方法を用いてラットにおけるクレゾールの体内動態が異性体により異なる原因を解明している。

クレゾール中毒症例における血漿中のクレゾールの動態はラットのものに近似しており、本実験結果はヒトにおけるクレゾール中毒の解析において有用な基礎データとなりうると期待され、その研究成果は学術的にも高く評価されるものであると判断される。

以上により、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。