

Title	Acrylamideの生体内分布について：その標的部位の追求
Author(s)	安藤, 剛
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33001">https://hdl.handle.net/11094/33001</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	安藤剛
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5464 号
学位授与の日付	昭和 56 年 12 月 1 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	<b>Acrylamide の生体内分布について</b> ——その標的部位の追求——
論文審査委員	(主査) 教授 後藤 稔 (副査) 教授 岩間 吉也 教授 吉田 博

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

Acrylamide ( $\text{CH}_2=\text{CHCONH}_2$ , AA と略) は人間をはじめ実験動物の後肢麻痺を起すことで良く知られている。この神経障害の病因を知るためには、この物質の生体内、特に神経系での取り込み、排泄、蓄積の面から標的部位を探ることは重要なことと思われる。

体内に侵入した AA の 60% はそのままの型で尿に排泄され、6% は代謝され  $\text{CO}_2$  として呼気に排泄され、残りは組織の蛋白 SH と結合することが証明されている。また蛋白 SH と結合するが、神経障害を起さない N-hydroxymethylacrylamide を前投与すると、AA による後肢麻痺が早く現れるとの報告がある。このことは AA が神経障害と無関係な蛋白と結合して後、標的部位での神経障害の原因を作る特異蛋白と結合し、症状を現すものと思われる。

そこで、神経系での標的部位を明らかにするため、非放射性 AA (C-AA と略) を前投与後放射性 AA ( $^{14}\text{C}$  AA と略) を投与し、生体中の放射能の分布、排泄および蓄積を調べた。

#### 〔方法および成績〕

ICR 雄性マウス (18~20g) に週 2 回 (月、木曜) C-AA あるいは [ $^{14}\text{C}$ ] AA ( $2, 3\text{-}^{14}\text{C}$ ) Acrylamide,  $350\mu\text{Ci/m mol}$ ) の腹腔内投与 (90mg/kg b. w.) を 1 週間あるいは 4 週間行った。4 週間投与されたマウスはすべて後肢麻痺を起していた。投与 1 週間後の体内分布、臓器中 AA の生物学的半減期、C-AA 前投与後の [ $^{14}\text{C}$ ] AA の結合性および 4 週間の蓄積性を調べるため、マウスを下記投与計画にしたがい 4 群に分けた。最終投与後 5 日目 (月曜) に [ $^{14}\text{C}$ ] AA の体内分布を調べるための処理を行った。I 群; 1 日目 (月曜) に [ $^{14}\text{C}$ ] AA, 4 日目 (木曜) に C-AA を投与。II 群; 1 日目 (月

曜)に [ $^{14}\text{C}$ ] AA, 以後7回はC-AAを投与。Ⅲ群; 四週間投与とし, 第三月曜のみ [ $^{14}\text{C}$ ] AA他7回はC-AAを投与。Ⅳ群; 各週の月曜に [ $^{14}\text{C}$ ] AA, 木曜にC-AAを, 四週間投与。

[ $^{14}\text{C}$ ] AAの体内分布を定性的に調べるため, Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ群のマウスの全身オートラジオグラムを作成した。Ⅰ, Ⅲ群のオートラジオグラムは, ほとんど同じ像を示した。両群とも, 血液, 肝, 腎, 脾では, 放射線による黒化は最も濃く, 次いで腸管上皮, 唾液腺, 骨髄であった。黒化の程度は脳, 背髄, 背髄神経節, 坐骨神経近位部では, 弱かったが, 坐骨神経遠位部では, 骨髄と同程度に強かった。Ⅱ群では, 血液での黒化はⅠ, Ⅲ群より弱くなっており, 肝, 脾, 腎, 腸管上皮の黒化の程度は最も強く, 次いで骨髄, 唾液腺のそれであった。

さらに, [ $^{14}\text{C}$ ] AAの体内分布を定量的に調べるために, 各群のマウスの心臓より採血, 生食水で全身灌流し, 脳, 背髄, 坐骨神経, 肝, 腎, 脾, 腓腹筋を摘出, その単位重量当りの比放射能を計測した。各群とも血液, 肝, 腎, 脾の比放射能は最も高く, また中枢神経組織のそれは最も低く, 血液の $\frac{1}{10}$ であった。一方, 坐骨神経遠位部のそれは, 神経系で最も高く血液の $\frac{1}{4}$ ~ $\frac{1}{2}$ であった。Ⅰ, Ⅱ群の比放射能値から組織中 [ $^{14}\text{C}$ ] AAの半減期を求めると, 血液は14日, 中枢神経は10~13日, 坐骨神経近位部は24日であったが, 坐骨神経遠位部は70日と神経系では最も長かった。この半減期とⅠ群の測定値から, Ⅳ群の組織中の [ $^{14}\text{C}$ ] AAを推定すると, 血液での実測値は推定値の $\frac{1}{3}$ , 他の組織では $\frac{1}{2}$ となり, 生体中に充分量のAAが存在し, 排泄が早くなったためと考えられる。Ⅲ群では, 坐骨神経遠位部の比放射能はⅠ群のそれより高い傾向を示したが, 一方, 中枢神経のそれは減少傾向を示し, 特に脳のそれは有意な減少を示した。坐骨神経遠位部の比放射能は, Ⅰ群では中枢神経のその2.5倍, Ⅳ群では4倍となった。以上のことから, 神経系では, 坐骨神経遠位部はAAの取り込みが多く, 排泄が遅く, 蓄積が高いことから, AAの標的部位と考えられる。

全身オートラジオグラムで腸管上皮, 骨髄, 唾液腺にもAAが多く蓄積したことを示したが, これ等臓器は, 微小管が重要な働きをしている, 細胞分裂の盛んな所である。またAA神経障害では, 微小管と密接な関連を持つ軸索流が阻害されているとの報告がある。これ等のことから, 神経や分裂の盛んな組織と親和性のあるAAは, 微小管と結合し, その機能を阻害し, 神経障害を起すものと思われる。

#### 〔総括〕

AA神経障害での標的部位を明らかにするために [ $^{14}\text{C}$ ] AAとC-AAとを繰り返し腹腔内投与したマウスの [ $^{14}\text{C}$ ] AAの生体内分布を全身オートラジオグラムと摘出臓器の放射能の測定で調べた。血液, 肝, 腎, 脾, 腸管上皮, 骨髄, 唾液腺, 坐骨神経遠位部に高い放射能が認められた。坐骨神経遠位部では, 他の神経組織よりAAの取り込みは多く, 排泄は遅く, 蓄積性は高いことが示された。一方, 中枢神経はC-AAの前投与により [ $^{14}\text{C}$ ] AAの取り込みは減少した。以上のことから, 神経系での標的部位は, 末梢神経先端部と考えられる。

### 論文の審査結果の要旨

Acrylamideの標的部位を明らかにするために、マウスに、本物質を4週間連続腹腔内投与し、実験的に神経障害を起させる過程で、1～4回 [ $^{14}\text{C}$ ]Acrylamideを腹腔内投与した。マウスの全身オートラジオグラムと摘出臓器の比放射能からAcrylamideの各組織における取り込み量、排泄率、蓄積量を分析し、神経系での標的部位は末梢神経先端部であることを明らかにした。

本論文は学位論文としての価値あるものと認める。