The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	カドミウム毒性に対する生体防御反応
Author(s)	森田, 茂
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34847
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【12】

氏名・（本籍）	森（もり）　田（た）　茂（しげる）
学位の種類	薬　学　博　士
学位記番号	第　6606　号
学位授与の日付	昭和59年9月28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	**カドミウム毒性に対する生体防御反応**
論文審査委員	（主査） 教授　岩田平太郎 （副査） 教授　近藤　雅臣　教授　青沼　繁　教授　三浦　喜温

論文内容の要旨

動物にある種の金属をあらかじめ小量投与しておくと，ひきつづいてその金属を大量投与したときの毒性が軽減されることが知られている。この毒性軽減作用の発現には，CdやHgでは前投与によるmetallothionein（MT）の誘導生成が関与しているといわれ，生成されたMTがひきつづいて投与された金属を捕捉することによって，その有害作用を不活性化すると説明されている，しかし，MTが金属の有害作用に対する生体防御因子として唯一のものではないとする報告もある。

金属毒性に対する前投与の効果を調べる研究において，金属を動物に投与する場合，そのほとんどが非経口投与によるものであって経口投与によるものは極めて少ない。したがって，金属と消化管との相互作用についての知見も少ないといえる。

そこで，予試験として8種類の金属をマウスに経口投与し，LD_{50}を指標とした急性毒性におよぼす小量前投与の効果を調べた際にもっとも毒性軽減作用の強く現れたCdを本研究の対象とし，マウスに塩化カドミウムを経口投与したときの大量投与後におこる種々の生体防御反応に対して，小量前投与がどのような影響をおよぼすかを検討した。

第1章では，Cdの大量投与後の毒性と生化学的ならびに組織学的変化におよぼす小量前投与の影響について検討した。すなわち，LD_{50}を指標とした急性毒性を軽減させるのに必要な前投与の時間的ならびに量的効果を調べ，さらに，小量前投与による急性毒性軽減作用が，Cd投与後における種々の生体反応のうちどのパラメーターともっとも相関性があるのかを調べた。パラメーターとして，血清中のglutamic-oxalacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase,尿素窒素，alkaline phosphataseおよびブドウ糖，肝臓のRNAおよびDNA濃度，hexobarbital睡眠時間，肝臓の薬物代謝酵素，肝臓，

腎臓および小腸の病理組織学的所見を選んだ。

第2章では，Cdの大量投与後のCdの吸収，分布ならびに排泄におよぼす小量前投与の影響について検討した。すなわち，小量前投与による大量投与後の急性毒性軽減作用との関連において，大量投与後の肝臓および腎臓へのCdのとりこみとそれに伴うZnの変動が，小量前投与によりどのように影響されるかを調べた。また，そのときのCdの消化管とその内容物への残留，糞と尿への排泄および消化管からの吸収，さらには小腸における物質輸送能におよぼす小量前投与の効果についても調べた。

第3章では，Cdの大量投与後のMT合成におよぼす小量前投与の影響について検討した。すなわち，第2章で示した小量前投与による大量投与後の肝臓および腎臓へのCdのとりこみの抑制が，肝臓，腎臓および小腸粘膜におけるMTの誘導生成とどのような相関性があるのかを調べた。

第4章では，第1～3章までの総括を行い，あわせて考察を加えた。

結論として，マウスにCdを経口投与した場合，大量投与後におこる種々の生体反応のパラメーターから判断して，慢性毒性とは異なり，Cdの急性毒性における標的臓器は，腎臓であるよりもむしろ肝臓であると思われる。

Cdの小量前投与により大量投与後の急性毒性が軽減される機序を検討した結果，次のような生体防御反応が考えられた。

小量前投与により大量投与後の肝臓および腎臓へのCdのとりこみが抑制されたが，これは，大量投与によっておこる消化管の運動機能の低下とそれに伴うCd含有内容物の胃内滞留時間の延長が，小量前投与により改善され，Cdの体外排泄が促進されたからであり，その結果，消化管からのCdの吸収が抑制されると考えられた。この吸収抑制には，大量投与後の小腸粘膜へのCdのとりこみが，小量前投与により促進されたことおよび小腸粘膜中のMTと結合するCdが増加したことが大きく関与していると思われる。すなわち小量前投与により小腸粘膜において誘導生成されたMTがひきつづき大量投与されたCdを捕捉することによってその有害作用を不活性化し，全身へのCdの移動を抑制するものと思われる。

肝臓にとりこまれたCdについては，大量投与後の初期の段階では，小量前投与により誘導生成されたMTがひきつづき大量投与されたCdを直ちに捕捉できるよう用意されていることが毒性軽減の一因になっていることは明らかである。しかし，時間の経過につれて，肝臓にとりこまれたCdが多いほどMTと結合するCdが多くなったが，小量前投与による大量投与後の毒性軽減作用とMTと結合しているCd量との間には相関性がなく，MTと結合していないCd量との間には常に負の相関性が認められた。

腎臓にとりこまれたCdについても，小量前投与による大量投与後の毒性軽減作用とMTと結合していないCd量との間に負の相関性が認められた。

このように，生体ではMTと結合していないCdをできるかぎり減少させる方向に防御反応が働いていると考えられる。

Cdの小量前投与による大量投与後の毒性軽減作用は短時間のうちに発現するが，その持続時間は比較的短いことがわかった。

論文の審査結果の要旨

本論文はカドミウムの少量をあらかじめ投与することでその為に大量を与える場合の毒性が軽減することを経口投与法で証明し、その際の生体防御反応機構を明らかにしたもので薬学博士の称号を授与するに値するものである。