

Title	カドミウムの生体内動態に及ぼす食品成分の影響
Author(s)	田中, 之雄
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35651">https://hdl.handle.net/11094/35651</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>〉</a> をご参照ください。

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

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

Osaka University

## 【11】

氏名・(本籍)	たなかゆきのお	田中 之雄
学位の種類	薬学博士	
学位記番号	第 7988 号	
学位授与の日付	昭和 63 年 2 月 19 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	カドミウムの生体内動態に及ぼす食品成分の影響	
論文審査委員	(主査)	教授 近藤 雅臣
	(副査)	教授 岩田平太郎 教授 三浦 喜温 教授 内田 驍

## 論文内容の要旨

一般的に重金属の生体影響の評価はその存在量(無機の元素量)でなされ、動物実験による重金属の毒性試験は無機の金属塩の形でしかも単独で行われているのが現状である。一方、人体への重金属の取り込みはその大部分を食品から摂取し、経口摂取する重金属の大部分は有機接合体として存在しており、腸管吸収の段階では食品成分が大きく影響を及ぼし、その生体への影響は無機の金属塩とは差異があるものと考えられた。そこで、本研究はこれらの観点から、ラットを用いてカドミウム(Cd)の吸収と生体内挙動に及ぼす食品成分の影響について検討を行った。

ラットにおけるCdの吸収と生体内分布に及ぼすアミノ酸、有機酸の影響について検討したところ、L-システイン量をモル比でCdの50倍同時経口投与したときの臓器内Cd濃度は、Cd単独経口投与(3.4mg/rat)と比較して肝臓では5倍、腎臓では15倍にも達し、L-システインのCd取り込み促進効果が最も大きいことを明らかにした。

食品中のCdの存在状態の単純モデルとしてCdおよびシステインを同時経口投与した時の急性毒性試験としてLD<sub>50</sub>値を求め、また、8週間のCd低濃度連続経口投与を行い、Cdの生体内推移に及ぼすシステインの影響について検討した。その結果、Cd単独経口投与時のLD<sub>50</sub>値は204.2mg・kg(CdCl<sub>2</sub>・2.5H<sub>2</sub>Oとして)、Cdおよびシステインを同時経口投与した時のLD<sub>50</sub>値は58.3mg/kgであり、システインを同時投与することによってCdの急性毒性は3倍以上も高まることを明らかにした。Cd低濃度連続経口投与時においては、Cdをシステインと同時経口投与を行うとCdの吸収、生体内蓄積に影響を及ぼすが、一旦生体内に取り込まれて臓器内のメタロチオネイン(MT)として捕捉されてしまうと、以後のCdの生体内挙動はCd単独で投与した場合と同じであり、蓄積したCd量による毒性の差が直接現れず、

また、肝臓と腎臓へのCdの蓄積量に従って銅（Cu）および亜鉛（Zn）含量が増加することを明らかにした。

つぎに、肝臓中のCd量が飽和（約400～500  $\mu\text{g/g}$ ）となるように、Cdの投与量を増量してCd単独経口とCdおよびシステイン同時経口投与を20週間連続して行い、CdのみならずCu、Znおよび鉄（Fe）の生体内挙動と推移に及ぼすシステインの影響について検討した。ここで設定したCdの投与量（80mg/kg）は、急性毒性試験で求めたLD<sub>50</sub>値と較べると、Cdおよびシステイン同時投与の場合はLD<sub>50</sub>値（58.3mg/kg）を上回っていたが、減量したCdで予備的投与を行った後では20週の連続投与でも死亡せず、MTによるCdの減毒効果を確認した。Cdの連続投与に伴うCuとZnの生体内挙動を調べたところ、Cuに関しては、Cd単独投与の場合、臓器および血液中のCu含量が対照値よりも減少することを認めた。しかし、システインを同時投与することによってCu含量の減少が抑制された。Cd単独投与によるCu含量の減少は、CdによるCuの腸管吸収阻害に起因すると推察し、このことはCdの皮下投与と試験によっても支持された。このCu欠乏に関連してセルロプラスミン（CP）活性およびスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）活性を測定したところ、いずれの酵素活性とも血中のCu含量の減少に呼応して、Cd単独投与では対照値より低下し、システインの同時投与によりその低下が緩和された。Znに関しては、臓器中のZn含量はCd投与の初期に急増した後に漸減傾向を示したが、Cu含量のように対照値よりも減少することはなかった。このCuおよびZnの挙動はCd低濃度連続経口投与と実験で述べた挙動とは全く異なっていたが、(1) 腸管吸収、(2) MTとの相互作用、(3) 尿中排泄、の三つのファクターを考慮することによって説明できた。すなわち、Cdの投与量が多い時には腸管での吸収阻害が強く作用し、尿中排泄量が増加することによって臓器中のCuおよびZn量が減少し、Cdの投与量が少ない時にはMTとの結合が強く作用してCuおよびZn量が増加するものと推察した。また、Cdの連続投与に伴うFeの生体内挙動を調べたところ、Cdの単独投与により、肝臓および腎臓中のFe含量は対照値より大幅に減少した。しかし、システインの同時投与によってFe含量の減少が抑制された。このFe含量の減少もCuの場合と同様に、CdによるFeの腸管吸収阻害に起因するものと推察した。

上記の高濃度連続経口投与したCdはCu、ZnおよびFeの生体内挙動に大きな影響を及ぼし、とくに臓器中のCuとFe含量が対照値より減少し、システインの同時投与によってCuとFe含量の減少が抑制されることを見出した。そこでこの現象は腸管吸収のレベルで作用しているものと考え、ラット反転腸管を用いたin vitro実験を行った。その結果、Cdを経口投与した腸管はCu、ZnおよびFeの吸収を阻止した。また、システインによるCuの吸収促進は、認められなかったが、Zn、Feの吸収促進は認められた。この結果から、Cdの単独経口投与により臓器中のCuとFe含量が対照値より減少するのは、腸管吸収阻害に起因することが明らかになった。

システインの影響に関する究明に代わって、つぎに、ヒスチジン、クエン酸およびフィチン酸を用いてCdとの同時経口投与を20週間連続的にを行い、Cd、Cu、ZnおよびFeの生体内挙動に及ぼす影響について検討した。その結果、ヒスチジン、クエン酸の各同時投与は、1回経口投与の結果とは異なりCdの取り込み促進は認められず、フィチン酸の同時投与はCd単独投与よりもCdの取り込みが抑制された。また、Cdの連続投与に伴う臓器中のCuの挙動から、Cdによって阻害されたCuの腸管吸収に対して、

ヒスチジンとクエン酸はシステインと同様に吸収を促進し、フィチン酸は吸収をさらに抑制していることを明らかにした。

### 論文の審査結果の要旨

従来、重金属の生体影響の評価は無機の金属塩の形でしかも単独で現れていた。しかし、この評価法は食物連鎖による経口毒性の評価に関して必ずしも妥当とは考えられない。

そこで、食品成分の共存時での重金属の生体への吸収、蓄積を検討し、カドミウムを用いたときレーシステインの共存で腸管吸収が増大することを明らかにした。また、カドミウム大量投与時には鉄の吸収が阻害されるが、レーシステインが共存するとその阻害が軽減されることなど、重金属の生体内吸収と体内挙動に食品構成成分が影響を与えることを明らかにした。

この研究成果は、食品衛生上重要な知見を加えたものであり、薬学博士を授与するに値するものと判定した。