



Title	カドミウムの体内挙動および腎毒性におけるメタロチオネインの役割
Author(s)	閔, 庚善
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35685">https://hdl.handle.net/11094/35685</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	閔	庚	善
学位の種類	薬学	博士	
学位記番号	第	7533	号
学位授与の日付	昭和62年2月10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	カドミウムの体内挙動および腎毒性におけるメタロチオネインの役割		
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 駿

### 論文内容の要旨

Metallothionein (MT) の生物学的意義としては Zn や Cu の恒常性維持や重金属などの毒性に対する生体防御が挙げられている。重金属のうち、特に Cd については MT に強固に結合すること、および Cd や Zn を前投与して MT 合成を誘導しておくと Cd による死亡率の低下や多量の Cd 投与による肝障害に対する軽減効果が認められることから Cd の毒性に対する防御作用に関与すると考えられてきた。ところが、Cd を MT の型で投与すると無機塩の場合とは異なり腎臓に多く分布し、さらに急性腎障害を生ずることが報告されており、MT が Cd の腎毒性発現にも関与することが示唆されている。毒性発現メカニズムを考える上で毒性物質が体内に入り、作用点に到るまでの経緯を知ることは重要な要因であると考え、カドミウム腎症における MT の役割について、特に Cd の体内挙動の面から検討した。すなわち、まず生体外から投与した Cd-MT および関連化合物の体内挙動と腎障害の関係について比較検討した。また投与した Cd-MT ではなく体内で生合成された Cd-MT の体内挙動をも検討し、投与した Cd-MT と同様に元来肝細胞中に存在する Cd-MT も細胞外へ遊出すると結果的には Cd の腎毒性発現の要因になり得るとを明らかにした。さらに、一方では、細胞外の MT とは反対に、腎臓中の MT は Cd 化合物による腎障害に対して顕著な防御作用を示すことなどを明らかにした。

Cd を CdCl<sub>2</sub>, Cd-Cys, Cd-ヒト MT II 部分構造ペプチド #55-61 (Cd-peptide) あるいは Cd-MT I および II 型で静脈注射し、Cd の体内挙動と腎障害について比較検討した。肝臓への Cd の分布率は CdCl<sub>2</sub>, Cd-Cys, Cd-peptide, Cd-MT の順に低くなり、逆に腎臓および尿中では高くなった。各 Cd 化合物の投与直後では血漿蛋白に結合する Cd の割合は CdCl<sub>2</sub>, Cd-Cys, Cd-peptide, Cd-MT の順に少なくなり、in vitro でも同様の傾向を示した。また、Cd とリガンドの結合の強さは CdCl<sub>2</sub> <

$\text{Cd-Cys} < \text{Cd-peptide} < \text{Cd-MT}$  の順であることからリガンドの Cd に対する結合力の強さに応じて Cd は血漿蛋白に結合せず、リガンドと結合した型で存在し、さらにリガンドとともに腎臓に移行したと考えられる。一方、腎障害については尿中蛋白質、糖およびアミノ酸を指標として検討したが、一回投与の場合、 $\text{CdCl}_2$  では致死量の用量まで腎障害がみとめられなかった。しかし、 $\text{Cd-Cys}$  では  $1.3\text{mg Cd/kg}$ 、 $\text{Cd-peptide}$  では  $0.5-0.6\text{mg Cd/kg}$ 、さらに、 $\text{Cd-MT}$  では I, II ともに  $0.2-0.3\text{mg Cd/kg}$  以上で腎障害が認められた。つまり、腎臓への Cd の分布率が高い Cd 化合物ほど腎毒性が大きかった。しかし、これらの障害が生じた時の腎臓 Cd 濃度はいずれの場合も約  $10\text{ }\mu\text{g/g}$  であった。このことはどの Cd 化合物による腎障害も各リガンドには関係なく、Cd 自体によることを示している。またどの Cd 化合物の場合も腎臓中で短時間のうちに Cd の遊離が認められ、Cd は高分子蛋白および MT に結合した型で存在していた。一方、一回投与で腎障害を起こさない量の Cd 化合物を連続投与すると腎臓 Cd 濃度が  $10\text{ }\mu\text{g/g}$  以上に達しても腎障害は認められず、Cd は投与後短時間でもほとんど MT の型で存在していた。これらのことから腎臓 Cd のうち MT 以外の型で存在する Cd が毒性を発現すると考えられる。

Cd 蓄積ラットに  $\text{CCl}_4$  を投与し急性肝障害を起こさせると、GOT などの逸脱酵素と同様に血漿 Cd 濃度が増加し、増加した Cd はゲル濾過によってほとんどが MT の型であることを認めた。また、 $\text{CCl}_4$  投与によって肝臓 Cd が減少し、反対に腎臓および尿中の Cd が増加したことから肝臓から血中へ遊出した Cd-MT は投与した Cd-MT は投与した Cd-MT と同様に腎臓や、さらに尿中へ移行することを明らかにした。このような現象はガラクトサミンやエチオニンの急性肝障害でも認められた。また、 $\text{CCl}_4$  による慢性肝障害では持続的な Cd-MT の逸脱により腎臓 Cd 濃度が飽和に達したがエタノールによる肝障害では Cd-MT の逸脱は殆ど認められなかった。なお、腎障害については  $\text{CCl}_4$  の急性肝障害で Cd-MT の逸脱量が多い場合に認められた。従って肝細胞中に存在している Cd-MT も細胞外へ遊出すると Cd の腎毒性発現の要因になると考えられる。

赤血球 Cd-MT の由来と体内挙動について検討した。Cd-MT が赤血球中に取り込まれなかったこと、および溶血性貧血症、多血症、さらに多血症にエリスロポエチンを投与したマウスに各々 Cd を投与したところ、赤血球合成の多少により赤血球 Cd-MT 量が著明に増減したことから赤血球 Cd-MT は赤血球の前駆細胞で生合成されると考えられる。また、赤血球 Cd-MT は赤血球中で分解されず、 $^{109}\text{Cd}$ -MT 含有赤血球を投与すると Cd は脾臓および肝臓に移行した。よって、赤血球 MT は腎障害発現には関与しないと考えられる。

腎障害を生じない量の Cd 化合物を前投与しておくとその後に投与した Cd 化合物による腎障害を軽減した。この軽減効果は前投与した Cd による MT 合成がおこる 4 時間以降に、また Cd とほぼ等モルの Zn を含む MT を誘導した場合に認められた。さらに、Cd 以外に Zn や Hg の前投与も有効であった。一方、MT に結合しない Cr 塩による腎障害は Cd の前投与によって軽減されなかった。以上の結果から MT は直接 Cd の毒性防御に関与していると考えられる。そのメカニズムについては、前投与するとその後の腎臓への Cd の取り込みは影響されないが、細胞内分布が変わり、ほとんどの Cd は可溶性画分中の MT に結合していたことから MT が Cd を捕獲することによって Cd の毒性を防御すると考えられる。

以上の検討から MT は Cd の腎毒性に対して、腎細胞内外での役割が異なり、MT による Cd の挙動の

変化に伴って腎毒性が発現されると考えられる。

#### 論文の審査結果の要旨

カドミウム-メタロチオネインによる腎障害は、腎臓に移行したのちメタロチオネインの分解によって生じたカドミウムによりおこること、肝臓中のカドミウム-メタロチオネインも細胞外へ逸脱すると同じ影響を与えることを明らかにした。一方、腎細胞内に存在するメタロチオネインはカドミウムを捕獲することにより、カドミウムの毒性を防御することを明らかにした。これらの知見はメタロチオネインがカドミウム腎毒性に対して、細胞内と細胞外での役割が異なることを明らかにしたもので、カドミウム腎毒性の発現機構の一端を明確にしたものといえる。

以上の研究成果は薬学博士の学位を授与するに値するものと判断した。