

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)	関, 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">〈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

## 【10】

氏名・(本籍)	関	庚	善
学位の種類	薬	学	博
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 驍

## 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こと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><

Cd-Cys < Cd-peptide < 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、CdCl<sub>2</sub>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、Cd-Cysでは1.3mgCd/kg、Cd-peptideでは0.5-0.6mgCd/kg、さらに、Cd-MTではI、IIともに0.2-0.3mgCd/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10μg/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10μg/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CCl<sub>4</sub>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、CCl<sub>4</sub>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、CCl<sub>4</sub>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CCl<sub>4</sub>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、<sup>109</sup>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。