

Title	二酸化ゲルマニウムの腎毒性に関する実験的検討
Author(s)	仲野, 孝
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37574">https://hdl.handle.net/11094/37574</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

氏名・(本籍)	なか 仲	の 野	たかし 孝
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	9 2 5 5	号
学位授与の日付	平 成	2 年	6 月 7 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	二酸化ゲルマニウムの腎毒性に関する実験的検討		
論文審査委員	(主査)		
	教授	鎌田	武信
	(副査)		
	教授	北村	幸彦
		教授	園田 孝夫

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

ゲルマニウム（以下Ge）はIVb族半導体元素で、土壌、動植物組織内に広く存在する微量金属である。最近、Geが抗腫瘍作用や免疫賦活作用を有することが示唆され、滋養強壮、或いは慢性疾患に対する非特異的療法を目的とした健康食品が市販されるようになった。Geは、従来その毒性が低いと言われてきたが、近年Ge含有製剤の大量の服用にて腎不全などの障害をきたす報告がみられるようになり、著者らも腎不全を来した2症例を経験し、腎の剖検所見でヘンレループの太い上行脚より遠位曲尿細管までの上皮細胞の膨化、空胞変性を認めている。そこで、これら腎病変とGeとの因果関係を直接証明することを目的にGeO<sub>2</sub>をラットに経口投与しその腎毒性に関し検討を行った。

#### 〔方法ならびに成績〕

(1) ①長期投与実験：7週令雄性SDラット12匹をG-500群、G-100群、対照群の3群に分け、それぞれGeO<sub>2</sub>の500ppm含有水、100ppm含有水及び無含有水を任意摂取させ10ヶ月間飼育した。②片腎ラットを用いた短期実験：6週令雄性SDラット20匹の右腎を摘出し、4週後より片腎摘出G-1000群（UNx-G1000）、片腎摘出対照群（UNx-control）の2群に分け、GeO<sub>2</sub>の1000ppm含有水、或いは無含有水を任意摂取させ10週間飼育した。③腎組織の電顕観察及び光顕観察：長期、短期実験ともに飼育後ラットを灌流固定し腎を摘出、超薄切片を作成し、透過型電子顕微鏡にて観察した。また灌流固定後ホルマリン固定し光顕観察も行った。④腎組織のGe分析電顕：長期実験後に一部腎組織をglutaraldehyde固定後、osmium固定せず、無染色のまま

- EDAX-9100 エネルギー分散型X線検出器を用いてGeのX線分析(EDX)を行った。さらに走査エネルギーアナライザーEM-ASEA2を用いて電子エネルギー損失分光分析(EELS)を行った。⑤組織中のGe定量：短期実験で屠殺後採取した腎、骨格筋、心筋組織をフレイムレス原子吸光装置(島津原子吸光フレイム分光光度計AA-670, グラファイトファーネスアトマイザ島津GFA-4)を用いて組織中Geを測定した。⑥生化学検査：短期実験6週後に24時間採尿し、尿量、尿蛋白、尿浸透圧、尿 $\gamma$ -GTP活性、尿NAG活性、尿ピルビン酸キナーゼ活性を測定した。
- (2) 長期投与実験の成績：G-500群では4例中3例において、血清クレアチニン、尿素窒素の上昇を認めた。腎組織の光顕所見では糸球体には著明な変化を認めず、ヘンレループの太い上行脚から遠位曲尿細管に至る尿細管上皮細胞の腫大、崩壊を認めた。近位尿細管細胞は扁平化し管腔の拡張を認めた。集合管には著明な変化がなかった。遠位尿細管の電顕所見では、ミトコンドリアの膨化とクリステの配列の乱れ、さらにはミトコンドリア内に多数のdense depositsを認めた。dense depositsの部位にEDXによるGeのL $\alpha$ 線(1.188 KeV)のピーク、及びEELSによるGeのM<sub>4.5</sub>のエッジ(29eV)が認められ、ミトコンドリア内dense depositsにGeの存在が確認された。また骨格筋、心筋にも筋原繊維の断裂、ミトコンドリアの変性が見られたが、dense depositsは認めなかった。対照群、G-100群ともG-500群に見られた尿細管の変化は認めなかった。
- (3) 短期投与実験の成績：6週後の検査所見では、UNx-G1000群はUNx-control群に比し、有意の体重減少、血清クレアチニン、尿素窒素の上昇、尿浸透圧の低下、尿蛋白排泄量の減少、尿ピルビン酸キナーゼ活性の上昇を認めたが、尿pH、尿 $\gamma$ -GTP活性及びNAG活性には両群間で差を認めなかった。尚UNx-G1000群では8週までに1匹、10週までに4匹が死亡した。腎組織学的検討では長期投与実験のG-500群と基本的には同様の尿細管細胞の変性所見が得られたが、その程度はより著明であった。UNx-G1000群の組織内Ge濃度は骨格筋(8  $\mu$ g/g)、心筋(6  $\mu$ g/g)より腎で高く、腎内では髄質外層で最も高値であった(腎皮質33  $\mu$ g/g、髄質外層42  $\mu$ g/g、髄質内層21  $\mu$ g/g)。

#### [総括]

Geによる腎障害を検討するためラットにGeO<sub>2</sub>を長期(自験症例の服用相当量)及び短期(片腎で大量)負荷した。形態学的には、いずれもヘンレループの太い上行脚から遠位曲尿細管に至る上皮細胞の変性、崩壊を顕著に認め、同細胞内ミトコンドリア内にGeを含むdense depositsが認められた。機能的には上記形態学的変化と一致して遠位尿細管マーカー酵素である尿中ピルビン酸キナーゼ活性の上昇を伴う腎機能低下の所見が得られた。以上よりGeO<sub>2</sub>は遠位尿細管細胞障害を中心とした腎毒性を発揮するものと考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

近年、ゲルマニウム含有製剤の長期大量服用にて腎不全をきたす報告がみられるが、その直接の因果関係は不明であった。本研究はラットに二酸化ゲルマニウムを経口投与することによって、ヘンレループの太い上行脚より遠位曲尿細管にかけてミトコンドリアの変性を中心とした障害が出現すること、その障害細胞内にゲルマニウムを含むdense depositsが存在すること、遠位尿細管細胞の障害マーカーである尿中ピルビン酸キナーゼ活性の上昇を伴う腎機能低下を来すこと、を確認し二酸化ゲルマニウムによる腎毒性を実験的に初めて明らかにした。この成績はゲルマニウム含有食品の継続的摂取に対する注意を喚起するきっかけとなった社会的にも重要な知見であり、学位に値するものであると考えられる。