

亜鉛欠乏ならびに有機錫中毒誘発の脳障害における脳内微量元素の動態と副甲状腺ホルモン (PTH) との関連性

荒川 泰昭¹⁾・平野 裕司¹⁾・村田 純子¹⁾・
中島 晴信²⁾・武内 孝之³⁾・中野 幸廣³⁾

¹⁾静岡県立大学・公衆衛生学教室*, ²⁾大阪府立公衆衛生研究所**, ³⁾京都大学・原子炉実験所***

The Relationship between the Movement of Trace Elements and Parathyroid Hormone (PTH) in the Zinc Deficiency- and Organotin- Induced Brain Lesion

Yasuaki Arakawa¹⁾, Yuji Hirano¹⁾, Junko Murata¹⁾,
Harunobu Nakashima²⁾, Takayuki Takeuchi³⁾, Yukihiro Nakano³⁾

¹⁾*Department of Hygiene & Preventive Medicine, Faculty of Health Science, The University of Shizuoka*

²⁾*Osaka Prefectural Institute of Public Health*

³⁾*Research Reactor Institute, Kyoto University*

Deficiency and excess of trace elements induces various kind of brain lesion. In this study, to elucidate the relationship between the induction of brain lesion and trace elements in the brain, the movement of trace elements in various brain tissues was biochemically investigated under the symptom manifestation of disturbance of memory, learning defects and disturbance of olfactory acuity (anosmia) induced by zinc deficiency or organotin (tributyltin) exposure.

Remarkable results are that a) a zinc deficiency induced a significant accumulation of calcium into the olfactory and of aluminum into the hippocampus, b) organotin exposure induced a significant accumulation of calcium into the olfactory, c) these excessive accumulation of calcium and aluminum into the specified tissues were associated with an increase of parathyroid hormone (PTH) in the tissues.

微量元素の欠乏や過剰は種々の脳障害を誘発する。本研究では、この脳障害の発症と微量元素との関わりを解明するために、欠乏症として学習・記憶障害を誘発する亜鉛欠乏症¹⁾を、また過剰症として学習・記憶ならびに行動障害など中枢神経障害を誘発する有機錫 (トリブチル錫) 中毒症²⁾³⁾を選び、そ

*所在地：静岡市谷田52-1 (〒422)

**所在地：大阪市東成区中道 1-3-69 (〒537)

***所在地：大阪府泉南郡熊取町野田 (〒590-04)

それぞれの発症時における脳内各部位の微量元素の動態と副甲状腺ホルモン (PTH) との関連性を検索した。

実験方法

1. 動物実験

1) **亜鉛欠乏実験**：SPF 動物実験施設において、SPF Wistar 系幼若ラット (雄性, 3週令, 40~45g) に亜鉛無添加飼料 (Zn 含量: 0.05mg%, オリエンタル酵母 KK) もしくは亜鉛添加飼料 (コントロール飼料, ZnCO₃ 添加, Zn 含量: 5.8mg%, 同社) および超純水 (自作) を与え 4 週間飼育した。その後両群のラットにコントロール飼料を与え, さらに 6 週間飼育した。投与開始後 0.4 ならびに 10 週目に両群のラットを断頭し, 海馬, 皮質, 小脳, 延髄, 線条体ならびに嗅球の各部位を摘出し, 超純水で洗浄後, 凍結乾燥した。

2) **有機錫暴露実験**：Wistar 系ラット (雄性, 6 週令, 200g 前後) にコーンオイルに溶解したトリブチル錫クロリド (2.5mg/kg body weight) を腹腔内 (i.p.) に 1 回投与し, 0, 1, 2, 3, 4 日後に断頭して海馬, 皮質, 小脳, 延髄, 線条体, 嗅球を摘出, それぞれの組織を超純水で洗浄した後, 凍結乾燥した。

2. 放射化分析

亜鉛欠乏実験ならびに有機錫暴露実験で得た試料を, 照射カプセルに封入し, 京都大学原子炉実験所において圧気輸送管 (KUR-Pn-1) を用いて炉心部に送り, 30 秒間ならびに 60 分間, 熱中性子束を照射し, これを適時冷却後, 高分解能 Ge 半導体検出器を装着した波高分析器 (Pulse height analyzer, PHA) を用いて γ 線スペクトロメトリーによる多元素分析を行なった。

3. 副甲状腺ホルモン (PTH) の測定

血清はそのまま, 組織は 20 倍量の 0.6M PBS 中にてホモジナイズし, 遠心分離後, 上清中の PTH を ¹²⁵I 標識ラット PTH 抗体を用いたラジオイムノアッセイ法^{(4),(5),(7),(8)}にて測定した。

結果ならびに考察

1. 亜鉛欠乏に伴なう脳内微量元素の変動⁹⁾

亜鉛欠乏に伴なって脳内微量元素は著しく変動する (Fig. 1)。有意差の順にカルシウムは嗅球>>>小脳>延髄, 皮質で増大, マグネシウムは海馬>小脳, 延髄で増大, アルミニウムは海馬>延髄で増大, 皮質で減少, 銅は海馬, 線条体>延髄で増大, マンガンは線条体, 延髄, 嗅球で増大, 亜鉛は各部位で有意の変化なし, 鉄は海馬>皮質, 延髄で増大した。そして, これら有意に変動する微量元素はコントロール飼料に戻し, 亜鉛欠乏が回復するとともに, 大半は正常レベルに戻った。以上の結果の中で, とくに注目すべきことは亜鉛欠乏に伴なってカルシウムの嗅球への著しい蓄積とアルミニウムの海馬への著しい蓄積である。これらの過剰蓄積がそれぞれの部位での細胞毒性や機能障害を誘発していることは言うまでもない。

2. 有機錫の脳内暴露に伴なう微量元素の変動¹⁰⁾

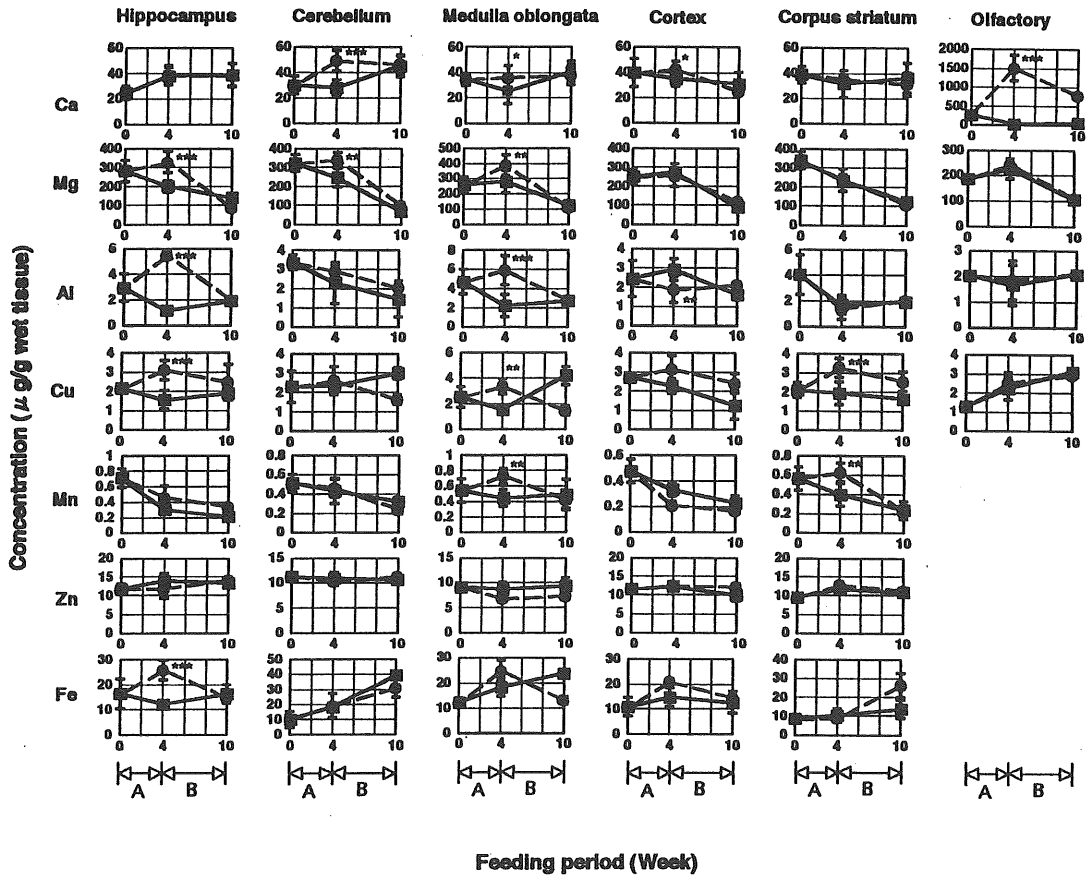


Fig. 1 Movement of trace elements in the brain of zinc-deficient rat. SPF Wistar-derived male rats (3 weeks ages) fed with zinc-deficient diet or zinc-supplement diet (control diet) for 4 weeks and after that period control diet for 6 weeks. Vertical bars denote SE of the mean for 5 determinations, those marked with asterisks differ significantly (Student's t test) from the corresponding control value. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$
 (A) : Zinc-deficient diet, (B) : Control diet (■) : Control group, (●) : Zinc-deficiency group

腹腔内への1回投与では、トリブチル錫本体は速やかに各組織に達し、投与1日後に最高値を示すが、以後急速に減少する (Fig. 2)。トリブチル錫の代謝産物であるジブチル錫やモノブチル錫は経日的にわずかな増大傾向を示すが、その量は1日目では総有機錫量の5%以下と極めて少ない。このような有機錫暴露の状況下で各組織における微量元素の動きをみると、トリブチル錫の組織内暴露に伴って有意差の順に銅は線条体>海馬>皮質で減少、アルミニウムは線条体で減少、嗅球で増大、マグネシウムは小脳、延髄、嗅球で増大、マンガンは海馬、小脳で増大、亜鉛やナトリウムは各部位で有意の変化なし、カルシウムは嗅球>>>皮質>海馬で増大した。以上の結果の中でとくに注目すべきことは有機錫の組織内暴露に伴ってカルシウムの嗅球への著しい蓄積がみられることである。この過剰蓄積が嗅球部位の細胞毒性や機能障害を誘発していることは言うまでもない。

3. 脳内微量元素の特定組織への過剰蓄積と組織中PTHとの関連性^{11), 12)}

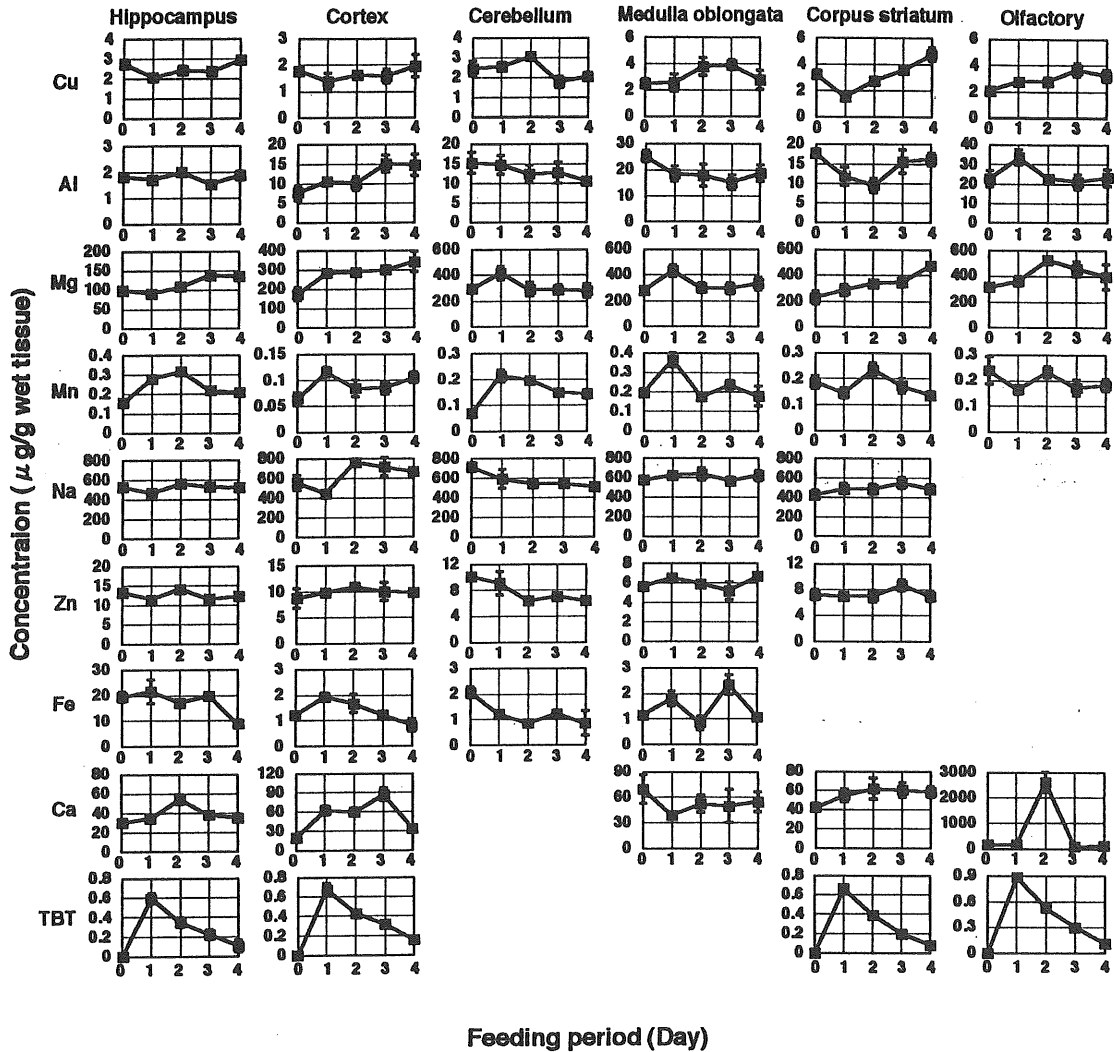


Fig. 2 Movements of tributyltin and trace elements in the brain of rats injected single-intraperitoneally tributyltin chloride (2.5mg per kg body weight). Vertical bars denote SE of the mean for 5 determinations.

1. および2. で得た特定元素の特定組織への過剰蓄積と副甲状腺ホルモン (PTH) との関連性を調べた。その結果、亜鉛欠乏実験では、Fig. 3 に示すように、亜鉛欠乏に伴なってアルミニウムの海馬への著しい移行 (Fig. 3-A) と海馬中の PTH の著しい増大 (Fig. 3-B) とが相関していることがわかった。従って、亜鉛欠乏に伴なうアルミニウムの海馬への著しい蓄積は、1つには組織中 PTH の増大によるものであることが考えられる。

また同様に、有機錫 (トリブチル錫) 暴露実験でも、Fig. 4 に示すように、有機錫の脳内暴露 (Fig. 4-A) に伴なってカルシウムの嗅球への著しい移行 (Fig. 4-B) と嗅球中 PTH の著しい増大 (Fig. 4-C) とが相関していることがわかった。従って、有機錫暴露に伴なうカルシウムの嗅球への著しい貯

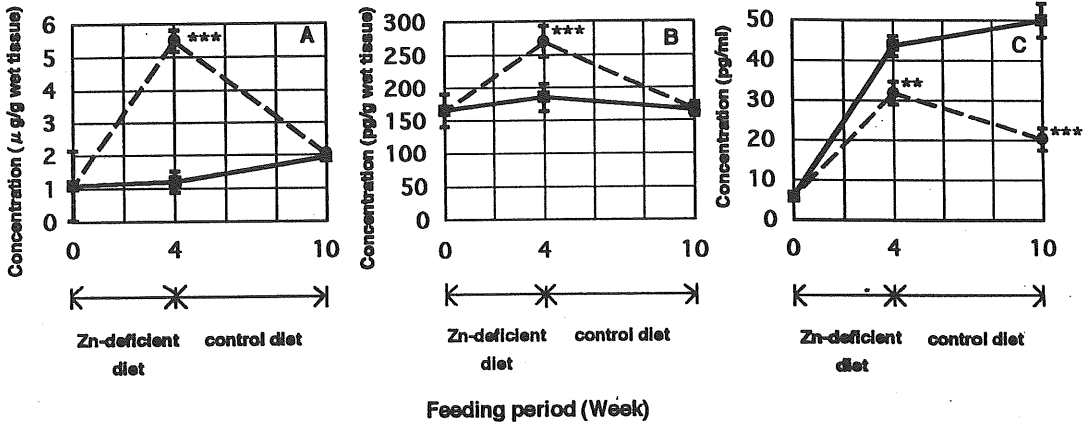


Fig. 3 Movement of aluminum and parathyroid hormone (PTH) in the hippocampus and the serum of zinc-deficient rat. SPF Wistar-derived male rats (3 weeks ages) fed with zinc-deficient diet (or control diet) for 4 weeks and after that period control diet for 6 weeks. Vertical bars denote SE of the mean for 5 determinations, those marked with asterisks differ significantly (Student's t test) from the corresponding control value. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

(A) : Al in the hippocampus, (B) : PTH in the hippocampus, (C) : PTH in the serum,
 (■) : Control group, (●) : Zinc-deficiency group

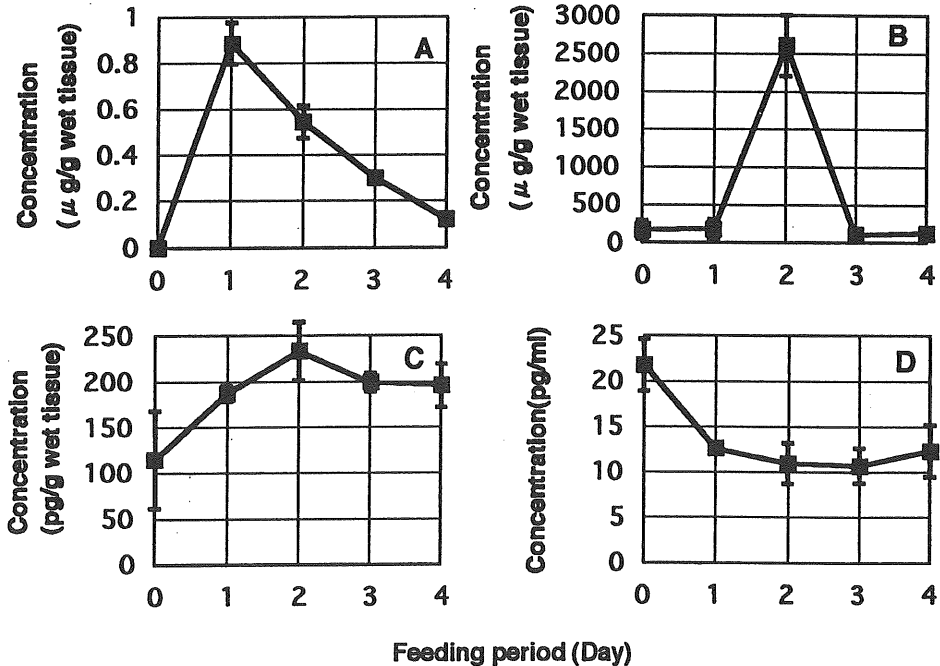


Fig. 4 Movement of tin, calcium and parathyroid hormone (PTH) in the olfactory and the serum of rats injected single-intraperitoneally tributyltin chloride (2.5mg per kg body weight). Vertical bars denote SE of the mean for 5 determinations.

(A) : tin in the olfactory, (B) : calcium in the olfactory,
 (C) : PTH in the olfactory, (D) : PTH in the serum

留も、1つには組織中PTHの増大によるものであることが考えられる。ちなみに、血清中PTHはいずれの実験においてもコントロール群より著しい低値を示すが、これは、組織中の高アルミニウムレベル (Fig. 3-C) や高カルシウムレベル (Fig. 4-D) を低下させるべく抑制されているためではないかと考えられる。

参 考 文 献

- 1) 荒川泰昭 (1995) : 疾患と微量元素「免疫と亜鉛」, 協和企画通信, 東京
- 2) 荒川泰昭 (1994) : 総合食品安全辞典 第3章「食品汚染性有機物」, 産業調査会, 東京, pp368-376
- 3) 荒川泰昭 (1991) : 栄養健康科学シリーズ 公衆衛生学 第12章「金属中毒」, 南光堂, 東京, pp185-187
- 4) Finch, J. L., Rapp, N., Martin, K. J., and Slatopolsky, E. (1992) *Journal of Bone and Mineral Res*, 7 : 229-233.
- 5) Calvo, M. S., Gundberg, C. M., Heath, III, H., and Fox, J. (1991) *Am. J. Physiol*, 261 : E262-E268.
- 6) Garner, S. C., Boass, A., Toverud, S. U. (1989) *Journal of Bone and Mineral Res*, 4 : 577-583.
- 7) Garner, S. C., Peng, T., Toverud, S. U. (1988) *Journal of Bone and Mineral Res*, 3 : 319-323.
- 8) Toverud, S. U., Boass, A., Garner, S. C., and Endres, D. B. (1986) *Bone and Mineral*, 1 : 145-155.
- 9) 平野裕司, 佐藤宏美, 坂崎弘章, 村田純子, 荒川泰昭, 中島晴信, 武内孝之, 中野幸廣, 和田攻 (1995) *日本衛生学雑誌 (Jpn. J. Hyg)*, 50 : 348.
- 10) 平野裕司, 佐藤宏美, 坂崎弘章, 村田純子, 荒川泰昭, 中島晴信, 大森佐与子, 武内孝之, 中野幸廣, 和田攻 (1995) *日本衛生学雑誌 (Jpn. J. Hyg)*, 50 : 195.
- 11) 平野裕司, 坂崎弘章, 荒川泰昭, 中島晴信, 武内孝之, 中野幸廣, 和田攻 (1995) *日本衛生学雑誌 (Jpn. J. Hyg)*, 50 : 349.
- 12) 平野裕司, 佐藤宏美, 坂崎弘章, 村田純子, 荒川泰昭, 中島晴信, 大森佐与子, 武内孝之, 中野幸廣, 和田攻 (1995) *日本衛生学雑誌 (Jpn. J. Hyg)*, 50 : 196.