

亜鉛欠乏時の海馬ならびに嗅球における鉄とアルミニウムの関連性

荒川 泰昭¹⁾, 原田 千里¹⁾, 村田 純子¹⁾, 平野 裕司¹⁾, 伊倉 宏一¹⁾,
中島 晴信²⁾, 大森 佐与子³⁾, 武内 孝之⁴⁾, 中野 幸廣⁴⁾, 和田 攻⁵⁾

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⁾大妻女子大学,

⁴⁾京都大学原子炉実験所, ⁵⁾埼玉医科大学

The Relationship between Iron and Aluminum of the Hippocampus and Olfactory Bulb in Zinc Deficiency

Yasuaki. ARAKAWA¹⁾, Chisato. HARADA¹⁾, Junko. MURATA¹⁾, Yuji. HIRANO¹⁾, Koichi. IGURA¹⁾,
Harunobu. NAKASHIMA²⁾, Sayoko. OHMORI³⁾, Takayuki. TAKEUCHI⁴⁾, Yukihiko. NAKANO⁴⁾
and Osamu. WADA⁵⁾

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

²⁾Osaka Prefectural Institute of Public Health, ³⁾Ohzuma Women University, ⁴⁾Research Reactor Institute, Kyoto
University, ⁵⁾Saitama Medical College

Zinc deficiency induced several brain lesions such as disturbances and defects of memory, learning and olfactory acuity. In this study, the relationship between these zinc deficiency-induced brain lesions and movement of trace elements in the brain was examined.

Zinc deficiency induced significant accumulations of iron and aluminum into the hippocampus. Further, aluminum-dust exposure through the nasal mucous membrane under the manifestation of zinc deficiency induced an extreme depletion of iron and an excessive accumulation in the hippocampus. These phenomena were similarly observed in the olfactory bulb.

These results showed that zinc deficiency might induce a breakdown of defense systems against aluminum invasion with the development of olfactory lesion. Consequently, aluminum might be easily transported to the hippocampus through the olfactory systems such as the nasal mucous membrane and olfactory bulb. Further, these results suggest that there is a competitive reaction between iron and aluminum and that this competition includes a participation of binding substances of iron or aluminum such as transferrin and ferritin.

亜鉛欠乏は記憶学習障害^{1,2)} や味覚・嗅覚障害³⁾ など種々の脳障害を誘発するが, その原因の1つと

して脳内微量元素の特異的変動あるいは局在化が考えられる。我々は、これまで亜鉛欠乏時において、アルミニウム、鉄の海馬への蓄積、ならびにカルシウムの嗅球への過剰蓄積を報告してきた^{4,5)}。

そこで、今回この亜鉛欠乏時の海馬へのアルミニウム蓄積の原因を、カルシウムの過剰蓄積により傷害される嗅球をはじめとする嗅覚系の障害にあると考え、アルミニウム粉塵暴露実験を用いて亜鉛欠乏における1) 鼻腔粘膜および嗅球を経由したアルミニウムの海馬への蓄積や2) 海馬および嗅球における鉄とアルミニウムの関連性などについて、その実証を試みた。

実験方法

1. 動物実験

Wistar 系幼若ラット（3週齢，雄性，40～45 g）を用い，Fig. 1. に示す如く，A群（亜鉛添加群），B群（亜鉛無添加群），C群（亜鉛添加－アルミニウム暴露群），D群（亜鉛無添加－アルミニウム暴露群）の4群に分け，コントロール群には，亜鉛添加のコントロール飼料（ ZnCO_3 添加，Zn 含量：5.8 mg%，オリエンタル酵母 k.k.）を，亜鉛欠乏群には亜鉛無添加飼料（Zn 含量：0.05 mg%，同社）を自由摂取させ，亜鉛含量 1 ppb 以下の超純水（自作）を飲料水として4週間飼育した。

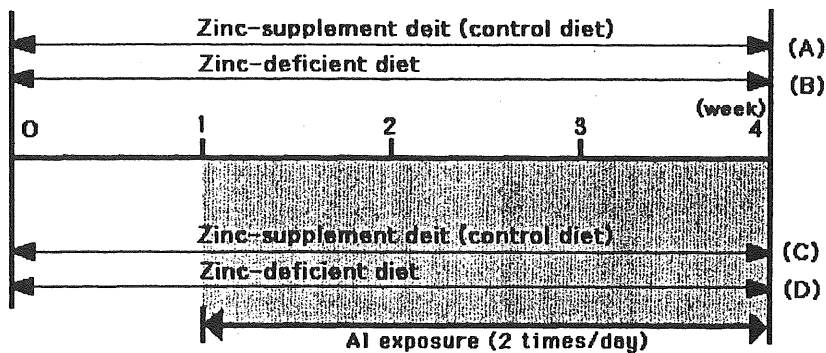


Fig. 1. The schedule of animal treatment.

とくにアルミニウム暴露群であるC群，D群には，欠乏症を発症し始める2週目より気流循環可能なチャンバーを用いて，1日に2回（朝，夕），それぞれ1時間ずつかけて，ケイ酸アルミニウム粉末（ $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{SiO}_2$ ，150 mg/m³チャンバー）を粉じん暴露した。飼育開始から4週間目に全群のラットを断頭し，海馬ならびに嗅球を摘出し，超純水で洗浄後，凍結乾燥した。

2. 放射化分析

アルミニウムならびに鉄の測定は，KUR 原子炉による放射化分析によった。すなわち動物実験で得た凍結乾燥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秒間あるいは60分間熱中性子束（ 2×10^{13} ）を照射し，これを適時冷却後，高分解能ゲルマニウム半導体検出器を装着した波高分析器を用いてγ線スペクトロメトリーによる多元素分析を行った。

結果と考察

Fig. 2. に示すように亜鉛欠乏により海馬への鉄およびアルミニウムの蓄積がみられるが、このときさらにケイ酸アルミニウムを経鼻的に粉塵暴露すると、海馬鉄の過剰蓄積は消失するが、逆に海馬アルミニウムが過剰に蓄積した。この現象は嗅球においても同様であった (Fig. 3.)。これらの結果は海

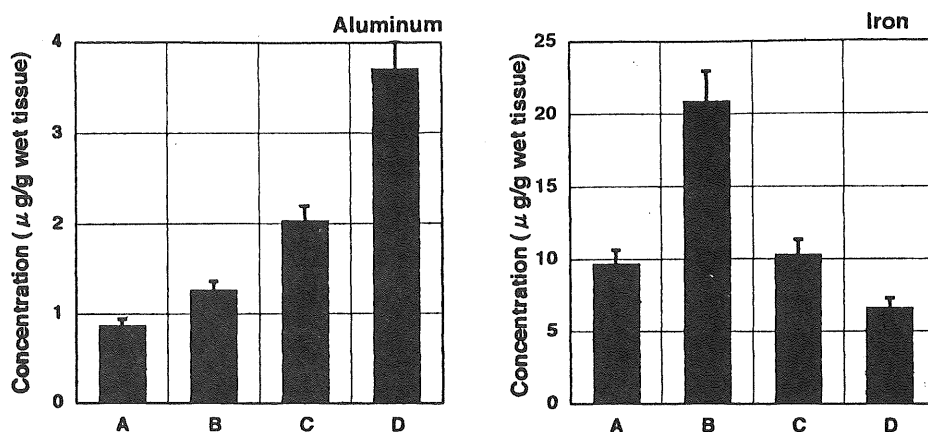


Fig. 2. The distribution of aluminum and iron in the hippocampus. Vertical bars denote SE of the mean for 5 determinations.

(A): control group

(B): zinc-deficient group

(C): aluminum-dust exposure group

(D): combination group of zinc-deficiency and aluminum-dust exposure

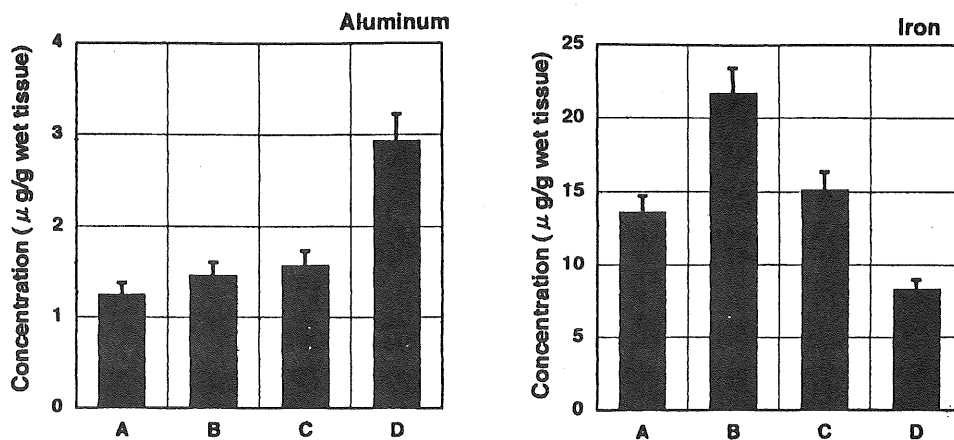


Fig. 3. The distribution of aluminum and iron in the olfactory. Vertical bars denote SE of the mean for 5 determinations.

(A): control group

(B): zinc-deficient group

(C): aluminum-dust exposure group

(D): combination group of zinc-deficiency and aluminum-dust exposure

馬および嗅球における結合物質を介した鉄とアルミニウムの競合作用やアルミニウム輸送への鉄およびトランスフェリン、フェリチンなどの鉄結合物質の関与⁶⁾を示唆している。

アルミニウムは環境中に多量に存在する元素であるにもかかわらず、生体においては必須の元素ではなく、しかも微量にしか存在しない。従って、元来アルミニウムは生体にとっては化学的に毒性を示し、その体内侵入に対しては何らかの防御機構の存在が考えられる。そしてその機構が崩れると脳内へアルミニウムが侵入し、脳障害が誘導されると考えられる。とくにアルミニウムの脳内侵入経路としては、(1) 腸管吸収ならびに脳血液関門を経由する経路⁷⁾や、(2) 鼻腔粘膜吸収ならびに嗅神経系を経由する経路⁸⁾などが考えられている。事実、アルツハイマー病の患者では、初期の段階で嗅覚障害を起こすこと、また、患者の脳内には、正常成人の2倍以上のアルミニウムが存在しており、それはケイ酸アルミニウムの形で存在していること^{9,10)}などが報告されている。従って、大気中のケイ酸アルミニウムが、障害を受けた嗅覚系を通り、脳内へ侵入し、海馬へ蓄積する可能性は十分に考えられることである。Perlらは、ウサギにアルミニウム塩を経鼻的に投与した場合、嗅球ならびに海馬に肉芽形成、病変を観察し、鼻腔的にアルミニウムが侵入したと報告している¹¹⁾。今回我々の行った、亜鉛欠乏時のアルミニウム経鼻腔暴露実験では明らかに嗅球系の障害に伴って海馬へのアルミニウムの過剰蓄積が実証された。これは亜鉛欠乏によって破壊された嗅球をはじめとする嗅覚系が、アルミニウムの侵入を制御できなくなり、鼻腔粘膜、嗅球といった嗅覚系を通じて脳内に入り鉄運搬系に便乗して、海馬へ運搬され、蓄積したと考えられる。

文 献

- 1) 荒川泰昭 (1996) : 脳の機能と微量金属 — 記憶・学習と亜鉛 — (総説), ぶんせき (日本分析化学会雑誌) 東京. No. 6, pp428-435
- 2) 荒川泰昭 (1995) : 疾患と微量元素 — 免疫と亜鉛 —, Gut Fronts, 協和企画通信, 東京, No4, 7-10
- 3) Henkin R. I., Paul J. S., William T. F., David L. D. and Morton R. (1976) : Am. J. Med. Sci., 272 : 285
- 4) 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, 50 : 348
- 5) 荒川泰昭, 平野裕司, 村田純子, 中島晴信, 武内孝之, 中野幸廣 (1995) : 微量元素研究 第12集, 107-112.
- 6) Roskams J. A. and James R. C. (1990) : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87 : 9024
- 7) 川原正博, 黒田洋一郎 (1993) : Bull. Inst. Public Health, 42 : 520
- 8) Roberts E. (1986) : Neurobiol. Aging, 7 : 561
- 9) Crapper D. R., Krishnan S. S., and Dalton A. J. (1973) : Science, 180 : 511
- 10) Candy J. M. (1986) : Lancet, 1 : 354
- 11) Perl D. P. and Good P. F. (1987) : Lancet, i : 1028