

# 高濃度のカドミウム投与ラットの血清アルカリホスファターゼ活性値の経時的变化について

佐二木 順子

Time Depending Fluctuation of Serum Alkali-Phosphatase (Al-P)  
Activity of Rat Administered High Dose of Cadmium

Junko SAJIKI

## I はじめに

一般にアルカリホスファターゼ(以下Al-Pと略)は、逸脱酵素と考えられている。組織障害が生ずると、組織中のAl-Pが血中に逸脱し、血清中のAl-P活性値が増加するため、組織障害の診断上重要な酵素として広く活性値の測定が行なわれている。

ヒトをはじめ動物が低濃度のカドミウムに長期間曝露されると、血清中Al-Pの活性値は正常の動物と変わらないか、上昇するものと考えられている<sup>1) 2)</sup>。この活性値の上昇は、おそらくカドミウムによる組織障害を反映した結果と推測される。

一方、我々は、高濃度のカドミウム(CdCl<sub>2</sub>)をラットに投与すると、投与後かなり早期に血清中のAl-Pの活性値が著しく減少する事実を認めている<sup>3)</sup>。この投与後早期に観察される血清中Al-Pの活性値の低下が、いかなる原因で生ずるのか不明である。

今回は、血清中Al-P活性値の低下の原因を究明することを目的として、CdCl<sub>2</sub>の投与量と血清中Al-P活性値との関係、ならびに、CdCl<sub>2</sub>投与後の時間経過にともなう血清中Al-P活性値の変化について調べた。

## II 材料および方法

実験1, 150~180gのウイスター系雄ラットに蒸留水に溶かした塩化カドミウム(CdCl<sub>2</sub>; 市販特級)を皮下より一回投与した。各群6匹ずつのラットにCdCl<sub>2</sub> 0.5、1.0、1.5mgを投与し、投与後24、48、72時間目に心臓より採血した。血液は、2000g、5分遠心し血清を分離した。

血清中のAl-P活性値の測定は、酵素法により自動分析器(ABBOTT-VP)を用いて行なった。

実験2, 180g前後のウイスター系雄ラット45匹にCdCl<sub>2</sub> (1.0mg/0.1ml水)を皮下より一回投与し、投与後15、30、90、150、210、300日目に心臓より採血を行ない、実験1と同様の方法で血清中のAl-P活性値を測定した。なお、27匹のラットを無処置対照群として設け、CdCl<sub>2</sub>投与群と同時期に3匹ずつ心臓採血を行なった。

## III 結果

ラットに3種の濃度のCdCl<sub>2</sub> (0.5、1.0、1.5mg)を投与した場合、投与後72時間までの血清中Al-P活性値の変動はFig.1に示したとおりであった。カドミウム投与後24時間目におけるAl-P活性値の低下は、投与量に依存していた。しかし、投与後48時間目の1.0、1.5mg投与群の値は、ほぼ同じであった。さらに投与後72時間目においては、24時間目の結果と全く逆で、投与量が多い群のものほど活性値は高かった。

Fig.2にはCdCl<sub>2</sub> (1.0mg)を一回皮下投与し、投与後300日までの血清中Al-P活性値の変化を示した。縦軸に各時期のAl-P活性値の低下(それぞれの時期対照群と実験群との値の差)を対照群の値に対する比率(パーセント)として示した。なお、投与後1~3日までの値については、実験1のCdCl<sub>2</sub> (1.0mg)投与群の示した活性値を用いた。

Fig.2から明らかのように、CdCl<sub>2</sub>一回投与による血清Al-P活性値の低下は、投与後2日目に最大で、その後漸次回復し、投与後90日における活性値の低下は9.0%にすぎなかった。その後活性値に大きな変化はなかったが、300日目の値は、対照群の示した値より高かった。(低下率-9.0%)

## IV 考察

今回の実験結果から、高濃度のカドミウムが一回動物

に投与された場合、早期に認められる血清Al-P活性値の低下は、一時的なもので、時間とともに回復しうること

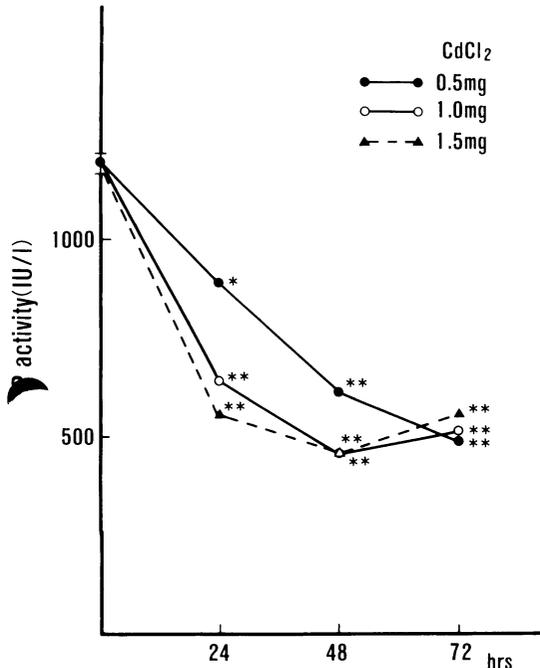


Fig. 1. Changes of Al-P activity in serum of rats administered CdCl<sub>2</sub> for 3 days

Differences are tested according to t-test.

\*\*P<0.01, \*P<0.05

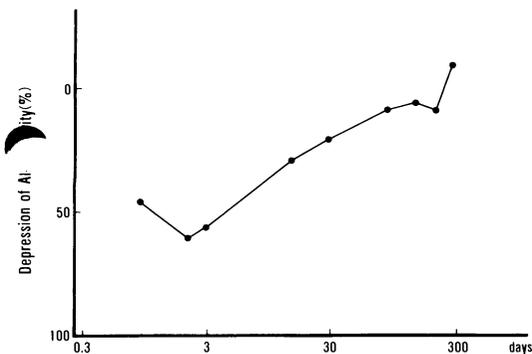


Fig. 2. Changes of Al-P activities in serum of rats administered CdCl<sub>2</sub> for 300 days.

Activities represent the depression of Al-P activity of CdCl<sub>2</sub> administered group relative to control one.

とが明らかであった。

Fauranら<sup>4)</sup>は、高濃度のカドミウム (Cd8.0mg/kg) をラットに連続投与し、投与後13週間目に有意なAl-P活性

値の低下を認めている。この低下の原因について、彼らは、骨代謝(カルシウム代謝)の乱れにもとづくものと述べている。今回Al-P活性値低下の認められた時期CdCl<sub>2</sub>投与後、非常に早く、Fauranらのいう骨代謝異常が生じているものとは考えにくい。またこの時期には組織(肝臓、精巣)ではAl-P活性値は逆に増加している<sup>3)</sup>にもかかわらず、血清にはその結果が反映されていない。また、この時期の血清Al-Pアイソザイムのパターンには何ら変化が認められていない<sup>3)</sup>。以上のような事実から、CdCl<sub>2</sub>投与後早期に生ずる血清Al-P活性値の低下は、組織とは関係なく血清中で生じた特異的な現象と推察される。

Al-Pは、Znを含むメタロエンザイムであり、容易にCdと置換しCd-Al-Pとなる<sup>5)</sup>。Cd-Al-PはZn-Al-Pと同様の機能は備えているが、turnover rateがZn-Al-Pに比べ著しく遅いことが明らかになっている<sup>6)</sup>。

生体内のカドミウム濃度が高い場合、このような金属の置換が生体内で生じている可能性は否定できない。とくにカドミウム投与直後(60分以内)の血清中のCd濃度は著明に高く<sup>7)</sup>、そのCdは無毒型ではない(メタロチオネインの形では存していない)ものと考えられており<sup>8)</sup>、他の組織に比べAl-Pの金属置換の可能性は高いものと考えられる。

Nordbergら<sup>8)</sup>はマウスに1.0mgCd/kgを一回皮下に投与した場合、投与後20分の血漿中Cd濃度は最高で以後急速に低下する。その時、Cdは大部分がアルブミンや、より大きな分子量の蛋白分画にあったことを報告している。本実験で用いた量はNordbergらの5倍も高値であり、投与直後の血漿中のCd濃度は著しく高く、Cdはメタロチオネイン以外の形態をとっているものと予想される。

今後、高濃度のCdが投与された場合の投与直後の血漿中Cdの存在形態ならびにCdの化学的性質等を詳細に検討していくことは、Al-P活性値低下のメカニズムを解明するうえで意義あるものと考えられる。

動物へのCd投与量が多いほど血漿中のCd消失時間は当然遅れるものと考えられる<sup>9)</sup>。この理論からすると、Al-Pの活性値の回復も投与量に比例して遅れるものと期待される。ところが、CdCl<sub>2</sub>投与後血清中Al-P活性値の回復時期は投与量が多いほど早かった(Fig.1)。すなわち、投与後48~72時間目には、1.0、1.5mg投与群ではAl-P活性値は増加期にあるが、0.5mg投与群では、減少期であった。

このような矛盾した結果を生みだした理由として、血清中Al-Pの活性値の回復と、組織由来のAl-Pの関連

が考えられる。今回用いたCdの量はラットの精巣に出血性の炎症をひきおこす量である。すでに報告したとおり、炎症の程度を示す過酸化脂質値は、CdCl<sub>2</sub>投与量に比例していた<sup>1)</sup>。ところが、1.5mg投与群ではその値は24時間目にピークを示し、以降減少し、1.0、0.5mg投与群では72時間目においても増加傾向を示していた。このように投与量の多いものほど精巣での炎症発症時期は早いものと考えられる。精巣の炎症発症にともない精巣中のAl-P活性値は著しく増加することが明らかであり<sup>3)</sup>、この精巣由来のAl-Pが血清中Al-P値の回復に一因をなしているものと考えられる。

## V まとめ

ラットに3種の濃度のCdCl<sub>2</sub>(0.5、1.0、1.5mg)を一回皮下投与すると、すべてのラットで血清中Al-P活性に低下がみられた。しかし、その低下は一時的なものであり、時間経過とともに回復した。回復時期は投与量が多いほど早かった。

1.0mg CdCl<sub>2</sub>投与ラットの血清中Al-P活性値は、投与後2日目に最も低く、その後漸次回復し、投与後90日目以降は、ほぼ正常値に近ずいた(90日目における低下率9.0%)。その後、活性値に大きな変化はみられなかったが、300日目には対照群の値より高かった(低下率-9.0%)。

## 文献

- 1) Jones, H. S. & Fowler, B. A. (1980): Biological interactions of cadmium with calcium., Ann. NY. Acad. Sci., 355, 309-318
- 2) Murata, I., Hirono, T., Saeki, Y. and Nakagawa, S. (1970): Cadmium enteropathy renal osteomalacia ("Itai-itai" disease in Japan), Bull. soc. Int. Chir., 1, 34
- 3) Sajiki, J.: Effect of a highly dosed cadmium on alkaliphosphatase activity in serum and tissues of rats. (under submission)
- 4) Fauran-clavel, M. J., Oustrin, J. & Fauran, F. (1980) Effects of dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on calcium metabolism in rats exposed to cadmium., Biomedicine, 33, 268-271
- 5) Chlebowski, J. F., Coleman, J. E. (1979) Molecular properties and mechanism of alkaline phosphatase, Adv. Inorg. Biochem. 1, 1-66
- 6) Gettins, P. & Coleman, J. E. (1982): Cd NMR of Cd(II)-substituted Zn(II) metalloenzymes., Fed. Proc., 41, 2966-2973.
- 7) Johnson, A. D. & Miller, W. J. (1970): Early actions of cadmium in the rat and domestic fowl testis., J. Reprod. Fertil., 21, 395
- 8) Nordberg, G. F. (1972): Cadmium metabolism and toxicity., Environ. Physiol. Biochem., 2, 7
- 9) Eybl, V., Sykora, J. & Mertl, F. (1966): Wirkung von CaADTA und CaDTPA bei der Kadmiumvergiftung, Acta. Biol. Med. Ger. 17, 178
- 10) 佐二木順子、福島悦子、福田芳生(1981)、Cd中毒ラットの臓器中過酸化脂質について、千葉衛研報告、5, 44-47