

## 化学形に依存するアルミニウムの体内分布

日野 唯行<sup>1)</sup>, 藤本 盛揮<sup>1)</sup>, 増山 伸幸<sup>1)</sup>, 佐野 由幸<sup>1)</sup>, 岡 茂範<sup>1)</sup>,  
田 和理市<sup>1)</sup>, 高田 実弥<sup>2)</sup>, 松下 緑治<sup>2)</sup>, 桜井 弘<sup>1)</sup>  
(<sup>1)</sup>京都薬大・代謝分析学教室, <sup>2)</sup>京大原子炉)

### Organ Distribution of Aluminum Depends on it's Chemical Form

Tadayuki Hino<sup>1)</sup>, Seiki Fujimoto<sup>1)</sup>, Nobuyuki Masuyama<sup>1)</sup>, Yoshiyuki Sano<sup>1)</sup>,  
Shigenori Oka<sup>1)</sup>, Riichi Tawa<sup>1)</sup>, Jituya Takada<sup>2)</sup>, Rokuji Matsushita<sup>2)</sup> and Hiromu Sakurai<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Analytical and Bioinorganic Chemistry, Kyoto Pharmaceutical University, Nakauchi-cho 5, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607, Japan, <sup>2)</sup>Research Reactor Institute, Kyoto University, Kumatori-cho, Sennan-gun, Osaka 590-04, Japan

Aluminum (Al) is the third most abundant element in the earth's crust, but the behavior of Al in human and other animals are still unknown. In this study, we investigated whether Al is incorporated in organs of experimental animals receiving Al compounds. Al was given to animals in the form of ion ( $Al^{3+}$ ) or its complex (aluminum-maltolate). We used aluminum chloride ( $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ ) in saline solution as aluminum ion and gave it to rats at the age of 5 and 13 weeks by intraperitoneal injection at a dose of 10 mg Al/kg body weight for 5 days. On the other hand, we used aluminum maltolate (AIM) as an aluminum complex, which was given to mice aged of 6 weeks by oral administration or free access to tap water containing AIM for 90 days. Organ distributions of both Al compounds exhibited similar tendency. Al was mainly accumulated in the liver and spleen. Especially, Al levels of the spleen and liver of animals receiving  $AlCl_3$  were significantly higher than those of control animals. But in the kidney no significant difference in Al accumulation was observed. We also found that Al accumulated in the brain domain of young rats who received  $AlCl_3$  injection and mice who received daily oral AIM or free access of drinking water containing AIM for a long-term. These results will be important to elucidate the physiological role of Al, in terms of the development of neurological diseases like Alzheimer's disease.

アルミニウム (Al) は自然界に豊富に存在し、特異な物理化学的性質を持ち、かつ加工が容易であるため、今日では鉄に次ぐ第二の金属として広く使用されている。一方、Alは天然では酸素やケイ素と結合した状態で存在しており、これらは生理的な pH では不溶性であるため、生体に対しては無毒で

あると考えられてきた。しかし、実際のところ Al の生体に対する作用については不明瞭な点が多いのが現状である。このような状況の中、最近、Al がアルツハイマー病の発症に関与しているのではないかとの疑いが強まってきており注目を浴びている。アルツハイマー病はきわめて進行性の早い痴呆を主症状とする疾患であるが、未だその原因は明らかにされておらず、高齢化社会を迎えようとしている現在においては深刻な問題であり、早期の原因解明が必要である。Al がアルツハイマー病の危険因子となりうるかどうかを知るためには、Al が脳内に取り込まれるかどうかを調べることが不可欠である。そこで、今回、我々は Al の体内分布および脳内移行を知ることを目的として本研究を行った。一般に金属の体内分布は、水銀に代表されるようにその化学形に依存することが知られている。そこでイオンと錯体型 Al を動物に投与し、両者の体内分布および脳内移行を比較検討した。錯体型 Al としてはリガンドに、食品添加物として使用されているマルトールを用い、アルミニウム-マルトレート (AIM) 錯体を合成しこれを投与した。

### 【実 験】

Al イオンの投与では塩化アルミニウムを 5 週齢および 13 週齢の Wistar 系雄性ラットに、また、AIM 錯体は ddy 系雄性マウスに投与した。

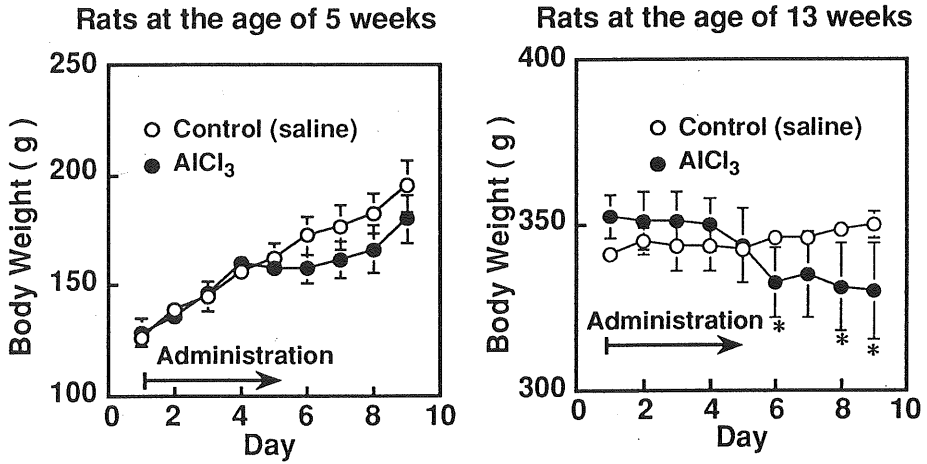
塩化アルミニウムは生理食塩水に溶解させ、Al として 10mg/kg 体重を一日一回、5 日間、腹腔内投与した。このとき、生理食塩水のみを投与したものを対照群とした。

AIM は Finnegan ら<sup>1)</sup>の方法により合成した。AIM は水に溶解させて、Al として 10mg/kg 体重を一日一回、90 日間、経口投与した。このとき、水のみを経口投与したものを対照群とした。また、これとは別に AIM を含んだ飲料水 (Al として 0.1mg/ml) を自由に摂取させて飼育することにより Al を投与する群も作成した。このときの対照群としては通常飼育したものを用いた。

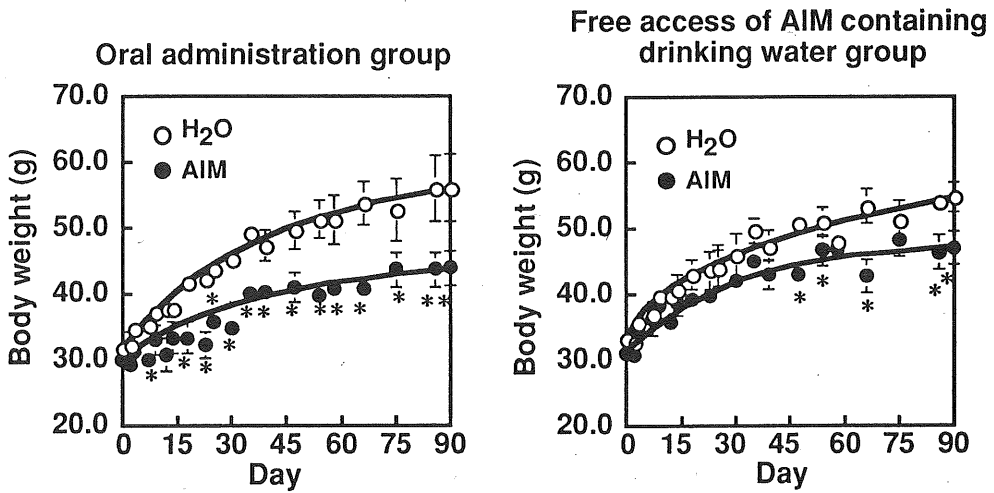
投与終了後は各種臓器を摘出し、凍結乾燥した後得られた粉末について Al の定量を行った。Al は特異な物理化学的性質を有するため、通常元素分析法 (原子吸光法、ICP 発光分析法など) により生体試料中の Al を高感度に定量することはきわめて困難である。そこで、我々は Al の定量を中性子放射化分析法により行った。中性子放射化分析法では、Al は他の元素の干渉を受けず、高感度で Al の検出が可能である。

### 【結果と考察】

Al イオンを腹腔内に投与したラットでは、5 週齢および 13 週齢ラットともに Al の投与による影響が見られ、5 週齢ラットでは成長の抑制が、13 週齢ラットでは体重の減少傾向が観察された (Fig. 1)。また、AIM を経口投与したマウスについては、自由摂取と経口投与の両方法においても Al 投与群では対照群と比較して成長の抑制が観察され (Fig. 2)、とくに、AIM を毎日経口投与した群は、実験の早期の段階から成長の抑制が観察された。これらの結果から、Al は実験動物の成長を阻害することが見出された。すなわち、Al が生体に対して何らかの毒性を示すことが示唆された。



**Figure 1.** Body weight changes of rats aged of 5 (left) and 13 (right) weeks. Both rats aged 5 and 13 weeks were given *i.p.* injection of AlCl<sub>3</sub> in saline solution at a dose of 10mg Al/kg body weight for 5 days (closed circle) or *i.p.* injection of saline for 5 days (open circle). Each point is the mean  $\pm$  S.D. (n=3). Significance : \* P < 0.05 vs control



**Figure 2.** Body weight changes of mice receiving AIM. Left shows body weight changes of mice given AIM (10mg/kg body weight) by daily oral administration and right shows body weight changes of mice maintained with a drinking water containing AIM (0.1mg Al/ml). In both figures, open circle shows for the control animals and closed circle shows for Al-treated animals. Each point is the mean  $\pm$  S.D. (n=3). Significance : \* P < 0.05 vs control

Al イオンを腹腔内に投与したとき、Al は肝臓および脾臓に著しく蓄積しており、この傾向は5週齢ラットおよび13週齢ラットのいずれにおいても観察された (Tab. 1)。また、腎臓は金属の排泄を担っており、金属の体内動態を把握する上で重要な臓器であるが、5週齢ラットでは対照群との間に有意な差は見出されなかった。13週齢ラットでは、Al 投与群で有意な Al の蓄積が観察された。また、肝臓、脾臓、腎臓以外の他の臓器については、5週齢および13週齢ラットともに対照群との間に有意差は見出されなかった。一方、Al イオンの投与による Al の脳内への取り込みに関しては、5週齢ラットの小脳で対照群に比べ有意な差が観察されただけで、他の部位については対照群との間で大きな差は観察されなかった。Al が肝臓に著しく蓄積した理由としては、代謝機能すなわち解毒作用によるものと推定される。一方、Al イオンはイオン半径など化学的性質が3価の鉄イオンと類似しているため、血液中で3価の鉄結合タンパク質であるトランスフェリンに結合しやすいということが報告されている<sup>2)</sup>。そのため、血液中で鉄と Al が置換したトランスフェリンが形成され、これが脾臓に取り込まれ、蓄積したものと考えられる。また、腎臓において著しい Al の蓄積が観察されなかったことより、Al イオンは比較的排泄されやすいと考えられた。

Table 1. Aluminum distributions in organs of rats

organ	5 weeks rats				13 weeks rats			
	Control		Al <sup>3+</sup>		Control		Al <sup>3+</sup>	
	( $\mu\text{g}/\text{wet wt.}$ )		( $\mu\text{g}/\text{wet wt.}$ )		( $\mu\text{g}/\text{wet wt.}$ )		( $\mu\text{g}/\text{wet wt.}$ )	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
medulla oblongata	2.30	± 0.61	2.92	± 0.86	3.46	± 0.59	3.46	± 0.74
cerebrum	6.85	± 1.65	7.30	± 1.02	5.50	± 1.07	5.50	± 0.63
cerebellum	4.15	± 0.29	6.11	± 1.59*	3.78	± 0.82	3.78	± 0.40
lung	6.49	± 0.75	6.86	± 0.38	6.04	± 0.34	6.04	± 2.39
heart	5.28	± 1.43	5.91	± 1.16	3.63	± 1.25	3.93	± 0.14
liver	4.50	± 0.44	73.6	± 19.8*	4.11	± 0.35	82.7	± 39.6*
kidney	5.59	± 1.00	7.29	± 0.84	16.8	± 1.06	16.8	± 5.01*
spleen	7.34	± 0.87	154	± 46.9*	5.79	± 0.95	252	± 114*

Organ distribution of aluminum in rats at the age of 5 weeks and that at the age of 13 weeks. Both rats at the ages of 5 and 13 weeks were given *i.p.* injection of AlCl<sub>3</sub> in saline solution at a dose of 10mg Al/kg body weight for 5 days (Al<sup>3+</sup>) or *i.p.* injection of saline for 5 days (Control). Each value is the mean  $\pm$  S.D. (n=3). Significance: \* P < 0.05 vs control

AIM 錯体の経口投与による Al の体内分布は Tab. 2 に示した。Al イオンの投与の場合と同様、肝臓および脾臓において有意な Al の蓄積が観察された。また、AIM の経口投与では、Al イオンを投与した13週齢ラットでのみ観察された腎臓での有意な Al の蓄積が観察された。さらに、Al の延髄、小脳および大脳を含む全脳内移行について検討したところ、興味あることに AIM 投与群で有意な Al の蓄積が観察された。一方、飲料水として AIM 錯体を自由投与させた場合は、すべての臓器について対照群との間で有意な差は見出されなかったが、経口投与の時と同様の傾向で対照群に比べて幾分多くの Al が検

出された。これらの結果から、AIM 錯体を与えると Al イオンの場合と同様に、Al は特定の臓器（肝臓および脾臓）に移行し、蓄積することが見出された。AIM が肝臓に蓄積した理由としては、Al イオンの場合と同様に肝臓の解毒機構によるものと推定される。しかし、脾臓に蓄積した理由については、血液中で AIM 錯体が一部分解し、Al イオンがトランスフェリンと結合して脾臓に移行したのか、あるいは錯体のままで移行したのかについては、さらに検討が必要である。また、AIM の全脳内への移行については、AIM 錯体が Al イオンに比べて脂溶性が高い<sup>1)</sup> ため、血液脳関門を通過したのではないかと考えられた。

**Table 2.** Aluminum distributions in organs of mice

organ	oral administration of AIM				free access of AIM containing drinking water			
	Control		AIM		Control		AIM	
	( $\mu\text{g}/\text{wet wt.}$ )		( $\mu\text{g}/\text{wet wt.}$ )		( $\mu\text{g}/\text{wet wt.}$ )		( $\mu\text{g}/\text{wet wt.}$ )	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
brain	10.3	± 0.72	16.4	± 2.12*	8.88	± 0.92	10.9	± 3.86
lung	10.0	± 3.82	11.0	± 2.94	9.08	± 1.93	8.65	± 1.08
heart	9.62	± 0.57	13.0	± 4.69	11.4	± 0.76	13.8	± 6.58
liver	9.92	± 1.01	23.9	± 4.11*	9.54	± 3.01	10.7	± 1.10
kidney	9.65	± 2.13	17.6	± 3.17*	13.6	± 4.99	15.5	± 3.03
blood	3.76	± 3.64	5.18	± 0.93	1.42	± 2.46	3.17	± 2.75
serum	5.54	± 0.67	6.58	± 0.97	5.68	± 2.75	6.76	± 0.82

At the oral administration of AIM, mice were given daily oral administration of AIM (10mg Al/kg body weight) for 90 days. At the free access to AIM containing drinking water, mice were maintained with a drinking water containing AIM (0.1mg/ml) for 90 days. Each value is the mean  $\pm$  S.D. (n = 3). Significance : \* P < 0.05 vs control

以上の結果から、体内に吸収された Al は、その化学形に関係なく、主に肝臓と脾臓に移行し蓄積するということが見出された。また、Al イオンに比べて脂溶性の高い AIM 錯体は、長期間の投与により脳内に移行することが見出された。このように、今回得られた知見は Al の体内分布を検討したものであり、Al が中枢系に移行しうることを示したものであり、今後の Al に関する研究に有用であると考えられる。

### 【文 献】

- 1) Finnegan M, Lutz G, Nelson O, Alexis S and Orvig C. (1987) : Neutral water-soluble post-transition-metal chelates complexes of medical interest: Aluminum and gallium tris(3-hydroxy-4-pyronates), *Inorg Chem* **26** : 2171-2176
- 2) Martin RB, Savory J, Brown S, Roger L, Bertholf and Wills MR (1987) : Transferrin binding of  $\text{Al}^{3+}$  and  $\text{Fe}^{3+}$ , *Clin Chem* **33/3** : 405-407