

アルミニウムの体内分布と脂質過酸化の促進効果

金子典嗣¹⁾, 日野唯行¹⁾, 安井裕之¹⁾, 田和理市¹⁾,
高田実弥²⁾, 松下緑治²⁾, 桜井 弘¹⁾
(¹⁾ 京都薬大・代謝分析*, (²⁾ 京都大・原子炉実験所**)

Al distribution in organs and stimulatory effect of lipid peroxidation

Noritsugu KANEKO¹⁾, Tadayuki HINO¹⁾, Hiroyuki YASUI¹⁾, Riichi TAWA¹⁾,
Jitsuya TAKADA²⁾, Ryokuji MATSUSHITA²⁾ and Hiromu SAKURAI¹⁾

¹⁾ *Department of Analytical and Bioinorganic Chemistry, Kyoto Pharmaceutical University,*

²⁾ *Research Reactor Institute, Kyoto University*

Recently, Al in drinking water has been proposed to be a risk factor for development of Alzheimer's disease. However, the physiological role of Al in human is yet unknown. Our recent results, Al accumulated in brain, liver, kidney and spleen in mice given an Al complex, aluminum-maltolate (ALM), for long terms (90 days) when compared with Al levels in Al-untreated control mice, prompted us to examine the lipid peroxidation in organs of mice in terms of TBARS levels to know the effect of Al accumulation. First, we re-investigated a more precious determination method of Al in biological systems by neutron activation analysis. When a neutron flux is irradiated to the organs, both ²⁷Al and ³¹P are counted to ²⁸Al by the reactions, ²⁷Al (n, γ) ²⁸Al and ³¹P (n, α) ²⁸Al, respectively. Thus, we determined Al in organs by subtraction of radioactivity due to ²⁸Al originated in ³¹P. Next, mice at the age of 6 weeks were given drinking water containing AlCl₃, ALM or maltol for 120 days. TBARS levels were found to be changed depending on the organ and chemical form of Al. Especially, TBARS levels in the brain of the animals given ALM for 30, 60 and 120 days were significantly increased compared with those of the control group. These results indicate that chemical form of Al affected for distribution and lipid peroxidation, and was especially an important factor to transfer to brain and to damage.

*所在地：京都市山科区御陵中内町5 (〒607-8414)

**所在地：大阪府泉南郡熊取町野田 (〒590-0400)

アルミニウム (Al) は自然界に最も豊富に存在する金属である¹⁾。1886年の融解電解法によるAlの精製の発明により大量生産が可能となり、現在の我々の生活には欠かせない金属の一つとなった。一般に、Al化合物の大部分は生理的pHで難溶性の塩を形成する²⁾ため、生体には無毒であると考えられてきた。しかし、1907年にアルツハイマー病の存在が最初に報告された後、Al中毒による記憶障害を伴う症例³⁾、Alを脳内に投与することによるてんかんの誘発⁴⁾、あるいはNFT類似神経原繊維の変性⁵⁾などが報告され、Alが神経毒性を起こす可能性が示唆された。また、1977年に報告された腎臓疾患を持つ長期透析患者に頻発した透析痴呆⁶⁾や、1986年以降の飲料水中のAlとアルツハイマー病発症率との相関に関する疫学調査⁷⁾⁻¹¹⁾などの報告により、Alがアルツハイマー病の危険因子の一つとしてあげられるようになった。しかし、Alと生体分子との結合性は低く、かつAlを生体から排除する機構も解明されておらず、Alと生体との相互作用については未解明な点が多いのが現状である。これまでに我々は、Alイオンおよびその錯体をラットやマウスに長期間投与すると、Alは全身に分布するのみならず、脳内にも取り込まれる可能性を報告した¹²⁾。しかし、中性子放射化分析法 (NAA) によりAlを分析する場合、臓器中に存在するリン (P) がAlとして検出されている可能性がある。そこで、Pによる影響を排除した、NAAによる新しいAlの分析法を確立し、Alの体内分布について再検討を行った。次に、各組織に移行したAlが、生体障害を与える可能性があるかどうかについて研究するため、生体障害の一指標として、各組織中の脂質過酸化レベルを測定した。

実験方法

各臓器中におけるAlの定量

PまたはAlを含む化合物として、それぞれADPおよびAlCl₃を選び、それらを単独に中性子により放射し、PがAlとして検出される [³¹P (n, α)²⁸Al] 検量線およびAl [²⁷Al (n, γ)²⁸Al] の検量線を作成した。8週齢のWistar系雄性ラットから延髄、大脳、小脳、肺、心臓、肝臓、腎臓および脾臓を、また6週齢のddy系雄性マウスから脳、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、血球および血漿を摘出し、マラカイトグリーン法¹³⁾により各組織中のP含量を定量した。定量されたP含量から検量線を用いて、PがAlとして検出された割合を算出し、以前報告した未補正值¹⁰⁾ (Al+P) から補正值 (P) を差し引くことにより、Alを定量した。

各臓器中における脂質過酸化反応

6週齢のddy系雄性マウスに、AlCl₃またはアルミニウム-マルトール錯体 (ALM) (それぞれAlとして0.1mg/mL) を飲料水に溶解して、120日間自由摂取させた。また、コントロール群として、通常の飲料水を摂取させた。投与開始0, 30, 60, 90および120日後に脳、肺、心臓、肝臓、腎臓および脾臓を摘出し、1.15%のKCl溶液を用いてホモジネートした後、それぞれの過酸化脂質量をTBA法¹⁴⁾により測定しTBARS値を得た。

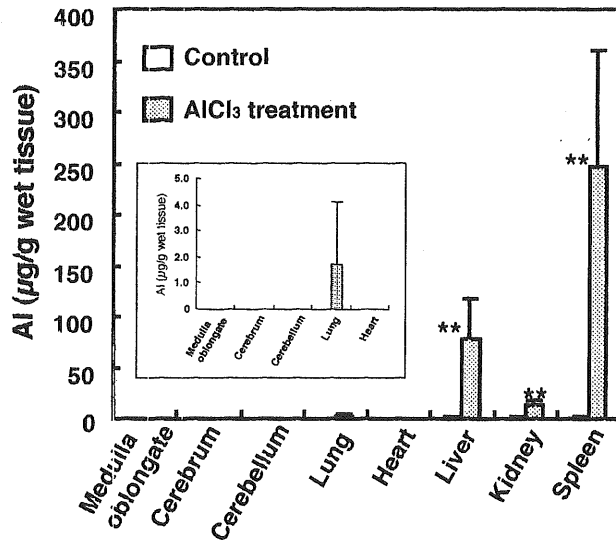


Fig. 1 Al distribution in organs of rats (13 weeks) at 4th day after AlCl₃ administration for 5 days. Control rats were given saline by i.p. injection. Al was given as AlCl₃ in saline solution at the dose of 10 mg Al/kg body weight by i.p. injection for 5 days. Original data were from ref. (10). Each bar represents the mean ± S.D. (n=3). **: P<0.01, compared with control.

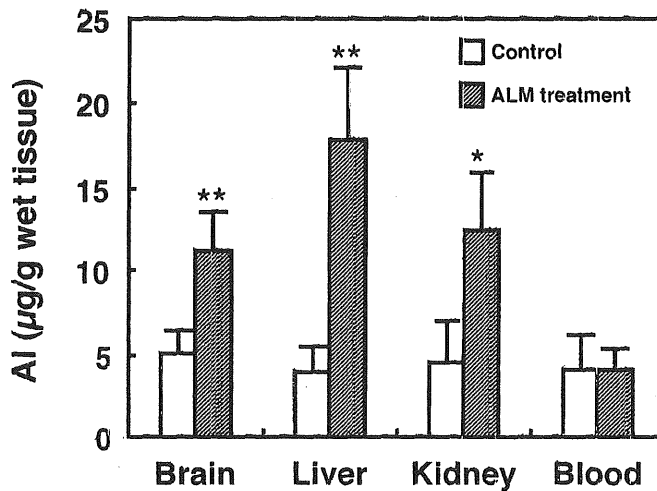


Fig. 2 Al distribution in organs of mice after ALM administration for 90 days. Mice were given ALM solution by daily oral administration at the dose of 10 mg Al/kg body weight for 90 days. Control mice were given water by daily oral administration for 90 days. Original data were from ref. (12). Each bar represents the mean ± S.D. (n=3). *: P<0.05, **: P<0.01, compared with control.

結果および考察

1. $AlCl_3$ およびALM投与群における投与期間中のAl全摂取量に有意差はなかった。また、コントロール群と比較した場合、それぞれの投与期間で、Al投与群は約3倍のAl摂取を示した。
2. ラットやマウスでは、AlはAlの化学形（イオン型と錯体型）と臓器の種類の違いにより異なった蓄積を示した。特に錯体型（ALM）投与群では脳、脾臓、肝臓および腎臓にAlは多く蓄積した。
3. 脳および脾臓では、ALMを与えると、投与30、60および120日後に有意なTBARS値の上昇が観察された。これらの臓器では、ALMを積極的に取り込むことにより、酸化ストレスが上昇することが示唆された。
4. 肝臓および腎臓では、投与期間およびAlの化学形に関わらずほぼ同様のTBARS値を示した。これらの臓器は、酸化ストレスに対して強い防御機構を有することが示唆された。しかしながら、120日間ALMを投与した群の肝臓では、TBARS値が約2倍に上昇したことから、ALMを長期投与すると肝臓の酸化ストレスに対する防御機構が弱まる可能性が示唆された。
5. 心臓および肺では、Alの蓄積がみられないがTBARS値の減少が観察されたことから、Alの間接的な作用によりこれらの臓器の酸化ストレスに対する防御機構が上昇することが示唆された。
6. 脾臓、肝臓および腎臓において、Alは化学形に依存せず蓄積が観察されたが、ALMにおいてのみTBARS値の上昇がみられたことから、臓器に障害を与えるにはAlの化学形が重要となることが示唆された。

参 考 文 献

- 1) Martin, R.B. (1994) *Acc. Chem. Res.* 27 : 204
- 2) Martin, R.B. (1986) *Clin. Chem.* 32 : 1797
- 3) Spofforth, J. (1921) *Lancet* 1 : 1301
- 4) Kopeloff, L.M., S.E. Barrera and N. Kopeloff (1942) *Am. J. Psychiat.* 98 : 881
- 5) Klatzo, I., H.M. Wisniewski and E. Streicher (1965) *J. Neuropath. exp. Neurol.* 24 : 187
- 6) Kaehny, W.D., A.P. Hegg and A.C. Alfrey (1977) *New. Eng. J. Med.* 296 : 1389
- 7) Martyn, C.N., D.J.P. Barkey, C. Osmond, E.C. Harris, J.A. Edwardson and R.F. Lagey (1989) *Lancet* 1 : 59
- 8) Neri, L.C. and D. Hewitt (1991) *Lancet* 338 : 390
- 9) Forbes, W.F., L.M. Hayward and N. Agwani (1991) *Lancet* 338 : 1592
- 10) Jacqmin, H., D. Commenges, L. Letenneur, P. Barberger-Gateau and J.F. Dartigues (1994) *Am. J. Epidemiol.* 139 : 48
- 11) McLachlan, D.R., C. Bergeron, J.E. Smith, D. Boomer and S.L. Rifat (1996) *Neurology* 46 : 401
- 12) Hino, T., T. Hatanaka, Y. Sano, S. Oka, R. Tawa, J. Takada, R. Matsusita and H. Sakurai (1996) *Biomed. Res. Trace. Elements.* 7 : 25
- 13) Trudinger, P.A. (1969) *Short Communications* : 225
- 14) Kikugawa K., T. Kojima, S. Yamaki and H. Kosugi (1992) *Anal. Biochem.* 202 : 249