

ランタン中毒性腎の微細構造と元素分析

大門建夫*1 加藤 洋*2 後藤保正*2 山本恵三*2 宮川 誠*3

*1 帝京大学 医学部 解剖学教室、*3 中央動物室

173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1

*2 東京都立保健科学大学保健学部

116-8551 東京都荒川区東尾久 7-2-10

1 はじめに

希土類は従来、蛍光体、レーザ、磁気記録材料などに使われてきたが、最近の燃料電池の研究より自動車に水素吸着合金として広く普及することが予想される。したがって、近い将来希土類が環境汚染物質になる危険も予想され、希土類の生物に対する影響を明らかにすることが重要であるが、残された課題である。希土類のうちランタン (La) は細胞膜の Ca イオン・・・・のブロッカーとして生理学者が in vitro での研究で使用してきたが、長期にわたる生物に対する影響についての研究はない。今回我々は La を長期負荷することによりラットに中毒性腎症を生じさせることができたので、そのメカニズムを明らかにする目的で腎臓の微細構造や微量元素に対する La の影響を分析電顕と PIXE 分析で検討した。

2 方法

実験動物として7週令のオス Wistar 系ラットを用いた。5-7 匹のラットをグループとして次の5群とした；1) 無処置正常対照群；2) LaCl_3 腹腔投与群；3) La-NTA (nitriilotriacetic acid) 腹腔投与群；4) LaCl_3 尾静脈投与群。La は 5mg/週の割合で5回投与し、最終投与より1週間後にエーテル麻酔下で放血屠殺して腎臓を採取した。元素定量用には腎臓を凍結乾燥し、硝酸で湿式灰化し、インジュウム溶液を内部標準として添加し、ポリカーボネイト薄膜に滴下乾燥した。分析電子顕微鏡用には材料をフォルムアルデヒドとグルタルアルデヒドの混合液で固定し、アクリル性樹脂に包埋し、超薄切片を作製して分析電顕(Jeol 2000FX)で微細構造を観察しながら EDX 分析した。

3 結果と考察

図1に La 投与による各群の体重比変化を示した。 LaCl_3 を静注した第4群に著しい体重増加の抑制が起こったが、他の群は対照群と差はなかった。第4群では特に第1-3回投与時に体重増加抑制が著しく、その後はやや回復する傾向が認められた。剖検所見では LaCl_3 腹腔投与した第2群ラットの腹腔には多数の白濁した物質が漿膜に沈着していたが、NTA でキレートした La を腹腔投与した第3群ラット

では白濁した沈着物質は認められなかった。白濁した沈殿物質には La が含まれていることを EDX 分析で確認しているため、LaCl₃ を単独で腹腔投与すると沈殿して吸収されがたいが、NTA でキレートされた La は速やかに吸収されることが判明した。腎臓の被膜を剥いで表面から肉眼で観察すると第 1-3 群間に差異は認められなかったが、LaCl₃ を尾静脈投与した第 4 群ラットの腎臓の表面には循環障害を示す黄変した部位が島状に散在していた。

Fig.1. Effects of La on Body Weight

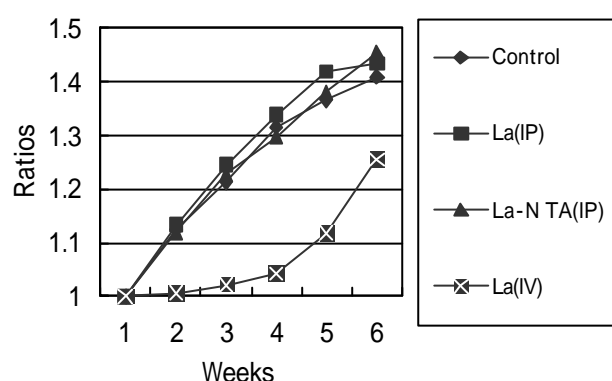


Table 1. Effects of Intraperitoneal Administration of La-NTA in Kidneys

Elements	Normal Cont(n=8)	5mgLa-NTA(n=7)
	Mean ± SD	Mean ± SD
K	14400 ± 4110	7550 ± 1100
P	11300 ± 2270	6830 ± 1340
S	8180 ± 1260	4890 ± 1150
Na	2129 ± 594	1510 ± 338
Cl	1080 ± 877	221 ± 96
Mg	464 ± 174	218 ± 71
Ca	425 ± 96	396 ± 37
Fe	240 ± 23	140 ± 37
Zn	109 ± 14	56 ± 11
Cu	44 ± 17	39 ± 16
Se	5.3 ± 1.3	3.3 ± 1.2
Mn	4.0 ± 1.0	2.3
Pb	1.7 ± 1.1	1.5 ± 0.6
La	0	49 ± 21

(µg/g dry weight)

表 1 に分析途中であるが、PIXE 分析による元素濃度を示した。

腎臓中の必須元素濃度は La-NTA 投与により著しく減少していることが明らかになった。有害元素では Br, Al, Rb が正常対照群と比較して La-NTA 投与群が減少していたが、Pb は変化がなかった。正常対照群では検出されなかった Hg, Nb, Mo, Co が LA-NTA 投与群に検出されたことは興味ある所見である。今後、各種の障害時における腎臓の元素組成変化を文献的に検索して比較検討する予定であるが、今回の La-NTA 投与ラットの腎臓の必須元素濃度は減少しており、腎臓の機能低下や障害を示していると思われた。La は正常対照群の腎臓には検出されなかったが、La-NTA 投与により腎臓に La が蓄積していることが PIXE 分析で確認できた。現在、La 単独静注モデルラットを分析中であり、La-NTA 投与群と比較検討し、キレート剤である NTA の腎臓における La の排泄効果について検討中である。

電子顕微鏡で La-NTA 投与ラット腎臓の微細構造を観察すると近位尿細管の上皮細胞の基底膜が肥厚していたが、遠位尿細管の基底膜には変化がなかった。La を静注したラットの近位尿細管の上皮細胞は電子密度がたかくなり、変性しており、その基底膜は異常に肥厚していた。しかし、遠位尿細管には変化が認められなかった。尿細管の基底膜は上皮細胞側から内透明層、緻密層、外透明層の3層が区別できるが、La 投与により近位尿細管の特に厚くなった緻密層に電子密度の高い物質が沈着しているのが特徴であった(図 2)。これらの電子密度の高い沈着物質を EDX 分析して La が含まれているのが確認できた(図 2 挿入図)。電子顕微鏡によるこれらの超微構造の所見より、血中の La は腎臓の糸球体から濾過されて原尿中に排泄されるが、その一部は近位尿細管上皮により再吸収されて基底膜に沈着したと考えられる。腎小体では糸球体の基底膜にはとくに異常を認めなかったが、メサンギウム細胞に分析電子顕微鏡で La を含む電子密度の高いライソゾームが認められた。メサンギウム細胞が増加しており、しかも萎縮した腎小体が部分的に散在していることから糸球体腎炎を起こしている可能性があると考えられた。

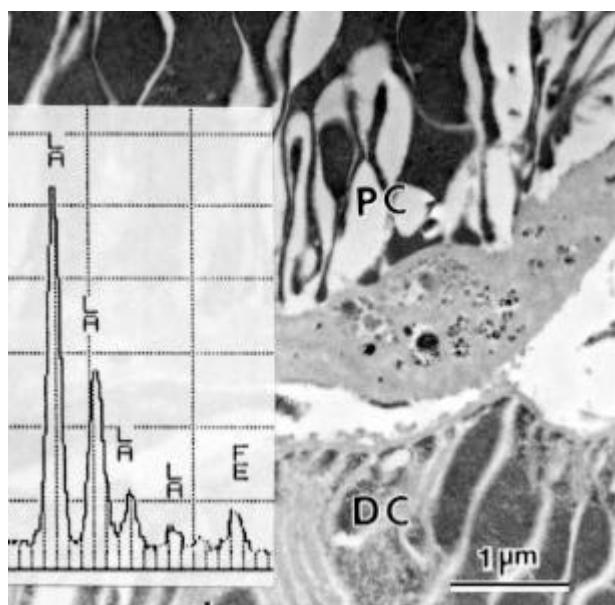


Fig. 2. Electron micrograph of the proximal (PC) and the distal convolution(DC). The insert shows EDX-ray obtained from the electron opaque deposits in the basement membrane of the PC.

4. まとめ

La が長期にわたり血中に吸収されると、腎臓に障害が出るのが明らかになった。とくに近位尿細管の基底膜と腎小体のメサンギウム細胞に La が蓄積することが分析電顕で明らかになり、腎臓の障害の原因と考えられた。La 投与により障害された腎臓の必須元素の濃度は正常対照群よりもいずれも減少していたが、La は腎臓に蓄積していることが PIXE 分析でも明らかになった。

謝辞

PIXE 分析装置を共同利用する機会を与えていただきました日本アイソトープ協会仁科記念サイクロセンターと世良耕一郎先生をはじめ職員の方々に深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Hirano, S. et al. (1990) Deposition, localization, and pulmonary effects of yttrium chloride following intratracheal instillation into the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 104:301-311.
- 2) Hirano, S. et al. (1993) Metabolism and toxicity of intravenously injected yttrium chloride in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 121:224-232.
- 3) Palasz A and Czekaj P. (2000) Toxicological and cytophysiological aspects of lanthanides action. *Acta Biochimica Polonica* 47:1107-1114.