

学 位 論 文 題 名

Reproduction of Primate Model of Chronic Cadmium
Toxicosis and $1\alpha, 25(\text{OH})_2$ Vitamin D_3 Therapy
on Bone Lesions in the Rat Model

（サルにおける慢性カドミウム中毒症モデルの作製および
ラットモデルを用いた $1\alpha, 25(\text{OH})_2$ Vitamin D_3 の治療効果に関する検討）

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

カドミウム(Cd)は普遍的に存在する環境汚染物質であり、腎あるいは骨に対する毒性作用が問題となる。近年世界各地で行われた疫学調査の結果、食物や喫煙等を介した人体への Cd 暴露状況が明らかとなり、Cd の体内蓄積と腎尿細管障害や骨萎縮との関連性が指摘されている。すなわち、これらの影響は、本金属を取り扱う職業従事者や本金属に重度に汚染された地域の住民のみならず、一般住民においても認められる。

1968 年に我が国最初の公害病として政府から認定を受けたイタイイタイ病(IID)は、最も重篤な慢性カドミウム中毒症とされる。IID の場合は、岐阜県 神岡鉱山(亜鉛、鉛鉱)から流出した Cd を含む残土が神通川を汚染したことが原因とされる。今までに富山県の下流域において計 183 名が IID 患者として認定されているが、本病の特徴もやはり尿細管腎症と骨軟化症を伴う骨萎縮であり、大多数の患者は閉経後の女性である。

IID と Cd 長期暴露との因果関係や Cd の腎あるいは骨への毒性作用を明らかにするために、多くの研究者が動物実験を試みた。しかしながら、これらを証明できたものは極めて少なく、特に骨病変に関しては実験的に再現されることがなかった。一方、このために、ビタミン D 欠乏、栄養障害あるいは多産が IID の主原因と考えられ、このことが本病の発症機序の解明や治療法の開発において大きな障害となったものと推察される。

最近我々は、卵巣摘出したラットに塩化 Cd を反復静脈内投与することにより、IID に類似した腎あるいは骨病変を示す慢性 Cd 中毒症モデルを作出することに成功した。前述の

通り IID 患者が閉経後の女性に多い事から、骨形成あるいは骨量維持に促進的なエストロゲンの欠乏が本病の骨障害の進展に相乗的に働くと考え、動物には卵巣摘出を施した。また、Cd の消化管からの吸収率が著しく低いことから、静脈内投与を試みた。

本研究第 1 および 2 章では、カニクイザルにおいて、ラットの場合と同様の方法で慢性 Cd 中毒症の作出を試みた。特に骨代謝に対する Cd の影響を論ずる場合、ラットがモデリング動物であるのに対しヒトを含む霊長類はリモデリング動物であることから、霊長類の病体モデルは極めて有意義なものとなり得る。13-15 ヶ月に亘る CdCl₂ (1.0 および 2.5 mg/kg/day) の反復投与の結果、IID に極めて類似した腎性貧血、間質の繊維化を伴った尿細管腎症ならびに類骨の著しい増加を伴った骨粗しょう症を有する慢性 Cd 中毒症モデルの作出に成功した。骨病変の発症には、腎尿細管障害に起因すると考えられる血中無機リンと活性型ビタミン D₃ の低下、破骨細胞の増加と尿中デオキシピリジノリン (dPYR) の増加に示される骨吸収の活性化ならびに石灰化前線への鉄の沈着に示される骨形成に対する直接的阻害作用の関与が示唆された。本霊長類モデルは、Cd 慢性中毒における腎あるいは骨障害発現の機序解明あるいはその治療法の開発に極めて有用であると考えられる。また、本霊長類モデルでは、脾臓、殊に B 細胞の変性変化が観察され、脾臓も Cd の一次的標的器官である可能性が示唆された。

本研究第 3 章では、ラットの慢性 Cd 中毒症モデルを用いて、ビタミン D₃ 活性型誘導体の骨病変に対する治療効果を検証した。IID の骨障害の治療には、ビタミン D₂ やビタミン D₃ 活性型誘導体が用いられた。しかし、その治療効果に関する疫学的調査報告は少なく、実験的にもそれを確認した例はない。本研究で用いた 1 α ,25(OH)₂ D₃ (Calcitriol) は、本来腎において活性化される 1 α 位が水酸化された活性型であり、重篤な腎障害を有する IID 患者や本動物モデルでの有効性が期待された。Calcitriol (0.02 μ g/kg/day) の 8 週間に亘る間歇静脈内投与により、非卵巣摘出動物で血中 PTH および尿中 dPYR の低下、皮質骨の類骨量ならびに海綿骨石灰化前線への Fe 沈着面積の減少が認められた。しかし、これらの改善効果は、卵巣摘出動物では認められなかったことから、慢性 Cd 中毒の骨障害に対する Calcitriol の治療効果は、エストロゲンとの併用によりさらに増強されることが考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 梅 村 孝 司
副 査 教 授 岩 永 敏 幸 (医学研究科)
副 査 助 教 授 数 坂 昭 夫
副 査 教 授 土 井 邦 雄 (東京大学)

学 位 論 文 題 名

Reproduction of Primate Model of Chronic Cadmium Toxicosis and $1\alpha, 25(\text{OH})_2$ Vitamin D_3 Therapy on Bone Lesions in the Rat Model

(サルにおける慢性カドミウム中毒症モデルの作製およびラットモデルを用いた $1\alpha, 25(\text{OH})_2$ Vitamin D_3 の治療効果に関する検討)

近年の疫学調査で食物や喫煙等による人体へのカドミウム(Cd)暴露状況が明らかとなり、Cdの体内蓄積と腎や骨障害との関連が指摘される。我国初の公害病として認定されたイタイイタイ病(IID)は最も重篤な慢性 Cd 中毒症とされ、尿細管腎症と骨軟化を伴う骨萎縮を主病変とする。しかし、Cd 長期暴露と腎あるいは骨障害との因果関係を実験的に証明できたものは少ない。

第 1、2 章では、卵巣摘出カニクイザルに CdCl_2 を反復静脈内投与し、慢性 Cd 中毒症モデルの作出を試みた。その結果、IID 様の腎性貧血、間質の線維化を伴う尿細管腎症、類骨増加を伴う骨粗鬆症が発現した。骨病変の発症には、尿細管障害による血中無機リンと活性型ビタミン D_3 の低下、破骨細胞増加と尿中デオキシピリジノリン (dPYR) 増加に示される骨吸収の活性化、石灰化前線への鉄沈着に示される骨形成阻害作用の関与が示唆された。骨代謝がヒトと近似した霊長類モデルは、骨障害の機序解明や治療法開発に有用であると結論した。その他、脾 B 細胞の変性変化が観察され、脾臓も Cd の一次標的器官である可能性が示唆された。

第 3 章では、ラット慢性 Cd 中毒症モデルを用い、骨病変に対する $1\alpha, 25(\text{OH})_2$ vitamin D_3 間歇静脈内投与の治療効果を検証した。その結果、血中 PTH、尿中 dPYR、類骨量、石灰化前線への鉄沈着に改善効果を認めた。しかし、これらは卵巣摘出動物では顕著でなく、治療にはエストロジェンとの併用がより有効であると結論した。

靈長類の Cd 中毒症モデルの作出および病態解析、ならびにラットモデルを用いた骨病変の治療に関する本研究は、本症の機序解明、治療に貢献するものと判断された。よって審査員一同は、上記博士論文提出者 倉田祥正 氏の博士論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規程第 6 条の規定による本研究科の行う博士論文の審査等に合格と認めた。