

学位論文題名

# The Effects of a Vitamin D Deficient Diet on Chronic Cadmium Exposure in Rats

(低濃度カドミウムを長期暴露されたラットに対する  
ビタミンD欠乏食の影響)

## 学位論文内容の要旨

カドミウム (Cd) は、亜鉛、銅、鉛などと共に普遍的に存在する環境汚染物質である。Cdの健康影響については、電池工場などの職場での曝露や一般環境における過剰摂取により、主に腎、骨ならびに呼吸器などに障害が認められると共に、発癌性も指摘されている。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曝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Cd中毒症とされている。IIDの骨病変は、低量曝露による腎尿細管障害および破骨細胞増加による骨粗鬆症のリスク増加、更に高量曝露による腎のビタミンD活性化障害、PTHの増加や腎からのリンの漏出がその主な発症メカニズムと考えられている。一方、ビタミンD摂取不足でも骨粗鬆症に骨軟化症を合併することが知られており、IIDの原因に関しては、カドミウム中毒単独説とカドミウム中毒プラス栄養障害、とりわけビタミンD欠乏の重複原因説がある。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。

IIDの多くは閉経後の女性に認められ、本病は尿細管腎症と骨軟化症を伴う骨萎縮、並びに腎性貧血を特徴としている。これまで多くの研究者がこれらの病態を備えたモデル動物の作成を試みてきた。しかし、塩化カドミウムの混餌投与により尿細管腎症の再現には成功したが、腎性貧血および骨軟化症・骨粗鬆症を備えたモデルの作成にはほとんど成功していなかった。Katsuta *et al.* (1994)は、動物の消化管におけるカドミウム吸収率が0.5%程度とヒトに比べて極めて低いことに着目し、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。更に、彼らはIID患者が閉経後の女性に多いことから、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、動物に卵巣摘出を施した。

本研究では、低濃度Cd長期暴露により発症するラットの尿細管腎症、腎性貧血および骨軟化症・骨粗鬆症が、ビタミンD欠乏食によってどのように修飾されるかを明らかにするため、去勢雌ラットに対し、低濃度Cd長期暴露、低濃度Cd+ビタミンD欠乏食給餌、あるいはビタミンD欠乏食給餌のみを50週間に渡って行い、経時的に採取した血液および尿を生化学的に分析するとともに、投与25および50週に解剖して骨や腎臓を中心とする病理組織学的検査を実施した。

ビタミンD欠乏食を給餌されたラットの血清中ビタミンD濃度は著しく減少し、重篤なビタミンD欠乏となったが、腎障害のみならず、骨代謝障害を示唆する生化学的および病理学的異常を示さなかった。

一方、Cd単独投与群では、血清中ビタミンD濃度の低下に加え、腎機能異常、腎性貧血および骨代謝異常が見られ、50週間投与終了時には、尿細管腎症、骨軟化症、線維性骨炎および骨髄過形成などの組織学的変化が認められた。

Cd投与+ビタミンD欠乏食給餌群では、Cd単独投与群でみられた腎臓、骨および貧血が軽度に増強される結果を示した。

以上の実験結果から、低ビタミンD血症はIIDの直接的な原因ではないが、その増悪因子の一つであることが示された。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 梅 村 孝 司  
副 査 教 授 伊 藤 茂 男  
副 査 教 授 昆 泰 寛  
副 査 教 授 石 塚 真由美

学 位 論 文 題 名

## The Effects of a Vitamin D Deficient Diet on Chronic Cadmium Exposure in Rats

(低濃度カドミウムを長期暴露されたラットに対する  
ビタミンD欠乏食の影響)

近年、世界各地で行われた疫学調査において、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ている。日本初の公害病であるイタイイタイ病 (IID) は最も重篤な慢性 Cd 中毒症とされ、尿細管腎症、腎性貧血と骨軟化を伴う骨萎縮を主病変とする。IID の発症に関しては、Cd 単独で発症するとされる Cd 中毒単独説と、栄養障害、とりわけビタミンD欠乏による重複原因説の対立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。しかし、Cd の慢性暴露により発症する尿細管腎症、腎性貧血、骨軟化症を伴う骨萎縮と低ビタミンD血症の関連を実験的に検討した報告はほとんどない。

本研究では、卵巣摘出ラットにCdCl<sub>2</sub>を 50 週間に渡って反復静脈内投与することで、IID類似の慢性Cd中毒モデルを作成した。これにビタミンD欠乏食を給餌し、Cd の毒性がどのように修飾されるのかを、経時的に採取した尿、血液の分析や病理組織学的検査によって検討した。

生理食塩液投与+ビタミンD欠乏食給餌群では、重篤なビタミンD欠乏となったが、腎障害のみならず、骨代謝障害を示唆する生化学的および病理学的異常を示さなかった。したがって、低ビタミンD血症のみではIIDを発症しないことが分かった。

一方、Cd投与により同様に血清中ビタミンD濃度が低下したが、尿細管腎症、腎性貧血、骨軟化症、線維性骨炎および骨髄過形成などの組織学的変化が認められた。更に、ビタミンD欠乏食を給餌することによりCd単独投与でみられた腎臓、骨の変化および貧血が軽度に増強されたことから、低ビタミンD血症はIIDの直接的な原因ではないが、その増悪因子の一つであることが分かった。

低ビタミンD血症が IID の発症にどのように関与するのかをラットモデルを用いて解析した本研究は、本症の発生病序解明と予防・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 内田秀臣 氏が博士（獣医学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認めた。