

氏名	小宮和英 こみやかずひで
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第222号
学位授与の日付	昭和54年11月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	生体内における水銀とセレンとの相互作用に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 田中久 教授 宇野豊三 教授 富田謙吉

### 論文内容の要旨

近年、セレンが水銀およびカドミウムなど環境汚染物質として問題のある金属の毒性を軽減することが報告されている。また、セレンと水銀およびカドミウムとの間には、代謝過程において相互作用があることも見いだされている。しかし、従来の研究においては、これらの金属の毒性のセレンによる軽減作用の機構はまだほとんど解明されていない。そこで、著者は水銀とセレンとの相互作用を明らかにすることが必要と考え、まずセレンの化学形による水銀の減毒効果の相違を調べるために、亜セレン酸ナトリウム、セレン酸ナトリウム、セレノシスチン、セレノシステアミン、セレノシスタミン、セレノメチオニンの6種について、塩化第二水銀および塩化メチル水銀の急性毒性に対する減毒効果をラットを用いて比較検討した。さらに、塩化第二水銀および塩化メチル水銀と各種セレン化合物との生体内での反応を調べるために、水銀とセレン投与ラットにおける両元素の体内分布および化学量論的關係と減毒効果との相関について比較検討した。さらに以上の研究より、塩化第二水銀に対する減毒効果の最もすぐれていることが認められた亜セレン酸ナトリウムについて、両元素の生体内での反応部位、反応様式、反応生成物の体内移行並びに存在状態などを *in vivo* および *in vitro* 実験により詳細に検討し、以下に述べる知見を得た。

1. 塩化第二水銀の急性毒性に対する6種のセレン化合物の減毒効果はラットの生存率、体重変化率および腎臓障害の程度の比較結果から亜セレン酸ナトリウムが最もすぐれ、以下セレン酸ナトリウム、セレノシスチン、セレノシステアミン、セレノシスタミン、セレノメチオニンの順に低下することを認めた。塩化第二水銀と各種セレン化合物とを同時投与した群について、水銀とセレンの体内分布および化学量論的關係を比較検討した結果、水銀は生体内で各種セレン化合物の代謝物と1対1のモル比で反応することが認められた。この水銀とセレンとの反応生成物は、同時投与群の水銀のリテンションの増加並びに腎臓における水銀量およびモル比 (Se/Hg) と腎臓障害の程度との関係より低毒性の物質であることが確認された。すなわち、無機水銀の毒性に対する各種セレン化合物の減毒効果は、生体内で水銀とセレンとの直接反応によって発現することが明らかにされた。塩化第二水銀の急性毒性に対する亜セレン酸ナトリウム、セレン酸ナトリウム、セレノシスチン、セレノメチオニンなどの間の減毒効果の相違は、水銀とセレンの

体内分布および組織に集積した水銀とセレンとのモル比 (Se/Hg) の相違により説明することが可能である。

2. 塩化メチル水銀の急性毒性に対する6種のセレン化合物の減毒効果は、ラットの生存率および体重変化率より比較検討した結果セレノメチオニン、セレン酸ナトリウム、セレノシステアミン、セレノシスチン、セレノシスタミン、亜セレン酸ナトリウムの順に低下することを認めた。しかし、その効果は無機水銀の場合程著明ではなかった。メチル水銀単独投与群とメチル水銀—各種セレン化合物同時投与群との間には、水銀の体内分布に著しい相違は認められなかった。また、各同時投与群では、水銀とセレンの体内分布の間に相関性がほとんど認められなかった。この結果は、メチル水銀の毒性に対する各種セレン化合物の減毒効果が無機水銀の場合と異なり、メチル水銀とセレンとの直接結合によって発現するものでないことを推定させる。

3. 塩化第二水銀と亜セレン酸ナトリウムを単独または同時投与した群の水銀とセレンの体内分布の経時的測定結果を比較検討した結果、同時投与群における水銀とセレンとの反応は主に血液中で起こることを認めた。また、この血液中的水銀とセレンとの反応は赤血球内および血漿中ではほぼ同じ割合で起こることを認めた。一方、塩化第二水銀を先に亜セレン酸ナトリウムを後に投与した群における水銀とセレンとの反応は主に腎臓内で起こることを認めた。生体内の無機水銀とセレンとの反応は塩化第二水銀と亜セレン酸ナトリウムの投与方法または投与量の割合の変化に関係なく1対1のモル比で起こることを確認した。同時投与群の血漿中で反応した無機水銀とセレンとの反応生成物は、時間の経過に伴ない二次的に肝臓、腎臓および脾臓に移行集積することが認められた。

4. 塩化第二水銀と亜セレン酸ナトリウムを単独投与した時、水銀は血漿中で主としてグロブリンと結合した状態で存在し、セレンは主としてアルブミンと結合した状態で存在することを見いだしたが、さらに同時投与した時の両者の最終反応生成物として従来単なる推定にとどまっていたコロイド状のセレン化水銀の存在をゲル濾過、反応物の体内移行、プロナーゼ加水分解、等電点電気泳動などによる実験結果を根拠としてより明確にした。

従来より本研究の主題に関連する研究は多いが、水銀、セレンを連続投与してその毒性軽減について検討しているものが多く、直接両元素の生体内での相互作用を検討するにはその研究方法が適当でなかった。そこで、著者は両元素を種々の化学形で別々に同時投与し、放射化分析によってそれらを同時定量する方法を確立することにより、両元素の相互作用の研究を可能にし、減毒効果の機構の解明に役立つ上記のようないくつかの資料を提供することができた。

#### 論文審査の結果の要旨

セレンそのものは強い毒性を有するが、水銀、カドミウムなどの有害金属の毒性を低減する作用を有することが見出された。一方セレンは微量元素の一種と認められるようになってきており、上記の作用は有害金属に対する生体防御機構のひとつではないかと考えられて注目されている。しかしその作用機構はまだ解明されていない。本論文はその解明のためにセレンと水銀との生体内における相互作用を検討して得られた多くの知見をまとめたものである。

セレンと水銀の生体内での相互作用を調べるためには、生体試料中のセレンと水銀を同時定量する方法の確立が必要である。著者は放射化学分析法を応用することによりこの点を解決した。またセレン化合物の化学形による作用の相違を無機水銀ならびに有機水銀について調べ、前者においては化学形による相違をはっきり認めたが、後者においては明瞭な相違を認めなかった。ついでセレンと水銀同時投与の場合、腎臓中にはセレンと水銀は1:1の比で存在することを見出し、また血液中でも両者が1:1の比で反応することを見出し、その毒性低減作用発現には両者の直接の結合が重要であることを認めた。一方有機水銀においてはこのような結果とはならなかった。

このことからセレンは無機水銀、有機水銀両方の毒性を低減するが、その機構は異っていることを推定した。さらにセレンと水銀との反応生成物は、*in vitro*における反応生成物の性質、体内分布などの検討結果との比較から、コロイド状のセレン化水銀であることを示し、従来の研究結果より推定されていたことに根拠を与えた。

以上の内容は生体内におけるセレンと水銀との相互作用における多くの不明な点の中で重要なセレンと水銀との反応生成物に関して新しい知見をもたらしたことにおいて、セレンによる水銀の毒性低減作用の機構解明の研究に有意義な資料となると考えられる。以上本論文は有害金属の解毒機構の研究の発展に寄与する所が多い。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。