カドミウムと亜鉛の生体内相互作用に及ぼす カルシウム欠乏の影響

Effects of Calcium Deficiency on the In-vivo
Interaction of Cadmium and Zinc

高知医科大学衛生学教室

中 村 健 一

北里大学医学部衛生学公衆衛生学教室

高 田 勲・鈴木 永 子・杉 浦 由 美 子・小 林 て る み

Kenichi Nakamura

Department of Environmental and Occupational Health, Kochi Medical School, Nangoku

Tsutomu Takata, Eiko Suzuki, Yumiko Sugiura and Terumi Kobayashi

*Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine,
Kitasato University, Sagamihara*

An experiment using rats was carried out to evaluate the effects of calcium deficiency on the interaction of cadmium (Cd) and zinc (Zn) in vivo.

Eighty-four female rats were divided into two groups. One group was fed a calcium-sufficient diet (normal Ca group), and a second group was fed a calcium-deficient diet (low Ca group). These two groups were divided into 4 subgroups. The diet of subgroup I was supplemented with 50 $\mu\text{g/g}$ of Cd, that of subgroup II with 50 $\mu\text{g/g}$ of Zn, and that of subgroup III with 50 $\mu\text{g/g}$ of Cd and Zn. Subgroup IV served as the control group.

After 5 months on this regimen, the rats were killed and metal levels in the liver, the right kidney, the blood and the femur were analyzed. The left kidneys were examined histopathologically.

The results were as follows:

- 1) Growth retardation was observed in the low Ca group especially in subgroups I and III.
- 2) Whereas renal Cd concentrations in subgroup I were higher than those in subgroup III for the normal Ca group, the reverse was found in the low Ca group. Similar findings were also observed in the cases of renal Zn and Cu.
- 3) Zn in the liver increased with the administration of Cd in the low Ca group. Zn levels in the blood of the low Ca group were higher than those in the normal Ca group.
- 4) Ca in the femur decreased with the administration of Cd in the normal Ca group. For the low Ca group, Ca concentrations in each subgroup were lower than those of each corresponding subgroup of the normal Ca group. Ca/P ratios of the low Ca group and of the metal administered subgroups in the normal Ca group were lower than those of subgroup IV in the normal Ca group.
- 5) No significant histopathologic changes in the kidney were found in the normal Ca group but slight changes were observed in some animals of the low Ca group regardless of which metal was administered.

From these results, the interaction of Cd and Zn on renal accumulations of Cd has been shown to be disturbed by a Ca deficient condition.

緒 言

カドミウム (以下 Cd と略記) の急性中毒で起こるラットの睾丸壊死が亜鉛 (以下 Zn と略記) の同時投与により防止されることが Parizek¹⁾ によって報告されて以来, Cd の毒性に対する Zn の拮抗作用が注目されるようになった。又, Cd を投与すると肝臓で Zn 濃度が増加し²⁾, 腎臓で銅 (以下 Cu と略記) 濃度が増加する³⁾, など Cd が生体内必須金属の蓄積に影響を及ぼすことが知られている。このようなことから, 最近 Cd と Zn, Cu など必須金属との間の相互作用についての関心がたかまってきた。

一方, Cd の毒性発現に蛋白, カルシウムなどの栄養素が影響を与えることも注目されるようになり⁴⁻⁶⁾, カルシウム (以下 Ca と略記) 欠乏条件下で Cd を投与すると, 肝臓及び腎臓中の Cd 濃度が正常 Ca 飼料の場合より著しく増加することが報告されている⁷⁻¹¹⁾。

我々は, ラットを用いての Cd と Zn の長期同時投与実験によって, Cd-Zn 同時投与群は Cd 単独投与群より腎の Cd 濃度が有意に低い値を示す, Cd 投与により肝臓中 Zn 濃度及び腎臓中 Cu 濃度が上昇する, 又 Zn を同時投与すると Cd による貧血が防止される, などの知見を得ている^{12, 13)}。

今回は, Cd の毒性や臓器中の Cd, Zn, Cu 蓄積に関する Cd と Zn の相互作用が, Ca 欠乏によりどのように修飾されるかをみる目的で, 低 Ca 条件下での Cd と Zn の長期間同時経口投与実験を行ったので, その成績を報告する。

実 験 方 法

1. 実験動物

Wistar 系雌ラット (8週齢, 体重約 140 g) 84匹を N I~N IV, L I~L IV の8群に分け, それぞれ Table 1に示す飼料を与えて5か月間飼育した。

2. 飼料

精製飼料 (オリエンタル酵母工業社製, その成分は Table 2に示す通り) を用い, 低 Ca 飼料 (Ca 約 0.05 g/100 g) と正常 Ca 飼料 (Ca 約 1 g/100 g) の2種を調製したのち, I群用には無水塩化カドミウム (Cd とし 50 μ g/g), II群用は塩化亜鉛 (Zn とし 50 μ g/g), III群用は両者 (それぞれ金属として 50 μ g/g ずつ) を添加した。随時その一部を採って金属含有率の測定を行い, 指示通りであることを確認した。これらの飼料はケージ内に置いて自由に摂取させた。

Table 1 Metal concentrations added to the respective diets

Normal Ca (1g per 100 g)		Low Ca (0.05 g per 100 g)	
Subgroup n		Subgroup n	
N-I	9 Cd 50 μ g/g	L-I	12 Cd 50 μ g/g
N-II	9 Zn 50 μ g/g	L-II	12 Zn 50 μ g/g
N-III	9 Cd 50 μ g/g + Zn 50 μ g/g	L-III	12 Cd 50 μ g/g + Zn 50 μ g/g
N-IV	9 control	L-IV	12 control

Table 2 Diet constituents

Cornstarch	38%
Milk casein	25
α -Starch	10
Cellulose powder	8
Linol salad oil	6
Minerals*	6
Granulated sugar	5
Vitamins**	2
	100

*Minerals added per 100 g of diet:

Ca~1,000 mg (in "normal" Ca diet) or 50 mg (in "low" Ca diet)

K~443.6 mg, P~630.3 mg, Na~217.5 mg, Mg~60.0 mg, Fe~28.6 mg, Zn~3.4 mg, Mn~1.6 mg, Cu~0.46 mg, I~0.46 mg

**Vitamins added per 100 g of diet:

Vit. A~1,000 IU, Vit. D₃~200 IU, Vit. B₁~2.4 mg
Vit. B₂~8.0 mg, Vit. B₆~1.6 mg, Vit. B₁₂~0.001 mg
Vit. C~60.0 mg, Vit. E~10.0 mg, Vit. K~10.4 mg
Biotin~0.04 mg, Folic acid~0.4 mg

Ca-Pantothenate~10.0 mg, P-aminobenzoic acid~10.0 mg, Niacin~12.0 mg, Inositol~12.0 mg, Cholin-Cl~400.0 mg

3. 測定

体重測定は週1回全動物について行った。無作為に抽出した各群5匹ずつについて, 月1回尾静脈より採血し, 毛細管法によりヘマトクリット値を測定した。

5か月間飼育した後, 全部を麻酔後断頭屠殺し, 血液, 肝臓, 腎臓及び右大腿骨を採取した。これらは分析に供するまで冷凍保存した。

肝臓の一部 (約2 g), 右腎臓全部 (平均0.6 g) 及び採取した血液全部 (平均4 g) について, 正確に秤量した後 Cd, Zn 及び Cu 濃度を測定した。測定法は前々報¹²⁾に記したのと同じで, 硝酸及び過塩素酸で湿式灰化

した後、DDTC-MIBK で抽出し、原子吸光光度計 (JARREL-ASH 810) で定量した。

大腿骨はその骨幹部の一部約 0.1 g をとり、正確に秤量した後同じく前々報に記した方法で灰化し、灰化液を希釈して原子吸光光度法により Ca 濃度を測定した。又その灰化液の一部を用いて、モリブデンブルー法¹⁴⁾により骨中リン (以下 P と略記) 濃度を測定した。

又、左腎臓については病理組織学的検索を行った。

実験結果

1. 体重

群別体重平均値の推移を Fig. 1 に示した。

正常 Ca 群はほぼ順調な増加を示したが、無添加群 (N-IV) に比し金属添加群は 6~12 週においてやや増加の停滞がみられ、とくに N-III 群ではそれ以後も低値を示している。低 Ca 群では Cd を添加した L-I, L-II 両群では 1 週目から早くも体重の伸びが悪くなり、16 週目から各群とも減少しはじめた。しかし、L-II (Zn 単独投与) は減少の程度が小さかった。

2. ヘマトクリット値

群別ヘマトクリット平均値の推移を Fig. 2 に示した。低 Ca 群は特徴的な経時変動を示さないのに対し、正常 Ca 群はやや低下の傾向を示している。金属添加の影響はあまり著明でなく、Cd による貧血の出現は認められなかった。

3. 組織中重金属濃度

腎臓、肝臓、血液中の重金属濃度を Table 3 に、骨中 Ca 及び P 濃度を Table 4 に示した。

1) 腎臓

a. カドミウム

正常 Ca 群にくらべ低 Ca 群は著しく高い値を示した。すなわち、N-I 群が平均 $30.7 \mu\text{g/g} \cdot \text{wet weight}$ (以下単位は省略) であるのに対し、L-I 群は 50.9 であり、N-III 群の 26.1 に対し L-III 群は 57.8 で、その差はいずれも有意であった。又、正常 Ca 群での Cd 添加群 (N-I) は Cd+Zn 添加群 (N-III) より有意に高い値を示したのに反し、低 Ca 群では逆に Cd+Zn 添加群 (L-III) のほうが高値を示したのも特徴である。

b. 亜鉛

正常 Ca 群では金属添加群 (N-I, II, III) が 30 以上で、無添加群 (N-IV) の 22.2 より高値を示したが、低 Ca 群ではむしろ逆の関係を示した。したがって、正常 Ca 群と低 Ca 群との比較では、III 群と IV 群において低 Ca 群が有意に高い値を示した。

Fig. 1 Average body weight trends

Fig. 2 Average hematocrit values

c. 銅

正常 Ca 群では無添加群 (N-IV) の平均 15.2 に対し、Cd 投与群 (N-I) は 25.0 で有意に高値を示した。低 Ca 群では無添加群にくらべて金属添加群がすべて有意に高い値を示した。正常 Ca 群と低 Ca 群を比較すると、金属添加群ではあまり差がなく無添加群でのみ低 Ca の L-IV が 9.1 と低い値を示した。

2) 肝臓

a. カドミウム

正常 Ca 群の N-I 15.4, N-II 14.8 にくらべ、低 Ca 群では L-I 24.4, L-III 28.6 と同じ金属を添加しても 2 倍近い高値を示した。又、低 Ca 群において L-III は L-I より有意に高い値を示した。

b. 亜鉛

正常 Ca 群では Cd+Zn を添加した N-III 群が高値を示し、低 Ca 群では Cd を添加した L-I 及び L-III 群

Table 3 Metal concentrations in right kidney, liver and blood

Subgroup	right Kidney	Liver	Blood
N-I	30.7±5.4 [*] _△	15.4±2.2 [*]	5.4±2.4 [*]
N-II	n. d.	n. d.	n. d.
N-III	26.1±3.2 [*] _△	14.8±1.6 [*]	4.0±1.8 [*]
N-IV	n. d.	n. d.	n. d.
Cd	L-I	24.3±3.0 [*] _△	6.9±1.6 [*]
	L-II	n. d.	n. d.
	L-III	28.6±3.3 [*] _△	7.8±1.6 [*]
	L-IV	n. d.	n. d.
Zn	N-I	33.0±6.3 [*]	414±39
	N-II	37.0±8.7 [*]	413±93
	N-III	30.0±3.7 [*]	456±80
	N-IV	22.2±3.2	446±59
	L-I	29.7±5.9 [*]	618±40 [△]
	L-II	31.1±7.2 [*]	636±95 [△]
	L-III	39.2±6.7 [△]	553±136
	L-IV	38.3±8.0 [△]	642±45 [△]
Cu	N-I	25.0±7.6 [*]	109±12 [*]
	N-II	17.6±4.3	121±10
	N-III	18.4±4.8	122±14
	N-IV	15.2±4.0	123±12
	L-I	20.0±3.8 [*]	105±6
	L-II	19.5±5.0 [*]	117±11 [*]
	L-III	20.1±4.5 [*]	97±9 [△]
	L-IV	9.1±3.5 [△]	108±7 [△]

(Mean±S. D., in $\mu\text{g/g}$ wet weight.....kidney, liver)
(in $\mu\text{g}/100\text{g}$ wet weight.....blood)

n. d.not detectable

*.....significant difference between this subgroup and subgroup IV in same diet group

△.....significant difference between this subgroup and the corresponding subgroup in the normal Ca group

□.....significant difference between subgroup I and subgroup III

が高値を示した。正常 Ca 群と低 Ca 群との比較では、I, II群において低 Ca 群が有意に高い値を示した。

c. 銅

正常 Ca 群では金属投与による影響はほとんどみられなかった。低 Ca 群では L-II 群が有意に低い値を示した。又、正常 Ca 群と低 Ca 群の比較では、Zn 添加群 (II 群) を除きいずれも低 Ca 群が高値を示した。

3) 血液

a. カドミウム

Table 4 Average concentrations of Ca, P and the ratios of Ca to P in femur

Subgroup	Ca	P	Ca/P
N-I	168.5±41.6	63.2±12.6 [*]	2.7
N-II	187.5±33.3	64.3±9.5 [*]	2.9
N-III	162.1±36.6 [*]	64.5±11.7 [*]	2.5
N-IV	211.5±47.9	48.0±17.1	4.4
L-I	134.9±23.0 [△]	41.0±25.1 [△]	3.3
L-II	137.8±17.2 [△]	55.4±15.3	2.5
L-III	128.5±16.5 [△]	47.2±18.5 [△]	2.7
L-IV	125.6±15.4 [△]	50.9±22.2	2.5

(Mean±S. D., in mg/g wet weight)

*.....significant difference between this subgroup and subgroup IV in same diet group

△.....significant difference between this subgroup and the corresponding subgroup in the normal Ca group

低 Ca 群が正常 Ca 群よりやや高値を示し、とくに Cd + Zn 添加群では N-III の 4.0 に対し L-III は 7.8 で有意に高かった。

b. 亜鉛

正常 Ca 群より低 Ca 群が高値を示し、Cd + Zn 添加群を除きその差は有意であった。金属添加の影響はあまり認められなかった。

c. 銅

正常 Ca 群より低 Ca 群が低い傾向を示し、とくに III, IV 群で著明であった。Cd 添加により若干低下する傾向が認められた。

4) 骨中カルシウム及びリン

a. カルシウム

低 Ca 群が正常 Ca 群よりすべて有意の差をもって低値を示した。正常 Ca 群の中では、無添加群 (N-IV) にくらべ Cd を添加した N-I 及び N-III 群が低値を示した。低 Ca 群では金属添加の影響は著明でなかった。

b. リン

金属を添加した正常 Ca 飼料を与えた群 (N-I, II, III) では、無添加群 (N-IV) にくらべ有意に高い値を示した。低 Ca 群では金属添加の影響が明らかでなかった。Cd を添加した I, III 群において、低 Ca 群は正常 Ca 群より有意に低い値を示した。

c. Ca/P 比

低 Ca 飼料を与えた各群 (L-I ~ IV) 及び金属を添加した正常 Ca 群 (N-I ~ III) は、いずれも正常 Ca 金属無添加の N-IV 群より低い値を示した。

4. 腎臓の病理組織学的所見

正常 Ca 群では特別な所見は認められなかった。低 Ca 群では金属添加と関係なく、各群とも一部の動物に軽度の尿細管上皮の膨化、剝離、核濃縮、皮髓境界部の石灰沈着などが認められた。

考 察

正常 Ca 群では Cd を投与した群としない群との間の体重増加曲線の開きが小さいが、低 Ca 群では明らかな差が認められ、とくに投与後16週目から各群とも減少をはじめたのが注目される。これは後述するような Ca 欠乏時の Cd 蓄積増加の結果の他、ある時期になると Ca 欠乏のものが体重に影響を及ぼすことを示している。また、飼料摂取量の検討も必要である。

ヘマトクリット値については、前報¹³⁾でみられた Cd 添加群における低下傾向は認められなかった。しかし、血液に対する Cd の影響を評価するには、赤血球数、ヘモグロビンなど複数の検査を行う必要があるのはいうまでもない。また、Ca 欠乏はヘマトクリット値に大きな影響を与えないように思われる。

臓器中の Cd 濃度は、肝臓、腎臓とも正常 Ca 群に比べて低 Ca 群は2倍前後の高値を示し、とくにⅢ群 (Cd + Zn 投与群) ではその比が大きかった。低 Ca 条件下で臓器中 Cd 蓄積が増加することは、本論文の冒頭で述べたように多くの研究者によって報告されており、その理由として Ca 欠乏時には Cd の腸管吸収率が增大するためと考えられている。森内¹⁵⁾は、さらにビタミンD量も変化させて検討した結果、低 Ca でビタミンDが十分に存在する場合に Cd の吸収が増大する、と述べている。

正常 Ca 群における Cd の腎濃度をみると、Zn 同時投与のⅢ群は Cd 単独投与のⅠ群より有意に低い値を示した。この所見は前々報¹²⁾、前報¹³⁾でも認められた。これは、Cd と Zn がメタロチオネイン結合部位に関して競合するといわれていることから¹⁶⁾、生理的水準を上廻る Zn が存在すると Cd のメタロチオネインへの結合が抑制されるためではないかと考えられる。この所見が低 Ca 条件下では全く逆転して、Ⅲ群がⅠ群より高値を示しているのは興味あることである。Zn による Cd の腎蓄積抑制作用が、低 Ca 条件下では阻害される機序について、今後検討を加える必要があろう。

腎臓中の Zn 及び Cu について、同じくⅠ群とⅢ群の関係をみると、Cd の場合はど著明ではないがやはり正常 Ca 群と低 Ca 群とで濃度勾配の逆転がみられる。すなわち、Zn の場合 N-Ⅰは N-Ⅲよりやや高く、L-Ⅰ

Ⅲは L-Ⅰより有意に高い。Cu の場合、N-Ⅰは N-Ⅲより有意に高く、L-Ⅲは L-Ⅰとほぼ等しい。後述のように Cd は Zn や Cu の臓器内蓄積を増加させるが、その作用に対し Zn が果す役割が低 Ca 条件下では変化することが示唆された。

Cd 投与による肝臓中 Zn 濃度の増加は、吉川¹⁷⁾や著者ら^{12, 13)}によって報告されているが、今回は正常 Ca の Cd 単独添加群 (N-Ⅰ) では増加が認められなかった。低 Ca では L-Ⅰ、L-Ⅲとも著明な増加を示した。低 Ca 条件下では、Cd の吸収増加の結果メタロチオネインの生合成が活発になり、それに伴って Zn や Cu の臓器内蓄積が増加する、と一応解釈できるが、吉川¹⁷⁾も述べているように Cd 蓄積との時間的ズレをどう説明するかが問題である。また、低 Ca 群では無添加群 (L-Ⅳ) でも腎臓中及び血液中の Zn 濃度が正常 Ca の場合 (N-Ⅳ) より有意に増加しているが、これは低 Ca による Zn とりこみの増加あるいは排泄の抑制を示唆する成績である。Cd と Zn の相互作用に関して興味ある成績は、肝における Zn 蓄積が正常 Ca 条件下では同時投与により増強されるのに対し、低 Ca 条件下ではみられなかったことである。

Cu については、一般に Cd の投与により腎での含有量が増加するといわれているが^{3, 17)}、本実験でもその傾向が認められ、とくに低 Ca 群においては L-Ⅰ、L-Ⅲとも L-Ⅳに比べて有意の増加を示した。しかし、前々報¹²⁾、前報¹³⁾で認められたような明らかな Cd 投与の影響はみられなかった。また、肝臓中蓄積は正常 Ca 群より低 Ca 群のほうがⅡ群を除いて著しく高いが、腎臓中濃度は Ca 量の差にあまり影響を受けていない点が注目される。

骨中 Ca 濃度は、正常 Ca の Cd 添加群 (N-Ⅰ、N-Ⅲ) が低値を示した。このことは石崎ら⁴⁾、安藤ら¹⁸⁾によっても報告されている。低 Ca 群では Cd の影響以上に Ca 欠乏の影響が強く表われ、各群とも金属添加条件が同じの正常 Ca 群より有意に低い値を示した。しかし、低 Ca 群の骨中 P 濃度が対照群を除いて (とくにⅠ、Ⅲ群において) 著しく低下しているため、低 Ca 群の Ca/P 比は対照群が低下している他は正常 Ca 群とあまり変わっていない。また、正常 Ca 群の金属添加群にみられた骨中 P 濃度の上昇と、それに伴う Ca/P 比の低下は興味ある所見であるが、糸川ら¹⁹⁾は逆に正常 Ca 条件下で Cd を投与したラット大腿骨では P が低下した、(Ca も低下しているので Ca/P 比は不変) と報告している。したがって、この点については更に検討の必要があろう。い

れにせよ、骨中 Ca 及び P 濃度に関しては、正常 Ca、低 Ca のいずれの条件下においても、Cd と Zn の相互作用は認められなかった。

腎の病理組織学的検索からは、Cd の影響を示す所見は得られなかったが、低 Ca 群で種々の変化が認められたこと、及び Cd の腎蓄積量は低 Ca 群に大きいことから、Cd の腎毒性は Ca 欠乏時に著しくなることが予測される。糸川ら¹⁹⁾は、既にラットを用いての実験で Cd 投与による腎尿細管の変化が正常 Ca 群より Ca 欠乏群で明らかに著明であった、と報告している。著者らも Cd による腎の形態的变化を観察しやすい実験条件を設定して、Zn が Cd の腎毒性に拮抗するかどうか、また栄養条件がその相互作用に何らかの影響を与えるかどうかを観察したいと計画している。

また、本実験では動物の飼料摂取量を測定しなかったが、今後はこの点も考慮して結果の分析を行う予定である。

総括及び結論

Cd と Zn を長期間経口投与した時の生体内相互作用に及ぼす Ca 欠乏の影響を評価する目的で動物実験を行った結果、次のような成績を得た。

1) 低 Ca 群では成長の障害がみられ、とくに Cd 投与群で著明であった。

2) 正常 Ca 群では Cd 単独投与群の腎臓中 Cd 濃度が Cd+Zn 投与群より高いのに反し、低 Ca 群では逆の関係がみられた。同様の所見が腎臓中 Zn 及び Cu についてもみられた。

3) 肝臓中 Zn は低 Ca 群において Cd 投与により増加し、低 Ca 群の血液中 Zn 濃度は正常 Ca 群より高かった。

4) 正常 Ca 群の大腿骨中 Ca は Cd 投与により減少した。低 Ca 群では金属投与と無関係に Ca の著明な減少をみた。正常 Ca 群、低 Ca 群とも金属投与群の大腿骨中 Ca/P 比は対照群より低値を示した。

5) 正常 Ca 群では腎臓に有意の病理組織学的変化は認められなかったが、低 Ca 群では一部の動物に金属投与とは関係なく軽度の変化がみられた。

以上の成績から、Cd、Zn、Cu などの腎臓中蓄積に対する Cd と Zn の相互作用は、Ca 欠乏条件下では阻害されることが示唆された。

稿を終るにあたり、腎の病理組織学的検索にご協力頂いた北里大学医学部病理学教室西山保一教授に感謝の意

を表する。

本研究は昭和52年度文部省科学研究費の補助を受けて行われた。

本論文の要旨は第49回日本衛生学会総会（昭和54年4月、東京）において発表した。

文 献

- 1) Parizek, J.: The destructive effect of cadmium ion on testicular tissue and its prevention by zinc, *J. Endocr.*, **15**, 56-63 (1957).
- 2) Banis, R. J., Pond, W. G., Walker, E. F. and O'Conner, J. R.: Dietary cadmium, ion and zinc interactions in the growing rat, *Proc. Exp. Biol. Med.*, **130**, 802-806 (1969).
- 3) 吉川 博: Cd 投与後の体内蓄積とそれに伴う Cu と Zn の変動, *産業医学*, **16**, 488-489 (1974).
- 4) 石崎有信, 田辺 釧, 松田 悟, 坂元倫子: 慢性カドミウム中毒の実験的研究——特にカルシウム欠乏との関係について——*日衛誌*, **20**, 398-404 (1966).
- 5) Larsson, S. E. and Piscator, M.: Effects of cadmium on skeletal tissue in normal and calcium deficient rats, *Isr. J. Med. Sci.*, **7**, 495-498 (1971).
- 6) 糸川嘉則: カドミウム中毒像の栄養条件による修飾, *医学のあゆみ*, **96**, 588-594 (1976).
- 7) 小林 純, 中原裕子, 長谷川利子: カドミウム汚染米投与による動物体内へのカドミウムの蓄積, *日衛誌*, **26**, 401-407 (1971).
- 8) 大方一義: 低カルシウムおよびカドミウム添加が生体諸組織のカドミウム、亜鉛、銅の濃度におよぼす影響について, *日大医学誌*, **31**, 105-123 (1972).
- 9) Washko, P. W. and Cousins, R. J.: Effect of low dietary calcium on chronic cadmium toxicity in rats, *Nutrition Reports International*, **11**, 113-127 (1975).
- 10) 武藤泰敏, 四童子好広, 鈴木庄亮: ラットにおける慢性カドミウム中毒の発症におよぼす低栄養条件の影響(1), *栄養と食糧*, **28**, 1-8 (1975).
- 11) Omori, M. and Muto, Y.: Effects of dietary protein, calcium, phosphorus and fiber on renal accumulation of exogenous cadmium in young rats, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **23**, 361-373 (1977).
- 12) Nakamura, K., Kajizuka, E., Nakano, J., Sugiura, Y. and Takata, T.: An experimental study on the effects of simultaneous administration of cadmium

- and zinc on the accumulation of cadmium, *J. Toxic. Sci.*, **2**, 373-381 (1977).
- 13) Nakamura, K., Suzuki, E., Sugiura, Y. and Takata, T.: Effects of simultaneous administration of cadmium and zinc on the accumulation and the toxicity of cadmium, *Ind. Health*, **17**, 1-9 (1979).
- 14) 日本薬学会編：日本薬学会協定衛生試験法注解, p. 15, p. 722, 金原出版, 東京 (1973).
- 15) 森内幸子：動物の栄養とカドミウムの腸管吸収, 鈴木継美, 他編：中毒学と栄養学, p. 100-106, 篠原出版, 東京 (1978).
- 16) Pulido, P., Kagi, J. H. R. and Vallee, B. L.: Isolation and some properties of human metallothionein, *Biochem.*, **5**, 1768-1777 (1966).
- 17) 吉川 博：カドミウム長期間投与による臓器中カドミウムの蓄積と銅, 亜鉛, マンガン量の変動, *産業医学*, **21**, 171-177 (1979).
- 18) 安藤正典, 佐谷戸安好, 大沢利昭：有害性金属の衛生化学的研究(第7報)カドミウム連続経口投与時の骨構成成分ならびに酵素活性について, *衛生化学*, **24**, 19-24 (1978).
- 19) Itokawa, Y., Nishino, K., Takashima, M., Nakata, T., Kaito, H., Okamoto, E., Daijo, K. and Kawamura, J.: Renal and skeletal lesions in experimental cadmium poisoning in rats, *Histology and renal function, Environ. Res.*, **15**, 206-218 (1978).

(受付 1980年6月12日)