妊娠期および哺乳期におけるマンガンの母仔間移行

Manganese Transfer from Mothers to Fetuses or Sucklings During Pregnancy and Lactation

兵庫医科大学公衆衛生学教室

塚 本 利 之・小 泉 直 子・二 宮 ル リ 子

Toshiyuki Tsukamoto, Naoko Koizumi and Ruriko Ninomiya

Department of Public Health, Hyogo College of Medicine, Hyogo

Pregnant and nursing rats were given water containing 1,000 ppm manganese (MnCl_2 was used) *ad libitum* and the transfer of Mn to fetuses and sucklings was investigated. Administration of Mn during the first half of the gestation period before placentation produced no difference in Mn concentration in embryos, including chorions, from the control group. However, when Mn was administered during the second half of the gestation period, the fetal and placental concentrations of Mn were 2.7 and 1.9 times, respectively, as high as those in the control group, and the dams showed significantly higher Mn concentrations in the liver and kidney than the control group ($p < 0.01$). It is, therefore, considered that Mn is more likely to transfer to fetuses when given after placentation than when given during the first half of the gestation period. During the period of lactation, a significant difference was found only between the Mn concentrations in the livers of dams of the control group and the treated group ($p < 0.01$). Sucklings began to show increased concentrations of Mn in the stomach and intestinal tract on the 8th day after birth, and the total Mn content in the liver, kidneys, and whole body, excluding the stomach and intestinal tract, was four to seven times as high as that of the control group on the 20th day after birth. These results suggest that the transfer of Mn into sucklings via milk during lactation is much greater than that into fetuses during pregnancy.

Key words: Manganese, Pregnancy, Lactation, Placenta, Milk
マンガン, 妊娠, 哺育, 胎盤, 母乳

緒 言

マンガン(以下 Mn)はクラーク数で12番目であり、地殻中の存在濃度はおよそ1,000 ppmと言われている¹⁾。ヒトの生活の場では、鋼鉄の生産、合金、乾電池の製造など多方面にわたり使用されている。環境汚染源としては精鋼炉から排出されるダストやヒュームによるものが多く、珍しい汚染例として埋められた廃棄 Mn 乾電池による井戸水の汚染による中毒が報告されている²⁾。

Mn はヒトや動物にとって必須金属とされている。ヒトでは確実な Mn 欠乏症の証明はなされていないが、動物では多くの種属において欠乏症が証明されており、Mn 欠乏により骨格異常、内耳の発育形成不全、耐糖能の

障害、生殖能の低下や奇形児出産、けいれんの誘発などが報告³⁻⁶⁾されている。また、Mn を必要とする酵素も多く存在することがわかっている⁷⁾。

Mn の暴露による人体影響の研究としては、主に Mn 鉱山や精鉱所などの職場における産業保健の問題として、男性を主体とした研究がなされている。しかし、近年女子労働者の増加により工場において、また、乾電池など Mn を含有する廃棄物による汚染などによって、女性が Mn に異常暴露される可能性が考えられる。その場合、女性特有の問題として、母親が妊娠中または保育期間中に Mn に暴露された場合、胎児または保育児にどのような影響を及ぼすのかを検討しておく必要がある。しかし、妊娠期から保育期における Mn の生体影響についての

報告は比較的少ない。本報告では、妊娠中あるいは哺育中に母獣が Mn に暴露された場合、胎仔や哺育仔へ、Mn がどのように移行するのかを動物実験により検討を行ったので報告する。

方 法

10週齢の SD ラットを交配させ、翌朝陰栓および膣垢標本に精子が認められたラットを受精成立とし、その日を妊娠第0日とした。Mn は $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ を水道水に溶解させ、Mn として1,000 ppm 溶液を作成した。ラットに自由に飲水させ、毎日飲水量を測定し母獣の Mn 摂取量を算出した。

実験1は、胎盤形成前の妊娠前半期に投与した Mn の絨毛を含む胚組織への移行量を調べるのが目的である。対照群5匹、投与群6匹のラットを供し、妊娠第0日から10日間、対照群には水道水を、投与群には Mn 含有溶液を自由に摂取させた。10日間摂取させた後、腹部大静脈より採血した後屠殺して、肝、腎および絨毛組織を伴う胎仔を採取した。血液はヘマトクリット値 (以下 Ht) および Mn 濃度の測定に用いた。各臓器、組織を硫酸、硝酸を用いて灰化した後、原子吸光法により各臓器の Mn 濃度を定量した。

実験2は、妊娠前半期または妊娠後半期にそれぞれ Mn を摂取させ、妊娠第20日目における胎仔への Mn 移行量を調べるのが目的である。対照群6匹、妊娠前半期10日間投与群5匹、妊娠後半期10日間投与群6匹のラットを用いた。投与群は、妊娠第0日目から10日間または、妊娠第10日目から10日間 Mn 溶液を、対照群には水道水を摂取させた。妊娠第20日目に採血後屠殺し、肉眼的に胎仔着床数、生存胎仔数を調べた。Ht の測定ならびに母獣の肝、腎、血液および胎盤、胎仔、羊水の Mn 濃度を、実験1と同様に処理して測定した。

実験3は、哺育期における母乳を介した乳仔への Mn 移行を調べるのが目的である。出産直後のラットを対照群6匹、投与群7匹に分け、それぞれ水道水または Mn 溶液を摂取させた。乳仔が飼料を自力で摂取し始める頃が生後3週目以降と考えられるため、出産後20日目からその母親が出産した匹数だけ逆算した日を最初の乳仔を屠殺する日と決め、以後毎日1匹づつ屠殺していき、出産後20日目に母獣と最後の生残乳仔1匹を屠殺するように計画した。

Mn の測定は母獣については肝、腎、血液、脳を、乳仔では肝、腎、内容物を含む胃、十二指腸以下の内容物を含む腸管および残りの乳仔組織すべての Mn 濃度を測

定した。

結 果

1. 胎盤形成前の母獣から胚への Mn 移行

Table 1 に Mn 摂取量、剖検所見、組織中 Mn 濃度を示した。絨毛組織を伴う胚の数や母獣の Ht 値には、Mn 投与による差異は認められなかった。組織中 Mn 濃度は、絨毛組織を伴う胚において、Mn 投与群が対照群の同組織よりやや高値を示すものの、両群で有意の差は認められず、母獣が大量の Mn を摂取しているにもかかわらず胚への移行はほとんど無かった。母獣では、腎において投与群が対照群よりやや高値を示した ($p < 0.05$)。

Table 1 Mn intake, Mn concentration and content in tissues of rats on the tenth day of pregnancy.
(mean $\pm$ S.D.)

		Control	Mn-treated
No. of animals		5	6
Mn intake from drinking water	mg	<1	468 $\pm$ 142
Mn intake from diet	mg	8.4 $\pm$ 0.9	10.2 $\pm$ 1.4
No. of embryos and chorions	No./rat	14.8 $\pm$ 1.3	15.6 $\pm$ 2.1
Hematocrit	%	40.8 $\pm$ 1.6	38.0 $\pm$ 1.6
		Mn concentration and content	
Liver	$\mu\text{g/g}$	2.12 $\pm$ 0.20	2.12 $\pm$ 0.72
	total μg	24.6 $\pm$ 4.5	26.2 $\pm$ 8.3
Kidneys	$\mu\text{g/g}$	0.94 $\pm$ 0.16	1.34 $\pm$ 0.26*
	total μg	1.59 $\pm$ 0.24	2.60 $\pm$ 0.55
Blood	$\mu\text{g}/100\text{ g}$	5.2 $\pm$ 2.6	7.8 $\pm$ 4.0
Embryos and chorions	$\mu\text{g/g}$	0.18 $\pm$ 0.04	0.25 $\pm$ 0.07
	total μg	0.14 $\pm$ 0.05	0.24 $\pm$ 0.06

*: Significantly different from control ($p < 0.05$).

2. 胎盤を介した母獣から胎仔への Mn の移行

Table 2 より、妊娠前半期に Mn を投与し妊娠第20日目に屠殺した場合、胎仔の Mn 濃度は対照群と差が無く、母獣にも胎仔にも投与 Mn の蓄積は認められなかった。胎盤形成後の妊娠第10日目より10日間 Mn を投与し直ちに屠殺した場合、母獣の肝、腎の Mn 濃度は対照群より高値を示したが ($p < 0.01$)、多量の Mn 摂取にもかかわらず、その蓄積量は極めてわずかであった。胎仔および胎盤の Mn 蓄積量は、対照群より有意に高く (胎仔 $p < 0.01$, 胎盤 $p < 0.05$)、それぞれ対照群の2.7倍および1.9倍を示したが、羊水では対照群と差が無かった。胎盤の Mn 濃度は、対照群、投与群共に母獣の血中濃度の約

Table 2 Mn intake, Mn concentration and content in tissues of rats on the 20th day of pregnancy. (mean±S.D.)

		Control	Mn-treated	
			The first half	The latter half
No. of animals		6	5	6
Mn intake from drinking water	mg	<2	366±125	517±167
Mn intake from diet	mg	16.4±1.4	20.8±1.6	22.2±1.7
No. of implantations	No./rat	12.7±3.2	15.8±1.9	14.5±2.9
No. of live fetuses	No./rat	11.7±3.5	14.4±2.3	13.3±2.9
Hematocrit	%	35.3±2.1	34.0±3.2	37.0±5.4
Mn concentration and content				
Liver	μg/g	3.07±0.26	2.97±0.27	3.99±0.34**
	total μg	45.4±3.9	44.7±5.0	65.5±6.3**
Kidneys	μg/g	0.96±0.07	0.98±0.06	1.33±0.12**
	total μg	1.84±0.31	1.62±0.13	2.40±0.22**
Blood	μg/100 g	7.17±1.81	4.14±1.64	12.9±3.8
Fetuses	μg/g	0.16±0.06	0.16±0.03	0.48±0.12**
	total μg	6.93±2.79	7.71±1.38	23.6±7.7**
Placentas	μg/g	0.18±0.11	0.17±0.02	0.32±0.11*
	total μg	0.88±0.37	0.98±0.21	1.90±0.71*
Amniotic fluid	μg/g	0.053±0.038	0.034±0.009	0.062±0.039

*: Significantly different from control ($p<0.05$). **: Significantly different from control ($p<0.01$).

2.5倍を示し、胎盤と胎仔の濃度は、ほぼ同一濃度であった。

3. 母乳を介した母獣から乳仔への Mn の移行

出産後20日間母獣に Mn を摂取させ、20日目に屠殺した場合の母獣の Mn 濃度を Table 3 に示した。臓器中 Mn 濃度が対照群より有意に高値を示したのは肝のみであり ($p<0.05$)、腎、脳、血液には差が認められなかった。

Fig. 1は、乳仔の臓器、組織中の Mn 量を示したものである。出産後8日目より、Mn を摂取している母獣の乳仔において、内容物を含む胃の Mn 量は対照群より高くなり、以後、腸管とその内容物、肝臓、その他の全身にも、対照群より Mn 蓄積量の増加する傾向が認められた。さらに哺乳量が増加する哺育後期の16日目頃からは、内容物を含む胃、腸管の Mn 量が急激に増加した。哺育20日目の乳仔肝 Mn 濃度は $3.8 \mu\text{g/g}$ であり、母獣の濃度 $2.73 \mu\text{g/g}$ (Table 3) より高値であったが、乳仔の腎 Mn 濃度 ($0.62 \mu\text{g/g}$) は、母獣 ($0.92 \mu\text{g/g}$) (Table 3) より低かった。哺育18~20日目の胃、腸管を除いた哺育仔の全身の Mn 量は対照群の4~7倍を示した。

考 察

母獣の Mn 欠乏による胎仔や新生仔への影響につい

Table 3 Mn intake, Mn concentration and content in tissues of mother rats on the 20th day after delivery. (mean±S.D.)

		Control	Mn-treated
No. of animals		6	7
Total Mn intake from drinking water	mg	<3	1470±310
Mn intake from diet	mg	42.1±4.0	42.5±5.1
No. of sucklings	No./rat	11.0±2.2	11.6±2.6
Mn concentration and content			
Liver	μg/g	1.28±0.82	2.73±1.04*
	total μg	17.7±11.6	42.5±19.4
Kidneys	μg/g	0.93±0.38	0.92±0.15
	total μg	2.02±0.81	2.13±0.52
Brain	μg/g	0.62±0.31	0.53±0.20
	total μg	1.01±0.51	0.95±0.32
Blood	μg/100 g	3.2±1.6	5.2±1.8

*: Significantly different from control ($p<0.05$).

ては種々研究がなされているが⁴⁻⁶⁾、Mn の過剰投与による胎仔や新生仔への影響に関するものは比較的少ない。

Mn は本来毒性が少ない重金属であり、飼料中 Mn 濃度が2,000 ppm でもラットの成長は阻害されず、障害の

Fig. 1 Mn content in tissues of sucklings.

現れる飼料中 Mn 濃度は、耐性の低いブタで 500 ppm⁸⁾、仔ウシで 2,460 ppm 以上⁹⁾ と言われている。Leung ら¹⁰⁾ は、10 mg/ml の $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ を含む飲水 (Mn として 1.7 mg/ml) を交配後より母獣に摂取させたが、出産後の成長期ラットの体重増加、臓器重量に対して Mn の影響はみられなかったという。また、妊娠中に負荷された Mn の妊娠経過や胎子への影響については、Laskey ら¹¹⁾ が 1,050 ppm (MnSO_4 使用) の飼料を 90~100 日間投与した後交配させ、その後も Mn 暴露を継続したが、妊娠率、出産数、新生仔体重に対する Mn の影響は、認められなかったと報告している。

我々の実験における経口摂取量は、Mn として Leung ら¹⁰⁾ より少なく Laskey ら¹¹⁾ とほぼ同じレベルである

が、妊娠中の体重増加、出産胎子数、妊娠第 10 日目、20 日目の胎子重量ならびに、出産後 20 日目までの哺育仔の体重や肝、腎の臓器重量には、Mn 投与の影響はみられなかった。対照群のラットでは、通常飼料中の Mn 濃度が 43 μg/g、水道水中の Mn 濃度が 1.6 ng/ml であることより、対照群でのラットの Mn 摂取量は妊娠中で約 1 mg/day (Table 2)、哺育中で約 2 mg/day (Table 3) となる。本実験での暴露量を対照群のラットと比較すると、妊娠中で約 25 倍、哺育中で約 35 倍となる。この暴露レベルであっても、ラットの妊娠や哺育の経過および胎子、哺育仔の成長には、影響を及ぼさないと考えられる。

妊娠中における Mn の吸収は非妊娠時より増加することが知られており、Kirchgessner ら¹²⁾ は妊娠末期では

非妊娠時の約3倍、哺育前半期で1.5～2倍であると報告している。しかし、Mnは本来極めて腸管吸収率の悪い重金属であり¹³⁾、一般には4%以下と言われている。本実験でも摂取量に比べて、臓器蓄積量は非常に少なかった。しかし、鉄欠乏食摂取時には、Mn投与により肝、腎、大脳中Mn濃度が上昇することが知られており^{14,15)}、妊娠中や哺育期間中に鉄欠乏を来した場合、Mn暴露により臓器中Mnの蓄積増加を来す可能性が考えられる。

母獣から胎仔へのMn移行については、研究報告が少ない。胎盤形成前の妊娠前半期にMnが投与された場合、絨毛を含む胚組織のMn濃度は、母獣血中濃度の3.3倍の濃度を示した(Table 1)。妊娠後半期に投与された場合は、胎盤濃度は母獣の血中濃度の2.5倍を示し、胎仔は胎盤とほぼ同濃度を示した(Table 2)。これらのことは、Mnは妊娠中母獣より胎仔へ容易に移行し、胎盤は母獣血液からMnを積極的に蓄積し、胎仔へ移送しているように思われる。

Kaurら¹⁶⁾は妊娠第18日目のラットに⁵⁴Mnを静脈注射した場合、胎仔の肝、脳は親の濃度のそれぞれ22倍と9倍の高値を示したことを報告しており、Onodaら¹⁷⁾も、種々の妊娠時期に⁵⁴Mnを静脈注射した結果、胎仔の肝濃度は母獣と同程度、また、骨、脳では母獣より高値であったが、胎盤濃度はこれらの胎仔臓器や子宮より低かったことから、Mnは容易に胎仔へ移行するという。

それ故、胎盤がCdに見られるような胎仔への移行を阻止する機能を有せず²¹⁾、逆に積極的に胎仔への移行を促進しているのは、Mnが必須金属であり、しかも内耳や軟骨の形成に不可欠の物質であることによるのであらうと考えられる。

西村ら¹⁹⁾は、妊娠が進むにつれて、母獣から胎仔へ移行するMn量も著明に増加し、妊娠第20日目では静脈内投与された母獣のMn量の約10%が、胎仔に取り込まれたという。Onodaら¹⁷⁾の実験結果では、妊娠第19日目に静注された⁵⁴Mnは、24時間後に母獣の0.903%が胎仔に存在したという。母獣1匹の平均胎仔数は13匹であるから、母獣のMn量の約11.7%が母獣から胎仔へ移行したことになる。

我々の実験について、母獣から胎仔へ移行したMn量を算出してみた。まず妊娠第20日目の母獣体内蓄積量を算出するために、ラットのMnの生物学的半減期(以下BHT)を、Onodaら¹⁷⁾の実験結果から、妊娠後半期で4日と推測し、またラットの腸管吸収率は、非妊娠時の1%が妊娠末期では1.5～3倍¹²⁾となることより、1.5%と仮定して算出した。まず、実験2より妊娠後半期10日間

Mn投与をしたラットの一日本Mn摂取量は51.7mgであり、一日体内吸収量は776 μ gとなる。10日後は、BHTの2.5倍の日数なので蓄積理論の式²⁰⁾から算出すると、限界蓄積量の約82%に達している。妊娠第20日目の母獣体内蓄積量は、 $776 \times 4 \times 1.44 \times 0.82 = 3665 \mu$ gと推定される。一方、妊娠第20日目の胎仔Mn量(23.6 μ g)から、対照群の胎仔Mn量(6.9 μ g)を除いたMn量16.7 μ gに、母獣1匹の生存胎仔数を乗じたMn量222 μ gが、母獣1匹から胎仔へ移行したMn量となる。このMn量は、母獣の蓄積Mn量の約6%に相当する。また、母獣の腸管吸収率が3%と仮定した場合には3%となり、故に母獣から胎仔へのMn移行量はおよそ3～6%であり、胎仔から母獣への逆輸送も考慮すると、Mn移行量はさらに多いことが考えられる。この値は西村ら¹⁹⁾の約10%やOnodaら¹⁷⁾の9.3～13%の報告よりやや低かった。

ラットの乳汁中Mn濃度を哺乳8～18日の乳仔の内容物を含む胃のMn濃度とすると、対照群では0.45～0.95 μ g/gを示し、Lönnerdalら²¹⁾のラットの乳汁Mn濃度0.1～0.6 μ g/mlとほぼ同レベルを示した。Mn投与群では、哺乳8日目よりすでに内容物を含む胃のMn濃度は対照群より高値を示し、哺乳量が増加するにつれて、肝や全身にもMnの蓄積が認められた。出産後9日目の乳仔の内容物を含む胃のMn濃度(0.66 μ g/g)は、出産後20日目の母獣の血中Mn濃度(0.052 μ g/g)よりも高く、母乳を介して乳仔へ積極的にMnを分泌供給していることがうかがえる。

哺育仔の臓器中Mn濃度については、肝、腎についてのみ測定したが、哺育15日目で肝が2.5 μ g/g、腎が0.77 μ g/gであり、哺育20日目の母獣の肝2.7 μ g/g、腎0.92 μ g/gとほぼ同値を示した。母獣と哺育仔のMn摂取濃度を比較すると、母獣は1,000ppmのMn水を摂取しており、一方、哺育仔の内容物をふくむ胃、腸管のMn濃度は、それぞれ1.4 μ g/g、14 μ g/gと極めて低濃度である。すなわち、母獣と哺育仔では胃、腸管内Mn濃度に少なくとも70倍の差があることになる。それ故、母獣と哺育仔の肝、腎Mn濃度がほぼ同濃度であることを考えあわせると、哺育仔の腸管吸収率は、母獣より数十倍高率であらうと推測される。

哺育仔の腸管吸収率については、Mena²²⁾が幼若ラットの腸管吸収率は成獣ラットに比べて比常に高く、約70%であると述べていることから、哺育期のラットでは、乳汁を介したMnは極めて吸収されやすいと推測される。

本実験においても、母獣から乳汁を介した Mn 移行量を、哺育仔自身が投与 Mn 水を自由摂取する可能性の少ない15日目で算出した。15日目の哺育仔の全身 Mn 量は、 $49.7 \mu\text{g/suckling}$ であり、対照群の哺育仔 Mn 量 ($13 \mu\text{g/suckling}$) を除いた Mn 量 ($36.7 \mu\text{g/suckling}$) に母獣の哺育頭数を乗じた Mn 量は $426 \mu\text{g/sucklings}$ となる。一方、母獣の1日平均摂取 Mn 量は 71 mg であり (Table 3)、腸管吸収率は非妊娠時の $1\%^{19)}$ が約2倍に増加する¹²⁾ ということから2%と仮定すると、1日吸収 Mn 量は、 $1420 \mu\text{g}$ となる。それ故、哺育15日目の母獣蓄積 Mn 量は、哺育期の BHT を6日¹⁹⁾ として算出すると、 $1420 \times 6 \times 1.44 \times 0.82 = 10,060 \mu\text{g}$ となる。これより母獣から哺育仔への移行 Mn 量は4.2%となる。しかし、胎仔あるいは哺育仔への Mn 移行量の推定は、母獣の腸管吸収率が低いこと誤差が多いうえに、Abrams ら²³⁾ の報告しているように、飼料中 Mn 濃度の違いによって著しく影響されることから正確な移行量の推定は難しい。

以上、Mn は $1,000 \text{ ppm}$ の経口暴露によっても妊娠経過や胎仔への影響はほとんどなく、また、妊娠中の母獣から胎仔への Mn 移行は、極めて微量であることがわかった。しかし、哺育期の乳仔では、腸管吸収率が非常に高いことから、乳汁を介して母獣から移行しやすく母獣の Mn 暴露は、乳仔の Mn 量を増加させる危険性が示唆された。

要 約

妊娠から哺育期において、Mn に暴露された母獣の胎仔および乳仔への Mn 移行について研究を行った。SD 系ラットを妊娠前半期または後半期あるいは哺育期に $1,000 \text{ ppm}$ の Mn 水を自由摂取させ、各期における母獣、胎仔および哺育仔の Mn 濃度を測定し以下の結果を得た。

- 1) 妊娠から哺育期における Mn 暴露により、母獣、胎仔、哺育仔の経過および全身所見に異常は認められなかった。
- 2) 胎盤形成前の暴露では、絨毛組織を含む胚の Mn 濃度は、対照群と有意差がなかった。
- 3) 胎盤形成後の妊娠後半期の暴露では、胎仔への Mn 移行が認められ、Mn 投与群の胎仔および胎盤の Mn 濃度は、対照群のそれぞれ2.7倍、1.9倍を示した。
- 4) 胎盤、胎仔の Mn 濃度は母獣血液より高値を示すことから、胎盤は Mn の胎仔移行を能動的に行っていることが示唆された。
- 5) 哺育期では、母獣の肝、腎 Mn 濃度が対照群と投

与群とで著明な濃度差が認められないにもかかわらず、哺育仔では出産後8日目より内容物を含む胃、腸管の Mn 濃度が上昇し、20日目では肝、腎および胃・腸管を除く全身の Mn 量は、対照群の4~7倍存在した。

6) 母獣から胎仔への Mn 移行量は、母獣の Mn 蓄積量の3~6%と推測された。

7) 母乳を介した母獣から哺育仔への Mn 移行量は、母獣の全身蓄積量の約4%であった。

8) 哺育仔の Mn 腸管吸収率は、母獣に比べて非常に高率であることが推測された。

文 献

- 1) National Research Council 編・和田 攻、稲葉 裕 訳：環境汚染物質の生体への影響 I マンガン・アスベスト, p. 3, 東京化学同人, 東京 (1977).
- 2) Kawamura, R., Ikuta, H., Fukuzumi, S., Yamada, R., Tsubaki, S., Kodama, T. and Kurata, S.: Intoxication by manganese in well water, *Kitasato Arch. Exp. Med.*, **18**, 145-169 (1941).
- 3) National Research Council 編・和田 攻、稲葉 裕 訳：環境汚染物質の生体への影響 I マンガン・アスベスト, p. 79-87, 東京化学同人, 東京 (1977).
- 4) Hidioglou, M. and Knipfel, J.E.: Maternal-fetal relationships of copper, manganese, and sulfur in ruminants. A review, *J. Dairy. Sci.*, **64**, 1637-1647 (1981).
- 5) Hurley, L.S.: The roles of trace elements in foetal and neonatal development, *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, **B294**, 145-152 (1981).
- 6) Pleban, P.A., Numerof, B.S., and Wirth, F.H.: Trace element metabolism in the fetus and neonate, *Clin. Endocrinol. Metab.*, **14**, 545-566 (1985).
- 7) 和田 攻：金属とヒト・エコトキシコロジーと臨床, p. 152-163, 朝倉書店, 東京 (1985).
- 8) Grummer, R.H., Bentley, O.G., Phillips, P.H. and Bohstedt, G.: The role of manganese in growth, reproduction, and lactation of swine, *J. Anim. Sci.*, **9**, 170-175 (1950).
- 9) Cunningham, G.N., Wise, M.B. and Barrick, E.R.: Effect of high dietary levels of manganese on the performance and blood constituents of calves, *J. Anim. Sci.*, **25**, 532-538 (1966).
- 10) Leung, T.K.C., Lai, J.C.K. and Lim, L.: The

- effects of chronic manganese feeding on the activity of monoamine oxidase in various organs of the developing rat, *Comp. Biochem. Physiol.*, **71**, 223-228 (1982).
- 11) Laskey, J.W., Rehnberg, G.L., Hein, J.F. and Carter, S.D.: Effects of chronic manganese (Mn_3O_4) exposure on selected reproductive parameters in rats, *J. Toxicol. Environ. Health*, **9**, 677-687 (1982).
- 12) Kirchgessner, M., Sherif, Y.S. and Schwarz, F.J.: Absorptionsveränderungen von Mangan während Gravidität und Laktation, *Ann. Nutr. Metab.*, **26**, 83-89 (1982).
- 13) Furchner, J.E., Richmond, C.R. and Drake, G.A.: Comparative metabolism of radionuclides in mammals. Retention of manganese-54 in the mouse, rat, monkey and dog, *Health Phys.*, **12**, 1415-1423 (1966).
- 14) Rehnberg, G.L., Hein, J.F., Carter, S.D., Linko, R. S., and Laskey, J.W.: Chronic ingestion of Mn_3O_4 by rats: Tissue accumulation and distribution of manganese in two generations, *J. Toxicol. Environ. Health*, **9**, 175-188 (1982).
- 15) Mena, I., Horiuchi, K. and Lopez, G.: Factors enhancing entrance of manganese into the brain: Iron deficiency and age, *J. Nucl. Med.*, **15**, 516 (1974).
- 16) Kaur, G., Hasan, S.K. and Srivastava, R.C.: The distribution of manganese-54 in fetal, young and adult rats, *Toxicol. Lett.*, **5**, 423-426 (1980).
- 17) Onoda, K., Hasegawa, A., Sunouchi, M., Tanaka, S., Tanaka, A., Omori, Y. and Urakubo, G.: Studies on the fate of poisonous metals in experimental animal (VII) Distribution and trans-placental passage of manganese in pregnant rat and fetus, *J. Food Hyg. Soc.*, **19**, 208-215 (1978).
- 18) 二宮ルリ子：ラットの妊娠・出産・哺育に係わる母子間のカドミウムの挙動, *日衛誌*, **41**, 624-639 (1986).
- 19) 西村義一, 稲葉次郎：幼若期・胎児期ラットにおけるマンガンの代謝特性に関する研究, *日衛誌*, **38**, 764-771 (1983).
- 20) 喜田村正次：量一影響, 量一反応関係から見たカドミウム環境汚染の健康影響に関する文献学的研究, 昭和52年度災害化学に関する委託研究報告書, p. 11-15 (1978).
- 21) Lönnerdal, B., Keen, C.L. and Hurley, L.S.: Iron, copper, zinc, and manganese in milk, *Ann. Rev. Nutr.*, **1**, 149-174 (1981).
- 22) Mena, I.: The role of manganese in human disease, *Ann. Clin. Lab. Sci.*, **4**, 487-491 (1974).
- 23) Abrams, E., Lassiter, J.W., Miller, W.J., Neathery, M.W., Gentry, R.P. and Blackmon, D.M.: Effect of normal and high manganese diets on the role of bile in manganese metabolism of calves, *J. Anim. Sci.*, **45**, 1108-1113 (1977).

(受付 1986年10月8日 受理 1986年12月8日)