炭酸ストロンチウム投与ラットの血清中における 無機および有機成分の含有量について

松 本 章

鶴見大学歯学部 薬理学教室*

〔受付：昭和51年6月24日〕

抄録：炭酸ストロンチウム投与ラットにおいては歯、骨、軟骨などの硬組織に形成障害の発現することが知られている。本実験はこの場合の、ラットの血清中における Ca, P, Sr, Mg などの無機成分ならびに総ヘキソサミン、ヒドロキシプロリンなどの含有量を測定したものである。Sr 投与ラットの血清中では、Ca および Mg の著明な減少と、P および Sr の著明な増加が認められた。また、血清中の総ヘキソサミンおよびヒドロキシプロリンも著しい増加を示した。Sr と Ca を併用した場合には血中無機および有機成分の変動は、Sr を単独投与した場合とほぼ同じ傾向を示したが、その程度はそれほど著しくはなかった。Sr 投与により、多糖類代謝やコラーゲン代謝が阻害され、それに伴って硬組織形成障害の発現することが示唆される。

緒 言

ストロンチウム塩(Sr 塩)を動物へ投与すると硬組織の発育障害が発現することは周知の事実である¹⁻⁵⁾。この場合の硬組織中の無機成分、有機成分の含有量の変動についてはすでに報告されている⁶⁻⁸⁾。

Sr 塩投与動物の血清中における無機成分含有量の変化については、当然のことながら Sr 投与量に比例して Sr 含有量が増加するが、これに対して Ca, 含有量は減少を示すことが報告されている⁹⁻¹²⁾。しかし血清中の有機成分の含有量の変化については、殆んど知られていない。

そこで本実験においては炭酸ストロンチウム投与ラットの血清中における Ca, P, Sr, Mg などの無機成分および総ヘキソサミン、ヒドロキシプロリンなどの有機成分の含有量を測定した。

材料ならびに方法

体重 50g 前後のウィスター系雄性ラット40匹を10匹ずつの4群に分け、それぞれ正常配合飼料

(対照群)、低カルシウム飼料(低 Ca 群)、ストロンチウム飼料¹³⁾(Sr 群)、ストロンチウム・カルシウム飼料(Sr-Ca 群)で4週間飼育した。Sr-Ca 飼料の主な成分は、CaCO₃ 1.5% ; SrCO₃ 2.2%であり、それ以外の組成は他の飼料とほぼ同様である。また動物には脱イオン水を自由摂取させた。4週間の飼育後、エーテル麻酔下ですべてのラットの左頸動脈から採血を行なった。ついで血液を遠心分離(3000rpm)し、血清を得て、それに含まれる無機および有機成分の定量を行なった。

1) 無機成分の定量

Ca, Sr, Mg などについては0.2ml の血清を用い、これを Wasserman らの方法¹²⁾により処理したのち、原子吸光分光光度計(パーキンエルマ社製503型)を用いて定量した。また、Pについては、0.2ml の血清を用い、Eastoe の方法¹⁴⁾により定量した。

2) 有機成分の定量

総 Hexosamine : 血清0.02ml に 1 ml の 4 N

Serum contents of inorganic and organic substances in the rat given strontium carbonate.

Akira MATSUMOTO (Department of Pharmacology, School of Dental Medicine, Tsurumi University, Yokohama)

* 神奈川県横浜市鶴見区鶴見 2-1-3 (〒 230)

Jap. J. oral Biol., 18 : 324-328, 1976.

HCl を加えて封管後, 100°C で 4 時間加水分解した。この水解物について Belcher らの方法¹⁵⁾ を用いて測定した。

Hydroxyproline: 血清 1 ml に Conc. HCl 1 ml を加え封管後, 100°C で 48 時間加水分解した。この水解物について Prockop & Udenfriend の方法¹⁶⁾ を用いて測定した。

結 果

1) 血清中の無機成分

図 1 は血清中の Ca の含有率を示しせものである。Sr 群と Sr-Ca 群において, Ca の含有率は対照群よりも有意の減少を示した ($P < 0.01 - 0.001$)。また, 減少の程度については, Sr 群において Sr-Ca 群よりも著明であった。対照群と低 Ca 群との間には有意差は認められなかった。

図 1 血清中の Ca 含有率
各々のヒストグラムは平均値と標準偏差を示したものである。
Control, 対照群; Low Ca, 低 Ca 群; Sr, Sr 群; Sr-Ca, Sr-Ca 群を示す。

図 2 は血清中の P の含有率を示したものである。P の含有率は低 Ca 群, Sr 群, Sr-Ca 群において対照群とくらべて有意の増加を示した ($P < 0.01$)。しかし, 低 Ca 群, Sr 群ならびに Sr-Ca 群間においては有意差は認められなかった。

図 3 は血清中の Sr の含有率を示したものである。Sr の含有率は Sr 群において Sr-Ca 群よりも高い値を示した ($P < 0.001$)。また 対照群と低

図 2 血清中の P 含有率
各々のヒストグラムは平均値と標準偏差を示したものである。
Control, 対照群; Low Ca, 低 Ca 群; Sr, Sr 群; Sr-Ca, Sr-Ca 群を示す。

図 3 血清中の Sr 含有率
各々のヒストグラムは平均値と標準偏差を示したものである。
Sr, Sr 群; Sr-Ca, Sr-Ca 群を示す。

Ca 群の血清中には, Sr は検出できなかった。

図 4 は血清中の Mg の含有量を示したものである。Mg の含有率は Sr 群ならびに Sr-Ca 群において対照群とくらべて有意の減少を示した (P

図4 血清中の Mg 含有率
各々のヒストグラムは平均値と標準偏差を示したものである。
Control, 対照群; Low Ca, 低 Ca 群; Sr, Sr 群; Sr-Ca, Sr-Ca 群を示す。

図5 血清0.1ml 中の総ヘキソサミン含有量
各々のヒストグラムは平均値と標準偏差を示したものである。
Control, 対照群; Low Ca, 低 Ca 群; Sr, Sr 群; Sr-Ca, Sr-Ca 群を示す。

<0.01)。また対照群と低 Ca 群との間には有意差は認められなかった。

2) 血清中の有機成分

図5は血清中の総ヘキソサミン量を示したものである。血清0.1ml 中の総ヘキソサミンの含有量

図6 血清1 ml 中のヒドロキシプロリン含有量
各々のヒストグラムは平均値と標準偏差を示したものである。
Control, 対照群; Low Ca, 低 Ca 群; Sr, Sr 群; Sr-Ca, Sr-Ca 群を示す。

は, Sr 群ならびに Sr-Ca 群において対照群とくらべて有意の増加を示した ($P < 0.01-0.001$)。Sr 群における総ヘキソサミン含有量の増加は, Sr-Ca 群よりも著明であった。また対照群と低 Ca 群との間には有意差は認められなかった。

図6は血清中のヒドロキシプロリン量を示したものである。血清1 ml 中のヒドロキシプロリンの含有量は低 Ca 群, Sr 群, Sr-Ca 群において対照群とくらべて, いずれも有意の増加を示した ($P < 0.05-0.001$)。また Sr 群におけるヒドロキシプロリン含有量の増加は, 総ヘキソサミンの場合と同様に著明であった。

考 察

我々は前報において⁸⁾, 炭酸ストロンチウム投与ラット脛骨において, Ca, P などの無機成分が減少すること, およびガラクトサミン, グルコサミン, ヒドロキシプロリンなどの有機成分が増加することを報告した。

本実験においては, Sr 投与ラットにおける血清中の Ca, P, Sr, Mg などの無機成分の含有量

を調べた結果, Ca の減少, P の増加, Sr の増加, Mg の減少が認められ, また血中総ヘキソサミンおよびハイドロキシプロリンの増加を認めた。

Sr 投与により血中の Ca 量が低下することはすでに報告されている^{9,10,12,17)}。このことは、硬組織石灰化障害を生ずる要因の一つと考えられよう。Sr 投与による血中 Ca 量の低下は、ビタミンDの腎臓における活性化阻害^{18,19)}に伴う腸管における Ca の吸収阻害^{5,12)}, などによるものかもしれない。

Sr 投与による血清中の無機燐の増量の原因の一つとしては、腎における排泄障害が考えられるかもしれない。

血中 Sr 量の定量結果についてはすでに報告がなされている⁹⁾。Sr-Ca 群における血清中の Sr 値は, Sr 単独投与群にくらべ小さな値を示したこと(図3)から, Ca を投与することにより, Sr による障害が減弱するものと考えられよう。

Sr 投与による血中 Mg 量の減少については, これまで報告されていないように思われる。この事柄についての意義は, 現在のところ不明である。

Sr 投与ラットにおける血中総ヘキソサミンおよびハイドロキシプロリンの増量についても, これまで報告はなされていないように思われる。Sr 投与により, 骨や歯などの結合組織における多糖類の代謝およびコラーゲン代謝に何等かの異常が生じたり, 腎臓における機能障害などが生じ, それらの総合的結果として, 血中の総ヘキソサミンおよびハイドロキシプロリンが増加したのと考えられるが, その機序の詳細については, 現在のところ不明である。

稿を終るにあたり, 懇篤なご指導ならびにご校閲を賜った千葉元承教授に深謝する。また論文の校正に際し, ご助力いただいた大岡公子助手ならびに実験にあたってご協力下さった荻原清久氏に感謝する。

文 献

- 1) STOELZNER, H.: Über den Einfluß von Strontiumverfütterung auf die chemische Zusammensetzung des wachsenden Knochens. *Biochem. Z.*, **12**: 119-137, 1908.
- 2) LEHNERDT, F.: Zur Frage der Substitution des Calciums im Knochensystem durch Stron-

tium. II. Mitteilung. Strontiumfütterung an säugende Tiere, der Einfluß des Strontiums auf das Knochensystem der gesäugten Jungen *Beitr. pathol. Anat. allg. Pathol.*, **47**: 215-247, 1910.

- 3) SHIPLEY, P. F. and PARK, E. A.: Studies on experimental rickets. XX. The effects of strontium administration on the histological structure of the growing bones. *Jhons Hopk. Hosp. Bull.*, **33**: 216-220, 1922.
- 4) KLEIN, H., BECKER, J. E. and MCCOLLUM, E. V.: The effects of strontium administration on the histological structure of the teeth of rats. *J. dent. Res.*, **10**: 733-738, 1930.
- 5) ENGFELDT, B., HIERTQUIST, S. and LAGERGREN, C.: The effect of strontium intake on rats maintained on a very low calcium diet. *Acta Soc. Med. Uppsal.*, **67**: 239-257, 1962.
- 6) 姥山良雄: SrCl₂ 投与ラットの切歯にみられる石灰化不全象牙質について。口病誌, **31**: 225-238, 1964.
- 7) 松本章: 炭酸ストロンチウム投与ラットの脛骨骨端の发育障害と骨端軟骨基質中の多糖類の消長ならびにこれに対する papain の抑制効果。口病誌, **36**: 108-120, 1969.
- 8) 松本章: 炭酸ストロンチウム投与ラットの脛骨骨幹部における無機および有機成分の含有量について。歯基礎誌, **18**: 319-323, 1976.
- 9) STOREY, E.: Strontium "rickets": Bone, calcium and strontium changes. *Aust. Ann. Med.*, **10**: 213-222, 1961.
- 10) STOREY, E.: Calcium and strontium changes in bone associated with continuous administration of stable strontium to rats. *Arch. Biochem. Biophys.*, **103**: 575-581, 1968.
- 11) ENGFELDT, B. and HIERTQUIST, S.: The effect of strontium administration on bones and teeth of rats maintained on diets with different calcium contents. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.*, **346**: 330-344, 1969.
- 12) CORRADIO, R. A., EBEL, J. G., CRAIG, P. H., TAYLOR, A. N. and WASSERMAN, R. H.: Calcium absorption and the vitamin D₃-dependent calcium-binding protein. I. Inhibition by dietary strontium. *Calc. Tiss. Res.*, **7**: 81-92, 1971.
- 13) MATSUMOTO, A.: Sudanophil material at the sites of calcification in dentine, bone and epiphyseal cartilage plate in the rat given strontium carbonate. *Tsurumi Univ. dent. J.*, **1**: 21-28, 1975.
- 14) EASTOE, J. E.: Methods for the determination of phosphate, calcium and protein in small portions of mineralised tissues. *Calc-*

- ified Tissue* (edited by Richelle, L. J. and Dallemagne, M. J.), 265-274, Université de Liège, Liège, 1965.
- 15) BELCHER, R., NUTTEN, A. J. and SAMBR-
OOK, C. M.: The determination of gluco-
samine. *Analyst*, **79** : 201-208, 1954.
 - 16) PROCKOP, D. J. and UDENFRIEND, S.: A
specific method for the analysis of hydroxy-
proline in tissue and urine. *Anal. Biochem.*,
1 : 228-239, 1960.
 - 17) CORRADINO, R. A., EBEL, J. G., CRAIG,
P. H., TAYLOR, A. N. and WASSERMAN,
R. H.: Calcium absorption and the vita-
min D₃-dependent calcium-binding protein.
II. Recovery from dietary strontium inhibi-
tion. *Calc. Tiss. Res.*, **7** : 93-102, 1971.
 - 18) DELUCA, H. F.: Metabolism and mecha-
nism of action of 25-hydroxycholecalciferol.
*Cellular Mechanisms for Calcium Transfer
and Homeostasis* (edited by Nichols, G. and
Wasserman, R. H.), 421-440, Academic Pr-
ess, New York and London, 1971.
 - 19) 須田立雄: ビタミンDの代謝異常と骨軟化症.
骨代謝, **9** : 367-373, 1976.