環境汚染性重金属のトキシコロジー

かつて歌舞伎役者に鉛中毒が多かった。鉛白を用いた“おしろい”を用いていたのである。ペンキ塗料やガソリンから鉛分を取り除くのが当然のことと受け取られるようになった反面、マグロ多食が特に悪影響を示さない理由はまだ明らかでない。水銀、カドミウム、クロムなどによる公害病は二度と起こしてはならないものである。生命の維持には必須金属元素が必要であるが、重金属の摂取、中毒、毒性発現機構、解毒についてもそれ相応の知識をもってしかるべきであろう（編集部）。

井 村 伸 正 Nobumasa IMURA
永 沼 章 Akira NAGANUMA
北里大学薬学部公衆衛生学教室

1. 重金属の摂取

重金属が人の体内にとり込まれる主経路は、食物を介しての経口摂取といてよいであろう。食物中には多種類の重金属が含まれており、この重金属の中には必須微量元素（これまでに Fe, Cu, Mn, Zn, Co, Mo, Cr, Sn, V, Ni が必須微量金属であることがわかっており、重金属ではないが I, Se, F, Si, As も必須微量元素である）と呼ばれ、生体が正常に生理機能を営むために欠くことのできないものも含まれているが、一般に重金属は生理作用が強く、必須微量元素も含めて、これらを過

剰に摂取すれば生体の機能は障害を受けることになる。食物中の重金属濃度を表1に示したが、ある種の重金属を特異的に多く含有しているような食品を日常好んで食べることがその重金属の過剰摂取につながる可能性も考えられる。

水俣病の原因物質であるメチル水銀は自然界で魚介類中に比較的高濃度に存在するが（人工的汚染によるものではないと考えられている）、もし食事にマグロのさし身を 100g 食べたとなると平均的な含有量から計算したメチル水銀の摂取量は約 30 μg になり、これは魚介類を含まない食事1回で摂取するメチル水銀量の約 10 倍

表 1 食品中の重金属濃度 (ppm)*

	穀 物	野 菜	肉	卵	魚 介 類	牛 乳	1 日平均 摂 取 量
鉛	0.4 (0~1.4)	0.2 (0~1.3)	0.2 (0~0.4)	0.13	0.5 (0.2~2.5)	0.040	100~500 μg
銅	2.3	1.2	3.8	3.0	5.1	1.4	2~5 mg
カドミウム	0.02 (0.005~0.05)	0.1 (0.02~0.2)	0.1 (0.01~0.2)	0.01	0.02 (0~0.1)	0.004	30~60 μg
メチル水銀	0.008	—	0.004 (0~0.01)	0.02	0.23 (0.1~0.6)	—	3~70 μg
無機水銀	0.05	0.03 (0.01~0.04)	0.05 (0.03~0.1)	0.01	0.02 (0.01~0.1)	0.007	0.5~1.1 μg
マンガン	4.2 (1.0~30.8)	2.6 (0.2~12.7)	0.25 (0.05~1.0)	0.53	0.07 (0.04~0.12)	0.19	3~9 mg
クロム	—	0.008 (0.0006~0.03)	0.003	0.0004	0.015 (0.0004~0.05)	0.0003	10~200 μg
バナジウム	—	<0.005	<0.01	—	<0.05	<0.0001	10~40 μg
ニッケル	1.0 (0~6.5)	0.9 (0.3~2.6)	0.10 (0.02~0.25)	0.03	0.53 (0.03~1.7)	0.03	150~600 μg
亜鉛	10.5 (4~18)	8.5 (0.6~46)	29 (6.7~45)	9.5	14 (6~30)	10	10~15 mg

* いくつかのデータからまとめたもの。試料、測定法などの違いによって測定値が大きく異なってくる場合があるので、一応の目安としていただきたい。

図 1 東京周辺の婦人における魚消費量と血中水銀量の関係⁽¹⁾

●：赤血球中 Hg 量，○：血漿中 Hg 量

以上にもなってしまう。経口摂取されたメチル水銀は 95% 以上が腸管から吸収されて体内に蓄積するので、メチル水銀を多く含有する魚介類の多量摂取は人間体内のメチル水銀濃度を顕著に高め、血液中メチル水銀量を測定した結果からも魚介類摂取量が多い人ほどメチル水銀の血中濃度が高いことが示されている(図 1)。表 1 によれば、魚介類中のメチル水銀濃度は他の金属に比べてさほど高いとはいえないが、メチル水銀は体内への蓄積性が高く、いわゆる慢性毒であり、さらにわが国においては魚介類の摂食頻度が高いことなどから、厚生省は一週間のメチル水銀摂取限度を 0.17 mg と指導している。

一般的にわれわれが摂取する食物中に含まれる重金属は、局地的な汚染がなければその毒性が心配されるようなレベルよりは通常かなり低く、個体の感受性の差を考慮しなければ食品衛生上まず問題にはならないであろう。しかし、重金属は人間社会にとって欠くことのできない物質であり、その有用性ゆえに、重金属を取り扱う産業は多く、重金属による環境汚染を完全に防ぐことは現状ではほとんど不可能で、中毒をひき起こすような量の重金属が食品中に誤って混入する可能性も依然としてないとはいえない。水俣病は工場排水中のメチル水銀が海へ流出し、一度海水によって希釈されたメチル水銀が食物連鎖によって魚体中に濃縮され(生物濃縮**), この

魚類を反復摂取した人々が発症した中毒事件であり、イタイタイ病は鉱山の排水や廃滓による神通川の汚染によってカドミウム濃度が高くなった水やコメを摂取した人々に発現した中毒である可能性が強いとされている。

このような重金属による環境汚染は厳しい規制が存在する現在においても大なり小なり起こっており、表 2 に示したように最近の数年間だけでも多くの重金属による環境汚染や中毒事例が報道されている。また、このような人為的環境汚染以外にも人間が重金属を摂取する機会は存在する。たとえば、飲食物中に誤って重金属が混入する恐れもあるし、重金属製の食器や重金属を含む上薬でつや出しをした陶器中にシェースやワイン、酢の物など酸性の飲食物を保存しておけば重金属が食品中に溶出する可能性もある。現実には、イラクでは、メチル水銀で消毒した種子用の小麦を摂取した人々 6,530 人に中毒が発生し、459 人の死亡者が出るという大惨事が 1972 年に起こっている⁽²⁾ (その後の調査では、入院患者以外の死亡者がさらに 3,700 名以上いると報告されている)。また、経口以外に重金属を摂取する経路として、特に産業衛生上問題となることが多い肺からの経気道吸収や皮膚からの経皮吸収がよく知られている。

2. 重 金 属 中 毒

重金属を多量に摂取すると急性中毒症状を呈し、死に至ることもある。急性中毒症状が発現するような多量の重金属を一般人が摂取する機会は限られているが、誤飲、自殺そして事故などによる急性中毒例がたびたび報告されている。通常、重金属の急性毒性はその吸収経路に沿って発現し、たとえば経口摂取した場合には嘔吐、脱力感、悪心、腹痛、下痢、吸入時には上部気道刺激症状(咳、痰)、呼吸困難、肺炎、頭痛、また皮膚に接触した際には接触性皮膚炎、潰瘍などが認められる。そして体内に吸収された重金属は、生体内各組織の生理機能に障害を与えることになる。なお、各種重金属化合物の LD₅₀ 値を表 3 に示しておく。

一方、急性中毒症状が発現しない程度の量の重金属でも、ある量以上を連続的に長期間摂取することにより中毒症状が発現する。重金属の環境汚染がひき起こす中毒は主としてこの慢性中毒であるが、実際に環境汚染が原因となって限られた地域内で重金属中毒が発生した例は、メチル水銀による水俣病やカドミウムがその原因物

* 一般的に有機金属は腸管からよく吸収されるが、無機重金属の吸収率は大抵 10% 以下と少ない。

** たとえば、海水中のメチル水銀がプランクトン中に濃縮されたとして、これを小魚が食べ、この小魚をさらに大型の魚が食べるという食物連鎖の頂点に位置する食肉性魚類中には、海水中のメチル水銀濃度の 10 万～100 万倍のメチル水銀が濃縮されることになる。

表 2 最近の重金属による環境汚染と中毒に関する事件報道

昭和48年		銀、鉛検出。カキ付着防止用の水銀入り艦底塗料が原因？
2月18日	広島産のカキに異常に高濃度のカドミウム検出される。	12月15日 川崎と横浜の水田地帯で高濃度のカドミウム米検出。川崎市は清掃場が汚染源と断定。清掃場が1日に焼却する30トンのプラスチック類のうち3割がカドミウムの含まれる塩化ビニール類だった。
22日	東京都清掃工場から基準の6倍のカドミウム排出。	16日 東京の印刷会社など4社が基準の30倍の銅や6価クロムを排出していたことが判明。
3月4日	千葉県市川市の埋立てに16万トンのクロム鉱滓が使われていたことが発覚。	28日 米軍基地で起こった燃料タンクのジェット燃料もれ事故で、同タンクの掃除をした人が鉛中毒で死亡。燃料中の四エチル鉛が原因？
23日	有明海に水俣なみの水銀汚染。アセトアルデヒド工場の排液が原因？	50年
4月3日	草津のコンデンサ工場周辺の水田に高濃度の鉛が検出される。	7月17日 東京の化学工業会社が昭和45年まで6価クロムを投棄していた土地から6価クロムを含む黄色い水しみ出す。
6日	秋田県小坂市の鉱業所周辺の住民12人にイタイタイ病の疑い。	30日 東京の体温計工場の敷地から異常に高濃度の水銀、鉛、銅を検出。
5月22日	有明海に“第三水俣病”患者8人。	8月9日 東京の化学工業会社の社員8人が肺ガンで死亡していた。これらの人はすべて重クロム酸ソーダ製造に従事しており、7人は鼻中隔穿孔になっていた。
23日	東京都日の出村で広範囲なカドミウム汚染発覚。セメント工場の粉じんが原因？	12日 6価クロム塩類を生産していた北海道の工場働いていた人たちが7人がクロム粉じん吸収によって肺ガンになり死亡していたことが判明。
24日	“利根河口ゼき”上流のシジミに高濃度のカドミウム検出。河口ゼきが汚染物質をせきとめたため？大阪府大東市のマンガン精練工場付近の住民にマンガン中毒。	17日 徳島県のクロム酸ソーダ製造工場周辺の住民の尿から正常の2〜3倍のクロムを検出。
6月7日	徳山市のカセイソーダ工場307トンの水銀を含むヘドロをしゅんせつ。	18日 東京の化学工業会社が荒川の堤防に6価クロム鉱滓を投棄していたことが発覚。
8日	有明海の水銀汚染で福岡県大牟田市に水俣病様患者。柳川でも魚好きの老人に同症状発現。	21日 石川県のクロムメッキ会社規制値の40倍の6価クロムたれ流す。
12日	大分県の佐賀関製錬所周辺の土壌に高濃度(5.1%)の鉛検出。	24日 労働省の集計により、6価クロム塩製造工場の従事者のうち22人が肺ガンで死亡し、191人に鼻中隔穿孔が認められることが判明。
18日	徳山湾に面した山口県新南陽市で2人に水俣病様症状。	28日 都内の6価クロム鉱滓埋立地が6か所あることが判明。
25日	厚生省は魚介類中メチル水銀の摂取暫定基準を決める。	29日 東京都江東区の下水道処理場に6価クロムを含む焼却灰6,000トンが山積。東京の6価クロム塩製造工場周辺の住民に鼻中隔穿孔。
27日	水銀電極を使う福島県いわき市の化学工場の従業員の毛髪中に通常200倍の水銀検出される。	9月2日 6価クロム捨て場で遊んでいた幼児7人に鼻炎症状。
7月14日	米軍横須賀基地水域で高濃度の水銀検出。	20日 東京のメッキ工場が基準の10万倍の6価クロム汚泥を捨てていたことが判明。
21日	水銀汚染が疑われる徳山湾沿岸の住民500人に手足のしびれなどの症状。	10月24日 東京の顔料メーカー工場原料に使う鉛による中毒発生。
9月9日	ガソリンに添加されている四アルキル鉛によると思われる有機鉛中毒が石油基地に働くタンクローリーの運転手に発現。	31日 長野県の工場ばいじん中に8,000ppmの6価クロムとともにニッケル、バナジウム検出。
17日	千葉県市原の海底に高濃度の鉛検出。インキ化学工業会社がプラスチック製造の際に多量の鉛を触媒として使用していたため？	51年
11月5日	倉敷市の樹木中に高濃度のマンガン検出される。マンガンによる大気汚染？	3月15日 千葉県松戸市の井戸水中に6価クロム検出。メッキ工場から地中にもれたクロムメッキ液が原因。
49年		9月7日 東京湾東部に異常濃度の鉛検出される。
3月18日	山形県南陽市の吉野川流域の高濃度カドミウム汚染米は上流の鉱山が汚染源と山形県断定。	12月9日 東京都狛江市の井戸水中に6価クロム検出。メッキ工場のクロムメッキ液が地下に浸透。
5月5日	環境庁は島根県の旧笹ヶ谷鉱山周辺住民の健康障害を慢性ヒ素中毒と結論。	52年
29日	秋田県小坂鉱山周辺の住民7人にカドミウムによるとみられる腎臓障害発生。別に疑いのある人が32人。	12月3日 東京都小平市と神奈川県川崎市の上水井戸で6価クロム検出。
6月14日	都内で水俣病様症状を示すネコが増加。胎児性のものも確認。これらのネコは魚を常食としていた。	53年
9月18日	直江津海域の魚介類に水俣並みの高濃度水銀汚染。秋田にカドミウム患者2人。	3月9日 名古屋港域のヘドロ中に最高286ppmの水銀検
10月8日	秋田県16,600俵の米がカドミウム汚染。	
11月2日	阿武隈川で多量の水銀、カドミウム検出。米軍佐世保基地の湾奥部の海底から高濃度の水	

	出（ヘドロ除去暫定基準は 25 ppm）.		生物によって有機化.
6 月26日	東京都八王子市の井戸水に基準の13倍の 6 価クロム検出. 市内の電気工業会社のクロム廃液もれが原因.	10月 3日	基準の30倍の 6 価クロム廃液を川に流していた都内のメッキ工場摘発される.
55年		56年	
4 月 8日	東京湾内に蓄積する亜鉛は 2 万トンにのぼることを海上保安庁発表. 工場廃液などが原因.	9 月28日	大学病院の技師 7 人がタリウム中毒. 故意に食物中に混入?
18日	東京都内の電化工業会社の旧工場の排水口に有機水銀検出される. 同工場が使用した無機水銀が微		(昭和48年 1 月から56年 9 月までの朝日新聞の記事から. なお, 表現などは記事の通り)

質である可能性が強いイタイイタイ病などごくわずかしがなく、これまでに報告された重金属の慢性中毒例は、重金属を職業上取り扱う人々に圧倒的に多い。金属の採鉱、精錬業者や金属メッキ、合金、鉛蓄電池、水銀体温計などの工場作業者は空気中に微粒子や蒸気となって浮遊している重金属を、吸入によって肺から体内にとり込む危険にさらされる機会が多いと考えられ、これら重金属の毒性に対して十分な注意が必要となる。経気道的に摂取した重金属による慢性中毒症状としては肺炎など呼吸器系の障害がまず挙げられ、6 価クロム化合物に曝露されたことに

よる鼻中隔穿孔をはじめとする潰瘍性疾患が最近わが国において問題となったことは記憶に新しいところである。また、ニッケルやクロムを扱う作業者は、肺などの呼吸器系にガンが発生する割合が高い⁽³⁾。これらの呼吸器系に対する毒性は、重金属の呼吸器への直接作用と考えられるが、一度体内に吸収された重金属は吸収経路（経口、吸入、経皮吸収など）にあまり関係なく、重金属の種類によって特異的な慢性中毒症状を呈することになる（表 3）。

一方、重金属によっては胎児の発育に障害を与えるものもあり、特にメチル水銀は環境汚染性重金属の中では最も胎児毒性が強い物質とされている。メチル水銀の環境汚染による新生児の異常は日本の水俣やカナダで確認されており、日本の胎児性水俣病の例では、メチル水銀中毒症状がほとんど認められない母親から中枢神経障害のある子供が生まれている。この事実はメチル水銀の胎児毒性の強さを物語っており、動物実験においても母親には神経症状が出ないような量のメチル水銀を妊娠動物

表 3 重 金 属 の 毒 性

慢性中毒症状		LD ₅₀ *
鉛	(無機鉛) 貧血, 疝痛, 腎障害 (テトラエチル鉛) 中枢神経症状, 振せん, 血圧低下	396(Pb(C ₂ H ₃ O ₂) ₂)
銅	肝障害	310(CuCl ₂)
カドミウム	腎障害, 肺気腫 (酸化カドミウムの吸入)	69(CdSO ₄)
水 銀	(無機水銀) 腎障害, 振せん (メチル水銀) 知覚異常, 求心性視野狭窄, 運動失調, 振せんその他 (これらをハンター・ラッセル症候群という)	50(HgCl ₂) 175(CH ₃ HgCl)
マンガン	精神異常, 中枢神経症状, 筋硬直	800(MnSO ₄)
クロム	(6 価クロム) 皮膚潰瘍, 鼻中隔穿孔, 気管支炎	865(CrCl ₃) 137(Na ₂ CrO ₄)
バナジウム	呼吸器系障害 (吸入), 舌緑斑点	1,370**(Na ₃ VO ₃)
ニッケル	心筋および肺実質の障害, 肺ガン	140(NiSO ₄)
亜鉛	金属熱 (急性中毒で, 発熱, 悪寒, 発汗など)	180(ZnSO ₄)
スズ	(無機スズ) 肺炎 (吸入), 骨形成異常 (トリアルキルスズ) 中枢神経障害	216(SnCl ₂)
タリウム	脱毛, 多発性神経炎	100(TlCl)

* マウスに腹腔内投与した場合 (μmol/kg), ** LD₁₀₀

に投与すると奇形児が生まれることが判明している。メチル水銀以外の重金属の胎児毒性についても多くの動物実験が行なわれており、アルミニウム、鉛、カドミウム、リチウムなどの化合物が胎児の正常な発育に障害を与えることが報告されている⁽⁴⁾。

また、前述したように、重金属を取り扱う作業者に呼吸器ガンの発生率が高いことなどから、重金属の発ガン性も無視できない。動物実験によってニッケル化合物に発ガン性のあることが確認されているが、タバコの煙の中にもニッケル化合物（ニッケルカルボニル）が含有されており、喫煙による肺ガン発生率の増加にニッケル化合物が関与しているかもしれない。なお、ニッケル化合物のほかにもベリリウムや、クロム、カドミウム、銀、コバルト、チタン、亜鉛、マンガン、鉛、スズなどに発ガン性があるとの報告がある。

3. 重金属の毒性発現機構

生体内にとり込まれた重金属はどのような機構でその

毒性を発揮するのだろうか。また、重金属の毒性が個々の重金属やその化学形によって異なるのはなぜだろう。重金属の生体内での挙動は重金属自身の持っている性質と生体側の機能の対応のしかたによって決定されるのだが、この点に関する生体の機能は非常に複雑で、かつ不明な点が多く、現段階ではこの疑問を完全に説明することは困難である。しかし、基礎的知見は数多く集積されているので、その一部をここに紹介する。

1) 生体内成分との結合

生体内にとり込まれた重金属はイオンとして存在することはほとんどなく、大部分が何らかの生体成分と錯体を形成している。生体内で重金属が結合する物質は主としてタンパク質やペプチドであり、アミノ酸残基中のアミノ基、カルボキシル基、SH 基（システイン）、イミダゾール窒素（ヒスチジン）、水酸基などが配位子となりうる。酵素の活性中心の形成に参与しているこれらの配位子に重金属イオンが結合すれば酵素は活性を失うし、活性中心以外の部位の配位子に結合した場合でも酵素の立体構造に変化が生じれば活性は低下する。重金属によって酵素活性が阻害されれば、細胞や組織の機能は低下して生体に様々な障害が生じてくるはずであり、重金属が示す毒性の多くはこのような酵素阻害に由来すると考えてもさしつかえないであろう。

アミノ酸残基の配位子の中でも特にシステインの SH 基は、ある種の重金属イオンと高い親和性を示すことが多く、水銀イオンなどは生理的条件下では選択的に SH 基と結合してしまうのでタンパク質中の SH 基は水銀イオンの最も重要な標的となる。一般的にタンパク質などの生体内物質に対する重金属の親和性は、物質中の配位子の物理化学的性質やその存在位置と、重金属自身の電荷やイオン半径などによって決定され、タンパク質や重金属の種類によって大きく異なる場合が多い。表 4 にいくつかのアミノ酸と重金属の錯体の安定度定数（結合の強さ）を示したが、アミノ酸と重金属の種類によって形成される錯体の安定性が異なるのがわかる。アミノ酸の

表 4 重金属イオンとアミノ酸の錯体の安定度定数 (K_{β_2})

	Zn ²⁺	Cd ²⁺	Hg ²⁺	Ni ²⁺	Cu ²⁺	Pb ²⁺
アスパラギン酸	10.4 ⁽³⁾	8.8 ⁽³⁾			15.2 ⁽⁶⁾	
アラニン	9.1 ⁽³⁾	7.6 ⁽³⁾	18.3 ⁽³⁾	10.7 ⁽²⁾	15.1 ⁽¹⁾	8.2 ⁽²⁾
セリン	8.6 ⁽³⁾	7.4 ⁽³⁾	17.5 ⁽³⁾		14.6 ⁽¹⁾	
ヒスチジン	11.8 ⁽⁴⁾	11.1 ⁽⁴⁾	21.2 ⁽⁴⁾	15.8 ⁽⁴⁾	18.6 ⁽⁴⁾	
メチオニン	8.3 ⁽⁵⁾	7.0 ⁽⁵⁾	11.5 ⁽⁵⁾	9.8 ⁽⁵⁾	14.7 ⁽⁵⁾	8.6 ⁽⁵⁾
グリシン	10.0 ⁽²⁾	8.1 ⁽¹⁾	19.2 ⁽⁵⁾	11.1 ⁽²⁾	15.6 ⁽²⁾	8.9 ⁽²⁾
システイン	17.5 ⁽⁵⁾		43.6 ⁽⁵⁾	19.0 ⁽⁵⁾		
S-メチルシステイン	8.3 ⁽⁵⁾	7.1 ⁽⁵⁾	13.0 ⁽⁵⁾	9.8 ⁽⁵⁾	14.7 ⁽⁵⁾	8.0 ⁽⁵⁾

1) A. Albert : *Biochem. J.*, 46, XXXIX (1950). 2) C. B. Monk : *Trans. Faraday Soc.*, 47, 297 (1951). 3) D. J. Perkins : *Biochem. J.*, 55, 649 (1953). 4) P. Brooks & N. Davidson : *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 2118 (1960). 5) G. R. Lenz & A. E. Martell : *Biochemistry*, 3, 745 (1964). 6) R. F. Lumb & A. E. Martell : *J. Phys. Chem.*, 57, 690 (1953).

構造は単純であるが、アミノ酸が鎖状につながっているタンパク質は複雑な立体構造をとり、この高次構造がタンパク質と重金属の相互作用においてさらに重要な役割を果たすことになる。個々の重金属でその毒性の現われ方が異なる理由の 1 つとして、このタンパク質をはじめとした生体内成分との親和性の違いが考えられる。

重金属が結合する生体内物質には、タンパク質やアミノ酸のほかにも、核酸、リン脂質、ビタミンなど数多くあり、これらの物質に重金属が結合することにより、それらの生理活性に何らかの障害が生じる可能性があることを考えると、生体内の主要な物質のほとんどが重金属の標的になりうることになる。

2) 重金属の臓器蓄積性と毒性発現部位

重金属毒性の主症状はある特定の臓器や組織の機能障害として現われることが多く、障害を受ける組織は重金属の種類によって様々である。体内に吸収された重金属の体内分布もその重金属の種類によって異なり、一般的にはある重金属が特に高濃度に蓄積した部位にその特徴的な障害が現われると考えることができる。たとえば、腎臓障害を主症状とする急性無機水銀中毒では、水銀の腎臓への蓄積性が他の臓器に比べて非常に高く、塩化第二水銀をマウスに静脈注射すると 1 時間後には投与した水銀の約 30~50% が腎臓に蓄積してしまい、その後も腎臓中の水銀濃度は常に他の臓器に比べて圧倒的に高い値を示す。カドミウムも無機水銀と同様に最終的には腎臓に最も高濃度に蓄積し、カドミウム中毒の主症状である腎臓障害をひき起こす。また、水銀化合物でもメチル水銀は水俣病の症例で明らかのように中枢神経系の障害を

もたりますが、無機水銀化合物による中毒の例では同じような障害はほとんど認められない。これは、メチル水銀が脳に比較的効率よく蓄積するのに対して無機水銀はあまり脳には蓄積しないためである、と説明されている。

このように単純に考えると、重金属中毒は、その重金属が標的臓器（重金属の障害を受ける主たる臓器）中に蓄積し、その濃度がある量（閾値）を越えると発症するということもできるが、実際にはその重金属を最も蓄積しやすい臓器が必ずしもその重金属の標的臓器になるとは限らない。メチル水銀は、前述のように無機水銀に比べれば確かに脳への蓄積は圧倒的に高く、中枢神経症状を主徴とするが、メチル水銀をマウスに静脈注射してみると、投与直後の臓器中メチル水銀濃度は腎臓で最も高く、投与一時間後の脳中メチル水銀濃度は約 1/40 にしかならない。また、腎臓障害を主症状とするカドミウムも、投与直後には腎臓よりも肝臓に高濃度に蓄積し、時間の経過とともに腎臓中カドミウム濃度が上昇してゆく。カドミウムはさらに、骨障害を主症状とするイタイイタイ病の原因物質であるとされており、実際にイタイイタイ病患者の骨中には高濃度のカドミウムが検出されているが、本来カドミウムの骨への蓄積性は腎臓や肝臓に比べればはるかに低い。

このようなことから考えると、重金属毒性の発現に際しては、ただ単にその重金属の各組織への蓄積傾向ばかりでなく、その重金属に対する各組織の感受性が大きな要因となっていることは明らかである。つまり、感受性の高い組織中に、ある量（その部位での毒性発現量）を越えて重金属が存在するときにはじめてその毒性が発現することになる。

3) 重金属の化学形と毒性

重金属は、その化学形によって生体内で酸化や還元を受けることがある。たとえば、6 価のクロム（クロム酸化合物）を動物に投与した後に生体内でタンパク質に結合したクロムを分析すると、すべてが 3 価の形であり、これは 6 価のクロムが生体内で容易に 3 価に還元されていることを示している。単体の金属水銀 (Hg^0) は、生体内で恐らくカタラーゼの作用によって主として 2 価の水銀に酸化される。しかしながら、動物に投与した際には、6 価のクロムは 3 価のクロムより毒性が強く（表 3

の LD_{50} 参照）、金属水銀は 2 価の水銀では認められない中枢神経障害を起こすことがある。これは、6 価のクロムが 3 価のクロムに比べて細胞膜を通過しやすいこと、また、金属水銀が 2 価の水銀よりも血液-脳関門を通過しやすいことが 1 つの要因になっているものと考えられる。つまり、6 価のクロムや金属水銀は、その化学形の特性を生かしながら生体内に分布し、そこで還元あるいは酸化されて毒性を発現するようになるといえるだろう。

また、メチル水銀や四エチル鉛などの有機金属化合物は、無機金属化合物に比べて強い中枢神経障害や胎児毒性を示す。これは一般的に有機金属化合物が血液-脳関門や胎盤といったいわゆるバリアーを通過しやすいためである。四エチル鉛はそのままであまり毒性を示さないが、生体内で脱エチル反応を受けて三エチル鉛や二エチル鉛、さらには無機鉛に変換される。三エチル鉛は毒性が高く、四エチル鉛による中枢神経障害は、脳中で四エチル鉛から生成した三エチル鉛によるものだとの考え方もある。メチル水銀も生体内で一部が 2 価の無機水銀に変換されるので、メチル水銀による中枢神経障害もメチル水銀の分解により脳中で生じた無機水銀によるものである可能性があるが、このことについては否定的なデータも多く、結論は出ていない*。

4) 酵素活性に対する影響

重金属の生体に対する毒作用の 1 つとして酵素活性への影響が考えられることは前に述べた。ある種の酵素が特異的に障害を受ければ特定の生体機能が低下し、特有の中毒症状を呈することになる。たとえば、鉛中毒時に見られる貧血は、ヘム合成に関与する酵素の活性が鉛によって影響を受けるために起こる症状とされている。ヘムの合成は図 2 のような経路で行なわれるが、鉛はこのうち、主として δ -アミノレブリン酸脱水酵素 (ALAD) と、ヘム合成酵素の 2 つを阻害してヘモグロビン合成量を低下させる。なお、鉛中毒時にはヘム量の減少によってフィードバック機構が働くので、 δ -アミノレブリン酸

* 重金属は、微生物をはじめとする生物系の関与によりその化学形が変換を受けることが知られており、無機の水銀イオンからメチル水銀を生成する微生物が多数存在すること、またメチル水銀をはじめとする有機水銀も微生物や動物の体内で無機水銀に変化することを証明する実験例が数多く報告されている¹⁹⁾。

合成酵素 (ALAS) の活性は上昇する*。このように、鉛中毒においては特定の酵素に対する鉛の影響が判明し、貧血の発現機構がある程度解明されているが、他の重金属中毒の機構はほとんど判明しておらず、酵素活性に対する *in vivo* の影響もごく一部の酵素についてしか検討されていない。

この中で、重金属の影響が比較的良好く調べられているものに薬物代謝酵素系やヘムオキシゲナーゼがある。肝臓のヘムオキシゲナーゼは、表5に示すように毒性量の重金属をラットに投与することによって活性が増加する傾向があるが、この酵素は SH 基依存性であり、*in vitro* ではこれらの重金属はこの酵素活性に対して阻害的に作用することから、生体内での重金属投与によるヘムオキシゲナーゼ活性の増加は酵素に対する直接作用ではなく、重金属がこの酵素の合成調節機構に作用して酵素合成を促進しているものと考えられる⁽⁶⁾。このヘムオキシゲナーゼ活性の増加は、体内ヘム含量を低下させてヘムタンパク質の合成量を減少させるので、薬物代謝酵素として酸化反応に関与

図 2 ヘムの合成経路

するヘムタンパク質であるチトクローム P-450 量の低下をもたらす。一般的に、薬物代謝酵素系は、急性毒性量の重金属を動物に投与することによって阻害を受けるとされている。

重金属の酵素活性に対する影響は、このほかにもいくつかの酵素について検討されており、多くの場合、いわゆる毒性(発現)量の重金属投与は動物体内の酵素活性を低下させるが、上述のヘムオキシゲナーゼのほかにも重

表 5 2価の重金属投与によるラット肝臓のアミノレブリン酸合成酵素活性、ミクロゾーム中ヘムの酸化およびチトクローム P-450 含量に対する影響

	ヘムオキシゲナーゼ (ビリルビン生成 nmol/ h/mg タンパク質)	チトクローム P-450 (nmol/mg タンパク質)	ミクロゾーム中ヘム (nmol/mg タンパク質)	δ-アミノレブリン酸 合成酵素 (nmol/g wet wt. 肝臓)
対 照	1.52 ± 0.29	0.88 ± 0.09	1.54 ± 0.17	44.92 ± 5.95
Mn ²⁺	4.64* ± 0.50	0.55* ± 0.08	1.02* ± 0.08	58.38* ± 4.01
Fe ²⁺	5.53* ± 1.04	0.59* ± 0.10	1.24* ± 0.11	49.49 ± 8.78
Co ²⁺	12.09* ± 1.01	0.42* ± 0.07	0.94* ± 0.11	109.76* ± 15.97
Ni ²⁺	4.27* ± 0.87	0.53* ± 0.06	1.52 ± 0.06	65.23* ± 9.69
Cu ²⁺ ¹¹	7.73* ± 2.10	0.58* ± 0.11	1.02* ± 0.13	41.84 ± 5.23
Zn ²⁺ ¹²	6.46 ± 0.99	0.47* ± 0.09	0.92* ± 0.08	30.09* ± 5.09
Cd ²⁺ ¹³	10.18* ± 1.11	0.41* ± 0.09	0.88* ± 0.09	40.37 ± 6.63
Hg ²⁺	6.79* ± 1.04	0.39* ± 0.10	0.99* ± 0.09	17.31* ± 4.98
Pb ²⁺ ¹⁴	4.41* ± 1.98	0.52* ± 0.13	1.11* ± 0.14	74.79* ± 13.21

ラットに2価の金属塩を皮下投与して24時間後に測定。

* $P < 0.05$

¹¹ 12.5 μmol/kg, ¹² 100 μmol/kg, ¹³ 2.5 μmol/kg. その他の金属イオンは 250 μmol/kg 投与, ¹⁴ 腹腔内投与。
(M.D. Maines & A. Kappas: *Biochem. J.*, 154, 125 (1976) より引用)。

* 鉛中毒時には、ALAD 活性の減少と ALAS 活性の増加によって血清および尿中の δ-アミノレブリン酸 (ALA) 量が増加する。また、別に赤血球中のプロトポルフィリンIX

と赤血球および尿中のコプロポルフィリン (コプロポルフィリンの酸化生成物) も増加し、これらは鉛中毒診断の指標になる。

金属投与により活性が増強される場合もあり、たとえばメチル水銀を投与したラットの肝臓ではタンパク質合成や RNA 合成 (RNA ポリメラーゼ活性) の上昇が観察されるという報告もある。

重金属毒性が、ある特定の酵素や生理活性物質に対する影響によってひき起こされるという例も、もちろん無いわけではないが、むしろ重金属類の生体内物質の持つ官能基に対する反応性から考えて、その影響を受けにくい特定の酵素を除いた他の多くの酵素がほとんど同時に、ある程度の影響を受けて、その結果として障害が生じると考えたほうがよいかもしれない。

5) 必須金属との相互作用

生体内には鉄、亜鉛、銅といった生体にとって必須の重金属が存在し、多くの生理機能に関与している。重金属毒性発現機作の1つとして、これら必須金属と有害性重金属との相互作用も重要である。たとえば、前述したように鉛は ALAD 活性を阻害するが、この阻害様式は ALAD の活性中心を構成する重要な SH 基に結合して存在する亜鉛に鉛が置き換わったためと考えられている。

これまでに数多くの酵素が単離されているが、これらの 1/3 以上はある特定の金属を構成成分とするか、または補助因子としており、その金属の存在が酵素活性を現わすのに必須であるとされている。他の金属がこの酵素活性に必要な金属と置き換わると、その酵素は活性を失うことが多く、生体機能に大きな損傷を与える。カドミウムは亜鉛と置き換わりやすい重金属であるが、毒性量のカドミウムを動物に投与した際に見られる中毒症状が亜鉛欠乏時のものに似ているとの報告もあり、この現象はカドミウムが亜鉛と置き換わったことによって亜鉛欠乏と同じような状態をつくってしまったものと想像することもできる。実際に、いくつかのカドミウム毒性の症状は、亜鉛をカドミウムと同時に投与することによってその発現が抑えられる。

また、カドミウムがカルシウムの腸管吸収を阻害するとの報告もあり、このことはカドミウムとイタイタイ病の因果関係につながってくる。イタイタイ病はカドミウムによる中毒であるとされているが、一方神通川流域以外でのカドミウム中毒患者に骨の障害が認められた例は少なく、カドミウムが単独でイタイタイ病の主症

状である骨軟化症をひき起こしたと考えることには無理があるという主張もある。イタイタイ病は戦中から戦後という食糧事情の悪い時期に富山県神通川流域で中年以降の経産婦に多く発生した疾病であり、当時ビタミン D やカルシウムといった骨形成に重要な物質の摂取が十分ではなく、これと相まってカドミウム摂取によってカルシウムの吸収が阻害されたために起こったと考える研究者もあり、動物実験でもカドミウムとともに低カルシウム、低タンパク餌を与えた場合に、腎障害に伴う骨病変をひき起こすことができた。しかし、現在でもカドミウム摂取とイタイタイ病にみられる骨病変との間の因果関係については、解明されなければならない問題点が存在するようである。

4. 解 毒

重金属中毒の患者や、重金属の曝露により血液、尿、毛髪などの重金属濃度が通常値 (表 6) よりも極端に高い人々に対して、しばしば重金属排泄促進の目的でキレート剤の投与が行なわれる。もちろん、対症療法を目的とした治療薬も与えられるが、原因物質である重金属を体内からできるだけ速やかに取り除くことは治療への近道となる。キレート剤としては Ca-EDTA あるいは、D-ペニシラミンや 2,3-ジメルカプトプロパノール (BAL) などの SH 化合物が用いられる。これらの物質は、重金属と安定な錯体を形成して重金属を体外に排泄させるという効果が期待できる。たとえば、鉛中毒の患者に Ca-EDTA を投与すると、尿中に排泄される鉛量は 10~50 倍にも増加する*。また、動物実験によって、毒性量のカドミウムを投与した動物に比較的大量のキレート剤を投与すると、その重金属の体内蓄積量が減少して毒性が発現しにくくなることも報告されている。このように、キレート剤は重金属の排泄促進剤として有用であるが、この目的に用いられるキレート剤は重金属と安定な水溶性の錯体を形成し、重金属複合体として速やかに排泄される性質を有することが必要であり、重金属の種類によっては期待に反した効果をもたらすことがある。たとえば、BAL はメチル水銀の脳中蓄積量をむしろ増加させたり、

* 重金属の体内蓄積量が多い人ほど Ca-EDTA 投与による重金属の尿中排泄量の増加が著しいので、しばしば Ca-EDTA を投与することによって増加する尿中の重金属量が重金属曝露の程度を示す指標として用いられる (Ca-EDTA 動員試験)。

表 6 正常人の毛髪, 血液, 尿中の金属濃度

	毛 髪 ($\mu\text{g/g}$)	血 液 ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	尿 ($\mu\text{g/l}$)
ク ロ ム	0.15	2~3	1
モリブデン		0.5	
ヒ 素	0.8		130
セ レ ン	0.6	100~300	100
ス ズ		2	14
鉛		5~25	12
バナジウム		1	0~22
カドミウム	0.3~1.0	3	2
水銀(メチル)	6	1~2	0.2
(無 機)	0.4	0.05	1~4
ニッケル	0.2	2~7	1~30
マンガン		7	2
タリウム		0.3	

カドミウムによる腎障害を増強したりすることが知られている。

一方, 生体自身も, 本来, 重金属の毒性発現を抑えるような機能を備えていると考えられており, その1つとして, ある種の重金属と強固に結合してその毒作用を抑制するメタロチオネインというタンパク質の誘導合成が挙げられる。動物に予め少量のカドミウムや無機水銀を投与しておくと, その動物はあとから致死量のそれら重金属を投与しても死亡しなくなる。また, カドミウムや無機水銀の毒性は, 同じような機作によって亜鉛の前投与によっても軽減されることが知られている。この現象は, 前もって投与した少量の重金属によってメタロチオネインの合成能が増加したためであると説明されている。メタロチオネインは, ある種の重金属によって誘導合成される分子量約 6,000~7,000 の低分子量タンパク質(タンパク部分をチオネインと呼ぶ)で, その構成アミノ酸の約 1/3 をシステインが占めており, このシステインの SH 基が重金属との結合に重要な役割を果たしている。

このメタロチオネインと重金属の結合はきわめて安定であり, カドミウムや無機水銀などの重金属が, 予め誘導が行なわれてメタロチオネインが盛んに合成されている組織中に侵入しても, 組織の可溶性画分中では重金属の大部分がメタロチオネインと強固に結合するので, 他の, 酵素などの生理的に重要な役割を果たす物質に転移, 結合しにくくなり, したがって重金属の蓄積量が合成されるメタロチオネイン量を越えないかぎりその毒性を発現することができない。このメタロチオネインの合成を誘導し, かつ自分自身がメタロチオネインに強く結

合できる重金属として, これまでにカドミウム, 無機水銀, 亜鉛, 銅, 銀などの例が報告されている。

このように, 特定の重金属曝露時には, 確かにメタロチオネインはそれらの毒性を抑制する作用を示すが, 動物体内では常に存在する亜鉛などによってあるレベルのメタロチオネインが合成されており, また上記重金属ばかりでなくある種のホルモンの投与や, 動物へのストレスの負荷などによってもその誘導合成が生ずることも明らかにされてきており, 重金属の毒性軽減作用の他にこのメタロチオネインの生理学的意義に関しては, 必須金属である亜鉛の恒常性への関与が考えられるなど, いまだに不明な点が多く残されている。なお, メタロチオネインについてはすでに多くのすぐれた総説^(7,8)があるので参照されたい。

また, メタロチオネインの誘導合成とは異なる減毒機構として, 生体にとって必須物質であるセレンによる重金属毒性軽減現象が知られている^(9,10)。これまでに, 多くの動物実験によってセレン化合物が無機水銀やカドミウムの毒性を抑制する効果のあることが明らかにされているが, この効果は劇的であり, 100% 致死量に近い無機水銀やカドミウムとともに亜セレン酸などのセレン化合物を動物に投与すると, その動物は死亡しなくなるばかりか, 体重の減少やその他の障害もほとんど発現しなくなる。

セレンはグルタチオンパーオキシダーゼの構成成分であり, 生体に必須な元素としてヒトやその他の動物は食餌中から栄養素としてセレンの必要量を摂取しているわけであるが, 生体がこの食餌中に含まれる微量のセレンを利用して, 環境中から摂取する重金属の毒性を軽減しているという可能性がある。たとえば, 水銀鉱山で長年働いていた人々の臓器中には非常に高濃度の水銀が蓄積しているが, 驚くことに通常は排泄が比較的速やかに行なわれ, 必要量以上体内に蓄積することのほとんどないセレンがこの場合には水銀と等モル近く共存していたという事実がある。これは, 生体が水銀に曝露されることによって, 本来体内にあまり残留しないセレンが水銀とともに臓器中に蓄積されるようになったことを示している。動物に無機水銀とセレン化合物を投与すると, 生体内で両者が反応して毒性の低い 1:1 のモル比の複合体を形成すること, またこの複合体の体内残留性が高いことが判明しており, このような現象が上記の水銀鉱山作

業者の体内でも起こっていたものと考えられる。また、セレン化合物はメチル水銀の毒性をも軽減することが明らかにされており、メチル水銀を高濃度に含有するマグロ肉などを多食するマグロ漁船員に、その毛髪中メチル水銀量がメチル水銀中毒における毒性発現レベルを越えるようになって、メチル水銀中毒患者が発生した事実がこれまでにないのは、マグロ肉中にセレンが多量に含まれているためと推測されている。しかし、メチル水銀は無機水銀とは異なり、生体内でセレン化合物と安定な複合体を作ることはなく、セレン化合物によるメチル水銀毒性軽減のメカニズムはまったく不明である。最近、生体内でセレン化合物がメチル水銀と反応してビス（メチル水銀）セレナイド（ $(CH_3Hg)_2Se$ ）が生成することが判明したが、このビス（メチル水銀）セレナイドは、生体内では不安定ですぐに再びメチル水銀とセレン化合物に分解されてしまうことから、この物質が生体内で生成することがセレン化合物によるメチル水銀毒性の軽減現象でいかなる意義を持つかについては、結論は出ていない。

金属間の相互毒性修飾作用についてはこれまでに多くの知見が得られているが、その相互作用の機構を大別すると、①生体内で生理活性を有する分子の構成因子である金属と他金属との活性部位における競合的相互作用、②カドミウムや無機水銀の毒性に対する亜鉛前投与による軽減作用の例のようにメタロチオネインの誘導合成を介しての相互作用、および③上記無機水銀やカドミウムに対するセレン化合物の毒性軽減作用のように相互に反応して生体内で不活性な物質を形成する場合、に分けることができる。

*

以上、環境汚染性重金属の毒性に関して、日頃この分野の研究に縁のない読者を対象として、できるだけ平易に解説を試みた。毒性学的には、毒性発現の生化学的メカニズムや相互毒性修飾作用の機構などが最近特に注目され、興味深い問題を多く含んでいるが、あまりにも専門に偏することになるのでここでは割愛することにした。詳細については、より専門的な総説を参考にさせていただきよう願いたい。

文 献

1) T. Suzuki, T. Takemoto, H. Shimano, T. Miyama,

H. Katsunuma & Y. Kagawa: *Ind. Health*, 9, 1 (1971).
2) F. Bakir, S. F. Damluji, A. Amin-Zai, M. Murtadha, A. Khalidi, N. Y. Al-Rawi, S. Tikriti & H. I. Dhahir: *Science*, 181, 230 (1973).
3) F. W. Sunderwan, Jr.: *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 3, 156 (1973).
4) J. G. Wilson: "Handbook of Teratology 1", ed. by J. G. Wilson and F. C. Fraser, Plenum Press, N. Y., 1977. p. 357.
5) 井村伸正: 化学と工業, 28, 559 (1975).
6) M. D. Mainos & A. Kappas: *Science*, 198, 1215 (1977).
7) M. Webb: "The Chemistry, Biochemistry and Biology of Cadmium", ed. by M. Webb, Elsevier, 1979, p. 195.
8) 木村正己: 蛋白質 核酸 酵素, 25, 738 (1980).
9) 鈴木継美, 大井 玄, 井村伸正(編): "水銀とセレン", 篠原出版, 1977.
10) L. Magos: *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, 8, 1 (1980).

次号予定目次

＜解説＞	
食品のフレーバー.....	山西 貞
ヘミセルロース・リグニン conjugate	越島 哲夫
デンプン性穀類種子における α -アミラーゼの生成.....	赤沢 堯, 岡本和男
今日の話題: センチニクバエの体液性レクチンと生体防御	
・名取俊二/糖尿病と食物繊維・土井邦敏/新しい 1, 2- α -D-マンノシダーゼの発見・一島英治/光合成デンプンの代謝調節と温度・中村保典/北海道のコムギに発生する銅欠乏・水野直治/貝類による食中毒・安元健	
食品化学への ESR の利用.....	長谷川秀夫
＜セミナー室——免疫のしくみと医療への応用＞	
1. やさしい免疫学 (1)	安倍 千之
＜連載講座——新しい育種技術＞	
1. 大腸菌を宿主とする発現ベクター.....	中村 研三
＜生物コーナー＞	
根の首振り生長と根冠.....	広田 秀憲