授乳ラットの Aflatoxin B₁ 感受性

伊藤恵美子*, 寺尾 清*

E. ITO*, K. TERAOKA*: Sensitivity of suckling rats to aflatoxin B₁

Summary

The effects of aflatoxin B₁ (af B₁) on hepatocytes of fetus and suckling rats were studied electron microscopically. Until 4-day-old, af B₁ did not cause any discernible change in the hepatocyte nucleoli. A decrease of the relative size of the nucleoli first appeared at the age of day 6. During the first 4 days after birth, the quantity of SER as well as RER in the hepatocytes was less than that of the adult hepatocytes. Therefore, it may be postulated that the sensitivity of premature hepatocytes to af B₁ is closely related with the development of SER and RER.

生体内に入った aflatoxin B₁ (af B₁) は、肝細胞のチトクローム P-450系によって代謝され、その代謝産物である 2,3-dioxygenase が生体内高分子と共有結合を生じ、これが肝障害を起こすといわれている¹⁾。寺尾ら (1987) は、*in vitro* におけるラット肝と鶏胚肝について、肝細胞核小体の障害の発生にはチトクローム P-450 の存在が重要な因子であることを示した²⁾。さらに、このことを明らかにするため、今回、薬物代謝酵素系の未発達な胎児、および授乳期、さらに薬物代謝酵素系の発達してくる生後25日までの幼児期ラットに af B₁ を投与し、形態学的に肝細胞の核小体の面積変化を指標にして af B₁ に対する感受性を調べた。

材料および方法

妊娠18日目の胎児から、生後25日までのウイスターラットに af B₁ を 5 mg/kg (N,N'-Dimethylformamide 溶液) を 0.2 ml/ラットとなるように腹腔内投与し、6時間後に屠殺した。実験群は Table 1 の通りである。

各動物の肝臓の一部を採り、2%パラホルムアルデヒド-グルタルアルデヒドで24時間固定し、1%オ

Table 1. Experimental procedure

Days after birth	Body weight (g)	af B ₁ (mg/kg)	Number of rats
18 (Pregnant)		1.3*	5
0	5.2	5.0	5
4	10.7	5.0	3
6	12.1	5.0	2
10	15.4	5.0	2
11	18.8	5.0	3
17	27.4	5.0	5
24	45.1	5.0	5
25	45.3	5.0	3

*Injected into mother.

スミウム酸で2時間、後固定した。エタノールシリーズで脱水しエポン 812 に包埋したものを薄切し、切片を酢酸ウラニルとクエン酸鉛で染色後、3000倍で電子顕微鏡により撮影した。最大径を示す像を選び、ニコルゼクス-II 画像解析装置により、核小体域および核域の面積を計測し、各群の18個の核について得られた値からその割合を計算した。

結果および考察

生後4日までのラットの肝細胞の核は大きく、細胞質には RER, SER の増性が少ない。Fig. 1 に示すように、af B₁ 処理群のウイスターラットの核小体の面積/核の面積の比は、生後4日までは無処理対照との間に有意差はないが、生後6日以後では検定するま

* 千葉大学真核微生物研究センター (〒280 千葉市 友部1-8-1)

Research Center for Pathogenic Fungi and Microbial Toxicoses, Chiba University (Inohana 1-8-1, Chiba 280)

Fig. 1. Shrinkage of the rat hepatocyte nucleoli 6 hrs after aflatoxin B₁ injection 6 to 25 days of age. Black columns: treated with aflatoxin B₁. white columns: control.

でもなく急激に減少している。減少の割合は6日以後25日目まで殆ど変化がなかった。対照とした門脈周辺帯の肝細胞での核小体の超微形態像は、成熟した af B₁ 処理ラット肝と同じく濃縮円形化が著しい。また、細胞質内には RER がしだいに増生してくる (Fig. 2)。

一方、著しい変化が6日目以後の核小体に生じているにもかかわらず、超微形態学的検索によって、核小体に著変のない4日目の肝細胞と変化のあった6日目のその間には、核、核小体、RER、SERなどに認め得るような差違はなかった。

従って、af B₁ に対する感受性が6日目以後に急上昇することについては、形態学的に明らかな説明はつかなかったが、小胞体に局在すると考えられる P-450

Fig. 2. An electron micrograph of a hepatocyte of a 6-old-day rat. Treated with 5 mg/kg aflatoxin B₁ for 6 hr. Note a marked reduction in size and fibrous configuration of the nucleolus (arrows). RER are prominent. $\times 6000$.

酵素系による af B₁ の活性化が6日以後に増強される可能性が示唆された。

従来、af B₁ に対して乳児の感受性が高いといわれてきたが、本実験の結果から類推すると、肝機能の未発達な乳児期では必ずしも感受性が高いと思われる。

引用文献

- 1) Swenson, D. H., Miller, J. A., Miller, E. C.: Biochem. Biophys. Res. Commun., **53**, 1260 (1973).
- 2) Terao, K., Ito, E., Iwaki, M., Aibara, K., Kitagawa, T., Akamatsu, Y., Ito, Y.: Proc. Jpn. Assoc. Mycotoxicol., **25**, 34 (1987).