有害金属の生体内挙動に関する研究 (第6報)

マンガンの体内分布と排せつおよび各臓器における
生物学的半減期について

(昭和 50 年 12 月 22 日受理)

小野田 欽一* 長谷川 明* 中 浦 慎 介*
高 仲 正* 浦久保五郎* 大 森 義 仁*

Studies on the Fate of Poisonous Metals in Experimental Animal (VI)

Distribution, Excretion of Manganese and Its Biological Half Life in Internal Organs

Kin-ichi ONODA, Akira HASEGAWA, Shinsuke NAKAURA,
Akira TAKANAKA, Goro URAKUBO and Yoshihito OMORI

(National Institute of Hygienic Sciences: 18-1, Kamiyoga,
1-chome, Setagaya-ku, Tokyo)

A solution of $^{54}\text{MnCl}_2$ ($71 \mu\text{Ci}/0.32 \text{ mg MnCl}_2/2 \text{ ml/kg}$) was injected intravenously to 7 groups of 5 male rats, and the distribution of ^{54}Mn was investigated by the measurement of radioactivities in the organs and tissues at 3 hours, 3, 7, 14, 28, 56, 113 days after dosing. Using some of the above mentioned groups of rats, the retention and excretion of ^{54}Mn were also observed.

A major part of injected ^{54}Mn was excreted rather rapidly in a few days after injection, and 25.3% of dose was retained at 3 days after injection. Thereafter, however, the gradual excretion from whole body continued and 1.8% of dose was still remained at 113 days after dosing. The biological half life (BHL) of ^{54}Mn in the whole body was estimated as 31.6 days.

At earlier stage after dosing, thicker distribution was found in pancreas, liver, kidney, salivary gland, adrenal and pituitary, but the radioactive concentrations in these organs were decreased rather rapidly. Reversely, cerebrum, cerebellum, medulla oblongata and spinal cord showed their highest accumulation at 3~14 days after dosing, and BHL of ^{54}Mn in these tissues and bone were significantly longer than that in whole body, resulting thicker retention at 113 days after dosing. The fact suggested the possibility of high accumulation of the metal in the case of repeated administration.

In 7 days after dosing 83.6% and 0.5% of dose were excreted to feces and urine respectively. Concerning the distribution of radioactivity in the gastrointestinal tract, thicker concentration was found in the contents of small and large intestine. So, the excretion of the absorbed metal to small intestine via bile tract was regarded as an important route.

(Received December 22, 1975)

緒 言

マンガンは酸化物、硫化物などの形で広く自然鉱石中

* 国立衛生試験所: 東京都世田谷区上用賀 1-18-1

に存在しており、食品中にも堅果、茶葉などに比較的高濃度に含まれている²⁾。またマンガンは正常な動物体内にも存在し、必須な金属であることから¹⁾、その欠乏時

における作用については栄養学的観点よりこれまでに多くの報告がある^{2)~5)}。また鉄の代謝⁶⁾および糖新生⁷⁾に及ぼすマンガンの影響ならびにマンガン欠乏時における諸作用^{8),9)}についても種々の報告がみられる。

しかしながら、大量投与による影響についてはBaxterら¹⁰⁾による急性中毒の報告などがあるが、その数も少なく、毒性については今後十分検討される必要があると考えられる。

そこで、著者らは体内に摂取されたマンガンがどのような挙動をとるかを検討する目的で、生体内分布の経時変化、各臓器における消失速度および排泄経路についてラットを用いて検討したので、その結果を報告する。

実験方法

1. 動物

ウイスター系雄ラットを4週令で購入し、室温 $25 \pm 1^\circ$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ の飼育室でオリエンタル固型飼料 (NMF) を用いて飼育して、7週令、体重200g前後になったものをを用いた。

2. 薬物

New England Nuclear Corp. から購入した $^{54}\text{MnCl}_2$ 溶液を塩化マンガンの溶液で希釈し、 $71 \mu\text{Ci}/0.32 \text{ mg MnCl}_2/2 \text{ ml}$ に調製して用いた。

3. 動物実験

ラットを1群5匹の7群に分け、 $^{54}\text{MnCl}_2$ 溶液 $71 \mu\text{Ci}/0.32 \text{ mg MnCl}_2/2 \text{ ml/kg}$ (このマンガン(Mn)の投与量は固型飼料中のMn含有量平均 $7 \text{ mg}/100 \text{ g}^{*1}$ から換算

Fig. 1. Elimination of ^{54}Mn from whole body of rat after intravenous injection of $^{54}\text{MnCl}_2$ solution

Rats were given a single dose of $^{54}\text{MnCl}_2$ solution ($71 \mu\text{Ci}/0.32 \text{ mg}/2 \text{ ml/kg}$, i. v.).

Each point represents the ratio of the whole body count of ^{54}Mn , measured at each period, to that measured immediately after dosing; mean of 5 rats.

Fig. 2. Excretion of ^{54}Mn to feces and urine after intravenous injection of $^{54}\text{MnCl}_2$ solution

Each point represents the mean of 5 rats. (See the legend for Fig. 1.)

したラット1日当たりのMn摂取量の約1/50に相当していた)を股静脈内1回投与後、a) 3時間、b) 3日、c) 7日、d) 14日、e) 28日、f) 56日およびg) 113日目に1群ずつ断頭した。b), c) 群は各ラットの全身放射能をアニマルカウンターで毎日測定した。また、d), e), f) 群では投与後7日間は毎日、以後は週2回および殺直前に全身放射能を測定し、一方g) 群は1匹ずつ代謝ケージに入れ、糞尿を採取し、糞、尿および全身の放射能をd), e), f) 群と同様に測定した。断頭解剖したラットは、血液、心、肺、肝、腎、脾、大脳、小脳、延髄、脊髄、坐骨神経、下垂体、甲状腺、顎下腺(唾液腺)、胸腺、副腎、脾、腸間膜リンパ節、睪丸、副睪丸、精のう、眼球、横隔膜、腸間膜、腹部脂肪組織、筋組織、大腿骨、皮フおよび毛、胃、胃内容物、小腸、小腸内容物、大腸、大腸内容物ならびに残屍の35部に分け、それぞれの放射能を測定した。

4. 放射能の測定方法

消化管各部およびその内容物はプラスチックのカップに入れ、残屍はロ紙付プラスチックシートで包み、スペクトロメーター (Packard 社製 Tricarb Spectrometer Model 314) に接続したアニマルカウンター (Packard 社製 Armac Scintillation Detector Model 440) を用い、high voltage 8000, gain 8, discriminator A150-B1000 の条件で ^{54}Mn (EC, $\gamma=0.84 \text{ MeV}$, $T=314$ 日) の γ 線を測定した。

その他の臓器などはウェル用試験管に入れ、ウェルタイプシンチレーションカウンター (日本無線医学研究所製 TDC-5 型) で high voltage 1200 の条件で測定した。

また全身放射能は、ラットを円筒形プラスチック容器に入れ、採取した糞および尿はプラスチックのカップに入れ、それぞれ同様の条件でアニマルカウンターで測定

*1 国立衛生試験所療品部鈴木康雄技官の未発表データによる

Table 1-1. Distribution of ^{54}Mn after Intravenous Injection of $^{54}\text{MnCl}_2$ Solution

Organ or tissue	Time after dosing						
	3 hr	3 d	7 d	14 d	28 d	56 d	113 d
Blood	234±25	69±3	54±2	37±3	27±3	12±2	trace
Heart	17,700±1,567	2,166±128	2,020±92	1,715±92	1,485±246	512±32	111±18
Lung	6,947±437	2,410±379	1,607±158	1,052±127	466±36	158±24	trace
Liver	52,731±4,515	14,737±2,034	6,901±904	3,263±220	889±97	302±52	31±16
Kidney	32,545±3,707	13,725±981	8,122±602	5,129±293	1,972±132	453±47	53±13
Spleen	9,455±376	3,438±246	1,887±161	1,211±50	530±185	93±22	trace
Cerebrum	921±56	1,508±119	1,533±31	1,628±102	1,258±129	805±71	311±34
Cerebellum	1,210±126	1,842±125	1,744±72	1,898±179	1,502±72	1,084±129	377±36
Medulla oblongata	1,215±85	2,108±206	1,985±75	1,989±136	1,617±43	1,161±110	413±28
Spinal cord	1,024±144	1,944±230	1,795±91	1,814±136	1,333±47	1,002±149	311±18
Sciatic nerve	1,331±251	1,642±549	1,430±184	708±143	367±36	116±47	12±12
Pituitary	18,752±2,105	14,000±1,898	16,613±1,515	5,921±343	2,804±323	943±68	149±78
Thyroid	13,586±1,040	4,654±494	2,738±467	1,750±179	557±120	466±217	260±117
Salivary gland	28,037±1,587	20,423±3,085	16,433±3,404	14,248±1,011	6,266±738	2,349±138	223±29
Thymus	5,667±388	4,017±339	2,896±339	1,563±89	456±29	99±4	34±6

Each value represents the radioactive concentration (cpm/g) as the mean±S.E. of 5 rats.

(See the legend for Fig. 3).

Table 1-2. Distribution of ^{54}Mn after Intravenous Injection of $^{54}\text{MnCl}_2$ Solution

Organ or tissue	Time after dosing						
	3 hr	3 d	7 d	14 d	28 d	56 d	113 d
Adrenal	23,897±1,653	29,645±3,493	20,902±1,365	20,195±3,766	9,698±1,273	4,532±1,027	198±63
Pancreas	63,847±6,699	36,361±2,498	21,373±963	13,905±727	5,032±148	921±251	113±16
Mesenteric lymph node	7,294±803	3,707±544	2,351±434	1,432±67	329±43	58±12	11±5
Testis	4,567±310	3,194±287	3,515±177	2,133±116	998±39	280±44	21±9
Epididymis	4,916±409	3,952±336	3,403±162	2,308±163	1,644±215	1,014±116	236±24
Seminal vesicle	8,313±1,463	—	4,950±732	2,236±160	1,138±216	593±205	51±21
Eyeball	1,606±81	797±90	553±22	275±17	175±27	28±10	trace
Diaphragm	3,912±201	1,885±143	1,373±103	898±116	582±64	242±13	46±3
Mesentery	6,044±2,847	4,865±1,819	4,160±2,078	2,072±800	377±191	23±6	trace
Adipose tissue	1,825±833	380±59	294±79	134±19	80±46	12±2	trace
Muscle	1,936±229	983±47	667±40	431±12	225±18	79±8	trace
Bone	12,076±552	6,679±343	5,220±197	3,680±325	1,973±165	1,376±183	639±58
Skin with hair	4,633±350	1,891±259	1,296±72	783±75	459±102	81±11	trace

See legends for Fig. 3 and Table 1-1.

した.

実験結果

1. 全身放射能の減少

$^{54}\text{MnCl}_2$ 溶液を投与後の全身放射能を経日的に測定し、投与直後の全身放射能に対する百分率で表すと、投与1日後には41.6%が残存し、3日後には25.3%、7日

後には15.9%、14日後には10.2%となった。それ以後は減少速度も遅くなり、28日後には6.1%、56日後には3.3%、113日後には1.8%が体内に存在した (Fig. 1)。

また、3, 7, 14, 28, 56, 113日後の値から回帰方程式を求めたところ $y=16.334e^{-0.0219x}$ が得られた。この式に従って全身における ^{54}Mn の生物学的半減期を計

Fig. 3. Distribution of ^{54}Mn in gastrointestinal tract and its contents after intravenous injection of $^{54}\text{MnCl}_2$ solution

Thirty-five rats were given a single dose of $^{54}\text{MnCl}_2$ solution ($71 \mu\text{Ci}/0.32 \text{ mg}/2 \text{ ml/kg}$, *i. v.*). At each time after dosing, a group of 5 rats was sacrificed and radioactivity of ^{54}Mn in organs was counted.

Each point represents the mean of 5 rats.

算したところ、31.6日であった。

2. 糞, 尿中への排せつ

$^{54}\text{MnCl}_2$ 溶液を投与したラットを代謝ケージに入れ24時間ごとの糞, 尿を採取して排せつされた ^{54}Mn の放射能を測定したところ、糞中へは投与後1日以内に投与量の58.3%が排せつされ、投与後7日以内に投与量の83.6%が排せつされた。一方、尿中へは投与後7日以内に投与量の0.5%が排せつされた。

それ以後はごくわずかず糞および尿中に排せつされ、投与後111日目においても1日間に糞中へ投与量の0.01%が、また尿中に0.002%の排せつが認められた (Fig. 2)。

このように体内に摂取されたマンガンはそのほとんどが糞中へ、ごく一部が尿中に排せつされるものと考えられる。

3. 臓器内分布

1群5匹のラットに $^{54}\text{MnCl}_2$ 溶液を静脈内投与し、3時間後および3, 7, 14, 28, 56ならびに113日後にそれぞれ解剖して ^{54}Mn の臓器内分布を測定した (Table 1-1, 1-2)。

^{54}Mn は中枢神経系を除いて各臓器とも3時間後が最も高濃度を示し、以後日を増すに従って減少した。なお、坐骨神経および副腎については3日後に3時間後よりも高い値を示したが有意の差は認められなかった。

これに対して脳および小脳では投与14日後に、また

延髄および脊髄では3日後に最高濃度を示し、いずれも3時間後の値に比べて有意に高い値を示した。

各臓器内濃度を経目的に検討すると、 ^{54}Mn 投与3時間後では脾, 肝, 腎, 顎下腺 (唾液腺), 副腎, 下垂体などに高濃度に分布し、7日後まで同様の順序で高濃度の分布が認められた。14日後では副腎, 顎下腺, 脾, 下垂体, 腎のほかにも大腿骨中にも高濃度の分布がみられ、28日後でも同様の結果が得られた。一方、脳, 小脳, 延髄, 脊髄では3時間後の ^{54}Mn の分布濃度は非常に低かったが、以後増加し、いずれも3日後には3時間後に比べて有意な増加を示した。さらに、脳では3日より28日後まで、小脳, 延髄, 脊髄では14日後まではほぼ同様の濃度を示し、それ以後は減少した。56日後には副腎, 顎下腺, 大腿骨について延髄, 小脳などに高い分布が、さらに113日後には大腿骨に最も高く、ついで延髄, 小脳, 脳, 脊髄など中枢神経系に高い濃度が認められた。これに対して筋肉, 眼球, 脂肪組織中の濃度は常に低く、血液中は最も少なかった。

以上のように、体内に摂取された Mn は初期には脾, 肝, 腎, 顎下腺, 副腎, 下垂体などに多く分布するが、日が経つに従って中枢神経系への分布が高まり、また骨および中枢神経系では減衰が遅く、長時間にわたって分布するものと考えられる。

4. 消化管および内容物への分布

消化管への ^{54}Mn の分布を投与量に対する百分率として表すと、投与3時間後には57.3%が全消化管に認められ、3日後には4.2%, 7日後には2.0%, 14日後には1.1%, 28日後には0.4%, 56日後には0.1%, 113日後には0.05%がそれぞれ全消化管に認められた (Fig. 3)。これを消化管各部についてみると、投与3時間後では小腸に最も多く、ついで大腸, 胃の順序であったが、3日後には大腸, 小腸, 胃の順序となり、7日以降は大腸に最も多く、胃と小腸にはほぼ同程度に存在した (Fig. 3)。

一方消化管各部の内容物についてみると、投与3時間後では大腸および小腸内容物に多く認められたのに対して、胃内容物にはわずかにしか存在しなかった。また、3日後では大腸, 小腸および胃内容物とも1%以下であった (Fig. 3)。

なお、消化管各部の内容物の量はそれぞれ異なるので、各内容物における放射能濃度に換算しても、3時間後では大腸内容物 (241,000 cpm/g), 小腸内容物 (124,900 cpm/g) に高く、胃内容物 (1,670 cpm/g) には非常に低かった。この傾向は3日以後も28日まで認められたが、糞中への排せつが非常に少なくなってきた56, 113日後にはこのような傾向は認められなくなった。

さらに、消化管とその内容物に含まれる ^{54}Mn の量を比較すると、投与3時間後では大腸, 小腸とも内容物中の方がはるかに多く認められたのに対して、胃では内容

Table 2. Biological Half Life (B. H. L.) of ^{54}Mn in Various Organs and Tissues

Organ or tissue	Found B. H. L. (days)	Organ or tissue	Found B. H. L. (days)
Medulla oblongata	46.9	Adrenal	15.7
Cerebellum	42.7	Sciatic nerve	15.7
Spinal cord	42.1	Muscle	15.5
Cerebrum	41.7	Testis	14.6
Bone	34.4	Eyeball	14.6
Thyroid	29.5	Kidney	14.1
Epididymis	28.2	Skin with hair	13.4
Heart	25.1	Pancreas	13.4
Blood	22.3	Liver	13.2
Diaphragm	21.4	Lung	13.2
Seminal vesicle	17.3	Mesenteric lymph node	13.0
Salivary gland	16.9	Adipose tissue	12.4
Pituitary	16.9	Spleen	11.6
Thymus	15.9	Mesentery	8.2

Each value was calculated by the regression equation obtained from values shown in Tables 1-1 and 2.

物中の方が低い値を示した。しかし、3日以後は消化管各部ともに内容物の方が低かった。

以上のことから、体内に摂取されたマンガンは主として消化管内に排せつされ、その排せつ経路はおもに胆汁によるものと推察される。

5. 各臓器などにおける ^{54}Mn の生物学的半減期

投与後3, 7, 14, 28, 56, 113日の各臓器などの ^{54}Mn 量から回帰方程式を求め、これを用いて臓器別に ^{54}Mn の生物学的半減期 (BHL) を算出した。なお、大脳および小脳については最高濃度を示した14日以後の値から算出した (Table 2)。

全身における BHL は前述のように31.6日であったが、各臓器、組織によって BHL は異なり、中枢神経系では40日以上を、また大腿骨では34.4日を示し、いずれも全身の値より大きかった。これに対して、投与初期に高濃度の分布を認めた肝、脾、腎では13.2~14.1日、副腎、顎下腺、下垂体では15.7~16.9日といずれも全身および血液よりも小さい値を示した。さらに測定した臓器、組織中最も短かった腸間膜における BHL は全身の約1/4であり、延髄の約1/6であった。

以上のように、体内に分布した Mn は中枢神経系および骨に長時間とどまるものと考えられる。

ま と め

低用量の $^{54}\text{MnCl}_2$ 溶液をラットに1回静注し、 ^{54}Mn の臓器、組織への分布およびその生物学的半減期 (BHL) ならびに糞尿中への排せつについて検討した。

(1) 静脈内に投与した $^{54}\text{MnCl}_2$ (71 $\mu\text{Ci}/0.32 \text{ mg MnCl}_2/2 \text{ ml/kg}$) の大部分は比較的速やかに排せつされ、3日後には投与量の25.3%が体内に残存したにすぎなか

ったが、以後の排せつは遅く113日後でも1.8%が存在した。なお、全身における BHL は31.6日であった。

(2) 臓器、組織内分布は投与初期には脾、肝、腎、顎下腺、副腎、下垂体に高濃度に分布したが、これらにおける BHL は短く比較的速やかに減衰した。これに対して、大脳、小脳、延髄、脊髄では初期の濃度は低かったが、3~14日後に最高濃度に達し BHL も長かった。また、大腿骨での BHL も長く、113日後には大腿骨および中枢神経に、他に比べて高濃度に分布した。近年 Dastur ら¹¹⁾はサルを用いて ^{54}Mn の生体内分布を検討し、中枢神経系に長時間にわたって分布することを報告している。これらのことから Mn を連続的に摂取した場合は中枢神経系および骨に蓄積する可能性が推測される。

(3) 投与後7日以内に投与量の83.6%が糞中へ、0.5%が尿中へ排せつされた。また、消化管内分布では小腸および大腸の内容物中に多くみられた。これらのことから、体内に吸収されたマンガンは主に胆汁を介して小腸内に排せつされると考えられる。

文 献

- 1) Richards, M. B.: *Biochem. J.*, **24**, 1572 (1930).
- 2) Browning, E.: "Toxicity of Industrial Metals" p. 215, Butterworth & Co. Ltd. (1969).
- 3) Skinner, J. T.: *J. Nutr.*, **5**, 451 (1932).
- 4) Chornock, C., Guerrant, N. B., Dutcher, R. A.: *ibid.*, **23**, 445 (1942).
- 5) Smith, E. S. and Ellis, G. H.: *ibid.*, **34**, 33 (1947).

-
6) Diez-Ewald, M., Weintraub, L.R., Crosby, W.H.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 129 , 448 (1968).	9) Savage, J.E.: <i>ibid.</i> , 27 , 927 (1968).
7) Friedmann, N., Rasmussen, H.: Biochim. Biophys. Acta., 222 , 41 (1970).	10) Baxter, D.J., Smith, W.O., Klein, G.C.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 119 , 966 (1965).
8) Hurley, L.S.: Fed. Proc., 27 , 193 (1968).	11) Dastur, D.K., Manghani, D.K., Ragharendran. K.V.: J. Clin. Invest., 50 , 9 (1971).