ラット臓器中の銅, 鉄, 亜鉛濃度に対する塩基性炭酸銅 長期投与の影響^{*1}

(昭和 60 年 6 月 13 日受理)

藤田 昌彦^{*2} 中澤 裕之^{*2}

The Influence of Chronic Exposure to Basic Cupric Carbonate on Levels of Copper, Iron and Zinc in Tissues of Rats

(Studies on the Toxicity of Green Patina (Basic Cupric Carbonate) II)

Masahiko FUJITA and Hiroyuki NAKAZAWA

(The Institute of Public Health: 4-6-1, Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo, Japan)

Green patina, a kind of rust which forms on the surface of copper, has traditionally been suspected of being virulently poisonous, so the Food Sanitation Law of Japan prescribes that kitchen utensils and tableware made of copper must not have any green patina on the surface. However, little is known about the toxicity. In order to gain more insight into the toxicity, we have initiated a study into the toxicological effect of basic cupric carbonate in the diet on rats. Rats were fed a diet containing basic cupric carbonate, which is the major component of the patina, at doses of 0, 70, 220, 670 and 2,000 ppm as $\text{Cu}(\text{OH})_2 \cdot \text{CuCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. After feeding for 1, 3, 6 and 12 months, the levels of copper in the blood and tissues were determined by atomic absorption analysis. At the same time, fluctuations in the levels of iron and zinc, which are essential elements, were determined in the tissues.

Levels of copper, iron and zinc in blood were practically unchanged after feeding for 12 months at the highest dose, 2000 ppm. Copper in the liver increased markedly at doses of 670 and 2000 ppm from 1 month, and the level reached about 50 times that of the control group. The tendency was more marked in females than in males. The level of copper in the kidney significantly increased at larger doses than 670 ppm.

Iron concentration in the kidney did not change at smaller doses than 220 ppm, but significantly decreased at higher doses than 670 ppm. The level of copper in the kidney increased only at the highest dose.

In conclusion, basic cupric carbonate, is not as toxic as formerly believed, and the levels of essential metals in tissues were not affected by feeding at smaller doses than 670 ppm in the diet for 12 months.

(Received June 13, 1985)

Key words: ラット rat; 組織分布 tissue distribution; 塩基性炭酸銅 basic cupric carbonate; 銅 copper; 鉄 iron; 亜鉛 zinc

銅の表面に生ずるさびの一種、緑青は日本では古来猛毒なものとしておそれられ、その毒性の強さはヒ素や昇

汞に匹敵するものと考えられていた。そこで食品衛生法¹⁾は明治33年以来、銅製の調理器具や食器は銅個有の光沢を有するか、さびを有してはならないと規定してきた。しかし、豊川^{2), 3)}は純銅より作製した緑青、屋根をふいた銅板に生じた緑青、昔の銅貨の上に生じた緑青を

^{*1} 緑青 (塩基性炭酸銅) の毒性に関する研究 (第2報)

^{*2} 国立公衆衛生院: 東京都港区白金台 4-6-1

Table 1. Concentration of Copper in Blood after Long Term Administration of Cupric Carbonate ($\mu\text{g/g}$)^{a)}

Treatment ^{b)}	1 month	3 month	6 month	12 month
Male				
Control	0.95±0.05	0.91±0.08	0.90±0.90	1.29±0.15
70 ppm	0.94±0.03	1.02±0.06	1.00±0.11	1.26±0.09
220 ppm	0.95±0.04	0.94±0.07	1.23±0.81	1.16±0.08
670 ppm	0.98±0.03	0.90±0.07	1.08±0.14	1.07±0.07*
2000 ppm	1.34±0.29*	1.28±0.13	1.12±0.03	1.15±0.06
Female				
Control	1.26±0.03	1.37±0.09	1.46±0.07	1.44±0.15
70 ppm	1.24±0.01	1.23±0.17	1.24±0.14	1.89±0.39*
220 ppm	1.21±0.09	1.30±0.09	1.13±0.08	1.45±0.06
670 ppm	1.16±0.07	1.29±0.11	1.25±0.10	1.46±0.07
2000 ppm	1.17±0.08	1.28±0.09	1.04±0.09	1.35±0.15

^{a)} Values are mean±SD for 5 or 6 rats.^{b)} Rats were fed on diet containing $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.*) Significantly different from control group at $p < 0.05$.**) Significantly different from control group at $p < 0.01$.**Table 2.** Concentration of Copper in Liver after Long Term Administration of Cupric Carbonate ($\mu\text{g/g}$)^{a)}

Treatment ^{b)}	1 month	3 month	6 month	12 month
Male				
Control	5.42± 0.19	5.03± 0.73	4.87± 0.44	4.58± 0.48
70 ppm	5.82± 0.83	5.64± 0.40	4.34± 0.13	5.17± 0.88
220 ppm	7.84± 1.29	9.66± 3.55*	6.39± 1.68	5.68± 0.36**
670 ppm	14.75± 2.89**	16.08± 8.64*	8.85± 3.32*	7.06± 1.66*
2000 ppm	455.0 ±67.58**	240.48±33.22**	268.3 ±109.0**	237.5 ±128.8**
Female				
Control	5.08± 0.30	5.69± 0.51	6.92± 0.90	6.04± 0.89
70 ppm	5.73± 0.15	6.23± 5.59	7.07± 0.23	6.11± 1.43
220 ppm	5.80± 0.25	6.49± 0.89	7.56± 0.93	6.69± 1.14
670 ppm	8.10± 1.21	9.78± 1.21*	10.09± 2.60*	9.13± 2.04
2000 ppm	186.7 ±10.07**	229.2 ±70.4**	320.2 ±119.4**	367.1 ±255.9*

^{a)}, ^{b)}, *, **: see footnote to Table 1.

マウスに経口投与し、 LD_{50} を求めたところ、208～1,010 mg/kg と毒性は他の銅化合物の LD_{50} 値と変わらないと報告した。また、緑青の主成分である塩基性炭酸銅の急性毒性はそれ程大きくないという報告がいくつか最近報告されてきた^{4),5),*}。これらの最近の研究報告を考慮して、厚生省は食品衛生法を一部改正すべく、緑青の毒性のデータを科学的に評価し直そうと研究班を組織した。研究班は塩基性炭酸銅をラットに長期に経口投与し、その化合物の毒性を総合的に検討した。我々はこの研究班の中で、塩基性炭酸銅の長期投与の毒性をラット

臓器中への銅の蓄積、及び必須金属である亜鉛及び鉄濃度への変動の面から検討したところ、興味ある結果が得られたので報告する。

実験方法

動物とその処置

国立衛生試験所毒性部で塩基性炭酸銅を餌に混ぜて長期投与したラット⁶⁾を用いた。すなわち、ウィスター系ラット (5 週令) を雌雄 5 群に分け、飼料 (船橋農場製 F-2) に塩基性炭酸銅 ($\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) として 0 (対照群)、70, 220, 670 及び 2,000 ppm になるように混ぜて成型した飼料を自由に摂取させ、長期飼育した。飼料 F-2 は亜鉛 66.2 ppm, 鉄 180.1 ppm, 銅 13.5 ppm を含んでいた。1 か月, 3 か月, 6 か月, 及び 12 か月後に 1

* 長橋 捷, 和田 攻, 小野 哲, 岩井秀明: 第50回 日本産業衛生学会講演要旨集, p. 4 (1977).

Table 3. Concentration of Zinc in Liver after Long Term Administration of Cupric Carbonate ($\mu\text{g/g}$)^{a)}

Treatment ^{b)}	1 month	3 month	6 month	12 month
Male				
Control	35.0 $\pm$ 1.0	33.0 $\pm$ 1.7	32.7 $\pm$ 1.9	31.3 $\pm$ 1.8
70 ppm	35.2 $\pm$ 3.1	30.7 $\pm$ 2.2	31.4 $\pm$ 2.0	31.5 $\pm$ 2.8
220 ppm	36.3 $\pm$ 0.5	33.7 $\pm$ 2.4	31.5 $\pm$ 2.5	28.3 $\pm$ 2.7
670 ppm	35.0 $\pm$ 3.6	36.2 $\pm$ 2.1*	31.0 $\pm$ 0.8	30.8 $\pm$ 3.9
2000 ppm	34.2 $\pm$ 0.8	33.1 $\pm$ 2.7	32.7 $\pm$ 1.7	31.1 $\pm$ 1.7
Female				
Control	34.4 $\pm$ 0.3	34.4 $\pm$ 1.2	34.0 $\pm$ 3.4	34.2 $\pm$ 1.9
70 ppm	34.8 $\pm$ 0.2	37.7 $\pm$ 1.9*	35.3 $\pm$ 2.9	35.7 $\pm$ 2.3
220 ppm	35.6 $\pm$ 1.8	35.9 $\pm$ 1.3	35.7 $\pm$ 1.7	34.5 $\pm$ 3.8
670 ppm	37.0 $\pm$ 0.8	36.3 $\pm$ 2.1	35.7 $\pm$ 1.6	32.6 $\pm$ 0.9
2000 ppm	36.2 $\pm$ 1.8	36.0 $\pm$ 2.0	37.6 $\pm$ 1.4*	34.9 $\pm$ 2.2

^{a)}, ^{b)}, *: see footnote to Table 1.**Table 4.** Concentration of Copper in Kidney after Long Term Administration of Cupric Carbonate ($\mu\text{g/g}$)^{a)}

Treatment ^{b)}	1 month	3 month	6 month	12 month
Male				
Control	6.94 $\pm$ 0.55	6.86 $\pm$ 0.31	5.98 $\pm$ 0.42	6.29 $\pm$ 0.79
70 ppm	7.80 $\pm$ 1.54	7.36 $\pm$ 0.54	6.22 $\pm$ 0.69	6.44 $\pm$ 0.36
220 ppm	8.70 $\pm$ 0.45**	8.16 $\pm$ 0.47*	8.28 $\pm$ 2.20*	7.41 $\pm$ 0.84
670 ppm	9.60 $\pm$ 1.53**	10.60 $\pm$ 1.41**	10.50 $\pm$ 1.92**	13.52 $\pm$ 2.96**
2000 ppm	42.50 $\pm$ 0.25**	50.86 $\pm$ 8.35**	51.12 $\pm$ 13.7**	48.47 $\pm$ 9.25**
Female				
Control	6.94 $\pm$ 0.38	11.08 $\pm$ 3.85	14.81 $\pm$ 3.70	18.27 $\pm$ 9.06
70 ppm	9.35 $\pm$ 0.63**	12.20 $\pm$ 3.42	12.71 $\pm$ 2.09	20.70 $\pm$ 0.90
220 ppm	10.90 $\pm$ 1.38**	11.33 $\pm$ 2.56	14.98 $\pm$ 2.79	24.54 $\pm$ 8.32
670 ppm	17.80 $\pm$ 4.76**	28.56 $\pm$ 4.84**	25.84 $\pm$ 4.02**	36.86 $\pm$ 8.24**
2000 ppm	63.50 $\pm$ 14.3**	78.65 $\pm$ 10.6**	54.35 $\pm$ 6.48**	70.48 $\pm$ 10.7**

^{a)}, ^{b)}, *, **: see footnote to Table 1.

群5ないし6匹を腹部大動脈より採血して殺し、肝臓、腎臓、脾臓を摘出し、分析時まで -80° にて凍結保存した。

試料の酸分解

血液は1 ml、肝臓、腎臓及び脾臓は約0.5 gを精秤して10 mlの試験管に入れ、硝酸4 mlを加え、ホットプレート上のアルミブロック中で $80\sim 160^{\circ}$ に加熱し、蒸発乾固した。再び、硝酸4 ml及び過塩素酸0.1 mlを加え 160° に加熱し、蒸発乾固し、残留物を0.1 N硝酸-0.1 N塩酸混液(1:1)に溶解し、原子吸光度計(日立207型)で金属濃度を測定した。

結 果

血中の銅濃度をTable 1に示した。2,000 ppm 12か月投与においても血中の銅濃度にはほとんど差がみられなかった。

肝臓中の銅濃度の変化をTable 2に示した。70 ppm

投与群では対照群と比較して、12か月投与でも有意の増加が認められなかったが、670 ppm, 2,000 ppm 投与群では投与期間1か月目より顕著に増加した。2,000 ppm 投与群では対照群の約50倍の銅濃度が蓄積した。6か月、12か月の長期投与群では雄より雌の方に多量の銅の蓄積をみた。

肝臓中亜鉛濃度の変化をTable 3に示した。亜鉛濃度は銅化合物投与によっても全群においてほとんど差は認められなかった。

腎臓中の銅濃度に対する影響をTable 4に示した。70 ppm 投与群においては肝臓の場合と同様に、投与全期間において変動が認められなかった。しかし、22 ppm以上の投与群の雄では1か月目より有意な増加が認められた。また、肝臓の場合と同様、2,000 ppm 投与群では雄より雌の方が銅の蓄積が大きかった。

腎臓中亜鉛濃度に対する影響をTable 5に示した。

Table 5. Concentration of Zinc in Kidney after Long Term Administration of Cupric Carbonate ($\mu\text{g/g}$)^{a)}

Treatment ^{b)}	1 month	3 month	6 month	12 month
Male				
Control	27.9 $\pm$ 1.2	27.2 $\pm$ 2.7	25.5 $\pm$ 1.3	25.0 $\pm$ 2.1
70 ppm	27.6 $\pm$ 4.0	27.0 $\pm$ 1.0	24.0 $\pm$ 1.8	24.5 $\pm$ 2.5
220 ppm	27.7 $\pm$ 1.5	28.1 $\pm$ 0.7	25.5 $\pm$ 1.4	25.0 $\pm$ 1.3
670 ppm	28.1 $\pm$ 1.3	29.0 $\pm$ 1.3	29.8 $\pm$ 0.4**	26.7 $\pm$ 0.5
2000 ppm	27.1 $\pm$ 1.8	27.8 $\pm$ 2.1	26.3 $\pm$ 2.3	29.8 $\pm$ 1.8**
Female				
Control	30.0 $\pm$ 1.6	31.3 $\pm$ 0.3	27.6 $\pm$ 2.2	26.8 $\pm$ 2.5
70 ppm	30.4 $\pm$ 1.0	30.0 $\pm$ 2.3	27.6 $\pm$ 1.1	27.7 $\pm$ 2.7
220 ppm	31.8 $\pm$ 1.6	30.0 $\pm$ 2.1	27.9 $\pm$ 1.9	26.2 $\pm$ 4.2
670 ppm	32.7 $\pm$ 0.6	30.0 $\pm$ 1.0	28.6 $\pm$ 2.1	27.6 $\pm$ 2.4
2000 ppm	30.4 $\pm$ 1.1	27.1 $\pm$ 0.7**	27.6 $\pm$ 3.0	30.9 $\pm$ 1.5*

^{a)}, ^{b)}, *, **: see footnote to Table 1.**Table 6.** Concentration of Iron in Kidney after Long Term Administration of Cupric Carbonate ($\mu\text{g/g}$)^{a)}

Treatment ^{b)}	1 month	3 month	6 month	12 month
Male				
Control	62.5 $\pm$ 8.8	87.8 $\pm$ 6.4	95.0 $\pm$ 11.8	135.8 $\pm$ 10.2
70 ppm	62.0 $\pm$ 15.2	84.0 $\pm$ 4.0	97.8 $\pm$ 13.8	132.3 $\pm$ 10.9
220 ppm	58.5 $\pm$ 5.8	83.6 $\pm$ 7.5	94.9 $\pm$ 11.5	139.0 $\pm$ 7.7
670 ppm	56.3 $\pm$ 4.7	79.2 $\pm$ 16.1	87.8 $\pm$ 9.3	119.1 $\pm$ 6.8*
2000 ppm	51.8 $\pm$ 4.4	80.6 $\pm$ 10.3	78.2 $\pm$ 11.9*	107.1 $\pm$ 12.4**
Female				
Control	72.0 $\pm$ 4.8	129.9 $\pm$ 4.0	147.0 $\pm$ 11.6	211.4 $\pm$ 6.7
70 ppm	76.3 $\pm$ 4.0	121.1 $\pm$ 17.7	135.4 $\pm$ 10.5	225.4 $\pm$ 18.3
220 ppm	75.6 $\pm$ 2.6	107.9 $\pm$ 8.4**	128.4 $\pm$ 20.8	192.9 $\pm$ 15.4
670 ppm	59.8 $\pm$ 5.7**	92.2 $\pm$ 6.1**	124.6 $\pm$ 19.9*	201.1 $\pm$ 14.5
2000 ppm	53.8 $\pm$ 4.2**	75.1 $\pm$ 15.2**	88.4 $\pm$ 7.3**	138.2 $\pm$ 25.3**

^{a)}, ^{b)}, *, **: see footnote to Table 1.

亜鉛濃度に対しては大きな影響を示さなかった。投与量的にも時間的にも一定の傾向が認められなかった。

腎臓中鉄濃度に対する影響を Table 6 に示した。対照群の鉄濃度は雄より雌の方が高く、月令が進むにつれ増加した。また、220 ppm 投与群までは銅投与はほとんど鉄濃度に影響が認められなかったが、これ以上の高濃度投与群では鉄濃度は有意に減少した。その傾向は雄の方が著明であった。

脾臓中銅濃度の成績を Table 7 に示した。銅濃度は220 ppm, 670 ppm 投与群においてわずかに減少傾向が散見されたが、雄の 2,000 ppm 投与群では逆に有意に増加し、雌でも 6 及び12か月で増加の傾向が認められた。

脾臓中亜鉛濃度は全投与群において大きな変動はみられなかった (Table 8)。また、脾臓中鉄濃度の6か月、12か月投与後の結果を Table 9 に示したが、銅投与によって鉄濃度が減少する傾向が認められた。

考 察

緑青の成分は銅に含まれる不純物の種類や量によって異なるが、その主成分は塩基性炭酸銅である。昔の銅は精錬技術の未熟のため、微量のヒ素を含んでおり、緑青の猛毒は不純物のヒ素によるものと考えられたこともあった。そこで 0.1% のヒ素を含む純銅で製した緑青の毒性を豊川ら²⁾ は塩基性炭酸銅の毒性と比較したが、マウスに対する LD₅₀ 値にほとんど差を認めなかった。また、緑青の化学的組成は塩基性炭酸銅よりなることから、緑青の毒性を研究するにあたって、我々は塩基性炭酸銅についてその毒性を研究した。

銅は赤血球の生成や鉄の代謝にとって必須の金属で、欠乏すると貧血、骨異常、成長低下、結合組織異常等の症状が現われることから、WHO は銅を必須金属として、成人では 30 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日、乳幼児では 80 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日摂取することを勧告している⁷⁾。しかし、一方銅

Table 7. Concentration of Copper in Spleen after Long Term Administration of Cupric Carbonate ($\mu\text{g/g}$)^{a)}

Treatment ^{b)}	1 month	3 month	6 month	12 month
Male				
Control	1.47±0.19	1.53±0.11	1.57±0.10	1.38±0.08
70 ppm	1.31±0.09	1.44±0.17	1.53±0.11	1.36±0.06
220 ppm	1.39±0.06	1.37±0.09*	1.63±0.10	1.38±0.05
670 ppm	1.38±0.06	1.36±0.14	1.37±0.32	1.34±0.06
2000 ppm	1.89±0.21*	2.51±0.48**	3.31±1.23**	1.74±0.29*
Female				
Control	1.48±1.17	1.87±0.61	1.87±0.21	1.72±0.19
70 ppm	1.34±0.09	1.43±0.36	1.80±0.35	1.74±0.21
220 ppm	1.34±0.05	1.33±0.07	1.86±0.09	1.78±0.18
670 ppm	1.39±0.02	1.43±0.17	1.52±0.17**	1.48±0.05*
2000 ppm	1.46±0.13	1.69±0.15	2.42±0.50	3.04±0.70**

^{a)}, ^{b)}, *, **: see footnote to Table 1.**Table 8.** Concentration of Zinc in Spleen after Long Term Administration of Cupric Carbonate ($\mu\text{g/g}$)^{a)}

Treatment ^{b)}	1 month	3 month	6 month	12 month
Male				
Control	19.5±0.5	16.5±3.0	18.8±1.5	17.1±1.8
70 ppm	19.6±0.7	19.3±1.0	18.6±1.1	18.0±0.6
220 ppm	19.6±0.7	18.7±0.4	18.0±0.9	17.6±1.0
670 ppm	18.7±0.7	18.6±0.6	18.4±0.8	15.5±0.8
2000 ppm	18.5±1.4	18.3±0.7	18.5±1.1	15.4±0.6
Female				
Control	19.7±0.7	18.4±0.6	18.9±1.6	16.3±1.1
70 ppm	19.4±0.7	18.8±2.2	19.2±1.6*	17.3±0.4
220 ppm	19.6±0.5	17.5±1.9	20.1±1.7	16.8±1.1
670 ppm	19.2±0.7	21.3±3.4	16.8±1.8	16.5±0.6
2000 ppm	19.5±0.5	19.2±1.1	16.7±1.1*	17.6±0.3

^{a)}, ^{b)}, *: see footnote to Table 1.**Table 9.** Concentration of Iron in Spleen after Long term Administration of Cupric Carbonate

($\mu\text{g/g}$) ^{a)}		
Treatment ^{b)}	6 month	12 month
Male		
Control	2375±386	2181±162
70 ppm	2315±246	2437±144
220 ppm	2078±185	2163±408
670 ppm	1560±289**	1764±259
2000 ppm	1711±527*	1994±391
Female		
Control	4354±902	4034±233
70 ppm	3781±563	3846±112
220 ppm	4247±643	4167±165
670 ppm	3876±546	4646±792
2000 ppm	3677±483	3950±503

^{a)}, ^{b)}, *, **: see footnote to Table 1.

を大量に摂取すると、ヒツジでは肝、腎に障害を起こして溶血性貧血を起こし⁸⁾、ヒトではメトヘモグロビン血症を呈する。銅化合物の毒性は動物種によって異なり、ヒツジやヤギは銅化合物の毒性に対し感受性が高い動物で⁹⁾、そのためヒツジやヤギに対する毒性は比較的良く研究されている。銅過剰投与による体内重金属濃度の変動に限ってみると、ヒツジに対しては鉄の代謝異常をきたし、腎臓、脾臓⁹⁾に鉄が蓄積し、一方骨髄では鉄が減少する⁹⁾。また、肝に銅が異常に蓄積し、肝壊死を起す^{10), 11)}と同時に、肝から血中に銅が溶出し、血中銅濃度が増加し死亡する^{9), 10)}。また、ブタも比較的銅に対し耐性が小さく、250 ppm 含有飼料投与5週間で血液及び肝臓中銅濃度は顕著に増加し、血液、肝臓中铁濃度も有意に減少し、赤芽球血色素減少性貧血を呈する¹²⁾。これに対し、ラットは銅化合物に対し耐性があり、長期高濃度銅化合物投与でも強い毒性はみられない^{13), 14)}。ここでは臓器

中メタロチオネイン濃度を測定しなかったが、これらの種差は銅の解毒に関与するメタロチオネインの肝臓中の存在濃度のちがいで説明されている¹⁵⁾。

肝臓は銅の貯蔵器官として大量の銅を貯留することができる¹⁶⁾。今回の成績でも 2,000 ppm 投与群の12か月後に対照群の約 50 倍もの銅が肝臓に蓄積した (Table 2)。Kassabora¹⁷⁾ や Lal¹⁸⁾ の実験によるとそれぞれ対照の45倍, 89倍に銅濃度が増加したが、異物代謝酵素活性に影響がみられていない。これ以上の銅濃度になると、肝臓は銅を処理、貯留できなくなり、血中に多量の銅を遊出する¹⁹⁾。今回の実験において血中の鉄、亜鉛濃度についても測定したが、これらの金属濃度に対して銅投与の影響が全くみられなかったのでデータを発表しなかったが、血中鉄、亜鉛濃度への影響及び銅濃度への影響 (Table 1) がほとんど認められなかったこと、及び落合ら⁶⁾ による今回の実験の肝臓の組織学的所見において、組織学的変化も軽微であったという報告を合せて考えると、まだ肝臓はさらに多量の銅を蓄積し、銅毒性に耐えることができるものと思われる。

血液中銅濃度は 2,000 ppm 投与12か月後においても有意の変動がみられなかったが (Table 1), Owen ら²⁰⁾ は 0.125% 酢酸銅水溶液を飲水としてラットに与え、肝臓中銅濃度が約20倍に増加したとき、わずかに血清中銅濃度の増加を認めている。

雄と雌の臓器中銅濃度を比較すると、肝臓では雌雄ともに対照の約50倍、腎臓では雄が7.7倍、雌では3.9倍と雄の方が対照に比較して相対的に多くの銅を蓄積した。しかし、絶対的な濃度をみると、肝臓、腎臓ともに銅濃度ははるかに雌の方が高い。これは銅の貯蔵タンパクである²¹⁾銅チオネインの生成が性ホルモンによって支配されていて、一般にメタロチオネイン含量は雌の方が高い²²⁾ということによって説明されうる。また、これと関連して今回の実験について肝臓の組織学的検査を併行して行った落合らの報告⁶⁾ 中、雌より雄に単細胞壊死が比較的多くみられたこと及び血清生化学的検査でも雄に著明な変化がみられたことは、銅と結合して銅の毒性を中和ないし減弱するメタロチオネイン²³⁾が雄より雌に多いこと²⁴⁾によるものと考えられる。

造血器官の1つとして赤血球の破壊、新生に大きな役割を果たしている脾臓中の鉄濃度 (Table 9) や血液、肝臓中の鉄濃度 (未発表データ) にも変化がみられなかったことは、鉄の体内における恒常性が塩基性炭酸銅 2,000 ppm 長期投与においても維持されていたことを示していると考えられる。体内鉄濃度の恒常性は腸管からの鉄の排出が少ないことから、大部分は鉄の吸収によって支配されているといわれている²⁵⁾。本実験の場合、飼料 1 kg 中に鉄が 180 mg と十分含有されていたこと、ラットでは鉄吸収がヒトよりずっと良いこと²⁶⁾によって体内鉄濃度に変動がみられなかったものと考えられる。

謝 辞

塩基性炭酸銅投与ラット臓器を御供与下さいました国立衛生試験所毒性部に感謝します。本研究は厚生科学研究費により行いました。

文 献

- 1) 厚生省：食品添加物等の規格基準（昭和34年12月28日）。
- 2) 豊川行平：“銅の衛生学的研究” p. 1~19 (1969) 日本銅センター。
- 3) 豊川行平：“続銅の衛生学的研究” p. 1~27 (1979) 日本銅センター。
- 4) Venugopal, B., Luckey, T. D.: “Metal Toxicity in Mammals・2” p. 24~32 (1978) Plenum Press, N. Y.
- 5) 長橋 捷, 和田 攻, 小野 哲：“続々銅の衛生学的研究” p. 22~30 (1980) 日本銅センター。
- 6) 落合敏秋, 白井章夫, 松本清司, 関田清司, 内藤克司, 川崎 靖, 降矢 強, 戸部満寿夫：食衛誌, 26, 605~615 (1985)。
- 7) WHO Technical Report Series No. 532 (1973)。
- 8) Theil, E. C., Calvert, K. T.: Biochem. J. 170, 137~143 (1978)。
- 9) Ishmael, J., Gopinath, C., Howell, J. McC.: Res. Vet. Sci. 12, 358~366 (1971). *ibid.* 13 22~29 (1972)。
- 10) Todd, J. R., Gracey, J. F. Thompson, R. H.: Br. Vet. J. 119, 161~172 (1963)。
- 11) Ross, D. B.: *ibid.* 122, 279~284 (1966)。
- 12) Gipp, W. F., Pond, W. G., Tasker, J., van Campen, D. Krook, L., Visek, W. J.: J. Nutr. 103, 713~719 (1973)。
- 13) Johnson, H. L., Miller, R. F.: *ibid.* 75, 459~464 (1961)。
- 14) Kleine, R. D., Hays, V. W., Cromwell, G. L.: J. Anim. Sci. 33 771~779 (1971)。
- 15) Friberg, L., Nordberg, G. F., Vouk, V. B.: “Handbook on the Toxicology of Metals” p. 33 (1979) Elsevier, Amsterdam。
- 16) Lal, S., Sourkes, T. L.: Toxicol. Appl. Pharmacol. 18 562~572 (1971). *ibid.* 20 269~283 (1971)。
- 17) Kassabora, T., Russanov, E.: Acta Physiol. Pharmacol. Bull. 4, 13~19 (1978)。
- 18) Lal, S., Papeschi, R., Duncan, R. J. S., Sourkes, T. L.: Toxicol. Appl. Pharmacol. 28, 395~405 (1974)。
- 19) Allcroft, R., Burns, F. K. N., Lewis, G.: Vet. Res. 73 714~717 (1961)。

- 20) Owen, C. A., Hazelrig, J. B.: *Am. J. Physiol.*, **215**, 334~338 (1968).
- 21) 藤田昌彦, 土屋恵子, 高畠英伍: *衛生化学* **30**, 69~78 (1984).
- 22) Bremner, I.: "Biological Roles of Copper" p. 23~48 (1980) Ciba Foundation Symposium 79 (new series), Excerpta Medica, Amsterdam.
- 23) 鈴木和夫: *衛生化学* **26**, 205~217 (1980).
- 24) Haywood, S.: *J. Comp. Pathol.* **89**, 481~487 (1979).
- 25) Venugopal, B., Luckey, T. D.: "Metal Toxicity in Mammals 2" p. 278 (1978) Plenum Press, New York.
- 26) Cook, J. D., Hershko, C., Finch, C. A., *Brit. J. Haematol.* **25**, 695~706 (1973).