

代謝WG まとめ

大前 和幸（慶應大学）

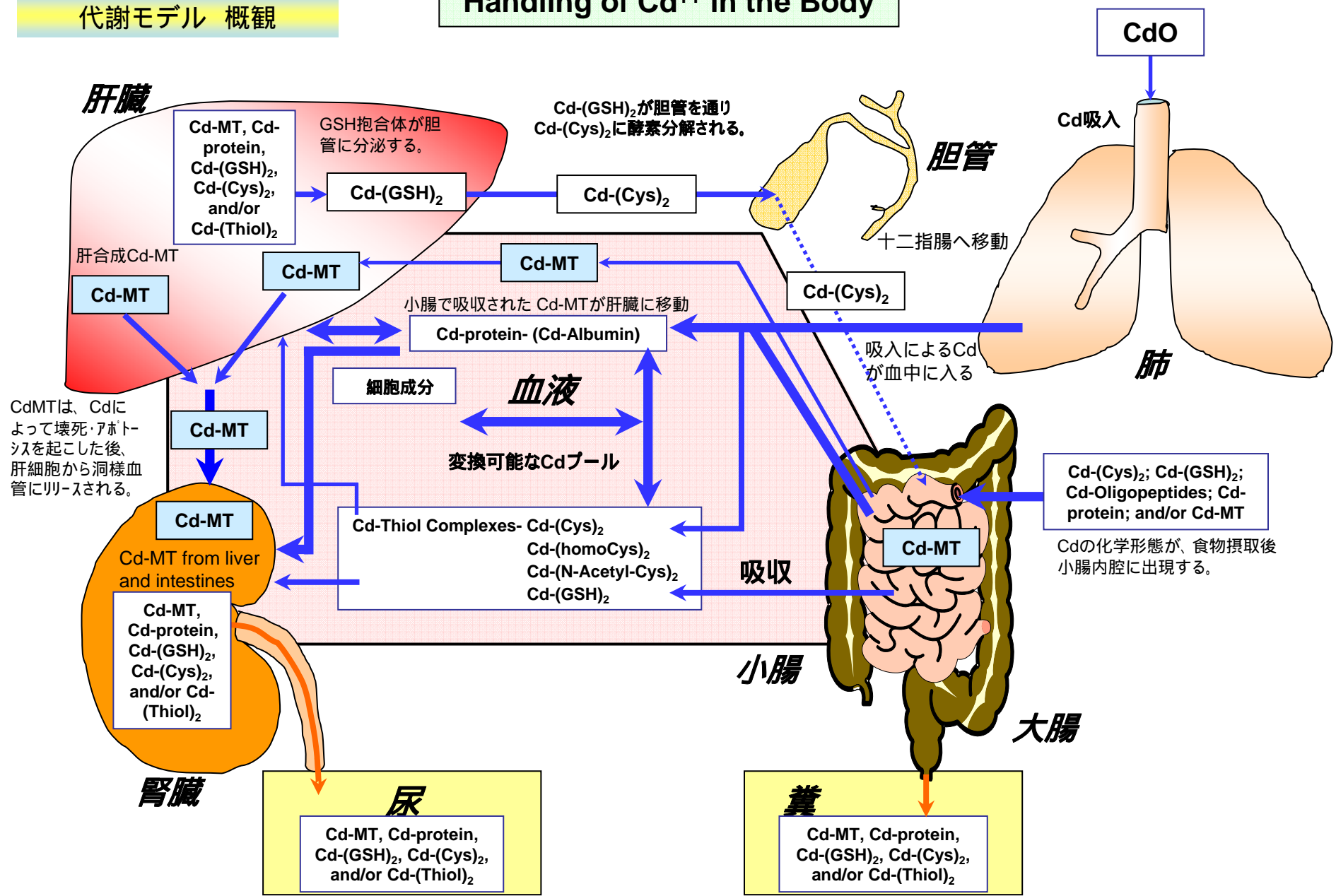
太田 久吉（北里大学）

野見山哲生（信州大学）

菊池有利子（慶應大学）

代謝モデル 概観

Handling of Cd⁺⁺ in the Body



(Zalups RK and Ahmad S. Molecular handling of cadmium transporting epithelia. Toxicol Appl Pharmacol 2003; 186: 163-188 より原図を書き直し)

吸 収

消化管からの吸収率

ヒトデータ

- 別表参照

動物データ

- (R) 0.2 ~ 1% (雌ラット, Ando 2000)
- (R) 0.39 ~ 0.55% (雄離乳ラット, Reeves et al. 1994)
- マウス、ラット1 ~ 2%, サル0.5 ~ 3%, 山羊2%, ブタ・羊5%, 牛16% (EHS, 1958-1977のデータ)

交 絡 要 因

化学形

- 牡蠣多食(軟体動物や甲殻類)の漁民 Cd-B, Cd-U、しかし摂取Cdから予測されるほどは上昇しない
- MT結合Cdの摂取 Cd-B, 肝Cd、腎Cd
- 向日葵の仁(kernel)とCdCl₂ 仁が30%吸収少ない(雄離乳後ラット, Reeves et al. 1994)
- 向日葵の種(seed) Cd体負荷量2倍に増加(雄離乳後ラット, Reeves & Vanderpool 1998)

相互作用

- 鉄欠乏状態 Cd吸収増大(ヒト、動物)、女性で2倍
- 高食物繊維食 Cd吸収抑制、肝・腎蓄積少
- 食品中Ca, 蛋白不足 Cd吸収増大
- 食品中Zn Cd吸収抑制
- Vit C不足 腎毒性を高める??
- クエン酸 吸収増加
- 2価の金属イオン不足がDMT1での競合によりCd吸収増加?

年齢 / 発達段階

幼弱マウスR(10%) > 成熟マウスR(1%)

妊娠 血漿Cd-MT Cd, Zn, Cu吸収増加?

メタロチオネイン

- MTが消化管吸収に関与
- 食物中Cd0.02 ~ 40 mg/kgで消化管MT量不

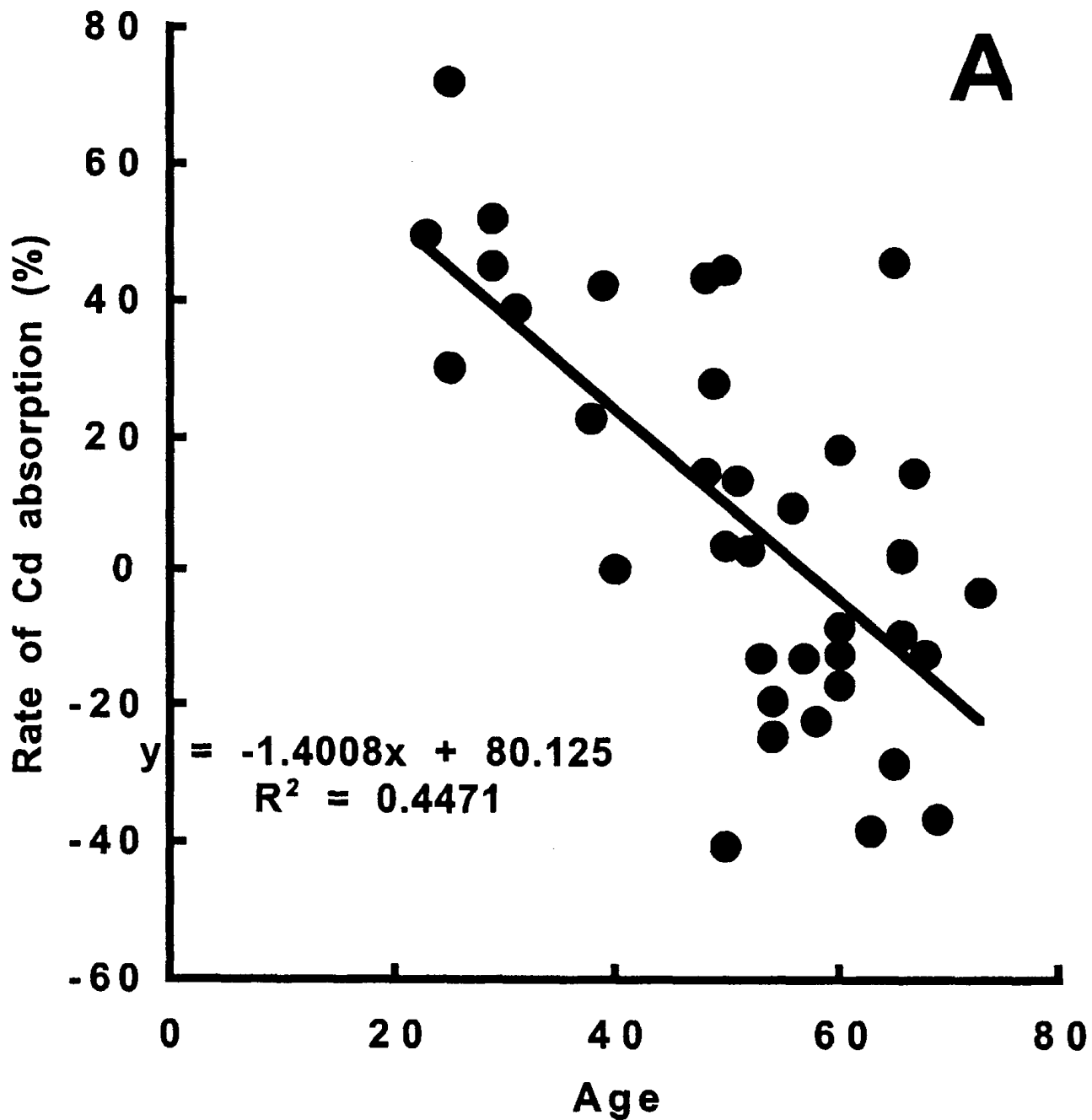
その他、量、曝露回数、薬剤服用、栄養状態

文献	対象ボランティア			カドミウム源および摂食頻度	摂食量 μg	吸収関連 指標 (%)	タイプ	備考
	性	n	年齢					
Suzuki and Lu (1976)	M	2	35, 37	通常食品30日間	48.18, 46.92	25.44, 23.38	B	陰膳法で食品中Cd測定。日本人及び韓国人のデータ。
Flanagan et al. (1978)	M	10	24 ± 1.1	RI ^{115m} CdCl ₂ , 朝食1回	25 (22-29)	2.6 ± 0.6	R	⁵¹ Crを消化管からの食物完全排泄の指標に利用。完全排泄1週間後に ^{115m} Cdの体内残存量をスキャン。
	F	12	29 ± 3.2			7.5 ± 1.8		
McLellan et al. (1978)	M F	14	21 - 61			4.6 ± 4.0	R	
Newton et al. (1984)	M	7	48 ± 11.7 (29-61)	RI ^{115m} Cdを含むかに肉およびかにみそ。昼食1回	24-166	2.7 ± 0.9	R	放射性同位元素 ^{115m} CdCl ₂ をエビ肉に混ぜてペレットを作成し、それをかにに摂食させ、ボランティアがかに肉およびかにみそを摂食。26日後に ^{115m} Cdの体内残存量をスキャン。
Bunker et al. (1984)	M F	23	70 - 85	通常食品5日間	8.6	-15 (-188 - 32)	B	陰膳法で食品中Cd測定。
Berglund et al. & Vahter et al. (1994 & 1996)	F	34	37 ± 7.4	通常食品4日間	11.1 ± 4.2	2	B	陰膳法で食品中Cd測定。
		23	36 ± 8.4			0		
		17	37 ± 7.9			-1		
Crew et al. (2000)	F	3	32, 46, 51	SI ¹⁰⁶ Cdを含むポリッジ。朝食1回。	18.81, 17.84, 16.87	42, 40, 45	U	安定同位元素 ¹⁰⁶ Cdを用いて小麦を水耕栽培し、ポリッジ(おかゆ)として摂食。5日間糞便採取。
Vanderpool and Reeves (2001)	F	14	52 ± 13 (30-70)	SI ¹¹³ Cdをバター。朝食1回。	14.4 ± 5.8	10.6 ± 4.4 (1.6 - 18.3)	U	安定同位元素 ¹¹³ CdCl ₂ をひまわりの花の付け根部分に注入し、仁でひまわりバターを作り摂食。
Kikuchi et al. (2003)	F	25	20.8 (20 - 23)	低Cd米。7日間。	4.4	-24.5	B	5日目～11日目の低濃度安定期を計算。
	F	12		高Cd米1日間	46.53 ± 7.21	23.9 (-4.0 - 37.7)	B	12日目に高Cd米摂食、12～20日のバランス計算
		6		高Cd米3日間	49.47 ± 3.41 ~ 52.24 ± 0.68	23.7 (-8.2 - 56.9)		12～14日目に高Cd米摂食、12～20日目のバランス計算
	F	12		高Cd米1日間	46.53 ± 7.21	47.2 (-9.4 - 83.3)	U	12日目に高Cd米摂食。過剰Cd分のみ計算。
		6		高Cd米3日間	49.47 ± 3.41 ~ 52.24 ± 0.68	36.6 (-9.2 - 73.5)		12～14日目に高Cd米摂食。過剰Cd分のみ計算。
Horiguchi et al. (2004)	F	8	20 - 39	通常食品7日間	477.9 μg/week	44	B	
		16	40 - 59			1		
		14	60 - 79			-5.9		

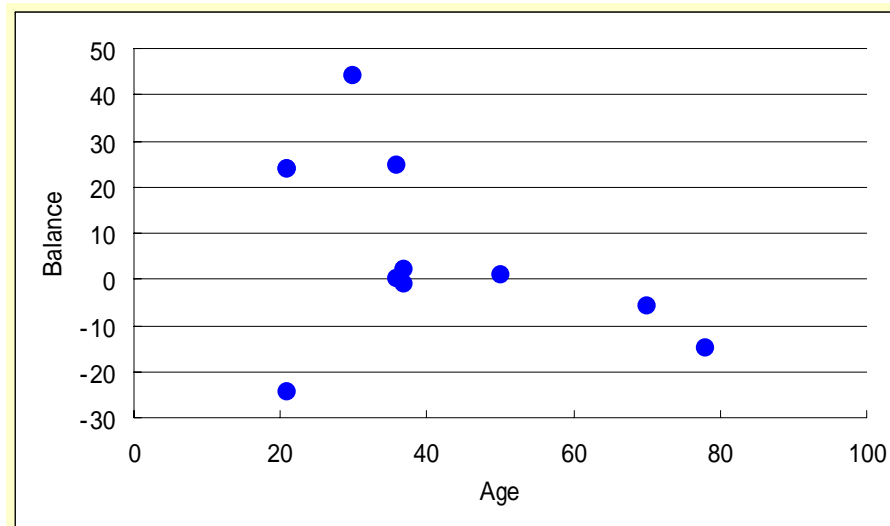
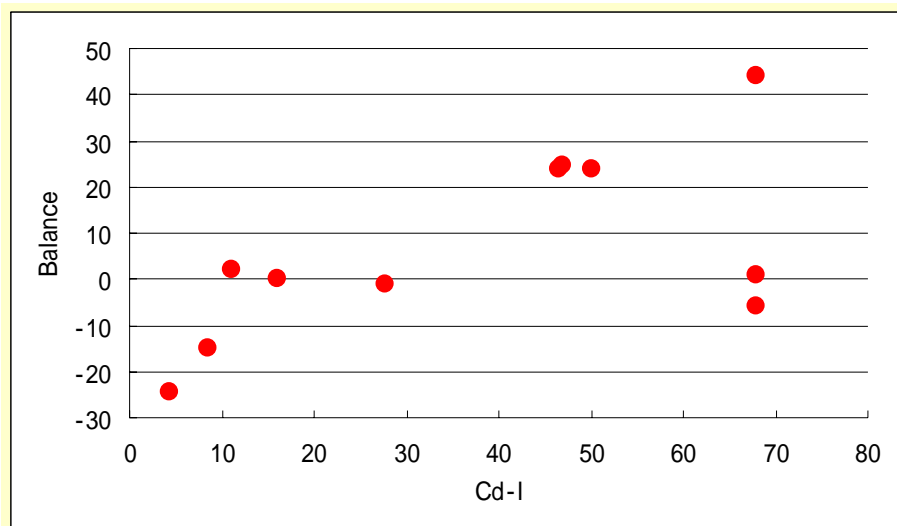
タイプ: B; 摂食量と排泄量のバランス研究。 R; 放射性同位元素の体内残存量研究。 U: 体内蓄積Cdの消化管排泄をキャンセルした時の吸収指標。

年齢とバラン ス率

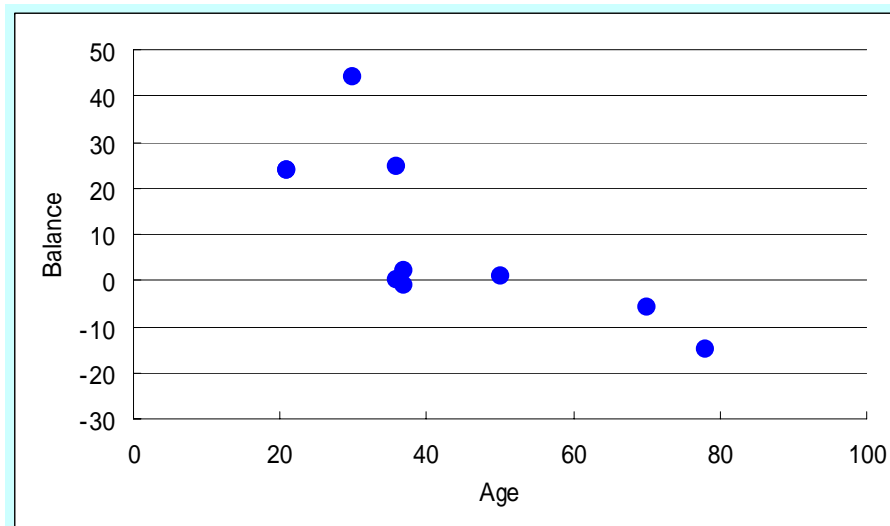
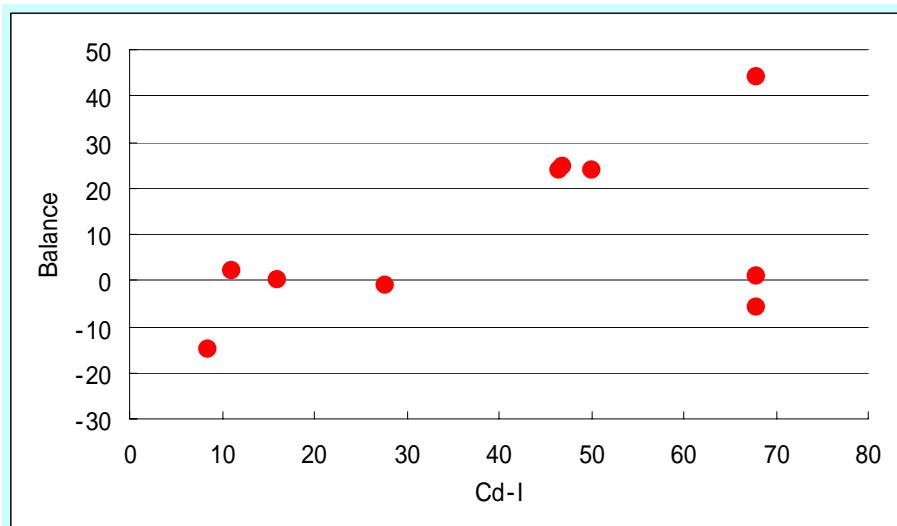
(Horiguchi et al. 2004
より部分引用)



摂取 - 糞中排泄バランス(%)と年齢、摂取量(Cd-I)の関係



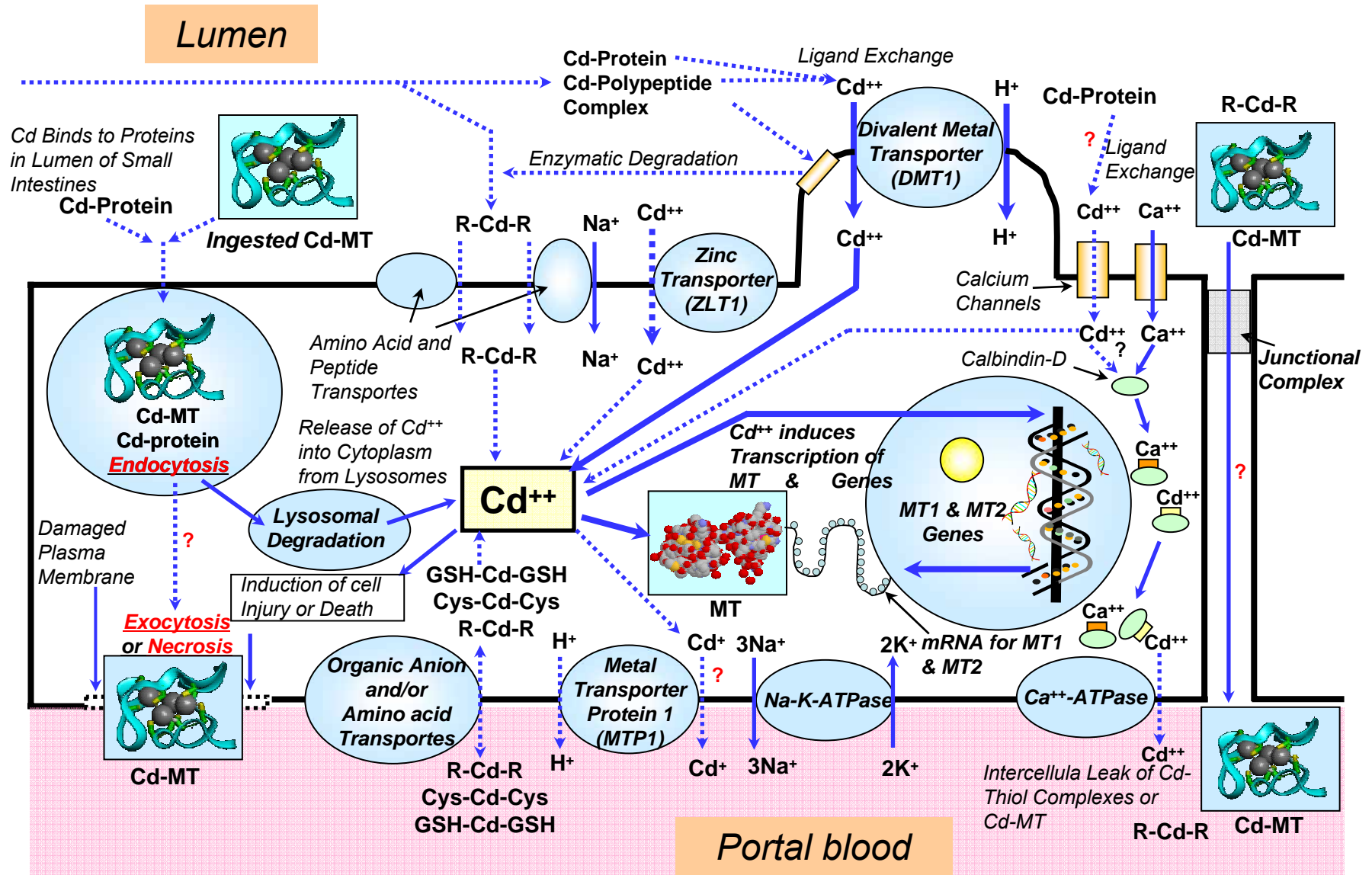
$$\text{Balance (\%)} = 0.51\text{Cd-I} - 0.49 \text{ Age} + 6.76 \quad (R^2 = 0.597, R^{2*} = 0.496)$$



$$\text{Balance (\%)} = 0.33\text{Cd-I} - 0.66 \text{ Age} + 23.88 \quad (R^2 = 0.732, R^{2*} = 0.656)$$

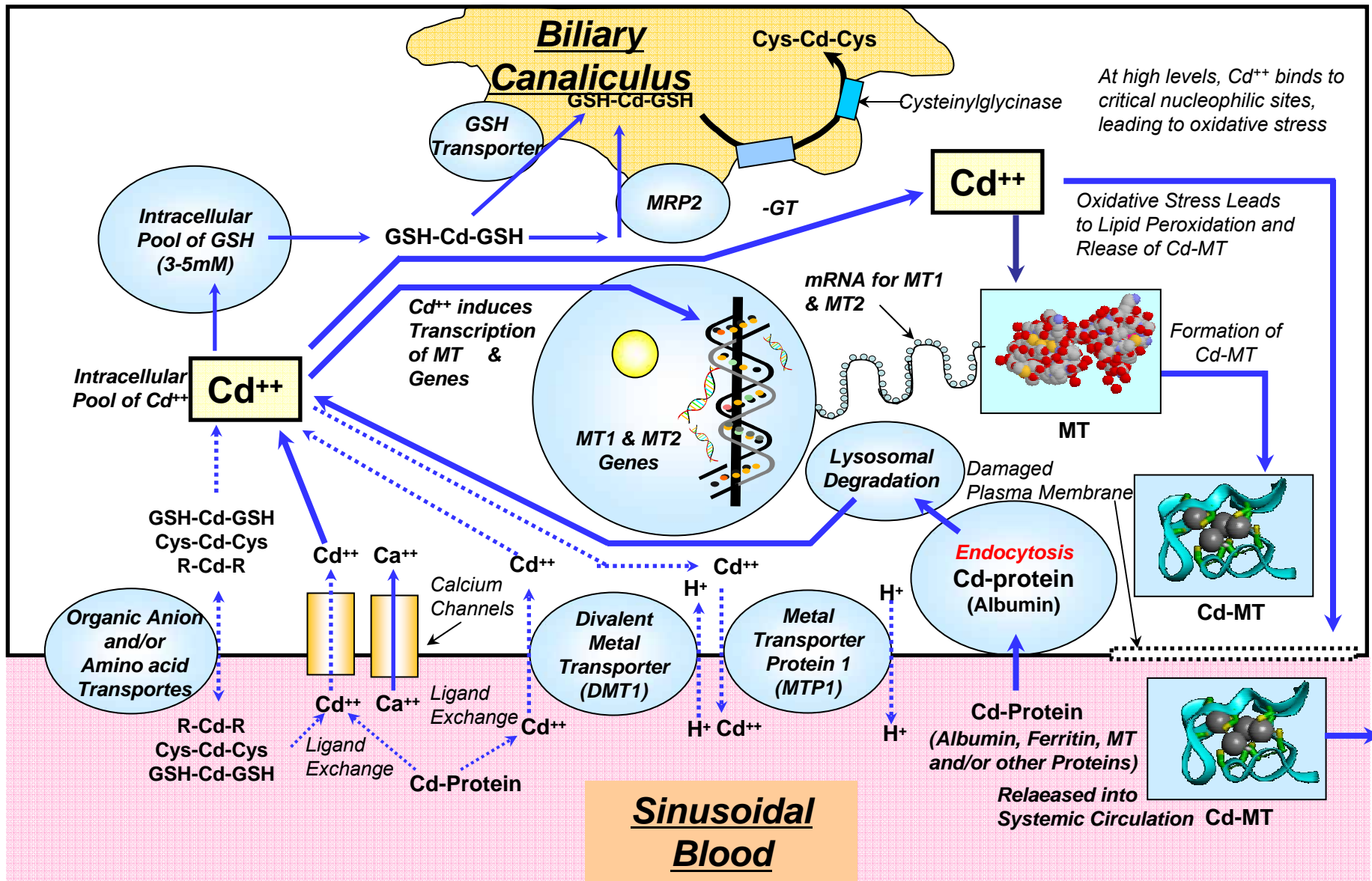
腸管細胞におけるCd輸送

Transport of Cd by Enterocytes



(Zalups RK and Ahmad S. Molecular handling of cadmium transporting epithelia. Toxicol Appl Pharmacol 2003; 186: 163-188 より原図を書き直し)

Handling of Cd by Hepatocytes



分 布 ・ 蓄 積

腎皮質

- 長期低濃度安定曝露
 - 全負荷の約1/3蓄積
 - 肝の10～20倍(単位重量あたり)
 - 日本以外 10～40 mg/kg, 日本50～100 mg/kg
 - 喫煙者は10 mg/kg程度多い
 - 60歳以降で減少
- 高濃度曝露
 - 作業場で腎障害(-) 180～450 mg/kg
 - 作業場で腎障害(+++) 20～120 mg/kg
 - 肝腎比 量増加で腎比率減少 MTcapacityのため
- 生物学的半減期
 - 腎臓中のCdの生物学的半減期は30年と算定されている。
 - 算定された腎臓のCdのBHTは12.1～22.7年(Sugita & Tsuchiya, 1995)
- Vit C 蓄積に影響なし
- 腎蓄積速度はかなり(fairly) コンスタントで小さい(雌ラット、Ando et al. 1998)
- 40 mg/kg (CdCl₂) 2年間摂食
 - 最大蓄積濃度:肝130 mg/kg、腎120 mg/kg (ラット、Ando 2000, Mitsumori & Ando 2000)

肝

- 長期低濃度安定曝露
 - 全負荷の約1/4蓄積
 - 欧州 1～2 mg/kg, 日本 5～10 mg/kg
 - 加齢による減少は不明確
- 高濃度曝露
 - 作業員 20～300 mg/kg
 - 腎機能障害(+++)でも濃度不変
 - イタイタイ病患者 63～132 mg/kg

その他

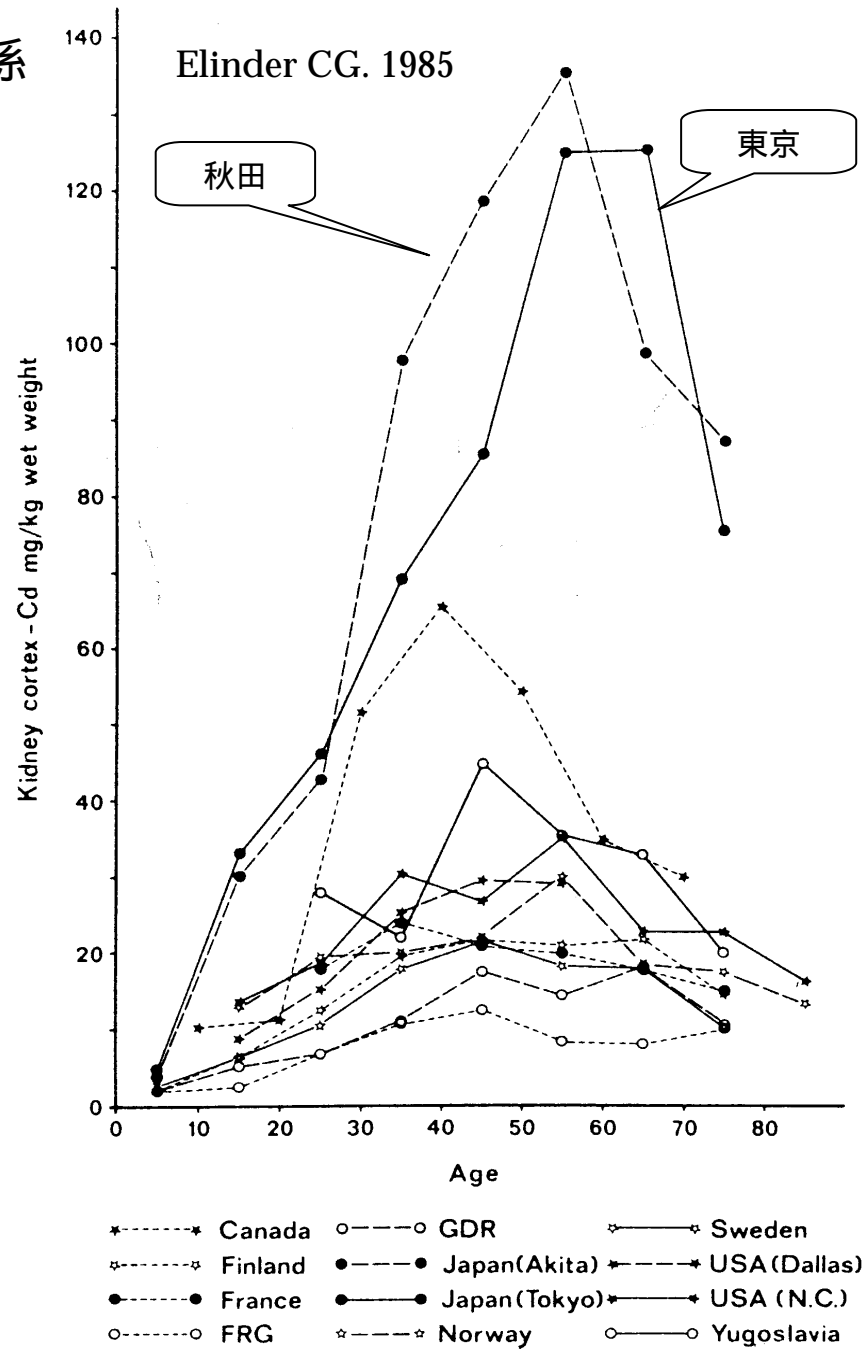
- 脳、骨、脂肪が最低濃度 (lowest)
- 胎盤は母体血よりやや高値
- 筋:全負荷の約1/4蓄積
- 胎児、新生児、幼児は成人女性より3桁低い

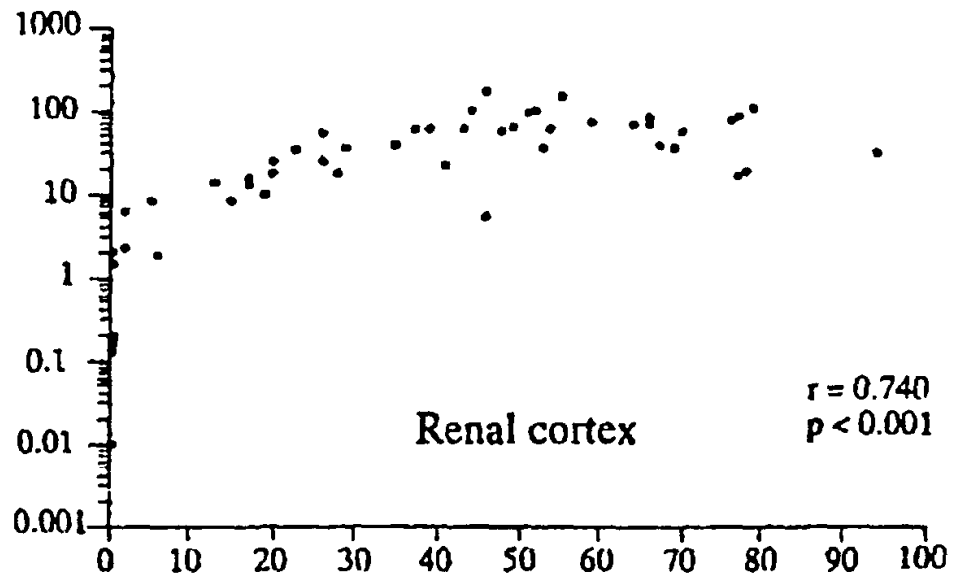
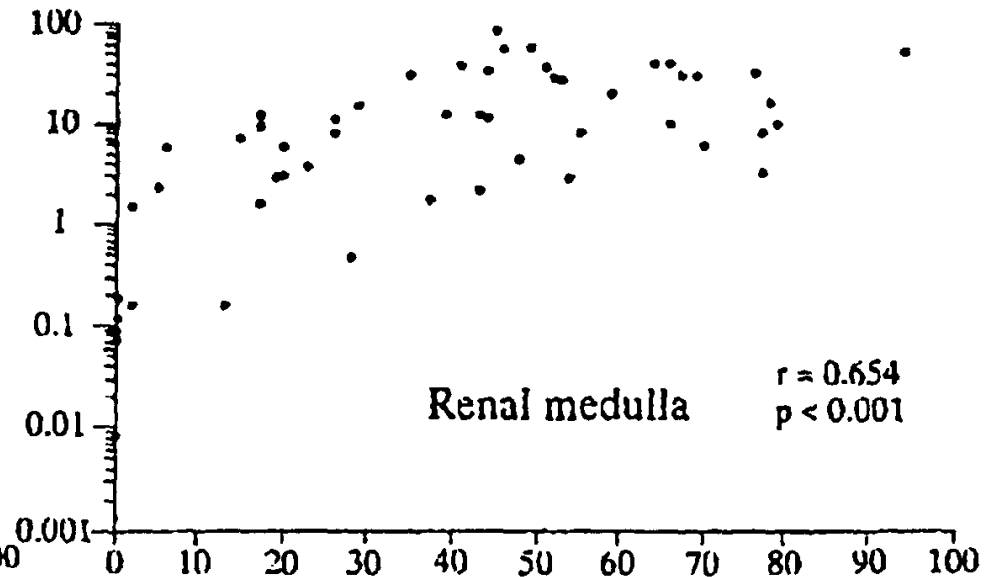
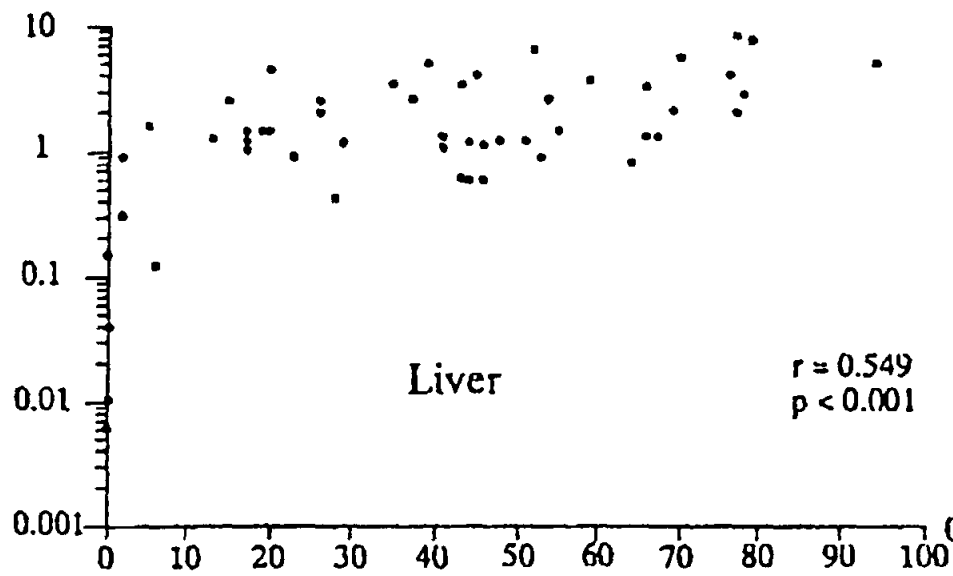
最近の臓器中Cd濃度の報告

文献	年代・地域	数	年齢	性	濃度(μg/g湿重量)	年齢との関係	備考
Orlowski, Piotrowski (2003)	ポーランド	29	42 ± 1 3		十二指腸: 0.28 ± 0.16 空腸: 0.26 ± 0.15 回腸: 0.13 ± 0.07		喫煙者で高値
Satarug et al. (2002)	1997 ~ 1998 オーストラリア	61	2 ~ 89 平均 38.5	M43 F18	腎皮質: 15.45 肝: 0.95 肺: 0.13 膀胱尿も一部採取	肝は41 ~ 50歳、51 ~ 60歳、61歳以上で、1.44、0.91、1.46 腎は、同年齢区分で応じて25.9、22.5、21.3	平均年齢39歳のCd-U 平均値2.30 μg/g Cre、 腎皮質Cd18.6
Garcia et al. (2001)	10年間以上スペインのタラゴナ(工業地域)で生活	78	56 ± 2 0	M57 F21	腎皮質(med): 10.8 腎皮質(max): 71	腎皮質Cdは加齢に伴い増加し、50歳程度でピークを示し、その後低下し逆U字関係。 肝Cdは、加齢に伴い増加。	喫煙者が55%。腎と肺Cdは非喫煙者に比べ高値。
Torra et al. (1995)	スペイン・バルセロナ在住者	50	18 ~ 80		腎皮質: 14. ± 5.9(2.4 ~ 31) 腎髄質: 8.6 ± 4.3(1.5 ~ 16.7) 肝: 0.98 ± 0.50(0.32 ~ 2.32)	腎皮質は50 - 6歳まで上昇し、以後低下。肝Cdは年齢に依存し増加。	自然死または暴力死。病理的異常者は含まれていない。
Tiran et al. (1995)*	オーストリアで適度に産業化したStyria地域	60	胎児 25 ~ 87	M33 F27	腎皮質: 1.35 ~ 22.5 肝: 0.41 ~ 2.47 甲状腺: 1.26 胎児組織: ほぼ0	肝・甲状腺Cdは40 ~ 60歳で高値、腎Cdは40 ~ 70歳で最も高値	喫煙歴、癌、肝、腎、甲状腺疾病のある検体除外。
Yoshida et al. (1998)	1992 ~ 1994 日本人	55	0 ~ 95	M43 F12	腎皮質: 39.6 ± 35.8 腎髄質: 15.2 ± 17.2 肝: 2.05 ± 1.84 腎皮質MT: 394 腎髄質MT: 191 肝MT: 250	年齢区分0-1, 2-20, 21-40, 41-60, 61-95歳で、腎皮質Cd: 0.61, 8.41, 33.3, 69.8, 52.3、腎髄質Cd: 0.1, 4.65, 11.8, 26.8, 19.9、肝Cd: 0.05, 1.12, 2.29, 1.88, 3.55。 MT最高値は乳児の肝臓、中年(21 ~ 60歳)の腎皮質と髄質。	法医剖検検体。急性心臓麻痺、脳血管疾患、乳児突然死、脳挫傷、虚血性心疾患、等。喫煙習慣、飲酒習慣は不明。

濃度は、μg/g湿重量。*:原文の単位であるnmol/gをμg/gに換算(1 nmol=112.4 ng)

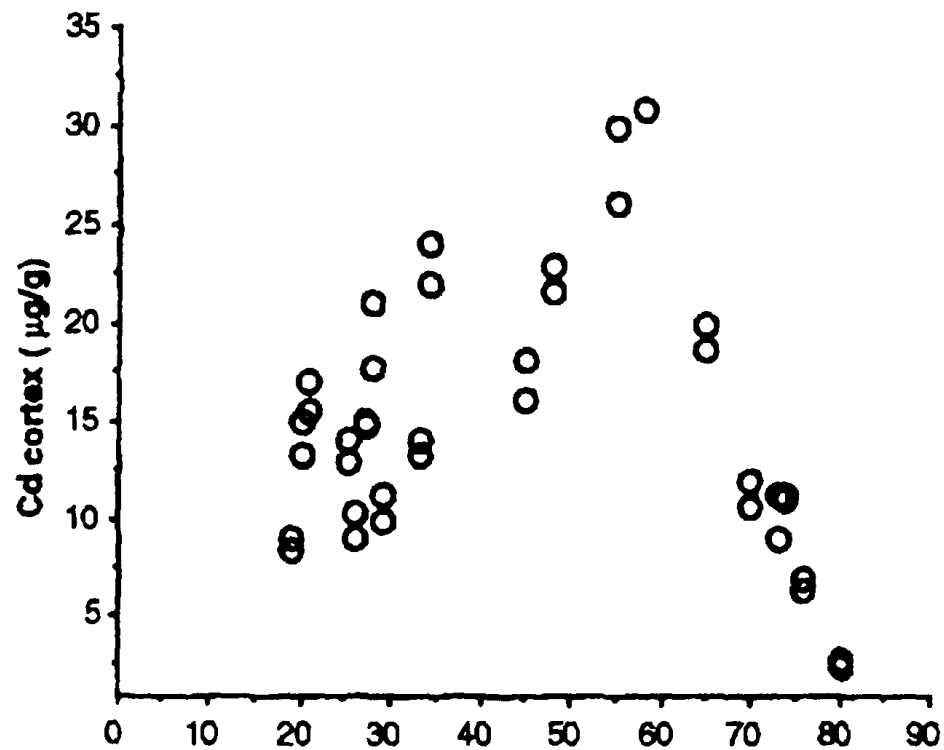
腎皮質中Cd濃度と年齢の関係



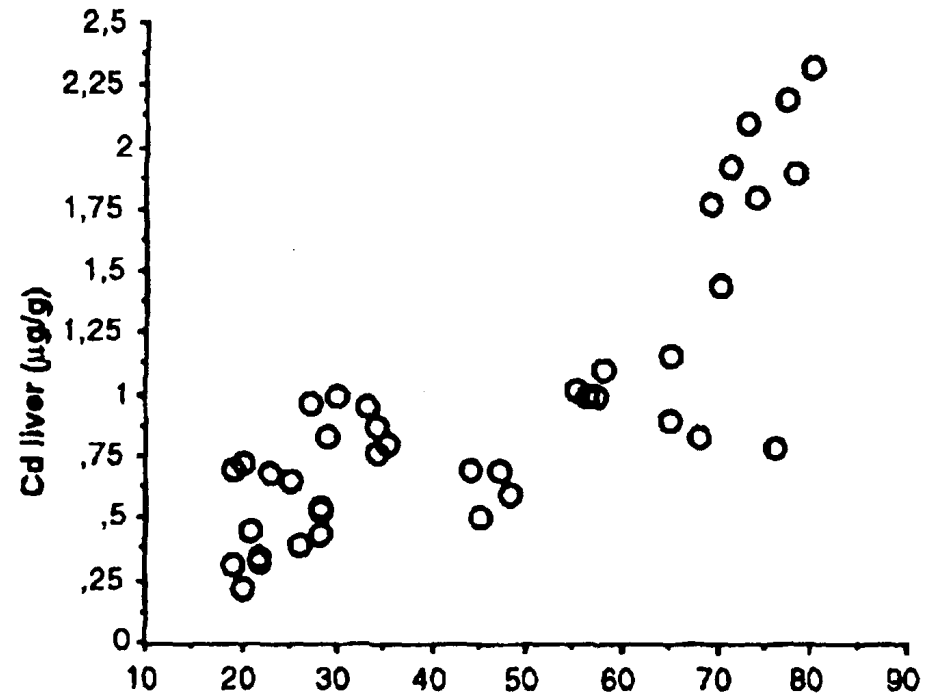


文献

Yoshida M, Ohta H, Yamauchi Y, Seki Y, Sagi M, Yamazaki K, Sumi Y. Age-dependent changes in metallothionein levels in liver and kidney of the Japanese. Biol Trace Elem Res. 1998 Aug;63(2):167-75



文献
 Torra M, To-Figueras J, Rodamilans M, Brunet M, Corbella J. Cadmium and zinc relationships in the liver and kidney of humans exposed to environmental cadmium. *Sci Total Environ.* 1995 Aug 18;170(1-2):53-7.



排 泄

消化管排泄

- 経口曝露時は大部分摂取食物を反映
- 消化管上皮・胆汁排泄のヒトデータ無し

- *iv*でDose dependentに排泄。67 ~ 120 mgで、24時間までに0.83 ~ 5.68%胆汁中排泄(ラット)。
- 長期曝露終了後で、体負荷量の0.03%(ラット)

尿中排泄

- MTと結合して排泄
- 長期低濃度安定曝露
 - 加齢により増加 体負荷を反映
 - 喫煙者 > 非喫煙者
 - < 0.5 ~ 2.0 $\mu\text{g/L}$, 体負荷の0.01%
- 高濃度曝露
 - 腎障害(+++)で急増、その後減少

その他の経路

- 無視できる

1976年頃の日本の一般人口集団の糞中・尿中カドミウム一日排泄量 (Tsuchiya K. 1978)

TABLE 3-28
Fecal Excretion of Cadmium
(Average of Five Days)

	Weight of Feces		Ratio D/W* (%)	Cd concentration		Excretion ($\mu\text{g/day}$)
	Dry wt. (g)	Wet wt. (g)		Dry (ppm)	Wet (ppm)	
11 children (both sexes 0 to 5 years)	15.23 \pm 6.25	65.65 \pm 25.63	24.32 \pm 4.67	1.26 \pm 0.67	0.33 \pm 0.18	19.4 \pm 15.7
19 males (22 to 24 years)	27.11 \pm 11.84	117.01 \pm 60.51	25.01 \pm 5.55	1.36 \pm 0.45	0.36 \pm 0.18	36.0 \pm 17.7
17 females (20 to 22 years)	19.88 \pm 6.00	84.88 \pm 30.39	25.10 \pm 5.37	1.21 \pm 0.29	0.32 \pm 0.12	25.0 \pm 10.8
Male and female (both 54 years)	33.35 26.63	134.53 112.70	25.03 24.30	1.19 1.33	0.34 0.33	45.2 34.5

Source: Tsuchiya et al. 1976B

Note: Values are arithmetic means \pm SD.

*Dry wt./Wet wt.

TABLE 3-29
Mean and Standard Deviation of Daily Urinary and Fecal Cadmium for Five Days

Subject number	Urine		Feces	
	($\mu\text{g/l}$)	($\mu\text{g/day}$)	($\mu\text{g/g}$)	($\mu\text{g/day}$)
1	0.91 \pm 0.08	0.51 \pm 0.11	1.57 \pm 0.28	41.1 \pm 6.5
2	1.93 \pm 0.34	1.43 \pm 0.22	1.34 \pm 0.22	59.6 \pm 17.5
3	0.53 \pm 0.17	0.79 \pm 0.36	2.17 \pm 0.63	79.4 \pm 29.7
4	0.84 \pm 0.14	0.76 \pm 0.06	1.67 \pm 0.53	53.8 \pm 13.2
5	0.67 \pm 0.09	0.96 \pm 0.32	1.97 \pm 0.86	64.6 \pm 47.5
6	1.61 \pm 0.52	1.01 \pm 0.23	1.74 \pm 0.50	52.3 \pm 41.6
7	2.15 \pm 0.32	1.54 \pm 0.12	1.27 \pm 0.24	44.1 \pm 4.6

Source: Tati, Katagiri, and Kawai 1976A

Area code	No. of Cd-Ucr cases	Cd-Ucr			
		GM (μg/g cr)	GSD	Minimum (μg/g cr)	Maximum (μg/g cr)
1	927	1.22	1.889	<DL	9.3
2	1,042	1.40	2.003	<DL	8.9
3	1,028	3.16	1.874	<DL	20.9
4	994	1.40	1.898	<DL	6.5
5	1,323	0.98	1.880	<DL	5.5
6	1,213	1.48	1.964	<DL	8.9
7	1,131	1.11	1.982	<DL	6.5
8	1,104	0.96	1.925	<DL	7.5
9	998	1.16	1.800	<DL	7.3
10	993	0.76	1.946	<DL	10.0
Total A ^a	10,753	1.26	2.099	<DL	20.9
41-50 years	4,248	1.15	1.970	<DL	17.7
51-60 years	4,051	1.70	1.930	<DL	20.9
Total B ^b	10,753	1.09	2.435	<DL	22.8
Total C ^c	10,753	1.07	2.103	<DL	15.9

^aCorrected for cr concentration

^bObserved (i.e., without correction for urine density)

^cCorrected for an sg of urine of 1.016

(Ezaki T, et al. 2003 Table 5より部分引用)

Day	Cd-F (μg/day)			Cd-U (ng/day)		
	All (n=15 - 18) *			All (n=25)		
1	13.61	±	7.95	338	±	178
2	23.10	±	20.93	300	±	163
3	10.82	±	12.37	212	±	114

(20 - 23歳女性、Kikuchi et al. 2003 Table 3より部分引用)

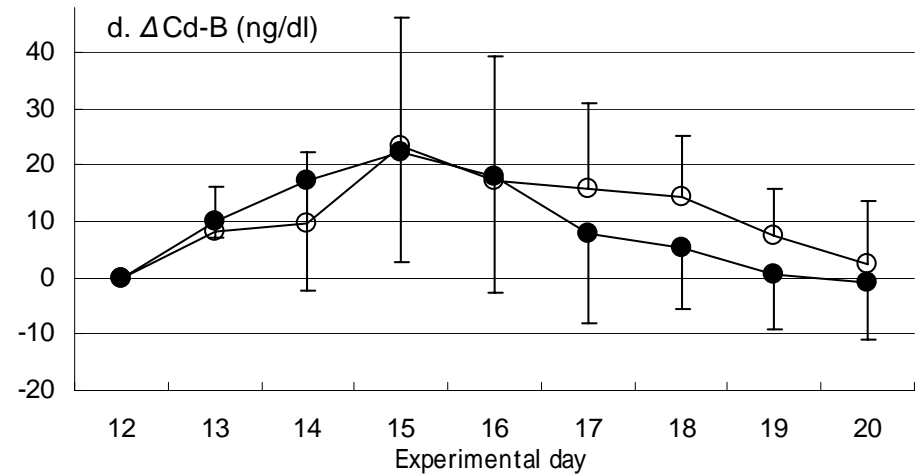
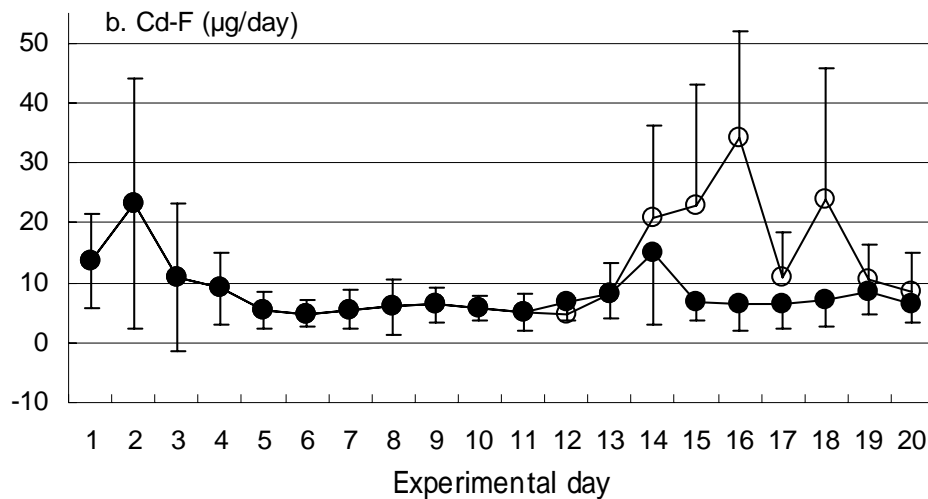
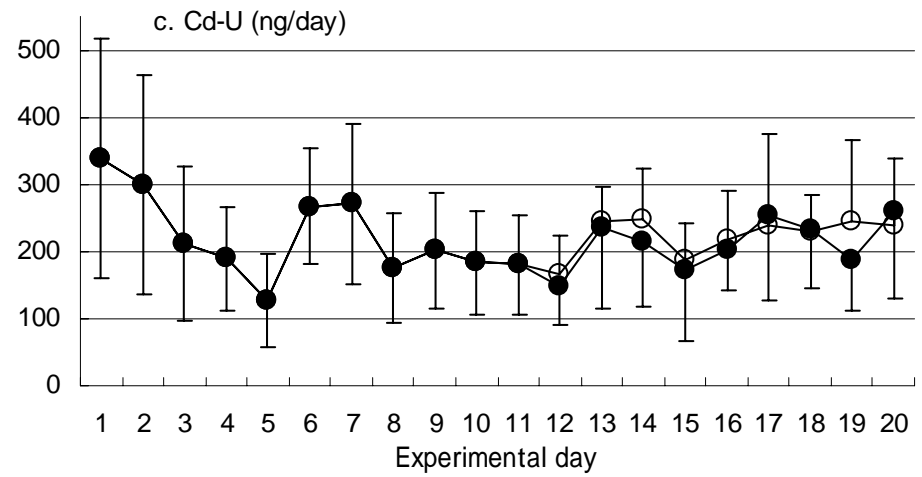
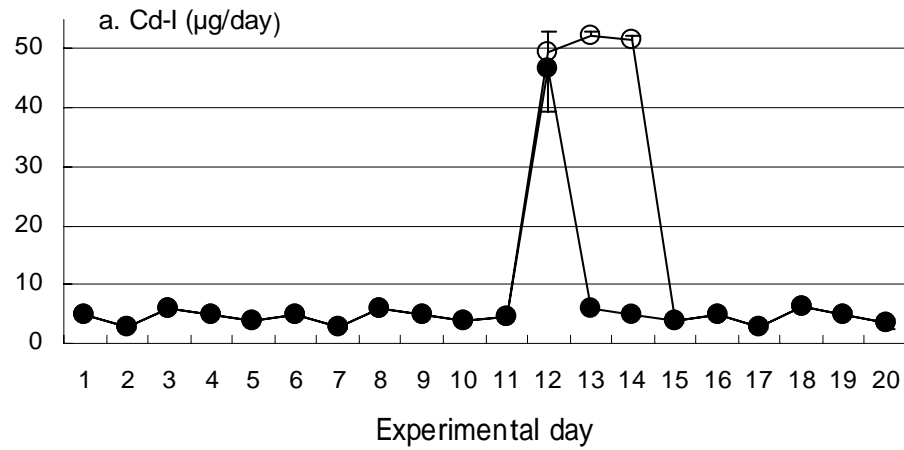
最近の日本人女性の糞中・ 尿中カドミウム濃度

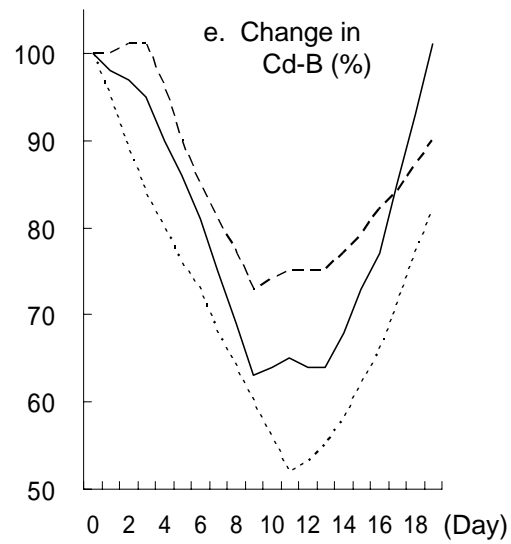
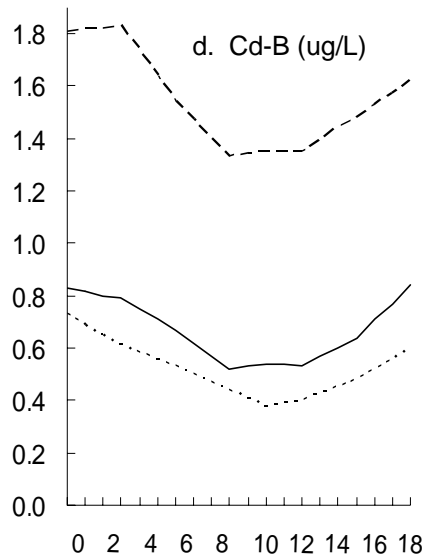
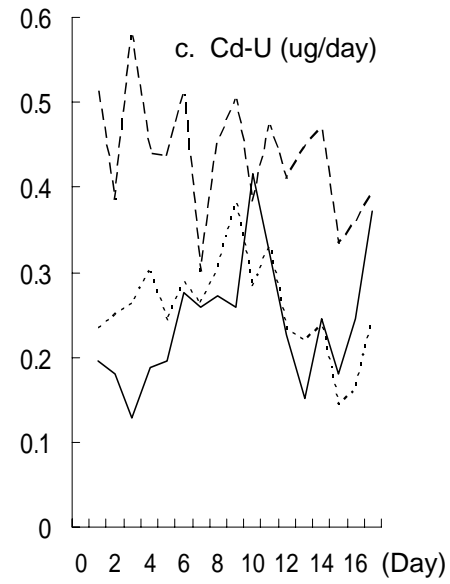
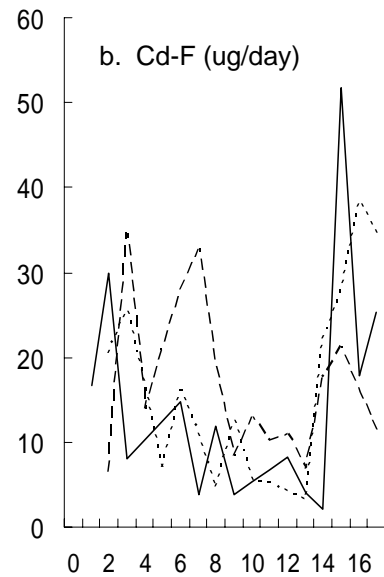
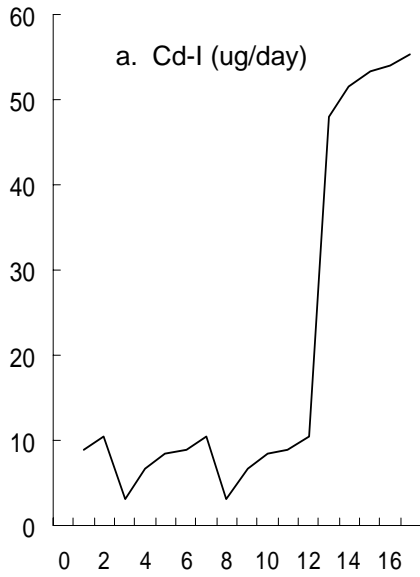
(Horiguchi et al. 2004 3より部分引用)

District	A	B	C	D	E	Total
Urinary Cd						
All	2.66, 2.82 (range ND-7.93)	3.46**, 3.64 (0.70-10.82)	3.16**, 3.34 (ND-13.05)	3.14**, 3.32 (0.29-9.81)	4.07**, 4.14 (0.51-27.26)	3.46, 3.60 (ND-27.26)
Pre-menopause (35-48 y.o.)	2.11, 2.08	2.52, 2.43	2.05, 2.20	2.48, 2.64	3.35**, 3.23	2.59, 2.65
Peri-menopause (49-55 y.o.)	2.49, 2.50	3.02, 3.03	3.28**, 3.33	3.53**, 3.67	3.82**, 3.93	3.31, 3.44
Younger post-menopause (56-65 y.o.)	2.98, 3.17	3.81*, 4.02	3.65, 3.87	3.80*, 4.20	4.33**, 4.29	3.90, 4.10
Elder post-menopause (66-75 y.o.)	3.02, 3.29	4.36**, 4.62	4.34**, 4.46	4.30*, 4.12	4.86**, 4.93	4.28, 4.36

Data are presented by geometric mean, median.

非喫煙青年女性ボランティア25名を対象とした、摂取Cd量 (Cd-I)の変化に伴う糞中Cd (Cd-F)、
 尿中Cd (Cd-U)、血液中Cd (Cd-B)の変化
 (Kikuchi Y, et al. 2003より抜粋)

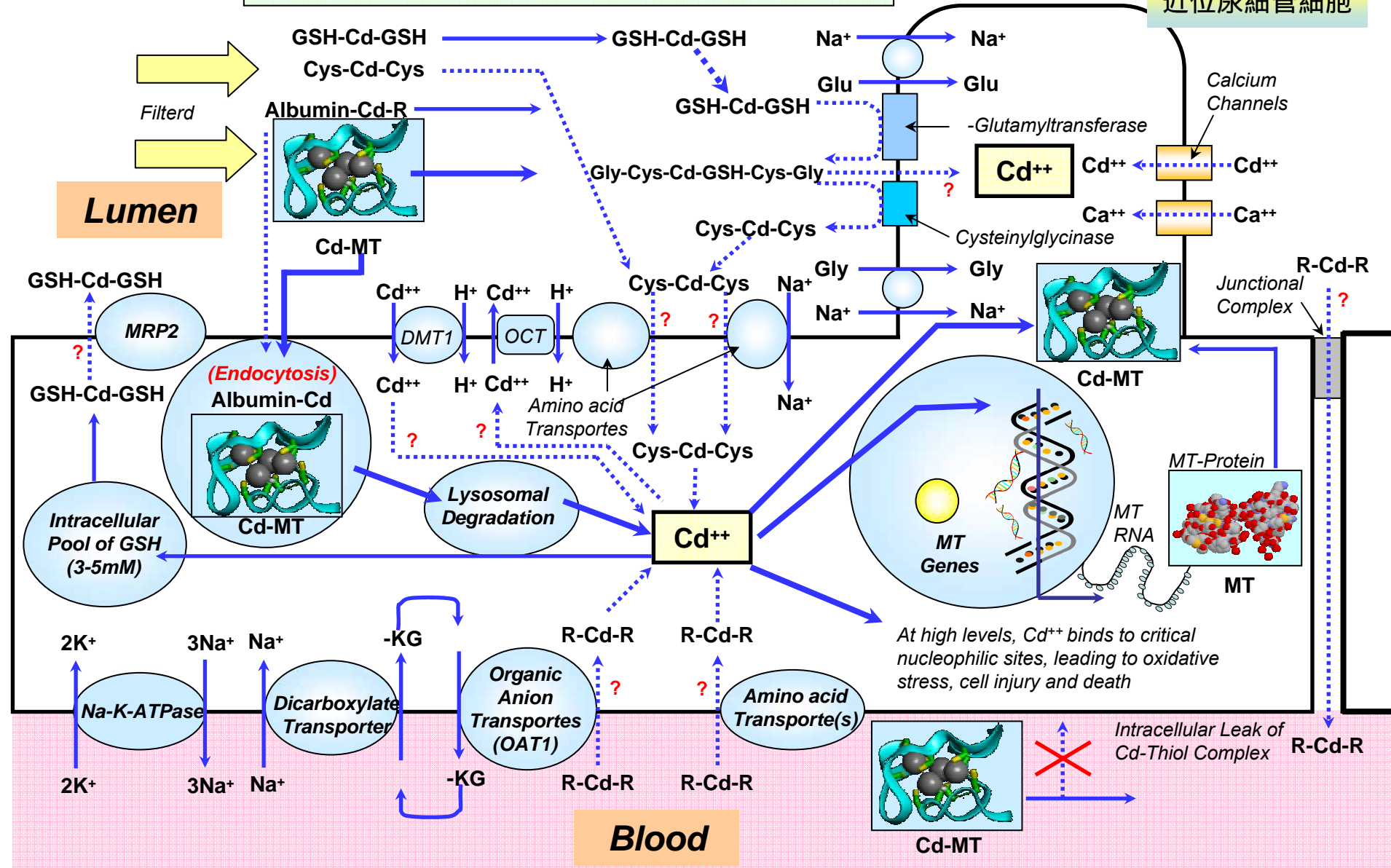




非喫煙青年女性3名の摂取Cd量 (Cd-I)の変化に伴う糞中Cd (Cd-F)、尿中Cd (Cd-U)、血液中Cd (Cd-B)の変化
(Nomiya T, et al. 2002より抜粋)

Handling of Cd by Proximal Tubular Cells

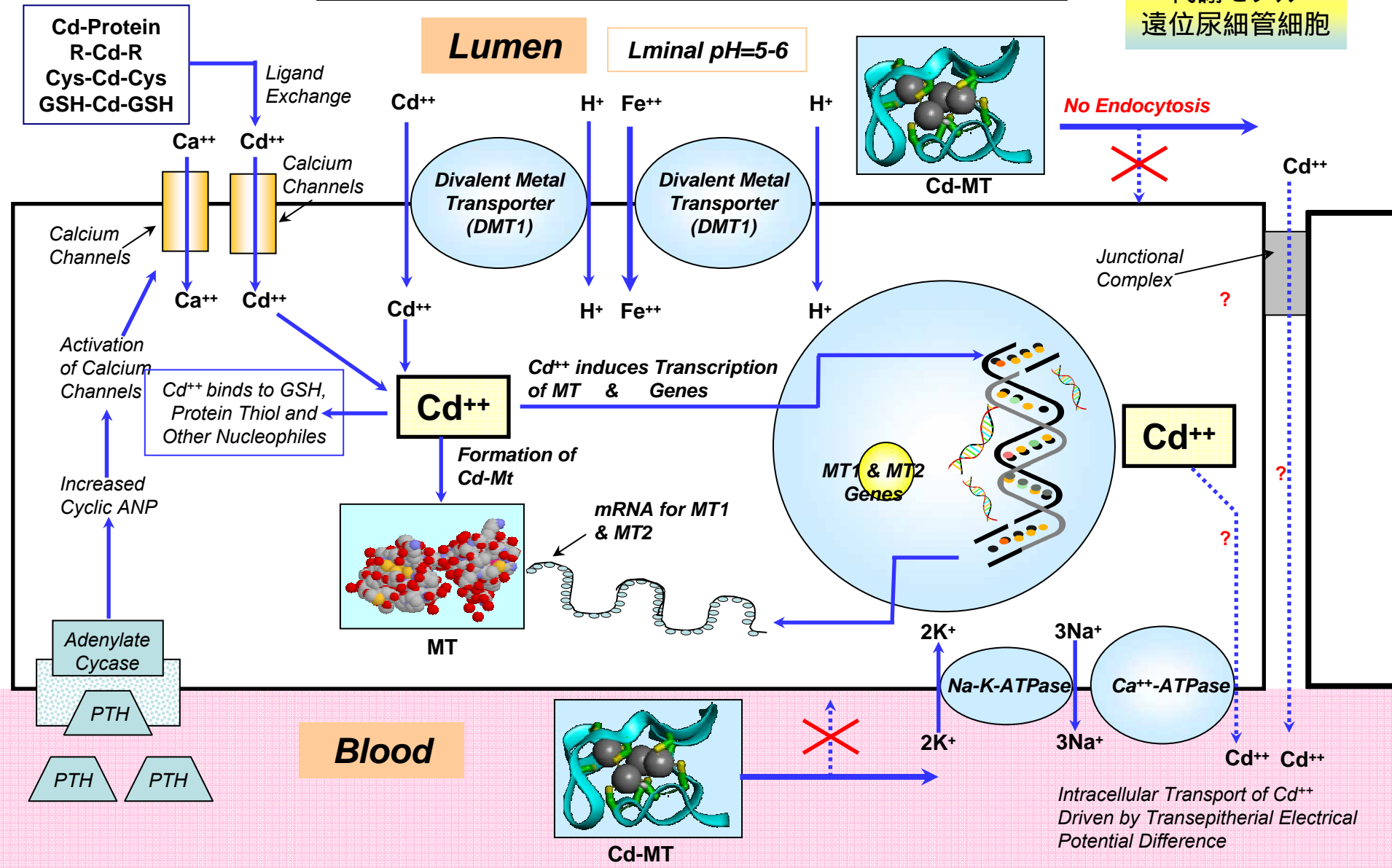
代謝モデル
近位尿細管細胞



(Zalups RK and Ahmad S. Molecular handling of cadmium transporting epithelia. Toxicol Appl Pharmacol 2003; 186: 163-188 より原図を書き直し)

Handling of Cd in Distal Nephron Segments

代謝モデル
遠位尿管細胞



(Zalups RK and Ahmad S. Molecular handling of cadmium transporting epithelia. Toxicol Appl Pharmacol 2003; 186: 163-188 より原図を書き直し)