

骨格蛋白では、ニューロフィラメントの
みがアルミニウム・パルス投与による影
響を受けていることが明らかとなった。

さらに、ニューロフィラメントと同じ
中間径線維に属するビメンチンについて
検討したところ、アルミニウム・パルス
投与により軸索遠位部への分布が障害さ
れたニューロフィラメントに代わって、
本来は消退しているべきビメンチンが代
償的に残存し軸索遠位部まで分布してい
た。

つぎに、軸索輸送蛋白について検討し
たところ、モーター分子であるキネシン、
蛋白質のシナプトフィジンや GAP43 で
は、対照群で軸索遠位部まで分布がみら
れるのに対して、アルミニウム・パルス
投与群では核周囲に分布が限局していた。

以上の結果を軸索輸送の速さで分類す
ると、ファースト・コンポーネントに
属するキネシン、シナプトフィジン、
GAP43 とスローコンポーネント a に属す
るニューロフィラメントがアルミニウム
の影響を受けていた。また、ニューロフ
ィラメント以外の細胞骨格蛋白質のチュ
ブリン、アクチンは主としてスローコン
ポーネン b に属するが、アルミニウムに
よる影響を認めなかった。これは、スロ
ーコンポーネン b は可溶性のダイナミッ
ク型分子であり、神経損傷後、反応性に
増加し、障害に対して抵抗性であるとい
う田代らの報告に沿うものと考えられ、
一方、スローコンポーネント a の安定重合

型分子はアルミニウムなどによる障害に
対して抵抗性に乏しい事を示唆していた。
また、軸索の3種の細胞骨格エレメント
のうちアクチンとチューブリンが正常であ
っても、ニューロフィラメントに異常が
あれば、膜蛋白やリン脂質などの膜顆粒
の軸索輸送障害が生じる事を示唆してい
た。

また、今回の結果を、時間経過によっ
て整理すると、軸索形成以前の培養開始
6時間目にアルミニウムをパルス投与し
たところ、培養4日目には軸索輸送障害
とくにファースト・コンポーネントと、
スローコンポーネント a に障害がみられ、
その後に遅れて神経細胞死が生じていた。
この細胞死は、アポトーシスによるもの
であり、アルミニウム濃度依存性にアポ
トーシスによる神経細胞死が増加してい
た。

軸索輸送障害と神経細胞死の関連につ
いて、アルツハイマー病では NGF の逆
行性軸索輸送障害の関与が指摘されてい
るが、今回の結果でも、対照群では成長
円錐から細胞体に至るまで軸索上に NGF
の分布を認めたのに対して、アルミニウ
ム投与群では内在性の NGF を核周囲に
認めたものの軸索上には分布を認めず、
アルミニウム投与群により逆行性軸索輸
送障害が生じている可能性が示唆された。

以上の事から、250 μ M のアルミニ
ウム・パルス投与で生じている神経細胞
死に関しましては、まず軸索輸送障害が

生じ、その結果逆行性輸送障害による神経栄養因子の欠乏を呈して、アポトーシスに至るという事も一因であると考えられた。

アルミニウムはアルツハイマー病の環境危険因子の一つとして考えられており、本研究で示したアルミニウムの毒性によるニューロフィラメントの分布異常と軸索輸送障害およびその結果生じるアポトーシスがアルツハイマー病の病態に関与している可能性が示唆された。

E. 結論

神経細胞の培養初期にアルミニウムをパルス曝露することにより、ニューロフィラメントの分布異常と軸索輸送障害が生じ、次いで神経細胞がアポトーシスに至る現象がみられた。これらのことから、アルミニウムの神経毒性のメカニズムの一部が明らかとなり、また、軸索輸送障害と神経細胞のアポトーシスに関連のあることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kashiwagi, Y., Nakamura, Y., Miyamae, Y., Hashimoto, R., Takeda, M. : Pulse exposure of cultured neurons to aluminum-maltol affected the axonal transport system. *Neurosci Lett*, 252(1): 5-8,1998

2) Nakamura, Y., Hashimoto, R., Kashiwagi, Y., Miyamae, Y., Shinosaki, K., Nishikawa, T., Hattori, H., Kudo, T., and Takeda,

M. : Abnormal distribution of neurofilament L in neurons with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 225(3): 201-204, 1997

3) Nakamura, Y., Hashimoto, R., Kashiwagi, Y., Wada, Y., Sakota, S., Miyamae, Y., Kudo, T., Takeda, M. : Casein kinase II is responsible for phosphorylation of NF-L at Ser-473. *FEBS Letters*, 455:83-86,1999

4) Nakamura Y, Hashimoto R, Kashiwagi Y, Aimoto S, Fukusho E, Matsumoto N, Kudo T, Takeda M : Major phosphorylation site (Ser⁵⁵) of neurofilament L by cyclic AMP-dependent protein kinase in rat primary neuronal culture. *J Neurochem* 74(3) ; 949-959, 2000

2. 学会発表

1) 第4回日本神経精神医学会 (東京) 平成11年5月12-13日

Kashiwagi, Y., Nakamura, Y., Takeda, M. Pulse exposure of cultured neurons to aluminum-maltol affected the axonal transport system.

脳 21, 2(4): 405-406, 1999

2) 第41回日本老年医学会 (京都) 平成11年6月16-18日

柏木雄次郎、中村 祐、武田雅俊 軸索形成初期におけるアルミニウムの軸索輸送への影響

日本老年医学会雑誌, 36:S132, 1999

3) 第18回日本痴呆学会 (熊本) 平成11年10月7-8日

柏木雄次郎、中村 祐、武田雅俊
軸索形成初期におけるアルミニウムの軸
索輸送への影響

Dementia Japan, 13(2):124,1999

アルミニウムとストレス応答に関する研究

—小胞体ストレスを中心に—

分担研究者：遠山正彌（大阪大学大学院医学系研究科 A-2 機能形態学）

研究協力者：今泉和則、片山泰一、佐藤直也、三好 耕

（大阪大学大学院医学系研究科 A-2 機能形態学）

研究要旨

培養細胞にアルミニウム刺激を行い、小胞体ストレス応答性に対する影響を検討した。神経芽細胞腫 SK-N-SH 細胞の培養液中に高濃度のアルミニウムを添加し小胞体分子シャペロン GRP78 の誘導を調べた。アルミニウムそのものは GRP78 の誘導に何ら影響を与えなかった。それに対し、アルミニウム添加後小胞体ストレス負荷を行うと、GRP78mRNA の発現誘導が障害された。それと同時に、アルミニウムを添加していない細胞よりも明らかに早く細胞死を引き起こした。従って、アルミニウムは GRP78mRNA の誘導機構に影響を与え、小胞体ストレスに対し脆弱にさせる効果を示すと考えられた。

キーワード：アルツハイマー病、アルミニウム、小胞体ストレス、GRP78

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) は神経細胞の顕著な脱落を伴う進行性の神経変性疾患の代表である。AD の一部は遺伝子変異のある家族性 AD (FAD) であるが、大多数は家族歴の無い孤発性 AD (SAD) である。いずれも脳内に沈着するアミロイドβ蛋白 (Aβ) からなる老人斑とタウ蛋白質の異常なリン酸化によっておこる神経原線維変化を特徴的な病理所見とする¹⁾。近年の分子遺伝学の進歩により、FAD の原因遺伝子が3種同定された。まず1991年に第21番染色体上のアミロイド前駆体蛋白 (APP) の変異が見い出され²⁾、その後、第14番染色体上のプレセニリン1 (PS1)³⁾および

第1番染色体上のプレセニリン2 (PS2)⁴⁾が同定された。この内、PS1が原因となるケースが最も多い。最近我々は変異PS1が小胞体ストレス応答性を低下させ、神経細胞死を誘発することを明らかにしてきた⁵⁾。SADではPS1遺伝子に変異は見い出されていないことから、別の機序でアルツハイマー病が発症することが予想される。

アルミニウムとAD発症との関連性についてはかなり古くから研究がされている。たとえば、アルミニウムの脳内投与によって神経原線維変化と類似した変性が生じること、あるいは脳内アルミニウム含量がAD患者では高いという報告⁶⁾など両者の関連性を指摘する研究成果も数多く報告

されている。しかし、その詳細な分子メカニズムに関しては現時点ではほとんど理解されておらず、因果関係についても決着がついていない。

本研究の目的は、細胞外から取り込まれたアルミニウムが変異 PS1 と同様な効果、すなわち小胞体ストレス応答性の低下を引き起こすのか否かを検討し、アルミニウムが SAD の発症に深く関わるかを考察することである。

B. 研究方法

1) 細胞培養とストレス負荷

ヒト神経芽細胞腫 SK-N-SH 細胞は、10%FCS を含む DMEM で培養した。小胞体ストレス誘発剤として、tunicamycin (Tm) を用いた。Tm は小胞体での蛋白質の糖鎖修飾を阻害することによって小胞体ストレスを誘発する。アルミニウムはマルトールとの混合液として用いた。本実験ではアルミニウム-マルトール混合液を 24 時間各濃度で処理したあと、Tm を 3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で 6 時間刺激した。陽性対照には変異 PS1 (A246E、 Δ エクソン 9) を構成的に発現する細胞を用いた。

2) 小胞体ストレス応答性の検討

細胞死アッセイ; 小胞体ストレス負荷後、培養液中に遊離する LDH 活性を指標に細胞死の程度を測定した。GRP78mRNA 発現レベル; 細胞刺激後、トータル RNA を抽出し、GRP78cDNA をプローブにノーザンブロッティングを行った。

C. 研究成果

1) 小胞体ストレス依存性の細胞死に対するアルミニウム添加の効果;

500 μM までの濃度ではアルミニウム-マルトール混合液を培養液中に添加しても、LDH 活性を上昇させるような細胞死効果はみとめられなかった。Tm を 3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で添加すると SK-N-SH 細胞は添加後約 30 時間ごろから死に始め、40 時間後には大多数の細胞が死滅した。あらかじめアルミニウム-マルトール混合液を Tm 刺激前に 24 時間に渡って処理し、その後 Tm 刺激を同様に行うと、細胞死の進行を明らかに促進した。

2) GRP78mRNA 発現誘導に対するアルミニウム添加の影響;

アルミニウム-マルトール混合液を培養液中に添加し、6 時間後に RNA を回収して GRP78mRNA の発現変化をノーザンブロッティングにより検討した。各濃度のアルミニウムとも GRP78mRNA 発現に対してなんら影響は与えなかった。すなわち、アルミニウムは単独では GRP78 の発現誘導には変化を与えないことが明らかとなった。一方、アルミニウム-マルトール混合液添加 24 時間目に Tm 刺激を行うと、GRP78mRNA の発現誘導はアルミニウム-マルトール混合液を処理しなかったものより減弱し、3 分の 1 程度の誘導にすぎなかった。

D. 考察

我々はこれまでに、PS1 変異体は小

胞体ストレス応答機構を負に制御し、分子シャペロン GRP78 の発現誘導を抑制することによって各種の細胞ストレスに対して感受性を増すことを明らかにしてきた⁵⁾。今回の研究結果から、アルミニウムも PS1 変異体と同様に GRP78 誘導機構に障害を与える可能性が強く示唆された。PS1 変異体による GRP78 誘導機構の障害は小胞体の膜上に存在するストレスセンサー Ire1 のリン酸化抑制に基づくことがすでに明らかにされている。本研究ではストレスセンサーに対するアルミニウムの効果については未解決であるが、アルミニウムがリン酸基に強く結合することから、Ire1 のリン酸化障害を起こす可能性は強い。今後、アルミニウムによる GRP78 誘導障害の分子メカニズムに関して詳細に解析していく必要がある。

E. 結論

本年度の検討で、アルミニウムが小胞体ストレス応答機構に障害を与える可能性が示された。また、アルミニウムによる神経細胞死はこのストレス応答機構の抑制に基づいて起こる可能性がある。アルツハイマー病でみられる神経細胞の変性およびアポトーシスに実際にアルミニウムによるストレス応答障害が関与しているか

が今後の課題であると思われる。

F. 引用文献

1. Selkoe, D. J.: Normal and abnormal biology of the beta-amyloid precursor protein. *Annu. Rev. Neurosci.* 17, 489-517, 1994.
2. Goate, A. et al.: Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349, 704-706, 1991.
3. Sherrington, R. et al.: Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375, 754-760, 1995.
4. Levy-Lahad et al.: Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 269, 973-977, 1995.
5. Katayama, T. et al.: Presenilin-1 mutation downregulates the signalling pathway of the unfolded protein response. *Nature Cell Biol.* 1, 479-484, 1999.
6. 川原正博他: アルミニウムとアルツハイマー病. *現代医療*, 24, 1769, 1992.

G. 論文および学会発表
なし。

アルミニウムの吸収・代謝・排泄機構のシステム科学的研究

— 日常生活における摂取・吸収・排泄について —

分担研究者： 飯塚舜介（鳥取大学医学部医療システム学講座）

研究協力者： 松島文子（鳥取女子短期大学）

疋田 純, 井上 仁

（鳥取大学医学部医療システム学講座）

食物からのアルミニウム摂取量を測定し、日本人の平均的食生活におけるアルミニウム1日摂取量を求めたところ4.2~5.9mgであった。また、尿中アルミニウム1日排泄量は12~24 μ gであった。アルミニウム含有量の多い食品の一つである海草のヒジキを摂取し、尿中排泄量を測定したところ、ヒジキ摂取群と対照群でアルミニウム排泄量に差は無かった。ヒジキのアルミニウムはpH2以下では遊離のアルミニウムイオンになることが²⁷Al-NMRスペクトルから明らかになったが、吸収されないことが分かった。また、市販されているアルミニウム含有鎮痛剤服用後の尿中アルミニウム排泄量は対照群に比べて有意に増加した。吸収率は極めて低いが、アルミニウムが吸収されていることが分かった。

キーワード：アルミニウム、摂取量、排泄量、ゼーマン補正原子吸光分析、ヒジキ、解熱鎮痛剤、²⁷Al-NMR

A. 研究目的

日常生活の上で、身近に接することの多いアルミニウムと健康との関わりをはっきりさせておくことは重要である。平均寿命は確実に伸びている。今まで人類が経験したことの無い長寿社会での健康管理において、アルミニウムは注意を要するかどうかに関心が高まっている。今から約30年前、透析治療中の患者で、透析液中のアル

ミニウムが体内に入り、脳に残留して痴呆症が現れた事が初めて報告された¹⁾。また1989年には飲料水中のアルミニウム濃度とアルツハイマー病の発症に関する疫学的調査が発表され大きな反響を呼んだ²⁾。

発端は特殊な例であったが、これらを契機に生体とアルミニウムについて多方面から研究されてきた。しかし、アルミニウムはアイソトープが簡単

に使えないため代謝についてよくわかっていないことが多い³⁾。また、日本人の日常生活、特に食生活に注目してのアルミニウムの摂取、吸収、排泄についてのデータはほとんど無い。吸収されたアルミニウムの一部は種々の組織に沈着することもあるが、殆ど尿中に排泄されることがわかっている。そこで、健康なボランティアに協力してもらい、1日蓄尿をすることによってアルミニウムの摂取、吸収、排泄という基本的な事柄について調べることにした。

B. 研究方法

1) アルミニウムの1日摂取量及び排泄量の測定

一日の朝昼夜3食全て、蔭膳方式で食事内容物を採取した。可食部のみをホモジナイザーで出来るだけ均一にし、その一部を採取して試料とした。試料に濃硝酸を加え、ヒートブロック上で加熱し湿式灰化法により有機物を分解したものを分析試料とした。器具はプラスチック製を用い、硝酸は超高純度(ワコー純薬製)のものを用いた。分析は日立偏光ゼーマン原子吸光分光光度計にチューブ型グラファイト炉を用いて検量線法により行った。アルミニウムの分析については以下同じ方法である。

2) ヒジキ摂取後のアルミニウムの1日排泄量の測定

学生のサークルの合宿(9名のボランティア)でヒジキの煮物を一品朝食の献立に加えてもらい、ヒジキ小鉢一杯を食べた場合と食べない場合の一

日尿中アルミニウム排泄量を測定した。早朝の第一尿は捨て、第二尿から蓄尿し、明朝の第一尿までを一日尿とした。尿量を計量し一部を採取して分析試料とした。ヒジキ浸漬液の²⁷Al-NMRはバリアン社製UNITY500スペクトロメーターを用い、共鳴周波数130.287MHzで測定した。

3) アルミニウム含有解熱鎮痛剤服用後のアルミニウム排泄量の測定

生理時に鎮痛剤を服用している短大女子学生にボランティア(15名)を依頼した。アルミニウム含有鎮痛剤服用群とアルミニウム非含有鎮痛剤服用群について、通常時と生理時の尿中アルミニウム排泄量を測定した。ボランティアは学生寮在住者で、鎮痛剤服用後24時間蓄尿をした。対照は生理が終わってから1週間以上経過したときの24時間蓄尿によって求めた。

C. 研究結果

1) 数回にわたる調査の結果、アルミニウムの1日平均摂取量は4.2~5.9mgであった。また、一日尿中排泄量は12~24 μ gの範囲であった。これらの結果から通常的生活において食物中のアルミニウムは腸管から吸収されているが、吸収率は低いことが確かめられた。

2) ヒジキ小鉢一杯から10mgのアルミニウムを摂取しているにもかかわらず、尿中アルミニウム排泄量は対照群と全く変らなかつた。ヒジキ中のアルミニウムは吸収されないことがわかつた。ヒジキ浸漬液のNMRを

種々の pH で測定したところ、中性付近では幅広い 2 本のシグナルであったが、pH 2 以下で遊離のアルミニウムイオンの鋭いシグナルとなった。この変化は可逆的であった。

3) アルミニウム含有鎮痛剤服用群とアルミニウム非含有鎮痛剤服用群について、通常時と生理時の尿中アルミニウム排泄量を測定したところ、アルミニウム含有鎮痛剤服用群にアルミニウムの排泄量の増加が観測された。

D. 考察

日常の食生活におけるアルミニウム摂取量を一日 3 回の全食物の分析から求めた。数回にわたる調査の結果、食品は随分異なると考えられるが、日本人も外国の報告と同程度のアルミニウムを摂取をしていることがわかった。また、一日尿中排泄量の測定結果から、通常的生活において食物中のアルミニウムは腸管から吸収され尿中に排泄されていることが確められた。見かけの吸収率は約 0.3% と推定された。

ヒジキ小鉢一杯から 10 mg (通常 1 日アルミニウム摂取量の倍の量) のアルミニウムを摂取しているにもかかわらず、尿中アルミニウム排泄量は対照群と全く変らなかった。アルミニウムが食物繊維等に結合しているため吸収されにくいものと考えられる。NMR 測定の結果からヒジキ中のアルミニウムは特殊な化合物としてではなく、イオンとして結合していることが分かった。また、一日尿中排泄量の分散が対照群と比べてヒジキ摂取群

で小さかった。ヒジキの食物繊維が食物中のアルミニウムと何らかの相互作用をしていることがうかがわれた。

通常時と生理時の尿中アルミニウム排泄量を比較する測定で、鎮痛剤に含まれるアルミニウムが吸収されていることが分かった。見かけの吸収率は制酸剤と比べて高かった⁴⁾。また、通常時のアルミニウムの排泄量の分散が大きかったが、アルミニウム含有鎮痛剤の服用者に一日排泄量の個人差が大きいことがうかがわれた。

今回の調査とこれまでの知見からアルミニウムはその存在状態によって著しく吸収率が異なることがわかった。吸収量を推定する上で、食品中のアルミニウム含有量あるいはアルミニウムの総摂取量にはあまり意味がない。共存物質の存在も吸収に大きく影響があると推察される。どのような化学種で結合状態のものをいくら摂取するかが吸収量を決定すると考えられる。これまで種々の食品中のアルミニウム含有量^{5,6)}、食品容器からのアルミニウムの溶出量、調理器具からのアルミニウムの溶出量などを測定してきた⁷⁾。これらの結果から、食物からのアルミニウムの摂取はある程度は避けようがない。いろいろな食品を食べれば必ずアルミニウムを摂取することになる。食物と一緒に摂取するアルミニウムはこれまで人類が適応してきた環境条件の範囲内のもので、健康に有害な作用をすることは考えられない。これに対し、医薬品で使用されるアルミニウム化合物に

ついては吸収率は非常に小さいが、人の健康状態や服用量によっては注意が必要かもしれない。

アルミニウムは両性元素であるため様々な化学種で存在することと、地球上に3番目に多い元素であるためいたるところにあり日常的に接していることが特徴である。脳や骨などの組織中にアルミニウムの蓄積が見られる疾病や、血液中のアルミニウム濃度が高値を示すことがある。健康者には問題はないと思われるが、器官が十分発達していない小児の場合、高齢で生体の機能が衰えてきた場合、腎臓に機能障害がある場合などではアルミニウムは有害な環境要因と成る場合があること、生体のアルミニウム代謝排泄は必須の機能であるという認識を持つことが重要であると考えられる。

E. 引用文献

1) Martyn CN, Baker DJP, Osmond C, et al. Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. *Lancet* 1:59-62, 1989.

2) Alfrey AC, LeGenddre GR,

Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Eng J Med* 294:184-188, 1976.

3) Baker ND, Day JP, Priest ND. Development of ^{26}Al accelerator mass spectrometry for aluminium absorption experiments in humans. *Nucl Instr Meth Phys Res B* 68

319-322, 1992.

4) Meshitsuka S, Inoue M: Urinary excretion of aluminum from antacid ingestion and estimation of its apparent biological half-time. *Trace Elem Elect* 15: 132-135, 1998.

5) 松島文子, 飯塚舜介, 能勢隆之: 茶葉及び茶浸出液中のアルミニウムおよびマンガン含有量. *日本衛生学雑誌* 48:864-872, 1993.

6) 松島文子, 飯塚舜介, 能勢隆之: 海藻中のアルミニウム含有量と調理による影響. *日本衛生学雑誌* 51:763-769, 1993.

7) 松島文子, 飯塚舜介, 船川一彦, 能勢隆之: 食器および調理器具からのアルミニウム, シリコンの溶出. *日本衛生学雑誌* 43:969-978, 1988.

アルミニウムの吸収・代謝・排泄機構のシステム科学的研究

— 日常生活における摂取・吸収・排泄について —

分担研究者： 飯塚舜介（鳥取大学医学部医療システム学講座）

研究協力者： 松島文子（鳥取女子短期大学）

疋田 純, 井上 仁

（鳥取大学医学部医療システム学講座）

食物からのアルミニウム摂取量を測定し、日本人の平均的食生活におけるアルミニウム1日摂取量を求めたところ4.2~5.9mgであった。また、尿中アルミニウム1日排泄量は12~24 μ gであった。アルミニウム含有量の多い食品の一つである海草のヒジキを摂取し、尿中排泄量を測定したところ、ヒジキ摂取群と対照群でアルミニウム排泄量に差は無かった。ヒジキのアルミニウムはpH2以下では遊離のアルミニウムイオンになることが²⁷Al-NMRスペクトルから明らかになったが、吸収されないことが分かった。また、市販されているアルミニウム含有鎮痛剤服用後の尿中アルミニウム排泄量は対照群に比べて有意に増加した。吸収率は極めて低いが、アルミニウムが吸収されていることが分かった。

キーワード：アルミニウム, 摂取量, 排泄量, ゼーマン補正原子吸光分析, ヒジキ, 解熱鎮痛剤, ²⁷Al-NMR

A. 研究目的

日常生活の上で、身近に接することの多いアルミニウムと健康との関わりをはっきりさせておくことは重要である。平均寿命は確実に伸びている。今まで人類が経験したことのない長寿社会での健康管理において、アルミニウムは注意を要するかどうかに関心が高まっている。今から約30年前、透析治療中の患者で、透析液中のアル

ミニウムが体内に入り、脳に残留して痴呆症が現れた事が初めて報告された¹⁾。また1989年には飲料水中のアルミニウム濃度とアルツハイマー病の発症に関する疫学的調査が発表され大きな反響を呼んだ²⁾。

発端は特殊な例であったが、これらを契機に生体とアルミニウムについて多方面から研究されてきた。しかし、アルミニウムはアイソトープが簡単

に使えないため代謝についてよくわかっていないことが多い³⁾。また、日本人の日常生活、特に食生活に注目してのアルミニウムの摂取、吸収、排泄についてのデータはほとんど無い。吸収されたアルミニウムの一部は種々の組織に沈着することもあるが、殆ど尿中に排泄されることがわかっている。そこで、健康なボランティアに協力してもらい、1日蓄尿をすることによってアルミニウムの摂取、吸収、排泄という基本的な事柄について調べることとした。

B. 研究方法

1) アルミニウムの1日摂取量及び排泄量の測定

一日の朝昼夜3食全て、蔭膳方式で食事内容物を採取した。可食部のみをホモジナイザーで出来るだけ均一にし、その一部を採取して試料とした。試料に濃硝酸を加え、ヒートブロック上で加熱し湿式灰化法により有機物を分解したものを分析試料とした。器具はプラスチック製を用い、硝酸は超高純度(ワコー純薬製)のものを用いた。分析は日立偏光ゼーマン原子吸光分光光度計にチューブ型グラファイト炉を用いて検量線法により行った。アルミニウムの分析については以下同じ方法である。

2) ヒジキ摂取後のアルミニウムの1日排泄量の測定

学生のサークルの合宿(9名のボランティア)でヒジキの煮物を一品朝食の献立に加えてもらい、ヒジキ小鉢一杯を食べた場合と食べない場合の一

日尿中アルミニウム排泄量を測定した。早朝の第一尿は捨て、第二尿から蓄尿し、明朝の第一尿までを一日尿とした。尿量を計量し一部を採取して分析試料とした。ヒジキ浸漬液の²⁷Al-NMRはバリアン社製UNITY500スペクトロメーターを用い、共鳴周波数130.287MHzで測定した。

3) アルミニウム含有解熱鎮痛剤服用後のアルミニウム排泄量の測定

生理時に鎮痛剤を服用している短大女子学生にボランティア(15名)を依頼した。アルミニウム含有鎮痛剤服用群とアルミニウム非含有鎮痛剤服用群について、通常時と生理時の尿中アルミニウム排泄量を測定した。ボランティアは学生寮在住者で、鎮痛剤服用後24時間蓄尿をした。対照は生理が終わってから1週間以上経過したときの24時間蓄尿によって求めた。

C. 研究結果

1) 数回にわたる調査の結果、アルミニウムの1日平均摂取量は4.2~5.9mgであった。また、一日尿中排泄量は12~24 μ gの範囲であった。これらの結果から通常の生活において食物中のアルミニウムは腸管から吸収されているが、吸収率は低いことが確かめられた。

2) ヒジキ小鉢一杯から10mgのアルミニウムを摂取しているにもかかわらず、尿中アルミニウム排泄量は対照群と全く変らなかつた。ヒジキ中のアルミニウムは吸収されないことがわかつた。ヒジキ浸漬液のNMRを

種々の pH で測定したところ、中性付近では幅広い 2 本のシグナルであったが、pH 2 以下で遊離のアルミニウムイオンの鋭いシグナルとなった。この変化は可逆的であった。

3) アルミニウム含有鎮痛剤服用群とアルミニウム非含有鎮痛剤服用群について、通常時と生理時の尿中アルミニウム排泄量を測定したところ、アルミニウム含有鎮痛剤服用群にアルミニウムの排泄量の増加が観測された。

D. 考察

日常の食生活におけるアルミニウム摂取量を一日 3 回の全食物の分析から求めた。数回にわたる調査の結果、食品は随分異なると考えられるが、日本人も外国の報告と同程度のアルミニウムを摂取をしていることがわかった。また、一日尿中排泄量の測定結果から、通常的生活において食物中のアルミニウムは腸管から吸収され尿中に排泄されていることが確められた。見かけの吸収率は約 0.3% と推定された。

ヒジキ小鉢一杯から 10 mg (通常 1 日アルミニウム摂取量の倍の量) のアルミニウムを摂取しているにもかかわらず、尿中アルミニウム排泄量は対照群と全く変らなかった。アルミニウムが食物繊維等に結合しているため吸収されにくいものと考えられる。NMR 測定の結果からヒジキ中のアルミニウムは特殊な化合物としてではなく、イオンとして結合していることが分かった。また、一日尿中排泄量の分散が対照群と比べてヒジキ摂取群

で小さかった。ヒジキの食物繊維が食物中のアルミニウムと何らかの相互作用をしていることがうかがわれた。

通常時と生理時の尿中アルミニウム排泄量を比較する測定で、鎮痛剤に含まれるアルミニウムが吸収されていることが分かった。見かけの吸収率は制酸剤と比べて高かった⁴⁾。また、通常時のアルミニウムの排泄量の分散が大きかったが、アルミニウム含有鎮痛剤の服用者に一日排泄量の個人差が大きいことがうかがわれた。

今回の調査とこれまでの知見からアルミニウムはその存在状態によって著しく吸収率が異なることがわかった。吸収量を推定する上で、食品中のアルミニウム含有量あるいはアルミニウムの総摂取量にはあまり意味がない。共存物質の存在も吸収に大きく影響があると推察される。どのような化学種で結合状態のものをいくら摂取するかが吸収量を決定すると考えられる。これまで種々の食品中のアルミニウム含有量^{5,6)}、食品容器からのアルミニウムの溶出量、調理器具からのアルミニウムの溶出量などを測定してきた⁷⁾。これらの結果から、食物からのアルミニウムの摂取はある程度は避けようがない。いろいろな食品を食べれば必ずアルミニウムを摂取することになる。食物と一緒に摂取するアルミニウムはこれまで人類が適応してきた環境条件の範囲内のもので、健康に有害な作用をすることは考えられない。これに対し、医薬品で使用されるアルミニウム化合物に

については吸収率は非常に小さいが、人の健康状態や服用量によっては注意が必要かもしれない。

アルミニウムは両性元素であるため様々な化学種で存在することと、地球上に3番目に多い元素であるためいたるところにあり日常的に接していることが特徴である。脳や骨などの組織中にアルミニウムの蓄積が見られる疾病や、血液中のアルミニウム濃度が高値を示すことがある。健康者には問題はないと思われるが、器官が十分発達していない小児の場合、高齢で生体の機能が衰えてきた場合、腎臓に機能障害がある場合などではアルミニウムは有害な環境要因と成る場合があること、生体のアルミニウム代謝排泄は必須の機能であるという認識を持つことが重要であると考えられる。

E. 引用文献

1) Martyn CN, Baker DJP, Osmond C, et al. Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. *Lancet* 1:59-62, 1989.

2) Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Eng J Med* 294:184-188, 1976.

3) Baker ND, Day JP, Priest ND. Development of ^{26}Al accelerator mass spectrometry for aluminium absorption experiments in humans. *Nucl Instr Meth Phys Res B* 68

319-322, 1992.

4) Meshitsuka S, Inoue M: Urinary excretion of aluminum from antacid ingestion and estimation of its apparent biological half-time. *Trace Elem Elect* 15: 132-135, 1998.

5) 松島文子, 飯塚舜介, 能勢隆之: 茶葉及び茶浸出液中のアルミニウムおよびマンガン含有量. *日本衛生学雑誌* 48:864-872, 1993.

6) 松島文子, 飯塚舜介, 能勢隆之: 海藻中のアルミニウム含有量と調理による影響. *日本衛生学雑誌* 51:763-769, 1993.

7) 松島文子, 飯塚舜介, 船川一彦, 能勢隆之: 食器および調理器具からのアルミニウム, シリコンの溶出. *日本衛生学雑誌* 43:969-978, 1988.

