

## モリブデンの毒性に関する研究※

第 1 報 モリブデン投与がラツテの発育，一般健康状態及び  
各種臓器に及ぼす影響について

青木 晋平・田畑 一良・山崎 敬志（畜産学研究）

Shinpei AOKI, Ichiro TABATA and keishi YAMAZAKI

Studies on the toxicity of Molybdenum. 1. The effect of orally administered molybdenum on the growth, physical condition and to several organs of rat.

### I. 緒 言

モリブデン（以下Moと記す）は、現在植物栄養上必須元素の一つに数えられ、微量元素として、高等植物及び或る種の微生物の代謝過程において、その存在が必要なものとして<sup>(12)</sup>最近、動物においても TOTTER<sup>(13)</sup>等が、Moはキサンテン酸化酵素の構成要素であることを確認し、この酵素が生理上必要な代謝過程に関与している限り、少くともMoは必須の役割を演ずるものと見做しうることを明かにした。一方、Moの過剰摂取が動物にとつて有害であることも、多数の研究者達によつて報告されている。即ち、牛のMo中毒に関しては、イギリスにおいて1938年 FERGUSON<sup>(9)</sup>等がはじめてその実態を明らかにして以来、アメリカ、オーストラリアの諸研究者達によつて多くの報告がなされており、本邦においても林の報告がある。私達も、本県能義郡の一部においてそれらしいものを発見し、その研究結果の概要については既に報告した<sup>(1)(2)(3)</sup>。Moの毒性については、牛以外の動物についても、種々の点から検討が行われているが、中毒の結果生ずる諸病徴の発生機序については、未だ十分な解明がなされていない。私達は、これら不明機序解明のための基礎的実験として、ラツテに対するMo投与試験を行い、各種の生理機構に及ぼす影響を調べているが、現在までに若干の知見が得られたので報告する。

本報告を行うに当たり、臓器の病理組織学的検索について種々御教示を給つた松江赤十字病院本田博士、国立島根療養所黒田博士に対し深甚の謝意を表する。

### II. 材料及び方法

1. 材料 供試ラツテは生後69日の雌雄各々2匹宛計4匹である。投与モリブデンはモリブデン酸ソーダ ( $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) を用いた。病理組織標本に用いた臓器は肝臓、腎臓、脾臓、睪丸の4種である。
2. 方法 試験区は対照区とMo投与区とに分け、夫々の区に、同腹で体重もなるべも斉一な雌雄各々1匹宛を配した。試験期間は1955年6月7日から同年8月6日までの60日間である。Moは、モリブデン酸ソーダを蒸溜水に1cc中Mo 20mgを含有する割合に溶かし、注射器を用いて径口投与した。投与量は日量体重100g当り20mgである。飼料は、対照区、Mo投与区共に同一の基礎飼料（玉蜀黍60、大豆粕30、魚粉6、塩、コロイカル2の割合に混合したもの）を用い自由に採食させた。水は硝子の給水瓶により不断給水した。調査は、発育状態（毎日正午体重測定）、一般健康状態（食慾の有無、活力の有無、下痢の有無、被毛の状態を常時観察し異常の有無を記録）、組織の病理組織学的変状（試験終了後直ちに屠殺解剖し、前記諸臓器を10%ホルマリンで固定、以後常法によりパラフィン包埋を行い、厚さ10 $\mu$ の切片についてHaematoxylin-Eosin重染色を行い顕鏡）等について行つた。

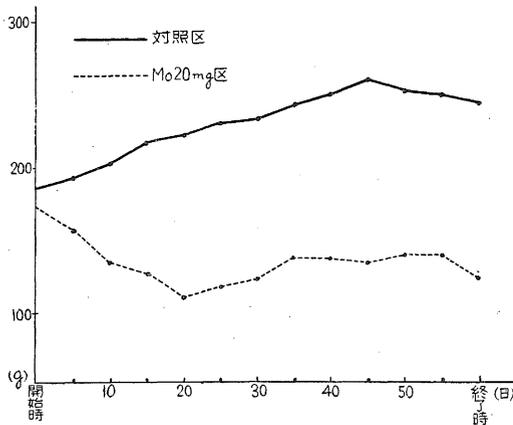
### III. 結果及び考察

#### 1. 発育及び一般健康状態に及ぼす影響

(1) 発育 試験期間中の体重の変化を各区の平均値で示せば次図の如くである。

※昭和31年度日本畜産学会関西支部会に発表

体重の変化



上図によれば、Mo投与区のラツテは、投与開始後急激に体重の減少を来し、20日目頃に最低値を示している。以後若干回復に向い、35日目頃からは体重の増減が少くなり、55日目頃から再び減少の傾向を示している。体重の發育がMo投与初期において著しく減少したことは、Moの毒性が比較的迅速に発現することを示している。Mo投与による体重の減少が、消化不良に起因していることは、牛等についても既に報告されている<sup>(5)</sup>ところであり、その機序については他の報告<sup>(1)</sup>で触れておいたが、剖見の結果、Mo投与ラツテの胃が対照のそれに比し著しく膨大化しており、明らかに異常拡張を示していたことから、Moが胃内消化の正常な運行を妨げたことにもよると考えられる。20日以後において少々回復の状態を示しているのは、牛の場合にもみられるように、この頃になると、Moの毒性に対する抵抗力が生ずることによるのではないかと考えられる。<sup>(5)</sup><sup>(11)</sup> Moの毒性に対する感受性は、若令のもの程大であると報告されている。本試験では、個体によつて感受性は多少異つており、開始時体重の大きかつたもの程体重減少の度が著しかつた。これはMo投与の絶体量が、体重の大きなもの程多かつたため、毒作用もそれに比例して大きかつたためであろう。性別による差異は特に認められなかつた。

(2) 一般健康状態。Mo投与開始後3日目頃から、各ラツテ共食慾不振、活力減退の兆候を示し始め、その後の推移は、大体重の変化と平行していた。40日目頃から、一部のものに、頭部、背部、尾部における脱毛が認められ、脱毛しなかつたものでも、終了時における被毛の状態は対照区のものに比して明らかに粗であり、全く光沢を欠いていた。下痢症状は、それ程著しくはなかつたが、投与初期及び末期に認められた。

Mo中毒症状としての脱毛現象は、既に諸氏により報告されているが、被毛、皮膚に及ぼす影響としては、こ

他に、被毛色の褪色、皮膚の肥厚等が知られている<sup>(5)</sup>。これらの現象は既報<sup>(1)</sup>の通り、銅欠乏症においても認められるものであるが、一方、甲状腺の機能加何にも関係があるといわれている。即ち、人間において、甲状腺の基礎代謝率と血清中の銅水準との間には幾らかの相関があるといわれており、<sup>(7)</sup> 私達の実験においても、Mo投与の結果、著しい脱毛現象を生じた家兎の甲状腺組織に、明瞭な細胞萎縮が認められている。要するに、被毛、皮膚の形成に重要なはたらきを有している銅が、これと拮抗関係にあるMoの過給により、その作用を抑圧され、その結果、甲状腺機能が低下するということになるのであろうし、これと関連して脱毛、被毛の粗悪化等の現象も生ずるものと思われる。下痢発生の機序については前項の事実以外には特に新しい知見は得られなかつた。

2. 臓器に及ぼす影響

(1) 臓器の重量。屠殺時の新鮮臓器の重量を示せば次表の如くである。

臓器の重量

臓器区別	肝臓	脾臓	腎臓	睪丸	子宮	屠殺時体重
対照区 ♂	12.0g (4.0)	0.65g (0.21)	2.1g (0.71)	7.2g (2.41)	g	298g
対照区 ♀	8.1 (4.5)	0.5 (0.27)	1.3 (0.72)		1.0 (0.55)	179
試験区 ♂	10.5 (7.3)	0.49 (0.34)	1.8 (1.25)	2.6 (1.82)		143
試験区 ♀	6.0 (5.2)	0.3 (0.26)	1.5 (1.30)		0.3 (0.26)	115

註 ( ) 内の数値は体重に対する割合(%)を示す。

上表によれば、各臓器重量の体重に対する割合は、肝臓・脾臓、腎臓では何れも対照区に比し投与区が大きくなつているが、睪丸、卵巣等では反対に小さくなつている。肝臓・脾臓、腎臓において、体重に対する割合が、投与区が大きくなつていることは、Mo投与の結果生じた異常代謝により、これらの臓器の負担が大きくなつたためとも考えられる。又、COMAR等が牛に対しradioisotop Mo<sup>99</sup>を投与し、その分布を調査した(48時間後)結果、肝臓が圧倒的に多く、腎臓、脾臓、の順になつており、これらの臓器は他のものに比し、何れも大きな数値を占めている。又、Mo等の重金属類は、新陳代謝の旺盛な組織に対しては特に毒作用が強いといわれており、これらのことが大きく関係しているものと思われる。睪丸、卵巣等の割合が小さいことは、Moの毒性によつて生じた栄養状態の悪化が、間接的にこのような結果をもたら

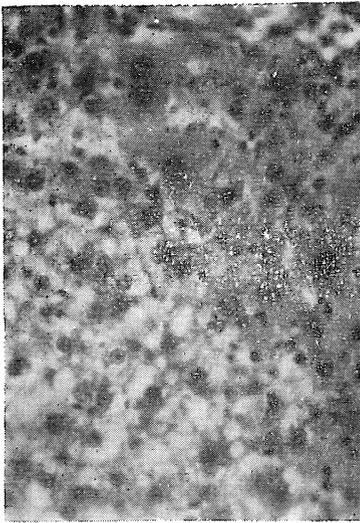


Fig. 1

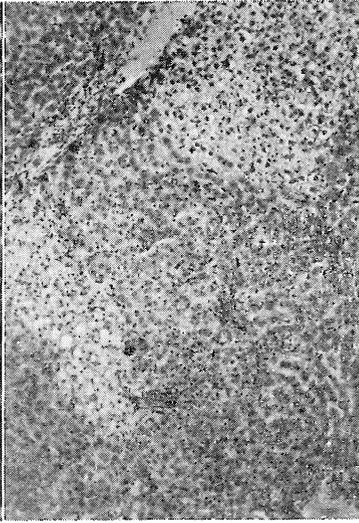


Fig. 2

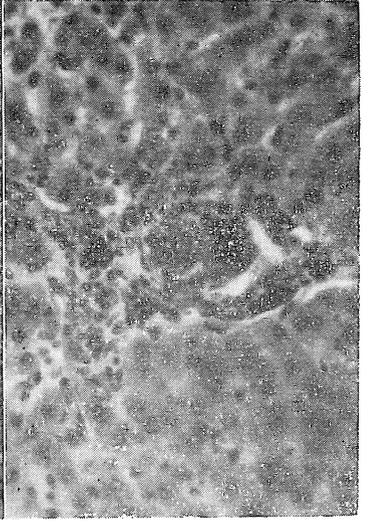


Fig. 3

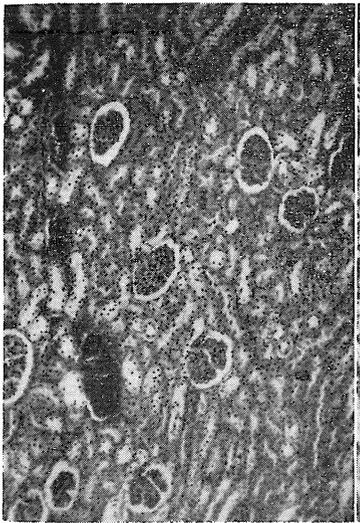


Fig. 4

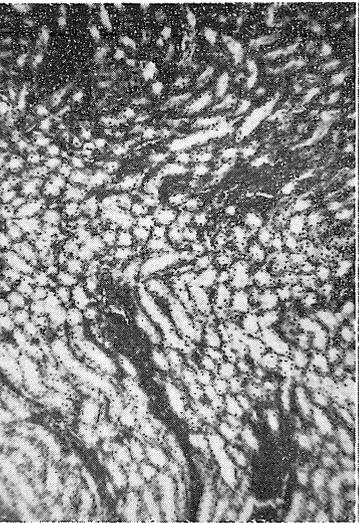


Fig. 5

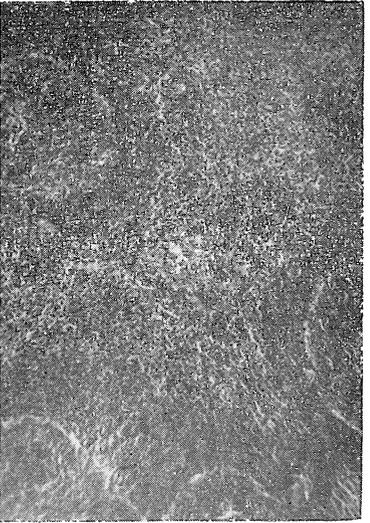


Fig. 6

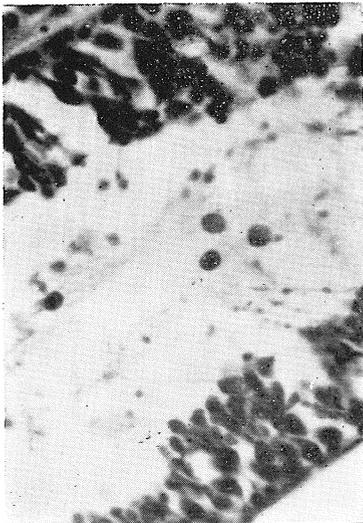


Fig. 7

#### 附 図 説 明

- |                               |       |
|-------------------------------|-------|
| Fig. 1 : 肝細胞の限局性壊死の状態         | × 400 |
| Fig. 2 : 肝細胞の退行性変成の状態         | × 100 |
| Fig. 3 : グリッソン氏鞘にみられる細胞浸潤の状態  | × 400 |
| Fig. 4 : ボーマン氏嚢にみられる充血の状態     | × 100 |
| Fig. 5 : 細尿管間隙内における充血の状態      | × 100 |
| Fig. 6 : 白色髄における細胞萎縮の状態       | × 100 |
| Fig. 7 : 睪丸内実質の空胞化と性細胞形成不良の状態 | × 400 |

したと同時に、これらの発育に直接関係のある内分泌器管の影響が考えられるが、この点については今後の究明にまちたい。

(2) 組織の病理学的所見。Mo投与区のものには、いずれも上記諸臓器に明瞭な病理組織学的変状が認められたのであるが、各臓器毎に共通にしかも顕著にあらわれていた変状について記載してみると次の如くである。

- (a) 肝臓。肝細胞の限局性壊死及び退行性変成、中心静脈周囲の鬱血、グリッソン氏鞘周囲の遊走細胞浸潤。
- (b) 脾臓。白色髄における細胞の萎縮、鬱血による結締組織の増殖、脾髄における淋巴細胞の不鮮明化。
- (c) 腎臓。ボーマン氏嚢内の充血、糸嚢体の水腫様変成、細尿管間隙及び皮質部における充血。
- (d) 睪丸。精細胞の変成的空胞、精細管の発育不良、精母細胞、精娘細胞、精子数の減少。

組織の病理学的変状は上記の如くであるが、これらの所見は、既に報告されている牛、モルモット等についてのそれと共通した点が多い。即ち、牛についても林の報告<sup>(9)</sup>にみられる通り、その主な所見は、各臓器の充血乃至水腫様変成や、血管周囲の結締組織における各種遊走細胞の浸潤等であり、又睪丸における所見も殆んど一致している。モルモットについては、LAWRENCE等<sup>(10)</sup>の報告があるが、脂肪染色による所見を除けば、各臓器に現われている変状の記載中に、特異なものはないようである。このような症状は、各種の中毒症状として一般に認められているところであつて、この場合も、Moの有する一次的毒性によつて、かかる結果を生じたものと思われる。

なお、これらの組織像の変状については、附図を参照されたい。

### Ⅲ. 要 約

Moの毒性を調べる目的で、60日間にわたり、ラッテに体重100g当り1日20mgのMo投与を行つたところ、次のような結果を得た。

1. 体重の減少は投与初期に著しく、中期においては抵抗性を有するようになるためか一時的な回復の状態を示すが、後期には再び漸減の傾向を示す。
2. 投与初期及び末期に下痢が認められ、末期には脱毛現象が認められた。
3. 病理組織学的変状の主なもの、肝臓、脾臓、腎臓等の諸臓器に、限局性壊死、充血、細胞浸潤などが認められ、睪丸では、性細胞の形成が著しく不良であつた。

### 引 用 文 献

- (1) 青木晋平・藤光正昭：鳥根農科大学研究報告 4 69-74, 1956.
- (2) 青木晋平・神田尚美：Ibid, 75-78, 1956.
- (3) 青木晋平・田畑一良：日本畜産学会関西支部会講演要旨, 1956.
- (4) 青木晋平・田畑一良・福田巧究：日本畜産学会春季大会講演要旨, 1957.
- (5) 林英夫：中国農業試験場報告. 2 (3), B (畜産関係), 109-134, 1956.
- (6) 林英夫：Ibid. 3 (1), B (畜産関係) (5) 199-214, 1956.
- (7) Cartwright, G.E.: Copper Metabolism. Johns Hopkins Press 1950.
- (8) Comar, O.L.: Copper Metabolism. Johns Hopkins Press 1950.
- (9) Ferguson, W. S., Lewis A.H. & Watson, S. J.: Nature, 141: 553, 1938.
- (10) Lawrence, T. F., Robert, C. D. Norman, E. S. & Pritchard, E. A.: Public Health Bulletin, No. 293: 1945.
- (11) Gray, L. F. & Ellis, C. H.: J. nutrition. 441-452, 1949.
- (12) Steinberg, R. A.: Copper Metabolism. Johns Hopkins Press: 1950.
- (13) Totter, J. R., Burnett, W. T., Monroe, R.A., Whitney, I.B., & Comar, C. L.: Science, 118: 555-556 1953.

### Summary

Twelve rats, 2 months of age, were administered molybdenum (20mg per 100 g B. W. per day) for 60 days in order to investigate its toxicity.

The results were as follows:

- (1) Body weight decreased remarkably in the early stage, kept constant condition in the middle, and tended to decrease again in the final stage.
- (2) There appeared scouring the early and final stages except in the middle and partial alopecia was recognized in the final stage.
- (3) The histological observations on the liver, kidney and spleen showed such common symptoms as necrosis, congestion and infiltration of cells in the various organs. Noticeable malformation of seminal cells was recognized in the testis.