

岡山医学会雑誌

第91巻 11,12合併号 (第1020, 1021号)

昭和54年12月30日発行

環境汚染物質(重金属など)の生体膜に対する作用

第 5 報

Cd投与ラットにおける肝、腎ミトコンドリアの 酸化的リン酸化反応及びMg投与の影響

岡山大学医学部公衆衛生学教室 (指導: 緒方正名教授)

長 谷 川 亨

(昭和54年10月17日受稿)

Key words: カドミウム, 肝及び腎ミトコンドリア
酸化的リン酸化, マグネシウム

緒 言

ヒトでのカドミウム急性中毒の主な型は職業性中毒の高濃度ヒューム曝露による急性呼吸器障害であり、肺浮腫が死因となる事が知られている¹⁾。乏尿を伴い腎皮質壊死が見られ、また、曝露が長びいた場合の胃潰瘍などの消化器障害を発症した例も報告されている¹⁾。

動物では多量のカドミウムによって起る内臓病変では、精巣の出血性壊死、次で腎、肝、脾などの実質細胞の変性壊死が生ずる¹⁾。しかしながら、急性中毒時における細胞及びその構成成分への作用については未だ不明の点が多い。著者は環境汚染物質(特に重金属類)の中毒作用の機序を解明する一環として、生体膜機能に対する作用を試験管内で検討してきた²⁾⁻⁶⁾。これらの成績によると、重金属類の生体作用に於いて、標的組織として生体膜傷害作用も考慮に入れる必要性がある事が示唆された。著者は、生体内量-反応関係を求めるために、体内投与量が明らかになる腹腔内投与方法を用いて、急性中毒時に

於ける肝、腎など実質細胞の機能障害の機序を解明するために、生体膜機能障害を検討してみた。即ち、カドミウム急性中毒時に於ける肝、腎ミトコンドリアの酸化的リン酸化反応が如何なる変化を示すかを検討してみた。

現在まで、急性⁷⁾、慢性⁸⁾の肝ミトコンドリア及び慢性⁹⁾の腎ミトコンドリアが傷害を受ける事は知られている。しかしながら、急性中毒時に於ける肝、腎ミトコンドリアに対するカドミウムの濃度依存性の傷害の報告は未だ行なわれていない。更に、亜鉛は生体内において、カドミウムによる肝ミトコンドリアの脱共役現象を抑制する報告はあるが⁹⁾、内在性に細胞内に比較的少量に存在するマグネシウムとの係りについては、試験管内及び生体内研究はまだなされていない。著者は試験管内実験でマグネシウムがカドミウムのK⁺遊出作用を抑制する事を報告した²⁾。

本実験ではカドミウム投与量を変化させて量-反応関係を明らかにすると共に、その際の肝、腎ミトコンドリアの機能変化を検討した。更に、マグネシウムの影響を、水銀投与を対照として検討を行った。

実験方法

1. 試薬 本実験に用いた試薬は全て試薬特級を用いた。カドミウムイオン (Cd^{2+}) は CdCl_2 (和光純薬) を用い、生理食塩水に $2\text{mg}/\text{ml}$ の溶液になるように調製した。水銀イオン (Hg^{2+}) は HgCl_2 (和光純薬) を用い Cd^{2+} 同様に調製した。

2. 動物 ドンリュウ系ラットの雄 (体重 $120\sim 160\text{g}$) を用いた。濃度依存性を検討するために、 $2.5\text{mg}/\text{kg}$ 、 $5.0\text{mg}/\text{kg}$ の Cd 投与群は各 4 例づつ、 $10.0\text{mg}/\text{kg}$ の投与群は 6 例づつ、対照群は 8 例づつを 1 群とした。また Mg^{2+} の効果を検討するためには、 Mg^{2+} 単独投与群 (これを対照群とした) 4 例、 Mg^{2+} 前投与及び Cd^{2+} 投与群 (これを実験群とした) 6 例づつ、更に Hg^{2+} 投与群 4 例、 Mg^{2+} 前投与及び Hg^{2+} 投与群 4 例づつに分けた。

次に経時の変化を検討するために、Cd 投与 2 時間群 4 例、4 時間群 4 例づつ分けた。

3. 投与方法 調製した Cd^{2+} 、 Hg^{2+} 溶液を腹腔内に投与し、2 時間、4 時間後にラットを断頭し、肝、腎を摘出し実験に供した。 Mg^{2+} の影響は MgCl_2 ($250\text{mg}/\text{kg}$) (生理食塩水溶液 $100\text{mg}/\text{ml}$) を腹腔内投与し、その後直ちに Cd^{2+} 、 Hg^{2+} 溶液を腹腔内に投与した。対照群には生理食塩水を投与した。

4. ミトコンドリアの分画 肝、腎ミトコンドリアは Hogeboom, Schneider の変法¹⁰⁾ により分画した。肝ミトコンドリアは 0.25M Sucrose, 4mM Tris-HCl buffer (pH7.4), 0.1mM EDTA で分画し、最終的に分離液より EDTA を除いた液に懸濁し、 0°C で保存、実験に供した。腎ミトコンドリアは 0.25M Sucrose, 4mM Tris-HCl buffer (pH7.4), 0.1mM EDTA, 0.1% Bovine Serum Albumin 液で分画し、最終的に分離液より EDTA を除いた液に懸濁した。

5. 酸化的リン酸化反応測定 反応液 0.15MKCl , 10mM Tris-HCl buffer (pH7.4), 2.5mM potassium-phosphate buffer (pH7.4) 中にミトコンドリアを添加し、sodium succinate 5mM , sodium ADP 0.3mM を添加しリン酸化呼吸を行なわせた。反応液中の溶存酸素は酸素電極 (給水化学) を用いて経時的に記録した。反応容量 3.5ml 、反応温度は 25°C で行なった。呼吸調節能 (RCI), ADP/O 比の算出は萩原¹¹⁾ の方法に準じた。

6. カドミウムの分析 肝、腎ミトコンドリアのカドミウム濃度分析に関しては、第 2 精巧社 SAS 727 型の原子吸光有炎分析器を使用した。

7. ミトコンドリアの蛋白濃度測定 ビューレット法により Bovine Serum Albumin を standard として検量線を作製しこれを用いて測定した。

実験結果

生体内実験が主であるが、説明が必要とするものについては 1 部試験管内実験を加えた。

1. Cd 投与量と肝、腎ミトコンドリア内 Cd 濃度及び酸化的リン酸化反応との関係

生体が Cd に曝露された際の著明な蓄積臓器及び標的臓器は肝、腎である事は既に知られている¹⁾。この際、Cd の臓器内濃度は投与方法、投与量及び投与後経過時間と共にかなり変動する¹²⁾。本実験ではミトコンドリア (以後、Mt. と略す) 内濃度と酸化的リン酸化反応との関係を明らかにするために、量一反応関係を明らかにする腹腔内投与方法を用いて投与し、2 時間後及び 4 時間後における肝、腎 Mt 内の Cd 濃度を分析してみた。その結果を [表 1] に示す。[表 1] より明らかな如く、肝、腎共に投与量に応じて Cd の Mt 内濃度が増大する事が認められた。また 4 時間後の Cd 濃度も 2 時間後のものと比較すると、特に肝 Mt で増大する事が認められた。

次に臓器比較では、肝 Mt が腎 Mt よりも著しく高い Cd 濃度を示した。即ち肝/腎の比率をみると、 $2.5\text{mg}/\text{kg}$ の時は約 7.0、 $5\text{mg}/\text{kg}$ の時は約 6.6、 $10\text{mg}/\text{kg}$ の時は約 6.0 の値を示し、腹腔内投与方法を用いた場合 Cd が肝に集中する傾向が認められた。この成績は Mitchell ら¹³⁾ の成績と矛盾しない。

b, Mt の酸化的リン酸化反応の影響

b₁, 生体内反応

Cd 濃度測定と同時に、その Mt の酸化的リン酸化反応も検討してみた。その結果を [表 1] [図 1] に示す。[表 1] から明らかな如く、肝 Mt は Cd 投与量の増加と共に呼吸調節能 (RCI) 及び ADP/O 比が減少し脱共役状態になっている事が認められた。

一方腎 Mt では RCI 及び ADP/O 比の低下は $2.5\text{mg}/\text{kg}$ から $10\text{mg}/\text{kg}$ の範囲では肝に比較して著明でなかった。

次に [表 1] の結果を基にして、各投与量に於ける肝、腎 Mt の障害度の比較を明らかにするために、横軸に投与量を取り、縦軸に RCI を指標にとり、対照を 100 とした場合の比率を示したのが [図 1] である。[図 1] の RCI の低下度の比較より明らかな如く、腎の方が肝よりも腹腔内投与では Mt の傷害度が高い事が認められた。

b₂, 試験管内実験。

Table 1 The effect of cadmium chloride given i.p. on the liver and kidney mitochondrial oxidative phosphorylation in vivo.

hours after injection		Dose of CdCl ₂ (mg/Kg of body weight) injected			
		Control	2.5	5.0	10
2	Liver RCI	6.36 ± 0.81	5.17 ± 0.36	4.18 ± 0.58	3.57 ± 0.92
	ADP/O	1.98 ± 0.09	1.78 ± 0.15	1.67 ± 0.11	1.62 ± 0.09
	Concentration of Cd	5.3 ± 7.5	52 ± 11	99 ± 14	173 ± 90
2	Kidney RCI	3.60 ± 0.29	2.58 ± 0.62	2.33 ± 0.40	2.31 ± 0.54
	ADP/O	1.66 ± 0.11	1.63 ± 0.07	1.56 ± 0.09	1.45 ± 0.10
	Concentration of Cd	trace	7.4 ± 5.2	15 ± 10	29 ± 21
4	Liver RCI			2.80 ± 0.37	
	ADP/O			0.80 ± 0.12	
	Concentration of Cd			200 ± 88	
4	Kidney RCI			2.10 ± 0.43	
	ADP/O			1.47 ± 0.11	
	Concentration of Cd			18 ± 12	

ng/mg protein

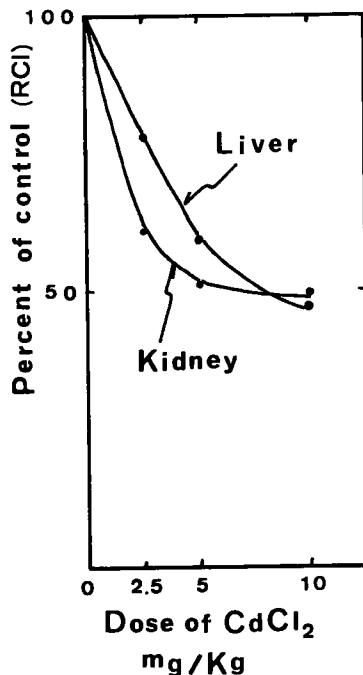


Fig. 1 Comparison of effect of cadmium on the liver and kidney mitochondria. Data was calculated from Table 1. 100 percent is denoted each control value of RCI.

生体内実験において、腎 Mt が肝 Mt よりも Cd の障害作用に対して感受性が高い事が示唆されたので、試験管内実験で確認を行なった。即ち分離正常肝、腎 Mt の RCI が 1 になる即ち完全脱共役を示す時の Cd 添加濃度を算出すると、肝 Mt で 6.3 ± 0.34 n moles/mg protein (n = 4)、腎 Mt で 1.5 ± 0.28 n moles/mg protein (n = 4) となり、明らかに腎 Mt は肝 Mt よりも低濃度の Cd で脱共役する事が認められ、感受性に相違がある事が認められた。

2. Cd 及び Hg 投与による Mt の脱共役現象に対する Mg 投の影響

a. Cd 投与の場合

a₁. 生体内実験

各種重金属の結合部位としては、一般に蛋白の S-H 基が知られているが、著者は前に試験管内の実験で Cd, Zn の膜結合部位には SH 基以外に Mg²⁺ 結合部位が関係している事を示唆する結果を得た²⁾。そこで本実験では生体内に於いて、Cd の脱共役作用を Mg が抑制するか否かを検討してみた。その結果を〔表 2〕に示す。〔表 2〕より明らかな如く、10mg/kg の Cd 投与による肝 Mt の脱共役現象は Mg²⁺ によりほぼ完全に抑制される事が認められた。またその際の Mt 内の Cd 濃度は 173ng/mg protein から 74 ng/mg protein に減少しているのが認められた。一方腎に於いては、肝でみられた Mg の効果が認められ

Table 2 The effect of magnesium chloride on the cadmium intoxication. Experimental conditions are described in methods, except that dose of cadmium chloride was 10mg/kg.

	Control	CdCl ₂	MgCl ₂ + CdCl ₂
Liver			
RCI	5.8±0.26	3.6±0.92	5.7±0.66
ADP/O	1.9±0.09	1.6±0.09	1.9±0.17
Concentration of Cd	5.3±7.5	173±90	74±37
Kidney			
RCI	3.6±0.27	2.3±0.54	2.3±0.47
ADP/O	1.8±0.08	1.5±0.10	1.5±0.16
Concentration of Cd	trace	29±21	36±13

* ng/mg protein

なかった。

a₂, 試験管内実験

生体内実験に於いて、肝 Mt, 腎 Mt に対する Mg²⁺ の影響に差が認められたので、試験管内実験で確認を行なった。即ち分離正常肝、腎 Mt を用いて実験を行なった。その結果を〔図 2〕に示す。〔図 2〕より明らかな如く、肝 Mt では Cd 添加で RCI=1.0

が Mg²⁺ 存在下では RCI=2.7, 一方腎では Cd 添加で RCI=1.0 (呼吸阻害を示した) が Mg²⁺ 存在下でも RCI=1.0 (呼吸阻害を示す) であった。即ち肝 Mt では Mg²⁺ の効果が著明であったが、腎 Mt では Mg²⁺ の効果が認められなかった。

b, Hg 投与の場合

Hg²⁺ は Cd²⁺ と異なり Mg²⁺ 結合部位は関係していない事は前報に述べた²⁾。本実験に於いても、Hg の急性中毒時に於ける標的臓器である腎¹⁴⁾の Mt の脱共役現象が Mg 前投与によって何ら影響を受けていない事が認められた。また肝でも Hg 投与により減少の傾向がみられた RCI が Mg によって何ら影響を受けていない事も認められた。(表 3 参照)

考 察

カドミウムの分布について;

Cd の臓器分布は Cd の投与方法、投与量及び投与時間と共にかなり変動する^{12), 15)}。また細胞内分布では、曝露の初期に於いては顆粒成分に多く上清中には少ないが、時間と共に可溶成分に Cd が分布し移行してゆく¹⁶⁾。今回の実験では量一反応関係が明らかに

Fig. 2 The vitro effect of magnesium chloride on the uncoupling action of cadmium ion for the liver and kidney mitochondria.

Liver mitochondria (1.99mg protein/ml) and kidney mitochondria (0.83mg protein/ml) were incubated in a reaction mixture containing 0.15 M KCl, 10mM Tris-Cl buffer (pH 7.5), 2.5 mM potassium phosphate buffer (pH 7.5), 5 mM sodium succinate and 0.3mM ADP at 25°C. Reaction volume was 3.5ml. A: control, B: CdCl₂ (10 μM), C: MgCl₂ (3 mM) + CdCl₂ (10 μM), D: MgCl₂ (3 mM).

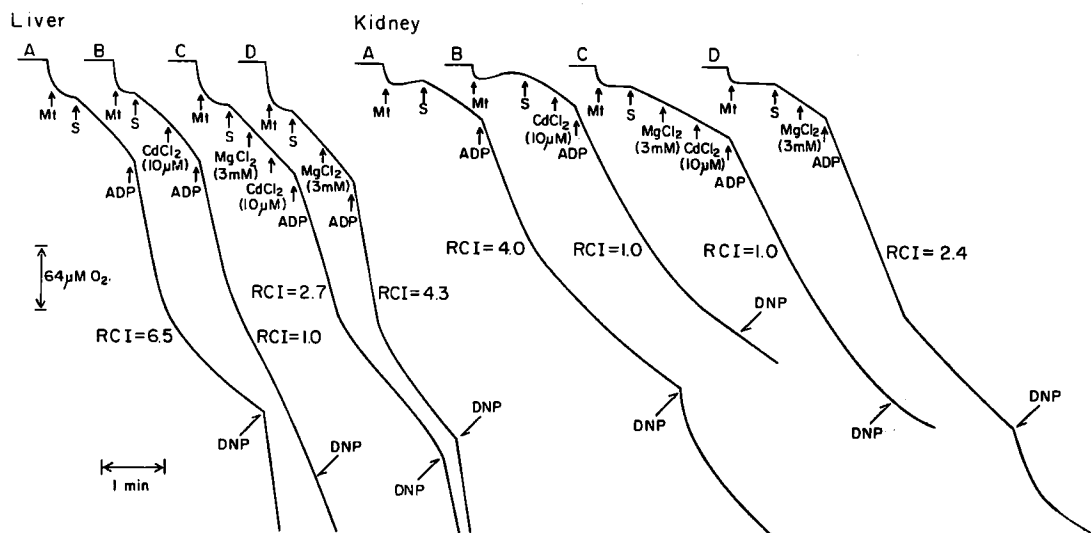


Table 3 The effect of magnesium chloride on the mercury intoxication. Experimental conditions are described in methods, except that dose of mercury chloride was 10mg/kg.

	Control	HgCl ₂	MgCl ₂ + HgCl ₂
Liver			
RCI	5.8 ± 0.26	5.2 ± 0.42	5.1 ± 0.41
ADP/O	1.9 ± 0.09	1.7 ± 0.11	1.7 ± 0.12
Kidney			
RCI	3.6 ± 0.27	2.7 ± 0.17	2.8 ± 0.36
ADP/O	1.8 ± 0.08	1.7 ± 0.04	1.6 ± 0.06

なる腹腔内投与方法を用いて、投与後2時間及び4時間に於ける肝、腎 Mt 内 Cd 濃度を分析した。その結果（表1参照）2時間、4時間値いずれも肝 Mt 内濃度が腎 Mt のそれよりも著明に高く、Cd の急性中毒時の標的臓器が肝である事¹⁷⁾と一致した。また4時間までは Mt 内濃度は特に肝の方が上昇するのが認められた。

量一応関係及び肝、腎 Mt の Cd に対する感受性について；

Southerd, J ら⁷⁾は 5 mg/kg の Cd をラットに尾静脈投与し、4時間後に於ける肝、腎 Mt の P/O 比の変化を測定している。それによると、肝 Mt の方が腎 Mt よりも毒性が強く発現している。本実験に於いては、Southerd, J らと同様な濃度の Cd を腹腔内投与し2時間後の肝、腎 Mt の RCI, ADP/O 比を測定した。その結果は、肝、腎 Mt 両方共に RCI, ADP/O 比が低下しているのが認められ、ADP/O 比の変化に注目すると、肝、腎 Mt の障害度の傾向は Southerd らの結果と同様な傾向を示した。但し肝 Mt の ADP/O 比の低下は Southerd らの結果と比較すると少ないが、腹腔内投与4時間後の肝 Mt の ADP/O 比を測定すると、Southerd らの結果と一致した。しかし Southerd らの実験は1点濃度で量一応関係についてはふれていない。

一方 RCI の変動と Cd 投与量との関係を検討すると（図1参照）腎 Mt の方が肝 Mt よりも、阻害率がたかい事が認められ、この点について、井上ら¹⁸⁾は、試験管内実験に於いて、腎 Mt の方が肝 Mt よりも各種重金属の K⁺ 遊出作用に対し感受性が高いと示唆している。著者は、呼吸調節能の Cd の試験管内実験の結果、腎 Mt は肝 Mt より感受性が高い事を認めた。この事実は新知見であり興味もたれる。従って腎 Mt が肝 Mt よりも低い Cd 濃度で RCI の

低下率が高いのは、両者の感受性の差と思われる。また表1に示す如く、腎 Mt に於いて RCI と Mt 内 Cd 濃度とが平行しない。これは肝 Mt と腎 Mt の Cd 輸送機構が一部異なる事を示唆している。事実、Gmaj, P¹⁹⁾らによると、腎皮質の Mt は Ca²⁺ 輸送に Mt 外膜に存在する Mg²⁺-ATPase 系も関与している可能性を指摘している。それ故、腎 Mt は Cd²⁺ をその様な Ca²⁺ の輸送系を利用する事により、Mt の酸化的リン酸化反応のエネルギーを消費せずに、即ち脱共役している時でも Mt 内に Cd²⁺ を取り込んでいる可能性も否定できず、この点は今後検討の予定である。なおメタルチオネインが Cd の毒性を抑制する事²⁰⁾、また肝の方が腎よりメタルチオネインの濃度が高い事²¹⁾が報告され、肝及び腎 Mt の脱共役度との関連が注目される。

Cd 投与に対する Mg²⁺ の影響について。

Cd の毒性は亜鉛、セレンウム¹⁷⁾、コバルト、マンガ、ニッケル²²⁾等の金属によってある程度抑制される事が知られている。Mt の酸化的リン酸化反応に関しては、Sporn⁸⁾らが亜鉛、マンガ・ニッケルが Cd の脱共役作用を抑制する事を報告している。著者は、試験管内に於いて Mg²⁺ が Cd²⁺ の K⁺ 遊出を抑制する事を報告した²⁾。今回は生体内実験に於いて Mg²⁺ の効果を検討した。その結果は〔表2〕、〔表3〕に示す如く、① Mg は Cd の肝 Mt に対する脱共役作用を抑制する事、腎 Mt に対しては抑制効果がない事、② Hg の脱共役作用に対しては肝、腎いずれにも Mg の効果が認められない事は新知見であり、①、②の点より、Cd の結合部位は SH 基以外にも他の結合部位等が関与している事が、試験管内²⁾、生体内実験より示唆された。

生体内で Mg が肝の Mt の Cd による RCI 低下に対し、抑制効果を示す理由には2つの点が考えられる。その1つは Mg²⁺-ATPase に対する保護作用である。腎においては、Mg²⁺-ATPase 活性が高い事¹⁹⁾が認められているので、Mg²⁺ 投与により、腎 Mt の Mg²⁺-ATPase 活性の上昇を起す事により RCI の低下をきたし、Cd に対する抑制効果がみられない。肝 Mt は Mg²⁺-ATPase 活性が比較的低いために Mg の効果がみられると推定される。もう一方は、肝 Mt の Cd 濃度を減少させる事により抑制効果を示すものと考えられる。以上の成績より、生体内及び試験管内に於ける Cd の作用を Mg が抑制する事を新たに見出した。

Cd の生体障害特に細胞障害に関しては、Mg 等の

生体必須金属との係りが大きく関係している事が示唆され、今後この点に関して検討する予定である。

結 論

Cdの急性中毒を肝、腎ミトコンドリアの酸化的リン酸化能の変化を指標に検討した。

1. 肝、腎ミトコンドリアはCdの投与により脱共役を示し、肝ミトコンドリアは濃度依存性を示したが、腎の場合はそれ程著明でなかった。Cdに対する腎ミトコンドリアが肝ミトコンドリアよりも感受性が高い事に関しては、試験管内の成績と平衡した。
2. MgCl₂の前投与によりCdの脱共役作用が肝ではほぼ完全に抑制されたが、腎ではMg²⁺の効果は認められなかった。

3. HgCl₂の脱共役作用はMgCl₂の前投与でも、肝及び腎両方でほとんど影響を受けなかった。
4. 試験管内実験に於いて、肝ミトコンドリアに対するCdの脱共役作用をMg²⁺が抑制したが、腎ミトコンドリアに対してはMg²⁺の抑制効果はみられなかった。
5. 生体内肝及び腎ミトコンドリアに対するMgの効果に対し若し考察を加えた。

謝 辞

本論文を作製するにあたって、多大なる御指導及び御校閲をたまわった恩師緒方正名教授に心より謝辞を申し上げます。またカドミウムの分析にあたって御援助頂いた環境保健センターの森田啓次郎氏に謝辞を申し上げます。

文 献

1. 河合清之：「カドミウム中毒」pp935-92-942, トキシコロジー, 編集, 浦口健二, 上野芳夫, 北川晴雄, 粕谷豊, 酒井文徳. 地人書院. 東京. 1978.
2. 長谷川亨：環境汚染物質（重金属など）の生体膜に対する作用, 第1報, 各種重金属イオンのミトコンドリア膜に対する作用, 特にK⁺区画性について, 岡山医学会雑誌, 89, 1487-1494, 1977.
3. 長谷川亨：環境汚染物質（重金属など）の生体膜に対する作用, 等2報, 各種有機水銀の生体膜に対する作用, 特にK⁺区画性について, 岡山医学会雑誌, 89, 1495-1500, 1977.
4. 長谷川亨, 野上祐作, 緒方正名, 環境汚染物質（重金属など）の生体膜に対する作用, 第3報, カドミウムとルテニウムレッドの相互作用特にミトコンドリアの酸化的リン酸化反応について, 岡山医学会雑誌, 89, 1501-1505, 1977.
5. 長谷川亨：環境汚染物質（重金属など）の生体膜に対する作用, 第4報, カドミウムによるミトコンドリアのK⁺遊出作用及びカドミウムのミトコンドリア膜への結合に対するルテニウムレッドの作用, 岡山医学会雑誌, 89, 1507-1510, 1977.
6. Ogate, M., Hasegawa, T., Yamazaki, Y. and Nogami, Y.: Effect of cadmium on changes in concentration of adenine nucleotides induced by mitochondria. *Acta Med. Okayama* 32, 87-392, 1978.
7. Southard, J., Nitisewojo, P. and Green, D.E.: Mercurial toxicity and the perturbation of the mitochondrial control system. *Fed. Proc.* 33, 2147-2153, 1974.
8. Sporn, A., Dinu, I. and Stoenscu, L.: Influence of cadmium administration on carbohydrate and cellular energetic metabolism in rat liver. *Rev. Roum. Biochim.* 7, 299-304, 1970.
9. Nishizumi, M.: Electron microscopic study of cadmium nephrotoxicity in the rat. *Arch. Environ. Health* 24, 215-221, 1972.
10. Utsumi, K.: Relation between mitochondrial swelling induced by inorganic phosphate and accumulation of p32 in mitochondrial Pi fraction. *Acta Med. Okayama* 17, 258-271, 1963.
11. Hagihara, B.: Techniques for the application of polarography to mitochondrial respiration. *Biochim. Biophys. Acta* 46, 134-142, 1961.
12. Miller, William Jack, Blackmon, D.M. and Martin, Y.G.: Cadmium-109 absorption, excretion, and tissue distribution following single tracer oral and intravenous doses in young goats. *J. Dairy Sci.* 51,

- 1836-9, 1968.
13. Perry, H. Mitchell, Jr. and Erlanger, M.: Hypertension and tissue metal levels after intraperitoneal cadmium, mercury, and zinc. *Am. J. Physiol.* **220**, 808-11, 1971.
 14. Friberg, L., and Vostal, J.: *Mercury in the Environment*. CPC press Cleveland, 1972.
 15. Nomiyama, K., Sugata, Y., Nomiyama, H. and Yamamoto, A.: Dose-response relationship for cadmium. In *Effects and Dose-Response Relationship of Toxic Metals*, ed. G.F. Nordberg, Elsevier scientific publishing Co. Amsterdam-Oxford-New York pp380-5, 1976.
 16. Kapoor, N.K., Agarwala, S.C. and Kar, A.B.: The distribution and retention of cadmium in subcellular fractions of rat liver. *Ann. Biochem. Exp. Med.* **21**, 51-4, 1961.
 17. Friberg, L., Piscator M. and Nordberg, G. *Cadmium in the Environment*. CPC press. Cleveland, 1971.
 18. 井上豊治, 熊城一男, 池田己喜子, 長尾寛, 緒方正名, 石田立夫. : ミトコンドリアのエネルギー転換反応とK⁺区画性に対する重金属類の作用. 岡山県衛生研究所年報**22**, 61-67, 1975.
 19. Gmaj, P., Nowicka, C. and Angielski, S.: Oligomycin-insensitive ATPase and calcium transport in the rat kidney cortex mitochondria. *Fed Eur. Biochem. Soc Lett.* **47**, 76-80, 1974.
 20. Probst, G.S., Bousquet, W.F. and Miya, T.S.: Correlation of hepatic metallothionein concentrations with acute cadmium toxicity in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **39**, 61-9, 1977.
 21. Probst, G.S., Bousquet, W.F. and Miya, T.S.: Kinetics of cadmium-induced hepatic and renal metallothionein synthesis in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **39**, 51-60, 1977.
 22. Sporn, A., Dinu, I., Stoenescu, L. and Cirstea, A.: Beitrage zur Ermittlung der Wechselwirkungen zwischen Cadmium und Zink. *Nahrung* **13**, 461-467, 1969.

**Oxidative phosphorylation of rat liver and kidney mitochondria
after Cd intoxication and the preventive effect of Mg**

Tohoru HASEGAWA

Department of Public Health, Okayama University Medical School

(Director : Prof. M. Ogata)

Experimental acute intoxication from cadmium chloride in the rat was studied with specific reference to change in the activity of mitochondrial oxidative phosphorylation in the liver and kidney. Various concentrations of cadmium chloride (2.5, 5.0, 10.0 mg/Kg) were given by intraperitoneal injection. Two hours after cadmium injection, the activity of liver and kidney mitochondrial oxidative phosphorylation had decreased, suggesting that cadmium uncoupled oxidative phosphorylation in liver and kidney mitochondria. A dose response relationship of cadmium uncoupling was observed in liver mitochondria, but was not observed in kidney mitochondria indicating that kidney mitochondria were more sensitive to cadmium than liver mitochondria were. A single injection of 250 mg/Kg of magnesium chloride prevented the uncoupling action of cadmium in liver mitochondria but not in kidney mitochondria. Magnesium did not prevent the uncoupling action of mercury chloride in liver or kidney mitochondria. The preventive action of magnesium chloride was evident in *in vitro* liver mitochondria but not in *in vitro* kidney mitochondria. The effect of magnesium on cadmium action was discussed.