

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

最新医学 (1990.04) 45巻4号:638～643.

ストレスと微量元素

伊藤俊弘, 斎藤和雄

ストレスと微量元素

伊藤俊弘^{*1} 斎藤和雄^{*2}

要 約

生体内で亜鉛と銅は必須微量元素として、酵素を含む多くの蛋白質の機能発現に関与し、その濃度は生体中ではほぼ恒常的に保たれている。微量元素の生体内分布は細菌感染や炎症を含む種々のストレスにより代謝の影響を受け変化する。ストレスにより血漿亜鉛濃度は減少し、銅濃度は増加する。生体内における亜鉛と銅の代謝にはそれぞれメタロチオネインとセルロプラスミンが密接に関与しているが、ストレスにおけるこれら金属結合蛋白質の特性が明確になるにつれ、ストレスに対する亜鉛や銅を含む微量元素の役割が注目されるようになってきた。

はじめに

ストレスが種々の疾病の誘因として注目されるようになり、ストレスのメカニズムを明らかにすることが以前にも増して重要な課題になってきた。生体は情動的、身体的あるいは種々の環境ストレスにより、中枢神経系をはじめとして自律神経系、内分泌系および免疫系に様々な反応を引き起こし、物質代謝も変化する。生体内微量元素も、これらの反応に応じて変化することが考えられる。本稿では、微量元素、とりわけ亜鉛 (Zn) と銅 (Cu) について、主として身体的ストレスにおける微量元素の変動とその意義について論述したい。

1. ストレスと亜鉛

生体内で Zn は、多くの因子によって代謝制御が行われ、恒常性を維持しようとすることが示されている¹⁾。飢餓や感染症あるいは様々な身体的ストレスによって生体内 Zn の分布が変

化する²⁾。ヒトや実験動物を用いた研究では多くの場合、血漿 Zn 濃度はストレスにより低下し、肝細胞質中の Zn 濃度は上昇する。これはストレスにより肝臓でメタロチオネイン (MT) が合成されることによる。MT は Zn, Cu, カドミウム (Cd) および水銀 (Hg) など金属の投与により肝臓や腎臓で合成されるが、通常は肝臓の MT が主として Zn と結合していると考えられている³⁾。すなわち、MT の合成に Zn が必須であるため、血漿 Zn は肝臓へ取り込まれる。

MT の合成に関与する因子をあげると、表 1 に示すごとくである。ストレスによる MT の合成にはグルココルチコイド、カテコールアミン、インターロイキン 1 (IL-1) およびグルカゴンなどが関与すると考えられている⁴⁾が、グルココルチコイドはむしろ MT の合成に抑制的に作用するとの報告もある⁴⁾。IL-1 は、細菌感染や炎症、あるいは激しい運動によってマクロファージなどの食細胞から放出され、グルカゴンやグルココルチコイドの分布を促すとされている⁵⁾⁶⁾。

2. ストレスと亜鉛メタロチオネイン

ある種のストレス、例えば四塩化炭素の投与

*1 北海道大学大学院 環境科学研究科
社会環境学専攻衛生学講座

*2 北海道大学医学部 衛生学講座 教授

キーワード: ストレス, 亜鉛, 銅,
メタロチオネイン, セルロプラスミン

表1 メタロチオネインの合成を誘導する因子

| 生理的因子 | 実験的因子 |
|---------|------------|
| 断食 | 菌体内毒素 |
| 感染 | グルココルチコイド |
| 身体的ストレス | グルカゴン |
| 炎症 | インターロイキン-1 |
| 開腹 | カテコールアミン |
| X線照射 | プロゲステロン |
| 高酸素状態 | エストロゲン |
| | ストレプトゾトシン |
| | インターフェロン |
| | 四塩化炭素 |
| | クロロホルム |
| | イソプロパノール |
| | デキストラン |
| | カラゲニン |
| | エタノール |
| | エチオニン |
| | アルキル化剤 |

(文献¹⁷⁾より引用)

によって肝臓に高濃度の過酸化脂質が発生し、細胞に傷害を与えることが知られているが、このとき同時に MT の合成も行われる。

Shiraishi ら⁷は、X線照射、高濃度の酸素暴露、四塩化炭素投与などのストレスにより肝臓における MT の合成が有意に増加することから、MT が過酸化脂質に対し抑制的に作用することを示唆した。また、Thornalley と Vašák⁸は ESR-スペクトロメトリーを用いて、MT が xanthine-xanthine oxidase による酸化反応によって生じた活性酸素 ($\cdot\text{OH}$, O_2^- など) を消去することを明らかにし、その作用機序としてラジカルと MT 分子の SH 基との反応が関係することを示唆した。さらに、肝臓には活性酸素代謝関連酵素としてスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) が多く存在するが、Aono ら⁹は、X線照射したラットの肝臓で MT の合成とともに SOD の活性が増加することを確認している。

3. ストレス潰瘍と亜鉛

ストレスによって胃に潰瘍性病変が発生することはよく知られており、その発生機序に関して多くの実験的ならびに臨床的研究が行われてきた。胃における潰瘍の発生に対して、Zn は抑制的に作用することが Zn 化合物の投与により明らかにされているが、Cho ら¹⁰は、ラットに Zn 欠乏を起こさせると胃酸ならびにペプシンの分泌が亢進することを認め、さらに潰瘍の発生が拘束ストレスのみならず非ストレス下においても有意に増大し、Zn が潰瘍の発生に対し予防的に作用することを示した。一方、Mimura ら¹¹は、ラットを浸水負荷および HCl-エタノール投与によって発生させた潰瘍が MT の投与で効果的に抑制されることを示し、しかも MT の Zn 含有量と同量の Zn 投与では潰瘍の発生に対する抑制効果はみられなかったことを報告している。Escobar ら¹²は、Zn 化合物である zincacexamate ($\text{CH}_3\text{CONH}(\text{CH}_2)_5\text{COO})_2$ Zn が潰瘍を抑えることを示しているが、ストレスに対する Zn 化合物の ED_{50} 値は 85mg/kg (Zn 量で 13.3mg/kg) であり、Mimura らが行った MT の 2.5mg/kg (同 0.5mg/kg) に比較して非常に多い。Zn が潰瘍の発生を抑制する作用機序は明らかでないが、Zn 化合物投与による潰瘍の抑制は、Zn によって合成される MT に負うところが大きいのかも知れない。

4. ストレスと銅

血漿中 Zn 濃度がストレスで低下するのに対し、Cu 濃度は反対に上昇するとの報告が多い。これは、ストレスによって血漿中にセルロプラスミン (CP) が放出されることによる。血漿中の Cu は、大部分 (90~95%) が CP と強く結合しており、残りがアルブミンおよび遊離のアミノ酸とキレートを形成している²⁾。CP は、肝臓で合成される Cu 蛋白質であるが、血漿中では担体として Cu の輸送を行い、体内の各臓器に Cu を供給している。CP が acute-phase 蛋白として細菌感染や炎症性疾患で増加するこ

表2 血漿セルロプラスミン濃度を上昇させる因子

| 生理的因子 | 実験的因子 |
|---------|--------------------------|
| 癌 | ACTH |
| 慢性炎症性疾患 | 銅 |
| 成長, 発達 | 菌体内毒素 |
| 運動 | アドレナリン |
| 妊娠 | エストロゲン |
| | グルココルチコイド |
| | 炎症誘発物質 (カラゲニン, テレピン油) |
| | インターロイキン-1 |
| | レチノイン酸 |
| | 亜鉛 |

(文献²⁾より引用)

とは早くから知られているが、運動や拘束、浸水負荷などの身体的ストレスでも増加することが、多くの実験から明らかにされている。

血漿 CP 濃度を上昇させる因子としては、表2に示すごとくである。

一般に、生体に強い刺激が加わると中枢神経系を介して脳下垂体—副腎系ならびに交感神経系の活動が高まり、血漿中のアドレナリンやグルココルチコイドなどの濃度が上昇することはすでによく知られている。CP の増加は、このような生体に対する強い刺激によって肝細胞内での合成と、血流への放出が高まるためと考えられる。

細菌感染や炎症性疾患では、このほかに免疫系が関与し、マクロファージおよび顆粒球から IL-1 が分泌される。IL-1 は血漿 Zn 濃度の減少に関与することが考えられるが、IL-1 はほかにも血漿鉄濃度を減少させる。すなわち、Cannon と Klueger⁹⁾ は、運動負荷後のヒト血漿をラットに与えると、体温上昇と血漿中の Zn および鉄濃度の低下がみられ、これは運動負荷後に生ずる IL-1 によることを示した。また、運動負荷を行うと血漿 Cu 濃度の上昇がみられる¹³⁾が、この反応にも IL-1 が関与することを示唆している²⁾。さらに、Barber と Cousins¹⁴⁾ は、CP のオキシダーゼ活性が IL-1 により上

昇することを確認し、しかも Cu 欠乏では IL-1 により CP が合成されるにもかかわらず CP のオキシダーゼ活性上昇がみられないことから、IL-1 による CP の合成が Cu の存在に関係なく起こることを報告している。

5. ストレスとセルロプラスミン

ストレスにより肝臓から血漿へ CP が放出されることの意義は明らかにされていない。Goldstein ら¹⁵⁾は、CP が O₂⁻などの活性酸素に対して抗酸化作用の有することを報告した。CP の生物学的特性の一つとして酸化酵素(フェロオキシダーゼ)活性があり、ポリアミンやフェノール類の酸化、さらに Fe²⁺ から Fe³⁺ への酸化を行うことが知られているが、CP の抗酸化作用は Fe²⁺ から Fe³⁺ になる過程で生じる O₂⁻を消去し、生体膜の脂質過酸化やそれによる細胞の傷害を防ぐものであり、この反応には血漿中のトランスフェリンおよびラクトフェリンが関係している¹⁶⁾。Bannister ら¹⁷⁾は、この CP の抗酸化作用の強さが SOD のそれに比較してかなり弱いことを報告しているが、SOD は通常細胞内に存在しており、血漿中では CP とトランスフェリンが主要な抗酸化蛋白質とされている¹⁶⁾。すなわち、ストレスによる血漿中 CP の増加が、主としてストレスによって発生した血液中のラジカルの消去に関係すると考えられることから、CP に抗酸化作用のあることが見いだされたことは、今後ストレスにおける CP の意義を明確にすることが重要であることを示唆していると考えられる。

おわりに

ストレスによる Zn および Cu の代謝変化をまとめると図1に示すごとくであり、生体内の各因子により肝における MT の合成と血漿への CP の放出が促進される。Zn および Cu は、MT の合成および CP の機能発現にそれぞれ必須であることから、ストレスに対するこれら微量元素の役割が、MT あるいは CP を通して生体防御機構に重要な関わりを持っていると考え

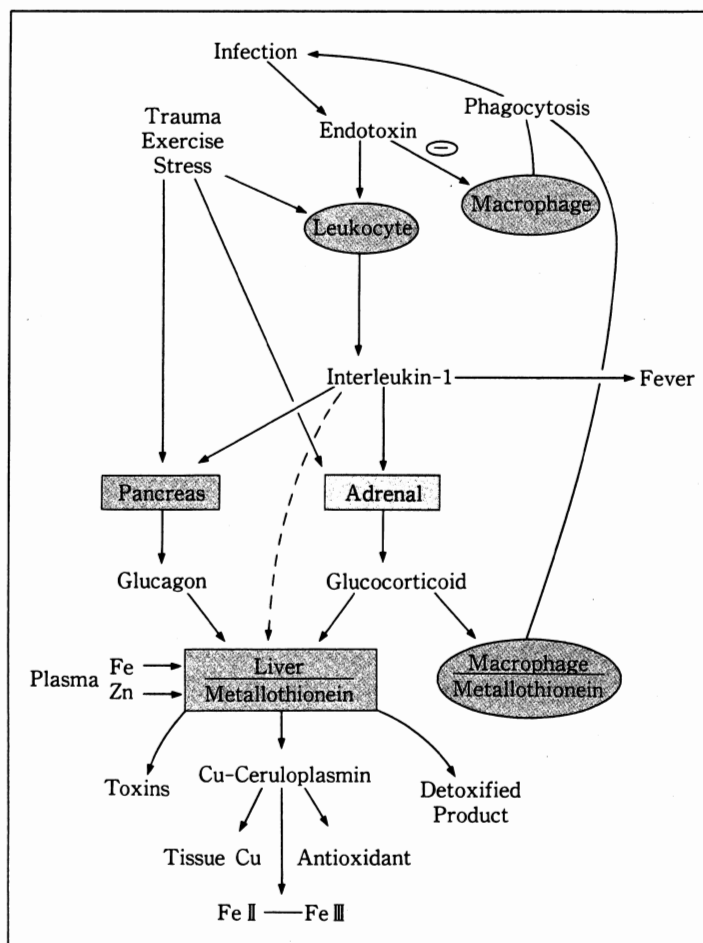


図1 ストレスによる血漿中、肝臓での亜鉛および銅代謝 (文献²⁾より引用)

られる。

細菌感染や炎症性疾患を含む身体的ストレスに関しては、ストレスと生体内微量元素の変動との関係がかなり明らかにされてきているが、不安や恐怖などの精神的因子や人間関係のもつれ、ストレスの社会経済的因子など生体内微量元素との関係については、未だ十分な知見が得られていない。

虚血性心疾患や消化器潰瘍などの疾病の誘因としてストレスが注目され、ストレスに対する関心が高まりつつある現在、精神的、社会的ストレスへの対応がより重要な課題になってきている。生体内における微量元素の機能もストレスと密接に関係していることがしだいに明らか

になりつつある。最近、ZnやCuのほかにも、例えば運動負荷でクロムの排泄量がトレーニング群で低下するなど、興味ある報告もある¹⁹⁾。

ストレスと微量元素との関係については、今後多くの解明すべき問題を含んでいるが、微量元素がストレスの指標やストレス性疾患の予防にも役立つようになるかも知れない。

文 献

- 1) Cousins RJ: Toward a molecular understanding of zinc metabolism. Clin Physiol Biochem 4: 20-30, 1986.
- 2) Cousins RJ: Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin.

- Physiol Rev **65**: 238-309, 1985.
- 3) Cousins RJ: Metallothionein-aspects related to copper and zinc metabolism. *J Inherited Metab Dis* **6** (Suppl 1): 15-21, 1983.
 - 4) Hidalgo J, Giralt M, et al: Physiological role of glucocorticoids on rat serum and liver metallothionein in basal and stress conditions. *Am J Physiol* **254**: E71-E78, 1988.
 - 5) Cannon JG, Klueger MJ: Endogenous pyrogen activity in human plasma after exercise. *Science* **220**: 617-619, 1983.
 - 6) Disilvestro RA, Cousins RJ: Glucocorticoid independent mediation of interleukin-1 induced changes in serum zinc and liver metallothionein levels. *Life Sci* **35**: 2113-2118, 1984.
 - 7) Shiraishi N, Aono K, Utsumi K: Increased metallothionein content in rat liver induced by irradiation and exposure to high oxygen tension. *Radiat Res* **95**: 298-302, 1983.
 - 8) Thornalley PJ, Vařák M: Possible role for metallothionein in protection against radiation-induced oxidative stress. Kinetics and mechanism of its reaction with superoxide and hydroxy radicals. *Biochim Biophys Acta* **827**: 36-44, 1985.
 - 9) 青野 要: X線照射によるラット肝メタロチオネインの誘導. *岡山医学会誌* **93**: 1083-1090, 1981.
 - 10) Cho CH, Fong LYY, et al: Zinc deficiency: Its role in gastric secretion and stress-induced gastric ulceration in rats. *Pharmacol Biochem Behav* **26**: 293-297, 1987.
 - 11) Mimura T, Tsujikawa K, et al: Suppression of gastric ulcer induced by intravenously administered metallothionein-II. *Biochem Biophys Res Commun* **151**: 725-729, 1988.
 - 12) Escolar J, Camarasa C, et al: Antiulcer activity of zinc acexamate in different experimental models. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **9**: 423-427, 1987.
 - 13) Dowdy RP, Dohm GJ: Effect of training and exercise on serum ceruloplasmin in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* **139**: 489-491, 1972.
 - 14) Barber EF, Cousins RJ: Interleukin-1-stimulated induction of ceruloplasmin synthesis in normal and copper-deficient rat. *J Nutr* **118**: 375-381, 1988.
 - 15) Goldstein IM, Kaplan HS, et al: Ceruloplasmin: a scavenger of superoxide anion radicals. *J Biol Chem* **254**: 4040-4045, 1979.
 - 16) 中野 稔: セルロプラスミン. 蛋白質・核酸・酵素 **33**: 2927-2933, 1988.
 - 17) Bannister JV, Bannister WH, et al: Does caeruloplasmin dismutate superoxide? no. *FBES Lett* **118**: 127-129, 1980.
 - 18) Bremner I: Nutritional and Physiological significance of metallothionein. *Experientia (Suppl)* **52**: 81-107, 1987.
 - 19) Anderson RA, Bryden NA, et al: Exercise effects on chromium excretion of trained and untrained men consuming a constant diet. *J Appl Physiol* **64**: 249-252, 1988.

Stress and Trace Elements

Toshihiro Itoh¹, Kazuo Saito²

¹ Department of Hygiene and Preventive Medicine,
Hokkaido University Graduate School of Environmental Science

² Department of Hygiene and Preventive Medicine,
Hokkaido University School of Medicine

Summary

Zinc and copper levels in the body are regulated by a homeostatic mechanism, and the distribution of these elements changes during starvation, physiological and inflammatory stress, and infection. Increase in plasma copper concentration and reduction in plasma zinc concentration are brought on by the synthesis of metallothionein in the liver and

by the secretion of ceruloplasmin. These proteins play an important role in the mechanism of defense against stress. Metallothionein in the liver alters enzyme activity and membrane stability. Elevated concentration of ceruloplasmin in the plasma is associated with increase in ferroxidase activity, transport of copper to the tissues, and properties of antioxidants in the serum.

Key words : Ceruloplasmin, Copper, Metallothionein, Stress, Zinc