

〔総説〕 金化合物の生理作用と生体内における挙動

小松啓子, 片山（須川）洋子

physiological function and behavior of gold compounds

KEIKO KOMATSU and YOHKO SUGAWA-KATAYAMA

目次

序論

1. Au化合物の生理作用と副作用

- (1) リューマチ治療薬としてのAu化合物
- (2) リューマチ様関節炎におけるコラーゲン線維とAu化合物
- (3) リューマチ様関節炎におけるリゾソーム酵素とAu化合物
- (4) Au化合物と免疫機構

2. Au化合物の生体内における挙動

- (1) 血中のAu濃度の消長
- (2) Auの存在形態
- (3) Auは細網内皮系の組織に蓄積されやすい
- (4) Auの肝臓における挙動

結語

文献

summary

Au（金，Gold）は、地殻中にわずか0.002ppm存在する重金属であるが、鉱石中に高濃度に存在し、かつ化学的に安定な元素なので、人類はこれを利用して生活に役立ててきた。

医学領域におけるAuの利用は、紀元前、中国で始まったと記録されている。¹⁾²⁾

西欧では、1890年コッホが試験管の中で結核菌の発育を阻止することを発見したのが始まりである³⁾。その後、結核や梅毒などの治療にもAu化合物が使えるかも知れないと考えられ、いろいろな試みがなされ、今日に至っている。

現代におけるAuの医療的利用は二種に大別される。その一つは放射性金属Auコロイドを内部照射源として

利用するものであり、その二はAu（金）化合物をリューマチ患者に対しての抗炎症剤とするものである。

近年、我国においても、リューマチとして分類される疾患が増える傾向にあるが、この症候群の病因は未だに確定されていない。そこで著者らは、リューマチ様関節炎に効果のあるAu化合物の生理作用を追求することによってリューマチ様関節炎の疾病像をいくらかでも理解できるであろうと考え、本稿では、まずAu化合物とリューマチ様関節炎との関連に重点をおいて、次いでAu化合物自体の生体内挙動について多くの研究成果を紹介した。

とくに、Au化合物の挙動については著者らの最近の研究成果を中心にまとめた。

1. Au化合物の生理作用と副作用

(1) リューマチ治療薬としてのAu化合物

リューマチ様関節炎Rheumatoid arthritisは全身の結合組織の炎症性の疾患の一つで、とくに手指、手首、膝関節などがおこされやすく、慢性に進行する。最初は

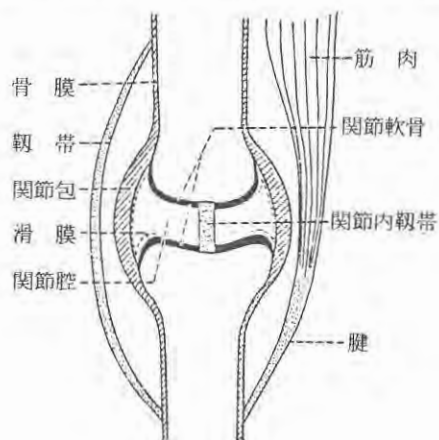


Fig.1 関節の構造

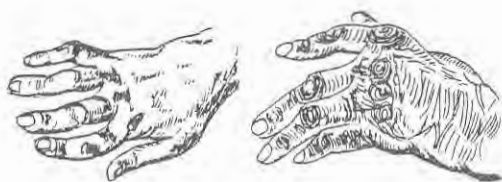


Fig.2 手指関節の変形

関節 (Fig 1) が腫れる。滑膜と関節包に炎症がおき、充血、浮腫、フィブリンの析出、細胞の浸潤がみられ、滑液の量が増して濁ってくる。このような症状をくり返しているうちに、滑膜は肥厚して、ついに滑膜由来の肉芽組織 (パンススという) が軟骨にまで侵入してくる。軟骨が傷害されると関節面に骨が露出し、関節は強直して、変形し、ついにはまったく動かなくなる (Fig 2)。また、周囲の靭帯や腱ももろくなってくと亜脱臼をおこしたりする。当初、リウマチは結核菌が原因であると考えられていたため、リウマチの治療剤として Au 化合物が試用され、その有効性が報告された。1927年 K. Landelによるものである⁴⁾。次いで、1929年 Forestier⁵⁾⁶⁾によって、リウマチ様関節炎の薬として、Au 化合物が利用され、以来臨床的に普及しはじめた。しかし、リウマチの患者に Au 化合物を多量投与した場合、腎機能の障害をはじめ、発疹、皮膚炎、肝機能の障害、再生不良性貧血などの副作用のみられることが当時すでに臨床的に示されていた⁷⁾⁸⁾⁹⁾。

薬の効果を評価する適確な方法が十分に発達していなかった当時では、このような Au 化合物の効力やまたは副作用について適確に評価することは非常に困難であったと思われる。

1960年 European Rheumatoid Council (ヨーロッパリウマチ協議会) が Au-thiomalate (金チオマレイン酸)、Au-thioglucose (金チオグルコース)、Au-thiosulfate (金チオ硫酸) などの非経口的投与がリウマチ様関節炎に効果的であると報告¹⁰⁾¹¹⁾して以来、再び Au 化合物による治療が注目されるようになった。なおリウマチ様関節炎の治療には、(1) Au 化合物 (金剤) の他に (2) 副腎皮質ステロイド、(3) 非ステロイド性抗炎症剤 (アスピリン、フェニルブタゾンなど)、(4) クロロキン、(5) D-ペニシラミンなどが知られている。これらのうち各種の Au 化合物を Table 1 に示した¹²⁾。

Au 化合物は明らかにリウマチ様関節炎の進行を遅らせ、骨の侵食を治癒するという効果を持ち、これはステロイド系のリウマチ治療薬とは異なるものである。しかも、連続的な投薬によって、その効果があらわれてくるという特徴がある³⁾⁴⁾⁵⁾。

さて、初期に問題になった副作用については、患者のアレルギー体質や特異体質などとの関連で、単純には扱えない¹⁶⁾。その後、薬物の投与方法が改善され、薬の純度が良くなり、しかも副作用の発現が早い時期に判断できるようになったことなどに加えて、医療の全般的な進歩とともに、副作用が原因となって死亡するに至るといふ例はむしろ減少している¹⁷⁾。たとえば、1976年に Au 化合物の一つ、経口投与できる Auranofin (Table 1) が開発されてから、従来の非経口的投与による副作用の問題は解消されつつある¹⁸⁾¹⁹⁾。

以上のように、リウマチ様関節炎の治療法として、Au 化合物を投与することが長年にわたって一定の臨床的効果をあげてきた。にもかかわらず、依然として Au 化合物の生体内における作用機序については未だに不明な点が多く残されている。

(2) リウマチ様関節炎におけるコラーゲン線維と Au 化合物
健康な人の関節は、平滑な関節軟骨におおわれており、関節腔の中には潤滑油の役目をする滑液が封入されている。リウマチ様関節炎においては、滑液組織が炎症をおこし、ついには関節軟骨の糜爛がおこるために関節内で摩擦が生じやすくなっている。そのため、動かすと非常に痛みを感じて、さらに関節の機能がだんだんと衰えてくる。関節に炎症のおこる原因については明らかにされていないが、免疫反応や細菌感染、あるいはその両者が関与している可能性が考えられている²⁰⁾。

軟骨はコラーゲン (collagen) タンパク質や糖タンパク質から構成されて細胞間物質 (matrix) の中に埋った特殊な細胞、滑液細胞 (synovial cell) から成っている。活性状態にある滑液細胞は、結合組織の構成成分の代謝回転に重要な役割をしている。リウマチ様関節炎では、軟骨の細胞間物質の成分の崩壊が進行している²⁰⁾。

1965年、M. Adamら Au 化合物とコラーゲンとの関係についての研究を報告した。生体内では Au-thiosulfate (金チオ硫酸) は、コラーゲン線維と結合し、チオ硫酸基はコラーゲンの活性基とおきかわって隣接するコラーゲンが Au を介して交叉するという。この結合はコラーゲンの酵素作用に対する抵抗力を増し、免疫的に抗原部位を包みこんでしまうために、コラーゲンに対する自己抗体の形成が減少する。その結果、関節の腫脹 (はれ) が軽減されるのであろうと説明されている。[Table 2]²¹⁾²²⁾²³⁾

また、Goldberg²⁴⁾ は、培養した滑液細胞において、Au-thiomalate (金マレイン酸) の投与とプロリン (コラーゲンの成分) のとりこみとの関係について研究した。Au-thiomalate の投与量を増すと、培養細胞へのプロリンのとりこみが増加し、生成するコラーゲンの組成が変

Table 1. BIOLOGICALLY ACTIVE GOLD COMPOUNDS

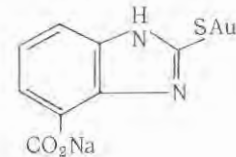
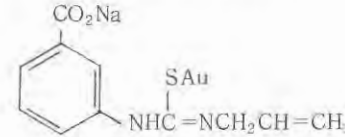
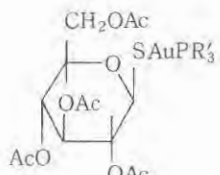
Generic name	Trade names	% Au	Formula
Gold sodium thiomalate disodium aurothiomalate	Myochrysin, Myocrisin, Tauredon	50.5	$\left[\begin{array}{c} \text{CO}_2 \text{ Na} \\ \\ \text{AuSCH}_2 \text{ CO}_2 \text{ Na} \end{array} \right]_n$
Gold thioglucose, aurothioglucose	Solganal	50.3	$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{HO} - \text{C} - \text{O} - \text{SAu} \\ \\ \text{HO} \end{array} \right]_n$
Gold thioglycoanilid, aurothioglycolanilid	Lauron	54.2	$\text{PhNHCOC}_2\text{SAu}$
Gold sodium thiosulphate, aurothiosulphate sodium	Sanochrysin, Sanocrisin, Aurothion, Crisalbine, Solfocrisol, Thiochrysin	40.2	$\text{Na}_3 \text{Au} (\text{S}_2\text{O}_3)_2$
Calcium aurothioglycolate	Myoral	64.1	$(\text{AuSCH}_2\text{CO}_2)_2\text{Ca}$
Sodium 2-aurothiobenzimidazole-4-carboxylate, aurothiol	Triphal	47.8	
Gold sodium 3-thio-2-propanol-1-sulphonate, sodium 3-aurothio-2-hydroxypropene-sulphonate	Allochrysin	52.9	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{AuSCH}_2 \text{CHCH}_2 \text{SO}_3\text{Na} \end{array}$
Sodium auroallylthiourea-mbenzoate	Lopion	43.4	
S-Triethylphosphine gold 2,3,4,6,-tetra-O-acetyl-1-thio-β-D-glycopyranoside	Auranofin (AF) (SK&FD-39162) Ridaura	29.1	
Chloro (triethylphosphine) gold	SK&F 36914	56.2	Et_3PAuCl

Table 2. Shrinkage temperature (Ts) of rat tail tendon collagen (in phosphate buffer at pH 7.0, I = 0.0125)

Sample	Ts
Controls	54.2 °C
Treated in vivo with gold thiosulphate for 4 weeks	61.1
Treated in vitro with gold thiosulphate	54.9
Treated in vitro with H ₂ O ₂	53.4
Treated in vitro with gold thiosulphate and H ₂ O ₂	64.3

化したと報告している。[Fig 3]

(3)リウマチ様関節炎におけるリソソーム酵素とAu化合物

リウマチ様関節炎の患者では関節の滑液中にリソソーム酵素が健康な人よりも増加していることが知られている。この増加したリソソーム酵素が軟骨部位を攻撃し、その結果、組織が崩壊されるに至るものと考えられている。Au化合物はリソソーム系の酵素機能とリソソーム膜の安定性に直接関与しているのかも知れない。²⁰⁾

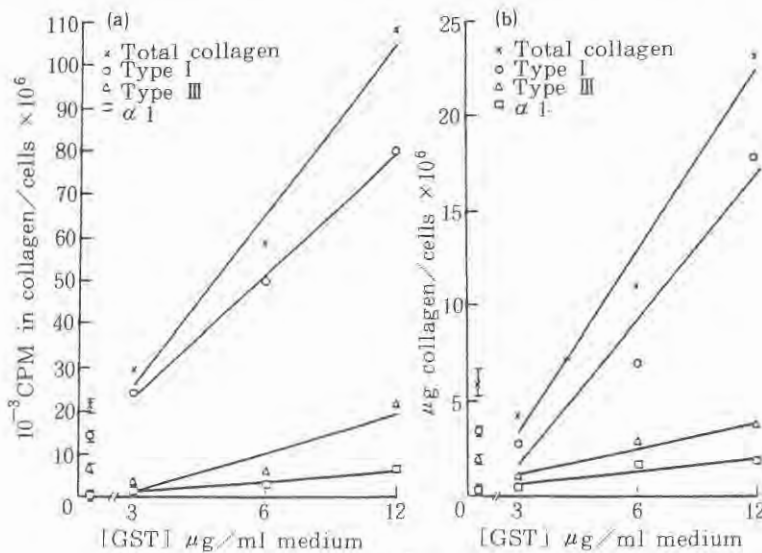


Fig. 3. Effects of GST* on total collagen and collagen types based on measurement of (a) [¹⁴C] collagen and (b) MDPF** collagen after separation by SDS-PAGE. The control levels are the means ± S.E. for three flasks. Key : (×) total collagen, (○) type I, (△) type III, and (□) α1 (other).

* gold sodium thiomalate

** 2-methoxy-2,4-diphenyl-3(2H)-furanone

リソソームは約30年前、ベルギーのde Duve²⁵⁾によってラット肝臓で発見された細胞内小器官(オルガネラ)の一つであり、その中には多くの加水分解酵素が含まれている。このオルガネラの特徴をあげればリソソーム内に局在する酵素は酸性加水分解酵素(acid phosphatase, β-glucuronidase, N-acetyl-β-glucosaminidase, cathepsin Dなど)と中性蛋白分解酵素(collagenase, elastase, cathepsin Gなど)がほとんどであり細胞内の消化に重要な役割を果していることである。酸性加水分解酵素の活性化には溶媒が酸性であることが必須であり、酵素がリソソームの外に放出される時に活性化さ

れる。一方、中性蛋白分解酵素は、リウマチ様関節炎が進行しているときには関節軟骨を構成するコラーゲンとプロテオグリカン(proteoglycan)の分解にかかわるのであろうとされている。^{22,26)}

Au化合物はこれらリソソーム酵素の活性を調節していることが考えられ、その作用機作として、(1)リソソーム膜の安定性に関与して酵素の放出を阻害すること、または(2)リソソームから放出された酵素についてその活性発現を阻害することが推定される。^{27~38)} 事実、in vitroではAu-thiomalateが、β-glucuronidase, β-N-acetylglucosaminidaseやhyaluronidaseなどの酵

Table 3.

Percentage inhibition of glycosidases by 2 mM final concentration of gold compounds. Results are means of three experiments.

	Serum HASE	SF aminidase	SF GLUC
Gold thioglucose	0	0	3
Gold phosphine	14	94	17
Allochrysin	49	73	98
Gold thiomalate	40	88	98

SF: synovial fluid
HASE: hyaluronidase
GLUC: β glucuronidase

Table 4. Effect of gold salts on the anti-mite secondary IgE immune respons.

Injected with ^a	saline	0.02mg gold	0.1mg gold	0.5mg gold
7-d ^b	240 ^c	240	240	240
14	240	240	240	240
21	80	60	40	80
35	60	60	60	60
49	40	40	80	80
64	40	60	60	80
78	60	60	60	120
84	40	40	40	120

a. Each dosage of gold sodium thiomalate was injected i.m. once a week for 10 weeks.
b. Days after booster injection.
c. PCA titer (geometric mean).

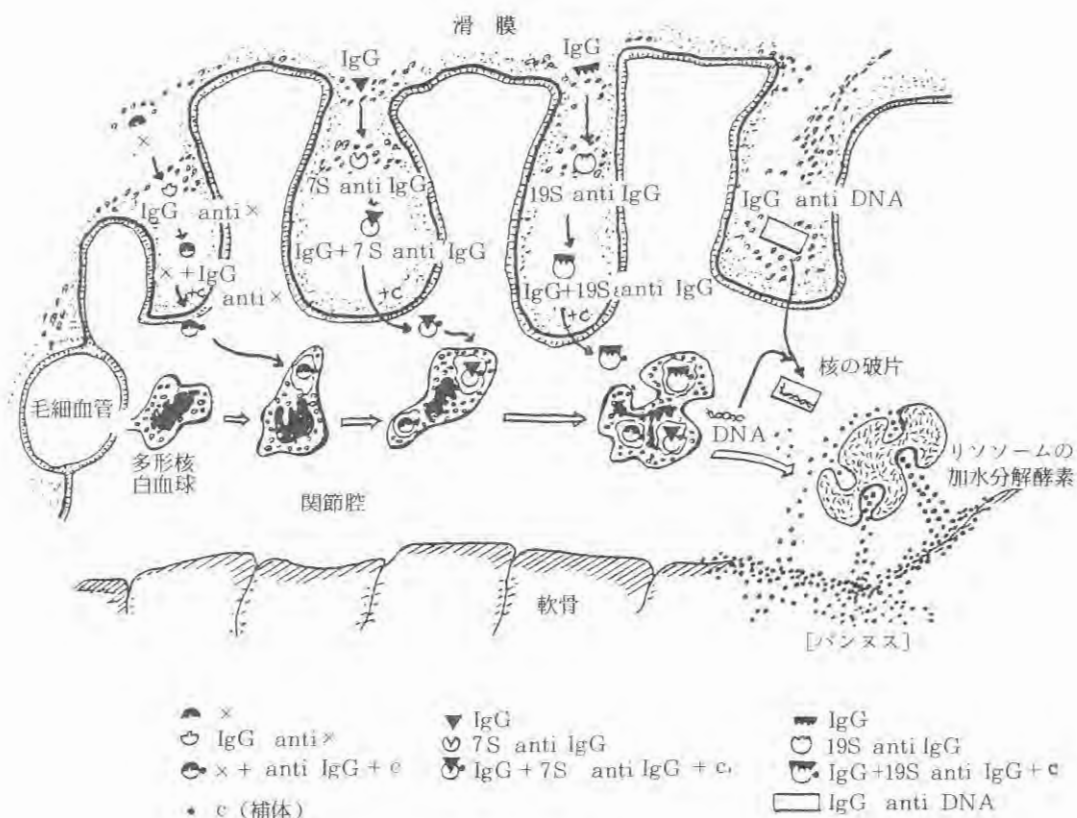


Fig. 4. リューマチ様関節炎の病因

関節の滑膜のリンパ球や形質細胞が産生する抗体が滑膜において抗体と結合する模式図を示す。この抗体は(1)あるところで産生されるIgG (2)他のところで産生される未知の抗原“X” (3)あるところの滑膜からの抗原(たとえばDNA)と結合する。

それらの抗原抗体の複合体は補体を固定し、かつ活性化して、数多くの炎症性で遊走性の物質を生成するに至る。この複合体が多形核白血球の内へとりこまれると、空胞を生じ、さらにリソソームの加水分解酵素を放出して、ついには死滅する。リソソームから放出された加水分解酵素は軟骨に損傷を与え、ますますパンヌス(肉芽組織)の形成を助長する。

素活性を阻害することが知られている。³⁹⁾ [Table 3]

以上のようにAu化合物は軟骨の細胞間物質やリソソーム酵素に作用するのであろうという前提のもとに現在も研究が進められている。

(4)Au化合物と免疫機構

最近、急速に支持されはじめだしたのは、Au化合物には生体の免疫機構を調節する作用があるらしいという見解である。リウマチ様関節炎の患者では、関節内で軟骨の崩壊が進んでいて、その分解産物が細胞内にとりこまれる。その物質が抗原物質として細胞内で処理されるために、自己免疫反応を生ずるというメカニズムが考えられている。⁴⁰⁾ [Fig 4]

生体内での免疫反応を担っているのは、リンパ球ならびにマクロファージ (macrophage) である。マクロファージは細網内皮系 (reticuloendothelial system) に属する細胞で、抗原となる異物を取りこんでリンパ球に引き渡す役割をしている。両者のうちで免疫反応に直接関与しているのはリンパ球である。

関節にあるリンパ節では、そのリンパ球が体内にできた自己抗原に対して抗体、免疫グロブリン (immunoglobulin, Ig) を産生する。この抗原と抗体との複合体が関節の軟骨や血管にいろいろな病的変化を与えるものと考えられている。¹²⁾

Au化合物がリウマチ様関節炎に対して有効であるのは、免疫機構に何らかの作用をおよぼしているからだ^{40)~52)}とされている。 [Table 4]

2. Au化合物の生体内における挙動

Au化合物はリウマチ様関節炎の治療薬として臨床的に使用されているにもかかわらず、その治療効果のメカニズムや副作用の機構については未だに明らかにされていない。したがって、生体内へ投与されたAu化合物の挙動を知ることは、その作用機構を知るための第一歩として意義深い。

(1)血中のAu濃度の消長

J.V.Dunckleyら⁵³⁾は、Au化合物を投与されたヒトの血清中のAu濃度は筋肉内注射をうけた1日後に最も高く、その後、徐々に減少して、3週間後には投与1日後の値の1/3になることを報告した (Fig 5)。また、血清中のAu濃度は、Au化合物の投与量や患者の体重に比例するという (Fig 6, Table 5)。R.P. Sharmaら⁵⁴⁾がサルについて行った研究では、血清中のAu濃度は筋肉内注射した後、2時間後に最高値に達し、それ以後24時間内はほぼ一定に保たれ (Fig 7)、その後、徐々に減少して、20日後には2日後の値の1/3以下に

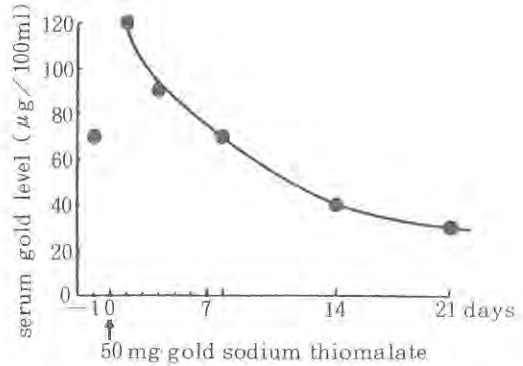


Fig. 5. The exponential fall in the serum gold level. A typical pattern of the fall in the serum gold level over a three-week period following an intramuscular injection of 50 mg of gold sodium thiomalate has been illustrated. This patient (weight 91 kg) had been receiving 50 mg of gold sodium thiomalate every two weeks up until the period during which the estimations were made.

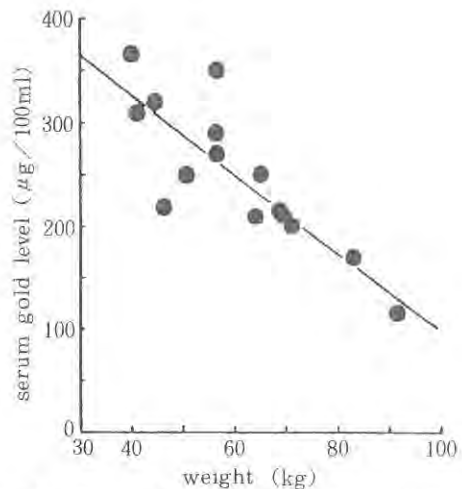


Fig. 6. The relationship between body weight and peak serum gold level. The peak gold level following 20 mg of gold sodium thiomalate by intramuscular injection has been plotted against body weight. A close relationship is apparent. $P < 0.001$

Table 5. Mean Serum Gold Levels 24 Hours After Injection in Patients Receiving Myocrisin at Intervals of 14 Days

Gold Dose mg	No Patients	Mean	
		Serum Levels	G% Range
50	3	409	250-513
30	4	291	222-397
20	3	199	83-345

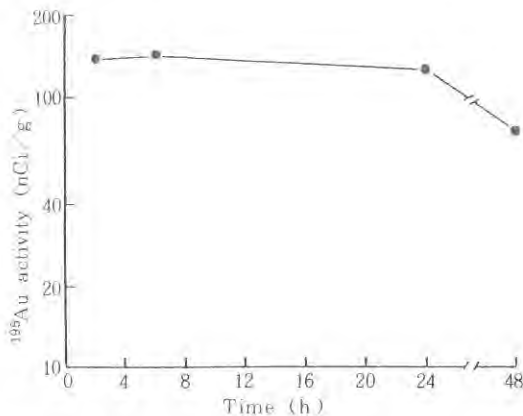


Fig. 7. Radioactive concentrations of ¹⁹⁵Au in serum of monkey 1 (killed two days after gold injection), expressed as a function of time.

なった (Fig 8)。この血清中のAu濃度の減少とともに、Auの蓄積が肝臓や脾臓では2日後にくらべて約8倍に、腎臓では約5倍に増加した

(2) Auの存在形態

血清中のAuの存在形態について、C.J. Danpure⁵⁵⁾らから研究した結果によれば、主に血清アルブミンと結合した形で存在する。in vitroにおいて、血清アルブミンと113 μM, 1035 μMのAu-thiomalateを37°Cで反応させると、100分後には平衡に達し、一分子のアルブミンに対するAuの結合比は、それぞれ0.17と0.92であった (Fig 9)。この反応は温度によって影響されることも明らかとなった。さらに、Au-thiomalateはアルブミンのチオール基と反応することが示唆され、Au-thiomalateのAu部分がアルブミンのシステインと相互に作用して複合体をつくり、次式で示すように、thiomalateが遊離してくるものと推測されている。



さらにK.J. Lawsonら⁵⁶⁾は、in vitroにおける血清中のAuの存在形態を研究した (Table 6)、ラットにAu-thiomalateを投与した後、1時間後から36日後の血清のAu濃度は約1/1000に減少している。この血清について、ゲル濾過法によってAuの挙動をしらべたところ、90%以上のAuがアルブミン画分に存在していた。この結果から、生体内へ投与されたAu化合物は、Au-アルブミンの複合体として血流中を循環して各臓器にとりこまれたり、または排泄されたりして、血中から消失するのであろう。

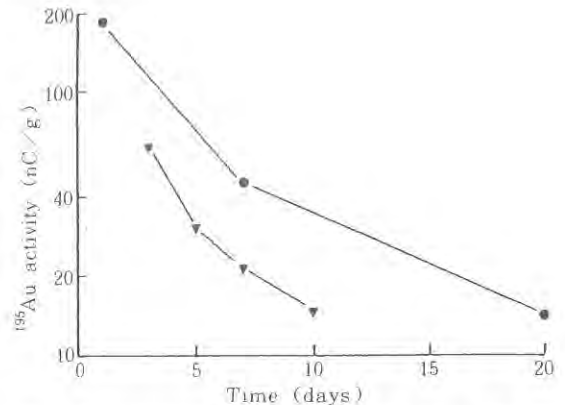


Fig. 8. Radioactive concentrations of ¹⁹⁵Au in serum of monkeys 2 (▼) and 3 (●) (killed ten and twenty days after gold injection), expressed as a function of time.

(3) Auは細網内皮系の組織に蓄積されやすい

Au化合物を投与されたリュウマチ様関節炎の患者において、Auは関節組織の中で、軟骨や筋肉にはほとんど蓄積されないが、滑液中に高濃度に蓄積される。炎症をおこしている関節には健康な人の関節よりも多量のAu量が蓄積されている。このことから、Au化合物は生体内の組織に蓄積されることによって、その作用の発現することが示唆される。臨床的にも、Au化合物の投与は継続的に行われ、その投与累計が400~600mg以上に達したとき約60%の患者の症状が軽くなったとされている。

とくにAuの蓄積が滑液の中では滑液細胞とマクロファージに限られているのは興味深い。³⁰⁾⁵⁷⁾⁵⁸⁾

関節以外の他の器官へのAu蓄積について、ヒト⁵⁹⁾⁶⁰⁾⁶¹⁾、サル⁵⁴⁾⁶²⁾、ウサギ⁶³⁾、モルモット⁶⁴⁾、ラット⁶⁵⁾、マウス⁶⁶⁾⁶⁷⁾において、多くの報告がなされている。これらの研究から、Auがリンパ節、副腎、骨髄、肝臓、脾臓、腎臓などの細網内皮系の組織に蓄積されることが明らかにされている。Table 7はAu-thioglucoase (金チオグルコース)の投与をうけた患者の各組織におけるAu量を測定した成績である。⁵⁹⁾ この患者には、1~4週間おきに、25~75mgのAuが投与され、合計2530mgのAuが与えられた。Auはリンパ節、肝臓、骨髄、脾臓、副腎、腎臓などに蓄積されていた。この結果から、N.L. Gottliebらは細網内皮系の組織にAuは広く分布し、かつ、リュウマチ様関節炎を治癒する効力を示すのかも知れないという仮説を導いた。

(4) Auの肝臓における挙動

肝臓は肝実質細胞、類洞内細胞、血管および胆管など

Table 6. The gold content of plasma and plasma fractions after various doses of sodium aurothiomalate

Aurothiomalate dose (mg/kg)	Time after injection (hr)	Total plasma gold		%Total plasma gold eluting with		
		(g atom/l)	(% injected dose ml)	Globulins	Albumin	Free
30-80'	1	308	1.41	2.8	96.0	1.2
		413	1.61	1.7	98.1	0.2
	24	175	0.80	4.4	95.6	0
		101	1.13	4.8	94.8	0.3
		226	0.88	3.6	96.3	0.1
		8.7	0.04	9.9	90.1	0
	168	15.0	0.06			
		360	13.0	0.05		
864		0.4	0.002	4.8	95.2	0
14-17	1	250	1.29			
	24	146	0.75			
		146	0.64			
	168	11.4	0.05			
0.7	168	1.0	0.11	12.3	87.7	0

Table 7. Tissue Gold Concentrations

Specimen	g Au/g tissue (wet weight)		g Au/g tissue (dry weight)		g Au/specimen	
Group I—reticuloendothelial tissues						
Lymph node*	396	211	1314	918	19.80	7.77
Liver*	125	126	559	535	45.80	35.50
Bone marrow (sternal)	81	—	142	—	5.79	—
Spleen	77	—	368	—	26.90	—
Group II—musculoskeletal tissues						
Synovium* (knee, intercondylar)	32	18	165	89	20.800	7.390
Bone (cortical, sternal)	38	—	64	—	7.710	—
Bone* (femoral condyle)	11	4	15	14	0.090	0.058
Muscle (quadriceps femoris)	7	—	27	—	0.860	—
Cartilage (knee, femoral condyle)	5	—	23	—	0.083	—
Group III—other tissues						
Adrenal	239	—	694	—	23.60	—
Muscle* (gluteus)	95	211	332	647	6.31	21.40
Renal cortex	129	—	744	—	29.90	—
Skin (dermatitis, forearm)	79	—	336	—	11.50	—
Renal medulla	64	—	383	—	19.50	—
Thyroid	41	—	179	—	21.70	—
Skin (normal, forearm)	38	—	147	—	4.06	—
Ovary*	23	21	118	95	4.08	5.42
Fingernail	—	—	5	—	0.005	—
Hair	—	—	>2	—	0.056	—
Group IV—body fluids						
Urine	9.9/ml	—	—	—	1.97	—
Plasma (Pulmonary artery)	9.5/ml	—	—	—	1.86	—
Whole blood (pulmonary artery)	4.5/ml	—	—	—	0.903	—
Pericardial fluid	4.6/ml	—	—	—	2.31	—
Synovial fluid* (knee)	2.5/ml	1.7/ml	—	—	0.504	0.338

*Duplicate samples analyzed

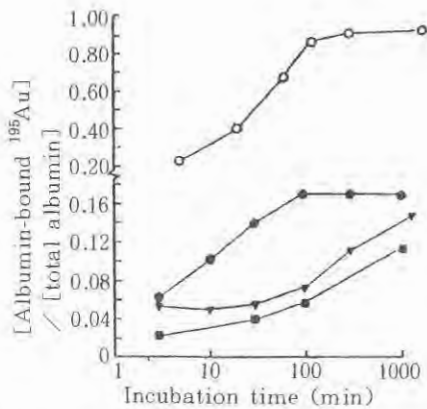


Fig. 9. Rate of reaction of human serum albumin with aurothiomalate

○, 1035 μM -aurothiomalate, 37°C, +serum ●, 113 μM -aurothiomalate, 37°C, +serum ▼, 113 μM -aurothiomalate, 4°C, +serum ■, 113 μM -aurothiomalate, 37°C, +albumin. [Albumin] = 600–650 μM for serum, and 450 μM for commercial albumin.

から構築されている。類洞内細胞にはクッパー細胞 (Kupffer cell), 内皮細胞 (endothelial cell), 脂肪摂取細胞 (fat-storing cell, Ito cell), pit cell の4種類のあることが知られている。⁷¹⁾ クッパー細胞単球貪食系 (mononuclear phagocyte system, MPS) と呼ばれる細網内皮系の細胞である。クッパー細胞はコロイド状の炭粉をはじめ、脂肪、人工の粒子抗原などを貪食する性質をもっている。⁷²⁾

Y. Sugawa-Katayamaら, K.J. Lawsonら, R. P.Sharmaらはとくに肝臓に注目して研究を進めている。K.J. Lawsonら⁶⁸⁾は, Au-thiomalateを投与し

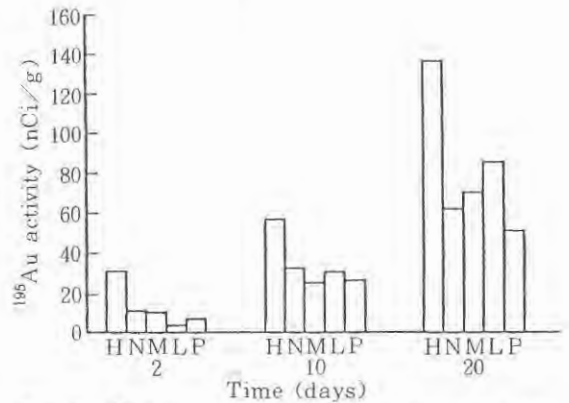


Fig. 10. Histograms showing the radioactive concentrations of ^{195}Au in the liver homogenates and their respective subcellular fractions on day 2 (monkey 1), day 10 (monkey 2) and day 20 (monkey 3). H—Tissue homogenate; N—nuclear fraction; M—mitochondrial fraction; L—lysosomal fraction; P—microsomal fraction.

たラットの肝臓を遠心分離法によって分画し、細胞内におけるAu分布をしらべた。Au-thiomalateの投与後1時間, 24時間, 7日, 15日と経時的にAu量を測定したところ、肝臓中のAu量は投与量の0.8, 4.0, 3.3, 3.8%と経時的に増加し、一方、血清中のAu量は投与量の1.61, 0.88, 0.06, 0.05%と減少した。肝臓細胞の可溶性画分には、肝臓Au量の5.3, 5.5, 3.0, 1.3%が分布し、細胞内小器官 (オルガネラ) へのAuの分布は経時的に著しい変化がみられた。可溶性画分から減少したAuは、おそらく細胞内小器官へ移行したものと思われる、比重の重い顆粒画分 (ミトコンドリア, リソソームなどが含まれる) には肝臓Au量の16, 55, 47, 38%が経時的に蓄積していた。

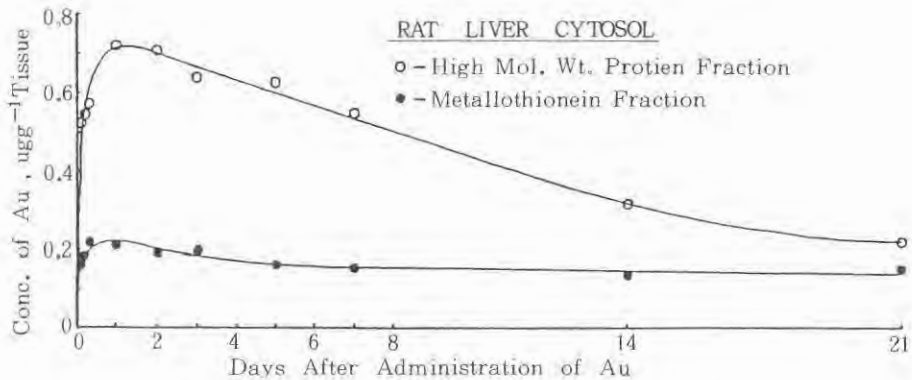


Fig. 11. Time course of Au incorporation into the H.M.W. protein fractions and the metallothionein fractions in the rat liver cytosol.

R.P. Sharma⁵⁴⁾らもサル⁵⁴⁾の肝臓についてAuの組織内分布をしらべたところ、Au-thiomalateを1回投与したのち、肝臓へのAuの蓄積は経時的に増加し、投与後2日にくらべて、20日後には約4倍になっていた。とくに、リソソーム画分へのとりこみ率が著しく増加していた (Fig 10)。

生体内へ投与されたAu化合物は、まず肝臓の可溶性画分にとりこまれ、おそらくリソソームの貪食作用によってリソソーム内へとりこまれるのであろう。

R.P. Sharma⁶⁹⁾らはさらに可溶性画分中のAuの存在形態について研究している。肝臓の可溶性画分中のAuは、高分子量のタンパク質 (I, HMW) と低分子量のタンパク質 (II) にそれぞれ結合して存在していた。

(I) に結合したAuは、Au-thiomalate投与後24時間に最高値に達し、21日後には最高値の1/2に減少した。一方、(II) に結合したAuは、投与後7時間で最高値を示し、その後21日間は最高値の96%のAuが結合したままであった (Fig 11)。このことから、可溶性画分から細胞内小器官へ移行するAuは、高分子量のタンパク質 (I) に結合していたものであろう。また、低分子量のタンパク質 (II) は分子量が10,000前後のメタロチオネイン metallothioneinであろうと推定されている⁷⁶⁾ が、これは細胞質において何らかの役割を果しているも

のと考えられている。B. Skvifvar⁷⁰⁾は、Auが最初の抗原として組織や血清中のタンパク質と結合し、その結果、Auとタンパク質の複合体は免疫的な性質をそなえて抗体反応をひきおこすのではなからうかと推測している。すなわち、Auと結合したメタロチオネイン、Au-thionein、は免疫複合体を形成する際に重要な働きをしているのであろう。

N.S. Penneys²⁹⁾は、クッパー (Kupffer) 細胞の貪食機能に注目して研究した。ラットの肝臓をブローゼで処理してクッパー細胞を分離し、Auの蓄積量について比較した。その結果、Au化合物投与後27日には、クッパー細胞中のAuの蓄積量は肝実質細胞の約2倍であった (Table 8)。クッパー細胞はリソソームに富む細胞の一つで、Auはリソソーム内にとりこまれる。

著者⁷⁴⁾らは、Knook⁷³⁾らの方法⁷³⁾ にしたがって類洞内細胞と肝実質細胞とを分離し、さらに細胞画分を行って各細胞内小器官へのAu分布を詳細に観察した。Auの測定はさわめて感度のよい放射化分析によって行った。肝実質細胞中のAuは、Au-thioglucose投与後30分から24時間の間に約2.5倍に増加した。これに対して、類洞内細胞画分へのAu分布は約9倍に増加した。とくに、リソソームへは投与後30分から24時間の間にAu量が約6倍に増加し、時間の経過とともにAuをとりこんでいる

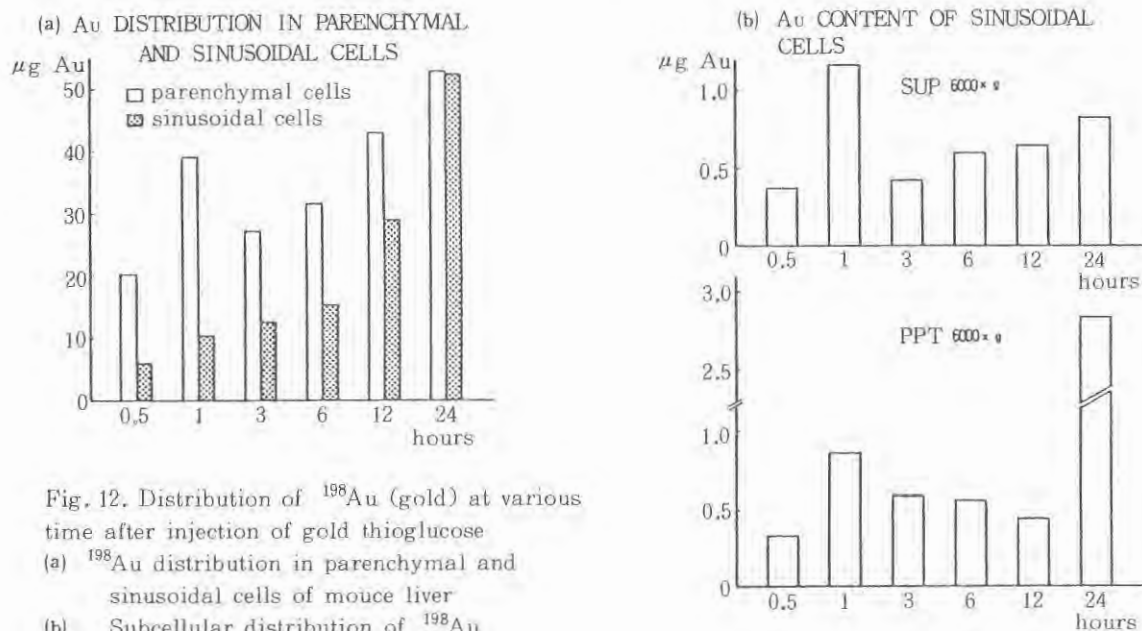


Fig. 12. Distribution of ¹⁹⁸Au (gold) at various time after injection of gold thioglucose
(a) ¹⁹⁸Au distribution in parenchymal and sinusoidal cells of mouse liver
(b) Subcellular distribution of ¹⁹⁸Au (sup 6000xg cytosol, ppt 6000xg lysosomal fraction)

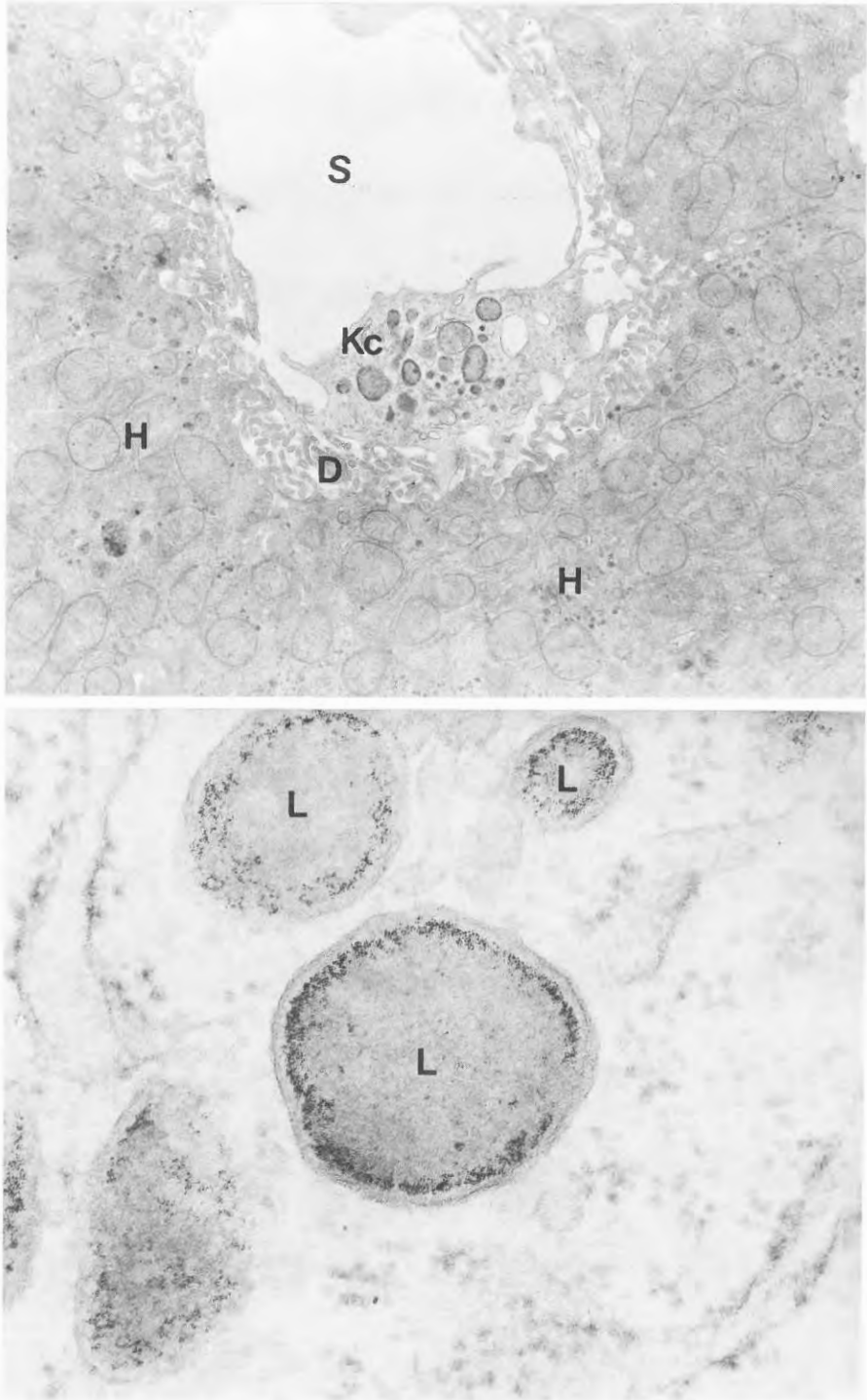


Fig.13 Kupffer cell of mouse liver sinusoid. Gold particles (arrow) were also found in lysosomes. Gold particles were localized in a narrow peripheral zone close to the clear halo. S: Sinusoid, Kc:Kupffer cell, H:Hepatocyte, D: Disse's space, L:Lysosome. a: $\times 4,800$, b: $\times 63,700$

ことが示唆された (Fig 12)。

Table 8. Distribution of Radiogold in Rat Liver Fraction

Fraction	Day After ¹⁹⁹ Au Administration							
	6				27			
	A*	B	C	D	E	F	G	H
Whole liver homogenate	211	49	14	8	20	44	38	68
Liver supernate	172	45	16	3	0	43	31	51
Kupffer cell fraction	225	43	23	11	36	56	58	83
Ratio of Kupffer cell to liver supernate	1.3	0.95	1.5	1.1	2.7	1.3	1.9	1.8

* Letters represent 8 different rats.

- All measurements presented in cpm/mg of protein.

75

Y. Sugawa-KatayamaらはAu-thiogluco⁷⁵投与後1日のマウス肝臓の電子顕微鏡像を観察し、明らかに空洞内に存在するクッパー細胞のリソソーム内にAu粒子がとりこまれていることを報告している (Fig 13)。

〔結語〕

リウマチ様関節炎の発症機序が未だ明らかにされていない現在、Au化合物の作用について考察するのはむずかしいが、多くの研究者がいろいろな仮説をたてて、実験動物によってそれらを証明しようとしている段階である。

最近では、マクロファージやリンパ球、その他の細網内皮系のいわゆる免疫担当細胞に対するAu化合物の作用に関心がそがれ、種々の興味深い研究が進められており、それらの成果が積み重ねられている。

一方、細胞分画法や電子顕微鏡技術のめざましい進歩にともなって、Au化合物の生体内における挙動についても、Au化合物の体内分布や免疫担当細胞内での分布、Auの存在形態などについても明らかにされるであろうと期待されている。

今や、Au化合物をめぐる諸研究は、リウマチ様関節炎の解明へと大きく一歩を踏み出そうとしており、一方、生体内の諸器官の機能を組織化学的に理解する上でも大きな貢献をするであろう。

著者らの若干の成果がこれらの分野にわずかでも資するところがあれば幸甚である。

文 献

1) R.H. Freyberg: in Arthritis and Allied Conditions, 7th Edn., (ed. J.L. Hollander) Lea and Febiger, Philadelphia, 1966) pp302
 2) N.L. Gottlieb: Bull. Rheum. Dis., 27, 912(1971)

3) S.C. Harvey: in The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5th Edn., (ed. L.S. Goodman and A. Gilman) Macmillan, New York, 1975
 4) K. Landé: Muench. Med. Wochenschr. 74, 1132 (1927)
 5) J. Forestier: Bull. Mem. Soc. Med. Hop., 53, 323, (1929)
 6) J. Forestier: J. Lab. Clin. Med., 20, 827, (1935)
 7) G. Edstrom: Acta. Med. Scand., 131, 571, (1948)
 8) R.H. Freyberg: J.A.M.A., 143, 418, (1950)
 9) R.H. Freyberg, M. Ziff and J. Baum: in Arthritis and Allied Conditions, 8th Edn., (ed. J.L. Hollander and D.J. McCarty) Lea and Febiger, Philadelphia, 1972 pp.455
 10) Empire Rheumatism Council Subcommittee: Ann. Rheum. Dis., 19, 95, (1960)
 11) Empire Rheumatism Council Subcommittee: Ann. Rheum. Dis., 20, 315, (1961)
 12) A.J. Lewis and D.T. Walz: in Medical Chemistry, (ed. G.P. Ellis and G.B. West) Elsevier Biochemical Press 1982 19, p1.
 13) J.W. Sigler, G.B. Bluhm, H. Duncan, J.T. Sharp, D.C. Ensign and W.R. McCrum: Ann. Intern. Med., 80, 21, (1974)
 14) I.L. Bonta, M.J. Parnham, J.E. Vincent and P.C. Bragt: Prog. Med. Chem. 17, 185, (1980)
 15) N.J. Zvaifler: in Arthritis and Allied Conditions, 9th Edn., (ed. D.J. McCarty) Lea and Febiger, Philadelphia, 1979 pp. 355
 16) H.G. Petering: Pharmacol. Ther., 1, 119 (1976)
 17) J.M. Gumpel: Br. Med. J., 1, 215 (1978)
 18) D.T. Walz, M.J. Dimartino, L.W. Chakrin, B.M. Sutton and A. Misher: J. Pharmacol. Exp. Ther. 197, 142, (1976)
 19) M.H. Weisman, W.G.M. Hardison and D.T. Walz: J. Rheumatol., 7, 633, (1980)
 20) D. Pitt著, 高橋達哉訳, リソソームと細胞機能, 講談社, サイエンスフィック (1979)
 21) M. Adam, P. Bortl, Z. Deyl and J. Rosumus: Ann. Rheum. Dis., 24, 378 (1965)
 22) M. Adam and K. Kuhn: Eur. J. Biochem., 3, 407, (1968)
 23) M. Adam, P. Feitzek and K. Kuhn: Eur. J. Biochem., 3, 411 (1968)
 24) R.L. Goldberg, D.P. Parrott, S.R. Kaplan and G.C. Fuller: Biochem. Pharmacol., 29, 869 (1980)
 25) De Duve, C., B.C. Pressman, R. Gianetto, R.

- Wattiaux and F. Appelmans: *Biochem. J.*, **60**, 605 (1955)
- 26) P. Davies, K. Krakauer and G. Weissmann: *Nature* **228**, 761, (1970)
- 27) R.H. Persellin and M. Ziff: *Arthritis Rheum.*, **9**, 57, (1966)
- 28) R.J. Smith, C. Sabin, H. Gilchrest and S. Williams: *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 2171 (1976)
- 29) N.S. Pennys, S. McCreary and N.L. Gottlieb: *Arthritis Rheum.*, **19**, 927, (1976)
- 30) H. Nakamura and M. Igarashi: *Ann. Rheum. Dis.*, **36**, 209, (1977)
- 31) K.J. Lawson, C.J. Danpure and D.A. Fyfe: *Biochem. Pharmacol.*, **26**, 2417 (1977)
- 32) R.S. Ennis, J.L. Granda and A.S. Posner: *Arthritis Rheum.*, **11**, 756 (1968)
- 33) M. Davies, J.B. Lloyd and F. Beck: *Biochem. J.*, **121**, 21 (1971)
- 34) L. Libenson: *Exp. Med. Surg.*, **3**, 146 (1945)
- 35) D.P. Page-Thomas: in *Lysosomes 2*, (ed., J.T. Dingle and H.B. Fell) North-Holland, Amsterdam, 1969 pp.87
- 36) G. Weissmann, and I. Spilberg: *Arth. Rheum.*, **11**, 162 (1968)
- 37) D. Hamerman, R. Janis and C. Smith: *J. Exp. Med.*, **126**, 1005 (1967)
- 38) J.T. Dingle: *Proc. Roy. Soc. Med.*, **55**, 109 (1962)
- 39) D. Burkhardt, R.W. Stephens, P. Ghosh and T.K.F. Taylor: *Agents Actions*, **8**, 251 (1978)
- 40) N.J. Zvaifler: in *Arthritis and Allied Conditions*, 9th Edn. (ed., D.J. McCarty) Lea and Febiger, Philadelphia 1979 pp417
- 41) D.R. Schultz, J.E. Volanakis, P.I. Arnold, N.L. Gottlieb, K. Sakai and R.M. Stroud: *Clin. Exp. Immun.*, **17**, 395, (1974)
- 42) J.D. Jessop, B. Vernon-Roberts and J. Harris: *Ann. Rheum. Dis.*, **32**, 294 (1973)
- 43) B. Vernon-Roberts, J.D. Jessop and J. Dore: *Ann. Rheum. Dis.*, **32**, 301 (1973)
- 44) A.G. Mowat: *Ann. Rheum. Dis.*, **37**, 1 (1978)
- 45) P.E. Lipsky and M. Ziff: *J. Clin. Invest.*, **50**, 455 (1977)
- 46) A.E. Finkelstein, O.R. Burronne, D.T. Walz and A. Misher: *J. Rheumatol.*, **4**, 245 (1977)
- 47) P.L. McCormack, D.B. Myers and D.G. Palmer: *Proc. Univ. Otago. Med. Sch.*, **56**, 736 (1978)
- 48) A. Lorber, S. Wilcox-J. Leeb and T. Simon: *J. Rheum.*, **6**, 270 (1979)
- 49) R.B. Lies, C. Cardin and H.E. Paulus: *Ann. Rheum. Dis.*, **36**, 216 (1977)
- 50) J.L. Decker, J.R. Bertino, E.R. Hurd and A.D. Steinberg: *Arth. Rheum.*, **16**, 77 (1973)
- 51) T. Nakagawa, M. Hasegawa, K. Kudo, H. Okudaira, T. Miyamoto and Y. Horiuchi: *Ann. Allergy* **40**, 271 (1978)
- 52) J.J. Burge, D.T. Fearon and K.F. Austen: *J. Immunol.* **120**, 1625 (1978)
- 53) J.V. Dunckley, D.M. Grennan, D.G. Palmer: *J. Anal. Toxicol.*, **3**, 242 (1979)
- 54) R.P. Sharma, E.G. McQueen: *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **6**, 561 (1979)
- 55) C.J. Danpure: *Biochem. Soc. Trans.*, **4**, 161 (1976)
- 56) K.J. Lawson, C.J. Danpure and D.A. Fyfe: *Biochem. Pharmacol.*, **26**, 2417 (1977)
- 57) R.C. Gerber, H.E. Paulus, R. Bluestone and M. Lederer: *Arthritis Rheum.* **15**, 622 (1972)
- 58) R. Grahame, R. Billings, M. Laurence, V. Marks and P.J. Wood: *Ann. Rheum. Dis.*, **33**, 536 (1974)
- 59) N.L. Gottlieb, P.M. Smith and E.M. Smith: *Arthritis Rheum.* **15**, 16 (1972)
- 60) R.H. Freyberg, W.D. Block and S. Levy: *Ann. Rheum. Dis.*, **1**, 77 (1942)
- 61) J.S. Lawrence: *Ann. Rheum. Dis.*, **20**, 341 (1961)
- 62) J.J. Bertland, H. Waine and C.A. Tobias: *J. Lab. Clin. Med.*, **33**, 1133 (1948)
- 63) E.G. McQueen and P.W. Dykes: *Ann. Rheum. Dis.*, **28**, 437 (1969)
- 64) H. Elftunan, A.G. Elftman and R.L. Zwemer: *Anat Rec.*, **96**, 341 (1946)
- 65) R. Mason and M.G. Kingsford: *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 3637 (1979)
- 66) Y. Sugawa-Katayama, H. Koishi and H. Danbara: *J. Nutr.*, **105**, 957 (1975)
- 67) H.A. Swartz, J.E. Christian and F.N. Andrews: *Am. J. Physiol.*, **199**, 67 (1975)
- 68) K.J. Lawson, C.J. Danpure D.A. Fyfe and R.W.E. Watts: *Biochem. Soc. Trans* **2**, 896 (1974)
- 69) R.P. Sharma and E.G. McQueen: *Biochem. Pharmacol.*, **29**, 2017 (1980)
- 70) B. Skrifvars: *Scand. J. Rheum.*, **8**, 113 (1979)
- 71) 藤田尚男, 藤田恒夫: 標準組織学 (各論) 医学書院 (1976)

- 72) 浪久利彦, 山本祐夫, 織田敏次: 肝と免疫 中外医学社 (1981)
- 73) D.L. Knook and E.Ch. Sleyster: *Exp. Cell Res.*, **99**, 444 (1976)
- 74) 小松啓子: 修士論文 (大阪市立大学大学院生活科学研究科 栄養保健学専攻) (1982)
- 75) Y. Sugawa-Katayama, E. Wisse, H.V.D. Meulen and W.D. Bruijn: *Biomed. Res.*, **3**, 606 (1982)
- 76) G. Schumitz, D.T. Minkel, D. Gingrich and C.F. Shae III: *J. Inorganic Biochem.*, **12**, 293 (1980)
(昭和58年11月8日受理)

Summary

Gold compounds have been used for approximately 50 years to treat rheumatoid arthritis. But little is known about the mechanisms involved in the promotion of therapeutic and toxic effects.

A number of hypotheses were proposed to explain the effectiveness of gold compounds; these include increasing collagen crosslinking, effect on collagen synthesis, stabilization of lysosomal membrane and inhibition of lysosomal enzyme activity. Recently, rheumatoid arthritis is considered to be mediated by immunological mechanisms, and the gold compounds might effect on the above mechanisms.

Many investigators reported the accumulation of gold in the various organs after administration of gold compounds, especially in the reticuloendothelial system such as lymph nodes, liver, kidney, spleen and bone marrow.

In this review, we introduced the physiological function and behavior of gold compounds in human, monkey, rabbit, guinea pig, rat and mouse.