

Cadmium이 생쥐 간장과 신장의 몇가지 효소활성 및 미세구조에 미치는 영향

李圭錫 · 劉昌奎 · 崔林淳

Effects of Cadmium on Enzyme Activities and Ultrastructure in Mouse Liver and Kidney

Lee, Keu Seok, Chang Kyu Yoo and Rim Soon Choe

(Received April 10, 1987)

Abstract

The present experiment was performed to investigate the acute effects of cadmium on ultrastructural and biochemical changes in mouse kidney and compare these changes with liver damage. Mouse were injected with cadmium chloride at a dose of 5 mg/kg body weight. After treatment, mouse were sacrificed at time intervals of 6, 12, 24 and 48 hours.

It was observed that ultrastructural changes in mouse kidney were composed of swelling of mitochondria, dilation in endoplasmic reticulum, wrinkling at basal infolded membrane, formation of autophagosome and partial loss of microvilli in brush border, and that ultrastructural changes in liver were mitochondrial change, dilation and deterioration of rough endoplasmic reticulum and proliferation of smooth endoplasmic reticulum. Biochemical effects of cadmium were more severe on liver than kidney.

Therefore, acutely injected cadmium caused not only liver damage, but also kidney damage.

서 론

Cadmium은 납, 수은과 함께 현재 독성학에서 큰 관심을 기울이는 금속이며, 산업화 과정이 진행됨에 따라 강력한 환경오염물질로 등장하게 되었다(Hammond와 Beliles, 1980).

1858년 생산공장에서 cadmium을 취급하던 종업원들에게 증독현상이 일어난 사실이 최초로 보고된 이래, 실험동물에서 성장율의 저하(Hill, 1963), 정소의 위축(Parizeck, 1956; Gunn들, 1961; Gupta와 Barnes, 1967), 신장의 손상(Friberg, 1959; Smith들, 1960; Axelsson과 Piscator, 1966;

Thomas들, 1981; Murakami와 Webb, 1981), 간장의 손상(Faeder, 1977; Hoffmann들, 1975; Dudley들, 1982), 약물대사효소의 활성억제(Hadley와 Miya, 1972; Stanley와 Schnell, 1982), 고혈압의 유도(Henry, 1964), 면역계의 이상현상 초래(Malave와 Ruffino, 1984) 등이 보고되어 왔다. 그리고 사람에서도 cadmium 급성흡입으로 인하여 기도 상부에 자극이 발생하며 가슴에 심한 고통이 생기고 구토와 현기증, 그리고 설사 등이 발생한다는 보고도 있다(Hammond와 Belies, 1980).

한편, Masahiro(1972)는 흰쥐에 cadmium을 만성 투여한 다음 신장조직을 전자현미경으로 관찰한 결과, 미토콘드리아가 팽윤(swelling)되며, 리소솜의 수가 증가하고, 활면소포체의 부분적 증식 등이 있었음을 보고하였는데, 이러한 변화는 기부선회소관(proximal convoluted tubule)에서 가장 현저하였다. 이러한 현상을 뒤따라서 단백뇨증(proteinuria)이 발생하게 되는데, 이것은 신사구체에서 여과된 혈청단백질(serum protein)의 재흡수가 정상적으로 이루어지지 않는 것과 손상된 세포에서 단백질이 유출된 때문인 것으로 보고되었다(Singhal과 Merali, 1979). 그런데 급성투여를 하였을 경우, 신사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR), *p*-aminohippurate의 정화와 배출이 현저히 감소하였고, 아미노산의 재흡수도 감소한다고 보고되었다(Gieske와 Foulkes, 1974).

또한, cadmium 급성투여시에 간장에서는 유조직세포(parenchymal cell)에서의 변화가 현저한데, Hoffmann 들(1975)은 조면소포체의 팽창과 파손, 활면소포체의 증식, 그리고 미토콘드리아의 변화를 보고하였고, Faeder(1977)는 흰쥐에 cadmium을 3주간 투여한 후, 간장조직을 전자현미경으로 관찰한 결과, 조면소포체의 팽창과 결합조직 섬유 단백질이 세포질에 현저하게 증식되는 것을 보고하였다. Samuel과 Gould(1957)는 ¹¹⁵Cd를 이용하여 조직내 축적을 조사한 결과, 투여한 ¹¹⁵Cd가 우선적으로 간장에 축적이 되나, 시간이 경과함에 따라서 간장에서는 그 축적량이 감소하고 대신 신장에서의 축적이 점진적으로 이루어진다고 보고하였다.

그러나, cadmium 급성투여가 신장에 미치는 영향에 대하여 조직학적, 생화학적 측면에서 밝혀진 바가 거의 없으므로 본 실험에서 이를 밝히고자 하며, 또한, cadmium의 독성작용이 큰 간장과 신장을 동시에 관찰함으로써 이 중급속에 대한 각 기관의 반응을 비교하고자 한다.

실험재료 및 방법

1. 실험재료

실험동물로는 실온하에서 표준사료로 사육한 체중 25g 내외의 ICR계통의 수컷 생쥐를 사용하였다.

실험동물에 투여한 시약으로는 CdCl₂ 형태로 시판되는 특급품을 사용하였고, 효소활성도 측정시 사용한 2,6-dichlorophenol indophenol, phenazine methosulfate는 Sigma사 제품을, *p*-nitrophenyl-phosphate는 Merck사 제품을 사용하였고, 그 외의 시약은 시판중인 GR 및 특급을 사용하였다.

단백질정량시 사용한 표준단백질은 Sigma사 제품인 bovine serum albumin을, 그 밖의 유기용매는 시판품을 정제하여 사용하였다.

2. 실험방법

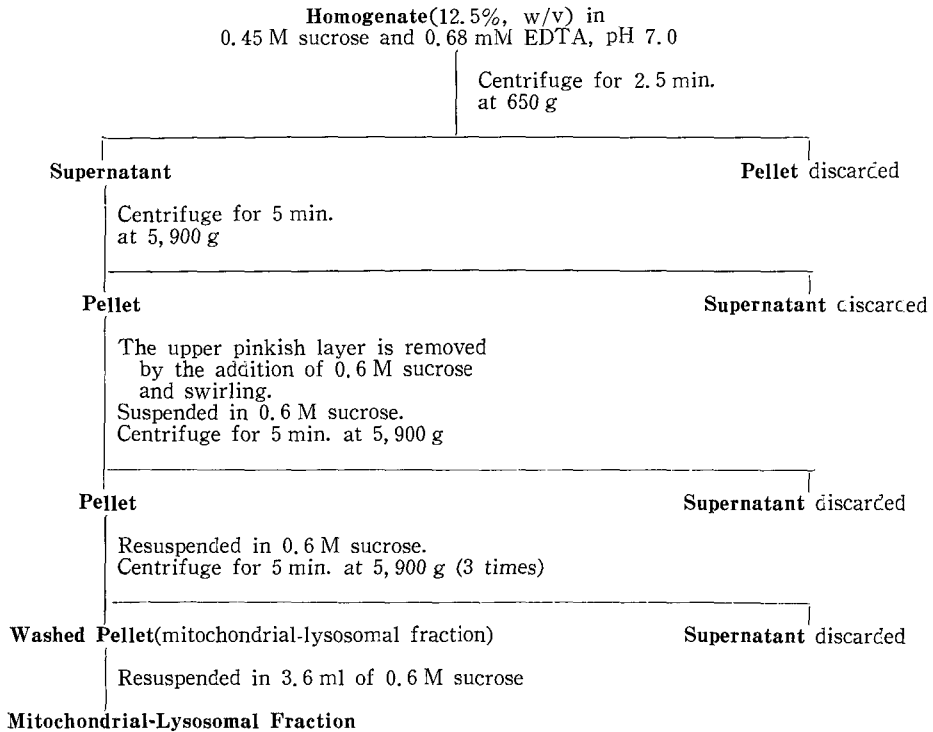
1) 시료의 투여 및 표본적출

본 실험에서는 CdCl₂ 형태의 시료를 생리적 식염수(0.85% NaCl soln.)에 용해하여 사용하였다.

실험동물은 대조군과 실험군으로 나누어 대조군은 생리적 식염수만을 0.1 ml 투여하고, 실험군은 체중 kg당 CdCl₂ 5 mg에 해당하는 양을 0.1 ml에 포함되도록 용해하여 복강내에 주사하였으며, 이 처리량과 경과시간은 Hoffmann 들(1975)의 방법에 따라서 결정하였다. 처리 후, 정해진 시간에 따라, 경추이탈(cervical dislocation)하여 희생시킨 후, 즉시 간장과 신장을 적출하였다. 적출한 간장과 신장의 좌측부는 효소활성도 측정에 사용하였으며, 우측부는 전자현미경용 표본으로 사용하였다.

2) 세포분획의 분리

적출한 간장과 신장은 냉각된 0.45 M sucrose용액에 세척한 후 0.3 g을 취하여 즉시 세절하여 12.5 % (w/v)가 되도록 0.68 mM EDTA를 포함하는



Scheme 1. Procedure for the isolation of mitochondrial-lysosomal fraction. All steps were carried out at 0~4°C.

0.45 M sucrose 용액으로 파쇄액을 만든 후 2.5분간 650 g로 원심분리(Hitachi Model 20PR-5, Automatic highspeed refrigerated centrifuge)하여, 상등액을 모아서 다시 5,900 g에서 5분간 원심분리하여 얻은 침전물에 0.6M sucrose용액 2 ml을 centrifuge tube의 벽으로 흘러 가한 후 침전물의 상층부를 제거하였다. 이 과정을 두번 반복한 후 0.6 M sucrose용액 3.6 ml에 현탁하여 효소원으로 사용하였다(Shibko와 Tappel, 1965). 이 모든 과정은 4°C 이하에서 진행하였다(Scheme 1).

3) 단백질 정량

효소원의 단백질 함량은 Lowry들(1951)의 방법으로 정량하였으며, 표준단백질로는 bovine serum albumin을 사용하였다.

4) 효소활성도 측정

효소활성도는 Hitachi Model 200-20형 Spectro-

photometer를 사용하여 측정하였다.

① Succinate dehydrogenase(SDH)의 활성측정

SDH의 활성측정을 위하여 potassium phosphate buffer (pH 7.5, 200 mM) 0.75 ml, succinate(pH 7.5, 200 mM) 0.3 ml, KCN(100 mM) 0.03 ml, 0.05%(w/v) DCIP 0.1 ml, 0.33%(w/v) PMS 0.3 ml, distilled water 1.45 ml를 넣고 37°C에서 10분간 방치한 후 효소액 75 μl를 첨가하여 최종부피가 3 ml가 되게 하여 즉시 주사식기록기(Scanning recorder)를 이용하여, 600 nm에서 1분간 흡광도변화를 측정하였다(Singer, 1978).

② Cytochrome c oxidase의 활성측정

Potassium phosphate buffer (100 mM, pH 7.0) 100 μl, ferrocytochrome c(1%) 70 μl, distilled water 820 μl, potassium ferricyanide 10 μl를 넣어 reference와 blank로 사용하였고, 효소활성도 측

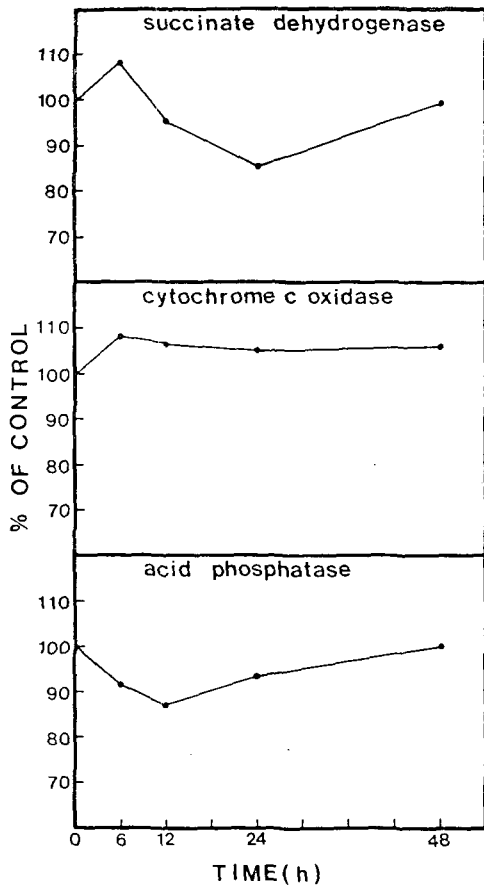


Fig. 1. Effects of cadmium chloride on enzymes of mouse kidney.

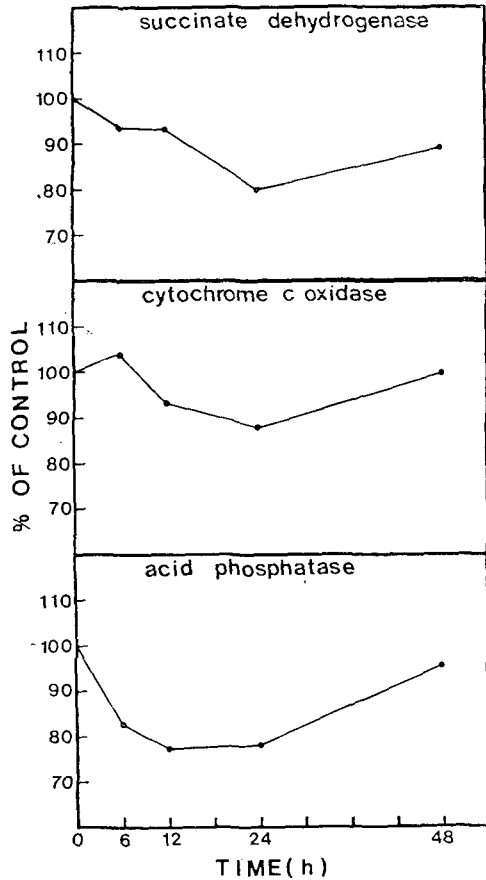


Fig. 2. Effects of cadmium chloride on enzymes of mouse liver.

정시에는 potassium ferricyanide를 제거하고 효소원을 넣은 후, 550 nm, 38°C에서 1분간의 흡광도 변화를 측정하였다(Wharton과 Tzagoloff, 1967).

③ Acid phosphatase(ACP)의 활성측정

50 mM citrate 완충액과 5.5 mM *p*-nitrophenyl-phosphate가 포함된 (pH 4.8)용액 1 ml를 37°C에서 10분간 방치한 후, 효소원 75 μ l를 첨가하고, 다시 37°C에서 30분간 재방치한 다음, 0.1 N NaOH 2 ml를 가하여, 반응을 종결시키고, 405 nm에서 흡광도를 측정하였다(Walter와 Schutt, 1974).

5) 전자현미경용 표본제작

적출한 간장과 신장의 우측부를 취하여 1mm³로 세절한 후, 0.1 M phosphate buffer(pH 7.4)로 조정된 glutaraldehyde로 전고정하고, 동일한 phosphate buffer로 세척한 후, 1%의 osmium tetroxide로 4°C의 냉장고에서 2시간 동안 후고정하였다(Bone과 Denton, 1971). 위의 조직표본을 알콜농도 상승순으로 50%에서 100%까지 탈수한 후, propylene oxide로 치환하여 epoxy resin으로 포매하였다. 이 표본을 37°C에서 24시간, 그리고 67°C에서 48시간 동안 굳힌 후 초박절편기(Sorvall MT-2B형)를 이용하여 1 μ m 정도의 두께로 잘라

Table 1. Effects of Cadmium Chloride on Enzymes of Mouse Kidney.

Enzymes	Time after treatment	No. of animals	Enzyme activity (Δ O.D./min/mg protein)	% of control	P value
Succinate dehydrogenase	Control	20	1.946 \pm 0.227	100.0	
	6 hrs	7	2.109 \pm 0.187	108.4	P < 0.001
	12 hrs	9	1.854 \pm 0.137	95.3	P < 0.001
	24 hrs	8	1.658 \pm 0.110	85.2	P < 0.001
	48 hrs	10	1.935 \pm 0.283	99.4	N.S.
Cytochrome c oxidase	Control	15	9.976 \pm 0.521	100.0	
	6 hrs	7	10.779 \pm 0.737	108.0	P < 0.001
	12 hrs	7	10.621 \pm 0.329	106.5	P < 0.001
	24 hrs	8	10.439 \pm 1.349	104.6	P < 0.025
	48 hrs	8	10.481 \pm 0.996	105.1	P < 0.05
Acid phosphatase	Control	20	7.698 \pm 0.662	100.0	
	6 hrs	8	7.050 \pm 0.503	91.6	P < 0.001
	12 hrs	9	6.700 \pm 0.962	87.0	P < 0.001
	24 hrs	8	7.194 \pm 0.687	93.5	P < 0.01
	48 hrs	10	7.701 \pm 0.774	100.0	N.S.

* Mouse were i.p. injected with 5 mg of cadmium chloride per kg of body weight.

* The figures represent the mean \pm S.D.

* N.S.: Not significant

초박절편을 만들어 uranyl acetate와 lead citrate 로 이중 전자염색(Reynolds, 1963)한 후, 투과전 자현미경(Hitachi H-500형)으로 관찰하였다.

결 과

1. Cadmium이 신장의 몇 가지 표지효소에 미치는 영향

SDH의 경우, cadmium을 처리한 후, 6시간에서 대조군보다 높은 활성을 나타내다가 24시간까지는 계속 감소해 대조군수준 이하로 저하되었다가 48시간에 이르러 대조군과 같은 수준으로 회복되었다. Cytochrome c oxidase의 경우는 전체적으로 대조군수준보다 높은 수준에서 6시간까지 증가한 후, 그 이후부터 계속 감소하였고, 48시간에서 다시 향상되는 경향을 나타내었다. ACP는 12시간까지 계속해서 감소하다가 48시간에 이르러서 회복되는 경향을 나타내었다(Fig. 1, Table 1).

2. Cadmium이 간장의 몇 가지 표지효소에 미치는 영향

는 영향

SDH의 활성도는 처리군이 대조군보다 전반적으로 낮았으며, 24시간까지 계속 낮아져 최저수준을 이루다가 48시간에 이르러 회복현상을 나타내었다. Cytochrome c oxidase의 경우는 6시간에서 처리군의 활성도가 대조군에 비하여 약간 증가했다가, 그후 24시간까지 계속 감소한 다음, 48시간에서 다시 증가해 대조군의 수준으로 회복되는 경향을 나타내었으며, ACP도 24시간까지 대조군에 비해 낮은 활성을 나타내다가 48시간이 경과한 후 어느 정도 회복되는 현상을 나타내었다(Fig. 2, Table 2).

3. 전자현미경 관찰

1) 신장의 미세구조

① 대조군

생쥐 신장조직의 세포질에는 비교적 전자밀도가 높고, cristae 구조도 뚜렷한 긴 막대 형태의 미토콘드리아가 풍부하게 분포하고 그 주위에 기저막

Table 2. Effects of Cadmium Chloride on Enzymes of Mouse Liver.

Enzymes	Time after treatment	No. of animals	Enzyme activity (ΔO.D./min/mg protein)	% of control	P value
Succinate dehydrogenase	Control	19	1.689±0.054	100.0	
	6 hrs	9	1.580±0.110	93.5	P < 0.05
	12 hrs	9	1.577±0.260	93.4	P < 0.05
	24 hrs	7	1.345±0.187	79.6	P < 0.01
	48 hrs	8	1.503±0.122	89.0	P < 0.05
Cytochrome c oxidase	Control	19	9.156±0.689	100.0	
	6 hrs	8	9.567±0.639	103.9	P < 0.05
	12 hrs	9	8.462±0.491	92.4	P < 0.001
	24 hrs	8	7.979±0.808	87.1	P < 0.001
	48 hrs	10	9.112±0.941	99.5	N.S.
Acid phosphatase	Control	15	6.965±1.056	100.0	
	6 hrs	6	5.744±0.705	82.5	P < 0.025
	12 hrs	8	5.385±1.082	77.3	P < 0.001
	24 hrs	7	5.404±1.496	77.6	P < 0.05
	48 hrs	8	6.629±0.922	95.2	N.S.

* Mouse were i.p. injected with 5 mg of cadmium chloride per kg of body weight.

* The figures represent the mean±S.D.

* N.S.: Not significant

의 함입부도 잘 관찰되었으며, 또 군데군데 전자 밀도가 매우 높은 리소솜과 그의 골기체도 관찰되었으며, 조면소포체도 관찰되었다.

핵질 전반에 걸쳐서 분포하고 있는 염색질을 함유하고 있는 핵도 정상적인 형태를 취하고 있었다 (Fig. 3).

② 처리군

신장의 미세구조에 있어서는 선택적인 변화를 일으켰는데, 가장 큰 변화는 미토콘드리아에서 관찰되었다. 미토콘드리아의 변화를 보면, cadmium 처리 후, 6시간이 경과했을 때 극히 일부의 미토콘드리아가 팽윤(swelling)되었고(Fig. 4), 12시간과 24시간에서는 이 팽윤의 정도와 팽윤된 미토콘드리아의 수가 증가하다가(Fig. 5, 6), 48시간에서는 이와 같은 현상이 감소하였다(Fig. 7). 그리고 12시간과 24시간에서 미토콘드리아의 기질이 소실되는 현상도 관찰되었다(Fig. 5, 6).

소포체의 변화는 거의 일어나지 않았고, 단지

12시간이 경과한 후 조면소포체에 약간의 팽창이 일어났으나 그 후부터는 관찰되지 않았다.

또, 12시간과 24시간에서 autophagosome이 관찰되었으며(Fig. 5, 6), 그의 24시간과 48시간에서 기저막의 함입부가 주름지는(wrinkled) 현상과 48시간에서 미세융모(microvilli)가 부분적으로 소실되는 현상도 관찰되었다(Fig. 7).

2) 간장의 미세구조

① 대조군

생쥐 간장세포의 세포질에는 비교적 전자밀도가 높고 cristae구조가 뚜렷하며 둥근 형태를 하고 있는 미토콘드리아가 풍부하게 분포하고 있었으며, 리보솜이 부착되어 있는 조면소포체와 글리코겐과립이 관찰되었다. 핵도 핵막을 비롯한 핵질이 모두 정상상태인 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 8).

② 처리군

간장의 미세구조 변화는 소포체에서의 변화가 가장 컸다. Cadmium을 투여한지 6시간이 경과하며

미토콘드리아의 응집현상이 관찰되었고(Fig. 9), 이러한 현상은 12시간 이후부터는 계속 나타나지 않았다.

소포체에서의 변화는 cadmium처리 후 12시간이 경과하면서부터 발생하기 시작하였는데, 조면소포체의 경우는 12시간에서 부분적으로 팽창되었으며(Fig. 10), 24시간에서는 더욱 심해졌으며 48시간이 지나서는 부분적으로 끊어졌고, 24시간에서 조면세포체에 부착되어 있던 리보솜이 떨어져 나가는 현상도 관찰되었다(Fig. 11, 12). 활면소포체의 경우는 12시간에서 증식되었고(Fig. 10), 24시간이 경과한 후 더욱 심해졌으며 48시간이 경과한 후에도 활면소포체의 증식현상은 여전히 존재하였다.

고 찰

Cadmium은 일반적으로 간장과 신장에 독성작용이 큰데, 급성중독시에는 간장에 영향(Hoffman들, 1975)을 미치며 만성 중독시에는 신장의 변화(Mashiro, 1972)가 두드러진다고 알려져 있으나 본 실험의 결과에서는 급성투여시 간장이 큰 영향을 받는 것으로 나타났으며, 또한 신장에 주는 영향도 큰 것으로 나타났다.

먼저 신장의 변화를 살펴보면, cadmium을 투여하고 6시간이 경과한 뒤 소수의 미토콘드리아가 팽윤되기 시작하였고, 24시간까지 심해지다가 48시간에서 약간 회복되었으며, 이 때 미토콘드리아 내막의 표지효소들인 SDH와 cytochrome c oxidase의 활성도 변화는 그 정도에 있어서는 서로 달랐으나, 경향은 서로 비슷하게 나타났다. 즉 6시간까지 증가현상을 나타냈고, 24시간까지는 감소하였다가 48시간에 이르러 다시 증가하는 경향을 보였다. 6시간에서 나타난 활성도 증가는 일시적인 현상으로, Kuliszewski와 Nicolls(1980)는 흰쥐 신장에 cadmium을 투여한 후, 단백질합성이 증가하는 사실을 보고하였는데, 이러한 현상은 중금속에 의한 조직반응으로 중금속을 세포자체에서 처리하기 위한 기작(Kagi들, 1974)으로서, 이러한 기작의 결과로 metallothionein(MT)이라는 단백질이 합성(Dennis, 1975)된다고 하였는데, 중금속처

리에 의해 간장과 신장 등 여러 기관에서 신생합성(*de novo synthesis*)되어 (Leber와 Miya, 1976; Probst들, 1977a, b), 그 중금속을 결합하는데 이 단백질의 신생합성을 위하여 효소활성도가 증가한 것으로 생각된다. 그 후, 24시간까지 SDH는 대조군 이하로 현저히 저하되었으며, cytochrome c oxidase도 유의성있게 약간 감소하였다가 48시간에서 다시 증가하는 경향을 보였는데, 이것은 Sato들(1978a)의 실험결과로 추측할 수 있다. Sato들(1978a)은 시험관 실험에서 저농도의 cadmium을 처리하면 미토콘드리아의 호흡이 증가하며, 고농도의 cadmium을 처리하면 미토콘드리아의 호흡이 억제된다고 보고하였는데, 본 실험에서 관찰된 6시간에서의 SDH와 cytochrome c oxidase의 활성증가와 24시간까지의 감소, 48시간 경과 후 다시 증가되는 결과로써 신장에서의 시간에 따른 cadmium의 분포양상을 추측할 수 있다. 즉 처리 후 24시간까지 점점 축적이 일어난 후, 점차 축적량이 감소될 것으로 추측되며 Tanaka들(1975)의 실험결과인 cadmium처리 후 24시간이 경과할 때까지 계속 축적된 후, 축적량이 감소한다는 사실과도 부합된다. 그리고 24시간까지 SDH가 대조군에 비하여 현저히 저하된 반면, cytochrome c oxidase의 감소현상은 대조군수준 이상에서 나타난 것으로 보아 이 SDH가 cytochrome c oxidase보다 cadmium에 민감하다고 생각되는데, 이것은 생체 내에서 cadmium에 의해 cytochrome c oxidase는 민감하지 않다는 Rothstein과 Clarkson(1961)의 견해에 부합된다.

한편, 미토콘드리아의 형태 변화에서, 만성중독시에 나타나는 현상인 긴 막대 형태에서 둥글거나 혹은 난형인 미토콘드리아로의 변형, 그리고 cristae가 액포화되는 현상(Masahiro, 1972)은 관찰되지 않았고 대신 팽윤되는 현상만이 관찰되었다. 그리고 신장조직에서 autophagosome이 관찰되었는데 이 세포소기관은 정상적인 세포에서도 관찰되므로(Flickinger들, 1979) cadmium 중독영향으로 인한 결과라고는 생각되지 않는다. 48시간에서 미세용모의 일부가 소실되었는데, Gieske와 Foulkes(1974)는 토끼에 cadmium을 급성 투여한

후 *p*-aminohippurate clearance와 아미노산의 재 흡수율이 현저히 저하된 현상을 보고하였는데, 이들의 결과는 미세용모의 소실에 의한 것이라고 생각된다.

간장조직에서는 cadmium을 처리한 후 6시간이 경과한 다음 미토콘드리아의 내부에 응집현상이 나타났으나, 이러한 현상은 지속되지 않았다. 이것은 미토콘드리아의 퇴행변화의 초기형태로서 잠시 동안만 출현한다는 Dudley(1984)들의 연구결과와 일치한다. 그리고 Hoffmann들(1975)은 세포질의 바탕물질(ground substance)이 소실되는 현상을 보고했는데, 본 실험에서도 관찰되었다. 그리고 6시간에서 cytochrome c oxidase의 활성이 대조군 수준 이상으로 증가한 것을 제외하고, SDH와 cytochrome c oxidase의 활성도는 24시간까지 저하되었다가, 48시간에서 회복되는 경향을 보였는데, 이것은 간장과 신장에서 cadmium이 분포하는 양상에 의한 것이라고 생각된다(Kotsonis와 Klaassen, 1977). 그런데 6시간에서 cytochrome c oxidase의 활성이 증가한 것은 신장의 경우와 마찬가지로 낮은 농도의 cadmium 축적에 의한 것이며, 축적되는 양이 점차 증가하면서 SDH와 cytochrome c oxidase가 cadmium에 의하여 실질적으로 저해된 것으로 생각된다(Sato들, 1978a).

그리고 Sato들(1978b)의 보고에 의하면, 시험관 내 실험에서 저농도의 cadmium을 투여한 경우 cytochrome c+c₁의 함량이 증가했다는 보고와 cytochrome c oxidase의 활성이 증가한 것과 관련이 있을 것으로 생각된다. 한편, 간장조직에서 활면세포의 현저한 증식이라든가 조면세포의 팽창과 파손, 그리고 조면세포에 부착된 리보솜이 탈락된 현상 등은 Hoffmann들(1975)과 Dudley들(1984)의 연구결과와 일치한다. 특히, 이 조면세포에서의 형태변화와 리보솜이 탈락된 것은 cadmium이 단백질합성을 억제한다는(Stoll들, 1976) 보고와 일치한다.

리소솜의 표지효소인 ACP의 경우, 간장과 신장에서 cadmium을 처리한 후 12시간까지 활성도가 저하되었는데, 이것은 cadmium에 의해 일차 리소솜의 형성이 억제(Mego와 Cain, 1975)된 때문인

것으로 생각되며, 신장에서보다 간장에서 ACP의 활성이 더욱 감소한 것은 간장에 축적되는 cadmium의 양이 신장에 비해 많기 때문(Kotsonis와 Klaassen, 1977)인 것으로 생각된다.

이상에서 살펴본 바와 같이 전반적으로 간장이 신장보다 cadmium의 영향을 많이 받으며, 신장도 cadmium에 민감하고 신속하게 반응한다는 것을 알 수 있다.

결론

ICR제동의 생쥐 수컷을 대상으로 cadmium 급성중독현상을 신장에서 조직학적 생화학적 측면으로 조사하고, 간장과 비교·고찰을 하기 위하여 CdCl₂를 5 mg/kg으로 복강내 주사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 신장의 미세구조는 미토콘드리아에서 뚜렷이 변화하였으며, 12시간에서 소포체의 극히 일부가 팽창되었고, 12시간과 24시간이 경과한 후 거저막의 함입부에 주름이 잡히는 현상도 관찰되었다. 그리고 48시간이 경과한 후 미세용모의 일부가 소실되었다. 효소활성도는 각기 다른 수준을 나타내었다.

2. 간장의 미세구조는 소포체에서 현저히 변화하였고, 초기인 6시간에서 미토콘드리아의 변화도 관찰되었다. 조면세포의 경우는 12시간 이후부터 팽창과 파손현상이 관찰되었다. 이때 효소활성도는 많은 억제영향을 받았으며 그 정도도 신장에 비하여 큰 것으로 나타났다.

References

Axelsson, B. and M. Piscator. 1966. Renal damage after prolonged exposure to cadmium. Arch. Environ. Health 12, 360~376.
Bone, Q. and E.J. Denton. 1971. The osmotic effect of electron microscope fixatives. J. Cell Biol. 49, 571~581.
Dennis, R.W. 1975. Metal-induced formation of metallothionein in rat liver. Arch. Biochem. Biophys. 170, 242~252.

- Dudley, R.E., D.J. Svovoca and C.D. Klaassen. 1982. Acute exposure to cadmium causes severe liver injury in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 65, 302~313.
- Dudley, R.E., D.J. Svovoca and C.D. Klaassen. 1984. Time course of cadmium-induced ultrastructural changes in rat liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 76, 150~160.
- Faeßer, E.J. 1977. Biochemical and ultrastructural changes in liver of cadmium-treated rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 39, 473~487.
- Flickinger, C.J., J.C. Brown, H.C. Kutchai and J.W. Ogilvie. 1979. Lysosomes and peroxisomes. In: *Medical Cell Biology*, pp. 323~337, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Friberg, L. 1959. Chronic cadmium poisoning. *AMA Arch. Ind. Health* 20, 401~407.
- Gieske, T.H. and E.C. Foulkes. 1974. Acute effects of cadmium on proximal tubular function in rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 27, 292~299.
- Gunn, S.A., T.C. Gould and W.A. Anderson. 1961. Zinc protection against cadmium injury to rat testis. *Arch. Pathol.* 71, 274~281.
- Gupta, R.K. and G.W. Barnes. 1967. Light microscopic and immunopathologic observation on cadmium chloride induced injury in mature rat testis. *Am. J. Pathol.* 51, 191~205.
- Hadley, W.M. and T.S. Miya. 1972. Cadmium potentiated hexobarbital sleep time in male and female albino rat and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 22, 311.
- Hammond, P.B. and R.P. Beliles. 1980. Metals. In: *Casarett and Doull's Toxicology*, 2nd ed., pp. 428~429, Macmillan Publishing Co., Inc., New York.
- Henry, S.A. 1964. Cadmium hypertension in rats. *Am. J. Physiol.* 207, 62~66.
- Hill, C.H. 1963. *In vivo* interactions of cadmium with copper, zinc and iron. *J. Nutr.* 80, 227~235.
- Hoffmann, E.O., J.A. Cook, N.R. Di Luzio and J.A. Coover. 1975. The effect of acute cadmium administration in the liver and kidney of the rat. *Lab. Invest.* 32, 655~664.
- Kagi, H.R., S.R. Himmelhoch, P.D. Whanger, J.L. Bethune and B.L. Vallee. 1974. Equine hepatic and renal metallothionein. *J. Biol. Chem.* 249, 3537~3542.
- Kotsonis, F.N. and C.D. Klaassen. 1977. Toxicity and distribution of cadmium administered to rats at sublethal doses. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41, 667~680.
- Kuliszewski, M.J. and D.M. Nicholls. 1980. Peptide elongation in rat kidney after cadmium administration. *Biochem. J.* 190, 791~797.
- Leber, A.P. and T.S. Miya. 1976. A mechanism for cadmium- and zinc-induced tolerance to cadmium toxicity: Involvement of metallothionein. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 37, 403~414.
- Lowry, O.H., N.J. Rosebrough, A.L. Farr and R.J. Randall. 1951. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193, 265~275.
- Malave, I. and D.T. Ruffino. 1984. Altered immune response during cadmium administration in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 74, 46~56.
- Masahiro, N. 1972. Electron microscopic study of cadmium nephro-toxicity in the rat. *Arch. Environ. Health* 24, 215~225.
- Mego, J.L. and J.A. Cain. 1975. An effect of cadmium on heterolysosome formation and function in mice. *Biochem. Pharmacol.* 24, 1227~1232.
- Murakami, M. and M. Webb. 1981. A morphological and biochemical study of the effects of L-cysteine on the renal uptake and nephrotoxicity of cadmium. *Br. J. Exp. Pathol.* 62,

- 115~130.
- Parizeck, J. 1956. Effect of cadmium salts on testicular tissue. *Nature(London)* 177, 1036~1037.
- Probst, G.S., W.F. Bousquet and T.S. Miya. 1977a. Kinetics of cadmium-induced hepatic and renal metallothionein synthesis in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 39, 51~60.
- Probst, G.S., W.F. Bousquet and T.S. Miya. 1977b. Correlation of hepatic metallothionein concentrations with acute cadmium toxicity in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 39, 61~69.
- Reynolds, E.S. 1963. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.* 17, 208~213.
- Rothstein, A. and T.W. Clarkson. 1961. The general pharmacology of the heavy metals. *Pharmacol. Rev.* 13, 185~224.
- Samuel, A.G. and T.C. Gould. 1957. Selective accumulation of ^{115}Cd by cortex of rat kidney. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 96, 820~823.
- Sato, N., T. Kamada, T. Suematsu, M. Shichiri, N. Hayashi, T. Matsumura, Y. Kishida, H. Abe, F. Furuyama, F. Ishibashi and B. Hagi-hara. 1978a. Cadmium toxicity and liver mitochondria. *J. Biochem.* 84, 117~125.
- Sato, N., T. Kamada, T. Suematsu, M. Shichiri, N. Hayashi, T. Matsumura, Y. Kishida, H. Abe, F. Furuyama, F. Ishibashi and B. Hagi-hara. 1978b. Cadmium toxicity and liver mitochondria. *J. Biochem.* 84, 127~133.
- Shibko, S. and A.L. Tappel. 1965. Rat kidney lysosome: Isolation and properties. *Biochem. J.* 95, 731~741.
- Singer, T.P. 1978. Mammalian succinate dehydrogenase. In: *Methods in Enzymology*, vol. 53, pp.466~484, Academic Press Inc., N.Y.
- Singhal, R.L. and Z. Merali. 1979. In: *Cadmium Toxicity*, pp.61~111, Marcel Dekker, New York.
- Smith, J.P., J.C. Smith and A.J. McCall. 1960. Chronic poisoning from cadmium fume. *J. Pathol. Bacteriol.* 80, 287~296.
- Stanley, A.R. and R.C. Schnell. 1982. Cadmium-induced inhibition of hepatic drug oxidation in the rat: Time dependency of tolerance development and metallothionein synthesis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 64, 42~51.
- Stoll, R.E., J.F. White, T.S. Miya and W.F. Bousquet. 1976. Effects of cadmium on nucleic acid and protein synthesis in rat liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 37, 61~74.
- Tanaka, K., K. Sueda, S. Onosak and K. Okahara. 1975. Fate of Cd-labeled metallothionein in rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 33, 258~266.
- Thomas, M., B.R. Walker, D.M. Spratt and G. Chappelka. 1981. Cadmium nephrotoxicity: Monitoring for early evidence of renal dysfunction. *Arch. Environ. Health* 36, 165~171.
- Walter, K. and C. Schutt. 1974. Acid and alkaline phosphatase in serum. In: *Method in Enzymatic Analysis*, vol. 2, pp.856~860.
- Wharton, D.C. and A. Tzagoloff. 1967. Cytochrome oxidase from beef heart mitochondria. In: *Methods in Enzymology*, vol. 10, pp.245~246, Academic Press, New York.

Figure Legends

- Fig. 3.** An electron micrograph of renal proximal convoluted tubular cell of mouse treated with saline. The micrograph shows nucleus(Nu), mitochondria(Mi), lysosome(L), Golgi apparatus(G), and rER(arrow).

- Fig. 4.** An electron micrograph of renal proximal convoluted tubular cell of mouse 6 hours after treatment with $CdCl_2$ (5mg/kg). The micrograph shows nucleus(Nu), partial mitochondrial swelling, and rER (arrow).
- Fig. 5.** An electron micrograph of renal proximal convoluted tubular cell of mouse 12 hours after treatment with $CdCl_2$ (5mg/kg). Mitochondria are severely swollen and autophagosomes (Ap) are seen.
- Fig. 6.** An electron micrograph of renal proximal convoluted tubular cell of mouse 24 hours after treatment with $CdCl_2$ (5mg/kg). Mitochondrial swelling is more frequent. The autophagosome(Ap) and brush border (Bb) are seen.
- Fig. 7.** An electron micrograph of renal proximal convoluted tubular cell of mouse 48 hours after treatment with $CdCl_2$ (5mg/kg). The partial loss of brush border is occurred. Large vacuoles(V) are seen.
- Fig. 8.** An electron micrograph of hepatic cell of mouse treated with saline. The micrograph shows nucleus(Nu), mitochondria(Mi), and rER.
- Fig. 9.** An electron micrograph of hepatic cell of mouse 6 hours after treatment with $CdCl_2$ (5mg/kg). The mitochondria(Mi) have an inclusion. The cytoplasmic matrix is lost.
- Fig. 10.** An electron micrograph of hepatic cell of mouse 12 hours after treatment with $CdCl_2$ (5mg/kg). Mitochondria(Mi) appear normally. The proliferation of sER and the partial dilation of rER are seen.
- Fig. 11.** An electron micrograph of hepatic cell of mouse 24 hours after treatment with $CdCl_2$ (5mg/kg). The considerable proliferation of sER, the dilation and deterioration of rER, and the separation of bounded ribosome from rER are seen. Also, lipid droplet(Ld) is seen.
- Fig. 12.** An electron micrograph of hepatic cell of mouse 48 hours after treatment with $CdCl_2$ (5mg/kg). The proliferation of sER and deterioration of rER are continued. Also, lipid droplet (Ld) is seen.

