

## 카드뮴 중독자 검색을 위한 메탈로치오네인 분석

- 동물실험을 중심으로 -

안령미

동덕여자대학교 보건관리학과

### The analysis of metallothionein of acute cadmium poisoning - animal study -

Ryoung Me Ahn

Department of Health Management, Dongduk Women's University  
23-1 Wolgokdong, Sungbukgu, Seoul, 136-714, Korea

#### ABSTRACT

The purpose of this study was to investigate the metallothionein of acute cadmium poisoning mice as a Cadmium index. Forty male ICR mice were injected with cadmium chloride solution from 1/8LD50 to 1/2LD50 dose. At 24 hours after exposed Cd, I examined Cd and metallothionein (MT) in tissues (liver and kidney) and fluids (whole blood and urine) and also measured low molecular proteins, N-acetyl-D-glucosaminidase (NAG) and 2-microglobuline (2-MG) in urine. The concentration of Cd and MT of liver, kidney whole blood and urine were increased with dose dependent manner. Urinary Cd and urinary MT had very good significance ( $p < 0.01$ ) and urinary MT had good significance with kidney Cd and NAG but not 2-MG. Conclusively MT in urine was very correlated with kidney Cd and urine Cd. So MT maybe useful as a Cd poisoning index.

**key words** : Cd, metallothionein, NAG, RIA

#### 서론

환경호르몬의 하나인 카드뮴은 인체에는 불필요한 유해 중금속류이나 전기도금 합금 도료등에 많이 사용되어 점차 그 소비가 늘고 있어 토양 물 그리고 식품을 오염시키는 것으로 알려져 있다. 카드뮴을 사람이 섭취하였을 때는 흡수율은 3-8% 정도로 낮으나 생리적 반감기가 길어 (16-33년) 계속 폭로될 경우 건강에 유해한 영향을 미친다. (Cherian 등, 1978) 카드뮴이 생체 내에 흡수되면 간과 신장에 대부분이 축적되는데, 생체내 카드뮴의 대부분은 메탈로치오네인 (metallothionein, MT)의 형태로 축적되는 것으로 알려져 있다. (Ellis 등, 1985). Margoshes 등 (1957)이 MT의 존재를 확인한 이래 MT의 역할에 대해 활발한 연구가 진행되고 있다. MT는 6-7

kDa의 저분자량인 세포내물질로 열에 안정하고, 시스테인이 풍부하고, 금속을 함유한 단백질이다. MT이 생리적 기능으로는 중금속 (수은, 카드뮴, 비소 등), 발암물질, 변이원성물질의 해독작용, 아연이나 동과 같은 필수원소의 조절 과 공급원 및 free radical을 소거한다. (Satoh, 1999) 장기적으로 카드뮴에 폭로되면 신독성을 일으킨다. (Piscator, 1984) 오줌의 카드뮴량은 일반적으로 신체내 카드뮴량의 양을 나타내는데, 저분자단백질뇨는 요세관기능부전의 지표로 생각되어진다. 카드뮴을 주사한 쥐에서의 요 MT는 카드뮴 생체량과 카드뮴으로 유도된 신부전을 나타낸다. 카드뮴으로 유도된 요 MT의 측정은 우리나라에서도 여러 가지가 시도되었는데, 민경준 등 (1993)에 의해 시도된 Ag 포화법, 박정덕 등 (1997) 등에 의한 competitive ELISA 법 등이 소개된 바 있다. 금속 포화법은 조직의 MT 측정에는 가장 간단하고 빠른 방법으로 알려져 있으나 생체액을 측정하기에는 불완전하고, 민감도가 떨어지는 단점이 있으며 (Eaton, 1991) ELISA 법은 고농도 (100ng/100ul)

<sup>1</sup>Corresponding author : Department of Health Management,  
Dongduk Women's University  
Tel : 02-940-4481, Fax : 02-940-4193  
E-mail : lucia@dongduk.ac.kr

이상과 저농도 (10ng/100ul) 이하의 MT 측정에는 민감도가 떨어지는 문제가 있어 (Tang, 1999) 본 연구에서는 감도가 좋고, 측정방법이 간단한 RIA (radio immuno assay) 를 사용하여 MT 를 측정하였다. (Tohyama, 1981)

본 연구에서는 카드뮴 급성 중독시 카드뮴 중독자 검색을 위한 지표로 RIA를 이용한 메탈로치오네인의 사용을 검토하기 위한 목적으로 인체시료를 사용하기 이전에 동물을 급성중독시켜 생체내 메탈로치오네인이 생체내 카드뮴량을 반영하는지를 알아보았으며 그 결과를 보고한다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물

실험동물은 체중 20 g 내외의 ICR계 수컷 생쥐 40 마리를 한림동물시험소에서 구입하여 1 주간 본 실험실에서 적응시킨 후 사용하였다. 동물은 난괴법에 의해 대조군과 카드뮴 투여군 3 군등 4 군으로 나누었다. 실험동물의 카드뮴 투여는 LD50 (3.3mg Cd/Kg weight) 의 염화카드뮴 (Sigma, USA) 을 생리식염수에 용해한 후, 단계희석하여 1/2 LD50, 1/4 LD50 및 1/8 LD50를 제조하여 마우스 복강내 각각 주사하였으며, 대조군은 생리식염수를 주사하였다. 카드뮴 투여는 하루에 한번씩 일정한 시간에 3 일간 투여하였다. 매 카드뮴 투여 24 시간 후에 1 군당 4 마리의 실험동물을 희생시켰다.

실험동물의 물과 사료는 일반 시중에서 구입한 마우스용 사료와 수돗물을 자유롭게 먹게 하였다.

### 2. 시료채취

혈액은 카드뮴 투여 24 시간 후에 복대정맥에서 헤파린 처리된 주사기로 채혈하였다. 요는 쥐를 희생시키기 12시간 전에 대사케이지에 넣어 채뇨하였다. 적출한 간, 신장 및 고환은 생리식염수로 혈액을 제거한 후 무게를 측정하였다. 채취한 시료는 실험시까지 -70도에 보관하였다.

### 3. 시료의 분석

#### (가) 카드뮴 정량

혈액 및 각 장기의 카드뮴 측정은 시료 일정량에 중금속 측정용 질산과 과염소산(Wako, Japan)을 3:1의 비율로 섞은 산을 넣어 습식회화 시킨 후 증류수를 넣어 일정량으로 조정하였다. 요는 4℃, 5000rpm으로 원심분리한 후 상층액을 Triton X-100 으로 희석

하였다. 준비된 시료는 flameless AA (Varian, USA) 를 이용하여 정량하였다. 카드뮴 분석시 사용된 모든 초자기구는 묽은 질산으로 세척한 후 사용하였다. 표준물질로는 Cd standard 1000ppm (Wako, Japan)을 희석하여 사용하였다.

#### (나) 메탈로치오네인 정량

MT 측정은 Tohyama 등(1981)의 방법으로 측정하였다. 즉 채취한 장기 시료는 9 배의 10mM Tris-HCl buffer를 넣어 homogenizer (Kinematica, Swiss) 로 균질화하여, 10nm CdCl<sub>2</sub>를 20ul 첨가한 후 4℃, 15,000 rpm,에서 5 분간 원심분리한 후 상층액을 100℃에서 2 분간 열처리, 냉각, 원심분리를 2회 반복하여 상층액을 얻었다. 요는 4℃, 5,000rpm으로 원심 분리하였고, 혈액은 증류수를 넣어 혈구를 터트린 다음 4℃, 5000rpm으로 원심분리한 후 상층액에 10nM CdCl<sub>2</sub>를 20 ul 첨가한 후 4℃, 15,000 rpm,에서 5 분간 원심분리한 후 100℃에서 2분간 열처리, 냉각, 원심분리를 2회 반복하여 상층액을 얻었다. 준비된 시료는 적당히 1% horse serum (Sigma, USA) 에 희석하여 염소에서 얻은 MT 항체 (일본 국립환경연구소 Dr. Tohyama 의 호의로 얻음) 및 MT-II<sup>25</sup>를 4℃에서 12시간 반응시킨 후 100% ammonium sulfate (Wako, Japan) 로 침전, 원심분리, 상층액 제거를 2회 반복하여 항체와 반응하지 않은 여분의 MT-II<sup>25</sup> 제거시킨 후  $\gamma$ -counter(Cobra, USA)로 측정하였다. 표준물질로는 MT-II(Sigma, USA)를 사용하였다.

#### (다)요중 protein, creatinine, 2-microglobuline ( $\beta$ 2-MG) 및 NAG (N-acetyl- $\beta$ - deglucosamidase) 측정

요시료는 녹십자의료센타에 의뢰하여 정량하였으며, 그 방법은 다음과 같다.

요중 protein 과 creatinine 은 자동 생화학 분석기 (Hitachi, 747, Japan)를 이용하였고,  $\beta$  2-MG 는 kit (Daiichi, Japan)을 이용하여,  $\gamma$ -counter (Cobra 1010, USA) 로 측정하였으며, NAG 는 kit (일동방적주식회사, Japan)를 이용하여 흡광광도계 (Hitachi 7150, Japan) 로 정량하였다.

## 결 과

### 1. 각 시료의 카드뮴 함량 변화

카드뮴을 투여전과 용량별로 카드뮴 투여 후 24 시

간 후에 간 신장 및 혈액의 카드뮴 함량 변화는 Fig1-3 과 같다. 각 장기의 카드뮴 함량은 카드뮴 투여량이 증가할 수록 카드뮴 투여 횟수가 증가할 수록 증가하였다. 카드뮴 함량은 카드뮴 투여 전에는 거의 없었으나, 3 일간 투여 후 1/2 LD50 군의 경우 간은 85.5  $\mu\text{g/g}$  wet tissue, 신장은 20.3  $\mu\text{g/g}$  wet tissue, 혈액은 45.5  $\mu\text{g/dl}$  이었다. 장기내 카드뮴은 카드뮴 투여량에 대해 비례적으로 증가하였는데, 카드뮴을 3 회 주사 후 간의 1/8 LD50 군의 경우 15.6  $\mu\text{g/g}$  wet tissue 이던 것이 1/4 LD50 군은 39.9  $\mu\text{g/g}$  wet tissue로, 1/2 LD50 군은 85.5  $\mu\text{g/g}$  wet tissue 으로 증가하였다. 신장 및 혈액 의 경우도 간과 매우 유사하게 카드뮴 투여량이 증가함에 따라 증가하였다. 즉 카드뮴을 1/2 LD50 1회 주사 후 신장내 카드뮴량이 6.9  $\mu\text{g/g}$  wet tissue 이던 것이 2, 3 회 주사 후 14.5 및 20.4 로  $\mu\text{g/g}$  wet tissue 으로 증가하였으며, 혈액 ( 전혈 ) 의 경우 1/2 LD50 카드뮴을 1회 주사 후 혈액의 카드뮴이 15.5  $\mu\text{g/dl}$  이던 것이 주사횟수가 증가함에 따라 29.3  $\mu\text{g/dl}$  및 45.5  $\mu\text{g/dl}$ 로 증가하였다.

## 2. 각 시료의 MT 함량 변화

각 시료의 MT를 카드뮴 투여전과 용량별로 카드뮴 투여 후 24 시간 후에 간, 신장 및 혈액의 MT 함량 변화는 Fig. 4-6 과 같다. MT 도 조직내 카드뮴 함량과 같은 경향으로 카드뮴의 농도에 따라 증가하였다. 각 장기의 MT함량은 카드뮴 투여량이 증가할 수록 카드뮴 투여 횟수가 증가할 수록 증가하였다. MT 함량은 카드뮴 투여 전에는 거의 없었으나, 3 일간 투여 후 1/2 LD50 군의 경우 간은 0.72 mg/ g wet tissue, 신장은 0.65mg/ g wet tissue, 혈액은 4 ug/ml 이었다. . 장기내 MT 는 카드뮴 투여량에 대해 비례적으로 증가하였는데, 카드뮴을 3 회 주사 후 간의 1/8 LD50 군의 경우 0.41 mg/ g wet tissue 이던 것이 1/4 LD50 군은 0.5 mg/ g wet tissue로, 1/2

LD50 군은 0.72 ug/ g wet tissue 으로 증가하였다. 신장 및 혈액의 MT 도 간과 매우 유사하게 카드뮴 투여량이 증가함에 따라 증가하였다. 즉 카드뮴을 1/2 LD50 1회 주사 후 신장내 MT량이 0.14 mg/ g wet tissue 이던 것이 2, 3 회 주사 후 0.32 및 0.65 로 mg/ g wet tissue 으로 증가하였으며, 혈액 ( 전혈 ) 의 경우 1/2 LD50 카드뮴을 1회 주사 후 혈액의 MT 가 거의 없던 것이 2 회째 투여에 0.63 ug/ml , 3 회 투여에 4.4 ug/ml 증가하였다

## 3. 요중 Cd, MT, 총단백질, 2-MG 및 NAG 변화

카드뮴을 3 회 투여한 마우스의 요에서 측정한 요중 Cd, MT, protein , 2-MG 및 NAG변화량은 Table 1 과 같다. 요중 카드뮴과 MT 은 카드뮴 농도가 증가할 수록 증가하였다. 즉 요중 카드뮴은 카드뮴 투여전에는 거의 없었으나, 카드뮴 농도가 증가할 수록 통계적으로 유의하게 증가하였는데 (  $p < 0.01$  ) 1/8 LD50 는 84.92 ug/ g Cr 이었으나, 1/4 LD50 의 경우 117.83 ug/ g Cr 1/2 LD50 의 경우 462.68 ug/ g Cr 로 증가하였다. 요 MT/Cr 의 경우도 카드뮴 주사 농도가 증가할 수록 통계적으로 유의하게 증가하였는데 (  $p < 0.01$  ) 카드뮴 주사 전에는 6.46 ug/ g Cr 이었으나, 1/8 LD50 의 경우 22.16ug/ g Cr, 1/4 LD50 의 경우 35.51ug/ g Cr 로 증가하였으며 1/2 LD50 의 경우 43.07 ug/ g Cr 이었다. NAG 는 카드뮴 주사량이 증가함에 따라 통계적으로 유의하게 증가하여 카드뮴 처리 전에는 7.04ug/ g Cr 이던 것이 1/8 LD50 처리 후에는 179.28 ug/ g Cr , 1/4 LD50 처리 후에는 318.37 ug/ g Cr 1/2 LD50 처리 후에는 213.60 ug/ g Cr 으로 각각 증가하였다. 그러나 2-MG /Cr 와 NAG/Cr 은 카드뮴량에 따라 증가하지 않았다.

Table 1. Cd, MT, protein, 2-MG and NAG on urine of Cd injected mouse

| group                | Cd/Cr  | MT/Cr | protein/Cr, | $\beta_2$ -MG /Cr | NAG/Cr |
|----------------------|--------|-------|-------------|-------------------|--------|
| 0                    | 0.71   | 6.46  | 29.12       | 1.14              | 7.04   |
| 1/8 LD <sub>50</sub> | 84.92  | 22.16 | 7.55        | 6.70              | 179.28 |
| 1/4 LD <sub>50</sub> | 117.83 | 35.51 | 22.45       | 44.34             | 318.37 |
| 1/2 LD <sub>50</sub> | 462.68 | 43.07 | 10.61       | 39.47             | 213.60 |

#### 4. 측정항목간의 상관관계

측정항목간의 상관관계는 Table 2 와 같다. 각 장기의 카드뮴 함량과 메탈로치오네인의 함량은 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였는데 간의 카드뮴 함량과 간의 MT 량의 상관계수는  $r = 0.58$  ( $p < 0.05$ ), 신장은  $r = 0.84$  ( $p < 0.01$ ), 혈액은  $r = 0.72$  ( $p < 0.01$ ) 및 요는  $r = 0.70$  ( $p < 0.01$ ) 을 보였다. 요 Cd 와 요 MT 과의 관계를 회귀선으로 나타낸 결과는 Fig. 7 과 같으며 이를 회귀선으로 표시하면  $y = 8.5321x - 37.156$  이다. 생체내 카드뮴의 배설물인 요의 Cd 는 간 Cd 와  $r = 0.91$  ( $p < 0.01$ ), 신장 Cd  $r = 0.91$  ( $p < 0.01$ ) 및 혈액의 Cd  $r = 0.88$  ( $p < 0.01$ ) 과 높은 상관관계를 갖고 있었다. 요의 Cd 와 신장의 Cd 와의 관계를 회귀선으로 나타낸 결과가 Fig. 8 과 같으며 이를 회귀선으로 표시하면  $y = 0.0389x + 1.9547$  이다. 요의 Cd 은 요 단백질인 NAG 와는 높은 상관관계를 보였으나 ( $r = 0.48$ ,  $p < 0.01$ ) 2-MG ( $r = 0.059$ ) 또는 protein ( $r = -0.36$ ) 과는 상관관계를 보이지 않았다. . 요 MT 와 다른 항목간의 상관관계를 보면 간 Cd, 신장 Cd, 요 Cd 및 NAG 와 높은 상관관계를 보인 반면 2-MG protein 과는 상관관계를 보이지 않아, 요의 Cd 와 같은 경향을 보였다. 요 MT 와 NAG, 요 MT 와 혈액 MT 와의 관계를 회귀선으로 나타낸 결과가 Fig. 9-10 과 같으며 이를 회귀선으로 표시하면 각각  $y = 5.8049x + 54.549$ ,  $y = 2.2528x - 23.93$  이다.

## 고 찰

카드뮴은 많은 조직에 독성을 일으키는 환경오염 물질이다. 카드뮴에 의한 급성 독성은 간, 폐 그리고 고환에 손상을 가져오는 반면에 만성적인 폭로는 신장과 뼈를 손상시키고 암을 유발시킨다. (Waalkers, 1990) 카드뮴의 독성은 카드뮴을 취급하는 특정 사업장에서 뿐 아니라 일반인에게서도 문제가 되고 있는데 흡연자의 경우 비흡연자에 비해 요중 카드뮴 높으며 (Koyama, 1992), 일반인의 7% 정도가 카드뮴으로 인한 신장장애가 있다는 보고도 있다. (Klaassen, 1999) 카드뮴에 폭로되면 카드뮴은 간에 축적된다. 간에서 카드뮴은 글루타치온(GSH)과 결합하여 담즙으로 배설되거나 MT 와 결합하여 간에 저장된다. MT 와 결합한 Cd 중 일부가 혈장을 통해 신장으로 이동한다. 이렇게 해서 Cd-MT complex 가 장기적으로 신장을 손상시킬 수 있다. 신장의 lysosome에서 Cd는 배설되거나 신장에서 MT 의

형태로 존재하게 된다. 신장에 한계 농도이상의 Cd 가 있으며 신독성이 일어난다. 따라서 MT 는 유용하기도 하지만 만성적으로 카드뮴에 폭로시 신독성을 유발한다. (Klaassen 1999)

본 연구에서는 마우스에 카드뮴을 과량으로 복강내 주사하여 간 신장 혈액 요의 카드뮴의 양을 정량하고, 메탈로치오네인을 측정하였으며, 요저분자량 단백질을 측정하였다. 카드뮴 폭로 후 투여한 카드뮴량이 증가함에 따라 각 장기의 카드뮴량은 밀접한 상관관계를 보이며 증가하였으며 이는 민경준 등의 (1993) 결과와 같았다. 특히 간장에 많은 카드뮴이 축적되어, 간의 카드뮴은 신장의 4 배의 축적량을 보여 주사한 Cd 주 축적장기가 간임을 확인할 수 있었다(이순재, 1998, Cherian, 1978)

본 연구에서 MT 는 카드뮴 투여량이 증가할 수록 증가하였으며, 각 장기의 카드뮴량이 증가함에 따라 통계적으로 유의하게 증가하였다. (Table 2, Fig.4-6) MT 는 사람외에도 동물, 식물 및 조류에도 널리 분포되어 있는 단백질로 카드뮴과 같은 금속외에도 호르몬, catecholamine, cytokine, 비타민, 염증 유도제, 농약등에 의해 유도된다고 알려져 있다.

또한 생체내 MT 는 생체내에서 GSH 와 같은 역할 즉 free radical 의 포획자로 작용하여 자외선, 방사선의 피해를 방지하고, paraquat 과 같은 농약의 독성을 경감시키며, 항암제인 시스플라틴에 의한 신독성을 방어하는 것으로 알려져 있다. (Klaassen, 1999) 또한 Satoh 등은 (1999) 카드뮴 폭로에 의한 건강영향을 개인과 집단에서 조기발견하기 위한 새로운 지표로서 카드뮴 폭로시 생합성되는 메탈로치오네인에 주목하여 카드뮴 토양오염지역의 주민을 대상으로 카드뮴 폭로와 요중 메탈로치오네인 배설과의 관계를 고감도 MT 측정법인 RIA 법으로 검토하였다. 그 결과 요중 카드뮴 농도와 요중 메탈로치오네인간에 유의한 상관관계가 있음을 확인하고, 신장장애의 정도에 따라 집단을 구분한 바 요중 메탈로치오네인은 요중 카드뮴 보다 예민하게 신장장애를 반영함을 판명 한 바 있으며, Garvey 등 (1981)도 같은 결과를 발표하였다. 본 연구에서도 요 MT 은 각 장기의 Cd 농도 및 요의 Cd 에 매우 높은 상관관계를 갖는 것으로 나타났다. (Table 2) 또한 혈액의 MT 는 카드뮴 투여 후 48 시간 후에 나타나는 지연성을 보이나, 요의 MT 와 높은 상관성을 보여, 카드뮴 중독에 하나의 지표로서 사용할 수 있는 가능성을 제시해 주었다.

$\beta_2$ -MG 은 만성 Cd 중독 환자 또는 Wilson 병 환자의 요에서 분리된 분자량 11800의 저분자 단백질을

로서 100 개의 amino acid 로 구성된 단백질이다. 2-MG 은 적혈구를 제외한 거의 모든 유핵세포의 표면에 존재하는데 사구체 기저막을 용이하게 통과하고 세뇨관에서 거의 재흡수 이화되지만 세뇨관 장애가 있을 때에는 요로 대량 배설됨으로 현재 임상적으로  $\beta_2$ -MG은 세뇨관장애를 평가하는데 가장 좋은 지표로 이해되고 있다. ( 이귀녕 1990) 카드뮴에 폭로되었을 때 2-MG이 요 Cd 에 비례적으로 증가한다는 연구가 일반적이거나 ( 박정덕, 1997, Ishizaki, 1989 ) Koyama (1992)등과 같이 2-MG이 요 Cd 에 비례적으로 증가하지 않음을 발표한 연구도 있었다. 본 연구에서는 카드뮴 투여에 따른  $\beta_2$ -MG의 증가를 확인 할 수 없었다. 그 이유로는 이번 연구가 카드뮴의 만성 폭로가 아닌 급성 중독 실험이었기 때문에 신독성이 충분히 일어나지 않았기 때문으로 생각

된다. ( Goering 1995 ) 만일 신장을 병리학적으로 관찰하였다면 좀 더 정확한 결과를 얻을 수 있었을 것으로 생각된다. 민경준등 (1993)도 3.2 mg/ Kg 의 카드뮴을 1 회 정맥주사한 후의 신장을 병리조직학적으로 관찰한 결과 별 이상소견을 발견할 수 없었다고 발표한 바 있다.

NAG 는 신장 뇌 감상선동에 존재하는 분자량이 약 14만인 효소로 신장에는 근위세뇨관 상피세포의 lysosome 에 많이 존재한다. ( 이귀녕 1990) Kawada 등 (1989) 은 NAG 가 Cd 폭로의 매우 민감한 지표라고 하였으며 그들은 Cd 폭로의 모니터링을 위해 NAG 의 사용을 권하였다. 그러나 Kahan (1992) 등은 요중 Cd 과 NAG 와의 상관관계를 확인하지 못했다. 흡연자를 대상으로 한 요중 MT 와 NAG 와의 상관관계를 비교한 결과 MT 와 NAG 는

Table 2. The correlation coefficients among the variables

( \* p<0.05 , \*\* p<0.01 )

|               | LCd    | KCd    | BCd    | UCd    | LMT   | KMT    | BMT    | UMT    | NAG   | Pro   | $\beta_2$ -MG |
|---------------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|-------|---------------|
| LCd           | 1      | -      | -      | -      | -     | -      | -      | -      | -     | -     | -             |
| KCd           | 0.97** | 1      | -      | -      | -     | -      | -      | -      | -     | -     | -             |
| BCd           | 0.96** | 0.93** | 1      | -      | -     | -      | -      | -      | -     | -     | -             |
| UCd           | 0.91** | 0.91** | 0.88** | 1      | -     | -      | -      | -      | -     | -     | -             |
| LMT           | 0.58*  | 0.61*  | 0.63*  | 0.58*  | 1     | -      | -      | -      | -     | -     | -             |
| KMT           | 0.87** | 0.84** | 0.81** | 0.75** | 0.48* | 1      | -      | -      | -     | -     | -             |
| BMT           | 0.74** | 0.75** | 0.72** | 0.57*  | 0.56* | 0.63*  | 1      | -      | -     | -     | -             |
| UMT           | 0.84** | 0.88** | 0.80** | 0.70** | 0.61* | 0.83** | 0.81** | 1      | -     | -     | -             |
| NAG           | 0.63*  | 0.67** | 0.57*  | 0.48*  | 0.37  | 0.66*  | 0.52*  | 0.69** | 1     | -     | -             |
| Pro           | -0.23  | -0.35  | -0.30  | -0.36  | 0.08  | -0.24  | 0.07   | -0.26  | -0.36 | 1     | -             |
| $\beta_2$ -MG | 0.15   | 0.13   | 0.16   | 0.05   | -0.10 | 0.21   | 0.23   | 0.20   | 0.47  | -0.01 | 1             |

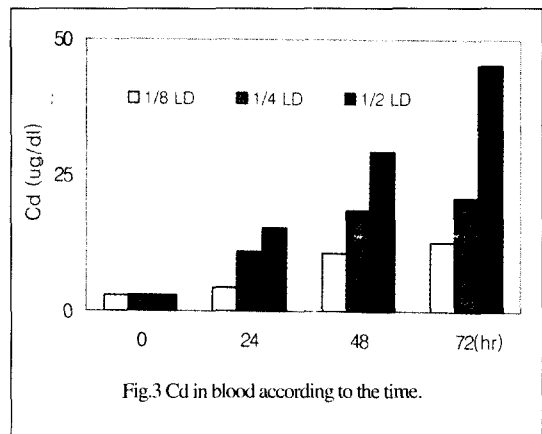
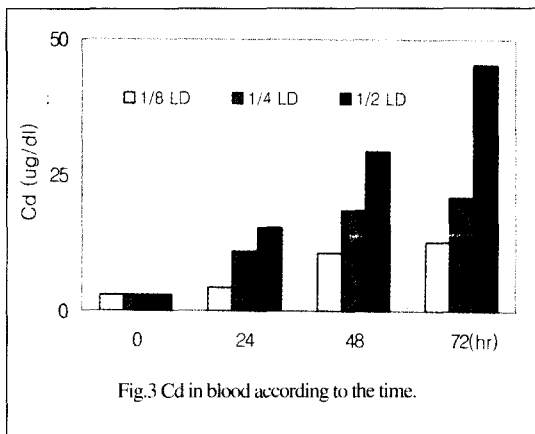
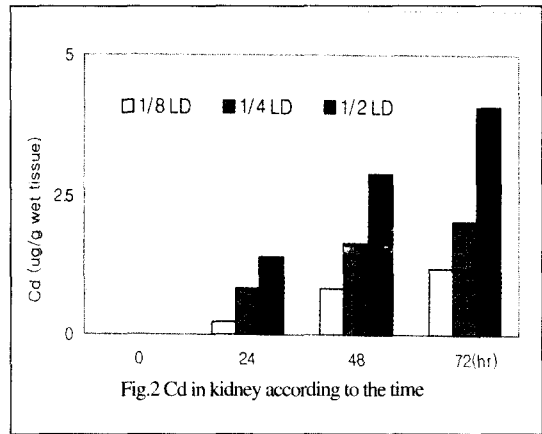
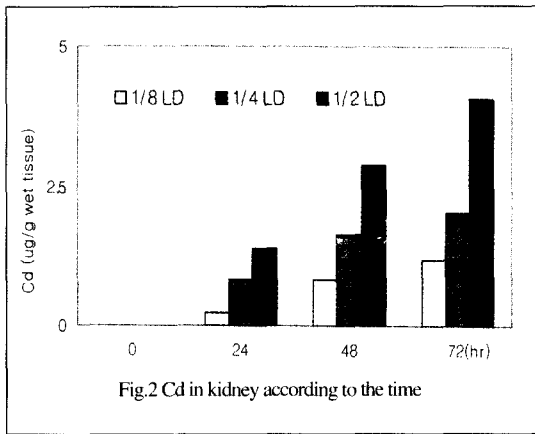
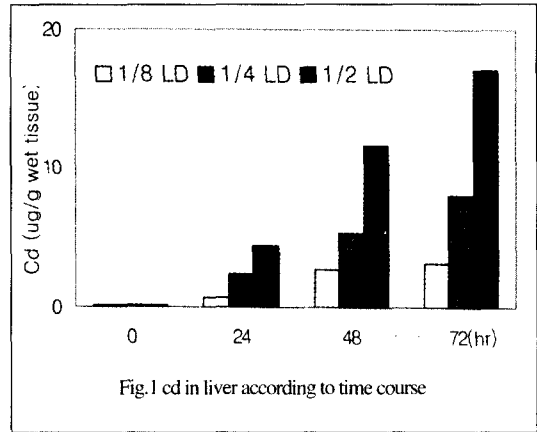
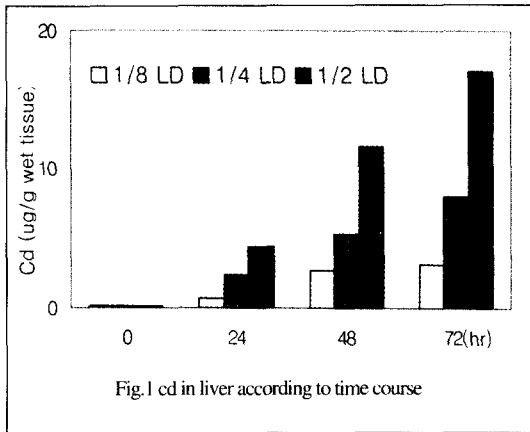
LCd : Cd in liver , KCd : Cd in kidney , BCd : Cd in blood , UCd : Cd in urine  
LMT : MT in liver, KMT : MT in kidney, BMT : MT in blood, UMT : MT in urine  
Pro : protein in urine

유의한 상관관계를 보였다. (Koyama 1992) 본 연구에서는 요중 Cd이 증가함에 따라 NAG 가 유의하게 증가함을 볼 수 있었는데, 이는 NAG 가 2-MG 보다 카드뮴 독성에 더욱 민감하게 반응하기 때문으로 생각되며 카드뮴에 의한 만성 독성에는 2-MG의 측정이 적합하나 급성독성에는 NAG 가 유용한 것이 아닌가 생각된다.

본 연구는 카드뮴으로 급속 중독된 흰 쥐의 각 장기와 혈액 및 요에서 카드뮴을 측정하고, 메탈로치오네인과 뇨단백질을 측정하였다. 그 결과 카드뮴 투여량이 증가할 수록 각 장기와 혈액 및 요에서의 카드뮴 축적량이 증가하였으며, 카드뮴으로 유도된 메탈로치오네인이 간, 신장 및 요의 Cd 량과 매우 높은 상관관계가 있음을 확인하였다. RIA를 이용한 메탈로치오네인 측정은 카드뮴 중독자 검색을 위한 하나의 지표로 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

## REFERENCE

- 1) 민경준 박정덕등 (1993) 카드뮴 급성 폭로에 의한 metallothionein 생성과 독성작용 . 예방의학회지 26 (2) 231-250
- 2) 박정덕 홍연표등 (1997) 카드뮴 중독의 조기진단을 위한 생물학적 지표탐색 : 요중 Metallothionein 배설량의 의의 . 대한산업의학회지 9 (2) 230-243
- 3) 이귀영 이종순 (1990) 임상병리과일, 의학문화사 167-168
- 4) 이순재 (1998) 급성 카드뮴 중독 흰 쥐 간 조직에서의 유리기 생성계의 활성화와 조직손상. 대구 효성 가톨릭 대학교 연구논문집, 58집, 237-249
- 5) Cherian MG and Goyer RA (1978) Metallothioneins and their role in the metabolism and toxicity of metals, Life Sciences 23(1): 1-9
- 6) Eaton DL and Cherian MG (1991) Determination of metallothionein in tissues by cadmium - hemoglobin affinity assay. Methods in Enzymol. 205:83-88
- 7) Ellis KJ and Cohn SH and Smith TJ (1985) Cadmium inhalation exposure estimates : Their significance with respect to kidney and liver cadmium burden. J Toxicol Environ Health 15(1):173-187
- 8) Garvey JS and Chang CC (1981) Detection of circulating metallothionein in rats injected with zinc or cadmium. Science 214(4522):805-807
- 9) Ishizaki M and Kido T (1989) Dose response relationship between urinary cadmium and 2 - microglobulin in a Japanese environmentally cadmium exposed population. Toxicology 58: 121-131
- 10) Waalkers MP and Goering PL (1990) Metallothionein and other cadmium binding proteins : recent developments . Chemi Research in Toxicology 3(4) 218-288
- 11) Kahan E and Derazne E et al., (1991) Adverse health effects in workers exposed to cadmium . Am J. of Ind Med., 21(4):527-537
- 12) Kawada T and Koyama h et al., (1989) Cadmium , NAG activity and beta 2-microglobulin in the urine of cadmium pigment worker. Br J Ind Med 46:52-55
- 13) Klaassen CD and Liu Jie (1999) Metallothionein : An intracellular protein to protect against cadmium toxicity Annu Rev Phamacol Toxicol 39: 267-294
- 14) Koyama H and Sato H et al., (1992) Increased urinary cadmium excretion and its relationship to urinary NAG activity in smokers . Arch toxicol 66 : 598-601
- 15) Margoshes M and Vallee BL (1957) A cadmium protein from equine kidney cortex. J. Am. Chem. Soc. 79:4813-4814
- 16) Piscator M (1984) Long term observations on tubular and glomerular function in cadmium -exposed persons. Environ Health Perspect 54 : 175-179
- 17) Satoh M and Tohyama C (1999) Usefulness of metallothionein as a biomarker for monitoring of environmental pollution. Jpn. J. Environ. Toxicol., 2(1)27-34
- 18) Tang W, Kido T, et al (1999) Measurement of cadmium induced metallothionein in urine by ELISA and prevention of overestimation due to polymerization . J anal. Toxicol. 23(3):153-8
- 19) Tohyama C and Shaikh ZA (1981) Metallothionein in plasma and urine of cadmium -exposed rats determined by single -antibody radioimmunoassay, Fundamental and Applied Toxicology 1:1-7



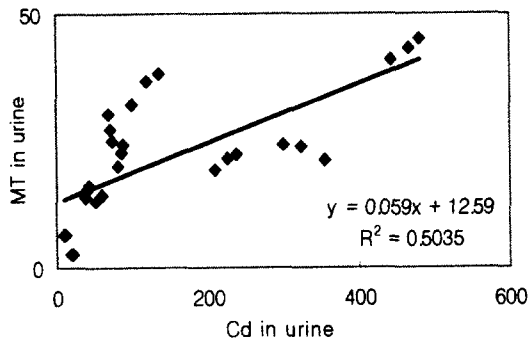


Fig.7 The relationship between urine Cd and urine MT

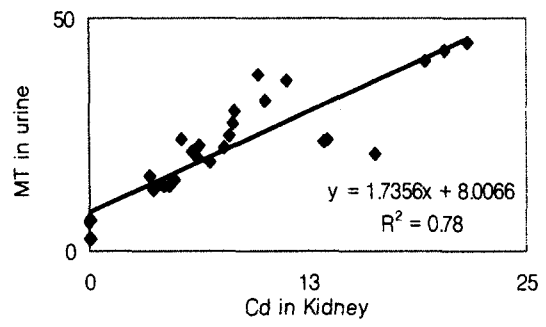


Fig.8 The relationship between urine MT and kidney Cd

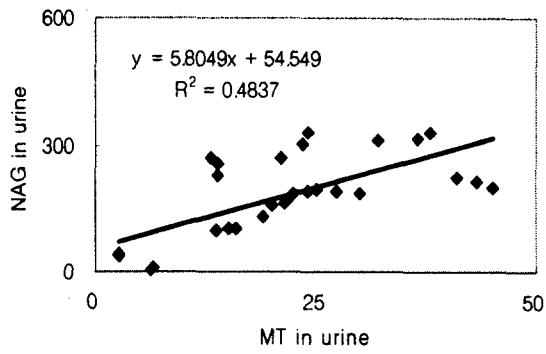


Fig.9 The relationship between urine NAG and urine MT

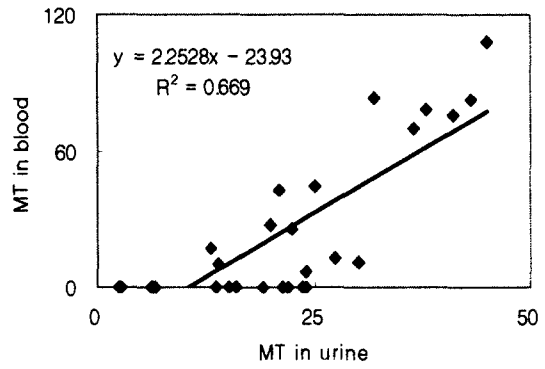


Fig.10 The relationship between urine MT and blood MT