

ケイ素と哺乳動物

田中俊行

Toshiyuki TANAKA

Silicon and mammals

必須元素としてのケイ素

近年、化学の分野では周期律表の103元素のうちケイ素は最も関心の高い元素の1つと言える。それは、ケイ素及びケイ素化合物が、IC、LSIなどの電子材料、耐熱高強度材料のファインセラミックス、光ファイバー用材料、吸着剤・触媒剤のゼオライトをはじめ多くの化学工業製品（有機ケイ素材料）に広く利用されていることによる¹⁾。分析化学の分野では、高速液体クロマトグラフィーの逆相クロマトグラフィー用カラムの充てん剤として化学結合型シリカゲル（代表例、オクタデシルシリルシリカ）が用いられ、生体成分の迅速分離分析に欠かせないものとなっている。

一方、生物学の分野では、ケイ素が植物の生育環境である土壌の主要構成成分であることから、ケイ素が植物の生育に及ぼす影響について古くから多くの研究がなされてきた。特に、ケイ酸を積極的に吸収するケイ藻と水稲について最もよく研究されており、ケイ藻²⁾、水稲³⁾の生育量はケイ酸吸収量とともに増大することが分かっている。このほかに、ケイ酸が生育に不可欠な植物種として麦類、竹⁴⁾、トクサなどがある。このようなケイ素についての植物栄養学の研究成果は、高橋の総説⁵⁾が詳しいので参照されたい。ところが、ヒトを含む哺乳動物に対するケイ素の栄養生理的意義については長い間ほとんど関心が払われなかった。ただ、ヒトにおけるケイ酸の毒性として、遊離型ケイ酸粉塵の多量曝露の職種である鉱夫や石工の肺に強い線維増殖を特徴とするケイ肺症（silicosis）⁶⁾が起こることが産業医学の分野で著名であった。加えて、ケイ酸性結石が問題とされた。

近年、哺乳動物におけるケイ素の栄養学的意義、生

理作用の一面が明らかになってきたので、ここで紹介する。ヒトおよび他の哺乳動物のケイ素は、生体構成元素の分類では微量元素⁷⁾の範疇に入る。微量元素の厳密な定義はなく、生物中に低濃度のものが微量元素と言われている。ヒトでは鉄より体内存在量の少ないものが微量元素と言われている⁸⁾。栄養の立場から、哺乳動物の正常な成長・発育および生理機能の維持に不可欠とされている必須微量元素（essential trace elements）は、現在までに鉄、ヨウ素、銅、マンガン、亜鉛、コバルト、モリブデン、セレン、クロム、スズ、バナジウム、フッ素、ケイ素、ニッケル⁹⁾の14元素である¹⁰⁾。このうちスズ以下の5元素は1970年以降にその必須性（essentiality）が証明された。その際には、微量分析を可能にした分析機器の高感度化と特定元素の欠乏食の調製を可能にした精製技術の進歩発展の寄与が大きい。今後、この分野の研究の発展に伴って必須微量元素の数は増加してゆくものと考えられる¹¹⁾。現在、典型的な有害元素とされているヒ素、カドミウム、水銀、鉛などについても、我々がいま検出できるよりはるかに低いレベルで必須性が証明される可能性が高い¹¹⁾¹²⁾。また、ある種の酵素群で低濃度レベルのカドミウムによって活性が上昇するという報告もある¹³⁾。

1972年、ケイ素はラットとニワトリの成長・発育に不可欠な元素であることが Schwarz and Milne¹⁴⁾と Carlisle¹⁵⁾によって独立して、発表された。Schwarz and Milne は、環境からのケイ素の摂取が起こらないように管理した条件でアミノ酸混合物ベースの食餌を与えて、離乳ラット（19日令）の飼育実験を行ない、高ケイ素食餌（Si 500ppm, Na₂SiO₃として添加）群で低ケイ素食餌（Si < 5 ppm）群より

平均一日体重増加量が有意に高い結果(約1.3倍)を得た。加えて、低ケイ素食餌群のラットで、頭骨の変形と切歯(特に、エナメル質¹⁶⁾)の色素沈着障害を報告している。一方で、Carlisleも同種の食餌によるニワトリ(1日令)の飼育実験で体重増加に関して同様の結果を得ている。同時に、低ケイ素食餌(Si 1 ppm)群のニワトリで全器官の萎縮傾向と脚骨の短小現象が認められ、又その皮質も薄く、折れやすいことなどの骨形成異常を観察した。ただ、その後の彼の研究によると、カゼイン(casein)ベースの食餌を与えた場合には低ケイ素食餌(Si 1 ppm)群と高ケイ素食餌(Si 250ppm)群のニワトリで体重増加量に有意差はみられなかったとしている¹⁷⁾。しかし、骨形成異常については同様の知見を得ている。

骨形成とケイ素を結びつけた最初の知見は、1970年のCarlisleの報告¹⁸⁾による。彼は、幼若なマウスとラット(0-28日令)の正常胫骨を電子線マイクロアナライザーで分析した結果、骨の骨膜付近と骨幹端領域の活発な石灰化が起きている部位にケイ素が局在化していることを明らかにした。加えて、それらの領域で石灰化の初期(カルシウム含有量が非常に低い)にケイ素量がカルシウム量とともに増加し、カルシウム量が急激に増えてハイドロキシアパタイトの組成に近づくにつれてケイ素量は定量限界にまで下がることを示した。また、低カルシウム食餌を与えたラットの骨の灰分量が、食餌中のケイ素量を増やすことで増加することも示し¹⁹⁾、石灰化過程でのケイ素の重要性が示唆された。それ以来現在までに、Carlisleは主にケイ素の欠乏食餌と供給食餌を与えたニワトリの骨形成に関して精力的な研究を行い、多くの組織学的、生化学的、病理学的知見を得ているので、それを中心に記述する。

低ケイ素食餌飼育の4週令のニワトリの胫骨は、ケイ素供給群とくらべて骨幹が小さく、長さも短い。加えて、胫骨の水分量と関節軟骨の量が少ないという知見を得ている。関節軟骨の生化学分析によって、低ケイ素食餌群のニワトリで組織中のムコ多糖(ヘキソサミンを測定)の含有率が高ケイ素食餌群より有意に低い($p < 0.001$)ことが示された²⁰⁾。同時に、結合組織の一形態であるトサカ(下垂)についても、低ケイ素食餌群で著しく小さく、ヘキソサミン含有率が低いことが示された。Schwarzは、それ以前に軟骨と牛の鼻中隔を使った実験で、ケイ素が組織中の有機基質に強く結合して存在していることを見出している。次

いで、ケイ素がある種のムコ多糖(ヒアルロン酸、コンドロイチン4硫酸など)に多量に含まれ、ケイ酸のエーテルあるいはエーテル様誘導体として多糖に強く結合していると結論した²¹⁾。そこで、ケイ素が生物学的架橋体(biological cross-linking agent)として機能し、結合組織の構築と弾力に寄与しているかも知れないと言っている。関節軟骨基質のムコ多糖蛋白複合体(軟骨に乾重量の約10%存在)は、遊離して存在する場合とコラーゲンとイオン結合あるいは架橋蛋白質を介して結合している場合がある。関節軟骨の弾性は、外部からの圧力が加わるとムコ多糖蛋白複合体がコラーゲンの網の目を押し広げるように働いて外力を吸収する作用によるとされている²²⁾。最近のCarlisleの報告では、全胫骨、骨幹、骨端軟骨のヘキソサミン含有率も、ケイ素欠乏食餌群のニワトリでケイ素供給食餌群より有意に低い($p < 0.05$)ことを認めている¹⁷⁾。また、ニワトリ胫骨の骨端軟骨の顕微鏡観察によって、ケイ素欠乏食餌群で増殖細胞層がケイ素供給食餌群にくらべて約1/7~1/8に狭くなっていることを発見した。この増殖細胞層の狭さが、ケイ素欠乏ニワトリで軟骨内骨形成の遅延、抑制を導いているとした。

さて、ニワトリ頭骨の形成にケイ素欠乏が与える影響については、以下の知見がある。ケイ素欠乏食餌ニワトリ(4週令)の頭骨は外見的観察で全体的に短く、狭くなっている。X線撮影では、頭骨後部領域で骨梁 trabecula と石灰化が少ないことが著明であった²³⁾。また、ケイ素欠乏食餌群とケイ素供給食餌群のニワトリの前頭骨のミネラル、非コラーゲン性蛋白質、ヘキソサミン、コラーゲン(ハイドロキシプロリンを測定)の定量によって、ケイ素欠乏食餌群でコラーゲン量が有意に低い($p < 0.001$)ことが示された。このケイ素欠乏によるコラーゲン合成量の減少がニワトリ頭骨の形成異常の原因としている。

一方で、骨の石灰化を促進する因子であるビタミンDとケイ素の相互関係をみるために、食餌中のケイ素とビタミンDの量をかえてニワトリ頭骨の形成状態を観察した結果、食餌中のビタミンDのレベルに無関係にケイ素欠乏食餌群のニワトリ(最適成長を示すビタミンD₃(600 IU/kg体重)群でも)のすべてに上述した頭骨形成異常の所見が得られている²⁴⁾。また、前頭骨のventral surfaceの顕微鏡観察で、ケイ素欠乏食餌ニワトリには正常なstriated trabecular patternが見られず、ビタミンD欠乏食餌群の観察像

とは異なっていることも示した。加えて、ケイ素欠乏食餌群で骨芽細胞の数が著しく少ないことも観察された。X線マイクロアナライザーによる骨芽細胞内の元素分析の結果、ケイ素はカルシウムと似た分布パターンを示し、ミトコンドリアに局在していることが分かっている²⁵⁾。

Carlisle and Alpenfels は、*in vitro* で骨形成に及ぼすケイ素の影響をみるために、ニワトリエンブリオから得た前頭骨²⁶⁾、脛骨軟骨²⁷⁾を使って低ケイ素と高ケイ素培養液で12日間培養を行った結果、低ケイ素培養骨に対して高ケイ素培養骨でコラーゲン量、ムコ多糖量が著しい増大を示したことを報告している。

以上、*in vivo* と *in vitro* の骨形成に関する研究結果から、ケイ素はコラーゲン合成とムコ多糖合成に重要な役割を演じていることが明らかになってきた。また、ケイ素はコラーゲン合成、ムコ多糖合成を通しての結合組織の構築、骨の石灰化に大きく寄与していると言える。今後は、コラーゲン代謝、骨代謝の検討項目にケイ素を加えていく必要があり、この分野の詳しい検討による研究発展が望まれる。

最近、臨床医学の分野でもケイ肺症以外にアテローム性動脈硬化症²⁸⁾、痴呆²⁹⁾³⁰⁾、尿結石症³¹⁾などの疾病とケイ素の関係が注目されてきており、今後数多くの疾病とケイ素の関係が検討されるだろう。また、シリコン製人工臓器の移植³²⁾に関して問題とされるだろう。

ケイ素の分析法

哺乳動物におけるケイ素の必須性が確立された現在、生体液・生体組織中の微量ケイ素の迅速で正確な分析が要求される。微量ケイ素の定量には、ケイ酸をモリブデン酸と反応させてヘテロポリ酸 (molybdosilicic acid) を生成し、それを還元して得られるモリブデンブルーを吸光度法で測定する方法³³⁾³⁴⁾が、従来より広く用いられている。ただ、リン、ヒ素、ゲルマニウムもケイ素と同じくモリブデン酸とヘテロポリ酸を生成するので、あらかじめそれらの元素を除去するために、沈殿法、溶媒抽出法³⁵⁾³⁶⁾³⁷⁾、クロマトグラフィー³⁸⁾³⁹⁾⁴⁰⁾等の分離法を組合せた方法が一般に用いられている。しかしながら、生体試料を対象とする分析には、この方法は極微量 ppb レベルのケイ素の正確な定量が難しいこと、多量に共存するリンの完全な分離が困難なこと⁴¹⁾などの大きな欠点と、操作の複雑さによる迅速性の欠如、熟練性が要求される

ことなどの不利点を有する。その点、原子吸光分析法、発光分光分析法などの原子スペクトル分析法⁴²⁾は、原子固有の外殻電子遷移を利用する(ケイ素の分析線として 251.6nm が用いられる)ことからより選択性の良い分析法と言える。特に、電気加熱方式によるフレームレス原子吸光分析法⁴³⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾と誘導結合プラズマ (ICP) 発光分光分析法⁴⁶⁾⁴⁷⁾はケイ素の ppb レベルの分析が可能な高感度法であるので、生体試料中の微量ケイ素の定量に最適な方法と考える。ただ、生体組織を直接測定にかけるとは難しく、試料の分解⁴⁸⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾等の前処理法が検討されなければならないだろう。なお、細胞内などの微小領域のケイ素の分析には、電子顕微鏡による光学像と対応させることができる電子線マイクロアナライザー (X線マイクロアナライザー)⁵²⁾⁵³⁾が最良の方法である。

微量ケイ素の分析にあたって最も大切なことは、サンプリングから測定までの間に試料がその周囲の環境から汚染を受けないように注意することである。ケイ素は地殻中で酸素について存在量の多い元素であり、室内のほこり、使用する器具、試薬からの汚染を最小限にいくとめることが最も重要である。試料の希釈、調整に用いられる精製水中のケイ素について、私が ICP 発光分光分析法で分析した結果を表1に示す。測定した精製水中のケイ素濃度は 0.74 μ g/ml から検

表1 精製水中のケイ素の分析結果

精製水の種類	施設・教室	ケイ素濃度, μ g/ml
イオン交換水	A	0.740
” ”	B	<0.040
” ”	C	<0.040
” ”	D	0.056
イオン交換+蒸留(1回)水	A	0.060
” ” ” ”	D	<0.040
” ” ” ”	E	0.056
イオン交換+蒸留(2回)水	F	0.128
イオン交換+逆浸透水	G 1	0.096
” ” ”	G 2	0.104
” ” ”	G 3	0.056
” ” ”	G 4	0.040

この測定時の検出限界 : 0.040 μ g/ml.

表2 最近の哺乳動物血清, 尿中ケイ素の報告値

試料(動物) (試料数 n)	ケイ素含有量	分析方法	試料調整	文献
血清(ヒト) (n=21)	309.6 ± 82.1*ng/ml	原子吸光分析法 (電気加熱原子化)	希釈	55)
血清(ヒト) (n=50)	0.60 ± 0.13μg/ml	原子吸光分析法 (亜酸化窒素-アセチレン炎)	"	56)
血清(ウシ) (n=9)	1.54 ± 0.37 "	(")	"	"
血清(イヌ) (n=10)	0.93 ± 0.39 "	(")	"	"
血清(ラット) (n=8)	0.73 ± 0.08 "	(")	"	"
血清(子ヒツジ) (n=26)	0.91 ± 0.049** "	Bauman 法 ⁵⁹⁾	—	57)
血清(雌ヒツジ) (n=19)	1.03 ± 0.052 "	"	—	"
尿(ヒト) (n=20)	25.9 ± 27.5* "	原子吸光分析法 (電気加熱原子化)	希釈	55)
尿(ヒト, 24時間) (n=50)	5.45 ± 2.64 "	原子吸光分析法 (亜酸化窒素-アセチレン炎)	"	56)
尿(ヒト, 早朝) (n=30)	28.7 ± 10.4 "	ICP発光分光分析法	"	58)

* 平均 ± 標準偏差, ** 平均 ± 標準誤差

出限界以下までの値であった。なお、G1—G4の値は、同一装置で異なった採取日に得られたものである。生体試料中のppbレベルの微量ケイ素の分析においては、表1の精製水中のケイ素濃度の変動は定量結果に大きな誤差を与えるのは明らかであり、精製水のケイ素濃度を使用前にあらかじめ分析チェックする必要がある。他の試薬類についても同様である。また、試料の採取、保存、調製のための器具、容器にはガラス製のものをささなければならぬ。ガラス管に保存した血液サンプルのケイ素濃度がセロハンチューブに保存したもの比べて高値を示したという報告がある⁵⁴⁾。また、今日広く使われている有機ケイ素材料からの汚染にも注意を払わなければならない。

最後に、最近報告された哺乳動物の血清、尿中ケイ素の分析結果とその分析方法を表2にまとめたので、今後の生体中ケイ素の研究の参考にしていただきたい。

この稿を終えるにあたり、恩師石沢正一先生(鳥取大学名誉教授)、能勢隆之教授に厚く感謝致します。

文 献

- 1) 日本化学会編：ケイ素の化学—その多様な用途と可能性—, 化学と工業, **36** (5), 273-344, 1983.
- 2) Lewin, J. C., J. Gen. Physiol., **39**, 1, 1955.
- 3) 高橋英一ら, 日土肥誌, **32**, 553, 1961.
- 4) 上田弘一郎, 上田晋之助, 京大農学部附属演習林報告, **33**, 79, 1961.
- 5) 高橋英一, 京都大学食糧科学研究所報告, **33**, 61, 1970.
- 6) 安倍三史, 高桑栄松編：新衛生公衆衛生学, pp. 312-315, 南山堂, 東京, 1977.
- 7) Underwood, E. J. : 微量元素—栄養と毒性—, 日本化学会訳編, pp. 1-13, 丸善, 東京, 1975.
- 8) 石沢正一, 臨床病理, **26**(1), 37, 1978.
- 9) Nielsen, F.H. and Ollerich, D.A., Fed. Proc., **33**, 1767, 1974.
- 10) Schwarz, K. : In Clinical Chemistry and Toxicology of Metals, Brown, S. S. (ed.),

- pp. 3-22, Elsevier/North-Holland Biochemical Press, Amsterdam, New York and Oxford, 1977.
- 11) 田中俊行, 米子医学雑誌, **33**, 574, 1982.
 - 12) 石沢正一, 林 康久, 田中俊行, *ぶんせき*, **1981**, 42, 1981.
 - 13) Coombs, T. L. : *In The Chemistry, Biochemistry and Biology of Cadmium*, Webb, M. (ed.), pp.123-132, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, New York and Oxford, 1979.
 - 14) Schwarz, K. and Milne, D. B., *Nature*, **239**, 333, 1972.
 - 15) Carlisle, E. M., *Science*, **178**, 619, 1972.
 - 16) Milne, D. B., Schwarz, K. and Sognaes, R., *Fed. Proc.*, **31**, 700, 1972.
 - 17) Carlisle, E. M., *J. Nutr.*, **110**, 1046, 1980.
 - 18) Carlisle, E. M., *Science*, **167**, 279, 1970.
 - 19) Carlisle, E. M., *Fed. Proc.*, **33**, 1758, 1974.
 - 20) Carlisle, E. M., *J. Nutr.*, **106**, 478, 1976.
 - 21) Schwarz, K., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **70**, 1608, 1973.
 - 22) 広谷速人 : 標準整形外科学, 広畑和志ら編, pp. 25-37, 医学書院, 東京, 1983.
 - 23) Carlisle, E. M., *J. Nutr.*, **110**, 352, 1980.
 - 24) Carlisle, E. M., *Calc. Tiss. Int.*, **33**, 27, 1981.
 - 25) Carlisle, E. M., *Fed. Proc.*, **34**, 927, 1975.
 - 26) Carlisle, E. M. and Alpenfels, W. F., *Fed. Proc.*, **37**, 404, 1978.
 - 27) Carlisle, E. M. and Alpenfels, W. F., *Fed. Proc.*, **39**, 787, 1980.
 - 28) Schwarz, K., Ricci, B. A., Punsar, S. and Karvonen, M. J., *Lancet*, **1**, 538, 1977.
 - 29) Hershey, C. O. et al., *Neurology*, **33**, 786, 1983.
 - 30) Hershey, C. O. et al., *Neurology*, **33**, 1350, 1983.
 - 31) Levison, D. A. et al., *Lancet*, **1**, 704, 1982.
 - 32) Ksander, G. A. and Vistnes, L. M., *J. Surg. Res.*, **31**, 433, 1981.
 - 33) King, E. et al., *Analyst*, **80**, 441, 1955.
 - 34) Duce, F. A. and Yamamura, S. S., *Talanta*, **17**, 143, 1970.
 - 35) Trudell, L. A. and Boltz, D. F., *Anal. Chim. Acta*, **52**, 343, 1970.
 - 36) Ramakrishna, T. V., Robinson, J. W. and West, P. W., *Anal. Chim. Acta*, **45**, 43, 1969.
 - 37) Waldelin, C. and Mellon, M. G., *Anal. Chem.*, **25**, 1668, 1953.
 - 38) Pilson, M. E. Q. and Fragala, R. J., *Anal. Chim. Acta*, **52**, 553, 1970.
 - 39) Sussman, S. and Portnoy, I. L., *Anal. Chem.*, **24**, 1644, 1952.
 - 40) 田口清水ら, *分析化学*, **32**, 20, 1983.
 - 41) Heinen, W., *Arch. Biochem. Biophys.*, **120**, 86, 1967.
 - 42) 日本化学会編 : 原子スペクトル分析 (上・下), 丸善, 東京, 1979.
 - 43) Pinta, M. : *Modern Methods for Trace Element Analysis*, pp. 175-206, Ann Arbor Science, Michigan, 1978.
 - 44) 田中俊行, 熊丸尚宏, 山本勇麓, *分析化学*, **26**, 519, 1977.
 - 45) Lythgoe, D. J., *Analyst*, **106**, 743, 1981.
 - 46) 不破敬一郎ら : ICP 発光分析, 化学の領域, 増刊127号, 南江堂, 東京, 1980.
 - 47) Lichte, F. E., Hopper, S. and Osborn, T. W., *Anal. Chem.*, **52**, 120, 1980.
 - 48) Tölg, G., *Talanta*, **19**, 1489, 1972.
 - 49) 木羽敏泰, *ぶんせき*, **1979**, 663, 1979.
 - 50) Bernas, B., *Anal. Chem.*, **40**, 1682, 1968.
 - 51) Burman, Jan-Ola, Pontér, C. and Boström, K., *Anal. chem.*, **50**, 679, 1978.
 - 52) 長谷川与一, *ぶんせき*, **1977**, 368, 1977.
 - 53) 広川吉之助ら, *ぶんせき*, **1981**, 699, 1981.
 - 54) King, E. J., *Biochem. J.*, **33**, 944, 1939.
 - 55) Berlyne, G. M. and Caruso, C., *Clin. Chim. Acta*, **129**, 239-244, 1983.
 - 56) Dobbie, J. W. and Smith, M. J. B., *Scot. Med. J.*, **27**, 17, 1982.
 - 57) Hidioglou, M., Ivan, M. and Ichnat, M., *Am. J. Vet. Res.*, **42**, 138, 1981.
 - 58) 田中俊行ら, 日本分析化学会第33年会講演要旨集, p. 492, 1984.
 - 59) Bauman, H., Hoppe. Seylers. *Z. Physiol. Chem.*, **319**, 38, 1960.

SUMMARY

Data obtained on the essentiality of silicon in mammals were reviewed. It was showed that silicon is closely related with bone formation through the synthesis of collagen and glycosaminoglycans. In addition, analytical methods suitable for the determination of silicon in biological samples were described.

(受付 1984. 11. 27)