

2024年10月25日
東京科学大学

硫酸タリウムによる腎毒性機序の一端を解明

－ 早期診断が困難なタリウム中毒を疑う端緒として期待 －

【ポイント】

- タリウム化合物は無味無臭で毒性が強く、中毒事故や殺人などの手段として世界中で報告されていますが、特徴的な臨床症状が乏しく、タリウム中毒を早期から診断することは困難です。
- 研究グループは、タリウム投与により、 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -共輸送体（NKCC2）を介して、腎髄質外層でヘンレ係蹄の太い上行脚にカルシウム結晶を形成し、致命的な急性腎障害を引き起こすことをつきとめました。
- 本研究成果により、原因不明の腎髄質外層に結石を伴う急性腎障害を認めた際には、タリウム中毒を疑うきっかけになることが期待されます。

【概要】

東京科学大学（Science Tokyo）* 大学院医歯学総合研究科 法医学分野の鶴沼香奈教授らの研究グループは、獨協医科大学腎臓高血圧内科藤乗嗣泰教授、同・先端医科学統合研究施設小川覚之講師らとの共同研究で、**タリウム**（用語 1）中毒ではNKCC2トランスポーターを介して、腎髄質外層でヘンレ係蹄の太い上行脚にカルシウム結晶を形成し、致命的な急性腎障害を引き起こすことをつきとめました。本成果は、10月3日付（米国東部時間）の国際科学誌 *Archives of Toxicology* に掲載されました。

●背景

タリウムは、原子番号81の元素で、無色で水に溶けやすい重金属です。医学的には、かつては梅毒や淋病の治療薬などとして使用され、現在は心筋シンチグラフィなどの核医学検査に使用されています。一方で、タリウム化合物は無味無臭で毒性が強いため中毒事故や殺人の手段などでも用いられます。日本においても、2023年に京都で硫酸タリウムによる殺人被疑事件が報道されました。タリウムは投与ルートに関わらず腎臓で最も高濃度になり、急性および慢性的な障害を引き起こすことが知られていますが、脱毛以外に特徴的な臨床症状がなく、タリウム中毒を初期段階から積極的に疑うことはとても難しいです。また、タリウムが急性腎障害を引き起こすメカニズムについても未だ十分に解明されていません。

* 2024年10月1日に東京医科歯科大学と東京工業大学が統合し、東京科学大学（Science Tokyo）となりました。

●研究成果

ラットへのタリウム投与により、腎臓の髄質外層でヘンレ係蹄の太い上行脚にカルシウム結晶を形成し、致死的な急性腎障害を引き起こすことを発見しました。また、タリウムはヘンレ係蹄の太い上行脚に蓄積すること、このセグメントにおけるミトコンドリア機能障害とカルシウム再吸収を担うトランスポーター発現が低下することを明らかにしました。さらに、**NKCC2 トランスポーター**（用語 2）阻害剤投与により、これらの障害が緩和されることも明らかになりました。以上より、タリウムの再吸収が NKCC2 を介して行われ、その結果腎臓の髄質外層におけるカルシウム結晶の蓄積が起これ、急性腎障害が生じることが分かりました。

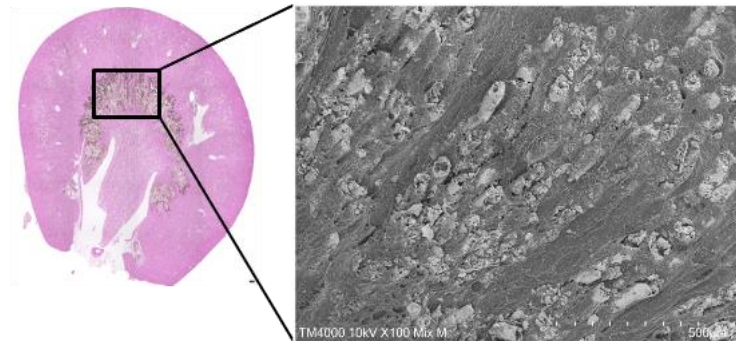


図 1 von Kossa 染色（左）、低真空走査電子顕微鏡（LVSEM）（用語 3）（右）により、カルシウム結晶は髄質の外層に豊富に沈着していることがわかりました。

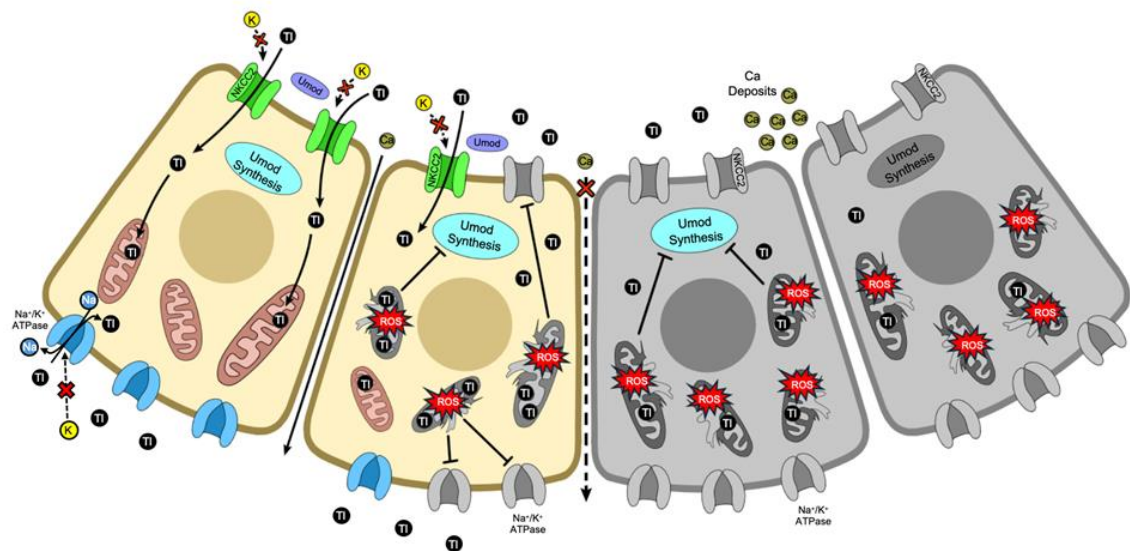


図 2 概要

タリウム蓄積、ミトコンドリア機能障害などにより、酸化ストレスが発生し、尿細管トランスポーター発現の低下などが生じ、髄質外層でヘンレ係蹄の太い上行脚にカルシウム結晶を形成し、致死的な急性腎障害を引き起こすことが明らかになりました。

●社会的インパクト

昨年日本でも硫酸タリウムを用いた殺人被疑事件が明らかになりましたが、タリウム中毒は疑わない限り早期診断は困難です。本研究では、タリウムがどのようにして急性腎障害を引き起こすかを、特徴的な所見と共に明らかにしました。本研究の成果により、原因不明の腎髄質外層に結石を伴う急性腎障害を認めた際には、見逃されがちな急性期タリウム中毒を疑うことの重要性が示されました。また、NKCC2 阻害剤を用いたタリウム誘導性腎障害に対する新たな治療アプローチが期待されます。

●今後の展開

本研究の成果により、タリウム中毒の早期診断に、超音波検査、CT 検査、LVSEM などを用いた、新しい診断方法の確立が期待されます。また、ヒトのタリウム中毒でも腎臓に石灰化が見られたという報告がありますので、今後タリウムの人体内での再吸収やそれに伴う腎障害のメカニズムなどの解明を進めることで、医療現場での早期診断や早期治療に貢献していくことができるのではないかと考えています。

●付記

この研究は文部科学省科学研究費補助金の支援のもとでおこなわれました。

【用語説明】

- (1) **タリウム**：原子番号 81 の元素で、無色で水に溶けやすい重金属である。以前は、殺鼠剤・治療薬（梅毒、淋病、痛風）として使用され、現在は、工業用・心筋核医学検査(負荷心筋シンチグラフィ)に使用される。毒性が高く無味無臭で容易に飲食物に混入できるため、“poisoner's poison”として世界中で広く知られている。
- (2) **NKCC2 トランスポーター**： $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ co-transporter のことであり、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- を同時に輸送するイオントランスポーターである。NKCC1 (SLC12A2)、NKCC2 (SLC12A1)の2つのサブファミリーが存在し、NKCC2 は主に腎臓のヘンレ係蹄の太い上行脚に発現する。主な働きとして、細胞内外へのイオン輸送の制御と、それによる電解質バランスと血圧の維持に関与する。
- (3) **低真空走査電子顕微鏡**：LVSEM (Low Vacuum Scanning Electron Microscopy) のことであり、試料の立体画像観察および元素分析を低真空域 (6~270 Pa) にて行うことのできる装置である。LVSEM の技術により、通常の病理標本を用いて簡便に3次元観察を行うことが可能となった。

【論文情報】

掲載誌：*Archives of Toxicology*

論文タイトル：Thallium reabsorption via NKCC2 causes severe acute kidney injury

with outer medulla-specific calcium crystal casts in rats

著者：K Unuma, S Wen, S Sugahara, S Nagano, T Aki, T Ogawa, S Takeda-Homma, M Oikawa, A Tojo.

DOI：[10.1007/s00204-024-03868-2](https://doi.org/10.1007/s00204-024-03868-2)

【研究者プロフィール】

鵜沼 香奈（ウヌマ カナ）Unuma KANA

東京科学大学 大学院医歯学総合研究科

法医学分野 教授

研究分野：

法中毒

法医病理

法医学全般



小川 覚之（オガワ タダユキ）Ogawa TADAYUKI

獨協医科大学

先端医科学統合研究施設 講師

研究分野：

疾患分子病態

解剖学・生化学

質量分析・オミクス解析



藤乗 嗣泰（トウジョウ アキヒロ）Tojo AKIHIRO

獨協医科大学

腎臓・高血圧内科/血液浄化センター 教授

研究分野：

腎臓内科学

腎病理学・腎生理学

電子顕微鏡



【お問い合わせ先】

（研究に関すること）

東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 法医学分野 教授

鵜沼 香奈

E-mail : unumlegm@tmd.ac.jp

獨協医科大学

腎臓・高血圧内科/血液浄化センター 教授

藤乗 嗣泰

E-mail : akitojo@dokkyomed.ac.jp

(報道取材申し込み先)

東京科学大学 総務企画部 広報課

申し込みフォーム : <https://forms.office.com/r/F3shqsN7zY>



Email: media@ml.tmd.ac.jp

TEL: 03-5734-2975 FAX: 03-5734-3661