

## 카드뮴으로 中毒된 흰쥐의 肝臟 및 腎臟에서의 Metallothionein 合成에 관한 研究\*

전 수 영 · 이 순 재\*\*

효성여자대학교 식품영양학과

### Accumulation of Metallothionein in Rat Liver and Kidney by Cadmium Administration

Jun, Su-Young · Rhee, Soon-Jae\*\*

*Department of Food Science and Nutrition, Hyosung Women's University, 330 Keumrak-dong,*

*Hayang-Eub, Kyungsan-kun, Kyungbuk, 713-702, Korea*

#### ABSTRACT

This study was carried out to investigate accumulation of metallothionein(MT) in rat liver and kidney by cadmium administration. After male rats of Sprague-Dawley strain weighing  $60 \pm 5$ g were fed basal diet ad libitum for 4 weeks, two types of experiments were performed. In the first set of experiment, rats were divided into five groups. Control groups was fed basal diet without injection of cadmium. Dose groups of A, B, C and D were i.p. injected 0.625, 1.25, 2.5, 5mg Cd/Kg of body wt, once a day for two days. In the second set of experiment, rats were also divided into five groups. Control group was fed basal diet without injection of cadmium. Number groups of I, II, III and IV were i.p. injected 1, 2, 3, and 4 times every 24hrs, respectively and injection doses were 2.5mg Cd/Kg of body wt. in a day. In the first of experiment, hemoglobin contents in C, D groups were lower than control group. MT concentrations in liver and kidney were increased with increasing Cd injection doses to 2.5mg Cd/Kg of body wt. Liver -SH group values in C, D groups were higher than control group. Hematocrit values did not differ among groups. In the second of experiment, hemoglobin contents and hematocrit values were decreased, MT concentrations in liver and kidney were progressively increased with increasing number of Cd injection. In both sets of experiments, liver MT concentrations were higher than kidney.

**KEY WORDS** : cadmium · metallothionein · sulfhydryl group.

---

채택일 : 1993 년 3월 3일

\*이 연구는 1991년도 한국과학재단 연구비지원(과제번호 : 911-1509-059-2)에 의한 결과의 일부임.

\*\*To whom all correspondence should be addressed.

서 론

환경오염성 중금속 가운데, Itai-Itai 병의 원인물질<sup>1-2)</sup>로 밝혀진 Cadmium(Cd)은 변질되지 않는 성질을 가지고 있어 합금, 도금, 축전지 및 도료 등의 공업에서 널리 사용되고 있으므로 식품오염이나 대기오염으로 인해 인체에 들어오게 되며, 체내에 침입된 Cd의 총축척량의 약 50~80%가 간과 신장에 분포된다고 하며 그 독성이 강하여 미량일 지라도 체내에 축척될 경우 여러가지 맹독성의 임상적 증상이 일어난다<sup>1-4)</sup>. 한편, 중금속이 체내에 침입되었을 때 생리적 해독작용의 하나로써 알려진 metallothionein(MT)은 분자량이 작은 금속결합단백질로서, 61개의 아미노산으로 구성되어 있고, 분자내에 cysteine이 풍부하며, 방향족 아미노산이나 소수성 아미노산 잔기가 적은 저분자성 단백질(포유동물 약 6,100정도)로서 Cd, Pb, Ag, Hg, Zn, Cu와의 높은 친화성을 지니며, 특히 Cd과 같은 중금속에 의해 세포내 합성이 유도되는 cytoplasmic metalloprotein이다<sup>5-8)</sup>.

MT의 생리적 기능에 대해서는 아직까지는 명확하지는 못하나 지금까지 알려진 MT의 생화학적 기능을 보면 금속의 저장 및 해독작용, 번역작용, 촉매작용, Zn등의 필수원소의 수송 및 저장에 관여한다고 보고되고 있다<sup>5-11)</sup>.

본 연구는 중금속과 MT합성과의 영양·생화학적 측면에 관한 기초 연구를 위해, Cd 급성중독시 간조직 및 신장조직에서의 metallothionein(MT)유도 합성수준을 검토하고자 Cd 투여농도와 투여횟수를 각각 달리하여 실험쥐에게 투여한 후 그 합성정도를 측정하였다.

재료 및 방법

1. 실험 동물 및 식이

실험 동물은 체중이 60±5g 내외가 되는 Sprague-Dawley 종 숫컷 흰쥐를 구입하여 일정한 환경에서 1주일간 적응시킨 후, Table 1 과 같은 내용의 식이로 4주간 사육하여 체중에 따라 무작위로 선정

Table 1. Composition of basal diet

Ingredients	(g/1,000g diet)
	Composition
Corn starch <sup>1)</sup>	670
Casein <sup>2)</sup>	180
Corn oil <sup>3)</sup>	50
Salt mix <sup>4)</sup>	40
Vitamin mix <sup>5)</sup>	10
Cellulose <sup>6)</sup>	50
Kcal/g	3.85

- 1) Pung Jin Chem. CO.
- 2) Lactic Casein, 30mesh, New Zealand Dairy Board, Wington, N.Z.
- 3) Dong Bang Oil Co.
- 4) Salt mix : per 100g of salt mix ; according to Harper's<sup>12)</sup>
- 5) Vitamin mix : per 1Kg diet ; according to National Research Council
- 6) Sigma Chem. Co.

Table 2. Classification of experimental groups

Experimental group	Experiment 1.				
	Control	A	B	C	D
Cd <sup>++</sup> injection dose*	0	0.625	1.25	2.5	5

Experimental group	Experiment 2.				
	Control	I	II	III	IV
Cd <sup>++</sup> injection number*	0	1	2	3	4

- \*Rats were injected with Cd<sup>++</sup> at the same time once a day for two days and sacrificed after 24 hrs. from the last injection of cadmium.
  - Control : 0 mg Cd<sup>++</sup>/Kg of body wt.
  - A : 0.625 mg Cd<sup>++</sup>/Kg of body wt.
  - B : 1.25 mg Cd<sup>++</sup>/Kg of body wt.
  - C : 2.5 mg Cd<sup>++</sup>/Kg of body wt.
  - D : 5 mg Cd<sup>++</sup>/Kg of body wt.
- 
- \*Rats were injected with 2.5mg Cd<sup>++</sup>/Kg of body wt. once every 24 hrs.
  - Control : no injected Cd<sup>++</sup>
  - I : injected Cd<sup>++</sup> once
  - II : injected Cd<sup>++</sup> twice
  - III : injected Cd<sup>++</sup> 3 times
  - IV : injected Cd<sup>++</sup> 4 times

하여 실험군을 나누었고(Table 2), 이때 물과 식이는 자유섭취시켰다.

## 2. Metallothionein(MT) 합성의 유도

MT의 유도 방법에 따라 실험을 2가지로 나누어 실행하였다(Table 2). 실험 1은 Cd투여 농도에 따른 실험으로, Cd을 투여하지 않고 0.9% 무균성 생리식염수(NaCl)를 투여한 대조군(Control)과 Cd투여량에 따라 분류된 실험군 A, B, C, D군으로 구성되었다. 즉 A, B, C, D군에서는 체중 Kg당 Cd으로서 0.625, 1.25, 2.50, 5.00mg이 되도록 CdCl<sub>2</sub>를 용해하여 24시간 간격으로 2회씩 복강내에 투여하였다.

실험 2는 Cd투여 횟수에 따른 실험으로, Cd을 투여하지 않은 대조군(control)과 Cd투여 횟수에 따라 분류된 실험군 I, II, III, IV 즉, Cd으로서 체중 Kg당 2.5mg를 1, 2, 3, 4 회씩 각각 복강내에 투여하였으며, 주사간격은 24시간으로 하였다. 이때 사용한 Cd은 CdCl<sub>2</sub>이며, 0.9% 무균성 생리식염수에 녹여 사용하였다. 대조군에는 실험군과 같은 양의 무균성 생리식염수만을 주사하였다. 마지막 주사후 24시간 만에 동물을 희생시켰다.

## 3. 혈액 및 장기의 채취

혈액 및 장기의 채취는 실험 마지막 Cd투여 24시간 후에 가벼운 ethyl ether하에서 실험동물을 마취시켜 복부 대동맥으로부터 혈액을 채취하여 heparin이 처리된 용기에 담아 hemoglobin함량과 hematocrit치 측정에 사용하였으며 간장과 신장을 적출하여 0.9% 생리식염수로 씻어내고, 무게측정후 liquid nitrogen에 급동결시켜 -80°C에서 보관하면서 실험에 사용하였다.

## 4. Hemoglobin 함량 및 Hematocrit 치 측정

Hemoglobin 측정은 Cyanmethemoglobin<sup>13)</sup>법으로 측정하였다. 즉, cyanide solution 5ml에 0.02ml의 혈액을 가하고 잘 혼합한 다음 spectrophotometer를 사용하여 540nm에서 비색정량하였으며 hematocrit치는 혈액을 채취한 직후 heparin으로 처리된 모세관 튜브에 모세관 원리를 이용하여 2/3정도 채운 다음 11,000rpm에서 5분간 원심분리 시킨 후

packed red cell volume의 백분율<sup>12)</sup>을 측정하였다.

## 5. 조직중의 Metallothionein 측정

간조직 및 신장조직 일정량을 취해 일반법에 의하여 cytosol을 얻어서 Hidalgo등<sup>14)</sup>의 방법에 준하여 MT를 측정하였다. 즉 일정량의 cytosol을 60~80% acetone 침전 단백질을 얻어서 다시 acetone으로 씻어낸 후 증류수에 재구성시켜 Atomic absorption spectrophotometer로 228.8nm에서 측정하였다.

## 6. 간조직중의 Sulfhydryl group 측정

간조직중의 sulfhydryl group함량은 간조직 일정량을 취하여 0.1M sodium phosphate buffer(pH 8.0)로 homogenize 시켜 20% (w/v) 마쇄액을 만든 후 Elhan 방법<sup>15)</sup>을 응용하여 측정하였다.

## 7. 통계 처리

본 연구의 모든 실험분석 결과는 Tukey's HSD test에 의하여 검정하였다.

## 실험 결과 및 고찰

### 1. Hemoglobin 함량 및 Hematocrit치

Cd투여 농도에 따른 hemoglobin 함량 및 hematocrit치는 Fig 1-A과 같다. Hemoglobin함량은 대조군에 비해 체중 Kg당 Cd 2.5, 및 5.0mg을 투여한 C, D 군에서 유의적으로 감소하였으며( $p < 0.05$ ), hematocrit치는 유의적인 차이가 없었다. Cd투여 횟수에 따른 hemoglobin 함량 및 hematocrit는 Fig 1-B와 같다. Hemoglobin함량은 대조군에 비해 투여횟수가 증가함에 따라 모두 유의적인 감소를 보였으며( $p < 0.05$ ), hematocrit치는 I, II군에서는 대조군에 비해 유의적인 차이가 없었으나 III, IV군에서는 감소되었다( $p < 0.05$ ).

### 2. 간장 및 신장조직중의 Metallothionein 합성량

Cd투여 농도에 따른 간장 및 신장조직에서의 MT합성 결과는 Fig 2-A와 같다. 즉, 간조직중의 MT합성량을 보면, 대조군에 비해 0.625mg의 Cd을 투여했던 A군에서는 약 28.3배 가량의 MT가 합성이

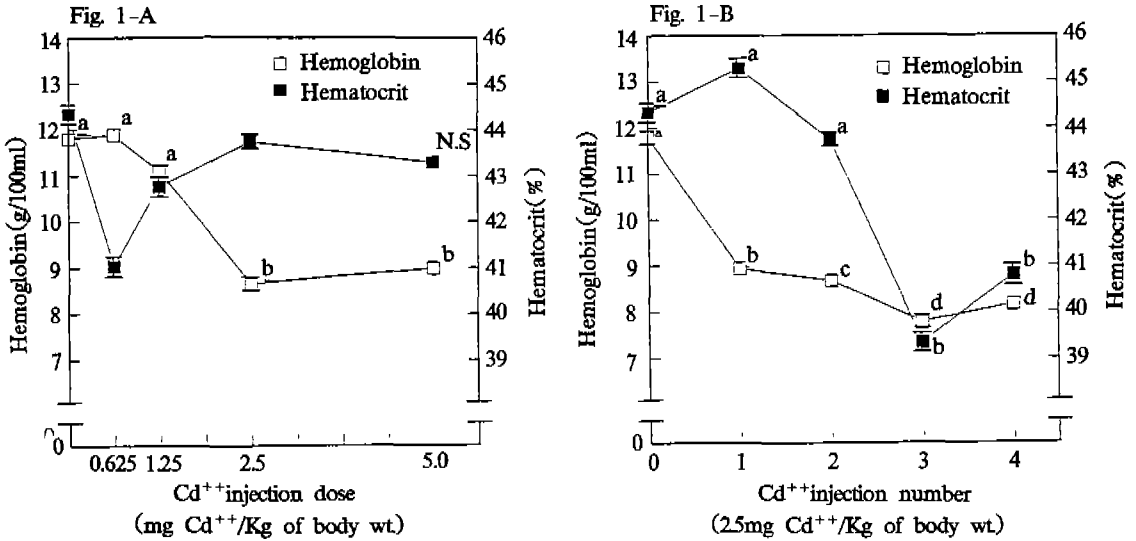


Fig. 1. Effect of cadmium injection dose(Fig. 1-A) and number(Fig. 1-B) on hemoglobin and hematocrit in rat blood.

All values are mean ± SE(n=10)

Values in a column with different superscript letters(a, b) are significantly different from other groups(p<0.05)

N.S ; Not Significant at >0.05 by Tukey's test.

Control group was fed basal diet w/o injection of cadmium.

Dose groups of A, B, C and A, B, C and D were I.P. injected 0.625, 1.25, 2.5, 5mg Cd<sup>++</sup>/Kg of body wt., respectively. Number groups of I, II, III and IV were i.p. injected 1, 2, 3 and 4 times, respectively and injection doses were 2.5mg Cd<sup>++</sup>/Kg of body wt.

The rats were sacrificed at 24hrs. after the last injection.

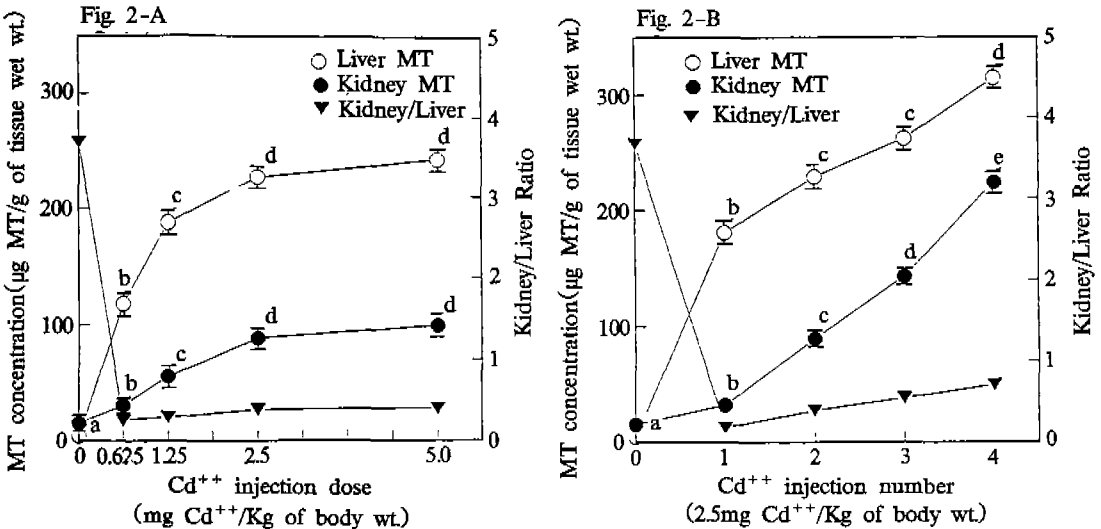


Fig. 2. Effect of cadmium injection dose(Fig.2-A) and number(Fig. 2-B) on metallothionein synthesis in liver and kidney of rats.

All values are mean ± SE(n=10).

Values in column with different superscript letters(a, b, c, d) are significantly different from other groups(p<0.05).

Experimental conditions are as given in table 2 and Fig. 1.

되었고, B, C, D군에서 각각 45배, 53배, 58배씩 MT가 합성되었다. 이와 같이 A, B, C군에서 급진적으로 합성이 증가하다가 C와 D군사이에서는 유의적인 증가가 없으므로, 본 실험조건에서는 합성수준이 어느 정도 한계를 가져왔는데 이러한 것은 Cd복강투여시 LD<sub>50</sub>(50% Lcthal Doses)<sup>8)</sup>에 거의 해당하는 Cd 5.0mg/Kg of body wt.의 양을 투여했기 때문으로 생각된다. 신장조직중의 MT합성량을 보면, 간조직에서보다 그 합성량은 적었지만 비슷한 경향이였다. 또한 신장조직과 간조직사이의 합성비율을 조사해 본 결과 Cd을 유도하지 않았을 때는 신·간장조직에서의 MT합성량은 3.68로 훨씬 높았으나, Cd을 투여했을 때는 A군에서 0.26으로 낮아졌으나 농도가 증가됨에 따라서 신장/간조직에서의 MT합성비율이 점진적으로 다소 증가를 하는 경향이였다.

Cd 복강투여시의 LD<sub>50</sub>의 거의 절반에 해당하는 Cd 2.5mg/Kg of body wt. 수준으로 투여횟수를 각각 달리함으로써 실험동물에게 Cd을 투여한 후 간장 및 신장조직에서의 MT 합성을 측정한 결과는 Fig. 2-B와 같다. 즉 간조직에서의 MT합성량이 대조군

은 4.17g/g of tissue wet wt.인데 비해, 2.5mg의 Cd을 1회 투여했던 I군에서는 약 40배가량의 MT가 합성이 되었고 II, III, IV군에서는 각각 55배, 63배, 75배씩의 MT가 합성되었다. 이와 같이 실험동물에게 LD<sub>50</sub>의 1/2 수준정도 양의 Cd를 투여횟수를 증가시켜 봄으로써 간조직에서의 MT합성량이 이에 비례하여 계속 증가됨을 관찰하였다. 신장조직에서의 MT합성량도 간조직에서보다 합성량은 적었지만 경향은 비슷하여 점진적인 증가를 가져왔다. 또한 신장조직과 간장조직사이의 합성비율을 조사해 본 결과, Cd투여횟수의 증가에 따라 간장조직에서보다 신장조직에서의 합성비율이 점진적으로 증가하는 경향이였다.

### 3. 간장조직중의 Sulfhydryl group(-SH group)의 함량

Cd투여 농도에 따른 간장조직중의 -SH group 함량의 변화는 Fig. 3-A와 같다. 대조군에비해, 체중 Kg당 2.5mg 및 5.0mgCd 투여군인 C, D군에서 유의적으로 증가하였다. Cd투여 횟수에 따른 간장조직중의 -SH group함량은(Fig. 3-B) 대조군에

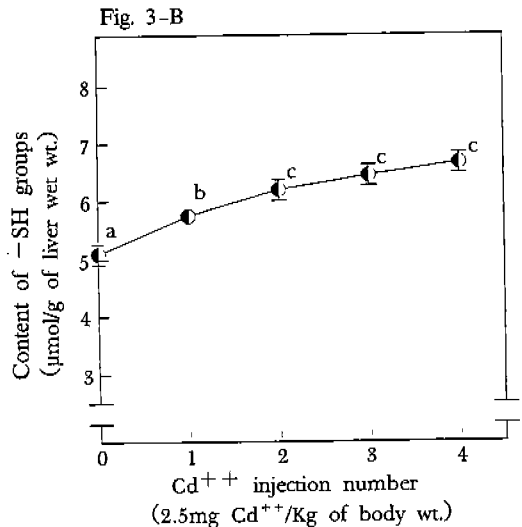
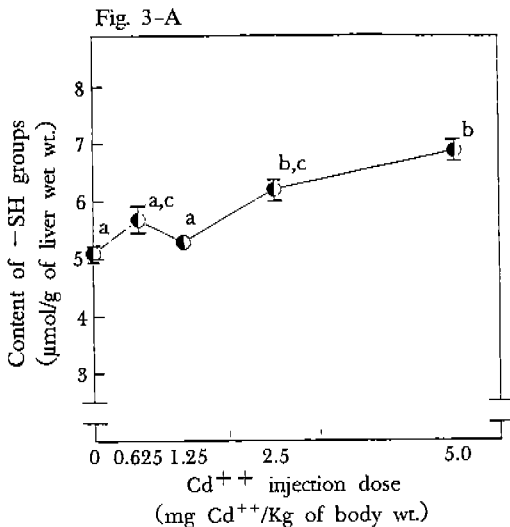


Fig. 3. Effect of cadmium injection dose(Fig. 3-A) and number(Fig. 3-B) on sulfhydryl group content in rat liver.

All values are mean±SE(n=10)

Values in column with different superscript letters(a, b, c, d) are significantly different from other groups(p<0.05)

Experimental conditions are given in table 2 and Fig. 1

비해, 투여횟수가 증가할수록 모든 군에서 유의적인 증가를 보여 MT유도합성에 cystein과 같은 -SH amino acid가 많이 관여하였음을 짐작할 수 있었다.

이러한 -SH group 함량변화와 간장조직중의 MT 합성을 비교해보면 Cd투여 농도가 증가함에 따라 서로 비례하여 증가하는 경향이었으며 Cd투여 횟수에 따른 간장조직중의 MT와 -SH group 함량변화도 마찬가지로 Cd투여 횟수가 증가함에 따라 모두 비례하여 증가하였다.

지금까지 연구된 여러 동물실험결과<sup>16-20)</sup>에서 증명이 된 중금속에 대한 MT의 해독작용의 기전을 보면, 체내로 중금속이 흡수될 경우, 주로 간장 및 신장조직에서 MT합성이 크게 증가가 되며, 이 MT는 조직내에서 독성이 강한 유리 중금속과 결합하여, 무독화 형태로 전환시킬 뿐 아니라 간장 조직에서 신장조직으로의 운반 및 뇨를 통한 배설을 돕는 등 유독성 중금속이온들의 체내대사에 관여를 한다고 한다. 일단 생합성된 MT는 일정한 시효를 거친 후에 효소에 의해 분해되는데, 이때 결합하고 있던 중금속이온은 유리 중금속이온으로 유리되어 조직내에서 다시 MT재합성을 유도하거나, 뇨로 배설되기도 하며 다시 신세뇨관에서 재흡수되어 조직내에서 새로운 MT 생합성을 유도하는 것으로 보고되고 있다<sup>10)20)</sup>. 또한 장기간 Cd에 노출될 경우, 신장조직에서 Cd·MT농도가 증가가 되고 Cd·MT로부터 독성이 강한 유리 Cd이온의 방출이 증가가 되어, 세포내 여러 효소의 작용을 방해하고, 증가된 Cd·MT자체가 고분자량의 단백질과 결합하여 세포막을 손상시키는 등 Cd중독현상 특히, 신장기능장애를 유발한다고 한다<sup>21-23)</sup>.

본 연구에서는 이상의 보고들을 근거로 하여, 중금속 해독기구로써 알려진 MT의 생합성양상을 관찰하는 일환으로 Cd를 실험쥐에게 LD<sub>50</sub> 절반수준의 량(Cd 2.5mg/Kg of body wt.)을 중심으로 투여농도와 투여횟수를 각각 달리하여 복강으로 급성 투여시킴으로써 간장 및 신장조직중의 MT 생합성 양상을 검토하였다. 그 결과, 상술한 바와 같이 투여농도에 따른 실험에서는 투여농도가 증가됨에 따라 간조직중의 MT합성량은 점진적으로 증가되다가 2.5mg Cd투여군이상에서는 MT합성량

이 투여량에 비례하여 증가되지 않았다. 신장조직에서의 MT합성량은 간장조직보다 적었지만 경향은 비슷하게 투여 농도의 증가에 따라 점진적인 증가를 가져왔다. 투여횟수에 따른 실험에서는 투여횟수의 증가에 비례하여 간조직중의 MT합성량이 증가가 되었으며, 신장조직중의 MT합성량도 투여횟수가 증가됨에 따라 그 함량이 증가되었다.

이러한 현상은 생체내에 Cd이 침입하면 각 조직내에서 무독화의 일환으로 Cd은 MT와 결합하여 Cd·MT복합체를 형성하여 조직내에 축적된다는 보고<sup>6)8)24)25)</sup>와 일치하며 Cd투여농도에 따른 간조직에서의 합성의 증가는 Rhee등<sup>6)</sup>이 lead 투여농도가 증가됨에 따라 MT messenger RNA의 합성 및 MT protein 함량이 증가된다는 보고와 일맥상통한다고 볼 수 있다. 또한 급성으로 노출된 Cd은 어떤 경로를 거치게 되는 간장조직과 신장조직에 축적이 되고, 시간이 경과됨에 따라 간장조직에 축적되었던 Cd은 점차로 감소되는 반면 유리 Cd 및 Cd-MT가 신장으로 이행되어 신장조직에서는 점차로 증가하여 최종적으로 신장조직에 축적된다는 연구보고<sup>25)</sup>와 본 실험 결과에서 나타난 간조직에 대한 신장조직의 MT합성 비율이 Cd투여농도 및 투여횟수가 증가됨에 따라 점진적으로 다소 증가경향을 나타내는 결과와 일맥 상통한다고 볼 수 있다. 그러나 장기간 Cd 노출시는 신장이 가장 장애를 받는다는 보고가 있듯이 본 실험에서도 5.0mg의 Cd투여시 장기간 노출은 아니었지만 고농도의 Cd투여로 인한 신장장애로 신장에서의 MT합성이 다소 둔화된 것으로 짐작된다. 한편 Cd투여농도 및 투여횟수를 각각 달리하여 간장조직중의 -SH group의 함량을 조사한 결과, Cd투여농도별 실험에서는 대조군에 비해 체중 kg당 Cd 2.5mg, Cd 5.0mg 투여군에서 유의적인 증가를 하였고, Cd투여횟수별 실험에서는 대조군에 비해, 모든 군에서 유의적으로 증가를 하였는데 이러한 -SH group함량의 증가는 MT가 33%의 cystein을 함유한다고 알려진 바와 같이 cysteine, cystine 및 methionine등의 -SH amino acid가 MT 합성에 관여<sup>26)</sup>되었음을 짐작할 수 있다. 그리고 Cd첨가로 인한 hemoglobin량의 감소는 이등<sup>4)</sup>의 연구에서와 같은

경향을 보이는데, 이는 장기내에서 철분의 흡수가 Cd에 의해 저해받은 것<sup>14)15)</sup>으로 사료된다. 본 투여횟수에 따른 실험에서 Hematocrit치가 투여 1, 2회인 I, II군에서는 차이가 없었으나 투여 3,4회인 III, IV군에서는 대조군에 비해서 다소 감소되었는데 이것은 이동<sup>4)</sup>이 Cd 첨가 실험에서 Cd에 의한 만성중독으로 인한 hematocrit치가 감소한 결과와 일치하였으나 Cd 투여 농도에 따른 실험에서는 hematocrit치가 대조군에 비해 유의적인 감소가 없었던 것은 Cd투여 횟수가 2일간 2회만 투여한 Cd 급성중독의 결과로 생각된다.

이상을 종합해 볼 때 생체는 Cd와 같은 중금속이 체내에 침입되었을 때는 해독기구의 하나로 MT가 생성되고, Cd 투여량이 LD<sub>50</sub>의 약 1/2정도의 농도 (2.5mg/Kg of body wt.)까지는 점진적으로 증가하였으며 또한 투여 횟수의 증가에 따라서도 MT 합성이 증가되는 양상을 관찰할 수 있었다. 그러나 전술한 바와 같이 5.0mg Cd/Kg of body wt.의 고농도에서는 더 이상의 유의적인 증가가 없었으므로 이러한 MT 유도합성의 기전과 관련한 영양학적 측면의 연구가 더욱 요구된다.

## 요 약

카드뮴 투여에 의해 급성중독 된 흰쥐의 간장과 신장에서의 MT합성양상을 검토하고자, 체중이 60 ± 5g 내외가 되는 Sprague-Dawley종 숫컷을 이용하여, 4주간 기본식으로 사육한 후, Cd투여량 및 투여횟수에 따른 MT합성양상을 검토하였다. 즉, Cd투여량에 따른 실험에서는 체중 Kg당 0, 0.625, 1.25, 2.5, 5mg의 Cd를 24시간 간격으로 2회 복강내에 투여하였으며, Cd투여 횟수에 따른 실험에서는 체중 Kg당 2.5mg의 Cd를 각각 0, 1, 2, 3, 4 회씩 24시간 간격으로 복강내에 투여하였다. 두 실험 모두, 마지막 주사 24시간 만에 실험동물을 희생하여 혈액중의 hemoglobin과 hematocrit함량 측정과 간장 및 신장조직중에서의 MT합성양상을 관찰하였으며, 아울러 간장조직중에서의 -SH group함량을 측정하였다.

1) Cd 투여 농도에 따른 hemoglobin함량은 대

조군에 비하여 체중 Kg당 2.5, 5.0mg의 Cd를 투여한 군에서 유의적으로 감소하였으나 hematocrit치는 유의적인 차이가 없었다. 또한 Cd 투여횟수를 증가시켰을 때는 모든 군이 대조군보다 감소되었으며 hematocrit치는 3, 4회 Cd 투여군에서 대조군보다 감소되었다.

2) 간장조직중의 MT합성량은 2.5mg Cd/Kg of body wt.까지는 Cd투여농도에 비례하여 점진적인 증가를 하였다. 또한 Cd 투여 횟수가 증가됨에 따라 간장 MT합성은 비례하여 증가하였다. 두 실험 모두에서 신장조직중의 MT합성량은 간장조직에서보다 합성량은 적었지만 그 경향은 비슷하였다.

3) 간장에 대한 신장에서의 MT합성비율은 투여횟수가 증가함에 따라, 다소 증가하는 경향이 있었다.

4) Cd투여농도에 따른 간조직중의 -SH group 함량은 대조군에 비해 체중 Kg당 2.5, 5.0mg Cd 투여군에서 유의적인 증가를 하였으며, Cd 투여 횟수의 증가에 따라서는 모든 군이 대조군에 비해 유의적으로 증가되었다.

## Literature cited

- 1) Clausen J, Rastogi SC. Heavy metal pollution among autoworkers, lead. *Bri J Ind med* 34 : 208-215, 1977
- 2) Shaikh ZA, Lucis UJ. Cadmium and zinc binding in mammalian liver and kidneys. *Arch Environ health* 24 : 419-425, 1972
- 3) 정규철·박정덕·조병희. 급성 카드뮴 중독의 치사량과 혈액 및 간조직에 미치는 영향. *중앙의대지* 13(1) : 31-43, 1988
- 4) 이혜영·김미경. 식이내 Cadmium과 단백질 수준이 흰쥐의 체내 단백질 대사 및 Cadmium 중독에 미치는 영향. *한국영양학회지* 21(6) : 410-420, 1988
- 5) Kojima Y, Jeremias HRK. Metallothionein. *Trends in Biochem Sci* 3 : 90-93
- 6) Rhee SJ, PC Huang. Metallothionein accumulation in CHO Cd<sup>r</sup> cells in response to lead treatment. *Chem Biol Interactions* 72 : 347-361, 1989
- 7) Metallothionein in trace metal metabolism. *Nutri-*

- tion Reviews* 38(8) : 285-286, 1980
- 8) Cherian MG, Robert AG. Metallothioneins and their role in the metabolism and toxicity of metals. *Life Science* 23 : 1-10, 1978
  - 9) Weser U, Rupp H, Donay F, Linneman F, Vollter W, Voetch W, Jung G. Characterization of Cd-Zn thionein(metallothionein) isolated from rat and chicken liver. *Eur J Biochem* 39 : 127-140, 1973
  - 10) Foulkes EC. ed. Biological roles of metallothionein. Elsevier North Holland, New York, 1982
  - 11) Shaikh ZA, Lucis OJ. Induction of cadmium binding protein.(Abstract) *Fed Proc* 29 : 298, 1970
  - 12) Davidshon I, Nelson DA. Clinical diagnosis by laboratory methods Saunders Co.,Philadelphia, pp 125-130, 1969
  - 13) 백태홍 · 김천호 · 전세열. 영양학 실험, 수확사, pp35-36, 1984
  - 14) Hidalgo J, Armario A, Flos R, Garvey JS. Restraint stress-induced changes in rat liver and serum metallothionein and in zinc metabolism. *Experientia Basel* 42 : 1006-1010, 1986
  - 15) Elhan GL. Tissue sulfhydryl group. *Arch Biochem Biophys* 82 : 70-77, 1959
  - 16) Short communication. Accumulation and clearance of cadmium,copper and zinc in organs of rat following single injections of cadmium. *Jap J Industr Health* 16 : 488-489, 1974
  - 17) Nordberg GF, Piscator N, Lind B. Distribution of cadmium among proteins fractions of mouse liver. *Acta Pharmacol Toxicol* 29 : 456-470, 1971
  - 18) Weser O, Hubner L. Cd<sup>++</sup>, Mn<sup>++</sup> and Zn<sup>++</sup> induced synthesis of nuclear RNA in the livers of normal and adrenal ectomized rats. *FEBS Lett* 10 : 169, 1970
  - 19) Squibb KS, Cousin RJ. Control of cadmium binding protein synthesis in rat liver. *Environ Physiol Biochem* 4 : 24-30, 1974
  - 20) Piscator M. On cadmium in normal human kidney together with a report on the isolation of metallothionein from livers of cadmium exposed rabbits. *Nord Hyg T* 45 : 76-82, 1964
  - 21) Coleman JE, Vallee BL. Metallocoarboxypeptidase stability constants and enzymatic characteristics. *J Biol Chem* 236 : 2244, 1961
  - 22) Stowe HD, Wilson M. Clinical and morphological effects of oral Cd toxicity in rabbits. *Arch Pathol* 94 : 389-405, 1972
  - 23) Bonnel JA, Ross JH, King E. Renal lesions in experimental cadmium poisoning. *Brit J Ind Med* 17 : 69-72, 1960
  - 24) Chung J, Nil ON, George CM. Metallothionein levels in liver and kidney of Canadians-A potential indicator of environmental exposure to cadmium. *Arch Environ Health* 41(5) : 319-323, 1986
  - 25) Metallothionein induction by Alkylating agents. *Nutrition Review* 38(3) : 127-128, 1980
  - 26) Shaikh ZA, Lucis OJ. The nature and biosynthesis of cadmium binding proteins. *Fed Proc* 30 : 238, 1971