

## 学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
林 さつき	主査 教授 河野 公一 副査 教授 勝岡 洋治 副査 教授 窪田 隆裕 副査 教授 宮崎 瑞夫 副査 教授 田窪 孝行
主論文題名 Urinary Yttrium Excretion and Effects of Yttrium Chloride on Renal Function in Rats (塩化イットリウム投与によるラットの尿中イットリウム排泄量と腎機能への影響)	
学位論文内容の要旨	
<p><b>【目的】</b>            希土類元素は 1950 年代から商業的に利用され始めて以来、機能性セラミックスなどの原料として用いられ、現代の科学技術にとって欠くことのできないものとなっている。イットリウム(Y)は 1794 年に最初に発見された希土類元素であり、赤色蛍光体や、液晶画面、YAG レーザーなど、ハイテク材料として幅広く使われている。American Conference of Governmental Industrial Hygienists では、Y の暴露に関して許容濃度を空气中濃度で <math>1\text{mg}/\text{m}^3</math> と定めているが生物学的暴露指標は、いまだ確立されていない。</p> <p>本研究では、まず ICP 発光分析法を用いた簡便な尿中 Y の測定法を確立した。次いで、Y の暴露モデルとして、ラットに塩化 Y を経口投与し、24 時間尿中 Y 排泄量を測定し、尿中 Y の暴露指標としての有用性を検討すると共に、腎機能への影響を観察した。</p> <p><b>【方法】</b>            和光純薬工業社製 <math>1000\text{mg}/\text{L}</math> Y 標準液を <math>18.25\text{M}\Omega\text{cm}</math> 超純水にて、0-, 25-, 50-, 100-, <math>200\ \mu\text{g}/\text{L}</math> に希釈し、Y 標準溶液を調整した。ICP 発光分析法における Y の特異波長として、371.030, 360.073, 377.433, 324.228, 437.494nm が知られているが、各波長の S/B 比(信号バックグラウンド比)、S/N 比(信号ノイズ比)を 0-<math>200\ \mu\text{g}/\text{L}</math> の範囲の Y 濃度で測定し、最適波長を求め、検量線を作製した。尿は 10 倍に希釈し、250, 500, 750, 1000, <math>2000\ \mu\text{g}/\text{L}</math> に希釈した Y 標準液を各々添加し、添加回収試験を行った。また、Y 標準液を添加した尿と、Y 標準液とのスペクトル線の波形を比較した。</p> <p>次に、10 週齢 SPF 雄性 Wistar ラット(200-230g) 25 匹を 5 グループに分けて各群 5 匹とし、0.5ml の塩化 Y 六水和物(<math>\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}</math>) 溶液を Y として各、0mg/rat (コントロール), 14.6mg/rat (グループ 1), 29.2mg/rat (グループ 2), 58.3mg/rat (グループ 3), 116.7mg/rat (グループ 4) 経口投与した。その後、代謝ケージに留置し、24 時間蓄尿を施行した。以上より得られた検体から 24 時間尿中 Y 排泄量、24 時間尿量(UV)、24 時間尿中 NAG 排泄量(NAG)、24 時間尿中クレアチニン排泄量(Crt)を測定した。</p> <p><b>【結果】</b>  <math>371.030\ \text{nm}</math> が最も高い S/B 比を示し、同波長において Y 濃度と S/N 比が強い相関関係にあったため最適波長と定めた。また、検量線の直線性は良好で、検出限界は <math>0.812\ \mu\text{g}/\text{L}</math> であった。25-</p>	

200  $\mu$ g/L の濃度範囲では、尿中の Y 回収率は 94.7-125.5%、変動係数は 2.23%-3.76%と精度、再現性共に良く、信頼できる数値であった。Y を添加した尿と、Y 標準液の波形を比較すると、一峰性の相似形であり、妨害波長やバックグラウンドの上昇は、認められなかった。

Y をラットに経口投与したことによって、NAG の増加は認められなかったが、グループ3とグループ 4 においてコントロールに比し、それぞれ、35.5%、35.6%と UV の減少が認められ、また、グループ1、グループ3、グループ 4 において、それぞれ 13.5%、10.4%、42.2%と Crt の減少が有意に認められた。

Y の経口投与量と、24 時間尿中 Y 排泄量には次式 ( $y=0.00216x$ ) で示されるように、正の相関関係 ( $r=0.77$ ) が認められ、投与量の 0.216% が尿中に排泄されたと考えられた。

#### 【考察】

ICP 発光分析法で生体試料中の微量元素を測定する場合、試料中の有機成分などによって分析値の正確さが損なわれる可能性がある。そのため、前処理として、酸やマイクロ波を用いて分解することが多いが、汚染や回収率の低下を引き起こすことがある。

実験結果より、ICP 発光分析法による尿中 Y 測定法は信頼性が高く、試料中の物質が測定値に与える影響はほとんどないと考えたため、試料中の有機成分を分解するための前処理は不要であると判断した。

塩化 Y をラットに経口投与した場合、Y は消化管より吸収され、投与量に比例して、腎臓、大腿骨、肝臓、脾臓に沈着すると報告されているが、腎障害に関しては明らかにされていない。今回の実験では Y のいずれの投与量においても NAG の増加はみられず、近位尿細管障害は認められなかった。グループ3、グループ 4 で、UV と Crt の大幅な減少が認められたことから、GFR の低下が起こったと考えられた。

本実験では、24 時間尿中に排泄された Y は、経口投与された量の 0.216% と微量であった。Y は消化管からの吸収率が低く、また、Y が血漿中でコロイドを形成し、肝臓や脾臓で貪食細胞に取り込まれることが報告されている。尿中 Y 排泄量が微量であるのは、これらが一因と考えられた。

尿中 Y 排泄量は微量だが、今回確立した ICP 発光分析法による測定法は、感度が良く、正確さと精度が優れていたため、尿中 Y 濃度の測定の有効な分析手段であることが確認された。

また、Y 投与量と尿中排泄量に相関関係が認められたことから、尿中 Y 排泄量は生物学的暴露指標として有用であることが示唆された。

今回の実験から、ICP 発光分析法による Y 分析法を確立し、暴露指標としての尿中 Y 濃度測定の有用性を示すと共に、大量、長期の暴露による腎機能障害の可能性も示唆された。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	林 さつき
論文審査担当者		主 査 教授 河 野 公 一 副 査 教授 勝 岡 洋 治 副 査 教授 窪 田 隆 裕 副 査 教授 宮 崎 瑞 夫 副 査 教授 田 窪 孝 行	
主論文題名 Urinary Yttrium Excretion and Effects of Yttrium Chloride on Renal Function in Rats (塩化イットリウム投与によるラットの尿中イットリウム排泄量と腎機能への影響)			
論文審査結果の要旨			
<p>イットリウム(Y)は希土類元素の一つで、ハイテク材料として、ブラウン管、液晶画面等に利用されている。産業暴露に関して、American Conference of Governmental Industrial Hygienists は、許容濃度を、空气中濃度で1mg/m<sup>3</sup>と定めているが、生物学的指標を用いた Y の暴露評価の基準はいまだ確立されていない。</p> <p>申請者は、まず尿中 Y の測定法を確立し、次いで、Y の暴露モデルとしてラットに塩化 Y を経口投与後、24 時間尿中 Y 排泄量を測定し、Y の暴露指標としての有用性を検討すると共に、腎機能への影響を観察した。</p> <p>尿中 Y の測定は ICP 発光分析法を用いて行った。S/B 比(信号バックグラウンド比)、S/N 比(信号ノイズ比)から最適波長を 371.030nm と決め、検量線を作製し、尿に Y を添加して回収率試験を行った。結果、検量線の直線性は良好で検出限界は 0.812 μg/L であった。また回収率も高く、変動係数も低かったことから、この測定法は、感度、精度、再現性ともに良好であると判断した。</p> <p>Y の暴露モデルとしてラットを用い、塩化 Y 溶液を、Y として各、0, 14.6, 29.2, 58.3, 116.7 mg/rat 経口投与した後、24 時間尿中 Y 排泄量、24 時間尿量(UV)、24 時間尿中 NAG 排泄量(NAG)、24 時間尿中クレアチニン排泄量(Crt)を測定した。その結果、いずれの投与量においても NAG の増加は認められず、116.7 mg/rat 投与群において、UV、Crt 共に大幅な減少が認められた。これより、近位尿細管障害は認められなかったものの、糸球体への影響が示唆された。</p> <p>尿中への Y 排泄量は微量ではあったが、投与量と尿中排泄量の関係が、正の相関関係を示したため、尿中 Y 排泄量は Y の暴露指標として有用であることが示唆された。</p> <p>本研究は ICP 発光分析法による Y 分析法を確立し、暴露指標としての尿中 Y 濃度測定の有用性を示すと共に高濃度 Y 暴露による腎機能障害の可能性を提起しており、意義が高いと考えられる。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 9 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表紙) Biological Trace Element Research 113( ) - , 2006 (in press)</p>			