

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
谷田会里	主査教授 勝岡 洋治 副査教授 窪田 隆裕 副査教授 朝日 通雄 副査教授 田窪 孝行
主論文題名 Urinary Scandium as Predictor of Exposure: Effects of Scandium Chloride Hexahydrate on Renal Function in Rats (暴露指標としての尿中 Sc 濃度測定：ラット腎機能に対する塩化 Sc の影響)	
学位論文内容の要旨	
《目的》 希土類元素は 1950 年代から商業的に利用され始めて以来、医療用品（レントゲンフィルム）や情報通信（光ファイバーなど）に用いられるなど、最近大変注目を浴び、成長が期待され、現代の科学技術に不可欠な元素となっている。産出は中国が世界の産出量の 9 割を占めており、日本では世界需要の約半分を占めている。希土類元素の生体影響・環境影響への知見は十分でない現状である。 スカンジウム（Sc）は、自転車のフレーム、野球バットなどへの合金の利用、照明、ニッケル・アルカリ蓄電池などへの利用拡大に伴い、新素材として注目されている希土類元素であるが、生物学的指標を用いた Sc の暴露評価はいまだ確立されていない。今回、申請者は、Inductively Coupled Plasma(ICP)発光分析法を用いた簡便な尿中 Sc 測定法を確立することを目的とした。ついで、Sc の暴露モデルとして、ラットに塩化 Sc を腹腔内投与し、24 時間尿中 Sc 排泄量を測定し、尿中 Sc の暴露指標としての有用性を検討するとともに、腎機能への影響を観察した。	

《方 法》

和光純薬製 100ppm Sc 標準液を 18.25MΩcm 超純水にて 0、10、20、50、100μg/L に希釈し、Sc 標準溶液を調整した。ICP 発光分析法における Sc の特異波長として 361.384nm、357.253nm、363.075nm、364.279nm、424.683nm 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 0-100μg/L の範囲の Sc 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、9、18、45、90μg/L に希釈した Sc 標準液を各々添加し添加回収試験を行った。また、Sc 標準液を添加した尿のスペクトル線の波形にて尿中の他の溶存元素による妨害波長の有無を評価した。

次に、8~10 週齢 SPF 雄性 Wister ラット（平均 310g）35 匹を 7 グループに分けて、塩化 Sc 六水和物($\text{ScCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)溶液を Sc として各、0μg/rat（コントロール）、100μg/rat（グループ 1）、300μg/rat（グループ 2）、1000μg/rat（グループ 3）、3000μg/rat（グループ 4）、5000μg/rat（グループ 5）、10000μg/rat（グループ 6）を腹腔内投与した。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 Sc 排泄量、24 時間尿量（UV）、24 時間クレアチニン排泄量（Crt）、24 時間尿中 NAG 排泄量（NAG）、24 時間尿中β2-MG 排泄量（β2-MG）を測定した。

《結 果》

361.384nm が最も高い S/B 比を示し、同波長において Sc 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、検量線は $y=892x(r=0.99)$ と良好な直線を示し、検出限界は 1.9μg/L であった。また 10 倍希釈の尿に 9-90μg/L の Sc 標準溶液を添加した場合の回収率は 74.4%-108.4%、変動係数は 0.7%-6.6% と精度、再現性共に良く、信頼できる数値であった。Sc を添加した尿の波形分析の結果、361.384nm で Sc を示す一峰性のピークが認められるが、近傍において尿

中の他の溶存元素による妨害波長は認められなかった。

Sc をラットに腹腔内投与したことによって、高濃度投与群で UV の減少、Crt の減少、NAG の増加が観察され、また、すべての投与群でβ2-MG の増加が示唆された。

Sc の腹腔内投与量と、24 時間尿中 Sc 排泄量には正の相関関係 ($r=0.97$)が認められ、投与量の 0.0063%が尿中に排泄された。

《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。そのため尿中の有機成分を分解する必要があるが、本実験結果より、ICP 発光分析法による尿中 Sc 測定法は信頼性が高く、尿中の物質が測定値に与える影響はほとんどなかったため、前処理は不要であると判断した。

本実験では UV と Crt の大幅な減少が認められ、Sc が糸球体濾過量と基底膜の透過性に影響を与えたと考えられた。また、24 時間尿中に排泄された Sc は、腹腔内投与された量の 0.0063%と微量であった。吸収された希土類金属は血漿中でコロイドを形成し、肝臓や脾臓、腎臓でマクロファージに貪食されることが報告されているが、尿中 Sc 排泄量が微量であるのは、これらが一因と考えられた。

また、Sc をラットに腹腔内投与した結果、高濃度投与群で UV の減少、Crt の減少、NAG の増加が観察され、また、すべての投与群でβ2-MG の増加が示唆された。以上の結果から腎機能障害の可能性が考えられた。

尿中 Sc 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 Sc 濃度の測定に有効な分析手段であることが確認された。

また Sc 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 Sc 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。

今回の実験では ICP 発光分析法による Sc 分析法を確立し、暴露指標としての尿中 Sc 濃度測定の有用性を証明するとともに、高濃度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	谷田会里
論文審査担当者			主査教授	勝岡 洋治
			副査教授	窪田 隆裕
			副査教授	朝日 通雄
			副査教授	田窪 孝行
主論文題名				
Urinary Scandium as Predictor of Exposure: Effects of Scandium Chloride Hexahydrate on Renal Function in Rats (暴露指標としての尿中 Sc 濃度測定：ラット腎機能に対する塩化 Sc の影響)				
論文審査結果の要旨				
<p>スカンジウム (Sc) は照明、ニッケル・アルカリ蓄電池などへの拡大に伴い、新素材として注目されている希土類元素である。生物学的指標を用いた Sc の暴露評価はいまだ確立されていない。</p> <p>申請者は、まず、尿中 Sc の測定法を確立した。尿中 Sc の測定は ICP 発光分析法を用いて行った。S/B 比、S/N 比から最適波長を 361.384nm と決め、検量線を作製し、尿に Sc を添加して回収率試験を行った。結果、検量線は $y=892x(r=0.99)$ と良好な直線を示し、検出限界は 1.9μg/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>次に、ラットに塩化 Sc を腹腔内投与後、24 時間尿中 Sc 排泄量を測定し、尿中 Sc の暴露指標としての有用性を検討するとともに、腎機能への影響を観察した。ラットに塩化 Sc 溶液を、Sc として各、0、100、300、1000、3000、5000、10000μg/rat 腹腔内投与した後、24 時間尿中 Sc 排泄量、24 時間尿量 (UV)、24 時間尿中ク</p>				

レアチニン排泄量 (Crt)、24 時間尿中 NAG 排泄量 (NAG)、24 時間尿中 β 2-MG 排泄量 (β 2-MG) を測定した。その結果、高濃度投与群で UV の減少、Crt の減少、NAG の増加が観察され、また、すべての投与群で β 2-MG の増加が示唆された。以上の結果から腎機能障害の可能性が考えられた。

尿中への Sc 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 Sc 排泄量は Sc の暴露指標として有用であることが示唆された。

本研究は ICP 発光分析法による Sc 分析法を確立し、暴露指標としての尿中 Sc 濃度測定の有用性を示すと共に高濃度 Sc 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。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 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。

(主論文公表誌)

Biological Trace Element Research 130(3): 273-282, 2009