

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

論 文 提 出 者 氏 名	論 文 審 査 担 当 者
大 西 圭 以 子	主 査 教 授 東 治 人 副 査 教 授 窪 田 隆 裕 副 査 教 授 朝 日 通 雄 副 査 教 授 林 秀 行
主論文題名  Distribution, Elimination, and Renal Effects of Single Oral Doses of Europium in Rats  (ラットに対する塩化ユウロピウム六水和物( $\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ )単回経口投与後の血中移行、尿中排泄と腎への影響)	
学 位 論 文 内 容 の 要 旨	
《研究目的と背景》  レアアース(REEs)は近年のクリーンテクノロジーの鍵となる元素である。今日、中国が世界最大の REEs の鉱床国、産出国であり、日本は世界最大の消費国である。中国でのいくつかの REEs による生体曝露や環境汚染が報告されているが、REEs による健康への影響の詳細はいまだ明らかにされていない。  ユウロピウム(Eu)はランタノイドに属する原子番号 63 番の元素で、もっとも反応性の高い REE で、新しいタイプの長寿命・低エネルギー・水銀フリーの蛍光灯や、テレビやパソコンディスプレイパネルの赤色発光体の鍵となる構成物質である。従って、Eu は、壊れた蛍光灯やテレビ、パソコンなど、廃棄電気製品に関連した環境汚染物質として、健康被害を引き起こす可能性がある。またこれらの製品製造に従事する労働者は吸入曝露をはじめとした種々の Eu への曝露が予想されるが、Eu に関する健康への影響の報告は限られている。  今回の実験の目的は、Eu の血液から尿への排泄を調べ、動物実験による Eu の	

投与量による腎への影響の可能性を評価することである。

#### 《実験方法》

Euの測定手段としてICP発光分析装置（iCAP 6300™, Thermo Fisher Scientific Inc.）を用いた。試薬には和光純薬社製の硝酸ユウロピウム1000ppm標準液、希釈用純水およびブランク溶液はAdvantec社製純水製造装置で作製した18MΩcm純水を用い、0、100、200、300、500μg/LのEu標準液を作製した。

測定ではEuの特異波長である381.967nm、390.710nm、393.048nm、412.970nm、420.505nmの5波長において、発光強度(S)とバックグラウンド強度(B)を測定しS/B比を算出しEu測定の最適波長を選択した。次に、最適波長における検量線の直線性の確認を行い、ブランク溶液のバックグラウンド強度変動の3SDおよび10SDから検出限界、定量限界を算出した。

尿中Eu定量法の正確さと精度を評価するため、100倍希釈ラット尿のスペクトル分析による妨害元素不在の確認と、0、100、200、300、500μg/LのEu標準液を100倍希釈ラット尿に1:1の割合で添加した添加回収試験を行った。

次に、9週齢SPF雄性Wistarラット(180-200g)を7群に分け、塩化ユウロピウム六水和物( $\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ )の水溶液をEuとして0、100、500、1,000、5,000、10,000、40,000 μg/rat経口投与した。その後ラットを代謝ケージに留置し、絶飲絶食にて24時間蓄尿を行った。また、投与後24時間時点の採血も行った。以上より得られた検体から24時間尿量(UV)、24時間尿のユウロピウム濃度( $U_C$ )、ユウロピウム排泄量( $U_E$ )、ユウロピウム排泄率( $\%U_E$ )、クレアチニン排泄量(Crt)、N-acetyl-β-D-glucosaminidase排泄量(NAG)、β2ミクログロブリン(β2-MG)、血中ユウロピウム濃度( $B_c$ )を測定した。Euの測定はICP発光分析法で行った。

## 《結 果》

5つの特異波長の中では、381.967nmが最大のS/B比を示した。検量線は直線を示し、検出限界は0.389 $\mu$ g/L、定量限界は1.30 $\mu$ g/Lとなった。

100倍希釈ラット尿のスペクトル分析では、ピークは一峰性で381.967nm付近に溶存元素による妨害波長の存在は認めなかった。添加回収試験の回収率は94.2%-102.3%、変動率は0.65-1.04%と正確さと精度ともに優れていた。

塩化ユウロピウム投与量 (A-Eu) と  $U_c$ 、および A-Eu と  $U_E$  は両対数グラフで正の相関(正のべき乗関数の相関)、A-Eu と % $U_E$  は負の相関(負のべき乗関数の相関)を示し、% $U_E$  は平均で投与量の0.36% (0.001-17.1%)であった。UV と NAG はコントロールと比較して高濃度投与群で有意に増加する傾向が見られた。一方、Crt は高濃度投与群で減少する傾向が見られ、 $\beta$ 2-MG は低濃度投与群でのみ増加した。また、Bc は77.5 $\mu$ g/L (9.3-180.0 $\mu$ g/L) であった。

## 《考 察》

特異波長381.967nmがEuを測定する上において最適波長であることが確認された。また、添加回収試験より、ICP発光分析法は正確さ、精度ともに優れており、生体試料の測定にも適していることが分かった。

Euは投与量に依存して尿中排泄されたが、尿中排泄率は低率であった。これは血中に取り込まれたEuが、網内系で貪食処理され、容易には排泄されないことが原因と考えられた。血中のEu濃度は投与量には比例せず、血中には分布しにくいことが分かった。高濃度投与群においてUVが増加したことからEuは利尿作用があると考えられた。また、Crt・NAGの変動からEuは糸球体・尿細管機能へ影響を与えることが示唆された。

ICP発光分析法は生体試料中Euの測定手段として有用であり、尿中Eu濃度やその他の腎機能指標を曝露指標として活用できることが示唆された。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲第	号	氏名	大西圭以子
論文審査担当者			主査教授 東 治 人	
			副査教授 窪 田 隆 裕	
			副査教授 朝 日 通 雄	
			副査教授 林 秀 行	
主論文題名				
Distribution, Elimination, and Renal Effects of Single Oral Doses of Europium in Rats				
(ラットに対する塩化ユウロピウム六水和物( $\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ )単回経口投与後の血中移行、尿中排泄と腎への影響)				
論文審査結果の要旨				
<p>レアアース(REEs)は近年のクリーンテクノロジーの鍵となる元素である。今日、中国が最大のREEsの鉱床国、産出国であり、日本は世界最大の消費国である。中国でのいくつかのREEsによる生体曝露や環境汚染が報告されているが、REEsによる健康への影響の詳細はいまだ明らかにされていない。</p> <p>ユウロピウム(Eu)はREEsのうちのひとつで、蛍光灯や、テレビの赤色発光体、パソコンのディスプレイパネルの発光体として使用されており、生産・廃棄過程において労働者に健康被害を引き起こす可能性があるが、Eu曝露による健康影響の研究報告は限られており更なる研究が求められている。</p> <p>申請者は、まずICP発光分析装置でのEuの測定法を確立した。また、添加回収試験にて精度・再現性とも優れていることを確認し、ICP発光分析法での生体試料中のEuの測定が有用であることを確認した。</p> <p>次いで、Eu曝露ラットの24時間尿と血液を採取し、ICP発光分析法で測定し、生体内に取り込まれたEuは血中に分布しにくく、尿中排泄は低率ではあるが投与量</p>				

に依存することを示した。

また、Euには利尿作用があり、測定した腎機能指標の変動から糸球体・尿細管機能に影響を与えることが示唆された。

本研究は、ICP発光分析法での生体試料中Euの測定手段を確立し、尿中Eu濃度やその他の腎機能指標をEuの曝露指標として活用できることを示唆したと共に、Eu曝露による腎への影響の可能性の提起を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 143(2): 1054-1063, 2011