

氏名	喜多村 泰博
(ふりがな)	(きたむら やすひろ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成 25 年 1 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題名	Urinary Monitoring of Exposure to Yttrium, Scandium, and Europium in Male Wistar Rats (希土類元素暴露ラットの尿を用いた生物学的モニタリ ングに関する研究)
論文審査委員	(主) 教授 窪 田 隆 裕 教授 田 窪 孝 行 教授 鈴 木 廣 一

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《研究目的と背景》

希土類元素(レア・アース)はエレクトロニクス製品をはじめとする各種工業製品の製造に必要不可欠な材料として知られている。今回測定した、ユウロピウムは蓄光、長寿命・低エネルギー蛍光灯、パソコンディスプレイパネルの赤色発光体、スカンジウムはスタジアムの高輝度照明、冶金、合金の添加剤、超硬スカンジウム合金の製造、イットリウムはレーザー、赤色発光体、半導体、高温超電導線材製造など身近な製品に欠かせない素材である。これら希土類元素は今後のさらなる使用量増加や需要逼迫が見込まれているものの、生体試料中の希土類分析方法や生物学的モニタリングによる暴露評価法についての報告は少ない。今回の実験ではユウロピウム、スカンジウム、イットリウムをラットに投与し尿中へのこれら希土類排泄量を ICP 発光分析法で測定し暴露指標としての有用性を評価した。

《実験方法》

2ヶ月齢 SPF 雄性 Wistar ラットを3群、5-7投与量/群に分け、ユウロピウム、スカンジウム、イットリウムの水溶液を各希土類元素の塩化物を用いて作製し、経口あるいは腹腔投与した後に代謝ケージに留置し、24時間蓄尿を行った。各個体の24時間蓄尿検体について尿中の各希土類元素排泄量をICP発光分析法で測定した。分析精度保障のために希釈ラット尿を用いた添加回収試験を行い回収率、変動係数を評価した。超純水をブランクとした場合の発光強度の標準偏差SDの3倍のシグナル(+3SD)を検出限界とした。

《結果》

分析精度の保障を検討するために希釈ラット尿をマトリックスとして行った添加回収試験で、ユウロピウムは25-100 µg/lの範囲において回収率94.2 - 102.3%、変動係数0.6 - 1.0%、スカンジウムは9-90 µg/lの範囲において回収率74.4 - 108.4%、変動係数0.7 - 6.6%、イットリウムは250 - 2000 µg/lの範囲において回収率94.7 - 125.5%、変動係数2.2 - 3.8%と良好な再現性を示した。超純水の発光強度の標準偏差の3倍から算出した検出限界はユウロピウムで0.389 µg/l、スカンジウムで1.9 µg/l、イットリウムで0.812 µg/lと低濃度域までの測定が可能であった。ラットに対する希土類投与実験の結果では、ユウロピウム投与量と24時間尿中ユウロピウム排泄量は両対数グラフで正の相関($r = 0.48$)を示した。スカンジウム投与量と24時間尿中スカンジウム排泄量は正の相関($r = 0.93$)を示した。イットリウム投与量と24時間尿中イットリウム排泄量は正の相関($r = 0.77$)を示した。投与量に対する24時間尿中排泄率はいずれの元素でも平均で投与量の2%未満(ユウロピウム0.0078 - 1.64%、スカンジウム0.0075 - 0.085%、イットリウム0.14 - 0.43%)と低率であったが、投与量に依存して24時間尿中に排泄される量-反応関係が確認された。

《考察》

ICP発光分析法における尿中ユウロピウム、スカンジウム、イットリウム濃度測定法は、再現性に優れ、低濃度領域まで高精度の測定が可能であり、生体試料中の希土類元素分析

による生物学的モニタリングに適した測定手法であることが確認された。希土類以外の元素である、ホウ素、リチウム、フッ素などは産業・環境暴露が報告されている元素であり、生体吸収量の19–99%が24時間尿中に排泄される尿中移行率の高い元素として知られている。これらの元素と比較すると生体に投与されたユウロピウム、スカンジウム、イットリウムなどの希土類の24時間尿中排泄率はいずれも低率である。生体に吸収された希土類元素はいずれも似通った生体内動向を示し、高率で網内系やリンパ節で貪食され沈着するという報告がある。ユウロピウム、スカンジウム、イットリウムの24時間尿中排泄率が低率であるのは、こういった希土類元素全般に共通した特徴を反映した結果と考えられた。今回、投与量に依存して24時間尿中に排泄される量反応関係が確認された。採尿は採血に比べて非侵襲的であるため、集団暴露のスクリーニング検査を実施する場合、検査対象者の採尿への協力は容易に得られると思われる。将来の需要増が見込まれる希土類による生体影響を考慮した労働衛生管理を行う場合、ICP発光分析法による尿中希土類の濃度測定が希土類暴露指標の生物学的モニタリングとして有力な手法であることが示唆された。

論文審査結果の要旨

希土類元素(レア・アース)は幅広い産業用途があり今後のさらなる使用量増加や需要逼迫が見込まれているものの、生物学的モニタリングによる曝露評価法についての検証は報告が少ない。申請者は今回の実験でユウロピウム、スカンジウム、イットリウムの三種類の希土類それぞれの水溶液を濃度別にラットに投与し、24 時間尿中へのこれらの排泄量を ICP 発光分析法で測定し、曝露指標としての有用性を評価した。

分析精度の保障を検討するために希釈ラット尿をマトリックスとして行った添加回収試験で、ユウロピウム、スカンジウム、イットリウムそれぞれは良好な再現性を示した。

投与量と 24 時間尿中排泄量との間には、ユウロピウム投与量ではそれぞれの量の自然対数間で正の相関関係 ($r = 0.48$) が、スカンジウム投与群とイットリウム投与群では投与量と 24 時間排泄量との間に正の相関関係 ($r = 0.93$ 、 $r = 0.77$) が認められたとしている。また、

投与量に対する 24 時間尿中への各希土類の排泄率は平均するといずれも投与量の 2% 未満(ユウロピウム 0.0078 - 1.64 %、スカンジウム 0.0075 - 0.085 %、イットリウム 0.14 - 0.43 %) という低率であった。申請者は、投与量に依存して 24 時間尿中への排泄量が増えるという量-反応関係のあることを改めて確認した。

これらの実験結果から申請者は、尿は非侵襲的かつ容易に採取でき、集団曝露のスクリーニング検査を実施する場合、検査対象者からの協力が極めて容易に得られやすいとしている。申請者の実験から、将来の需要の増加が見込まれる希土類による生体への影響を考慮した労働衛生管理を行う場合、尿中濃度が曝露指標として有用であり、測定には ICP 発光分析法が測定濃度範囲の広さと側定精度の点できわめて有力な手法であることが示された。

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 150(1-3): 322-327, 2012