



Title	希土類元素の生体影響に関する研究
Author(s)	中村, 優美子
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38678">https://hdl.handle.net/11094/38678</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	中村 優美子
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 10983 号
学位授与年月日	平成 5 年 12 月 3 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	希土類元素の生体影響に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 近藤 雅臣 (副査) 教授 田中 慶一 教授 宮本 和久 教授 西原 力

### 論文内容の要旨

希土類元素 (rare earth element, 以下 REE と略す) は、先端技術工業、原子力産業、窯業、鉄鋼業、ガラス工業の分野で使用されている。また、生化学、医学、農業方面での需要がある。近年の先端技術産業における需要の増大に伴い、REE の環境・生体への汚染が懸念される。しかし、その生体に対する影響はほとんど解明されていない。また、生体中の REE の分析についての研究はほとんど行われていない。

REE とは周期律表第Ⅲ A 族に属するランタノイド 15 元素の総称であり、広義にはスカンジウム (Sc) およびイットリウム (Y) を含む 17 元素をさす。このうち、4 種すなわちユーロピウム (Eu), ジスプロシウム (Dy), イッテルビウム (Yb) および Y を選択し、以下の研究を行なった。

REE の生体試料からの分析法を確立した。本法では、生体試料 0.5g を硝酸により（必要に応じて少量の過酸化水素水を滴下する）湿式灰化し、硝酸濃度が 1 N となるように 100ml に定容し、REE を ICP-AES で測定する。本法による REE の添加回収率は 85.3-100.5% (25ppm 添加) と良好な結果を得た。

同様の方法で、牛肝臓など 3 種標準試料中の 9 元素すなわちカルシウム (Ca), 銅 (Cu), 鉄 (Fe), カリウム (K), ナトリウム (Na), マグネシウム (Mg), マンガン (Mn), リン (P) および亜鉛 (Zn) を測定した。実測値は保証値の 89.1-102% と良好な一致を見た。

100mg 元素/kg (低用量) あるいは 1000mg 元素/kg (高用量) の REE をラットに経口投与し、投与後 1 週間の REE の排泄量および投与後 1 日目の各 REE の臓器内分布を調べた。投与した REE はいずれも、低用量投与の場合は 92.0-98.4% が 4 日以内に、高用量投与の場合は 93.9-98.4% が 7 日以内に糞中に排泄された。尿中および投与後 1 日目の肝臓、腎臓、脾臓、大腿骨および血液からはいずれの REE も検出されなかった。

5-50mg 元素/kg の REE をラットに静脈内投与し、7 日間における糞中排泄および投与後 1 あるいは 8 日目における各 REE の臓器内分布を調べた。各 REE 10mg/kg 投与時の REE の 7 日間の糞中への排泄率は 5.4-18.4% であり、Y の糞中への排泄率は他の 3 種 REE に比べて低かった。尿中からはいずれの REE も検出されなかった。REE の主要な分布 (蓄積) 臓器は、投与した REE の種類および量にかかわらず肝臓、脾臓、骨であった。投与量がある一

定量より高くなると、脾臓、肺臓への分布率が数倍に増加し、骨への分布率が低下した。50mg/kg投与ラットの投与後8日目の脾臓には異物性肉芽腫の形成が認められた。

10mg元素/kgのREEをラットに静脈内投与し、血中濃度および臓器内分布の経時的变化を投与後45日目までについて調べた。全血中のREEは投与後24時間以内にほとんど消失した。Yの消失速度は他の3種REEに比べて早く、投与後4時間以内に血中より消失した。肝臓へのREEの投与量に対する分布率(蓄積率)は、投与後8時間-2日目で最高となり(分布率67.4-81.7%)、その後徐々に減少する傾向を示した。Dy, EuおよびYbの脾臓への分布率は投与後1日目まで徐々に増加し、1-45日目では3.4-6.0%とほぼ一定の値を示した。一方、Yの脾臓への分布率は他の3種REEに比べて数倍以上であり、45日目(分布率35.0%)まで経過時間とともに増加した。骨への分布率は経過時間とともに徐々に増加する傾向を示した。Ybの骨への分布率は他の3種REEに比べてやや高い傾向を示した。腎臓、肺臓へのREEの分布率は実験期間を通じて低かった。なお、全血および肝臓中のREE濃度は、それぞれ投与後15分-1日目および1-45日目(Y投与群では8時間-45日後)の範囲でほぼ指数曲線にしたがって減衰した。最小二乗法により求めたDy, Eu, Yb, Yの半減期はそれぞれ、血中で6.94, 6.78, 6.84, 0.427時間、肝臓で16.2, 21.0, 15.5, 19.3日と算出された。

10mg/kgの元素のREEをラットに静脈内投与し、生体常在元素のうち最も重要なCa, Mg, Pの肝臓、腎臓、脾臓、肺臓、大腿骨および全血における濃度の経時的变化を投与後45日目までについて調べた。Y投与群の肝臓、脾臓、肺臓中のCa濃度が対照群や他の3種REE投与群に比べて数倍~数十倍に増加した以外は、REE投与による影響は認められなかった。Y投与群では、肝臓中のCa濃度は投与後8時間目以降経時に減少し、45日目には対照群とほぼ同じ値になったが、脾臓、肺臓中のCa濃度は、投与後1時間目より実験期間を通じて対照群に比べて有意に高い値を示した。

各REEのmol量がほぼ同一になるように2段階の投与濃度すなわち低用量:10あるいは5mg元素/kg(56.2-65.8μmol元素/kg)、高用量:20あるいは10mg元素/kg(112-132μmol元素/kg)を設定した。各REEをラットに静脈内投与し、投与後1日目の各臓器におけるREE濃度を9種のミネラル(Ca, Mg, P, Fe, Na, K, Cu, ZnおよびMn)濃度との関係を調べた。Dy, Eu, Y高用量投与群では、肝臓、脾臓、肺臓中のCa濃度が対照群に比べて数倍~数十倍に増加したが、Yb投与ラットにはCa濃度の顕著な増加は認められなかった。Dy, Eu, Y高用量投与群では、肝臓、脾臓中のNa濃度が高く、脾臓中のK, Zn濃度が低くなる傾向があった。REE投与ラットのZn濃度は対照群に比べて若干増加した。その他については、REE投与による顕著な影響は認められなかった。なお、肝臓、脾臓、肺臓中のDy, Eu, Yb濃度とCa濃度間にはそれぞれ強い正の相関があったが、Yb濃度とCa濃度間には有意な相関関係は認められなかった。

### 論文審査の結果の要旨

近年稀土類元素が先端技術産業において多種多量に使用されるようになってきたが、これらに関する生体内動態に関してはあまり詳細な検討はされていない。本研究は経口摂取、血中投与時の生体内動態を明らかにすることを試み、まず、簡便かつ成度の良好な分析法を確立し、ついで生体内分布を明らかにした。経口摂取ではすべて排泄されたが、血中投与では肝臓、脾臓などに一時蓄積され、蓄積時にはカルシウム濃度が上昇する影響を与えることを明らかにした。稀土類元素の生体内動態に関する研究は極少なくこの分野の基礎的知見を得たものとして学位授与にふさわしものと判定した。