

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月15日現在

機関番号：3 2 6 3 2

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2 0 0 9 ~ 2 0 1 1

課題番号：2 1 5 9 0 6 6 5

研究課題名（和文）レアメタル吸入曝露による健康障害の評価と予防への応用

研究課題名（英文）Study of health effects of inhaled rare metals and its preventive application

研究代表者

篠原 厚子 (SHINOHARA ATSUKO)

清泉女子大学・人文科学研究所・教授

研究者番号 9 0 1 5 7 8 5 0

研究成果の概要（和文）：吸入曝露した希土類粒子の体内挙動に及ぼす元素の種類および粒子径の影響を検討した。平均粒子径 1 および 5 μm のセリウム (Ce) とユーロピウム (Eu) の酸化物粒子を、マウスに吸入曝露させ、投与元素の体内分布および曝露中止後の経時変化を調べた。Ce、Eu 共に肺に蓄積し、濃度は曝露期間が長く、粒子径が小さいほうが高く、曝露中止後経時的に減少した。Ce は肺以外の臓器にはほとんど分布しないが、Eu は肝臓、腎臓、脾臓、骨にも一部移行し、特に骨濃度は曝露中止後も増加し長く減少しなかった。肺の顕著な炎症は認められず、肺毒性はあまり高くないが、希土類の種類により挙動が異なることから、産業現場では個々の化合物の違いを考慮して曝露防止に勤めるべきことが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Biological behavior of inhaled particles containing two kinds of rare earth elements, cerium (Ce) and europium (Eu), with different sizes (average diameter of 1 and 5 μm) had been investigated. Oxide particles were inhaled to male mice. Administered elements distributed mainly in lung, where their concentrations were higher in smaller particle group and in longer exposure group, and decreased time-dependently after exposure. Ce was hardly detected in other organs, however, Eu was distributed also in liver, kidney, spleen and bone although the concentrations were much lower than those in lung. Eu concentrations in bone showed some increase after exposure suggesting that a part of Eu in other organs moved to bone. Lung toxicity of these particles was thought to be low because inflammation of lung was not observed. These results indicated that organ distribution of rare earth particles depended on the elements and exposure conditions, and suggested the necessity to consider these factors in the industrial health and prevention.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,480,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：産業衛生・希土類・吸入

1. 研究開始当初の背景

(1) 最近、「ものづくり」に不可欠な「レアメタル」の供給問題が注目され、製品からの

リサイクル研究が行われている。その中で希土類元素は、共通した電子配置もつ17元素の総称で、永久磁石、水素吸蔵合金、

MRI用造影剤などの様々な製品に用いられるが、生体影響に関する報告は十分でない。製品の製造、廃棄や再利用では吸入曝露研究が重要と考えられる。

(2) これまで実験動物に静脈内投与した希土類可溶性塩の体内挙動を検討し、① 投与元素は主に肝、脾、肺に分布し、比較的長期間体内に留まる、② 元素と投与量により臓器分布が変わる、③ 投与元素が高濃度分布した臓器のCa濃度が増加することを報告したBiomed. Environ. Sci., 1997, Materials Sci. Forum 1999, 2006)。経口投与したSm化合物の、消化管吸収率は非常に低く経口摂取の健康障害は起こりにくいと考えられた(希土類, 2006)。さらに、Sm粒子吸入曝露の基礎検討を行い、肺に沈着したSmの経時的減少、肝や骨への低濃度の分布、曝露期間により分布と排泄挙動に違いがみられた(科研費特定領域16080103 H19報告書)。

2. 研究の目的

本研究では、吸入曝露した希土類元素の肺への毒性と投与元素の体内挙動に及ぼす、元素の種類、粒子のサイズ、曝露期間、および曝露終了後の時間経過の影響を検討するために、CeとEuのサイズの異なる酸化物粒子のマウスへの吸入曝露実験を行った。これらの元素は、静脈内投与実験から体内挙動が異なると予想された。当初、基礎検討を進めていたSm酸化物を使用する予定であったが、製造・供給が困難であったため、類似の挙動が期待されるEuに変更した。長期の影響観察というスタンスから、曝露終了後、マウスの寿命の半分に相当する1年間にわたり経時的に追跡することとした。

3. 研究の方法

ICR系の雄性マウス(6W齢、SPF、1群20匹)に、吸入曝露装置を用いて、平均粒径 $5\mu\text{m}$ および $1\mu\text{m}$ のCe酸化物(CeO_2 , 99.9%)またはEu酸化物(Eu_2O_3 , 99.9%)を、濃度 $15\text{mg}/\text{m}^3$ 、1日7時間、5日間/週の条件で、1週間または4週間曝露させた(Fig. 1)。以下、各群は、元素-粒径-曝露期間(例; Ce-1-1w群)で表記。対照群は曝露化合物なしで同時に同タイプのチャンバーに入れた。曝露以外の時間は、温度 $23\pm 1^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $45\pm 5\%$ 、明暗サイクル12時間の飼育室内で飼育し、水と餌は自由摂取させた。曝露終了翌日に各群5~6匹を解剖し、1~2匹についてはヘパリン採血後、肺胞洗浄液採取し、肺を10%中性ホルマリン溶液で固定しHE染色した。肝臓灌流後、各臓器を摘出。投与終了4週、12週および1年後に各群5匹のマウスを同様に解剖し、肺、肝、腎、脾と下枝の骨の一部を酸分解し、投与元素濃度をICP-MSで測定した。

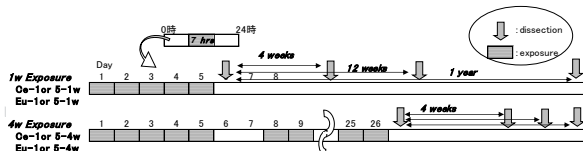


Fig. 1 Schematic schedule of exposure and

4. 研究成果

いずれの化合物についても、吸入曝露による著しい体重抑制や肉眼的な変化は認められなかった。投与元素は主に肺に分布し、曝露終了翌日の肺の濃度は、1w曝露群<4w曝露群、 $5\mu\text{m}$ 粒子曝露< $1\mu\text{m}$ 粒子曝露であった(Fig. 2)。曝露期間が4

になるとCe濃度は、約2.4倍、Eu濃度は3.5~4倍であった。また、粒径が $1/5$ になると、曝露期間に関わらずCeは約11倍、Euは2.5倍程度濃度が高くなった。小さい粒子ほど、肺の奥まで到達し沈着することは共通しているが、CeとEuには体内分布の違いがあると考えられる。

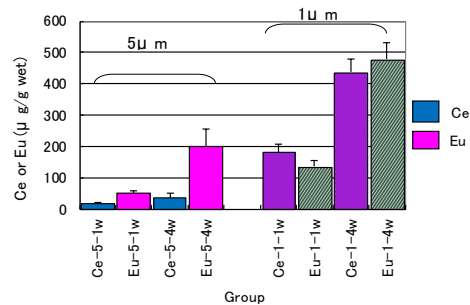


Fig. 2 Administered elements in lung on the next day

肺の病理所見には、マクロファージの増加が認められたが、炎症は特に観察されず、肺への毒性は強くないと考えられる。マクロファージ数は同じ曝露条件ではCe群>Eu群であり肺の投与元素濃度とは相関しなかった。Ce群の肺には、マクロファージに取り込まれたCe粒子が観察され、粒子がほぼそのままの状態が存在していると考えられた。これに対し、Eu群では、マクロファージ中のEu粒子と考えられる像は形が不鮮明であり、何らかの化学形態変化の可能性が示された。肺中濃度は投与中止後経時的に減少した(Fig. 3)。投与中止後の肺からの排出割合は、元素と曝露条件により多少異なる。今回の曝露条件下では肺の生物学的半減期はおおむね数週間のオーダーであり、Eu-1-4w群だけは数か月オーダーと考えられる。

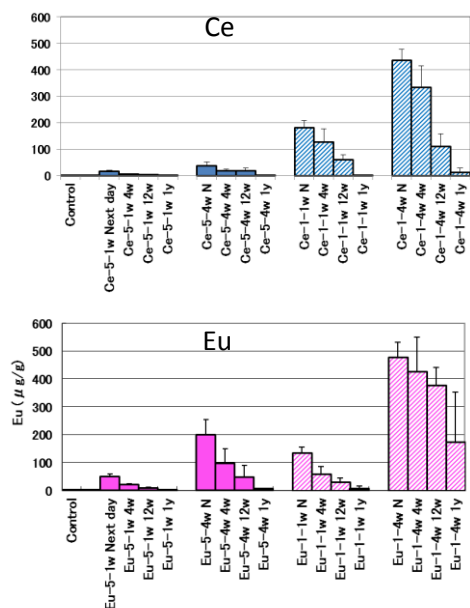


Fig. 3 Time-dependent decrease of Ce or Eu in lung

Ceは肺以外の臓器、肝臓、腎臓、脾臓にはほとんど検出されず、また骨への移行も観察されなかった。これに対して、Euは、濃度は肺の1/100未満ではあるが、肝臓、腎臓、脾臓にも検出され (Fig. 4)、その濃度は投与量と投与期間に対応し、曝露終了後経時的に減少した。Euは骨にも検出された。その濃度はオーダーとしては肝臓程度であるが、曝露中止後、4週間経過するとむしろ増加し、1年経過しても終了翌日の8割以上残存することが分かった (Fig. 5)。

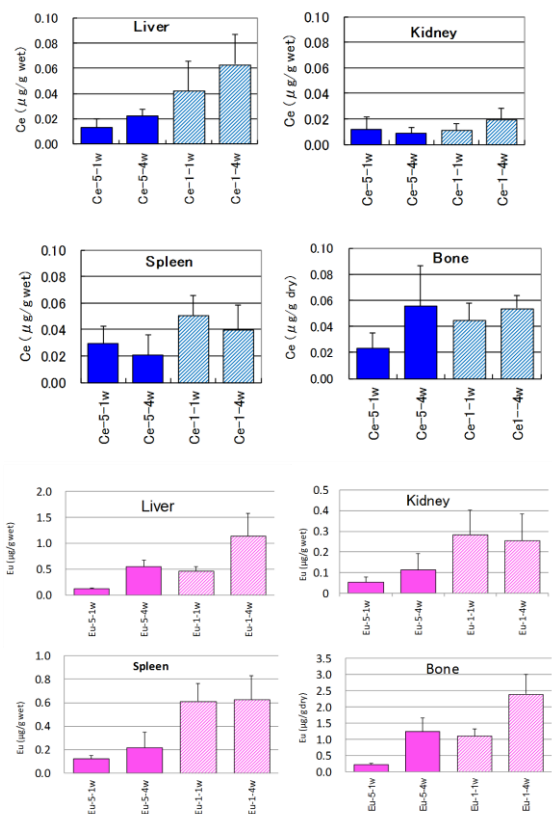


Fig. 4 Ce or Eu in liver, kidney, spleen, and bone

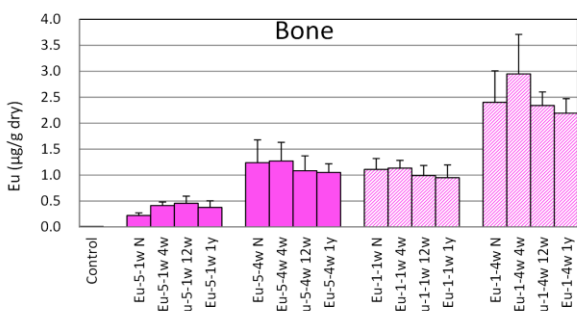


Fig. 5 Time-dependent decrease of Eu in bone

肺以外の臓器・組織にEuが分布した結果は、肺のEuの一部が血液中に移行して運ばれることを示唆している。Euはいったん骨に取り込まれるとかなり長期間体内に留まると考えられる。希土類元素イオンは、カルシウムイオンとサイズが近く、*in vitro*でカルシウムイオンの代わりに取り込まれることが知られている。*In vivo*においても、このような反応が起こっていると推察される。

以上の結果から、レアアースの酸化粒子は、粒径が小さいと吸入曝露により肺に沈着しやすく、排出されにくいことが示唆された。また、元素により体内分布とその経時変化に違いがみられたことから、難溶性の酸化粒子であってもわずかな溶解度の違いが曝露後の体内動態に関わると考えられる。取り扱い作業への影響を検討する場合は、粒度分布、気中濃度、元素の種類を考慮する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計1件)

Shinohara A, Matsukawa T, Chiba M, Kumasaka T, Kobayashi J, Takamori K, Ichinose S, Yokoyama K, Comparative study of behavior of inhaled samarium and cerium in mice, *J. Rare Earth*, .28, Spec, Issue:507-509, 2010

〔学会発表〕 (計12件)

1. 松川岳久、篠原厚子、熊坂利夫、千葉百子、横山和仁、希土類元素の体内挙動—投与経路による比較—、日本薬学会第132年会、2012. 3. 28-31, 札幌

2. 篠原厚子、松川岳久、熊坂利夫、千葉百子、横山和仁、吸入レアアースの体内挙動—セリウム粒子の肺における存在状態—、第82回日本衛生学会学術集会、日本衛生学雑誌 67(2) 267, 2012. 3. 24-26, 京都

3. Chiba M, Shinohara A, Matsukawa T, Kumasaka T, Yokoyama K, Comparative study of behaviors of inhaled Sm, Ce, or Eu in mice, SOT 51st Annual Meeting, Program number 2641, 2012. 3. 11-15, San Francisco

4. Shinohara A, Chiba M, Kumasaka T, Matsukawa T, Sato T, Yokoyama K, ICP-MS and Microscopic Studies of Behavior of Inhaled Cerium in Mice - Particle Size and Time-dependent Change, ICAS 2011 (IUPAC International Conference of Analytical Science), 25aA-08, 2011. 5. 22-26, Kyoto.

5. 篠原厚子、松川岳久、千葉百子、熊坂利夫、横山和仁、吸入曝露したレアアースの体内挙動—サマリウム、セリウム、およびユロピウムの肺への沈着とマクロファージ数の比較—、84回日本産業衛生学会、日本産業衛生学雑誌 53, 410, 2011. 5. 東京

6. 篠原厚子、松川岳久、熊坂利夫、佐藤次男、千葉百子、横山和仁、吸入曝露したセリウムとユーロピウムの体内挙動に及ぼす粒子径の影響、第28回希土類討論会、希土類 58; 108-109, 2011. 5 東京

7. Shinohara A, Chiba M, Yokoyama K, Behavior of Rare Earth Elements in Mice, 第20回アジア労働衛生学会 ACOH2011, Program and Abs. Book 265, 2011. 3, Bangkok.
8. Shinohara A, Matsukawa T, Chiba M, Kumasaka T, Kobayashi J, Takamori K, Ichinose S, Yokoyama K, Comparative study of behaviors of inhaled Sm or Ce in mice, Abstracts of the 6th International Conference on Rare Earth Development and Applications (P95), 2010. 8. Beijing
9. Shinohara A, Chiba M, Kumasaka T, Matsukawa T, Kobayashi J, Yokoyama K, Effects of Rare Metals on Health Status: Time-dependent Change in Distribution of Samarium Inhaled by Mice, The 21st Japan · China · Korea Joint Conference on Occupational Health, FCP-1-11 (P75), 2010. 6. Utunomiya
10. 篠原厚子、松川岳久、千葉百子、熊坂利夫、小林淳、横山和仁、吸入曝露したレアメタルの体内挙動—サマリウムとセリウムの比較、第83回日本産業衛生学会、産業衛生学雑誌 52:71, 2010. 5. 福井
11. 篠原厚子、千葉百子、松川岳久、小林淳、横山和仁、レアメタル吸入曝露の生体影響—サマリウムの体内分布と経時変化、第80回日本衛生学会総会、日本衛生学雑誌 65(2):358、2010. 5. 仙台
12. 篠原厚子、松川岳久、千葉百子、小林淳、横山和仁、マウスに吸入曝露した希土類の体内分布と経時変化のICP-MSによる検討、日本分析化学会第58年会、要旨集:160 (F3008), 2009. 9. 札幌

6. 研究組織

(1) 研究代表者

篠原 厚子 (SHINOHARA ATSUKO)
清泉女子大学・付置研究所・教授
研究者番号：90157850

(2) 研究協力者

松川 岳久 (MATSUKAWA TAKEHISA)
順天堂大学・医学部・助教
研究者番号：60453586

千葉 百子 (CHIBA MOMOKO)
順天堂大学・医学部・その他
研究者番号：80095819