

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：82502

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19684

研究課題名（和文）近位尿細管領域特異性に着目したアクチニド腎臓内動態評価

研究課題名（英文）Evaluation of actinide renal kinetics focusing on proximal tubule region specificity

研究代表者

武田 志乃（Takeda, Shino）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学研究所 放射線規制科学研究部・上席研究員

研究者番号：00272203

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：腎臓における核種動態は、内部被ばく核種の体内残存に大きく寄与することから、腎臓の元素取り込み・排泄機序を明らかにしていく必要がある。本研究では、量子ビームサイエンスによる生体内元素分布・化学状態研究と動物実験および近位尿細管領域由来培養細胞を用いた元素動態研究を融合させることにより、内部被ばく核種の腎臓内動態の特性解明に取り組んだ。内部被ばく核種としてウランをラットおよび尿細管由来培養細胞にばく露し、その組織・細胞内分布を尿細管侵襲重金属の白金やカドミウムと比較した。尿細管下流領域への分布の高い特異性や尿細管細胞内の核近傍で形成されるウラン濃集部はウランに特徴的な分布様態であることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ミクロンレベルで腎臓尿細管および尿細管細胞内ウラン分布を解析し、尿細管侵襲重金属の分布様態と比較することで、ウランの尿細管内での濃集部形成という分布特性を明らかにすることができた。腎臓での滞留や沈着は体内残存に大きく寄与することから、本課題での知見に基づいた効果的な線量低減に向けた研究につながる。

研究成果の概要（英文）：Since renal retention of radionuclides contribute significantly to the persistence of internal radionuclides in the body, it is necessary to clarify the mechanisms of elemental uptake and excretion in the kidneys. In this study, the characteristics of the renal behavior of internal radionuclide, such as uranium, by combining quantum beam based elemental analyses with elemental kinetic studies using animal experiments and cultured cells derived from the proximal tubular region. Uranium was exposed to rats and tubule-derived cultured cells, and its tissue and cellular distribution was compared to those of the heavy metals of tubular invasion, platinum and cadmium. The high specificity of the distribution of the downstream region of the renal tubules and the uranium concentrations formed in the vicinity of the nucleus in the tubular cells were found to be characteristic distribution patterns for uranium.

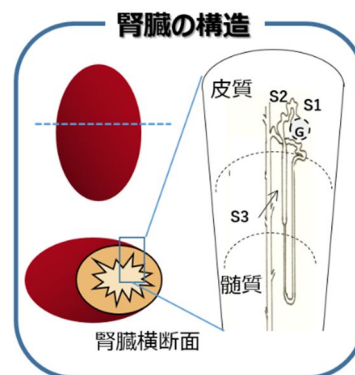
研究分野：環境毒性学

キーワード：ウラン 量子ビーム 腎臓 分布 内部被ばく 化学状態分析 重金属

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腎臓は体内で代謝された内部被ばく核種の再吸収・排泄を担う器官であり、しばしば毒性標的ともなるため、内部被ばく線量評価における重要器官の一つである。尿からの物質再吸収の要となる近位尿細管は、上流からS1、S2、S3の3領域に分かれており、領域特有の物質輸送システムを有する。有害重金属の先行研究では、低分子量のタンパクに結合したカドミウムが近位尿細管上流領域においてエンドサイトーシスで取り込まれた後、排泄され、再び下流領域で亜鉛トランスポーターを介して取り込まれることが示されている (Fujishiro *et al.*, *Metallomics* 4, 700-708, 2012)。ウランは日々食物等から水銀やカドミウムの1/4-1/20程度摂取する内部被ばく核種であり、高濃度汚染地下水の飲用で腎毒性が生じることが報告されている (Magdo *et al.*, *Environ. Health Perspect.* 115, 1237-1241, 2007他)。腎臓内動態研究では、近位尿細管下流領域へのウラン局在は示されているもの (Homma-Takeda *et al.*, *J. Appl. Toxicol.* 33, 685-694, 2013他)、尿細管再吸収・排泄機序は十分に理解されていない。近位尿細管における元素輸送の核種特異性を明らかにすることは、内部被ばく核種の体内残存の推定や体外排泄促進による被ばく低減化研究に重要である。



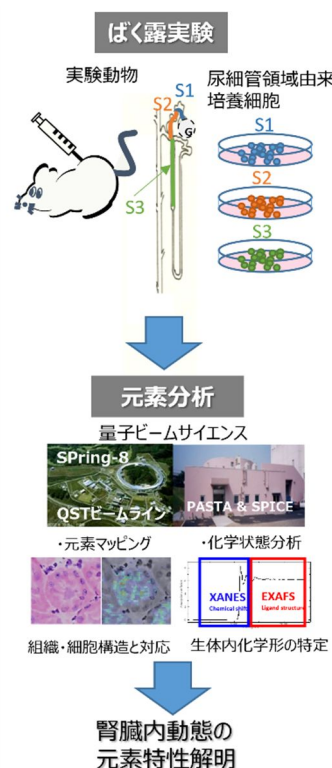
2. 研究の目的

本研究では、東京電力福島第一発電所事故処理での有事の汚染事故に鑑み、腎毒性作用が懸念される長寿命内部被ばく核種のウランについて、大型放射光施設のビームサイエンスを導入した元素イメージングにより近位尿細管の分布および輸送、蓄積性の領域特性を明らかにする。ウランと同じS3侵襲性の白金 (シスプラチン) 等の重金属の輸送動態と比較し、腎臓内動態の元素特異性を示す。

3. 研究の方法

近位尿細管における元素輸送の核種特異性を明らかにするため、まずマウスあるいはラットに対するウランおよび比較重金属の白金 (シスプラチン) 等のばく露実験を行った。ICP-MSにより元素移行量を把握するとともに、腎臓の凍結切片を作製し、マイクロビームを用いた元素分析 (荷電粒子励起X線 (マイクロPIXE) 分析あるいは高エネルギー励起X線を利用したシンクロトロン放射光蛍光X線 (SR-XRF) 分析) により腎臓中元素分布を得た。隣接切片の組織染色像から、近位尿細管のS1、S2、S3それぞれを特定し、元素イメージングと対応させた。

次いで、マウス尿細管領域由来培養細胞を用い、S1、S2、S3に対するばく露実験を行った。感受性試験を行うと共に、付着細胞あるいは細胞凍結切片試料を作製し、マイクロPIXEおよび高エネルギーSR-XRFにより細胞内元素分布解析を行った。また細胞内のウラン局在部に対しマイクロビームを照射してX線吸収微細構造 (XAFS) 法により化学形解析を行った。



4 . 研究成果

(1) 腎臓内元素分布

先行研究での急性腎毒性モデルにおけるウランの腎臓内動態は、近位尿細管下流領域特異的な分布様態であり、尿細管上皮ではウラン濃集部が形成していた。本課題ではウランばく露後早期（1-3時間）の腎臓内動態を解析した。ウランの下流部位近位尿細管領域への分布特異性は高く、濃集部形成様態も観察された。比較尿細管侵襲重金属のカドミウムは投与後早期の分布は近位尿細管の上流領域を主体していたが、下流領域にも検出された。その後、上流領域の組織損傷に伴い、下流領域への分布に移行した。詳細イメージングによると、カドミウムが尿細管上皮に取り込まれていることが確認され、濃集様の分布様態も観察された。一方白金（シスプラチン）は、明確な領域特異的局在は観察されなかった。尿細管詳細イメージングでも、濃集部の形成は確認されなかった。

マイクロ PIXE では、重金属ばく露後のリン・カリウム濃集部の形成を調べた。カドミウムではウランと同様に近位尿細管下流領域でリン・カリウム濃集部が確認されたが、白金では明確なリン・カリウム濃集部が確認されなかった。ミクロンレベルの観察により、尿細管内分布の元素特性を把握できた。

(2) 細胞内元素分布

尿細管領域由来培養細胞 S1、S2、S3 細胞にウランをばく露し、ばく露後 1-24 時間におけるウラン取り込み量を調べた。腎臓ではウランは尿細管領域特性をもって分布していたが、尿細管領域由来培養細胞実験では、S1、S2、S3 細胞でウラン取り込み量に著しい違いは観察されなかった。

付着細胞試料についてウランイメージングを行い、ばく露後短時間でウラン濃集部が形成されていることを確認した。細胞薄切試料のイメージングにより、核近傍に濃集部が存在し、この領域に対しマイクロ XAFS を行ったところ、いくつかの分析点では化学形変化が観察された。

白金やカドミウムばく露の尿細管領域由来培養細胞についてもシングルセルイメージングを行った。付着細胞試料および細胞薄切試料の分析から、細胞内に取り込まれた分布様態を確認したが、細胞内での濃集・沈着は生じておらず、ウランのような強い局在性とは異なる分布であった。

腎臓および尿細管培養細胞の両者の実験から、尿細管細胞内での局所濃集の分布様態はウランに特徴的な分布様態であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 S. Homma-Takeda: |
| 2. 発表標題 Tissue and cellular distribution of bio-metals by micro-PIXE |
| 3. 学会等名 The 26th International Conference on Ion Beam Analysis and 18th International Conference on Particle Induced X-ray Emission (招待講演)(国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田中泉、藤代瞳、田口央基、薬丸晴子、田口央基、田中美香、横地和子、阿山香子、上原章寛、石原弘、及川将一、姫野誠一郎、武田志乃 |
| 2. 発表標題 ウラン細胞内動態に関する研究：腎尿管領域由来S2およびS3細胞における元素分布解析 |
| 3. 学会等名 2022年度量研機構共用施設成果報告会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤代瞳、田中泉、阿山香子、田口央基、上原章寛、石原弘、及川将一、姫野誠一郎、武田志乃 |
| 2. 発表標題 腎臓内元素動態に関する研究：シスプラチンばく露マウス腎臓における生命金属分布 |
| 3. 学会等名 2022年度量研機構共用施設成果報告会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 武田志乃、藤代瞳、田中泉、薬丸晴子、阿山香子、上原章寛、及川将一、関澤央輝、新田清文、姫野誠一郎、石原弘 |
| 2. 発表標題 Comparison of uptake and distribution form of uranium in established renal tubular cells derived from S1 to S3 regions |
| 3. 学会等名 第50回日本毒性学会学術年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 武田志乃 |
| 2. 発表標題 Single cell imaging by quantum beam elemental analyses for dynamics of cellular distribution of bio-metals |
| 3. 学会等名 第60回日本生物物理学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田中泉、藤代瞳、田口央基、薬丸晴子、田中美香、横地和子、上原章寛、石原弘、及川将一、姫野誠一郎、武田志乃 |
| 2. 発表標題 腎尿細管領域由来培養細胞における元素分布 |
| 3. 学会等名 2021年度量研機構共用施設成果報告会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤代瞳、田中泉、阿山香子、田口央基、上原章寛、石原弘、及川将一、姫野誠一郎、武田志乃 |
| 2. 発表標題 腎臓内元素動態に関する研究：カドミウムばく露マウス腎臓における生命金属分布 |
| 3. 学会等名 2021年度量研機構共用施設成果報告会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 武田志乃、藤代瞳、田中泉、薬丸晴子、阿山香子、上原章寛、及川将一、関澤央輝、新田清文、姫野誠一郎、石原弘 |
| 2. 発表標題 Intracellular dynamics of uranium distribution in cultured renal tubular cells |
| 3. 学会等名 第49回日本毒性学会学術年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 武田志乃 |
| 2. 発表標題 量子ビームを利用した生命金属動態解析 |
| 3. 学会等名 金属創薬に関するシンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|---|----|
| 研究分担者 | 田中 泉 (Tanaka Izumi) (10270612) | 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学研究所 放射線規制科学研究部・主任研究員 (82502) | |
| 研究分担者 | 藤代 瞳 (Fujishiro Hitomi) (10389182) | 徳島文理大学・薬学部・准教授 (36102) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| | |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|