

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390164

研究課題名(和文) 職業性吸入インジウムの体内動態と多臓器障害に関する研究

研究課題名(英文) Tissue indium distribution after intratracheal instillation

研究代表者

田中 昭代 (Tanaka, Akiyo)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：10136484

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円、(間接経費) 4,410,000円

研究成果の概要(和文)：ハムスターを用いて肺のインジウム量および肝臓、腎臓、脾臓のインジウム濃度の推移よりインジウムの体内動態について評価を行った。ハムスターは1回投与量IT0として3 mg/kgおよびIT0 6 mg/kgを気管内に反復投与を行った。最終投与後8週から78週目に肺、肝臓、腎臓、脾臓のインジウム濃度を測定した。各群とも肺中のインジウム濃度は8週から78週まで経時的に徐々に減少した一方、肝臓、腎臓、脾臓では臓器中インジウム量は経時的に増加した。IT0の経気道性吸入ではインジウムの肺クリアランスは非常に遅く、臓器蓄積性が高いことが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to clarify tissue distribution of indium after intratracheally instilling indium-tin oxide (IT0) in the lungs of hamsters. Male Syrian hamsters received an intratracheal dose of 3 mg/kg or 6 mg/kg of IT0 particles containing 2.2 mg/kg or 4.5 mg/kg of indium, twice weekly for 8 wk. A subset of hamsters was euthanized periodically throughout the study from 8 wk up to 78 wk after the final instillation. The distribution of indium in the lungs, liver, kidneys, and spleen was determined along with pathological changes in the liver, kidneys, and spleen. The lung indium contents in the two IT0 groups gradually decreased over the 78 wk observation period. The indium concentrations in the liver, kidneys, and spleen gradually increased throughout the observation period. The results clearly demonstrate that the clearance of indium from the body is extremely slow after intratracheal instillation in hamsters.

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：インジウム 産業衛生 体内動態 クリアランス 気管内投与 動物実験

## 1. 研究の背景

今までの動物実験や疫学研究よりインジウムスズ酸化物 (Indium-tin oxide: ITO) がヒトや実験動物に対して毒性を示すことが明らかになってきた。ITO の吸入によりヒトでは肺障害の発現は認められているが、肺以外の臓器におけるインジウムの動態や影響についての報告はなく、動物実験においては 1 時点 (吸入開始より 26 週時) の臓器中インジウム濃度の報告があるのみである。

## 2. 研究の目的

ハムスターを用いた慢性影響実験において肺のインジウム量の推移および血清、肝臓、腎臓、脾臓のインジウム濃度の推移よりインジウムの体内動態について評価を行うものである。

## 3. 研究の方法

雄性ハムスター (Japan SLC Inc., SPF) を用いて ITO の反復気管内投与を行った。ハムスターは 3 群 (各群 29 匹) に分け、1 回投与量 ITO として 3 mg/kg (2.2 mg In/kg; ITO 3 mg 群) および ITO 6 mg/kg (4.5 mg In/kg; ITO 6 mg 群)、対照群には滅菌蒸留水 1ml/kg を週 2 回、16 回、8 週間にわたって反復投与し、最終投与後 8 週、16 週、40 週、78 週目に安楽死させ、剖検後、各臓器を摘出した。

**血清・臓器 In 分析:** 各臓器試料は超高純度の硝酸および過酸化水素を添加後、マイクロウェーブ分解装置を用いて、灰化 (前処理) を行い、灰化液は ICP-MS 装置を用いて In 濃度を測定した。金属濃度が定量下限値の統計解析には下限値の 1/2 値を用いた。

**病理評価:** 肝臓、腎臓、脾臓は常法により病理標本を作製し、病理学的評価を行った。肺病変の程度は - から 3+ までの 5 段階で評価した。

各測定値の統計解析には分散分析後 Student's *t*-test を用い、有意水準は  $p < 0.05$  とした。

## 4. 研究成果

各群の総投与量はインジウムとして、ITO 3 mg 群では  $4.7 \text{ mg} \pm 0.4 \text{ mg}$  (平均  $\pm$  標準偏差)、ITO 6 mg 群では  $9.5 \pm 1.0 \text{ mg}$  であった。

ITO 6 mg 群の肺中のインジウム濃度は 8 週から

40 週では経時的に減少したが、40 週から 78 週ではほぼ横ばいで推移した。ITO 3 mg 群では 8 週から 78 週まで経時的に徐々に減少し、肺におけるインジウムの生物学的半減期は 194.7 週 (3.7 年) であった (図 1)。対照群の肺ではインジウムは検出されなかった。

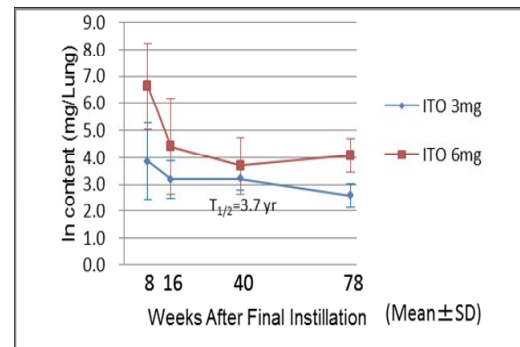


図 1 肺のインジウム量の推移

図 2 に ITO 3 mg 群、図 3 に ITO 6 mg 群の臓器中インジウム濃度の推移を示している。

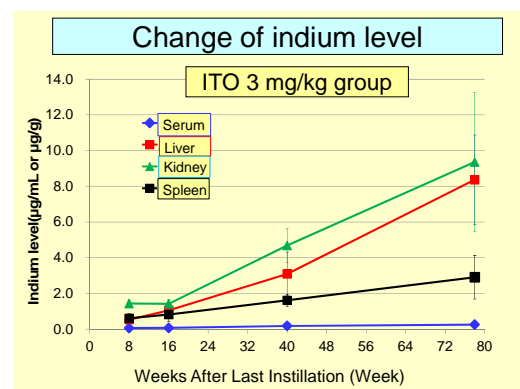


図 2 各臓器中インジウム濃度の推移 (ITO 3 mg 群)

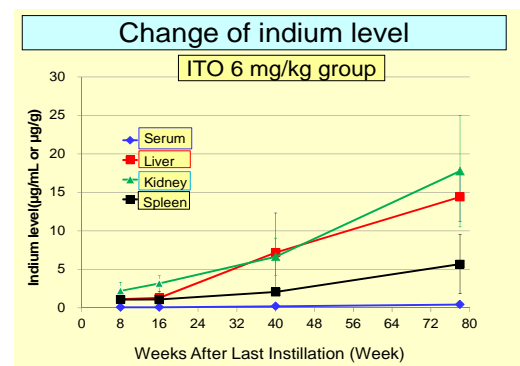


図 3 各臓器中インジウム濃度の推移 (ITO 6 mg 群)

両投与群とも肝臓、腎臓、脾臓および血清では臓器中インジウム量は経時的に増加し、78 週

の各臓器のインジウム濃度は8週時点に比べて少なくとも8倍以上高い濃度を示した。肝臓、腎臓の病理変化の推移に関し、各群で加齢とともに軽度の病理学的変化が観察されたが、両 IT0 群と対照群との間では病変の程度は同程度であった。

#### 5. 考察

今回の IT0 3 mg 群の結果より IT0 投与後のインジウムの肺における生物学的半減期が実験的に初めて求められ、194.7 週と非常に長いことが明らかになった。ハムスターにおける IT0 吸入では肺胞マクロファージに IT0 粒子が貪食されることが認められており (Tanaka et al. 2010)、肺胞マクロファージの崩壊によって肺胞内に放出された IT0 粒子は他のマクロファージに取り込まれるという過程を繰り返すことが IT0 の肺の半減期を長くしている要因の一つであると推測された。肺のインジウム量が減少したにも関わらず、肝臓、腎臓、脾臓、血清のインジウム濃度は観察終了時まで増加したことは、肺に沈着した IT0 から遊出したインジウムは血中ではトランスフェリンと結合して体内循環して各臓器に沈着するが、体外排泄量が少ないために臓器中インジウム濃度が上昇していると推測される。観察期間中の IT0 投与群と対照群の肝臓、腎臓、脾臓の病変の程度はほぼ同様であり、今回の IT0 曝露レベルでは肺以外の遠隔臓器への影響は小さいと考えられる。

IT0 の経気道性曝露においてはインジウムの体外排泄が非常に遅く、臓器蓄積性があることが明らかになった。

#### 5 . 主な発表論文等

##### 【雑誌論文】(計 12 件)

1. 中野真規子、鎌田浩史、斎藤史武、田中昭代、平田美由紀、大前和幸、診断後 4 年経過したインジウム肺の 1 例、日本呼吸器学会誌、2012、第 1 巻/第 5 号、381-387。(査読有)
2. Nakano M, Omae K, Tanaka A, Hirata M. KL-6 is not ineffective biomarker of indium lung. Int Arch Occup Environ

Health 2013; 86、845-846. DOI 10.1007/s00420-013-0873-x (査読有)

3. Anan Y, Hatakeyama Y, Tokumoto M, Ogra Y: Chromatographic behavior of selenoproteins in rat serum detected by inductively coupled plasma mass spectrometry. Anal Sci, **29**, 787-792 (2013). (査読有)
4. Anan Y, Yoshida M, Hasegawa S, Katai R, Tokumoto M, Ouerdane L, Lobiński R, Ogra Y: Speciation and identification of tellurium-containing metabolites in garlic, *Allium sativum*. Metallomics, **5**, 1215-1224 (2013). (査読有)
5. Ogra Y, Katayama A, Ogihara Y, Yawata A, Anan Y: Analysis of animal and plant selenometabolites in roots of a selenium accumulator, *Brassica rapa var. peruviridis*, by speciation. Metallomics, **5**, 429-436 (2013). (査読有)
6. Anan Y, Ogra Y: Toxicological and pharmacological analysis of selenohomolanthionine in mice. Toxicol. Res. **2**, 115-122 (2013). (査読有)
7. Izumaru, K., Ninomiya, T., Nagata, M., Usui, T., Yoshida, D., Yonemoto, K., Fukuhara, M., Tsuruya, K., Kitazono, T.,; Kiyohara, Y., Serum 1,25-dihydroxyvitamin D and the development of kidney dysfunction in a Japanese community: the Hisayama Study, Circulation Journal, 2014; 78: 732 - 737 (査読有)
8. Tanaka A, Hirata M, Shiratani M, Koga K and Kiyohara Y. Subacute

- pulmonary toxicity of copper indium gallium diselenide following intratracheal instillations into the lungs of rats, J Occup Health 2012, 54 : 187-195 ( 査読有 )
9. Miyauchi H, Mizunoe A., Tanaka S., Tanaka A., Hirata M., Nakaza M., Arito H., Eitaki Y., Nakano M., Omae K. Assessment of workplace air concentrations of indium dust in an indium-recycling plant, J Occup Health 2012, 54:103-111 ( 査読有 )
  10. 中野真規子、田中昭代、平田美由紀、大前和幸、時間断面研究における血清 Surfactant Protein D 濃度の妥当性の検討、臨床病理、2011, 59. 4、337-34 ( 査読有 )
  11. 田中昭代、平田美由紀、太陽電池素材の生体影響 - インジウムの経気道性吸入による実験的研究 - 日本衛生学雑誌、Vol.68, No. 2, 83-87, 2013 dx.doi.org/10.1265/ijh.68.83 ( 査読有 )
  12. Tanaka A, Hirata M, Koga K, Nakano M, Omae K, Kiyohara Y, Pulmonary Toxicity of Indium Tin Oxide and Copper Indium Gallium Diselenide, MRS Symposium Proceedings/MRS Online Proceeding Library, 2012, Vol. 1469, pp 125-136, CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS <http://dx.doi.org/10.1557/opl.2012.1074> ( 査読有 )

【学会発表】(計 33 件)

1. Tanaka A., Hirata M., Kiyohara Y. Toxicity of indium compounds in laboratory animals, ICRP-8/SPP-31, February 3 2014, Fukuoka
2. Shiratani M, Koga K., Tanaka A, Hirata M. Hayashim H. Itagaki N. Uchida G. Safety issues on plasma life science,

The 9<sup>th</sup> Asian-European International Conference on Plasma Surface Engineering, August 25-30 2013, Jeju Iland, Korea.

3. 田中昭代、ナノ材料の安全学、第 8 回 日本安全学教育研究会、2013 年 8 月 16-18 日、名古屋市
4. Tanaka A, Hirata M, Koga K, Nakano M, Omae K, Kiyohara Y. Pulmonary Toxicity of Indium Tin Oxide and Copper Indium Gallium Diselenide, MRS Spring Meeting & Exhibit April 9-April 13, 2012 San Francisco, California
5. 田中昭代、平田美由紀、大前和幸、インジウムの健康影響について、資源・素材学会 平成 24 年度春季大会、2012 年 3 月 26 日 ~ 28 日、東京
6. 平田美由紀、生物学的モニタリングとしての毛髪の有効性、第 5 回インジウム情報交換会、2012 年 5 月 30 日、名古屋市
7. 田中昭代、平田美由紀、清原 裕、太陽電池素材の生体影響 - インジウムの経気道性吸入による実験的研究 -、第 82 回 日本衛生学会、2012 年 3 月 25 日、京都
8. 田中昭代、平田美由紀、清原 裕、ナノマテリアルの健康影響、(独)日本学術振興会 第 153 委員会 第 102 回研究会、2011 年 9 月 22 日、東京
9. 田中昭代、平田美由紀、歴史の古い金属と新しい金属の生体影響、(独)日本学術振興会 第 69 委員会、第 65 回研究会、2011 年 7 月 27 日、名古屋
10. 平田美由紀、インジウム化合物の吸収、分布、代謝、排泄、第 25 回関東産業衛生技術部会・研修会、2011 年 10 月 15 日、東京

11. 天野孝昭、古閑一憲、Thapanut Sarinont, 板垣奈穂、白谷正治、林 信哉、中津可道、續 輝久、平田美由紀、田中昭代、RF スパッタリングによる In ナノ粒子の作製とその体内動態、第 6 1 回応用物理学会 春季大学、2014 年 3 月 17 日～20 日、相模
12. Tanaka A, Hirata M, Koga K, Itagaki N, Shiratani M, Hayashi N, Uchida G. Subacute toxicity of gallium arsenide, indium arsenide and arsenic trioxide following intermittent intratracheal instillations to the lung of rats, ICRP-8/SPP-31, February 3-7, 2014, Fukuoka
13. Tanaka A, Hirata M, Koga K, Hayashi N., Shiratani M., Kiyohara Y. Pulmonary Toxicity of copper indium gallium diselenide particles in rats, 6<sup>th</sup> International Symposium on Nanotechnology, Occupational and Environmental Health, October 28-31 2013, Nagoya
14. Koga K., Tanaka A., Hirata M., Hayashi N., Itagaki N., Uchida G. Comparative acute pulmonary toxicity of different types of indium-tin oxide following intermittent intratracheal instillation to the lung of rats, 2013 JSAP-MRS, September 16-20, 2013, Kyoto
15. 田中昭代、平田美由紀、松村 渚、清原 裕、カドミウム・テルルの経気道性曝露による亜慢性影響、第 24 回日本微量元素学会、2013 年 6 月 29 日～30 日、大阪
16. 平田美由紀、田中昭代、清原 裕、水酸化インジウムの経気道性曝露による長期生体影響、第 86 回日本産業衛生学会、2013 年 5 月 15 日～17 日、松山
17. 田中 茂、宮内博幸、平田美由紀、田中昭代、中野真規子、大前和幸、ITO 取扱い作業場における面体形(半面)電動ファン付き呼吸用保護具の有効性について、第 86 回日本産業衛生学会、2013 年 5 月 15 日～17 日、松山
18. 田中昭代、平田美由紀、清原 裕、インジウム・スズ酸化物の気管内投与後の臓器インジウム濃度の推移、第 83 回日本衛生学会、2013 年 3 月 24 日～26 日、金沢
19. 中野真規子、宮内博幸、田中 茂、田中昭代、平田美由紀、大前和幸、作業環境濃度と比較した血清インジウムの曝露指標としての妥当性検討、第 83 回日本衛生学会、2013 年 3 月 24 日～26 日、金沢
20. 平田美由紀、田中昭代、清原 裕、インジウム作業者の毛髪インジウム濃度、平成 24 年度日本産業衛生学会九州地方会、2012 年 7 月 27 日～28 日、福岡
21. 平田美由紀、田中昭代、中野真規子、大前和幸、清原 裕、インジウム取扱い作業者の毛髪インジウム分析、第 23 回日本微量元素学会、2012 年 7 月 5 日～6 日、東京
22. 平田美由紀、田中昭代、中野真規子、大前和幸、宮内博幸、田中 茂、清原 裕、毛髪インジウム解析によるインジウム濃度の曝露評価、第 85 回日本産業衛生学会、2012 年 5 月 30 日～6 月 2 日、名古屋
23. 宮内博幸、蓑添 葵、中野真規子、平田美由紀、田中昭代、大前和幸、田中茂、低濃度の ITO 作業場における吸入性インジウムの測定方法の検討、第 85 回日本産業衛生学会、2012 年 5 月 30 日～6 月 2 日、名古屋

24. 田中昭代、平田美由紀、清原 裕、インジウム系透明導電膜材料の経気道性曝露による生体影響、第 85 回日本産業衛生学会、2012 年 5 月 30 日～6 月 2 日、名古屋
25. 中野真規子、田中昭代、平田美由紀、岩澤聡子、吉岡範幸、大前和幸、インジウムコホート研究、影響の可逆性についての検討、第 85 回日本産業衛生学会、2012 年 5 月 30 日～6 月 2 日、名古屋
26. 中野真規子、田中昭代、平田美由紀、岩澤聡子、吉岡範幸、大前和幸、インジウムコホート研究、胸部 CT 所見の経過の検討について、第 82 回日本衛生学会、2012 年 3 月 24 日～26 日、京都
27. 平田美由紀、田中昭代、清原 裕、中野真規子、大前和幸、インジウム作業者の毛髪インジウム分析、第 39 回産業中毒・生物学的モニタリング研究会、2011 年 10 月 15 日、東京
28. 田中昭代、平田美由紀、清原 裕、アンチモンのラット経口投与による経世代影響、第 17 回ヒ素シンポジウム、2011 年 11 月 19～20 日、筑波
29. 田中昭代、平田美由紀、清原 裕、粒子径の異なるインジウム・スズ酸化物の経気道性曝露による生体影響、第 52 回大気環境学会、2011 年 9 月 14 日～16 日、長崎
30. 平田美由紀、田中昭代、清原 裕、中野真規子、大前和幸、インジウム作業者の尿中インジウム濃度の検討、平成 23 年度日本産業衛生学会九州地方会、2011 年 7 月 1 日～2 日、佐賀
31. 田中昭代、平田美由紀、清原 裕、カドミウム・テルルのラット気管内投与による肺障害、第 22 回日本微量元素学会、2011 年 7 月 1 日～2 日、京都
32. 野中美希、平田美由紀、田中昭代、清原 裕、可溶性インジウムの吸収・体内分

布・代謝・排泄、第 84 回日本産業衛生学会、2011 年 5 月 18 日～20 日、東

33. 田中昭代、平田美由紀、清原 裕、インジウム系太陽電池 CIGS のラットを用いた経気道性曝露による構成元素の肺沈着量と肺障害、第 84 回日本産業衛生学会、2011 年 5 月 18 日～20 日、東京

〔図書〕(計 2 件)

1. 小椋康光(分担執筆): 生物学辞典第 5 版、巖佐 庸、倉谷 滋、斎藤成也、塚谷雄一編、岩波書店、東京(2013)
2. 小椋康光(分担執筆): 食品中の微量元素、米谷民雄編、日本食品衛生協会、東京(2013)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

田中 昭代(TANAKA, Akiyo)  
九州大学・医学研究院・講師  
研究者番号 10136484

##### (2) 研究分担者

平田美由紀(HIRATA, Miyuki)  
九州大学・医学研究院・助教  
研究者番号: 30156674

##### (3) 研究分担者

小椋康光(OGURA, Yasumitu)  
昭和薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号: 40292677

##### (4) 研究分担者

古閑一憲(KOGA, Kazunori)  
九州大学・システム情報科学研究院・准教授  
研究者番号: 90315127

研究者番号: 90315127

##### (4) 研究分担者

米本孝二(YONEMOTO, Kouji)  
久留米大学・附置研究所・講師  
研究者番号: 90398090