

氏名（本籍）	佐藤 至（岩手県）
学位の種類	博士（獣医学）
学位記番号	獣医博乙第35号
学位授与年月日	平成12年3月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	放射性マンガン(^{54}Mn)の排泄促進と内部被曝の低減に関する研究
審査委員	主査 岩手大学 教授 松坂 尚典 副査 帯広畜産大学 教授 品川 森一 副査 岩手大学 教授 小林 晴男 副査 東京農工大学 教授 小久江 栄一 副査 岐阜大学 教授 武脇 義

論文の内容の要旨

【本研究の目的】国際放射線防護委員会は、「個人線量の大きさ、被曝する人数、および受けることが確かでない被曝が起こる可能性の3つ全てを、経済的・社会的要因を考慮に入れたうえ、合理的に達成しうるかぎり低く保つべきである」と勧告している。この勧告を達成するためには、放射性物質の体内摂取事故に備えて、あらゆる核種について最適な排泄促進方法を確立しておくことが必要である。しかし、これまでの研究の多くは、 ^{90}Sr 、 ^{137}Cs などの主要核分裂生成物と ^{239}Pu などの超ウラン元素に集中しており、その他の核種の除去方法についてはほとんど研究されていないのが実状である。

本研究で着目した放射性マンガン(^{54}Mn)は原子炉内で生成する放射化生成物で、冷却水の漏洩などの事故によって環境中に放出される恐れがある。また、 ^{54}Mn は試験研究用としても年間に数百MBq使用されており、取り扱いの失宜による体内汚染事故も想定される。それゆえ本研究では、 ^{54}Mn による内部被曝の低減方法を確立するため、非経口的希釈法、経口的希釈法、吸着法およびキレート法について、 ^{54}Mn の排泄促進効果をマウスを用いて検討するとともに、 ^{54}Mn の除去メカニズムについても追及した。

【非経口的希釈法】 ^{54}Mn 投与後24時間目のマウスに安定体マンガン(MnCl_2)を0.3~10 mg/kg腹腔内投与することによって、体内 ^{54}Mn の56%~82%を除去することができた。安定体マンガンの ^{54}Mn 除去効果は、 ^{54}Mn 投与後の経過時間に依存した。安定体マンガンを反復投与した場合、2回目以降の投与の効果は、1回目の投与の効果に比べるとはるかに弱かった。また、 ^{54}Mn の除去効果は組織によって異なり、骨や脳に取り込まれた ^{54}Mn は、安定体マンガンを投与してもほとんど除去されなかった。一方、腹腔内に投与された安定体マンガンの挙動を追跡した結果、投与量の74%~93%が通常よりも速く排泄されていた。

【経口的希釈法】 ^{54}Mn 投与後24時間目のマウスに安定体マンガンを3~100 mg/kg経口

投与することによって、体内⁵⁴Mnの14%~55%を除去することができた。投与量を基準にして比較すると、経口的希釈法の効果は非経口的希釈法よりも劣ったが、体内に取り込まれたマンガン量を基準にすると、両者の除去効果はほぼ同じであった。また、⁵⁴Mnの排泄速度は飼料中マンガン濃度に広範囲にわたって依存した。飼料中マンガン濃度が80~2,400 mg/kgの範囲では、組織中マンガン濃度もほぼ一定に保たれていた。さらにマンガン濃度の高い飼料(8,000 mg/kg)では、肝臓、腎臓および脾臓にマンガンの顕著な蓄積が生じたが、飼料を市販のものに切り替えることによって、これらの組織のマンガン濃度は速やかに正常レベルに回復した。

【細胞内⁵⁴Mn】肝細胞内の⁵⁴Mnは、およそ30%が細胞質画分に、70%が核画分に存在した。細胞質画分の⁵⁴Mnは、分子量3,300、31,000および75,000のタンパクと結合していた。Scatchard解析の結果、⁵⁴Mn結合部位には高親和性のものと低親和性のものが存在し、細胞質に取り込まれた⁵⁴Mnのおよそ90%が低親和性部位に結合することが示された。また、核における⁵⁴Mnの半減期はおよそ7.5時間で、核に取り込まれた⁵⁴Mnも、投与された安定体マンガンと速やかに置換しうることが示唆された。

【吸着法】活性炭およびゼオライト添加飼料をマウスに給与したところ、活性炭には⁵⁴Mn除去効果は認められなかったが、ゼオライトは⁵⁴Mnの生物学的半減期を有意に短縮した。しかし、ゼオライトの⁵⁴Mn除去効果は希釈法に比べるとはるかに弱かった。ゼオライトの⁵⁴Mn吸着性をin vitroで検討した結果、最大吸着量は約5.4 meq/gであり、マンガンに対する親和性が比較的高かった。

【キレート法】Ca-DTPAによるキレート法は、現在⁵⁴Mnに対する除去方法として推奨されているが、実際にはその効果は低く、⁵⁴Mn投与後6時間以上経過すると、有意な効果が認められない場合もあった。また、Ca-DTPAは低亜鉛血症を引き起こし、妊娠マウスに投与すると、銅および亜鉛の胎子移行を阻害した。一方、Zn-DTPAの⁵⁴Mn除去効果は、Ca-DTPAよりもさらに低かった。Zn-DTPAはCa-DTPAよりも生体内必須微量元素に対する影響が少なかったが、胎子に対する銅の移行を阻害した。

【まとめ】以上の結果から、⁵⁴Mnの排泄促進方法として最も有効なのは希釈法であると結論される。また、⁵⁴Mnに対する希釈法の有効性は、体内のマンガン量が少ないことによる希釈率の高さ、生体のマンガン排泄能の高さに加え、体内に取り込まれた⁵⁴Mnの多くが置換され易い状態で存在しているためであることが明らかとなった。⁵⁴Mnによる体内汚染事故が発生した際には、本法を適切に用いることによって、内部被曝線量を1/10以下に低減させることが可能である。

審 査 結 果 の 要 旨

放射線ならびに放射性物質は現代社会において幅広く利用されているが、放射線は生物にとって基本的に有害であるため、その利用に際しては放射線に対する防護対策の確立が重要である。本研究は、原子炉内で生成する放射化生成物であり、試験研究用としても使用されている放射性マンガン(⁵⁴Mn)に着目し、その内部被曝の低減方法を確立するために行なわれたものであり、以下の7章で構成され

ている。

第一章では、放射線および放射性物質が現代社会で不可欠なものになっている状況を述べたうえで、生物に対する放射線の影響を概説し、放射線に対する防護対策の重要性を説いている。放射線防護のうち内部被曝に対する防護では、体内に取り込まれた放射性物質を速やかに除去することが重要であるものの、 ^{54}Mn についてはほとんど研究されていない点を指摘し、本研究の意義および重要性を明確にしている。

第二章では、放射性物質の安定同位体を用いる希釈法のうち、非経口的希釈法の有効性について検討している。すなわち、安定体マンガンの腹腔内投与は体内 ^{54}Mn の除去効果が極めて高いこと、安定体マンガンの ^{54}Mn 除去効果は、 ^{54}Mn 投与後の経過時間に依存すること、安定体マンガンを反復投与した場合、2回目以降の効果は低いこと、骨や脳に取り込まれた ^{54}Mn は、安定体マンガンを投与してもほとんど除去されないことなどを明らかにしている。また、腹腔内に投与された安定体マンガンの挙動を追跡し、生体が高いマンガン排泄能を有していることを示した。

第三章では、安定体マンガンを経口投与してその有効性を検討するとともに、投与された安定体マンガンの消化管吸収についても検討を加え、その結果、投与量を基準にして比較すると経口的希釈法の効果は非経口的希釈法よりも劣るものの、体内に取り込まれたマンガン量を基準にすると、両者の除去効果はほぼ同じであることを明らかにした。また、マンガン添加飼料の長期給与試験も行ない、 ^{54}Mn の排泄速度が飼料中マンガン濃度に広範囲にわたって依存することを示すとともに、生体におけるマンガンの恒常性もマンガン摂取量の幅広い変化に対して保たれうることを明らかにした。

第四章では細胞内における ^{54}Mn の存在状態について、細胞分画、オートラジオグラフィ、ゲル濾過クロマトグラフィ、スカッチャード解析等の手法を用いて検討している。その結果、肝細胞内の ^{54}Mn は、およそ30%が細胞質に分布して複数のタンパクと緩やかに結合すること、核に取り込まれた残り70%の ^{54}Mn も細胞質のマンガンと速やかに置換しうることなどを明らかにした。

第五章では、活性炭およびゼオライトを用いた吸着法について検討し、ゼオライトが放射性物質の除去剤として有効である可能性を初めて示した。さらに、ゼオライトの ^{54}Mn 吸着特性を *in vitro* で検討している。

第六章ではキレート法の有効性について検討している。その結果、現在 ^{54}Mn に対する除去剤として推奨されているCa-DTPAの効果は低く、Zn-DTPAにはほとんど効果が認められないことを明らかにした。また、両キレート剤の生体影響についても検討を加え、Ca-DTPAは低亜鉛血症を引き起こし、妊娠マウスに投与すると、銅および亜鉛の胎子移行を阻害すること、Zn-DTPAも銅の胎子移行を阻害することを明らかにし、妊婦に対する使用は慎重であるべきことを指摘している。

第七章では以上の結果を総括し、 ^{54}Mn の排泄促進方法として最も有効なのは希釈法であると明確に結論づけている。また、 ^{54}Mn に対する希釈法の有効性は、体内のマンガン量が少ないことによる希釈率の高さ、生体のマンガン排泄能の高さに加え、体内に取り込まれた ^{54}Mn の多くが置換され易い状態で存在しているためであると考察している。

本研究は、 ^{54}Mn による体内汚染事故が発生した際の内部被曝低減方法を明らかにしたもので、放射

線防護上有益な知見を得ている。このため本審査委員会は、全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値あるものと認めた。

<基礎となる学術論文>

1. 佐藤 至, 松坂尚典, 品川邦汎, 小林晴男, 西村義一 (1993)
安定体マンガンによる体内マンガン-54の除去効果. 保健物理 28: 41-45.
2. 佐藤 至, 松坂尚典, 西村義一, 品川邦汎, 小林晴男 (1993)
放射性物質除去剤としてのゼオライトの有効性— ^{54}Mn および ^{65}Zn の生物学的半減期への影響—. Radioisotopes 42: 289-292.
3. 佐藤 至, 松坂尚典, 西村義一, 品川邦汎, 小林晴男 (1993)
放射性物質除去剤としてのゼオライトの有効性 (2) — *in vitro* での ^{54}Mn 吸着特性—. Radioisotopes 42: 569-574.
4. 佐藤 至, 松坂尚典, 品川邦汎, 小林晴男, 西村義一 (1993)
塩化マンガンおよびCa-DTPAの体内マンガン-54除去効果. 保健物理 28: 407-412.
5. Sato, I, Matsusaka, N., Kobayashi, H. and Nishimura, Y. (1996)
Effects of dietary manganese contents on ^{54}Mn metabolism in mice. J. Radiat. Res. 37: 125-132.
6. Sato, I, Matsusaka, N. and Tsuda, S. (1999)
Removal of ^{54}Mn from the mouse body by dilution with stable manganese and by chelation with DTPA. Radioisotopes 48: 390-396.

<既発表学術論文>

1. Sato, I, Matsusaka, N., Kobayashi, H., Sera, K., Futatsugawa, S. and Nishimura, Y. (1994)
Effect of Ca-DTPA on essential trace metals in rats. Int. J. PIXE 4: 59-64.
2. Kobayashi, H., Sato, I., Akatsu, Y., Fujii, S., Suzuki, T., Matsusaka, N. and Yuyama, A. (1994)
Effects of single or repeated administration of a carbamate, Propoxur, and an organophosphate, DDVP, on jejunal cholinergic activities and contractile responses in rats. J. Appl. Toxicol. 14: 185-190.
3. Kobayashi, H., Sato, I., Fujii, S., Akatsu, Y., Suzuki, T., Matsusaka, N. and Yuyama, A. (1994)
Complementary improvement of the method for determining cholinergic activities in the small intestine and its application to experiments *in vivo*. J. Toxicol. Sci. 19: 133-140.
4. 佐藤 至, 松坂尚典, 小林晴男, 西村義一 (1994)
放射性物質除去剤としてのゼオライトの有効性 (3) — ^{137}Cs について—. Radioisotopes 43: 468-473.
5. Sato, I, Matsusaka, N., Kobayashi, H., Sera, K., Futatsugawa, S. and Nishimura, Y. (1994)
Effects of Zn-DTPA on essential trace metals in rats. Int. J. PIXE 4: 269-273.
6. Sato, I, Matsusaka, N., Kobayashi, H., Suzuki, T., Sera, K., Futatsugawa, S. and Nishimura, Y. (1995)
Effect of an intraperitoneal injection of Ca-DTPA and Zn-DTPA on essential trace metal concentrations in rat plasma. Int. J. PIXE 5: 27-32.
7. Matsusaka, N., Sakamoto, H., Sato, I., Shinagawa, K., Kobayashi, H. and Nishimura, Y. (1995)
Whole-body retention and fetal uptake of ^{65}Zn in pregnant mice fed a Zn-deficient diet. J. Radiat. Res. 36:

8. Suzuki, T., Goryo, M., Inanami, O., Uetsuki, J., Saito, S., Kaketa, K., Oshima, T., Shimizu, H., Okabe, S., Tanaka, T., Kamata, R., Shuto, F., Sato, I., Tachikawa, E., Sakaguchi, M., Kobayashi, H. and Okada, K. (1996)
Inhibition of collagen-induced platelet aggregation in Japanese black cattle with inherited platelet disorder, Chediak-Higashi syndrome. *J. Vet. Med. Sci.* 58: 647-654.
9. Sato, I., Yoneta, T., Matsusaka, N., Kobayashi, H., Tsuda, S. and Nishimura, Y. (1996)
Distributions of ^{54}Mn and ^{65}Zn in mouse fetuses. *Radioisotopes* 45: 774-779.
10. Kobayashi, H., Suzuki, T., Kasashima, Y., Motegi, A., Sato, I., Matsusaka, N., Ono, N., Miura, A., Saito, F. and Saito, S. (1996)
Effects of tri-, di- and monobutyltin on synaptic parameters of the cholinergic system in the cerebral cortex of mice. *Jpn. J. Pharmacol.* 72: 317-324.
11. Sato, I., Matsusaka, N., Suzuki, T., Kobayashi, H., Sera, K. and Futatsugawa, S. (1997)
Essential metal contents in the liver of DTPA-treated pregnant mice and their fetuses. *Int. J. PIXE* 7: 25-29.
12. Matsusaka, N., Yamakawa, Y., Sato, I., Tsuda, S., Kobayashi, H. and Nishimura, Y. (1997)
Organ distribution of ^{137}Cs in mouse fetuses and their dams. *Radioisotopes* 46: 214-218.
13. Sato, I., Matsusaka, N., Tsuda, S., Kobayashi, H. and Nishimura, Y. (1997)
Relationship between turnover of cesium-137 and dietary potassium content in potassium-restricted mice. *Radiat. Res.* 148: 98-100.
14. Sato, I., Matsusaka, N., Tsuda, S., Kobayashi, H., Sera, K., Futatsugawa, S. and Nishimura, Y. (1997)
Effect of Ca-DTPA and Zn-DTPA on essential metal contents in the fetal liver of mice. *Radioisotopes* 46: 439-442.
15. Sato, I., Matsusaka, N., Tsuda, S., Suzuki, T. and Kobayashi, H. (1997)
Effect of dietary zinc content on ^{65}Zn metabolism in mice. *J. Vet. Med. Sci.* 59: 1017-1021.
16. Suzuki, T., Wada, S., Tomizawa, N., Kamata, R., Saito, S., Sato, I., Sugawara, E., Tachikawa, E. and Kobayashi, H. (1998)
A possible role of nitric oxide formation in the vasodilatation of rabbit ear artery induced by a topically applied capsaicin analogue. *J. Vet. Med. Sci.* 60: 691-697.
17. Sato, I., Matsusaka, N., Tsuda, S. and Hirata, T. (1998)
A study on the Cd-hem method for the simple determination of metallothionein in biological samples. *Radioisotopes* 47: 555-559.
18. Nishimura, Y., Takeda, H., Watanabe, Y., Yukawa, M., Inaba, J., Sato, I. and Matsusaka, N. (1998)
Placental transfer of $^{110}\text{Ag}^m$ in rats. *Radiat. Protect. Dosimetry* 79: 323-326.
19. 佐々木幸治, 松坂尚典, 佐藤 至, 津田修治, 堤 賢一, 伊藤菊一, 長谷川篤彦, Pal, M. (1999)
ハト糞便からの *Cryptococcus neoformans* の分離. *日獣会誌* 52: 521-524.