研究論文

塩化マンガンおよびCa-DTPAの体内マンガン-54除去効果

佐藤 至^{*1}, 松坂尚典^{*1}, 品川邦汎^{*1}, 小林晴男^{*1}, 西村義一^{*2}

(1993年1月21日受理)

(1993年5月7日再受理)

Efficacies of Manganese Chloride and Ca-DTPA for the Elimination of Incorporated Manganese-54 in Mice

Itaru SATO,^{*1} Naonori MATSUSAKA,^{*1} Kunihiro SHINAGAWA,^{*1}
Haruo KOBAYASHI^{*1} and Yoshikazu NISHIMURA^{*2}

Efficacies of manganese chloride and Ca-DTPA (calcium diethylenetriaminepentaacetic acid) for the elimination of incorporated ^{54}Mn were investigated in mice. Each mouse was given an intraperitoneal injection of ^{54}Mn and initial whole-body radioactivity was measured immediately. Manganese chloride (10 mg-Mn/kg) or Ca-DTPA (10 or 100 mg/kg) was injected intraperitoneally once or repeatedly at various times after ^{54}Mn injection. Efficacies for elimination were estimated by measuring the whole-body retention of ^{54}Mn for 14 or 21 days.

A single injection of manganese chloride eliminated more than 80% of the incorporated ^{54}Mn when it was injected within 24 h after the injection of ^{54}Mn . Although the efficacy was decreased with the passage of time after the injection of ^{54}Mn , about 50% was still eliminated after 14 days. Repeated injection of this agent raised the efficacy, but the second or later injection was less effective than the first injection. Ca-DTPA eliminated the incorporated ^{54}Mn by 57% for 100 mg/kg and by 19% for 10 mg/kg when it was injected after 3 h. But after 6 h or later, Ca-DTPA had little efficacy.

These results indicate that manganese chloride is very effective to eliminate the ^{54}Mn from accidentally contaminated persons and the efficacy of Ca-DTPA is less than that of manganese chloride.

KEY WORDS: manganese-54, elimination, manganese chloride, Ca-DTPA, whole-body retention, mouse

I 結 言

^{54}Mn は原子炉内で $^{54}\text{Fe}(\text{n}, \text{p})^{54}\text{Mn}$, $^{54}\text{Cr}(\text{p}, \text{n})^{54}\text{Mn}$ 等の反応によって生成する放射化生成物で, 312 日の物理学的半減期で 835 keV の γ 線を放出する。これは ^3H や ^{137}Cs などとともに原子炉の一次冷却水中に認められ,

施設や周辺環境を汚染する危険性のある核種として無視できないものである¹⁾。

^{54}Mn が体内に取り込まれると, 肝臓や骨をはじめ全身に分布する²⁾。体内に取り込まれた ^{54}Mn の除去方法として, DTPA (diethylenetriaminepentaacetic acid) や DFOA (desferroxamine) によるキレート法が推奨されているが, マンガンの安定同位体による希釈法の有効性については記載されていない³⁾。しかし実験動物に高マンガン飼料を給与することによってマンガンの代謝回転が促進されることは以前から知られており⁴⁾, 高マンガン飼料給与下におけるマンガンの恒常性は, 消化管吸

^{*1} 岩手大学農学部; 盛岡市上田 3-18-8 (〒020)
Faculty of Agriculture, Iwate University; 3-18-8, Ueda, Morioka-shi 020, Japan.

^{*2} 放射線医学総合研究所; 千葉市稲毛区穴川 4-9-1 (〒263)
National Institute of Radiological Sciences; 4-9-1, Anagawa, Inage-ku, Chiba-shi 263, Japan.

収の抑制⁵⁾とともに, 主に胆汁を介する内因性の排泄を促進することによって維持される^{6,7)}。

著者らは体内でのマンガンの恒常性に着目し, 塩化マンガンの腹腔内投与による希釈法が, 体内に取り込まれた⁵⁴Mnの除去方法のひとつとして有効であることを報告した⁸⁾。本研究ではさらに, 塩化マンガンの⁵⁴Mn除去効果に対する⁵⁴Mn投与後の経過時間の影響, ならびに塩化マンガンを反復投与した場合の除去効果について検討を加えるとともに, 従来より推奨されているCa-DTPAについても同様の実験を行い, その効果を比較した。

II 方 法

1. 実験動物および投与液

実験動物にはICR系雄マウス(10~12週齢)を用い, 1群を5匹としてステンレス製の金網を敷いたケージで飼育し, 水道水と固型飼料(ラボMRブリーダー, 日本農産工業)を自由に摂取させた。

⁵⁴Mn(⁵⁴MnCl₂, DuPont)投与液は蒸留水で370 kBq/ml(pH 7)に調整し, 塩化マンガン投与液は同様に1 mg-Mn/mlに調整して用いた。Ca-DTPAは, Na₅-DTPA(関東化学)に当量の塩化カルシウムを添加したものとし, これを1および10 mg/mlに調整して, それぞれ10および100 mg/kg用のCa-DTPA投与液とした。この投与液のpHは約9であったが, pHの調整は行わなかった。またそれぞれのCa-DTPA投与液に⁵⁴Mnを111 kBq/mlとなるように添加したものを,⁵⁴Mn添加Ca-DTPA投与液とした。

2. 実験方法

⁵⁴Mnをマウス1匹当たり37 kBq腹腔内投与し, 直ちに小動物用ホールボディカウンター(3φ×3 inch NaI(Tl), 富士通)で全身計測を行って投与量(初期計数率)を定めた。その後, 以下のように塩化マンガン(10 mg-Mn/kg)またはCa-DTPA(10または100 mg/kg)を腹腔内投与し,⁵⁴Mnの体内残留率を14日間または21日間継続して測定した。

1) 塩化マンガン投与時期による影響

10群のマウスを用い, 1群は対照群として⁵⁴Mnの投与だけを行い, 残り9群にはそれぞれ,⁵⁴Mn投与48時間前, 24時間前, 同時, 6時間後, 24時間後, 48時間後, 4日後, 7日後または14日後に, 塩化マンガンを1回腹腔内投与した。

2) 塩化マンガン反復投与による影響

3群のマウスを用い,⁵⁴Mn投与2日後に全てのマウスに1回目の塩化マンガン投与を行い, 2回目の投与は

それぞれ3日後, 5日後または9日後に行った。

また別の1群のマウスに,⁵⁴Mn投与2日後から1日1回5日間連続して, 塩化マンガンを腹腔内投与した。

3) Ca-DTPA投与時期による影響

8群のマウスを2つのグループに分け, それぞれ10および100 mg/kg投与グループとした。両グループともに⁵⁴Mn投与3時間後, 6時間後, 24時間後または48時間後に, Ca-DTPAをそれぞれ1回腹腔内投与した。

また別の2群のマウスには,⁵⁴Mn投与液のかわりに⁵⁴Mn添加Ca-DTPA投与液を, それぞれ10または100 mg/kg腹腔内投与した。

4) Ca-DTPA反復投与の影響

2群のマウスに,⁵⁴Mn投与24時間後から1日1回5日間連続して, Ca-DTPAをそれぞれ10または100 mg/kg腹腔内投与した。

3. 除去効果の評価方法

除去率および除去係数を次の式によって求め, *t*検定によって除去係数が1より有意に大きなものを, 除去効果があると判断した。

除去率 (elimination rate, %) = $(1 - R_t/R_0) \times 100$

除去係数 (elimination factor) = R_0/R_t

*R*₀: 対照群の14日目または21日目の体内残留率

*R*_t: 処置群の14日目または21日目の体内残留率

III 結 果

1. 塩化マンガン投与時期の影響

⁵⁴Mn投与前または投与後の様々な時期に, 塩化マンガンを10 mg-Mn/kg 1回腹腔内投与したときの⁵⁴Mn体内残留率曲線をFig. 1に示した。塩化マンガンの投与を行っていない対照群では,⁵⁴Mn体内残留率は投与後ゆるやかに低下し, 21日目では約31%になった。これに対して塩化マンガン投与群の⁵⁴Mn体内残留率は, いずれの時期に投与したのも著しく低下し, 明らかに除去効果が認められた。これらの除去効果を21日目の体内残留率から求めた除去係数で評価すると,⁵⁴Mnと同時に投与した場合の12.6を最高に, 時間の経過とともに低下したが, 14日後に投与した場合でも1.9と有意な除去効果が認められた。また⁵⁴Mn投与48時間前および24時間前でも, それぞれ5.3および6.8と高い除去効果が認められた(Table 1)。

2. 塩化マンガン反復投与の影響

⁵⁴Mn投与2日後に1回目の塩化マンガン投与を行い, 2回目の投与を3日後, 5日後または9日後に行った場合の⁵⁴Mn体内残留率曲線をFig. 2に示した。体内残留率は1回目の投与によって大きく低下したが, 2回目

Fig. 1 Effect of intraperitoneal administration of manganese chloride on the whole-body retention of ^{54}Mn in mice (single administration). A; ●: control, ○: after 6 h, ▲: after 24 h, △: after 48 h, ■: after 4 days, □: after 7 days, ◆: after 14 days. B; ●: control, ○: simultaneously, ▲: before 24 h, △: before 48 h. Each mark and vertical bar represents the mean $\pm$ SD.

Fig. 2 Effect of intraperitoneal administration of manganese chloride on the whole-body retention of ^{54}Mn in mice (twice administration). ●: control, ○: once, △: twice. Each mark and vertical bar represents the mean $\pm$ SD.

Table 1 Efficacy of manganese chloride for the elimination of incorporated ^{54}Mn (1).

Administration time	Retention (% , day 21)	Elimination rate (%)	Elimination factor
Control	31.3 $\pm$ 0.9	—	—
Before 48 h	5.9 $\pm$ 1.2	81.2 $\pm$ 3.9	5.31 $\pm$ 1.09*
Before 24 h	4.6 $\pm$ 0.3	85.3 $\pm$ 1.0	6.80 $\pm$ 0.48*
Simultaneously	2.5 $\pm$ 0.4	92.0 $\pm$ 1.4	12.62 $\pm$ 2.17*
After 6 h	3.7 $\pm$ 0.6	88.2 $\pm$ 1.9	8.46 $\pm$ 1.35*
After 24 h	5.6 $\pm$ 0.9	82.1 $\pm$ 2.9	5.59 $\pm$ 0.91*
After 48 h	6.9 $\pm$ 0.8	78.0 $\pm$ 2.6	4.54 $\pm$ 0.54*
After 4 days	9.2 $\pm$ 0.4	70.6 $\pm$ 1.5	3.40 $\pm$ 0.18*
After 7 days	11.2 $\pm$ 1.0	64.2 $\pm$ 3.4	2.79 $\pm$ 0.26*
After 14 days	16.1 $\pm$ 0.8	48.6 $\pm$ 3.0	1.94 $\pm$ 0.11*

Eacn value indicates the mean $\pm$ SD. * Significant effect ($p < 0.05$).

の投与によって再び低下し、除去係数は1回投与の4.5に対して、2回投与では6.0~6.8になった。しかし2回目の投与の除去係数は1回目のそれに比べると著しく低く、1.3~1.5であった (Table 2)。

一方、 ^{54}Mn 投与2日後から1日1回5日間連続して塩化マンガン投与すると、除去係数は8.4になった (Table 2)。

3. Ca-DTPA 投与時期の影響

^{54}Mn 投与3時間後、6時間後、24時間後または48時間後に、Ca-DTPAを1回腹腔内投与すると、 ^{54}Mn 体内残留率はいずれも低下傾向を示した (Fig. 3)。しかし3時間後に100 mg/kg 投与した群で2.3の除去係数が得られたほかは、除去効果はいずれも低く、24時間

後、あるいは48時間後に投与したものでは、統計的に有意な効果を示さないものも見られた (Table 3)。

一方、 ^{54}Mn 添加 Ca-DTPA 溶液を腹腔内投与すると、 ^{54}Mn の多くは24時間以内に排泄されており (Fig. 3)、除去係数は10および100 mg/kg でそれぞれ3.0および10.4と、 ^{54}Mn 投与後に Ca-DTPA を投与したものに比べ著しく高かった (Table 3)。

4. Ca-DTPA 反復投与の影響

^{54}Mn 投与24時間後から、1日1回5日間連続してCa-DTPAを腹腔内投与すると、除去係数は10および100 mg/kg でそれぞれ1.3および1.7になった (Table 3)。

Table 2 Efficacy of manganese chloride for the elimination of incorporated ^{54}Mn (2).

Administration time (day)	Retention (% , day 14)	Elimination rate (%)	Elimination factor	
			(Total)	(Second injection)
Control	42.6 $\pm$ 1.2	—	—	—
Once (2)	9.4 $\pm$ 0.9	78.0 $\pm$ 2.2	4.53 $\pm$ 0.45*	—
Twice (2, 3)	7.1 $\pm$ 0.3	83.3 $\pm$ 0.8	6.00 $\pm$ 0.30*	1.32 $\pm$ 0.14*
Twice (2, 5)	6.4 $\pm$ 0.5	85.0 $\pm$ 1.2	6.66 $\pm$ 0.55*	1.47 $\pm$ 0.18*
Twice (2, 9)	6.3 $\pm$ 0.4	85.2 $\pm$ 1.0	6.76 $\pm$ 0.47*	1.49 $\pm$ 0.17*
5 times (2-6)	5.1 $\pm$ 0.3	88.0 $\pm$ 0.8	8.35 $\pm$ 0.54*	—

Each value indicates the mean $\pm$ SD. * Significant effect ($p<0.05$).

Table 3 Efficacy of Ca-DTPA for the elimination of incorporated ^{54}Mn .

Administration time	Retention (% , day 14)	Elimination rate (%)	Elimination factor
<100 mg/kg>			
Control	42.6 $\pm$ 1.2	—	—
After 3 h	18.2 $\pm$ 0.2	57.3 $\pm$ 1.3	2.34 $\pm$ 0.07*
After 6 h	33.7 $\pm$ 2.5	20.9 $\pm$ 6.3	1.26 $\pm$ 0.10*
After 24 h	35.5 $\pm$ 3.0	16.7 $\pm$ 7.4	1.20 $\pm$ 0.11
After 48 h	34.2 $\pm$ 2.2	19.7 $\pm$ 5.6	1.25 $\pm$ 0.09*
5 times (1-5 day)	25.8 $\pm$ 1.1	39.4 $\pm$ 3.1	1.65 $\pm$ 0.08*
^{54}Mn in Ca-DTPA	4.1 $\pm$ 0.2	90.4 $\pm$ 0.6	10.39 $\pm$ 0.65*
<10 mg/kg>			
Control	42.6 $\pm$ 1.2	—	—
After 3 h	34.7 $\pm$ 0.9	18.5 $\pm$ 3.1	1.23 $\pm$ 0.05*
After 6 h	37.8 $\pm$ 1.1	11.3 $\pm$ 3.6	1.13 $\pm$ 0.05*
After 24 h	39.6 $\pm$ 3.3	7.0 $\pm$ 8.2	1.08 $\pm$ 0.09
After 48 h	38.1 $\pm$ 2.5	10.6 $\pm$ 6.4	1.12 $\pm$ 0.08
5 times (1-5 day)	32.2 $\pm$ 3.3	24.4 $\pm$ 8.0	1.32 $\pm$ 0.14*
^{54}Mn in Ca-DTPA	14.1 $\pm$ 1.0	66.9 $\pm$ 2.5	3.02 $\pm$ 0.23*

Each value indicates the mean $\pm$ SD. * Significant effect ($p<0.05$).

Fig. 3 Effect of intraperitoneal administration of Ca-DTPA on the whole-body retention of ^{54}Mn in mice. ● : control, ○ : after 3 h, ▲ : after 6 h, △ : after 24 h, ■ : after 48 h. □ : ^{54}Mn that was added preliminarily in Ca-DTPA solution. Each mark and vertical bar represents the mean $\pm$ SD.

IV 考 察

1. 塩化マンガンの ^{54}Mn 除去効果について

本研究では、はじめに ^{54}Mn 投与後の経過時間によって、塩化マンガンの除去効果がどのように変化するかを検討した。その結果、 ^{54}Mn 投与後短時間のうちは著しく高い除去効果が認められ、24 時間以内に投与すれば ^{54}Mn の身体負荷量を 1/5 以下に低減できるが、時間の経過にしたがって除去効果は低下することが明らかになった。塩化マンガンによる ^{54}Mn 除去率は、投与した塩化マンガンの排泄率と、体内での ^{54}Mn と塩化マンガンの置換率との積とみなすことができる。塩化マンガンの排泄率は ^{54}Mn 投与後の経過時間には依存しないので、 ^{54}Mn 除去率の低下は ^{54}Mn と塩化マンガンとの置換率の低下に起因すると考えられる。体内でのマンガンの挙動は臓器によって様ではないことが知られている。鈴木は、マウスに ^{54}Mn を腹腔内投与して各臓器中の相対的な取り込み量を経時的に測定し、時間の経過とともに肝臓や腎臓の取り込み量は減少するが、骨と脳の取り込み量は増加することを報告している⁹⁾。また松橋は、兎に高マンガン飼料を給与後各臓器のマンガン濃度を測定し、ほとんどの臓器では給与中止 3 日後にはほぼ対照群のレベルまで回復するのに対して、骨と歯では長期間にわたってマンガンが蓄積することを報告している¹⁰⁾。このような体内での ^{54}Mn の再分布および臓器による排泄速度の相違は、著者らの以前の研究においても認められている⁹⁾。したがって投与された ^{54}Mn の相対的な分布量が、速やかに分布する代謝回転の速い組織、すなわち置換率の高い組織から、時間の経過とともに骨などの置換率の低い組織へと移行するために、除去効果が低下するものと考えられる。したがって実際の体内汚染時の塩化マンガンの投与は、骨への移行が進まないように可能なかぎり早期に行うことが望ましい。しかし ^{54}Mn の骨への取り込み量は 35% とされており¹¹⁾、また取り込み速度も比較的遅いため、汚染後数日間経過しても高い除去効果が得られるものと考えられる。

このように塩化マンガンには 1 回の投与で高い除去効果が認められたが、2 回反復して投与すると、2 回目の除去効果は 1 回目と比べると著しく低いものであった (Table 2)。これは 1 回目の投与によって、置換率の高い組織、すなわち除去され易い組織に分布していた ^{54}Mn が除去されてしまい、2 回目の投与を行った時点では、相対的に骨などの置換率の低い組織への分布量が多くなっているためと考えられる。これは 5 日間連続投与しても投与回数から期待されるほどの効果が得られな

いことから示唆される。また 2 回反復投与の投与間隔についてみると、2 日続けて投与したものの方が、2 回目の投与の除去効果は高い傾向が見られた。腹腔内投与した塩化マンガンの排泄には 3 日ないし 5 日程度を要するため⁹⁾、投与間隔が短いと前に投与した塩化マンガンの排泄が終了しておらず、体内のマンガン量が正常より多い状態で 2 回目の投与が行われることになる。この状態では体内のマンガン量に対する投与量が相対的に低下して希釈率が低下するため、反復して投与する場合には、3 日以上間隔をあけたほうが効果的と考えられる。

本実験での塩化マンガンの投与量 (10 mg-Mn/kg) では、外見上の異常は認められなかったが、予備実験において 30 mg-Mn/kg 投与するとマウスは沈鬱状態を呈し、50 mg-Mn/kg では死亡する例もみられるため、副作用を考慮した適正投与量についてはさらに検討する必要がある。

なお、除去効果の評価は塩化マンガンの投与時期にかかわらず一律に 21 日目の体内残留率で行ったが、 ^{54}Mn 残留率曲線は塩化マンガン投与後 3 ないし 5 日目以降は対照群とはほぼ平行になっていることから、有効な除去作用は投与後 5 日以内に終了することが示唆される。したがってそれ以降であればどの時点で評価を行っても影響はないと考えられる。

2. Ca-DTPA の ^{54}Mn 除去効果について

DTPA は ^{54}Mn を含む多くの放射性物質の除去剤として推奨されている¹²⁾。本研究では塩化マンガンの ^{54}Mn 除去効果を Ca-DTPA と比較することを第 2 の目的として、Ca-DTPA についても同様の実験を行った。

Ca-DTPA の ^{54}Mn 除去効果は、3 時間後投与群が他の 3 群よりも有意に高く、6 時間以上経過すると極めて低くなった。マンガンの血清中濃度は $1.4 \mu\text{g/l}$ と極めて低く¹³⁾、投与された ^{54}Mn は速やかに血液中から消失して組織中に取り込まれる^{14,15)}。このため ^{54}Mn 投与後時間が経過すると、血液中の ^{54}Mn 濃度が著しく低下し、Ca-DTPA との接触・結合が起こりにくくなるために除去効果が低下すると考えられる。これは、あらかじめ Ca-DTPA の投与液に ^{54}Mn を添加したものを投与すると、 ^{54}Mn の多くが 24 時間以内に除去され (Fig. 4)、除去係数は ^{54}Mn 投与後に Ca-DTPA を投与した場合よりも著しく高かった (Table 3) ことから示唆できる。

また Ca-DTPA を ^{54}Mn 投与 24 時間後から 5 日間連続投与しても、除去効果は 3 時間後に 1 回投与したものと同等 (10 mg/kg)、あるいはそれ以下 (100 mg/kg) であったことから、Ca-DTPA による処置は汚染直後

に行う必要があることは明らかである。しかし3時間後に投与した場合でも, 10 mg/kg では除去効果は極めて低く, 100 mg/kg の投与によって体内の ^{54}Mn を半減することができたことから, Ca-DTPA の人での標準投与量は 15 mg/kg とされているが, より大量に投与することができないかどうか副作用の面から検討する必要があると考えられる。

なお Ca-DTPA の除去効果は, 6 時間後, 24 時間後, および 48 時間後投与群の 3 群の間に有意な差が認められなかったため, 4 日目以降の投与実験は行わなかった。

V 結 言

塩化マンガンは, ^{54}Mn 投与後 24 時間以内であれば 10 mg-Mn/kg 1 回の投与で ^{54}Mn の身体負荷量を 1/5 以下に低減することができた。この除去効果は時間の経過と共に低下したが, 14 日後においてもなお 1 回の投与で ^{54}Mn 身体負荷量を半減することができ, 除去効果の高さが認められた。これに対して Ca-DTPA の除去効果は, ^{54}Mn 投与後 6 時間以上経過するとほとんど認められず, 3 時間後に 100 mg/kg 投与した場合でも, 塩化マンガンと比べるとその効果ははるかに低かった。

以上の結果, ^{54}Mn の除去効果は Ca-DTPA によるキレート法よりも塩化マンガンによる希釈法の方が高く, ^{54}Mn の体内汚染事故の際には, 塩化マンガンを経口的に投与することによって内部被曝を大幅に低減できるものと考えられる。

なお本研究の一部は, 文部省科学研究費補助金 (一般研究(C), 04660316) により行われた。

参 考 文 献

- 1) M. EISENBUD; "Environmental Radioactivity," p. 189 (1987), Academic Press, New York and London.
- 2) E.J. UNDERWOOD; "Trace Elements in Human and Animal Nutrition," p. 177 (1971), Academic Press, New York and London.
- 3) 中尾 勇 (編); "放射線事故の緊急医療", p. 95 (1986), ソフトサイエンス社, 東京.
- 4) A.A. BRITTON and G.C. COTZIAS; Dependence of manganese turnover on intake, *Am. J. Physiol.*, **211**, 203 (1966).
- 5) D.Y. LEE and P.E. JOHNSON; Factors affecting absorption and excretion of ^{54}Mn in rats, *J. Nutr.*, **118**, 1509 (1988).
- 6) E. WEIGAND, M. KIRCHGESSNER and U. HELBIG; True absorption and endogenous fecal excretion of manganese in relation to its dietary supply in growing rats, *Biol. Trace Element Res.*, **10**, 265 (1986).
- 7) E. WEIGAND and M. KIRCHGESSNER; Endogenous excretion and true retention of manganese in response to graded level of dietary Mn supply in chicks, *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, **60**, 197 (1988).
- 8) 佐藤 至, 松坂尚典, 品川邦汎, 小林晴男, 西村義一; 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 (1993).
- 9) 鈴木泰夫; マンガンの経口的過剰摂取に関する研究. 第2報 マウスにおける臓器内マンガン蓄積の増大より見た投与限界量について, 四国医誌, **30**, 32 (1974).
- 10) 松橋みつ江; 経口摂取による生体内マンガン分布の評価に関する研究, 四国医誌, **29**, 376 (1973).
- 11) ICRP; Limits for intakes of radionuclides by workers: Part 1, ICRP Publication 30 (1979).
- 12) NCRP; Management of persons accidentally contaminated with radionuclides, NCRP Report 65 (1980).
- 13) P.S. PAPAVALIOU, S.T. MILLER and G.C. COTZIAS; Role of liver in regulating distribution and excretion of manganese, *Am. J. Physiol.*, **211**, 211 (1966).
- 14) M. KATO; Distribution and excretion of radio-manganese administered to the mouse, *Q. Exp. Physiol.*, **48**, 355 (1963).
- 15) D.C. BORG and G.C. COTZIAS; Manganese metabolism in man: Rapid exchange of Mn 56 with tissue as demonstrated by blood clearance and liver uptake, *J. Clin. Invest.*, **37**, 1269 (1958).