Jpn. J. Toxicol. Environ. Health
衛生化学
38 (6) 545-553 (1992)

ランタンの生体影響に関する研究—ラットにおける連続強制経口投与—

小川幸男

国立衛生試験所

安全性生物試験研究センター 毒性部

Studies on the Biological Effects of Lanthanum—Effects of Repeated Oral Administration Tests in Rats—

YUKIO OGAWA

Division of Toxicology, Biological Safety Research Center, National Institute of Hygienic Sciences, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo, 158, Japan

(Received June 3, 1992)

In order to elucidate the biological effect of $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, a 28-day repeated oral administration test was conducted in Slc: Wistar rats of each sex by gavage at doses of 0, 40, 200 or 1000 mg/kg/day with the pair feeding group. Two more groups (0 mg/kg, 1000 mg/kg) of both sexes were appended as 14-day recovery groups after the 28-day administration. Body weight and food consumption were measured, and hematological, serum-biochemical and histopathological examination were performed. The concentrations of lanthanum and essential elements in organs were determined by ICP-MS or ICP-AES.

The number of eosinophilic leucocytes increased in rats of both sexes dose-dependently. At a dose of 1000 mg/kg, hyperkeratosis in the forestomach of both sexes, eosinophilic leucocyte infiltration in the submucosa of the stomach of both sexes, erosion and dilatation of acinus of the glandular stomach in males, and swelling of the glandular stomach epithelium in females were found. These results suggest that lanthanum is irritant to the stomach mucosa. At doses higher than 200 mg/kg, a significant decrease of the serum cholinesterase activity was observed only in females. The serum transaminase activity increased in both sexes at a dose of 1000 mg/kg. This finding is suggestive of hepatotoxicity, although there were no histopathological changes of the liver. Lanthanum was accumulated in the liver, kidney, spleen and femur in a dose-dependent manner. The accumulation of lanthanum in the liver was the highest and higher level was found in the liver of female than of male. The sex-dependent differences were demonstrated in terms of the irritating reaction of the stomach mucosa, the reduction of the serum cholinesterase activity and the accumulation of lanthanum in the liver. The all over data make it clear that lanthanum was absorbed through the digestive tract. Dose-dependent decreases of iron concentrations in the liver, kidney and spleen, and those of barium and strontium concentrations in the femur were observed in both sexes.

Keywords — lanthanum chloride; rare earth element; biological effect; oral administration; accumulation; stomach irritation; hepatotoxicity; iron reduction; barium reduction; strontium reduction

緒 言

ランタン (La, 原子番号 57) は、希土類元素と呼

ばれる第ⅢA族に属する元素である。¹⁾ 希土類に属する元素 (La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu) は、化学的挙動

が酷似し、その分離精製は難しいとされてきた。しかし、精製技術が進歩し、希土類元素の特異的な性質が明らかにされ、それに従って蛍光灯及びブラウン管の蛍光体、磁性材料等から原子力産業に至るまで利用されるようになった。^{1,2)} また近年では超伝導等の先端技術産業の機能性材料に重用され、生物学の領域でも、免疫学³⁾や電子顕微鏡のプレパラート用の細胞の処理に利用されている。⁴⁾ 希土類元素の需要の増加により、^{1,2)} 環境中への元素の拡散が予想されており、その環境汚染に伴いこれら元素を摂取した場合の生体への影響が問題となるところである。

このような希土類元素の物性や利用法、^{1,2)} 分析法⁵⁾ に対しての報告は多い。一方、希土類元素の生体に対する影響に関しては、ランタン、セリウム及びプラセオジムの一回の静脈内投与による肝臓障害が1960年代より報告され、⁶⁾ 1970年代には、ランタンの生体膜などにおけるカルシウムに対する結合阻害作用、⁷⁾ そして、*in vitro* ではRNAポリメラーゼ活性への作用、⁸⁾ などが明らかにされた。しかしこれらの実験的研究は単独投与に限られており、希土類元素の連続的な経口投与による生体への総合的な影響については、ほとんど知られていない。

そこで著者は、希土類の筆頭元素であり、広範囲に利用されているランタン^{1,2)} について、ラットを用いた28日間の連続強制経口投与試験を行うことにより、生体への総合的な影響を検討した。すなわち、血清生化学的検査、病理学的検査及び血液学的検査を行い、臓器及び組織中のランタン濃度、及びランタンを投与することによる必須元素濃度への影響を検討した。

方 法

1. 動物及び投与法 供試動物としては、5週齢のSlc: Wistar ラット(日本SLC)、雌雄各70匹(体重、雄、95-114g、雌、94-111g)を用いた。供試試薬としては、塩化ランタン7水和物($\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、純度99.9%、和光純薬)を用いた。塩化ランタン7水和物を5%グルコース(試薬一級、石津製薬)溶液に溶解し、0(対照)、40、200及び1000mg/kgの用量で、連続28日間胃ゾンデにより強制経口投与した雌雄各4群、28日間の0(対照)及び1000mg/kgの投与終了後、さらに14日間の無投与期間を置く回復群(Recovery groups)の雌雄各2群、またペアフィーディング(PF)群の雌雄各1群を設けた。PF群は、雌雄の1000mg/kg群に摂餌量

の大きな減少が予想されたので、1000mg/kg群の平均摂餌量と等しい餌の量を与える制限給餌群である。各群の動物数は雌雄各10匹からなり、温度 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ のSPFバリアー飼育室内で1ケージに動物を5匹収容し、水道水及び固形飼料(F2、船橋農場)は自由に摂取させた。なお、PF群の動物は、1ケージに1匹を収容した。これら全動物の体重及び摂餌量は、毎日測定した。

2. 検査項目及び検査法 投与あるいは回復期間終了後に、16時間の絶食を行い、エーテル麻酔下で眼下静脈叢より採血し、血液学及び血清生化学的検査を行った。採血後放血致死させ、臓器の摘出を行った。各群の動物の10匹を二つに分け、5匹については血液学、血清生化学及び病理組織学的検査、残りの5匹については臓器中のランタン(La)及び必須元素の分析を行った。

1) 血液学的検査——血液学的検査は、全血について東亜医用電子のM-2000型多項目自動血球計数装置を用いて赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数を測定した。スライドガラス上に数滴の血液を薄く塗抹した標本に、ライト染色を施し、オムロンのMicrox HEG 120 A型セルアナライザーを用いて白血球百分比を測定した。

2) 血清生化学的検査——血清生化学的検査は、遠心分離して得た血清について、日立7150型オートアナライザーを用いて、総蛋白質量(TP、総蛋白質II-HAテストワコー、ビウレット法、和光純薬)、アルブミン量(Alb、アルブミンII-HAテストワコー、BCG法、和光純薬)、アルブミン・グロブリン比(TP及びAlbより算出)、尿素窒素量(BUN、ラボサットBUN、UV法、シノテスト)、クレアチニン量(CRN、クレアチニンPAP、酵素法、ベーリンガー・マンハイム)、尿酸量(UA、尿酸PAP「BMY」、酵素法、ベーリンガー・マンハイム)、血糖値(グルコース・HK・テスト「BMY」、酵素法、ベーリンガー・マンハイム)、遊離脂肪酸量(NEFA-HAテストワコー、ACS・ACOD法、和光純薬)、リン脂質量(リン脂質C-HAテストワコー、コリンオキシダーゼ・DAOS法、和光純薬)、トリグリセライド量(トリグリセライド「BMY」、酵素法、ベーリンガー・マンハイム)、総コレステロール量(モノテストコレステロール、酵素法、ベーリンガー・マンハイム)、アルカリフォスファターゼ活性値(ALP IFCC、Rate法、ベーリンガー・マンハイム)、トランスアミナーゼ活

性値(AIT, AsT, GOT, GPT IFCC, Rate 法, ベーリンガー・マンハイム), コリンエステラーゼ活性値(ChE, コリンエステラーゼ, プチリルチオコリン基質・Rate 法, ベーリンガー・マンハイム), γ -グルタミルトランスフェラーゼ活性値(γ -GT, Rate 法, ベーリンガー・マンハイム), ロイシンアミノペプチターゼ活性値(LAP opt., 至適標準・Rate 法, ベーリンガー・マンハイム), 乳酸脱水素酵素活性値(LDH opt., 至適標準・Rate 法, ベーリンガー・マンハイム)を測定した。

3) 病理組織学的検査——病理組織学的検査は脳, 心臓, 肺, 肝臓, 腎臓, 脾臓, 精巣/卵巣, 副腎, 顎下腺及び胸腺を摘出し, 重量測定後, 10%中性等張ホルマリン溶液で固定し, 常法に従い組織の薄切切片を作成し, ヘマトキシリン-エオジン染色を施して鏡検, 観察により行った。

4) ランタン(La)及び必須元素の分析——元素分析は, 病理組織学的検査で摘出した各臓器及び大腿骨について行った。大腿骨は骨頭部及び骨髄を除去しデシケーター中で室温にて乾燥させ, その他の臓器は凍結乾燥し, 硝酸(有害金属測定用, 和光純薬)及び過塩素酸(有害金属測定用, 和光純薬)を加えてマイクロウェーブオーブン(MR-M 26 型, 日立)により湿式分解を行った。⁹⁾ 測定した元素及び測定法は, 臓器中のカルシウム(Ca), 銅(Cu), 鉄(Fe), カリウム(K), マグネシウム(Mg), ナトリウム(Na), リン(P), イオウ(S), 亜鉛(Zn), 大腿骨中のCa, Fe, K, Mg, Na, P, S, ストロニウム

(Sr), ZnについてはICP-AES(ICAP 61 型, サーマー・モジアレリアッシュ)で, 低濃度のためICP-AESによっては検出できないLa(肝臓, 腎臓, 脾臓, 骨), 及びICP-AESではCaによって妨害を受け定量できないバリウム(Ba)(骨)についてはICP-MS(PMS 200 型, 横河電機)を用いて測定した。各元素の標準試料として, Pはリン標準液(1 mg/ml, 和光純薬), Sは容量分析用硫酸(1/10 N, 和光純薬), その他の元素は原子吸光用標準液(1 mg/ml, 和光純薬)を使用した。

3. 統計学的処理 各データは, 雌雄別に検定を行った。体重, 回復試験終了時の血液学的検査, 血清生化学的検査及び臓器重量, またPF群に対するH群の各データは t 検定を行った。投与終了時の血液学的検査, 血清生化学的検査及び臓器重量のデータについては多重比較検定を行った。病理組織学的検査についてはフィッシャーの確率検定を行った。

結 果

1. 体重及び摂餌量

体重及び摂餌量はFig. 1に示した。雄では一週間目より200及び1000 mg/kg投与群で, 摂餌量の減少とともに体重の有意な増加抑制を示した。雌では一週間目より投与全群で摂餌量の減少とともに体重の有意な増加抑制を示した。回復期間では雌雄とも1000 mg/kg投与群の摂餌量は対照群とはほぼ等しくなり, 1000 mg/kg投与群の体重増加率は回復した。

Fig. 1. Body Weight and Food Consumption of Wistar Male (A) and Female (B) Rats Administered with Lanthanum Chloride by Gavage for 28 Consecutive Days

Values represent mean, $n=4-10$.

a) Recovery period.

—●— 0 mg/kg, —△— 40 mg/kg, —□— 200 mg/kg, —●— 1000 mg/kg, ---×--- pair feeding group.

雌雄ともに 1000 mg/kg 投与群の体重増加抑制は、PF 群とほぼ同様であった。なお、1000 mg/kg 投与群の雄で、誤投与により肺に投与したためと考えられる原因で、2 匹が投与期間中に死亡した。その他の群では、実験期間中に死亡したものは無かった。

2. 臓器重量

動物より摘出した臓器の重量を測定し、同時に各臓器重量の体重比を計算した。その結果、1000 mg/kg 投与及び PF 群の雄では、肝臓、腎臓及び脾臓の実重量に有意の減少、体重比重量では脳及び精巣に有意の増加、雌では心臓の実重量に有意の減少、体重比重量では脳に有意の増加が認められた。200 mg/kg 投与群の雄では、肝臓及び脾臓の実重量は有意の減少を示した。これらはいずれも体重の増加抑制に伴う現象と考えられた。その他には、大きな変化は認められなかった。

3. 血液学的検査

方法の項に述べた 9 種の血液学的検査の結果、雌雄とも、白血球百分比の好酸球の比率は、ほぼランタンの投与量にともなった増加が認められた (Fig. 2)。雌雄の 1000 mg/kg 投与群及び雌の 200 mg/kg 投与群の平均赤血球容積と平均赤血球血色素量に減少、1000 mg/kg 投与群の回復期間終了時に雌では平均赤血球容積と平均赤血球血色素量に減少が認められたが、これらはバックグラウンドの対照群の変動域内の変化であった。赤血球、ヘモグロビン値、

白血球等の他の項目には、大きな変化は認められなかった。

4. 血清生化学的検査

血清生化学的検査で変化の認められた項目について、Table I に示した。分析した生化学的検査項目の対照群における値は、雌雄で TP, UA, CRN, AsT, ChE に統計的に有意な差があり、前二者は雄、後三者は雌で高値を示したが、特に ChE の差が大きく、雄では 172 ± 26 mU/ml (mean $\pm$ S.D., $n=5$) であるのに対して雌では 1022 ± 89 mU/ml であった。雌雄ともに 1000 mg/kg 投与及び PF 群では検査した多くの項目で対照群の値との間に有意な差が観察された。しかし、1000 mg/kg 投与しても回復期間終了後においては、対照群との間に差の認められたのは、雄の TP 及び ChE, 雌の CRN 及び ChE であった。雌雄ともに、AIT 及び AsT が 1000 mg/kg 群で有意に高値であったが、PF 群では対照群との間に有意差は観察されなかった。

40 mg/kg 投与群では雌の UA のみに、200 mg/kg 投与群では雄は AIT のみに、雌では UA と ChE に対照群のそれとの間に有意な差が観察された。

また PF 群に対して 1000 mg/kg 投与群は、雌雄の TP に有意の減少、雄の BUN に有意の増加、雌の CRN 及び UA に有意の増加が観察された。

なおランタン投与によるこれらの測定項目への影響は、AIT と AsT では上昇作用、それ以外では低下作用であるが、回復群の ChE のみ雄では上昇作用、雌では低下作用であった。

5. 病理学的検査

病理組織学的検査の結果を Table II に示した。摘出して鏡検した肺及び胃には、ランタン投与により組織学的に異常が観察されたが、肝臓、腎臓、脾臓等の他の臓器に異常は認められなかった。肺に関しては、雄では 200 mg/kg 投与群以上で巨細胞の出現を伴う肉芽、好酸球の浸潤が認められた。雌では、すべての投与群で肉芽、巨細胞の出現、200 mg/kg 投与群で好酸球の浸潤、40 及び 1000 mg/kg 投与群で肺胞壁の肥厚が認められた。雌雄の 1000 mg/kg 投与群では、回復期間終了時に肺の巨細胞の出現を伴う肉芽が約 1/2 に観察されたのみであった (Table II)。

胃に関しては、雄では 1000 mg/kg 投与群で前胃の過角化症、腺胃粘膜の糜爛、腺胃腺腔の拡張、粘膜下織に好酸球の浸潤が認められた。雌では、すべての投与群で前胃の過角化症、また 1000 mg/kg 投与群では腺胃上皮の膨化、粘膜下織の好酸球の浸潤

Fig. 2. Eosinocyte Ratio of Differential White Blood Cell Counts in Wistar Rats Administered with Lanthanum Chloride by Gavage for 28 Consecutive Days

Values represent mean $\pm$ S.D., $n=4-5$.

★ Significantly different from controls at the 5% level.

a) Pair feeding groups.

b) Recovery groups.

□ male, ▨ female.

TABLE I. Serum Biochemical Findings in Wistar Rats Administered with Lanthanum Chloride by Gavage for 28 Consecutive Days

Tests		Doses				Pair feeding group	Recovery groups	
		0 mg/kg	40 mg/kg	200 mg/kg	1 000 mg/kg		0 mg/kg	1 000 mg/kg
Male								
TP	g/dl	6.30±0.09	6.23±0.10	6.04±0.25	5.69±0.23 ^{b,c)}	5.98±0.12 ^{b)}	6.38±0.08	6.13±0.15 ^{a)}
Alb	g/dl	4.11±0.05	4.05±0.07	3.91±0.27	3.84±0.20 ^{a)}	3.88±0.13 ^{b)}	4.06±0.18	4.04±0.20
BUN	mg/dl	20.1±2.7	20.1±2.0	18.2±1.8	18.6±3.6 ^{d)}	12.6±0.7 ^{b)}	20.5±2.5	20.8±1.7
CRN	mg/dl	0.42±0.02	0.42±0.02	0.44±0.05	0.44±0.07	0.43±0.03	0.47±0.04	0.41±0.05
UA	mg/dl	0.95±0.18	1.14±0.40	1.10±0.20	1.05±0.35	0.70±0.12 ^{a)}	0.74±0.22	0.73±0.06
AIT	mU/ml	48±2	51±5	58±6 ^{a)}	105±34 ^{a,c)}	41±7	52±7	55±9
AsT	mU/ml	75±4	75±3	80±5	98±12 ^{b,d)}	68±9	74±11	75±13
ChE	mU/ml	172±26	156±7	174±18	168±14	195±33	147±14	197±16 ^{b)}
Female								
TP	g/dl	5.95±0.11 ^{f)}	5.89±0.11	5.87±0.28	5.27±0.24 ^{b,c)}	5.62±0.05 ^{b)}	6.24±0.13	6.21±0.10
Alb	g/dl	3.97±0.14	3.95±0.12	3.92±0.19	3.56±0.15 ^{b)}	3.64±0.08 ^{b)}	3.98±0.14	3.92±0.07
BUN	mg/dl	18.8±2.4	18.2±1.8	16.6±1.8	17.2±3.9 ^{d)}	10.6±0.8 ^{b)}	16.0±0.9 ^{f)}	17.0±1.2
CRN	mg/dl	0.64±0.04 ^{f)}	0.65±0.02	0.60±0.07	0.61±0.02 ^{d)}	0.48±0.04 ^{b)}	0.51±0.04	0.47±0.02 ^{a)}
UA	mg/dl	0.74±0.09 ^{e)}	1.00±0.18 ^{a)}	0.96±0.14 ^{a)}	1.03±0.20 ^{a,d)}	0.51±0.08 ^{b)}	0.49±0.11 ^{e)}	0.64±0.14
AIT	mU/ml	47±10	52±7	44±4	72±7 ^{b,d)}	35±5	43±9	49±13
AsT	mU/ml	82±4 ^{e)}	79±2	90±11	92±5 ^{b,d)}	76±9	69±8	75±6
ChE	mU/ml	1022±89 ^{f)}	1001±196	760±150 ^{b)}	348±34 ^{b,d)}	651±94 ^{b)}	1275±149 ^{f)}	976±195 ^{a)}

Values represent means ± S.D., *n* = 4–5.^a) Significantly different from controls (0 mg/kg) at the 5% levels.^b) Significantly different from controls (0 mg/kg) at the 1% levels.^c) Significantly different from pair feeding groups at the 5% levels.^d) Significantly different from pair feeding groups at the 1% levels.^e) Significantly different from male controls at the 5% levels.^f) Significantly different from male controls at the 1% levels.

TABLE II. Histopathological Findings of Wistar Rats Administered With Lanthanum Chloride by Gavage for 28 Consecutive Days

Organs	Sexes	Males						Females					
Findings	Doses (mg/kg)	Recovery ^{a)}						Recovery ^{a)}					
		0	40	200	1000	0	1000	0	40	200	1000	0	1000
		Number of rats	5	5	5	5	5	4	5	5	5	5	5
Lung													
Granulation		0	0	4 ^{b)}	4 ^{b)}	0	2	0	1	5 ^{a)}	1	0	3
Giant cell appearance		0	0	4 ^{b)}	4 ^{b)}	0	2	0	1	4 ^{b)}	1	0	2
Eosinocyte infiltration		0	0	2	3	0	0	0	0	2	0	0	0
(Alveolar wall)													
Thickening		0	1	0	0	0	0	0	2	0	4 ^{b)}	0	0
Stomach													
(Forestomach)													
Hyperkeratosis		0	0	0	2	0	0	0	1	1	5 ^{a)}	0	1
(Glandular stomach)													
Erosion		0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1
Dilatation of acinus		0	0	0	4 ^{b)}	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling of epithelium		0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 ^{b)}	0	0
(Submucosa)													
Eosinocyte infiltration		0	0	0	4 ^{b)}	0	0	0	0	0	5 ^{a)}	0	0

^a) Recovery groups.^b) Significantly different from controls (0 mg/kg) at the 5% level by Fisher's exact test.^c) Significantly different from controls (0 mg/kg) at the 1% level by Fisher's exact test.

が認められた。しかしながら、1000 mg/kg 投与群の回復期間終了時の検査では、雄に異常は観察されなかった。また雌でも前胃の過角化症、腺胃粘膜の糜爛が1/5に認められただけであり、雌雄ともに回復あるいは回復傾向が認められた (Table II)。

6. 臓器中の La 及び必須元素濃度

肝臓、腎臓、脾臓及び骨中の La の濃度は、雌雄ともに投与量に依存して増加していた。特に肝臓中の La 濃度は他の臓器に比べ明らかに高い値を示した (Fig. 3)。また肝臓では回復期間終了時の La 濃度は

投与終了時より雄で 40%, 雌で 20% 減少していた。200 及び 1000 mg/kg 投与群の肝臓の濃度は、雄より雌で高い値を示し、1000 mg/kg 投与群の腎臓中の La 濃度は雌より雄で高い値を示す傾向があった (Fig. 3)。

鉄の濃度は、雄において肝臓、腎臓及び脾臓の 1000 mg/kg 投与群で有意の低下を示した。また、1000 mg/kg 投与群の回復期間終了時の測定では腎臓及び脾臓では投与終了時に比べ、鉄の濃度は上昇したが、対照群に対しては有意に低値であった (Fig.

Fig. 3. Lanthanum Concentrations in Organs of Wistar Male (A) and Female (B) Rats Administered with Lanthanum Chloride by Gavage for 28 Consecutive Days

Values represent mean $\pm$ S.D., $n=3-5$.

a) Recovery group.

■ liver, □ kidney, ▨ spleen, ■ bone.

Fig. 4. Iron Concentrations in Liver (A), Kidney (B) and Spleen (C) of Wistar Rats Administered with Lanthanum Chloride by Gavage for 28 Consecutive Days

Values represent mean $\pm$ S.D., $n=3-5$.

★ and ★★ significantly different from controls at the 5% and 1% levels respectively.

a) Pair feeding groups.

b) Recovery groups.

□ male, ▨ female.

4). 雌の 1000 mg/kg 投与群では、肝臓及び脾臓で鉄の濃度は有意に低下し、1000 mg/kg 投与群の回復期間終了時においても投与終了時に比べ、肝臓、腎臓及び脾臓で値は上昇したが対照群より低値であった (Fig. 4).

脾臓の鉄濃度は、雌雄ともに対照群の回復期間終了時 (11 週齢) において、投与終了時 (9 週齢) の値の約 2 倍となり、週齢差が認められた (Fig. 4C). また、肝臓及び脾臓で鉄の濃度は、雄に対して雌で約 2 倍となり、性差が認められた (Fig. 4A, C).

骨中の Ba 及び Sr 濃度は雌雄ともにランタンの投与用量に依存して低下を示し (Fig. 5A, B), 雌雄の 1000 mg/kg 投与群の回復期間終了時においても Sr 濃度は低値を示した (Fig. 5B). 雄の骨中の Zn 濃度は、1000 mg/kg 投与群で有意に高値であった (Fig. 5C).

脳、心臓、肺、精巣、卵巣、副腎、顎下腺及び胸腺において、その他の元素 (Ba, Ca, Cu, Fe, K, Mg, Na, P, S, Zn, Sr) に大きな変化はなかった。

考 察

ランタンを経口的に投与しても消化管からは吸収されにくい¹⁰⁾と言われてきた。ランタンを 28 日間連続投与した結果、La は肝臓、腎臓、脾臓及び大腿骨より検出され、消化管から吸収されることが明らかとなった。

ランタンを静脈内に一回投与することにより、La は肝臓、腎臓、脾臓及び大腿骨より検出され、血清の ALT, AsT の増加,^{6c-e)} 肝細胞の脂肪変性及び壊死^{6a,b)} の発生が報告されている。本実験でも、経口的に投与した La は肝臓、腎臓、脾臓及び大腿骨より検

出された (Fig. 3). La は肝臓に最も高濃度に検出され、ALT, AsT の増加 (Table I) から肝障害が示唆された。しかし、病理組織学的には肝臓に異常は認められず、本実験条件における肝障害は軽度であると思われた。また、肝臓におけるランタンの濃度は雄より雌に高く、蓄積性に性差が観察された。

すべての希土類元素は刺激性があり、眼に投与すると角膜混濁や結膜の潰瘍が起きることが知られ、¹¹⁾ またランタンは一回の強制経口投与で腺胃の糜爛、雌の前胃に過角化症の発現が認められている。¹²⁾ 本実験でも、雌雄の前胃に過角化症、雄の腺胃に糜爛が同様に認められ、さらに雌雄の胃の粘膜下組織に好酸球の浸潤が認められた。雄に糜爛、雌に過角化症が多く観察され、ランタンの刺激による胃の反応に性差のあることが明らかとなった。体重の増加抑制 (Fig. 1) は、ランタンの胃への刺激性により摂餌量が減少し、その結果起こるものと考えられた。このことは、PF 群の体重の推移からも明らかであった。Schepers¹³⁾ は、希土類元素の混合物ダストの吸入で、肺に好酸球の浸潤が認められることを指摘している。本実験において、ランタンの投与と全群の肺に認められた肉芽、好酸球の浸潤等の変化 (Table II) は、経口投与時に微量の投与試料溶液の塩化ランタンが吸気とともに肺へ吸引され、その刺激により発生した可能性が考えられたが、これに関してはさらに検討が必要と思われる。白血球百分比の好酸球の増加 (Fig. 2) は、病理組織学的に認められた胃及び肺の好酸球浸潤が要因で起こったものと推察された。

臓器中の元素分析の結果、鉄の濃度は、肝臓、腎臓及び脾臓で低下を示し、貯蔵鉄の多い肝臓及び脾

Fig. 5. Barium (A), Strontium (B) and Zinc (C) Concentrations in Bone of Wistar Rats Administered with Lanthanum Chloride by Gavage for 28 Consecutive Days

Values represent mean $\pm$ S.D., $n=3-5$.

★ and ★★ significantly different from controls at the 5% and the 1% levels respectively.

a) Pair feeding groups.

b) Recovery groups.

□ male, ▨ female.

臓において強く認められた (Fig. 4). しかし、血液学的検査において、ヘモグロビン濃度に影響はなかった。鉄濃度の低下の原因については、PF 群で低下が認められないことから、摂餌量の減少によるものではなく、ランタンの作用と推察された。同じ希土類元素であるユーロピウム及びガドリニウムをラットに 28 日間強制経口投与すると、肝臓、腎臓及び脾臓中の鉄濃度は低下するが、血清鉄濃度は増加を示した。¹⁴⁾ 本実験においても、同様に血清鉄濃度は増加していると考えられ、鉄の血中より臓器への移行阻害、臓器からの鉄の放出、あるいはその両者が可能性として考えられた。

ランタンは生体内の膜等のカルシウム結合部位に対して、その結合の阻害あるいは置換作用を持ち、多くの実験でカルシウムブロッカーとして利用されている。⁷⁾ しかし本実験において、骨中等のカルシウム量の低下は観察されなかった。それに対して、骨中のバリウム及びストロンチウム濃度の低下 (Fig. 5) が観察された。本実験条件において、バリウム及びストロンチウムはカルシウムより、ランタンの影響を強く受けることが明らかとなった。

山口は¹⁵⁾ 骨中の亜鉛濃度の増加は、骨アルカリ性フォスファターゼ活性の増加及び骨蛋白質合成の促進、すなわち骨の成長促進を示すことを報告している。本実験条件においても、雄の 1000 mg/kg 群に骨中の亜鉛濃度の増加が観察されたが、この群では雌雄共に体重の増加抑制が観察されており、亜鉛の増加が骨の成長促進を示すものとは思われなかった。

ランタンの 28 日間強制経口投与により、肝障害、胃への刺激性等が観察されたが、いずれも重篤な生体反応ではなかった。ランタンは吸収され、臓器中から投与総量の百万分の一が検出されたが、この僅かな量のランタンが、肝障害を起こし、臓器中の鉄濃度の減少等メタルバランスを崩すことが明らかと

なった。

結 論

ランタンの塩化物を、ラットに 28 日間強制経口投与し、生体影響について調べた結果、以下のことが判明した。

1. ランタンは消化管から吸収され、肝臓、腎臓、脾臓及び骨から検出された。ランタンは肝臓中に最も多く蓄積した。
2. 血清中のトランスアミナーゼ活性の増加から、軽度の肝障害が示唆された。
3. 胃への刺激作用が認められた。
4. 肝臓、腎臓および脾臓中の鉄濃度と、骨中のバリウムおよびストロンチウム濃度の低下作用が認められた。
5. 肝臓への蓄積性、胃の組織所見等、生体反応の一部に性差が認められた。

謝辞 本研究は順天堂大学医学部衛生学教室稲葉裕教授並びに千葉百子助教授の懇切な指導によるものであり、ここに謝意を表します。また、御指導、御校閲をいただきました国立衛生試験所安全性生物試験研究センター毒性部長黒川雄二博士、毒性部第三室長金子豊蔵博士、毒性部第三室主任研究官鈴木幸子博士、並びに本研究の機会を与えてくださった国立衛生試験所長内山 充博士に感謝いたします。

本研究の一部は、環境庁の国立機関公害防止等試験研究費によって行ったものであり、班長である国立衛生試験所食品添加物部長武田明治博士に感謝いたします。また、本研究に協力くださった国立衛生試験所安全性生物試験研究センター毒性部並びに順天堂大学医学部衛生学教室の皆様、ICP-MS による測定に御協力をいただきました、横河メディカルサイエンス社の岸 洋子氏に感謝いたします。

引 用 文 献

- 1) a) N.E. Topp, “希土類元素の化学,” 塩川二郎, 足立吟也共訳, 化学同人, 東京, 1974, pp.1—207;
b) 加納 剛, 柳田博明, “レア・アース—その物性と応用—,” 技報堂出版, 東京, 1980, pp.1—405.
- 2) 吉松史朗, 小川洋一, “驚異の希金属・レアメタル,” 講談社, 東京, 1988, pp.74—117. ; 足立吟也監修, “希土類物語,” 産業図書, 東京, 1991, pp.17—50.
- 3) O.H. Meurman, I.A. Hemmila, T.N.E. Lovgren, P.E. Halonen, *J. Clin. Microbiol.*, **16**, 920 (1982); A. Aceti, F. Titti, P. Verani, S. Butto, A. Pennica, A. Sebastiani, G.B. Rossi, *J. Virol. Methods*, **16**, 303 (1987); R.D. Petrea, M.J. Sepaniak, *Talanta*, **35**, 139 (1988).
- 4) S.W. French, N.C. Benson, P. Sun, *Hepatology*, **4**, 912 (1984); T. Tabira, M.J. Cullen, P.J. Reier, H. Webster, *J. Neurocytol.*, **7**, 489 (1978); P.J. Reier, T. Tabira, H. Webster, *J. Neurol. Sci.*, **35**, 257 (1978); T. Miike, I. Nonaka, Y. Ohtani, H. Tamari, T. Ishitsu, *J. Neurol. Sci.*, **65**, 193

- (1984); S. Bursztajn, M.D. Gershon, *J. Physiol. (London)*, **269**, 17 (1977); K.M. Baldwin, *Cell Tissue Res.*, **221**, 279 (1981).
- 5) L. Gerhardsson, P.O. Wester, *Sci. Total Environ.*, **37**, 233 (1984); A. Shinohara, M. Chiba, M. Kikuchi, *J. Anal. Toxicol.*, **13**, 135 (1989); 中村優美子, 長谷川ゆかり, 外海泰秀, 金本正文, 坪井尚弘, 村上喜八郎, 伊藤誉志男, 衛生化学, **37**, 28 (1991); 小川幸男, 鈴木幸子, 千葉百子, *Biomed. Res. Trace Elements*, **2**, 167 (1991); 鈴木幸子, 小川幸男, 岸 洋子, 千葉百子, *Biomed. Res. Trace Elements*, **2**, 157 (1991); 岸 洋子, 鈴木幸子, *Biomed. Res. Trace Elements*, **2**, 83 (1991).
- 6) a) G. Magnusson, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **20** (Sup. 3), 1 (1963); b) T.J. Haley, *J. Pharm. Sci.*, **54**, 663 (1965); c) B. Tuchweber, M. Salas, *Arch. Toxicol.*, **41**, 223 (1978); d) B. Tuchweber, R. Trost, M. Salas, W. Sieck, *Can. J. Pharmacol.*, **54**, 898 (1976); e) O. Strubelt, C.P. Siegers, M. Younes, *Arzneim. -Forsch. Drug Res.*, **30**, 1690 (1980).; f) P. Arvela, O. Grajewski, B. Lehmann, E. Oberdisse, *Experientia*, **33**, 6 (1977).
- 7) A. Basu, K. Chakrabarty, G.C. Chatterjee, *Toxicol. Lett.*, **14**, 21 (1982); C.H. Evans, *Trends Biochem. Sci.*, **8**, 445 (1983); G.B. Weiss, F.R. Goodman, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **169**, 46 (1969); A.L. Lehninger, E. Carafoli, *Arch. Biochem. Biophys.*, **143**, 506 (1971); R. Miledi, *Nature (London)*, **229**, 410 (1971); P.I. Baccaglini, N.C. Spitzer, *J. Physiol. (London)*, **271**, 93 (1977); 桜井泰郎, 愛知学院大学歯学会誌, **20**, 1 (1982); P.M. Colman, L.H. Weaver, B.W. Matthews, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **46**, 1999 (1972); A.K. Verma, R.K. Boutwell, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **101**, 375 (1981); B.M. Smith, T.D. Gindhart, N.H. Colburn, *Cancer Res.*, **46**, 701 (1986); S. Shibata, Y. Ishida, H. Kitano, Y. Ohizumi, J. Habon, Y. Tsukitani, H. Kikuchi, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **223**, 135 (1982); R.A. Harris, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **10**, 527 (1979); J. Chevallier, R.A. Butow, *Biochemistry*, **10**, 2733 (1971); D.R. Quiram, R.M. Weinshilboum, *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 1727 (1976).
- 8) F. Novello, F. Stirpe, *Biochem. J.*, **111**, 115 (1969).
- 9) 鈴木幸子, 小川幸男, 鎌田栄一, 金子豊蔵, 黒川雄二, 衛生試報, **108**, 132 (1990).
- 10) 後藤 稔, 石原信夫監修, “産業中毒便覧増補版,” 医歯薬出版, 東京, 1990, pp.261—263.
- 11) a) T.J. Haley, N. Komesu, A.M. Flesher, L. Mavis, J. Cawthorne, H.C. Upham, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **5**, 427 (1963); b) A. Hamilton, H.L. Hardy, “Industrial toxicology. 3d ed.,” Publishing Sciences Group Inc., Acton, Massachusetts, 1974, pp.165—166.
- 12) 環境庁公害予算報告書 25, “先端技術産業で用いられる希土類等の生体影響の評価法に関する研究,” 1990, pp.10—16.
- 13) G.W. Schepers, A.M.A. *Arch. Ind. Health*, **12**, 306 (1955).
- 14) 小川幸男, 鈴木幸子, 内藤克司, 斉藤 実, 広瀬明彦, 金子豊蔵, 黒川雄二, 投稿準備中.
- 15) 山口正義, 衛生化学, **36**, 85, (1990).