胎盤および母乳を介する ^{85}Sr の移送について II

マウス哺乳児における比放射能の変化

松坂尚典・池田三義・大久保義夫

東京大学農学部家畜薬理学教室

(昭和 41 年 8 月 15 日受付)

著者らは前報において、 ^{85}Sr で汚染している母マウスより生まれた児が、生後その汚染母体より出る乳を吸飲することにより、 ^{85}Sr の体内蓄積が著明に増加してくることを報告した⁶⁾。

しかし、生後におけるマウスの児は急速に成長し、離乳するまでに、体重は生まれたときの数倍に達する。すなわち、生まれた直後の体重は、1.5~1.6 g ぐらいであるが、生後 21 日目では、8~10 g の体重を示す。マウス哺乳児では、体重の増加がこのような著しいため、放射性ストロンチウム（以下 ^{85}Sr と略す）が、母乳を介してとりこまれてくる場合でも、 ^{85}Sr の体内蓄積増加率よりも体重の増加率のほうが大きければ、生まれた直後よりも ^{85}Sr の体内濃度は希釈される可能性がある。また逆に、 ^{85}Sr の哺乳児中増加率よりも体重増加率が低くなれば、生まれたときよりも、体内における ^{85}Sr の濃度は高まってくることが予想される。

^{85}Sr は生体内に摂取されると、その大部分が骨に沈着することは、よく知られている^{1,3,7)}。骨中に大量の ^{85}Sr がとりこまれると、放射線による種々の障害が起こることも、確かめられている²⁾。

^{85}Sr が骨に沈着するという事実から、 ^{85}Sr についても、骨中の濃度を調べるため、前報において報告した第 I 群 (^{85}Sr 投与と分娩するまでの期間が 27~32 日)、第 II 群 (同じく 37~42 日)、第 III 群 (同じく 48~54 日) のそれぞれについて、生まれた直後、および生後離乳するまでの体内蓄積量を、他の実験群で得られた生後各日のマウス哺乳児灰分重量にて除し、灰分重量あたりの $^{85}\text{Sr}\%$ として比放射能を表わし、それらの値を各群について比較することを試みた。

さらに、 ^{85}Sr 汚染マウスより生まれ、その汚染マウスより出る母乳を与えられた哺乳児における ^{85}Sr

体内蓄積量、非汚染マウスより生まれ、生後ただちに ^{85}Sr 汚染マウスにつけられ、汚染母乳を与えられたときの哺乳児体内蓄積量、および汚染マウスより生まれ、生後ただちに非汚染マウスにつけられたときの体内残留量の変化を、生後各日について求めるとともに、それぞれの場合について比放射能の値を算出し、比較検討した。

また、離乳するまでに哺乳児体内に蓄積した ^{85}Sr が、離乳後いかなる体内残留率を示すかということについても検討を加えた。

実験方法

実験には、CF # 1 雌マウスを使用した。 ^{85}Sr 汚染母体より生まれ、かつその母乳を飲むことにより増加して行く ^{85}Sr については、前報のデータを一部使用した。放射能の測定および ^{85}Sr の投与法は、前報と全く同じである。すなわち、 ^{85}Sr は生理食塩液にて $4\mu\text{Ci/ml}$ とし、この 0.5 ml ($2\mu\text{Ci}$) を腹腔内に 1 回投与した。 ^{85}Sr 投与マウスは、投与後 5~6 週にかけて交配を行ない、同時に非投与マウスも交配して、 ^{85}Sr 投与マウスが分娩する同日に、非投与マウスも分娩するよう配慮した。

^{85}Sr 投与マウスは、投与後 60 日目に分娩した、分娩後はできるだけ速やかにその児の放射能を測定してから、1 腹の児の半数にあたる 5 匹を ^{85}Sr 非投与継母マウスにつけ、非投与マウスより生まれた児 5 匹を ^{85}Sr 投与母マウスにつけて、それぞれ哺乳させた。哺乳後は適当な時間間隔で、哺乳児中に移行する ^{85}Sr 量を測定した。

灰分重量については、他の実験群で得られた生後各日の哺乳児を磁製のつぼに入れ、赤外線下で充分乾燥させてから、電気炉に入れて $500\sim 550^\circ\text{C}$ 、10 時間以上の加熱を行ない、灰化した。灰化後は、る

つばともデシケーター中に保存し、恒量に達してから秤量を行なって、灰分重量を測定した。

実験結果

1. 哺乳児における比放射能の変化

哺乳児の灰分重量は、4~6匹の平均値であり、生後における増加の傾向は、Fig. 1に示した。これらの値を用いて、前報の生後各日における ^{85}Sr 蓄積量を除して求めた灰分 mg あたりの ^{85}Sr 蓄積量が、Table 1 および Fig. 2 である。

これらの結果より、灰分 mg あたりの ^{85}Sr 蓄積

Table 1. Specific Activities of ^{85}Sr in Mouse Offspring

Days after birth	Group I	Group II	Group III
0	0.0030	0.0023	0.0016
3	0.0023	0.0017	0.0013
5	0.0024	0.0018	0.0013
7	0.0024	0.0020	0.0013
14	0.0026	0.0022	0.0016
21	0.0016	0.0014	0.0012

Each value represents the mean per cent of dose per mean mg ash-weight.

Fig. 1. Increase of Ash Weight of Offspring after Birth

Fig. 2. Specific Activities of ^{85}Sr in Mouse Offspring after Nursing

量で表わされた比放射能の値は、生まれた直後で、いずれの群も高い値を示している。しかし、生後3日目にはやや減少して、その後は7日ごろまで、値に大きな変化はない。14日目でやや高い値を示すが、離乳する生後21日目では、ふたたび値は低くなった。各群において、この増減のパターンは非常によく似ている。また、 ^{85}Sr の投与と分娩の時間的な間隔が短くなるほど、哺乳児中の比放射能は、全体的に高くなる傾向が認められた。生まれた直後の値を第I群と第III群について比較してみると、第I群では灰分あたり0.0016%であるのに対し、第I群では0.0030%で、後者がほぼ倍に近い比放射能値を示した。

2. 非汚染マウスより生まれた児を、汚染継母マウスにつけたときの ^{85}Sr 蓄積量の変化

^{85}Sr 投与マウスおよび非投与マウスを同日に交配し、同日に分娩された児を、それぞれ半数ずつ交換し、とくに非汚染マウスより生まれ、 ^{85}Sr 汚染マウスの母乳を飲んだ哺乳児における ^{85}Sr 蓄積量を求めた。

^{85}Sr 投与マウスは、 ^{85}Sr を投与したのち、60日目に分娩した。汚染母体より生まれた児は、生後汚染母体より出る乳を飲むことにより、 ^{85}Sr の体内蓄積量は増加するが、その増加の傾向は、前報の結果と同様である(Fig. 3)。しかし非汚染マウスより生まれ、 ^{85}Sr 汚染マウスにつけられた児では、生後3日目より急速に蓄積量が増加して、汚染マウスより生まれた哺乳児の値に接近し、かつ生後5日以降に

Fig. 3. Increase of ^{85}Sr in Offspring Born from an Intact Mother and Nursed by an ^{85}Sr -Contaminated Mother

—●— Offspring born from an ^{85}Sr -contaminated mother and nursed by the same mother.
—○— Offspring born from an intact mother and nursed by an ^{85}Sr -contaminated foster-mother.

みられる体内蓄積量の増加のパターンは、 ^{85}Sr 汚染マウスより生まれた児におけるパターンとかなり類似していた (Fig. 3).

Table 2 は、 ^{85}Sr 投与後 60 日目に分娩したマウスの児が、在胎中にとりこんだ ^{85}Sr 量と、生後母乳を飲むことにより体内に蓄積した ^{85}Sr の増加を示したものである。これら哺乳児中に蓄積した値は、Fig. 3. に黒丸で示した。

Table 2. Increase of ^{85}Sr in Sucklings and Cumulative Amount Derived from Mother's Milk

Days after birth	Cumulative % of dose $\pm$ S.D.	Cumulative amount derived from mother's milk	
0	0.045 $\pm$ 0.001	*	**
3	0.060 $\pm$ 0.002	0.015	0.016
5	0.088 $\pm$ 0.002	0.043	0.044
7	0.107 $\pm$ 0.002	0.062	0.063
14	0.188 $\pm$ 0.012	0.143	0.147
21	0.214 $\pm$ 0.014	0.169	0.176

The ^{85}Sr injection-parturition interval was 60 days.

* The difference between the total amount of each day and the amount at birth.

** The difference between the total amount of each day and the placentally-transmitted amount after nursing, in which the decrease after birth shown in Fig. 5 was taken into account.

Table 2 の数値のうち、* 印の欄は、在胎中にとりこまれた ^{85}Sr が、生後減少するという考慮をせず、生後各日の総蓄積量と、生後 0 日目の値の差をとり、これを母乳に由来した ^{85}Sr 量として表示した値である。* 印の欄の数値は、生後 0 日目の値、すなわち在胎中に胎盤を経てとりこまれた値が、前報において指摘したように、離乳するときまでに、指数函数的に減少し、体内残留量は、生まれた時の値に比較して 20% 減少するという考慮をし、その減少率を乗じた値と、生後各日の総蓄積量との差をとって、母乳由来の ^{85}Sr 蓄積量を算出した値である。

非汚染マウスより生まれ、汚染マウスにつけられた哺乳児では、その体内に蓄積する ^{85}Sr が、すべて ^{85}Sr で汚染している母体から出る乳に由来している。その量的な増加は、Table 3 に示したが、これらの値は、Table 2 の * 印の欄に示した数値と、非常によく一致した。

さらに、非汚染マウスより生まれ、汚染継母マウスにつけられたときの比放射能、および汚染マウス

Table 3. Cumulative Per Cent of Dose of ^{85}Sr in Sucklings Which Were Intact at Birth

Days after birth	Cumulative % of dose $\pm$ S.D.
0	—
3	0.017 $\pm$ 0.001
5	0.050 $\pm$ 0.001
7	0.068 $\pm$ 0.001
14	0.148 $\pm$ 0.003
27	0.175 $\pm$ 0.002

より生まれ、生後非汚染マウスにつけられたときの比放射能について検討した。

^{85}Sr を投与したのち、60 日目に生まれ、その母乳を飲んだマウス哺乳児の比放射能は、Fig. 2 に示した第 III 群のマウス哺乳児と、その増減のパターンがよく一致しており、生まれた直後で最も高い値を示した (Fig. 4).

非汚染母体より生まれ、 ^{85}Sr 汚染母体につけられた児では、母乳を飲みはじめると、生後 3 日から 5 日にかけて急速に比放射能の値が増加し、5 日から 14 日にかけては、やや増加の傾向は遅くなるが、依然として増加し、離乳するときに至って、ようやく減少の傾向が認められた (Fig. 4).

これらに比較して、 ^{85}Sr 既往汚染母体より生まれ、生後ただちに非汚染継母マウスにつけられた児では、体内に保有していた ^{85}Sr が生後減少すると同時に、骨灰分重量が増加してくることがあいまって、比放射能の値は減少の一途をたどり、生後 21 日目では、生まれた直後における比放射能の値の 1/10 以下となった (Fig. 4).

Fig. 4. Change of Specific Activities in Mouse Offspring after Nursing

- Offspring born from an ^{85}Sr -contaminated mother and nursed by the same mother.
- Offspring born from an ^{85}Sr -contaminated mother and nursed by an intact foster-mother.
- Offspring born from an intact mother and nursed by an ^{85}Sr -contaminated mother.

3. ^{85}Sr の体内残留率

在胎中に胎盤を経て胎児中に蓄積した ^{85}Sr は、生後非汚染母マウスの母乳を与えることによって、その体内に蓄積していた ^{85}Sr は、指数函数的に一相性の減少傾向を示した。

Fig. 5. Whole-Body Retention of ^{85}Sr in Suckling and Weanling Mice

A: Retention of placentally-transferred ^{85}Sr after birth in suckling mice.

B: Retention of placentally- and milk-transferred ^{85}Sr after weaning.

ゆえに生後における体内残留率曲線は、次の指数関数によって表現することができる。

すなわち

$$R(t) = A \exp\left(-\frac{0.693}{T_{1/2}} \times t\right)$$

$R(t)$: 生後 t 日目における体内残留率（生まれたときに、胎盤を経てもらいうけてきた量を 100 とし、その値に対する百分率で示す）

A: 100 (%), 生後 0 日目の体内残留量

$T_{1/2}$: 生物学的半減期 (日)

t : 生後日数

在胎中にとりこまれた ^{85}Sr の生後 t 日目における体内残留率は、生物学的半減期が 65 日であるので (Fig. 5, A), 次のように表現される。

$$R(t) = 100 \exp\left(-\frac{0.693}{65} \times t\right)$$

同じように、 ^{85}Sr 汚染マウスより生まれ、生後その母乳を吸飲した児の、離乳したときにおける体内蓄積量を 100 とすると、その後の体内残留率曲線は、Fig. 6 のようになる。片対数グラフ上におけるこの直線性が、離乳後 21 日を経たのちも保たれるとすると、生物学的半減期は、Fig. 5 の B より、50 日という値が求められ、離乳後の体内残留率曲線は、次のように表わされる。

$$R(t) = 100 \exp\left(-\frac{0.693}{50} \times t\right)$$

Fig. 6. Decreasing Pattern of ^{85}Sr Whole-Body Retention in Young Mice after Weaning

Each point shows the mean per cent to the total ^{85}Sr which was accumulated in sucklings until weaning.

考 察

^{85}Sr は生体内に摂取されると、主として骨組織にとりこまれる。このことは、PECHER⁷⁾ によって確認された。それ以後、多くの研究者によって、骨中における ^{85}Sr の動向に関する研究がなされてきた^{1,3,4,9)}。

^{85}Sr の中で、 ^{90}Sr は、物理学的半減期が長く、かつ放出するエネルギーの高いことなどから、長期間、骨中にあると、骨腫瘍の誘発されることが、実験的に確かめられている²⁾。

とくに幼若動物においては、骨形成が盛んであるため、摂取された ^{85}Sr の体内残留率は、成熟動物に比較して、高い値を示すことが報告されている⁸⁾。著者らも、同様の成績を得ている。すなわち、離乳児マウスと成熟マウスに、 ^{85}Sr を腹腔内に 1 回投与し、その体内残留率を追跡すると、Fig. 7 のようになり、幼若マウスのほうが体内残留率は高くなる。

Fig. 7. Whole-Body Retention of ^{85}Sr in Young and Adult Mice after Intra peritoneal Administration

○ Age at administration: 21 days.

● Age at administration: 63 days.

このことは、幼若動物に ^{85}Sr が摂取された場合、成熟動物よりも危険性が高まるのではないかと推察さ

れる一つの根拠を示しているものと考えられる。

在胎中における胎児への ^{85}Sr 蓄積は、前報においても指摘したように、親マウスに ^{85}Sr が投与されてから、分娩するまでの時間的な間隔が短くなるほど、多くなる傾向が認められ、また比放射能の値も高くなる傾向がある。このことは、母体が ^{85}Sr で汚染もてから、妊娠、分娩するまでの時間間隔が短いものほど、在胎中における児への移行量は多くなり、放射線による影響をより強く受けることを示唆しているものと考えられる。

^{85}Sr 既往汚染マウスより生まれ、その母乳を吸飲している哺乳児では、灰分重量が増加しても、母乳由来の ^{85}Sr の増加率も、ほぼそれと同程度であるため、離乳するときまで、比放射能の値が著明に減少することは望めない。

また、非汚染マウスより生まれ、生後ただちに ^{85}Sr で汚染している母乳を与えると、比放射能の値は急速に高くなり、その ^{85}Sr 汚染マウスより生まれた児の値に接近するため、この場合も、離乳するまでは、比放射能の低下は望み得ない。松岡ら⁵⁾のラットによる乳汚染に関する実験でも示されているように、授乳中の親ラットに ^{85}Sr を投与すると、児の比放射能が急速に高くなり、放射能による影響を強く受けるであろうということが指摘されている。

これらの結果に比較して、 ^{85}Sr 既往汚染母体より生まれた場合でも、生後ただちに非汚染の母乳を与えられた児では、在胎中に蓄積した ^{85}Sr 量の減少がわずかであっても、灰分重量が著しく増加するため、比放射能の値は急速に減少し、生後 21 日目では、その値が生まれたときの 1/10 以下にまで減少する。この実験結果より推察されることは、たとえ ^{85}Sr で汚染している母体から生まれても、生後その汚染母体より出る母乳、または ^{85}Sr で汚染している乳を与えなければ、在胎中に児の体内に蓄積した ^{85}Sr は、骨灰分の増加によって、骨中の濃度が急速に減少して行き、児が放射能によって受ける危険は、かなり軽減されるものと予想される。

さらに、 ^{85}Sr 既往汚染マウスより生まれ、離乳するまでに母親を通して哺乳児中に蓄積した ^{85}Sr が、離乳後いかなる減少傾向を示すかを検討した。離乳するときまでに、体内に蓄積した ^{85}Sr の量を 100 とし、その減少傾向を示したのが、Fig. 6 および Fig. 5 の B である。この体内残留率曲線の減少は、Fig. 6 から明らかなように、指数函数的に一相性の減

少傾向を示す。このことは、哺乳児体内に、主として母乳を介してとりこまれた ^{85}Sr は、離乳後一定の減少率で減少して行くことを示している。この片対数グラフ上における直線性が、離乳をしたのち、さらに 3 週間を経ても保たれているとすると、その生物学的半減期は、Fig. 5 の B より、50 日という値が得られる。この生物学的半減期を用いて、離乳後における体内残留率曲線を、指数函数により表現した。

同様なことを、在胎中にとりこまれた ^{85}Sr についても検討した。この在胎中にとりこまれた ^{85}Sr は、生後 ^{85}Sr で汚染していない乳を与えることによって、体内の保有量が減少し、生後 21 日目には、80% の残留量を示すことを前報においても指摘した。またこの体内残留率曲線も、指数函数的に一相性の減少傾向を示す。このように在胎中にとりこまれた ^{85}Sr が、生後、指数函数的に減少するというもののさらに間接的な裏付けとして、Table 2 の ** 印欄の値と、Table 3 の値が非常によく一致したことがあげられる。

なお、片対数グラフ上における体内残留率曲線の直線性が、生後 21 日を経ても保たれるとすると、生物学的半減期は 65 日となる。この値を用いて、在胎中にとりこまれた ^{85}Sr の生後における体内残留率曲線を、指数函数によって表現した。

要 約

1. ^{85}Sr 既往汚染マウスより生まれた児について、灰分重量に対する ^{85}Sr の蓄積量として表わされた放射能の値を算出した。

^{85}Sr の投与と分娩の時間的な間隔が短くなるほど、生まれた直後の児における比放射能の値は高くなった。

2. ^{85}Sr 既往汚染マウスより生まれ、その母乳を飲んだ児では、生まれた直後で、最も高い比放射能の値が得られた。さらに、 ^{85}Sr で汚染されている母乳を飲むことにより、比放射能の値は、哺乳期間中、著明な減少が認められなかった。

3. 非汚染マウスより生まれ、 ^{85}Sr 汚染母マウスにつけられた児では、哺乳を開始すると、急速に比放射能の値は高くなり、 ^{85}Sr 汚染マウスより生まれた児の値に接近した。

4. 在胎中に ^{85}Sr が胎盤を経てとりこまれた場合、生後、 ^{85}Sr で汚染されていない乳を与えること

によって、比放射能の値は著明に減少し、生後 21 日目では、生まれたときの値の 1/10 以下となった。

5. 離乳するまでに児の体内に蓄積した ^{85}Sr は、離乳後、指数函数的に一相性の減少傾向を示した。

6. 以上の結果より、 ^{85}Sr 汚染母体から生まれ、かつその母乳を吸飲している哺乳児、または非汚染母体から生まれたのち、 ^{85}Sr で汚染している乳を与えられた場合では、比放射能の減少は、哺乳期間中望めない。このことから、哺乳児の母乳中 ^{85}Sr による汚染は、胎児の汚染とともに、重要視されねばならぬ問題であると考えられる。

文 献

- 1) ALEXANDER, G. V., NUSBAUM, R. E., and MACDONALD, N. S. (1956): *J. biol. Chem.*, **218**, 911~919.
- 2) FINKEL, M. P., BERGSTRAND, P. J., and BISKIS, B. O. (1960): *Radiology*, **74**, 458~

467.

- 3) JOWSEY, J., RAYNER, B., TUTT, M., and VAUGHAN, J. (1953): *Brit. J. exp. Path.*, **34**, 384~391.
- 4) LENGEMANN, F. W. (1957): *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, **94**, 64~66.
- 5) 松岡・榎本・大久保 (1962): 日本獣医学雑誌, **24**, 201~214.
- 6) 松坂・池田・大久保 (1966): 日本獣医学雑誌, **28**, 315~320.
- 7) PECHER, C. (1941): *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, **46**, 86~91.
- 8) SPECKMAN, T., and NORRIS, W. P. (1964): *Radiat. Res.*, **23**, 461~474.
- 9) WASSERMAN, R. H., COMAR, C. L., and PAPADOPOULOU, D. (1957): *Science*, **126**, 1180~1182.

TRANSFER OF ^{85}Sr THROUGH PLACENTA AND MOTHER'S MILK II CHANGES OF SPECIFIC ACTIVITIES IN SUCKLING MICE

Naonori MATSUSAKA, Miyoshi IKEDA and Yoshio OHKUBO

*Department of Veterinary Pharmacology, Faculty of Agriculture,
University of Tokyo, Tokyo*

(Received for Publication August, 15, 1966)

In suckling mice which were born from an ^{85}Sr -contaminated mother and nursed by her breast milk, the accumulation of ^{85}Sr increased rapidly after birth.

Taking the growth process of suckling mice into consideration, the specific activities were expressed as per cent of dose per mg ash in order to provide more exact descriptions on the changes of ^{85}Sr concentration in the suckling mice.

During the nursing period, suckling mice showed no significant decrease in specific activities when they were born from an ^{85}Sr -contaminated mother and nursed by her breast milk, or when they were born from an intact mother and nursed by an ^{85}Sr -contaminated foster-mother. In sucklings which were born from an ^{85}Sr -contaminated mother and nursed by an intact foster-mother soon after birth, a significant decrease in specific activities was observed, and the value at weaning was much less than 10% of the value at birth.

It should be mentioned, therefore, that the contamination of sucklings with the radioactive strontium in mother's milk is one of the important problems, like the contamination of fetuses during gestation through the placenta.