

|   |   |
|---|---|
| 番号  | 影響 010  |
| 大項目   | 発がん   |
| 中項目   | 内部被ばく   |
| 小項目   | プルトニウム  |
| タイトル  | クエン酸プルトニウム注射投与マウスにおける骨肉腫誘発に関する<br>実験的研究<br>Osteosarcoma induction in mice after injection of soluble<br>plutonium citrate |
| キーワード   | プルトニウム、クエン酸塩、内部被ばく、マウス、骨肉腫、リンパ腫、<br>線量効果、生物学的効果比  |
| 概要  |   |
| <p>体内に入り、血液に移行した核燃料物質プルトニウム(Pu-239)による発がんのリスクを実証的に評価する目的で、自然発生及び放射線誘発腫瘍の種類や発生率が異なる3系統のマウスに、クエン酸塩の形で注射投与して生涯飼育し、生存時間、骨肉腫等腫瘍の発生率等を調べた。その結果、全ての系統で、500 Bq以上を投与すると、生理食塩水のみを投与した対照群に比べて、生存時間の有意な減少が認められ、多くが骨腫瘍(骨肉腫)の早期発生によるものであった。骨肉腫は、いずれの系統でも、平均骨線量が0.6 Gy(投与量100 Bq)から4 Gy(1000 Bq投与)までの線量域で増加し、対照群(発生率ゼロ)に比べて、有意な発生率(13~63%)を示した。また、平均骨線量が15~17 Gy(投与量5000 Bq)以上から、対照群とはタイプの異なるB前駆細胞リンパ腫が早期に発生したが、骨髄性白血病は認められなかった。</p>   |   |
| 詳細  |   |
| <p>溶解度の高い核燃料物質プルトニウム(Pu-239)は、体内に摂取された時に、血液に移行して最終的に骨内膜や骨梁骨に沈着・分布後、放出されるアルファ粒子によって骨芽細胞や造血幹細胞が照射された結果、骨腫瘍やリンパ・造血系腫瘍が誘発されると考えられている。これらの腫瘍の発生リスクを動物実験により実証的に評価するために、自然発生性及び放射線誘発性の腫瘍の種類や発生率が異なる3系統(C3H/HeN, C57BL/6J及びその雑種 B6C3F1)のメスマウスを用いて、生理食塩水で希釈したクエン酸プルトニウム水溶液(pH 6.8~7.2)を、1匹あたり100, 500, 1000, 5000及び10000 Bq宛それぞれ腹腔内に注射投与し、生理食塩水のみを投与した対照群とともに生涯飼育した。全ての個体(対照群3系統計180匹、Pu-239投与群3系統各5グループ計467匹)を死亡後病理解剖し、発生腫瘍を含む全ての臓器の病理組織学的検索により、死因及び骨肉腫等腫瘍の発生率を解析した。また、各用量のプルトニウムを注射したマウスの骨格に沈着した放射能を灰化試料の液体シンチレーション計測により経時的に測定して得た滞留率曲線を使って骨への吸収線量(平均骨線量)を計算した。その結果、以下のことが明らかにされた。</p> |   |

- 1) 3系統のマウス全てにおいて、500 Bq 以上を投与すると、対照群に比べて有意な生存日数の減少が認められ、その多くが骨腫瘍の早期発生によるものであった。
- 2) これらの骨腫瘍の大部分は悪性の骨肉腫で、対照群での発生率は全ての系統でゼロであったが、投与量が 100 Bq(平均骨線量が 0.63~0.68 Gy)から、1000 Bq(平均骨線量 4.08~4.42 Gy)までの用量(線量)域で、ほぼ直線的に増加し、最大値は系統により異なるが、いずれも有意の発生率(13%~63%)を示した。
- 3) 骨腫瘍の他、5,000 Bq 以上(平均骨線量 15~17 Gy)を投与した全ての系統マウスで、リンパ性腫瘍の早期発生が認められた。この多くが B 前駆細胞型の悪性リンパ腫で、対照群で発生する胸腺リンパ腫(T リンパ芽球性リンパ腫)とは、表面マーカー等タイプが異なるものであった。
- 4) その他の腫瘍は、肝臓、肺、卵巣あるいは皮膚等に認められたが、投与量(線量)が増加すると減少し、骨肉腫発生との競合と考えられた。また、全ての系統で、対照・投与群ともに、骨髄性白血病は認められなかった。

上記実験で得られた、各系統マウスで有意な骨肉腫発生率の認められる骨線量(630~680 mGy)での過剰発生率を計算すると、対照群の発生率がゼロなので、13%~26%となる。これから低線量域でも直線的線量効果関係があると仮定して、低線量 100mGy 当たりのプルトニウムによる骨肉腫の過剰発生率を計算すると、約 1.6~4.1%と推定される。

図表

表1. クエン酸プルトニウム注射投与マウスの腫瘍誘発

| 実験群       | 動物数 | 投与量<br>(Bq) | 骨線量*<br>(Gy) | 生存時間*<br>(日) | 腫瘍発生数(%)  |            |           |
|-----------|-----|-------------|--------------|--------------|-----------|------------|-----------|
|           |     |             |              |              | 骨腫瘍       | リンパ性<br>腫瘍 | その他       |
| C3H 対照群   | 60  | 0           | 0            | 763±136      | 0 (0)     | 10 (16.7)  | 33 (55.0) |
| Pu 群 1    | 30  | 100         | 0.68±0.04    | 808±81       | 4 (13.3)  | 0 (0)      | 11 (36.7) |
| Pu 群 2    | 30  | 500         | 2.71±0.35    | 592±105      | 19 (63.3) | 0 (0)      | 3 (10.0)  |
| Pu 群 3    | 30  | 1000        | 4.42±0.57    | 454±72       | 14 (46.7) | 0 (0)      | 0 (0)     |
| Pu 群 4    | 32  | 5000        | 16.3±2.2     | 314±50       | 15 (46.9) | 2 (6.2)    | 0 (0)     |
| Pu 群 5    | 30  | 10000       | 32.2±5.8     | 309±67       | 8 (26.7)  | 3 (10.0)   | 0 (0)     |
| C57BL 対照群 | 60  | 0           | 0            | 675±183      | 0 (0)     | 20 (33.3)  | 11 (18.3) |
| Pu 群 1    | 30  | 100         | 0.63±0.06    | 727±100      | 3 (10.0)  | 8 (26.7)   | 6 (20.0)  |
| Pu 群 2    | 31  | 500         | 2.66±0.43    | 580±117      | 7 (22.6)  | 8 (25.8)   | 2 (6.5)   |
| Pu 群 3    | 32  | 1000        | 4.08±0.67    | 412±84       | 16 (50.0) | 2 (6.2)    | 0 (0)     |
| Pu 群 4    | 31  | 5000        | 17.4±3.5     | 343±87       | 12 (38.7) | 3 (9.7)    | 0 (0)     |
| Pu 群 5    | 30  | 10000       | 41.9±5.5     | 326±68       | 4 (13.3)  | 4 (13.3)   | 0 (0)     |
| BC3F1 対照群 | 60  | 0           | 0            | 746±162      | 0 (0)     | 21 (35.0)  | 32 (53.3) |
| Pu 群 1    | 31  | 100         | 0.63±0.06    | 730±107      | 8 (25.8)  | 7 (22.6)   | 7 (22.6)  |
| Pu 群 2    | 33  | 500         | 2.62±0.37    | 567±115      | 17 (51.5) | 5 (15.1)   | 2 (6.1)   |
| Pu 群 3    | 33  | 1000        | 4.38±0.50    | 449±64       | 12 (36.4) | 2 (6.1)    | 0 (0)     |
| Pu 群 4    | 32  | 5000        | 15.4±3.2     | 325±118      | 10 (31.3) | 2 (6.2)    | 0 (0)     |
| Pu 群 5    | 32  | 10000       | 41.5±7.9     | 322±95       | 11 (34.4) | 4 (12.5)   | 0 (0)     |

(プルトニウム内部被ばく研究報告書 NIRS-R-53 (2006) より)

## 文献

1. Oghiso, Y. and Yamada, Y. Carcinogenesis in mice after injection of soluble plutonium citrate. *Radiat. Res.* **152**, S27-S30, 1999.
2. Oghiso, Y. and Yamada, Y. Strain differences in carcinogenic and hematopoietic responses of mice after injection of plutonium citrate. *Radiat. Res.* **154**, 447-454, 2000.
3. Oghiso, Y. and Yamada, Y. The specific induction of osteosarcomas in different mouse strains after injections of  $^{239}\text{Pu}$  citrate. *J. Radiat. Res.* **44**, 125-132, 2003.
4. Oghiso, Y. and Yamada, Y. Pre-B-cell lymphomas in mice following injection of  $^{239}\text{Pu}$  citrate: Comparison with MNU-induced T-lymphoblastic lymphomas. *J. Toxicol. Pathol.* **16**, 93-102, 2003.
5. プルトニウム内部被ばく研究報告書、平成 18 年(2006)  
NIRS-R-53 ISBN 4-938987-32-5 pp19-21