

7. 体内動態

(1) 吸収

ヒト及び動物における消化管からのウランの吸収は、ウラン化合物の溶解度に大きく依存する (Berlin and Rudell 1986)。経口摂取されたウランで最大の吸収率を示すものは、硝酸ウラニル六水和物、六フッ化ウラン及びフッ化ウラニルで、これらと比較すると四酸化ウラン及び三酸化ウランは約 1/2、四塩化ウラン、八酸化三ウラン及び四フッ化ウランは 1~2 桁低い (ICRP 1995)。

SD ラット及び New Zealand White (NZW) ウサギに自由に飼料を摂取させ、最高濃度 600 ppm の硝酸ウラニル六水和物を最長 91 日間飲水投与した試験では、吸収率は 0.06% であった (Tracy et al. 1992)。0.05~0.5% の可溶性ウラン化合物 (フッ化ウラニル又は 0.5~2% の硝酸ウラニル) 含有混餌の投与によるラット 2 年間試験では、消化管吸収率は 0.038~0.078% であった。

ウラン化合物の吸収率に影響を与える要因として、年齢、絶食、鉄栄養等がある。絶食させ、Fe (III) イオン又はキンヒドロンのような弱い酸化剤とウランの同時投与によって SD 雌ラットのウラン (VI) 消化管吸収率は増加した (Sullivan et al. 1986)。絶食 Wistar ラットの雄に飲水投与した場合の硝酸ウラニルの消化管吸収率は、投与量に伴って増加し、0.03 mg U/kg 体重の硝酸ウラニル投与量では吸収率 0.06%、45 mg U/kg 体重の場合では吸収率 2.8% であった (La Touche et al. 1987)。²³³U-硝酸ウラニル六水和物を胃管によって投与した SD 雌ラットにおける消化管吸収率は、鉄欠乏ラットにおいては 3.4 倍 (Sullivan and Ruemmler 1988)、絶食ラットにおいては 2 倍 (Sullivan et al. 1986) 増加し、新生児においては成獣に比べて 3.6 倍に増加した。ヒヒ成獣 (通常餌) における吸収率は 0.5% であるが、絶食ヒヒにおいては平均 4.5% であった (Bhattacharyya et al. 1989)。雄 B6CF₁/ANL マウスにおいても、通常餌での吸収率は 0.069%、24 時間絶食後の吸収率は 0.80% と、ヒヒの結果と整合性が取れていた (Bhattacharyya et al. 1989)。

ラット及びブタの新生児において、消化管吸収率の上昇が認められた (ICRP 1995)。硝酸ウラニルを投与した 2 日齢ラットにおける吸収率は 1~7% であり、成熟ラットより 2 桁高かった (ATSDR 1999、ICRP 1995、EFSA 2009、Sullivan and Gorham 1980)。

ヒトの研究では、経口摂取したウランの吸収率の報告値は一貫して 5~6% 以下である。硝酸ウラニル六水和物を添加した清涼飲料水 (10.8 mgU) を経口摂取した男性 4 名における吸収率は 0.5~5% (Hursh et al. 1969)、ウラン高含有の飲料水を摂取した 12 名においては 0.25~4% 未満 (Wrenn et al. 1989)、その他の飲料水試験においては 0.5~5% であった。50 名のカナダ人を対象に、3 日間の陰膳調査を行い、食物及び飲料水からのウラン摂取量と尿中排泄量を基に求めた消化管吸収率は、中央値 0.9% (0.1~7.5%) であった (Zamora et al. 2002、2003)。同様な結果が、食事バランス研究においても得られている (Leggett and Harrison 1995、Spencer et al. 1990、Wrenn et al. 1989)。

Zamora ら (2002) がまとめた、ヒトを対象としたウランの消化管吸収率に関する報告のなかで、平均値又は代表値が与えられている 8 つの報告のデータの幾何平均をとると、1.0% (0.4~2.4%) となる。また、ICRP によるヒトデータのレビューでは、ヒト食事中

におけるウラン動態のモデルにおいて、可溶性化合物の吸収率として0.02 (2%)、不溶性化合物の吸収率として0.002 (0.2%) を用いるべきであるとされている (ATSDR 1999)。

ヒトにおけるウランの消化管吸収率に影響を与える要因として年齢などが知られている。1歳未満の乳児の消化管吸収率は4%という推定結果がある (ICRP 1995)。5歳以上のヒト被験者を対象としたデータによると、消化管吸収は年齢によって大きく変わることはないとされている (Legget and Harrison 1995)。ヒト被験者におけるウラン吸収率は、性別、年齢 (13歳以上)、曝露期間、一日当たりの総ウラン摂取量 (0.3~570 µg/日) 又は食物及び水からの摂取の割合に影響されなかった (Zamora et al. 2002, 2003)。その他、フィンランド南部の134世帯205名 (飲料水を介したウラン摂取量 0.03~2,775 µg/日) における研究では、ウランの吸収率に関して、性別による統計学的有意差はなかったものの、60歳未満の被験者群の吸収率は60歳以上群より高く、100 µg/日未満の低曝露群は100 µg/日以上の高曝露群より高かった (Karpas et al. 2005)。

表 VI-6 溶解性ウラン化合物の吸収率

| 動物種 | 通常/絶食 | ウラン化合物 | 摂取量 mg/kg | 消化管吸収率 % |
|-------|-------|----------|-----------|-----------------|
| マウス | 通常 | 硝酸塩 | 0.8-800 | ~0.1 |
| | 通常 | 重炭酸塩 | 0.003 | 0.07 |
| | 絶食 | 硝酸 | 0.003 | 0.8 |
| ラット | 通常 | 硝酸 | 0.3 | <0.35 |
| | 通常 | 硝酸、フッ化物 | 20-1000 | 0.02-0.08 |
| | 通常 | 硝酸 | 0.002-5 | 0.04-0.09 |
| | 通常 | 硝酸 | 20-110 | 0.04-0.06 |
| | 絶食 | 硝酸 | 0.1 | 0.17 |
| | 絶食 | 硝酸 | 0.03-45 | 0.6-2.8 |
| ウサギ | 通常 | 硝酸 | 0.3-40 | 0.06 |
| ハムスター | 通常 | 硝酸 | 0.6 | 0.8 |
| 犬 | 通常 | 硝酸 | 0.007、0.7 | 0.3-1.2、0.4-1.5 |
| | 通常 | フッ化物 | 0.007、0.7 | 0.4-1.5、0.8-2.3 |
| ヒヒ | 通常 | 重炭酸塩 | 0.003 | 0.5 |
| | 絶食 | 重炭酸塩 | 0.001 | 4.5 |
| ヒト | 通常 | 硝酸塩、天然など | さまざま | 1.0 |

Leggett & Harrison (1995) の原表を加工して作成。

(2) 分布

Wistar ラットでは、経口投与した硝酸ウラニルは消化管から迅速に血流に入り、腎臓と骨に蓄積し、肝臓からはほとんど検出されない (La Touche et al. 1987)。腎臓と骨への蓄積は投与後 2~48 時間後にピークに達する。蓄積がピークに達するまでの時間は投与量が多いほど早い。その後、腎臓や骨から迅速に消失する (La Touche et al. 1987)。生後 1 日目にウランに曝露したブタでは、曝露後 1 週間以内に骨格に、投与量の 30% が蓄積した (Leggett and Harrison 1995)。腎臓においては近位尿細管中のタンパク質、リン脂質及び錯体を形成して蓄積するのに対し、骨においてはヒドロキシアパタイトのカルシウムが UO_2^{2+} によって置換される (Moss 1985、EFSA 2009 に引用)。

成獣となってから継続的な飲水を通じて硝酸ウラニル 40 mg/L (2.0~2.9 mg U/kg 体重/日) に曝露した雄 SD ラット 35 匹を対象に、各種組織中のウラン濃度を様々な時点 (32、95、186、312、368 及び 570 日) で測定した (Paquet et al. 2006)。ウランは、ほとんどの臓器に分布し、最高濃度についてのレベル及び時期は臓器によって異なった。連続曝露 1~3 か月における最高濃度は大腸でみられた約 2,200 ng/g であり、全腸管では約 1,200 ng/g であった。次いで、歯 (約 650 ng/g)、腎臓 (1 か月で 220 ng/g 及び 3 か月で 97 ng/g)、大腿骨 (25~65 ng/g) 及び肝臓 (0.12~2.1 ng/g) の順で濃度が高かった。10 か月目までにウラン濃度は大腸で 3,900 ng/g、肝臓で 27 ng/g にまで上昇し、一方で、歯と腎臓においてはそれぞれ 450 と 60 ng/g まで減少した。19 か月間の曝露後、ウラン濃度は、大腸で 5,500 ng/g、全腸管で 2,100 ng/g、歯で 750 ng/g、腎臓で 300 ng/g 及び大腿骨で 100 ng/g であった。ウランは脳にも分布が認められ、視床及び海馬で濃度が高かった (54 及び 30 ng/g)。なお、ウランは SD ラットの血液-脳関門を通過し、脳実質に蓄積するとの報告があり (Pellmar et al. 1999、Lemercier et al. 2003)、雄 SD ラットの筋肉に劣化ウランペーペーストを埋め込んだ試験では、3 か月後に大脳皮質、中脳、小脳、線条体及び脳幹、6 か月後に大脳皮質、中脳及び小脳に蓄積が認められた (Fitsanakis et al. 2006)。

ヒト血漿中では、非拡散性ウラニル-アルブミン錯体が形成され、拡散性のイオン性炭酸水素ウラニル錯体 ($UO_2HCO_3^+$) と平衡を保っている。ウラニル化合物は、リン酸基、カルボキシル基及び水酸基との親和性が高いため、タンパク質及びヌクレオチドと容易に結合し安定な錯体を形成する (Moss 1985)。ウランのヒトにおける体内負荷量は約 90 μ g であり、このうち 66% が骨格、16% が肝臓、8% が腎臓、10% がその他の組織に存在すると推定される (ICRP 1979、1995、1996a)。

動物においてウランは、経胎盤投与後に胎盤を通過し胎児組織中に入る (WHO 2001) が、ヒト新生児におけるウラン取込みに関する直接の情報はない。ヒトでも動物でも、母乳中のウラン分布に関する情報はない。妊娠及び授乳中に母体の骨に蓄積されたウランが (カルシウムや鉛のように) 動員されるかどうかはわかっていない。

(3) 代謝・排泄

体液中では四価ウランは六価に酸化されやすく、酸化後にウラニルイオンを形成する。ウランは、一般的に、クエン酸、重炭酸及び血漿タンパク質と錯体を形成する (Cooper et al. 1982、Dounce and Flagg, 1949、Stevens et al. 1980)。炭酸錯体の安定性は、溶液の

pH に依存し、その pH は身体の様々な部位によって異なる (BEIR IV 1988)。低分子の重炭酸錯体は腎糸球体でろ過され、尿の pH に依存した濃度で尿中排泄される。アルカリ性条件下では炭酸水素ウラニル錯体のほとんどが安定で尿中に排泄されるが、低 pH では錯体の解離の程度は様々で、ウラニルイオンが尿細管細胞内でタンパク質と結合するため、これが尿細管機能を低下させる可能性がある (WHO 2005)。

タンパク質 (主にトランスフェリン) と結合したウランは、腎糸球体でろ過されにくく血中に残存しやすい。ウラニルイオンは、血中では循環トランスフェリンと結合し、尿細管でタンパク質やリン脂質と結合する (Wedeen 1992)。

ラットでは、吸収されたウランの大部分が数日以内に尿中排泄され、2~6 日間で 50% (Durbin and Wrenn 1975)、7 日間以内に 98% が排泄される (Sullivan 1986)。ラットの腎臓中のウランの約 95% が、1 週間以内に尿中排泄され、その他の臓器にはほとんど残らない (LaTouche et al. 1987、Sullivan 1980、1986)。動物の腎臓におけるウランの排泄は 2 コンパートメントの指数曲線で示されることが示唆されている。各コンパートメントの生物学的半減期は 2 及び 50~60 日 (Diamond et al. 1989)、2 及び 13 日 (Bentley et al. 1985)、3 及び 103 日 (Wrenn et al. 1986) と報告されている。骨からのウランの減少はかなりゆっくり進行し、2 コンパートメントモデルに基づく各相の半減期は、300 及び 5,000 日と推定されている (Wrenn et al. 1985)。10 コンパートメントモデルを用いた別の推計では、ラットの腎臓及び骨における半減期はそれぞれ 5~11 及び 93~165 日とされている (Sontag 1986)。

ヒト被験者に硝酸ウランとして静脈内投与したウランの 2/3 が一般的に最初の 24 時間で尿中排泄され、約 10% 以上が 5 日間で排泄される。糞便中排泄は全体の 1% 未満でしかない (ICRP 1995)。一方、経口投与後の尿中排泄は一般的に低く、全排泄の 2% と見積もられている (Spencer et al. 1990)。3.3 Bq の ^{234}U 及び 3.3 Bq の ^{238}U 6.6 Bq を含む 900 mL の水を 6 時間かけて飲水投与した場合、ウランの大部分は 2 日間以内に糞便中排泄された (Singh and Wrenn 1987)。ウラン 10.8 mg 含有清涼飲料水を摂取したボランティア 4 名においては、ウランは糞便中及び尿中に 25 日間かけて排泄された (Hursh et al. 1969)。ヒトにおいては半減期は腎臓中ウランの 99% で 1~6 日間、残りは 1,500 日間と推測されている (ICRP 1979)。

通常の食事を摂取している状態におけるウランの生物学的半減期は 180~360 日と推定されている (Berlin and Rudell 1986)。

8. 実験動物等への影響

(1) 急性毒性試験

酢酸ウラニル二水和物の経口半数致死量 (LD_{50}) は、雄 Swiss マウスで 242 mg/kg 体重、雄 SD ラットで 204 mg/kg 体重であり、皮下投与による LD_{50} (マウス 20.4 mg/kg、ラット 8.3 mg/kg) に比較して大きかった。これは消化管での吸収率が小さいことによるものである。最も一般的な急性症状は、立毛、低体温、著しい体重減少並びに眼、後肢及び鼻での出血であった (Domingo et al. 1987)。

SD ラット (雄、6 匹) を用いた劣化硝酸ウラニル (204 mg/kg 体重) の単回経口投与試

験では、摂取3日後にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の増加が認められた。一方、この投与量では、腸に有害影響は認められなかったが、腸上皮のサイトカインとケモカインの産生又は発現に変化が認められた (Dublineau et al. 2006)。

SD ラット (雄) に酢酸ウラニル二水和物 (約 500 mgU/kg 体重) の単回強制経口投与試験では、肝臓において、微小出血巣 (microhemorrhagic foci) が認められた。投与によって血中クレアチニン・尿素濃度、尿中タンパク・クレアチニン排泄が増加し、顕著な腎機能障害が起こったと考えられた。腎、肝にはわずかな顕微鏡的病変が認められた (Domingo et al. 1987)。

ウランの急性影響に対する感受性の種差は、ウサギ>ラット>モルモット>マウスとランク付けされている (EFSA 2009、Orcutt et al. 1949)。

(2) 亜急性・亜慢性毒性試験

①4週間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (雄、全 40 匹) を用いて酢酸ウラニル二水和物 (0、2、4、8、16 mg/kg 体重/日 : 0、1.1、2.3、4.5、9.0 mg U/kg 体重/日) の 4 週間飲水投与試験が行われた。

4 mg/kg 体重/日以上 の投与群で血中グルコース濃度の上昇、16 mg/kg 体重/日投与群で血液学的指標 (ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン濃度等) の上昇が観察された (Ortega et al. 1989)。著者らは、酢酸ウラニル二水和物の無毒性量 (NOAEL) を 2 mg/kg 体重/日 (1.1 mg U/kg 体重/日) としている (Ortega et al. 1989)。

②28日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (雌雄各 10 匹/群) を用いて硝酸ウラニル (雄 : 0.05、0.27、1.34、6.65、35.3 mg U/kg 体重/日 ; 雌 : 0.07、0.33、1.65、7.82、40.0 mg U/kg 体重/日) の 28 日間飲水投与試験が行われた。

体重及び血液学的検査において影響は認められなかった。

唯一認められたのは、雌の 40 mg U/kg 体重/日投与群における血清尿酸は 1.64 mg/dL で、コントロール群 (1.18 mg/dL) と比較して有意な上昇がみられた。

投与に関連した臓器重量 (心臓、肺、肝、精巣上体、精巣、卵巣又は子宮) 及び病理組織病理学的変化は認められなかった (ATSDR 1999、Gilman et al. 1998a)。

③28日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (雌雄各 15 匹/群) を用いて硝酸ウラニル (雄 : 最大 36.73 mg U/kg 体重/日、雌 : 最大 53.56 mg U/kg 体重/日) の 28 日間飲水投与試験が行われた。

雄雌とも、甲状腺濾胞の大きさの多発的な減少 (multifocal reduction of follicular size)、上皮の厚さの増加 (increased epithelial height) が認められた (雄 0.31 mg U/kg 体重/日群及び雌 2.01 mg U/kg 体重/日群)。雄のみに、甲状腺におけるコロイドの量及び密度の減少が認められた (ATSDR 1999、Gilman et al. 1998a)。

④30日間亜急性毒性試験（ウサギ）

ウサギ（性別不明、各投与群 6 匹）を用いて硝酸ウラニル六水和物（0、0.02、0.1、0.5% : 0、2.8、14、71 mg U/kg 体重/日 ; EPA 換算）の 30 日間混餌投与試験が行われた。

0.5%投与群で 6 匹中 6 匹、0.1%投与群で 6 匹中 4 匹が死亡した。投与開始 1 週間後に全投与群において体重減少が認められたが、投与終了後には 0.02%投与群の動物に回復が認められた。病理組織学的検査においては、0.02%投与群及び 0.1%投与群では中程度、0.5%投与群ではやや重度の腎障害が認められた（Maynard and Hodge 1949）。最小毒性量（LOAEL）は 2.8 mg U/kg 体重/日と考えられた。

Wistar ラットを用いた硝酸ウラニル六水和物 0.07 mg U/kg/day の 16 週間飲水投与試験では、甲状腺上皮の変性及び甲状腺機能の変化が認められた（ATSDR 1999、Malenchenko et al. 1978）。

⑤30日間混餌投与試験（ラット）

ラットを用いた 30 日間亜急性混餌投与試験では、664 mg U/kg 体重/日混餌投与されたラットにおける死亡率は 16%であった。主たる死因は、投与に関連した腎障害の合併症であった（ATSDR 1999、Maynard et al. 1953）。

四塩化ウラン、過酸化ウラン、フッ化ウラン、二酸化ウラン、三酸化ウラン等の不溶性ウラン化合物を 10 gU/kg 体重/日以上 30 日間経口投与されたラットにおいて、体重減少は散見されたものの、肝臓や腎臓に対する影響は認められなかった（Maynard and Hodge 1949）。この所見は、おそらく、不溶性塩であることにより消化管吸収が低かったことが原因であった。

ラットを用いた酢酸ウラニル二水和物（7,859 mg U/kg 体重/日）又は硝酸ウラニル六水和物（664 mg U/kg 体重/日）の 30 日間混餌投与（Maynard and Hodge 1949）試験において、体重増加率減少が認められたが詳細は不明である（Maynard et al. 1953）。

⑥その他（イヌ）

イヌを用いたフッ化ウラン（7.7、15.4、77.3、386.7 又は 3,864 mg U/kg 体重/日）の 30 日間投与試験（投与経路不明）では、ウラン摂取による肝毒性が認められ、15.4 mg U/kg 体重/日投与群において、脂肪浸潤が認められた（ATSDR 1999、Maynard and Hodge 1949）。

イヌを用いた硝酸ウラニル六水和物 9,393 mg U/kg 体重/日又は重ウラン酸アンモニウム 191 mg U/kg 体重/日の 30 日間経口投与試験では、肝臓に対する影響は認められなかった（ATSDR 1999、Maynard and Hodge 1949）。

イヌを用いた二ウラン酸ナトリウム 37.5 又は 187 mg U/kg 体重/日の 30 日間混餌投与試験では、非タンパク性窒素（NPN）及び BUN の上昇が認められたが、用量相関性は認められなかった。血糖もわずかに上昇した。病理検査において、高用量群では腎臓における軽度の変性及び壊死が認められたが、37.5 mg U/kg 体重/日投与群ではごくわずかな変性及び壊死のみであった（Maynard and Hodge 1949）。

⑦3 か月間亜慢性毒性試験（ラット）

SD ラット（雄、動物数不明）を用いて酢酸ウラニル二水和物（0、10、20、40 mg/kg 体重/日；0、5.6、11.2、22.4 mg U/kg 体重/日）の3 か月間飲水投与試験が行われた。本試験の各投与群では対照群も含め、1 日 2 時間ずつ拘束によるストレスを与えた亜群が設定された。

精巣のスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）活性は、すべての投与群で上昇し、ストレスの有無にかかわらず 40 mg/kg 体重/日投与群で最高値を示した。精巣のグルタチオンレダクターゼ（GR）、カタラーゼ（CAT）活性はわずかに低下したが、チオバルビツール酸反応物質（TBARS）、酸化グルタチオン（GSSG）濃度、グルタチオンペルオキシダーゼ（GPx）活性に差は認められなかった。

腎臓の GSSG 及び TBARS 濃度は、全投与群でストレスの有無にかかわらず増加したが、CAT、GR 及び GPx 活性は増加しなかった。SOD 活性は、すべての投与群で増加していた。腎臓の組織学的検査では、糸球体や尿細管に異常は認められなかったが、対照群を含むすべての投与群で内皮細胞に明瞭な毛細血管の拡張が認められ、20 mg/kg 群以上の投与群でその影響が増強した。しかし、いずれの指標においても、ストレスによる付加的な影響はほとんど認められていない（Linares et al. 2006）。

⑨91 日間亜慢性毒性試験（ラット）

SD ラット（雌雄、各投与群 15 匹）を用いた硝酸ウラニル六水和物（<0.001、0.96、4.8、24、120、600 mg/L；雄 <0.0001、0.06、0.31、1.52、7.54、36.73 mg U/kg 体重/日、雌 <0.0001、0.09、0.42、2.01、9.98、53.56 mg U/kg 体重/日；WHO 換算）の 91 日間飲水投与試験が行われた。

主に腎臓及び肝臓に病理組織学的変化が認められた。雌雄の全投与群に、投与に関連した肝臓障害（肝細胞核の大小不同、小空胞化、門脈の密集の上昇並びに中心静脈周囲の肝細胞細胞質の空胞化及び均質化）が認められた。腎臓が最も影響を受け、全投与群について、雌雄では、尿細管上皮核の小嚢状の変形（vesiculation）、雄では、近位尿細管拡張、尿細管基底部の核の管腔側への変位及び細胞質の空胞変性及び拡張（dilation）が認められた。用量相関はみられなかった。その他の所見として、4.8 mg/L 以上の投与群の雄に、糸球体の癒着、近位尿細管上皮細胞の核の管腔側への変位及び尿細管上皮の顆粒状細胞質の消失（cytoplasmic degranulation）が認められた。雌における腎臓障害として、全投与群でボーマン嚢被膜肥厚（24 mg/L で有意差なし）及び間質のレチクリン線維による線維化（reticlin sclerosis）（600 mg/L で有意差なし）が認められ、これらの影響は不可逆的変化と考えられた。4.8 mg/L 以上の投与群では核大小不同が観察された（EFSA 2009）。

雌雄で腎臓に対する感受性が異なる理由は不明であるが、全投与群で腎臓へのウラン蓄積量に雌雄での差は認められなかったため、著者らは、薬物動態学的な差によるものではないとしている（Gilman et al. 1998a）。また、著者らは、腎近位尿細管における変化の発生頻度に基づき、LOAEL 0.96 mg/L（雄：0.06 mg U/kg 体重/日、雌：0.09 mg U/kg 体重/日）としている（Gilman et al. 1998a）。

⑨91 日間亜慢性毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (雌と非 Specific Pathogen-Free (SPF) の雄、各投与群 10 匹) を用いて硝酸ウラニル六水和物 (雄<0.001、0.96、4.8、24、120、600 mg/L : 0、0.05、0.2、0.88、4.82、28.7 mg U/kg 体重/日、雌<0.001、4.8、24、600 mg/L : 0、0.49、1.32、43.02 mg U/kg 体重/日 ; ATSDR 換算) の 91 日間飲水投与試験が行われた。

血液学的影響は認められなかった。

雄では、病理組織学的変化は腎尿細管、肝臓、甲状腺、大動脈に認められ、近位尿細管の変性の用量相関性 (細胞質空胞化、核大小不同及び核の小空胞化) は 0.96 mg/L 投与群から生じた。尿細管の核濃縮及び濃染は 0.96 mg/L 投与群を除く全投与群で認められた。尿細管拡張、尿細管萎縮、タンパク円柱及び間質の膠原線維による線維化が 120 及び 600 mg/L 投与群で、レチクリン線維による線維化が 24、120 及び 600 mg/L 投与群で認められた。

雌では、用量相関的な尿細管の変化として、核大小不同と核の小空胞化が 4.8 mg/L 以上の投与群で認められたが、雄と比較し顕著ではなかった。また、尿細管拡張及び萎縮も認められた。間質の膠原線維による硬化は 600 mg/L 投与群で認められ、レチクリン線維の硬化は 4.8 及び 600 mg/L 投与群で認められた。

その他の病理組織学的変化については、甲状腺で泡沫状細胞質及び核の空胞化を伴う濾胞上皮の厚みの不規則な増加、肝臓で小葉構造の乱れ (irregular accentuation of zonation) 及び核大小不同が認められた。肝臓の変化は雌雄で同程度であり、また、用量依存的に認められたが軽度だった。甲状腺の変化も軽度であった (Gilman et al. 1998b)。

著者らは、尿細管の変化に基づき雄の LOAEL 0.96 mg/L (0.05 mg U/kg 体重/日)、雌の LOAEL 4.8 mg/L (0.49 mg U/kg 体重/日) としている (Gilman et al. 1998b)。

本試験で観察された健康影響の症状及び程度の性差は、雌雄による薬物動態の違いを支持する結果であり、同じ著者らのラット試験の結果 (Gilman et al. 1998a) とは異なっていた (EFSA 2009)。

上記試験における雄ウサギは SPF ではなく、試験中に 4 匹がパスツレラに感染し、うち 2 匹が死亡した。また、これ以外にも雄 2 匹が死亡したため、合計 6 匹を統計解析から除外した。

NZW ウサギ (SPF、雄、各投与群 5~8 匹) を用いた硝酸ウラニル六水和物 (<0.001、24、600 mg/L : 0、1.36、40.98 mg U/kg 体重/日) の 91 日間飲水投与試験が行われた。本試験では腎障害の可逆性を検索するため最大 91 日間の回復期間が設定された。

血液学的影響は認められなかった。

肝臓において、肝細胞核の大きさの増加、核濃縮及び広範囲の細胞質空胞変性を伴う irregular accentuation of zonation を認めた。これらの変化は、投与との関連性はあるものの、用量相関性はなかった (Gilman et al. 1998c)。

600 mg/L (40.98 mg U/kg 体重/日) 投与群で、腎臓における限局的な近位尿細管拡張、

核変性、細胞質空胞変性及び尿細管拡張が認められた。これらの影響は、91日間の回復期間を経ても回復しなかった (Gilman et al. 1998c)。24 mg/L (1.36 mg U/kg 体重/日) 投与群では、尿検査項目において差は認められなかった。40.98 mg U/kg 体重/日投与群において、曝露直後は腎臓相対重量が対照群に比べ有意に上昇していたが、45日後には有意な上昇は認められなかった。40.98 mg U/kg 体重/日投与群において、1週目の尿量が減少し、グルコース、タンパク質及びロイシンアミノペプチダーゼ活性の尿中排泄が上昇した。同様の結果が投与開始後4週目にも認められた。回復期に入ってから7日間、尿量は上昇し続け、グルコース排泄も増加し続けたが、タンパク質及びロイシンアミノペプチダーゼ活性の尿中排泄は正常に戻った。40.98 mg U/kg 体重/日投与群においては、91日間の回復期の後、リンパ球の割合と総リンパ球数が増加したが、投与終了時にはこれらの変化は認められなかった。細胞質空胞化を伴った限局性の近位尿細管拡張は、いずれの投与群でも認められた。核の変化としては、核小空胞化、核大小不同及び核濃縮を伴う管腔側への核の変位及び配列の乱れ (apical displacement and irregular placement) が認められた。尿細管基底膜は障害初期には正常であったが、回復期に限局的な肥厚が認められた。40.98 mg U/kg 体重/日投与群で誘発された変化は45日間持続し、中には91日間持続した例もあった (Gilman et al. 1998c)。また、肝臓において、肝細胞核の大小不同、核濃縮及び細胞質空胞化を伴う肝小葉構造の乱れ (irregular accentuation of zonation) を認めた。これらの変化は、投与との関連性はあるものの、用量相関性はなかった (Gilman et al. 1998c)。本試験で観察された腎毒性が非SPFウサギを用いた試験 (Gilman et al. 1998b) より軽度であった理由として、SPFウサギにおける腎臓のウラン濃度が非SPFウサギのそれより低かったためと著者らは指摘している。

上述の腎臓の病理組織学的変化の発生頻度及び程度の統計学的解析結果では、40.98 mg U/kg 体重/日投与群のみで有意差が認められたが、著者らはウサギを用いた以前の試験 (Gilman et al. 1998b) において、より低い投与量で観察された腎臓の変化と総合し、この試験におけるLOAELを24 mg/Lと結論している (Gilman et al. 1998c)。

⑩その他 (イヌ)

イヌを用いて硝酸ウラニル六水和物 (最大 95 mg U/kg 体重/日) の138日間経口投与試験が実施され、95 mg U/kg 体重/日投与群ではNPN、BUN、糖尿及びタンパク尿の上昇を認められたが、47 mg U/kg 体重/日投与群では影響が認められなかった (Maynard and Hodge 1949)。

(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験

WHOは、高比放射能ウラン同位体の可溶性化合物又はウラン同位体の混合物の注射又は吸入による実験動物の骨肉腫誘発の報告はあるものの、可溶性又は不溶性ウラン化合物を経口摂取した動物における発がん影響は報告されていないとしている (WHO 2005)。

①9 か月飲水投与試験試験（ラット）

腎毒性を検索するために実施された SD ラット（雄、動物数不明）を用いた劣化ウラン（化学形態不詳、40 mg U/L）の9 か月間飲水投与試験では、赤血球数の20%低下が観察された。これに対し、①赤血球生産の減少、②赤血球分解の増加、③腎機能障害の可能性を試験し、腎機能の低下による二次的な腎性貧血が原因と報告されている（Berradi et al. 2008）。

②1 年間慢性毒性試験（ウサギ）

ウサギ（雌、各投与群6～8匹）を用いて硝酸ウラニル（0、0.02、0.2、1 mg U/kg 体重/日）の1年間経口投与試験が行われた。いずれの投与群においても投与に関連した変化は認められなかった（Novikov and Yudina 1970）。

③その他（イヌ、ラット、マウス、ウサギ）

イヌを用いたフッ化ウラン（8 mg U/kg 体重/日）又は硝酸ウラニル六水和物（95 mg U/kg 体重/日）の1年間投与試験（投与経路不明）において、体重の変化は認められなかった（Maynard and Hodge 1949、Maynard et al. 1953）。

イヌを用いた四塩化ウラン（31 mg U/kg 体重/日）、六塩化ウラン（3,790 mg U/kg 体重/日）、フッ化ウラン（8 mg U/kg 体重/日）及び二酸化ウラン（4,407 mg U/kg 体重/日）の1年間慢性混餌投与試験では、呼吸器系に対する有害影響が認められた報告はない（Maynard and Hodge 1949、Maynard et al. 1953）。

各種ウラン化合物を比較的多量（～約10 gU/kg 体重/日）に1～2年間混餌投与したラット、イヌ、マウス及びウサギの呼吸器系、心血管系、骨髄造血系にほとんど影響はみられていない。

ラットを用いたフッ化ウラニル、硝酸ウラニル六水和物、四フッ化ウラン及び二酸化ウランの2年間混餌投与試験では、大量のウランを慢性摂取した場合、腎障害により寿命が短くなった。ラットにおいて寿命に影響を与えない最大用量は、硝酸ウラニルでは1,130 mg U/kg 体重/日、四フッ化ウランでは1,390 mg U/kg 体重/日、二酸化ウランでは1,630 mg U/kg 体重/日、フッ化ウラニルでは18 mg U/kg 体重/日であった（Maynard and Hodge 1949）。

ラットを用いた硝酸ウラニル六水和物（33 mg U/kg 体重/日）の2年間混餌投与試験において、軽度の貧血及び白血球数の上昇が認められた（Maynard and Hodge 1949、Maynard et al. 1953）。

3.7×10^5 Bq/kg 体重/日（ 3.7×10^5 Bq/kg 体重/日又は 1.5×10^4 mg U/kg 体重/日に相当）の放射線被ばくに相当するウランを30日間摂取したマウス、イヌ及びウサギ（Maynard and Hodge 1949、Tannenbaum and Silverstone 1951）、又は 3.0×10^6 Bq/kg 体重/日（ 3×10^6 Bq/kg 体重/日又は 1.2×10^4 mg U/kg 体重/日に相当）のウランを2年間摂取したラット及びイヌにおいて病理組織学検査を行った臓器及び組織にがん誘発の証拠は見出されなかった（Maynard and Hodge 1949、Maynard et al. 1953）。

(4) 神経毒性試験

①単回飲水投与試験 (ラット)

SD ラット (雄、各投与群 10 匹) を用いて酢酸ウラニル (20、40、80、160、320、640、1,280 mg/kg 体重 : 11、22、45、90、179、358、717 mg U/kg 体重 ; ATSDR 換算) の単回飲水投与試験が行われた (Domingo et al. 1987)。

すべての投与量で、立毛、振戦、低体温、瞳孔縮小及び眼球突出が観察され、時間の経過に伴い重篤化した。したがって、LOAEL は 11 mg U/kg 体重と考えられた。

②2週間/6か月間神経毒性試験 (ラット)

Long-Evans (LE) ラット (雌雄、各投与群 24~42 匹) を用いた劣化酢酸ウラニル二水和物 (0、75、150 mg/L : 0、25、50 mg U/kg 体重/日) の 2 週間又は 6 か月間飲水投与試験が行われた (Briner and Murray 2005)。

両投与期間において、150 mg/L 投与群の雌雄で試験終了時に体重増加抑制が認められた。2 週間投与では、150 mg/L 投与群で、雄にオープンフィールドテストで行動変化 (line crossing 及び rearing) が認められ、雌雄に脳の脂質に過酸化が認められた。過酸化脂質量の増加は、オープンフィールドにおける line crossing 及び rearing の頻度と相関性を示した。6 か月投与では、雄の行動変化として毛繕い、排便及び排尿が認められ、雌にも行動変化が認められた。脳脂質の過酸化は依然認められたが、オープンフィールド行動の頻度との相関性は認められなかった。著者らは、投与期間が長くなると、機能代償機構が作用して脂質過酸化による影響が減じたと推測している。

③1.5か月間/9か月間神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (雄、各投与群 20 匹) を用いて硝酸ウラニル六水和物 (0、40 mg/L : 0、2 mg U/kg 体重/日) の 1.5 か月間又は 9 か月間飲水投与試験が行われた (Bensoussan et al. 2009) が、いずれの投与群においても投与に関連した変化は認められなかった。

どちらの投与期間でも、体重、飲水量及び摂餌量に差は認められず、海馬と大脳皮質へのウランの蓄積量は、1.5 か月間投与群では差は認められなかったが、9 か月間投与群では対照群に比べ、海馬と大脳皮質でそれぞれ 20% と 50% 増加した。著者らは、海馬と大脳皮質での遺伝子発現、タンパク質レベルの変化を総合すると、コリン作動系がウランの標的となり、行動障害に関与している可能性があるとしている。

④亜急性飲水投与試験 (ラット)

SD 雄ラット 28 匹を用いた濃縮ウラン (硝酸ウラニル) 40 mgU/L を 90 日間飲水投与試験において、急速眼球運動 (REM) を伴う睡眠時間の増加がみられた (Lestaevell et al. 2005)。同じく SD 雄ラット合計 121 匹に劣化硝酸ウラニル六水和物 (40 mgU/L) を 1.5~9 か月間飲水投与した試験において、アセチルコリンエステラーゼ活性とモノアミン代謝への影響を調べた結果、長期曝露によって脳内神経伝達物質作用系に障害を起こすことを示した (Bussy et al. 2006)。また、ラット (性別、動物数不明) における劣化硝酸ウラニル六水和物 (40 mg/L) の 9 か月間飲水投与試験で、脳内コレステロール代謝

に関係する種々の酵素の遺伝子発現レベルに変化が認められており (Racine et al. 2009b)、ウランによる中枢神経への影響が示唆されている (Houpert et al. 2005)。

(5) 生殖・発生毒性試験

①発生毒性試験 (マウス)

Swiss マウス (雌、各投与群 20 匹) に酢酸ウラニル二水和物 (0、5、10、25、50 mg/kg 体重/日 : 0、2.8、5.6、14、28 mg U/kg 体重/日) を妊娠 6~15 日の間飲水投与した (Domingo et al. 1989a)。

母動物は剖検を行った妊娠 18 日まですべて生存したが、2.8 mg U/kg 体重/日以上 of 投与群で、投与期間中の体重増加及び肝臓重量の増加並びに投与後の摂餌量の低下がみられた。胎児に関しては、2.8 mg U/kg 体重/日以上 of 投与群で、体重低下及び外表異常胎児発現頻度の上昇がみられ、5.6 mg U/kg 体重/日以上 of 投与群で胎児長の短縮、一腹当たりの発育不良胎児発生頻度上昇及び口蓋裂を有する胎児の頻度上昇が観察され、14 mg U/kg 体重/日以上 of 投与群で、骨格変異及び骨化遅延の頻度上昇が認められた。

著者らは、母動物及び発生毒性に対する無作用量 (NOEL) を 5 mg/kg 体重/日 (2.8 mg U/kg 体重/日) 未満としていた (Domingo et al. 1989a)。

NOAEL は 2.8 mg U/kg 体重/日未満と考えられた。

②発生毒性試験 (マウス)

Swiss マウス (雌、各投与群 20 匹) に酢酸ウラニル二水和物 (0、0.05、0.5、5、50 mg/kg 体重/日 : 0、0.028、0.28、2.8、28 mg U/kg 体重/日) を妊娠 13 日から分娩後 21 日まで強制経口投与した (Domingo et al. 1989b)。

母動物の死亡 (2.8 mg U/kg 体重/日群で 2/20 例、28 mg U/kg 体重/日群で 3/20 例) は酢酸ウラニル投与に起因するとされたが、母動物では体重や摂餌量に明確な変化は認められなかった。28 mg U/kg 体重/日投与群では、分娩 21 日後の一腹当たり児動物数の減少並びに生存率及び授乳率の低下が認められた。投与は出生時又は 4 日の平均児数に有意な影響を与えなかったが、分娩後 21 日の児数は 28 mg U/kg 体重/日投与群において有意に減少した。2.8 mg U/kg 体重/日投与群で 1 母体、28 mg U/kg 体重/日投与群で 2 母体で児の食殺がみられた。28 mg U/kg 体重/日投与群において、21 日生存率及び哺育率が有意に減少した。発達指標 (耳介展開、切歯萌出、眼瞼開眼)、児の体重及び体長に有意差は観察されなかった。

著者らは、母体毒性及び生殖影響の NOEL は 5 mg/kg 体重/日 (2.8 mg U/kg 体重/日) より低いとした (Domingo et al. 1989b)。

NOAEL は 0.28 mg U/kg 体重/日と考えられた。

③生殖毒性試験 (マウス)

Swiss マウス (雌雄、各投与群 25 匹) において、酢酸ウラニル二水和物 (0、5、10、25 mg/kg 体重/日 : 0、2.8、5.6、14 mg U/kg 体重/日) を雄に交配前 60 日間強制経口投与し、交配前 14 日同様の投与が行われた雌と交配させた。雌には交配、妊娠、出産及び

授乳期間を通して投与が続けられた。半数の雌は妊娠 13 日で屠殺され、剖検が行われた (Paternain et al. 1989)。本論文には母体体重への影響等の母体毒性に関する記述はない。

交配又は受胎能にウラン投与に起因した影響は認められなかったが、高用量群 (14 mg U/kg 体重/日) では後期吸収胚数及び死亡胎児数の有意な増加が認められた。低用量投与群 (2.8 mg U/kg 体重/日) のみで平均総着床数が有意に増加した。5.6 及び 14 mg U/kg 体重/日投与群では、生後 0 日の死亡児数が増加し、14 mg U/kg 体重/日投与群では生後 0 及び 4 日の死亡児数が増加した。児体重の低値が、生後 0 日の 14 mg U/kg 体重/日、生後 4 日の 5.6 及び 14 mg U/kg 体重/日、生後 21 日の 2.8、5.6 及び 14 mg U/kg 体重/日で認められた。生後 0、4 及び 21 日の胎児長では 14 mg U/kg 体重/日は高値であった。著者らは、通常ヒトが摂取する濃度では、生殖能、一般的な生殖指標及び児動物の生存に有害影響を与えないとしている。

この結果より、最小投与量においても児体重低下が観察されたことから、NOAEL は設定できないと考えられる。

④生殖・発生毒性試験 (マウス)

Swiss マウス (雄、各投与群 24 匹、全 120 匹) に酢酸ウラニル二水和物 (0、10、20、40、80 mg/kg 体重/日 : 0、5.6、11.2、22.4、44.8 mg U/kg 体重/日) を交配前 64 日間飲水投与し、各投与群 8 匹の雄を非投与雌と 4 日間交配させた (雄 1 匹に対して雌 2 匹)。残りの雄 (各投与群 16 匹) は病理及び精子検査が行われた (Llobet et al. 1991)。

11.2 mg U/kg 体重/日で精巣上体の絶対及び相対重量が低下し、44.8 mg U/kg 体重/日投与群で体重が低下し、ライディッヒ細胞の変性及び空胞化が認められた。用量依存的ではない精巣の精子細胞数低下が 5.6 及び 11.2 mg U/kg 体重/日投与群で、精巣上体の精子数低下が 5.6、11.2 及び 22.4 mg U/kg 体重/日投与群で認められたが、著者らは精巣及び精巣上体の重量が正常であり、また、精子形成も正常であるとし、いずれの用量においてもウランによる精巣機能及び精子形成への影響は認められなかったと結論づけている。雌の妊娠率は、用量依存的ではないが全投与群で著しい有意な低下を示した (対照群 81%、投与群 25~38%)。総着床数、前期及び後期胚吸収数並びに生存及び死亡胎児数については、非投与雄と交配した雌のデータと比較して影響は認められなかった (Llobet et al. 1991)。

投与雄と交配させた無処置雌の妊娠率が最小投与量からみられていることから、NOAEL は設定できないと考えられる。

⑤生殖毒性試験 (マウス)

C57Blx/CBA マウス (雌、各投与群 10 匹) に酢酸ウラニル (0、5、50、400 mg/L : 0、1.25、12.5、100 mg U/kg 体重/日) を 15 週間飲水投与し、一部を非投与の雄と交配させる試験が行われた (Arnault et al. 2008)。

投与マウスの行動、被毛状態及び体重への影響は認められなかった。各投与群で、ウランの腎臓及び骨への用量依存的な蓄積が認められたが、卵巣への蓄積は認められな

った。全卵胞に占める各発達段階の卵胞の割合が調べられ、成熟卵胞（大型胞状卵胞、直径 $>200\ \mu\text{m}$ ）の割合は、投与終了直後の母動物では $50\ \text{mg/L}$ 以上の投与群で低下し、雌の児動物（約9週齢¹）でも $5\ \text{mg/L}$ 以上の投与群で低下が認められた。逆に、非投与の雄と交配後3か月の雌動物では、二次卵胞及び初期前胞状卵胞（直径 $70\sim 110\ \mu\text{m}$ ）の割合が上昇した。しかし、いずれの場合も卵胞閉鎖には影響が認められなかった。

この結果より、雌の児動物の卵胞形成障害に基づく LOAEL は $1.25\ \text{mg U/kg}$ 体重/日と考えられる。

⑥生殖・発生毒性試験（ラット）

SD ラット（雄、各投与群 8 匹）に酢酸ウラニル二水和物（0、10、20、40 mg/kg 体重/日；0、5.6、11.2、22.4 mg U/kg 体重/日）を3か月間飲水投与し、別の4群には、それぞれ酢酸ウラニル二水和物の投与とともに1日2時間ずつ拘束ストレスを与えた（Albina et al. 2005）。投与終了後、非投与雌と交配させ、妊娠した雌の半数は母動物及び妊娠指標への影響の観察にあてられ、残り半数は出産後の児動物の観察にあてられた。

40 mg/kg 体重/日投与群において妊娠子宮重量の低下がみられた。一腹当たりの着床数、生存着床数及び死亡胎児数には、差は認められなかった。また、出生時に一腹当たりの胎児数、生存率、授乳率、耳介展開及び開眼に要する日数には変化は認められなかった。さらに、児動物の受動回避試験、水迷路試験でも、際立った影響は認められなかった。著者らは、本試験で用いたウラン投与量では、同時にストレスを与えても、ウラン投与で受けた影響が増幅されることはないとしている。

⑦その他（ラット）

ラット（雌、各投与群 16 匹）における酢酸ウラニル二水和物（40、80 mg/kg 体重/日；22.4、44.9 mg U/kg 体重/日）の交配前4週間、妊娠期間及び授乳期間の飲水投与試験が行われたが、児動物の行動に影響は認められていない（Sánchez et al. 2006）。

⑧その他（マウス）

低用量のウランの雌 B6C3F₁ 又は C57BL/6 マウスの子宮及び卵胞に対する影響が報告されている（Raymond-Whish et al. 2007）。

28日齢雌マウス（9～10匹/群）を用いて硝酸ウラニル六水和物（0.5、2.5、12.5、60 mg/L；1、5、25、120 $\mu\text{g/L}$ ）を30日間飲水投与試験したところ、用量依存性のない各種卵胞の減少がみられたが、体重及び各器官の重量に一貫した変化は認められなかった。雌マウス（5匹/群）の交配前30日間から妊娠期間を通して硝酸ウラニル六水和物（0.5、2.5、12.5、60 $\mu\text{g/L}$ ；0.001、0.05、0.025、0.12 μM ）を飲水投与し、分娩日に母マウス及び雌児（7～9匹/群）の卵巣を採取して調べた。2.5 $\mu\text{g/L}$ 以上の投与群の母動物で用量依存的な小型一次卵胞数の減少が、雌児マウスでは0.5 $\mu\text{g/L}$ 以上で用量依存性のない原始卵胞（primordial follicle）数の減少がみられた。28日齢において卵巣摘出した雌マ

¹ 母動物は15週間飲水投与後交配し出産させた。投与終了後3か月で母動物と雌児動物を同時に屠殺して卵巣を調べている。

ウス又は正常 C57Bl6 マウス (5~6 匹/群) に 0.006、0.12、1.20 μM (60、600、6000 $\mu\text{g/L}$) の硝酸ウラニルを 30 日間飲水投与したところ、子宮内膜の肥厚を伴う用量依存性のない子宮重量の増加がみられ、特に 0.12 μM では有意差がみられた。膣開口の促進、恒常的な膣上皮細胞の角化等のエストロゲン様作用が認められた。これらの作用は、エストロゲン受容体拮抗剤 ICI182、780 の投与により抑制された。

これらの所見から、本試験の NOAEL は 0.5 $\mu\text{g/L}$ と考えられた。

妊娠中の体重を 20 g、一日の飲水摂取量を 5~10 ml と仮定すると、最低用量である飲水中 0.5 $\mu\text{g/L}$ は 0.125~0.250 $\mu\text{g U/kg}$ 体重/日と換算できる。

(6) 遺伝毒性試験

ウラン化合物の実験動物による *in vivo* 遺伝毒性試験成績については以下の三つの報告があった。

フッ化ウラニル (18.9%の ^{235}U を含有) のマウス精巣内投与による染色体異常試験が行われた (Hu and Zhu 1990)。BALB/c 雄マウス (各投与群 5 匹) の精巣に 0.05~1.0 μg /精巣の用量で投与し、1、13、36 日及び 60 日後に染色体標本を作製して試験が行われた。精原細胞では 0.5 及び 1.0 μg /精巣の用量で 1、13 及び 36 日後に染色体切断頻度の有意な増加がみられ、とくに 13 日後では倍数体頻度の有意な増加がみられている。また、第一精母細胞では、投与 1 日後の 0.5 及び 1.0 μg /精巣の用量と 13 日後の 0.25、0.5 及び 1.0 μg /精巣の用量で染色体異常頻度の有意な増加がみられた。

トランスジェニックマウス (Big Blue) を用いて劣化ウラン (^{238}U : 99.75%、 ^{235}U : 0.20%、 ^{234}U : 微量) についての *in vivo* 遺伝子突然変異試験が行われている (Miller et al. 2010)。劣化ウランペレットを雄 Big Blue マウスの両脚の腓腹筋内に挿入 (低用量: 2 個、中用量: 4 個、高用量: 6 個) し、7 か月後に正常雌マウスと交配した。生まれできた児動物で *lacI* 遺伝子を持つものの骨髄 DNA について解析したところ、用量 (7 か月後の大腿骨ウラン濃度はそれぞれ 321、477、559 ng U/g 組織) に依存して突然変異頻度が増加しており、中用量及び高用量では統計的に有意な増加となった。ウラン濃度は同じ (50 mg U/L) だが、比放射活性の異なる硝酸ウラニル (67.0 kBq/g と 14.7 kBq/g) を雄 Big Blue マウスに飲水で投与し、2 か月後に正常雌マウスと交配させ、児動物について同様に調べたところ、突然変異頻度は比放射活性に依存して増加していた。このことから突然変異の誘発には放射線が関与していると考えられる。以上の結果は劣化ウランに曝露された雄親からゲノム不安定性をもたらす因子が次世代に伝播するルートのあることを示している。

雌マウスに硝酸ウラニル六水和物 (2.5、5、10 mg U/kg/日) を 40 日間飲水で投与し、妊娠ロバ血清とヒト絨毛ゴナドトロピンを投与して過排卵を誘導し、24 時間後に採取した卵母細胞において小核試験が行われている (Kundt et al. 2009)。小核の出現頻度は、対照群の 0.21% に対し、処理群では 1.92%、2.98%、3.2% と用量に依存して増加し、いずれの用量においても陰性対照に比べ統計的に有意であった。中期分裂像においても染色体配列の異常を示す頻度が対照群に比べ処理群において統計的に有意に増加していた。雌マウス

における本試験での LOAEL は 2.5 mg U/kg 体重/日未満であると推測している。

ウラン化合物についていくつかの *in vitro* 遺伝毒性試験成績が報告されている。チャイニーズハムスター CHO EM9 細胞株を用いた遺伝子突然変異 (*hprt* 座位) 試験では、劣化酢酸ウラニル (UA: 200 μ M) 及び過酸化水素 (H_2O_2 : 100 μ M) 処理で得られた変異コロニーと未処理細胞から得られた自然誘発突然変異コロニーについて突然変異の DNA 解析が行われている (Coryell and Stearns 2006)。自然誘発突然変異及び H_2O_2 誘発突然変異と比べると、UA 誘発突然変異では、1~22 塩基の欠失が有意に少なく、1~2 塩基の挿入が自然誘発突然変異よりも有意に高いが、 H_2O_2 誘発突然変異よりは有意に少なかった。1 エクソン以上にわたる挿入や欠失のような大きな変異の頻度は、自然誘発突然変異に比べると UA 誘発突然変異において有意に高く、UA によって DNA 鎖切断又は架橋が生じている可能性がある。ただし、酸化的 DNA 損傷に由来すると考えられる塩基置換の割合は、UA 誘発突然変異、 H_2O_2 誘発突然変異及び自然誘発突然変異において明らかな差異はみられていない。

酢酸ウラニル二水和物 (UA: 1.0 mM) で pBluescript SK+プラスミド DNA をアスコルビン酸 (Asc: 1.0 mM) と共に処理をすると DNA 鎖切断が生じ、UA 又は Asc 単独より 6~8 倍増加している (Yazzie et al. 2003)。もし、DNA 切断に α 線が直接関与するならば、このような差異が生じ難いことから、化学的な反応は α 線よりはむしろ DNA 鎖切断に関与している可能性を推測している。

チャイニーズハムスター CHO AA8 細胞株由来で、DNA 修復酵素 XRCC1 の活性が低下している CHO EM9 株を用いた劣化酢酸ウラニル二水和物についての報告例がある (Stearns et al. 2005)。遺伝子突然変異 (*hprt* 座位) は両細胞株共に 0.1~0.3 mM の用量で弱い陽性結果を示し、その頻度は親株 AA9 よりも EM9 株の方が 5 倍程高かった。コメットアッセイによる DNA 鎖切断は両細胞株共に 0.05~0.3 mM の用量で陽性結果を示したが、用量依存性がみられず、両細胞株の反応に差異はみられなかった。同じ用量範囲で DNA 付加体が測定され、用量依存的な DNA 付加体の増加がみられ、24 時間処理よりも 48 時間処理の方が多かった。

硝酸ウラニルのチャイニーズハムスター CHO 細胞株による染色体異常、小核及び姉妹染色分体交換についての報告がある (Lin et al. 1993)。染色体異常試験 (処理時間 2 h+回復時間 16 h) では 0.1 mM で染色体異常頻度の有意な増加がみられ、二動原体、環状染色体、切断及び染色分体交換型異常が観察されていた。サイトカラシン B を用いた小核試験 (処理時間 2 h+回復時間 16 h) では 0.1 mM と 0.3 mM で小核頻度の有意な増加がみられていた。姉妹染色分体交換試験 (処理時間 2 h+回復時間 22 h) では 0.01~0.1 mM で有意な増加がみられていた。

劣化硝酸ウラニル (0.3~0.7 mM) についてのラット腎臓近位尿細管由来の培養細胞

(NRK-52E) を用いたコメットアッセイでは、処理用量及び処理時間に依存して DNA 鎖切断が増加していた。一方、サイトカラシン B を用いた小核試験では、劣化硝酸ウラニル 0.1~0.6 mM の 24 時間処理が行われ、陰性の結果が得られている (Thiebault et al. 2007)。

劣化硝酸ウラニル (1~1,000 M) でウシ胸腺 DNA を過酸化水素 (H_2O_2 : 0.5 mM) と共に処理すると劣化硝酸ウラニルの用量に依存して酸化的 DNA 損傷を伴う 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OHdG) の増加がみられた (Miller et al. 2002)。ただし、劣化硝酸ウラニル (1 mM) 及び H_2O_2 (0.5 mM) 単独の処理では DNA 損傷はみられていない。活性酸素の種々の阻害剤を添加すると 8-OHdG の生成が抑制されていることから、劣化硝酸ウラニルからの α 線によるものではなく、活性酸素種を介して DNA 損傷が引起されていると推測している。

硝酸ウラニル三酢酸 (uranyl nitritotriacetate (U-NTA) : 0.01~1 mM) について、ヒト結腸癌細胞 (HT29 clone19A)、結腸腺腫細胞 (LT97) 及び結腸初代培養細胞を用いたコメットアッセイが行われ、HT29 clone19A 細胞と結腸初代培養細胞では 1 mM で、LT97 細胞では 0.5 及び 1.0 mM で陽性結果が得られている (Knoebel et al. 2006)。U-NTA による LT97 細胞での染色体異常を 24 色の蛍光 *in situ* ハイブリッド形成法 (FISH) を用いて解析したところ、総染色体異常頻度は用量に依存して増加し、相互転座の割合も用量に依存して増加していた。U-NTA では転座、欠失及びロバートソン型転座が見いだされ、エタンスルホン酸エチルでは転座の割合が多いのに対し、U-NTA では欠失が多かった。がんに関連する遺伝子 (*apc*, *kras*, *tp53*) を担っている 5 番、12 番及び 17 番染色体における異常割合は、エタンスルホン酸エチルと比較すると U-NTA の方が高いと報告している。

9. ヒトへの影響

(1) 腎障害

1993 年にカナダのサスカチュワン州の 3 地域の住民 100 人において、飲料水のウラン濃度 (<0.1~50 $\mu\text{g/L}$) から推定した累積ウラン摂取量と血清クレアチニン又は尿中の微量アルブミン (クレアチニン補正後) との関連を検討した予備的研究 (Mao 1995) によると、ウラン摂取の血清クレアチニンに対する影響は確認されなかったが、尿中の微量アルブミンに対する影響については有意な回帰係数 (年齢補正後) を示した。ただし、対象者のサンプリングをランダムに行ったか、及び混合した 3 地域の人口比を反映しているかは確かでないなど疫学の問題点があり、また、腎機能の異常まで呈したものはいなかったため、本研究の知見は限定的である。

井戸からウランが検出されたカナダ・ノバスコシア州の一地域における井戸水を使用する住民 30 名 (ウラン濃度 2~781 $\mu\text{g U/L}$) と水道水 (ウラン濃度 <1 $\mu\text{g U/L}$) を使用する住民 20 名について、摂取飲料水量などから推定された摂取ウラン量と腎機能指標との関連を分析した研究 (Zamora 1998) では、尿中の糖分、アルカリホスファターゼ (ALP) 及び β_2 -ミクログロブリン (β_2 -MG) が群間で差を呈していたが、クレアチニン及び蛋白には

有意差はなかった。飲食からのウラン摂取は近位尿細管に影響を与えると結論付けている。

ウランが検出される井戸から飲料水を得ていたフィンランドの住民 193 人において井戸水中及び尿中のウラン濃度と腎機能の諸指標を検討した研究 (Kurttio et al. 2006a) では、尿中のウラン濃度は井戸水中のウラン濃度を強く反映していたが、N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ (NAG) その他の多数の腎臓に関する指標と有意な関連を示さなかった。ただし、尿中のウラン濃度と拡張期血圧との関連は統計学的には有意であったが、回帰直線の傾きは小さかった。また、統計学的には、決定係数も小さく、多仮説検定の問題もあり、臨床的意義は乏しいと思われる。

同じく井戸水 (ウラン濃度 0.2~470 μg U/L) を摂取していた住民 301 人と対照群 152 人の β₂-MG、NAG 等の諸指標を比較した別の研究 (Seldén 2009) でも、尿中ウラン濃度は摂取群が対照群の 8 倍であったが腎機能の指標に有意な差は認められなかった。

アメリカ合衆国コネチカット州の農村部で、高ウラン濃度 (866 及び 1,160 μg U/L) の井戸水を使用している家族 7 人 (大人 2 人、子ども 5 人 (3~12 歳)) に関する症例報告がなされた (Magdo 2007)。尿中 β₂-MG は 3 歳の子どものみ高値 (90 μg/mmol クレアチニン) を示したが、その他の家族では正常範囲内の値を示し、この井戸水の使用の停止 3 か月後には、当該 3 歳児の尿中 β₂-MG は 52 μg/mmol クレアチニンまで低下した。

(2) 発がん性

BEIR は、通常のウラン濃度の食物や飲料水の摂取では、発がん作用や慢性的な影響を及ぼすことはないとしている (BEIR IV 1988、ATSDR 1999)。

自治体が水道供給地域外の住民のコホートから無作為抽出した 4,590 名とがん登録で確認された膀胱がん 884 名及び腎臓がん 644 名とを対比したケース・コホート研究 (Kurttio et al. 2006b) では、サンプリングした井戸水中の濃度によってウラン、ラドン及びラジウムの発症 10 年前までの摂取量が算定され、喫煙も考慮に入れて修正比例ハザード・モデルでリスクが算定された。その結果、いずれの放射性物質ともがんのリスクにまったく関連していなかった。

(3) その他の影響

天然ウラン濃度が高いフィンランド南部の掘削井戸水を平均 13 年間飲用している 26~83 歳の男性 146 人と女性 142 人を被験者として、ウラン摂取量と骨形成及び骨吸収に関わる生化学指標を調べた。井戸水の平均ウラン濃度は 27 μg U/L (四分位範囲が 6~116 μg U/L) で、一日当たりの平均ウラン摂取量は 36 μg U/日 (四分位範囲が 7~207 μg U/L)、累積ウラン摂取量は 120 mg U/日 (四分位範囲が 20~660 mg U/L) だった。

男性では、ウラン摂取量に関して、骨吸収指標の I 型コラーゲン C 末端テロペプチド及び骨形成指標のオステロカルシンの用量依存的な増加が認められた。しかし、女性では、相関が認められた指標はなかった。著者らは、ヒトにおいて、骨は天然ウラン摂取による化学的有害性の標的臓器としている (Kurttio et al. 2005)。

硝酸ウラニルを故意に摂取した男性 1 例において麻痺性イレウスが報告されている。

(Pavlakakis et al. 1996)。

酢酸ウラニル 15 g 及びベンゾジアゼピンの不明量を故意に摂取した自殺未遂の男性入院患者 1 名 (年齢・体重不明) が報告されている (Pavlakakis 1996)。体重は記載されていないが、標準体重 70 kg に対しては約 131 mg U/kg に相当していた。始めの血液化学的検査は正常であったが、入院 16 時間後には、血中尿素レベルは 2 倍、クレアチニンレベルは 3.5 倍に上昇し、腎障害が示唆された。重金属摂取による急性腎障害と診断され、Ca-エチレンジアミン四酢酸、重炭酸ナトリウム及びマンニトールによるキレート療法が開始された。キレート療法及び透析開始後 5 日目で 3.24 $\mu\text{mol/L}$ から 1.18 $\mu\text{mol/L}$ まで減少した。患者の貧血は 8 週間続き、持続性腎機能障害を伴った。

胃粘膜層の損傷でウランの吸収が増加することにより、既存の消化性潰瘍疾患が増悪した可能性が示唆された。増悪する横紋筋融解症 (生化学的にクレアチニンキナーゼ上昇で特徴付けられる) も併発したが、6 か月後に治癒し、その後、筋毒性の残留徴候は認められなかった。増悪する肝機能障害 (血清アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST 及び γ -グルタミルトランスペプチダーゼ値上昇) も認められたが、6 か月後には、肝毒性の残留徴候は認められなかった。

10. 国際機関等の評価

(1) IARC (1999)

グループ 3: ヒトに対する発がん性について分類できない。

IARC は「異物として体内に残留する劣化ウラン (砲弾やミサイルの金属断片に含まれる)」について、ヒトの発がん性の証拠は不十分であるとしている。なお、ウランとその化合物についての分類は行われていない。

(2) FAO (国際連合食糧農業機関) /WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

評価書なし

(3) WHO 飲料水水質ガイドライン第 3 版 (WHO 2008) 及び根拠文書 (WHO 2005)

ヒト及び実験動物に対するウランの発がん性データは不十分なため、ウランのガイドライン値は耐容一日摂取量 (TDI) 法より算出した。しかし、適切な慢性試験を抽出できなかったため、最も感受性の高い性及び種に対して実施された飲水投与による亜慢性試験 (Gilman et al. 1998a) の結果から TDI を求めた。このラットの 91 日間試験における、雄ラットの腎臓の近位尿細管曲部での変性に基づき、LOAEL 0.06 mg U/kg 体重/日としている。LOAEL 0.06 mg U/kg 体重/日に不確実係数 100 (個体差 10、種差 10) を適用して、TDI を 0.6 $\mu\text{g U/kg}$ 体重/日と算出した。なお、報告された影響は軽微なため、NOAEL の代わりに LOAEL を用いたことに対する不確実係数を適用する必要はなく、腎臓におけるウランの推定半減期は 15 日で、継続曝露しても腎臓障害の悪化は予測されないため、試験期間 (91 日) が短期であることに対する不確実係数も不要としている。

なお、WHO 飲料水水質基準ガイドライン (第 4 版) (WHO 2011) では、疫学においてすべての指標が影響を示す明らかな証拠が存在しない曝露濃度は 30 $\mu\text{g/L}$ であり、これま

での動物実験を基としたガイドライン値を 30 µg/L に置き換えるとしている。

(4) EPA/IRIS

EPA/IRISは、可溶性塩 (EPA/IRIS 1989) 及び天然ウラン (EPA/IRIS 1993) に分類している。

①可溶性塩 (EPA/IRIS 1989)

a. 経口参照用量 (RfD)

| 臨界影響 | 用量* | 不確実係数 (UF) | 修正係数 (MF) | RfD |
|---|---|--|-----------|----------------------|
| 開始時体重減少、 中程度の腎毒性： 30日間ウサギ 混餌投与試験 (Maynard and Hodge, 1949) | NOAEL: なし LOAEL: 200 ppm (硝酸ウラニル六水和物) ウラン換算: 2.8 mg U/kg 体重/日 | 1,000 (個体差 10) × (種差 10) × (LOAEL 使用 10) ** | 1 | 3 µg U/kg 体重/日 |

* 換算係数：試験物質のウラン含有量 47 wt% (分子量比 238/502)、1 ppm = 0.03 mg/kg 体重/日 (ウサギの摂餌量から推定)

** ウサギはウランに対して感受性が高いことが他の試験結果からも示されており、本試験においても急性又は亜急性試験結果から慢性の腎毒性を生じる用量を決めるに十分な感受性を示しているため、試験期間が生産より短いことについての係数 10 は付加していない。

b. 天然ウラン (EPA/IRIS 1993)

データなし

②発がん性

a. 可溶性塩 (EPA/IRIS 1989)

評価されていない。

b. 天然ウラン (EPA/IRIS 1993)

評価されていない

(5) EFSA (2009)

雄ラットの亜慢性試験 (Gilman et al. 1998a) における腎毒性に基づき、LOAEL 0.06 mg U/kg 体重/日としている。LOAEL 0.06 mg U /kg 体重/日に不確実係数 100 (個体差 10、種差 10) を適用している WHO を支持し、TDI を 0.6 µg U /kg 体重/日と算出した。基礎的な体内動態の考慮及び観察された腎毒性が軽微だったことから、LOAEL から NOAEL への外挿、亜慢性から慢性の曝露への外挿について、更なる不確実係数の適用は必要ないとしている。

(6) 我が国における水質基準の見直しの際の評価 (厚生労働省 2003)

1998年の生活環境審議会水道部会水質専門委員会においては、ヒトと実験動物におけるウランの発がん性に関するデータは不十分であり、適切な慢性研究は報告されていない

め、最も感受性の高い性と種に対して飲料水中に投与されたウランのデータに関する最も広範な亜慢性研究の結果 (Gilman et al. 1998a) を基に、LOAELは硝酸ウラニル六水和物で0.96 mg/L (雌0.09 mg U/kg 体重/日、雄0.06 mg U/kg 体重/日) とされた。得られたLOAELに不確実係数100 (種差10、個人差10) を適用し、TDIは0.6 µg U/kg 体重/日とされた。LOAELでの影響が最小の変化であるため、NOAELの代わりにLOAELを使用したことによる追加の不確実係数は適用しなかった。また、腎臓におけるウランの推定半減期は15日であり、腎臓疾患の重症度はこの日数以上の曝露で悪化する徴候は認められないため、短期間試験を用いたことの不確実係数も適用しなかった。

2002年の専門委員会においては、1998年の評価時より新しい知見は得られていなかったため、1998年の評価法に従いTDI法を用いて評価値を求めることが適切であるとされた。

表 VI-7 WHO 等によるウランの TDI 法によるリスク評価

| 根拠 | LOAEL (mg/kg 体重/日) | 不確実係数 | TDI (µg/kg 体重/日) |
|---|---|--|---------------------|
| WHO/DWGL 第 3 版 (一次及 び二次追補包括 版) (2008) | ラット 91 日間飲水投与試験 における雄ラットの腎臓の近 位尿細管曲部での変性 (Gilman et al. 1998a) | 0.06 100 10 (種差) × 10 (個体差) | 0.6 |
| EFSA (2009) | ラット 91 日間飲水投与試験 における雄ラットの腎臓の近 位尿細管曲部での変性 (Gilman et al. 1998a) | 0.06 100 10 (種差) × 10 (個体差) | 0.6 |
| EPA/IRIS (2004) | ウサギ 30 日間混餌投与試験 における開始時体重減少、中 程度の腎毒性 (Maynard and Hodge 1949) | 2.8 1000 10 (種差) × 10 (個体差) × 10 (LOAEL 使 用) | 3 |
| 水道水 | ラット 91 日間飲水投与試験 における雄ラットの腎臓の近 位尿細管曲部での変性 (Gilman et al. 1998a) | 0.06 100 10 (種差) × 10 (個体差) | 0.6 |

表 VI-8 ウランの各試験における NOAEL 等

| 番号 | 動物種 系統性 動物数 | 試験種 | エンドポイント (mg U/kg 体重/日) | NOAEL (mg U/kg 体重/日) | LOAEL (mg U/kg 体重/日) | 投与 化合物 | 著者・ 発表年 |
|---------|--------------------------|---------------|--|----------------------------|--|--|---|
| 亜急 ① | ラット SD 雄 全 40 | 4 週間 飲水投与 | 血中グルコース濃度の上 昇 (2.2) | 1.1 [A, W] | | 酢酸ウラニ ル二水和物 | Ortega et al. 1989 |
| 亜急 ④ | ウサギ 6/群 | 30 日間混餌 投与 | 中程度の腎障害、体重減少 (投与終了後に回復) (2.8) | | 2.8 [E, T, 食] | 硝酸ウラニ ル六水和物 | Maynard and Hodge 1949 |
| 亜慢 ⑧ | ラット SD 雌雄 15/群 | 91 日間 飲水投与 | 雄：尿細管上皮核の小嚢状 の変形、近位尿細管拡張、 尿細管基底部の核の管腔 側への変位及び小空胞 化、尿細管細胞質の空胞 化 (0.06) 雌：尿細管上皮核の小嚢状 の変形、ボーマン嚢被膜 肥厚及び間質細網線維増 加 (0.09) | | 0.06 [A, E, T, W] | 硝酸ウラニ ル六水和物 | Gilman et al. 1998a |
| 亜慢 ⑨ | ウサギ NZW 雌雄 10/群 | 91 日間 飲水投与 | 雄：尿細管の用量依存的な 変性 (細胞質空胞化、核 大小不同、核の小空胞化) (0.05) 雌：尿細管の用量依存的な 変性 (核大小不同、核の 小嚢状の変形)、尿細管拡 張、萎縮 (0.49) | | 雄：0.05 [A, E, T] 雌：0.49 [A, E, T] | 硝酸ウラニ ル六水和物 | Gilman et al. 1998b |
| | ウサギ NZW 雄 5-8/群 | 91 日間 飲水投与 | 限局的な近位尿細管拡張 (1.36) 有意な核の変化 (核大小不 同、核濃縮を伴う核の管腔 側への変位、配列の乱れ)、 尿細管拡張 (40.98) | | 1.36 [A, T] 1.36-40.98 [W] | 硝酸ウラニ ル六水和物 | Gilman et al. 1998c |
| 神 ① | ラット SD 雄 10/群 | 単回飲水投 与 | 立毛、振戦、低体温、瞳孔 サイズ縮小、眼球突出 (11) | | 11 [T] | 酢酸ウラニ ル | Domingo et al. 1987 |
| 神 ④ | ラット SD 雄 28 | 90 日間飲水 投与 | 急速眼球運動 (REM) を伴 う睡眠時間の増加 (飲水： 40 mgU/mL) (劣化硝酸ウ ラニルより濃縮ウランの方 が REM 睡眠時間が長い) | | | 濃縮ウラン (硝酸ウラ ニル)。 (劣化硝酸 ウラニル) | Lestaevel et al. 2005 (Houpert et al. 2005) |

| | | | | | | | |
|--------|---------------------------------------|--|--|---|--|----------------------|-------------------------------------|
| | ラット SD 雄 121 | 1.5-9 か月飲 水投与 | 長期曝露による脳内神経伝 達物質作用系の障害 (飲 水: 40 mgU/mL) | | | 劣化硝酸ウ ラニル六水 和物 | Bussy et al. 2006 |
| | ラット SD 雄 14 | 9か月間飲水 投与 | 脳内コレステロール代謝に 関係する種々の酵素の遺伝 子発現レベルに変化 (飲 水: 40 mg/mL) | | | 劣化硝酸ウ ラニル六水 和物 | Racine et al. 2009b |
| 生 ① | マウス Swiss 雌 20/群 | 妊娠6~15 日後まで強 制経口投与 | 母動物: 用量依存的な体重 増加抑制、1日当たり摂 餌量の減少、肝重量の増 加 (2.8) 胎児: 体重低下、外表異常 胎児発現頻度の上昇 (2.8) | NOEL<2.8 [A] | 2.8 [W、E] | 酢酸ウラニ ルニ水和物 | Domingo et al. 1989a |
| 生 ② | マウス Swiss 雌 20/群 | 妊娠13日後 ~分娩後21 日まで強制 経口投与 | 母による児動物食殺(2.8) 平均同腹児動物数の減少、 児動物の生存率、哺育率の 低下 (28) | 0.28 NOEL<2.8 [A] 2.8[W、E] | 2.8 28[T、E] | 酢酸ウラニ ルニ水和物 | Domingo et al. 1989b |
| 生 ③ | マウス Swiss 雌雄 25/群 | 雄: 交配前 60日間 雌: 交配前 14日~授乳 期間 強制経口投 与 | 平均総着床率の増加、児動 物の低体重 (2.8) | | 2.8 [T、E] | 酢酸ウラニ ルニ水和物 | Paternain et al. 1989 |
| 生 ④ | マウス Swiss 雄 24/群 | 交配前64 日間飲水投 与 (雄8/群 を非投与雌 と交配) | 用量依存的でない、交配さ せた無処置雌の妊娠率の 低下、精巣の精子細胞数低 下、精巣上体の精子数の減 少 (5.6) | | 精子数の 減少 11.2 [T] 5.6 [食] | 酢酸ウラニ ルニ水和物 | Llobet et al. 1991 |
| 生 ⑤ | マウス C57Blx CBA 雌 10/群 | 交配前15週 間飲水投与 (一部を非 投与雄と交 配) | 母動物: 交配3か月後の二 次卵胞及び初期前胞状 卵胞数の全卵胞数に対 する割合の上昇 (1.25) 雌児: 9週齢時の成熟卵胞 数の全卵胞数に対する割 合の低下 (1.25) | | 1.25 [A、E] | 硝酸ウラニ ル | Arnault et al. 2008 |
| 生 ⑧ | マウス B6C3F ₁ 雌 5/群 | 交配前30 日~妊娠期 間飲水投与 | 母動物: 用量依存性のある 小型一次卵胞数の減少 (飲水: 2.5 µg/L) 雌児: 用量依存性のない原 始卵胞数の減少 (飲 水: 0.5 µg/L) | 母動物 0.125~ 0.250 µg/ kg体重/日 [食] | 雌児 0.125~ 0.250 µg/ kg体重/日 母動物 0.625~ 1.250 µg/ kg体重/日 [食] | 硝酸ウラニ ル六水和物 | Raymond -Whish et al. 2007 |

亜急: 亜急性毒性試験、亜慢: 亜慢性毒性試験、神: 神経毒性試験、免: 免疫毒性試験、生: 生殖・発生毒性試験

[A]: 著者、[E]: EFSA、[T]: ATSDR、[W]: WHO、[食]: 食品安全委員会

<参照>

- Albina ML, Bellés M, Linares V, et al. 2005. Restraint stress does not enhance the uranium-induced developmental and behavioral effects in the offspring of uranium-exposed male rats. *Toxicology* 215(1-2): 69-79.
- Argonne National Laboratory, US Department of energy. 2005c. Human Health Fact Sheet. Uranium.
- Arnault E, Doussau M, Pesty A, et al. 2008. Natural uranium disturbs mouse folliculogenesis in vivo and oocyte meiosis in vitro. *Toxicology* 247(2-3): 80-7.
- ATSDR, Public Health Service, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. 1999. TOXICOLOGICAL PROFILE FOR URANIUM.
- Aung NN, Yoshinaga J, Takahashi J. 2006. Dietary intake of toxic and essential trace elements by the children and parents living in Tokyo Metropolitan Area, Japan. *Food Addit Contam* 23: 883-894.
- BEIR. 1988. BEIR IV. Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters.
- Bensoussan H, Grancolas L, Dhieux-Lestaavel B, et al. 2009. Heavy metal uranium affects the brain cholinergic system in rat following sub-chronic and chronic exposure. *Toxicology* 261(1-2): 59-67.
- Bentley KW, Stockwell DR, Britt KA, et al. 1985. Transient proteinuria and aminoaciduria in rodents following uranium intoxication. *Bull Environ Contam Toxicol* 34: 407-416.
- Berlin M, Rudell B. 1986. Uranium. In L. Friberg, G. Nordberg, V. Vouk (eds), *Handbook on the Toxicology of Metals*, Vol. II, 2nd ed.
- Berradi H, Bertho JM, Dudoignon N, et al. 2008. Renal anemia induced by chronic ingestion of depleted uranium in rats. *Toxicol Sci* 103(2):397-408.
- Bhattacharyya RP, Larsen P, Cohen N, et al. 1989. Gastrointestinal absorption of plutonium and uranium in fed and fasted adult baboons and mice: Application to humans. *Radiat Prot Dosimet* 26:159-165.
- Briner W, Murray J. 2005. Effects of short-term and long-term depleted uranium exposure on open-field behavior and brain lipid oxidation in rats. *Neurotoxicol Teratol* 27(1): 135-4.
- Bussy C, Lestaavel P, Dhieux B, et al. 2006. Chronic ingestion of uranyl nitrate perturbs acetylcholinesterase activity and monoamine metabolism in male rat brain. *Neurotoxicology* 27(2): 245-52.
- Cooper JR, Stradling GN, Smith H, et al. 1982. The behavior of uranium-233 oxide and uranyl-233 nitrate in rats. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys, Chem Med* 41(4): 421-433.

- Coryell VH, Stearns DM. 2006. Molecular analysis of hprt mutations generated in Chinese hamster ovary EM9 cells by uranyl acetate, by hydrogen peroxide, and spontaneously. *Mol Carcinog* 45(1): 60-72.
- Diamond GL, Morrow PE, Panner BJ, et al. 1989. Reversible uranyl nephrotoxicity in the Long Evans rat. *Fundam Appl Toxicol* 13(1): 65-78.
- Domingo JL, Llobet JM, Tomas JM, Corbella J. 1987. Acute toxicity of uranium in rats and mice. *Bulletin of environmental contamination and toxicology* 39:168-174.
- Domingo JL, Ortega A, Llobet JM, et al. 1989a. The effects of repeated parenteral administration of chelating agents on the distribution and excretion of uranium. *Research Communications Chemical Pathology and Pharmacology* 64(1): 161.
- Domingo JL, Ortega A, Paternain JL, Coebella J. 1989b. Evaluation of the perinatal and postnatal effects of uranium in mice upon oral administration. *Archives of environmental health* 44(6): 395-398.
- Dounce AL, Flagg JF. 2006. The chemistry of uranium compounds. In Voegtlin, Hodge (eds.) , *Pharmacology and toxicology of uranium compounds 1949*; 82-84 In Voegtlin IC, Hodge HC (eds.) Dublineau I, Grison S, Linard C, Baudelin C, Dudoignon N, Souidi M. et al. Short-term effects of depleted uranium on immune status in rat intestine. *J Toxicol Environ Health A* 69(17): 1613-28.
- Durbin PW, Wrenn ME. 1975. Metabolism and effects of uranium in animals. In: Wrenn ME, (eds.). *Conference: Occupational health experience with uranium*. Arlington, VA, April, U.S. Energy Research and Development Administration, Washington, DC. ERDA-93, 67-129.
- EFSA. 2009. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain, Uranium in foodstuffs, in particular mineral water. *The EFSA Journal* 1018, 1-59.
<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/1018.pdf>
- Fitsanakis VA, Erikson KM, Garcia SJ, et al. 2006. Brain accumulation of depleted uranium in rats following 3- or 6-month treatment with implanted depleted uranium pellets. *Biol Trace Elem Res* 111(1-3): 185-97.
- Frelon S, Chazel V, Tourlonias E, et al. 2007. Risk assessment after internal exposure to black sand from Camargue: Uptake and prospective dose calculation. *Radiat Protect Dosimet* 127: 64-67.
- Gilman AP, Moss MA, Villeneuve DC, et al. 1998c. Uranyl nitrate: 91-day exposure and recovery studies in the New Zealand white rabbit. *Toxicological Science* 41: 138-151.
- Gilman AP, Villeneuve DC, Secours VE, et al. 1998a. Uranyl nitrate: 28-day and 91-day toxicity studies in the Sprague-Dawley rat. *Toxicological Science* 41: 117-128.

- Gilman AP, Villeneuve DC, Secours VE, et al. 1998b. Uranyl nitrate: 91-day toxicity studies in the New Zealand white rabbit. *Toxicological Science* 41: 129-137.
- Hirose K. and Sugimura Y. 1981. Concentration of uranium and the activity ratio of $^{234}\text{U}/^{238}\text{U}$ in surface air: Effect of atmospheric burn-up of Cosmos-954. *気象研究所研究報告* 32: 317-322.
- Höllriegel V, Lo WB, Leopold K, et al. 2010. Solubility of uranium and thorium from a healing earth in synthetic gut fluids: A case study for use in dose assessments. *Sci Total Environ* 408: 5794-5800.
- Houpert P, Lestaevel P, Bussy C, et al. 2005. Enriched but not depleted uranium affects central nervous system in long-term exposed rat. *Neurotoxicology* 26(6): 1015-20.
- Hu Q, Zhu S. 1990. Induction of chromosomal aberrations in male mouse germ cells by uranyl fluoride containing enriched uranium. *Mutation Research* 244:209-214.
- Hursh JB, Neuman WF, Toribara T, et al. 1969. Oral ingestion of uranium by man. *Health Phys* 17: 619-621.
- IARC. 1999. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 74 Surgical implants and other foreign bodies.
- ICRP. 1979. Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. ICRP Publication 30.
- ICRP. Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 3, Ingestion dose coefficients. ICRP Publication 69.
- ICRP. Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 4, Inhalation dose coefficients. ICRP Publication 71.
- Karpas Z, Paz-Tal O, Lorber A, et al. 2005. Urine, hair, and nails as indicators for ingestion of uranium in drinking water. *Health Phys*. 88, 229-242.
- Knöbel Y, Gleis M, Weise A, et al. 2006. Uranyl nitratotriacetate, a stabilized salt of uranium, is genotoxic in nontransformed human colon cells and in the human colon adenoma cell line LT97. *Toxicol Sci* 93(2): 286-97.
- Kundt MS, Martinez-Taibo C, Muhlmann MC, Furnari JC. 2009. Uranium in drinking water: effects on mouse oocyte quality. *Health Phys* 96(5):568-74.
- Kurttio P, Komulainen H, Leino A, Salonen L, Auvinen A, Saha H. 2005. Bone as a possible target of chemical toxicity of natural uranium in drinking water. *Environ Health Perspect*. 113, 68-72.
- Kurttio P, Harmoinen A, Saha H, Salonen L, Karpas Z, Komulainen H, Auvinen A. 2006a. Kidney toxicity of ingested uranium from drinking water. *Am J Kidney Dis*. 47, 972-982.

- Kurttio P, Salonen L, Ilus T, Pekkanen J, Pukkala E, Auvinen A. 2006b. Well water radioactivity and risk of cancers of the urinary organs. *Environ Res.* 102, 333-338.
- Kuwahara C, Koyama K, Sugiyama H. 1997. Estimation of daily uranium ingestion by urban residents in Japan. *J Radioanal Nucl Chem* 220: 161-165.
- La Touche YD, Willis DL, Dawydiak OI. 1987. Absorption and biokinetics of U in rats following an oral administration of uranyl nitrate solution. *Health physics* 53(2): 147-162.
- Leggett RW, Harrison JD. 1995. Fractional absorption of ingested uranium in humans. *Health Phys* 68(4): 484-498.
- Leggett RW. 1994. Basis for the ICRP's age-specific biokinetic model for uranium. *Health Phys* 67(6): 589-610.
- Lemercier V, Millot X, Ansoborlo E, et al. 2003. Study of uranium transfer across the blood-brain barrier. *Radiat Prot Dosimetry* 105(1-4): 243-5.
- Lestaevél P, Bussy C, Paquet F, et al. 2005. Changes in sleep-wake cycle after chronic exposure to uranium in rats. *Neurotoxicol Teratol* 27(6): 835-40.
- Lin RH, Wu LJ, Lee CH, et al. 1993. Cytogenetic toxicity of uranyl nitrate in Chinese hamster ovary cells. *Mutation Research* 319:197-203.
- Linares V, Bellés M, Albina ML, et al. 2006. Assessment of the pro-oxidant activity of uranium in kidney and testis of rats. *Toxicol Lett* 167(2): 152-61.
- Linares V, Sánchez DJ, Bellés M, et al. 2007. Pro-oxidant effects in the brain of rats concurrently exposed to uranium and stress. *Toxicology* 236(1-2): 82-91.
- Llobet JM, Sirvent JJ, Ortega A, Domingo JL. 1991. Influence of chronic exposure to uranium on male reproduction in mice. *Fundamental and applied toxicology* 16: 821-829.
- Magdo HS, Forman J, Graber N, et al. 2007. Grand rounds: nephrotoxicity in a young child exposed to uranium from contaminated well water. *Environ Health Perspect* 115(8): 1237-41.
- Malenchenko AF, Barkun NA, Guseva GF. 1978. Effect of uranium on the induction and course of experimental autoimmune orchitis and thyroiditis. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 22: 268-277.
- Mao Y, Desmeules M, Schaubel D, et al. 1995. Inorganic components of drinking water and microalbuminuria. *Environmental Research* 71:135-140.

- Maynard EA, Down WL, Hodge HC. 1953. Oral toxicity of uranium compounds. In Voegtlin C, Hodge HC (eds.), *Pharmacology and toxicology of uranium compounds*.
- Maynard EA, Hodge HC. 1949. Studies of the toxicity of various uranium compounds when fed to experimental animals. In Voegtlin IC, Hodge HC (eds.) *Pharmacology and toxicology of uranium compounds*, National Nuclear Energy Series (VI). New York, NY: McGraw-Hill 309-376.
- Miller AC, Stewart M, Brooks K, et al. 2002. Depleted uranium-catalyzed oxidative DNA damage: absence of significant alpha particle decay. *J Inorg Biochem* 91(1): 246-52.
- Miller AC, Stewart M, Rivas R. 2010. Preconceptional paternal exposure to depleted uranium: transmission of genetic damage to offspring. *Health Phys* 99(3): 371-9.
- Moss MA. 1985. Chronic low level uranium exposure via drinking water — clinical investigations in Nova Scotia. Halifax, Nova Scotia, Dalhousie University (M.Sc. thesis).
- Novikov YV, Yudina TV. 1970. Data on the biological effect of small amounts of natural uranium in water. *Hyg Sanit* 35: 225-261.
- Ohno K, Ishikawa K, Kurosawa Y, et al. 2010. Exposure assessment of metal intakes from drinking water relative to those from total diet in Japan. *Water Sci. Technol* 62: 2694-2701.
- Orcutt JA. 1949. The toxicology of compounds of uranium following application to the skin. In Voegtlin K, Hodge HC (eds.), New York: McGraw-Hill; Vol. 1, pp. 376-414.
- Ortega A, Domingo JL, Llobet JM, et al. 1989. Evaluation of the oral toxicity of uranium in a 4-week drinking-water study in rats. *Bulletin of environmental contamination and toxicology* 42: 935-941.
- Paquet F, Houpert P, Blanchardon E, et al. 2006. Accumulation and distribution of uranium in rats after chronic exposure by ingestion. *Health Phys* 90, 139-147.
- Paternain JL, Domingo JL, Ortega A, Llobet JM. 1989. The effects of uranium on reproduction, gestation, and postnatal survival in mice. *Ecotoxicology and environmental safety* 17: 291-296.
- Pavlakakis N, Pollock CA, McLean G, et al. 1996. Deliberate overdose of uranium: Toxicity and treatment. *Nephron* 72(2): 313-7.
- Pellmar TC, Fuciarelli AF, Ejnik JW, et al. 1999. Distribution of uranium in rats implanted with depleted uranium pellets. *Toxicol Sci* 49:29-39.
- Racine R, Gueguen Y, Gourmelon P, et al. 2009b. Modifications of the expression of genes involved in cerebral cholesterol metabolism in the rat following chronic ingestion of depleted uranium. *J Mol Neurosci*. 38(2):159-65.

- Raymond-Whish S, Mayer LP, O'Neal T, et al. 2007. Drinking Water with Uranium below the U.S. EPA Water Standard Causes Estrogen Receptor-Dependent Responses in Female Mice. *Environ. Health Persp* 115, 1711-1716.
- Sánchez J, Bellés M, Albina ML, et al. 2006. Exposure of pregnant rats to uranium and restraint stress: effects on postnatal development and behaviour of the offspring. *Toxicology* 228, 323-332.
- Seldén AI, Lundholm C, Edlund B, et al. 2009. Nephrotoxicity of uranium in drinking water from private drilled wells. *Environ Res* 109(4): 486-94.
- Shiraishi K, Igarashi Y, Takaku Y, et al. 1992. Daily intakes of ^{232}Th and ^{238}U in Japanese males. *Health Phys* 63: 187-191.
- Shiraishi K, Kimura S, Sahoo SK, Arae H. 2004. Dose effect for Japanese due to ^{232}Th and ^{238}U in imported drinking water. *Health Phys* 86: 365-373.
- Shiraishi K, McInroy J F, Igarashi Y. 1990. Simultaneous multielement analysis of diet samples by inductively coupled plasma mass spectrometry and inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. *J Nutr Sci Vitaminol* 36: 81-86.
- Shiraishi K, Tagami K, Muramatsu Y, Yamamoto M. 2000. Contributions of 18 food categories to intakes of ^{232}Th and ^{238}U in Japan. *Health Phys* 78: 28-36.
- Shiraishi K, Yamamoto M. 1995. Dietary ^{232}Th and ^{238}U intakes of Japanese as obtained in a market basket study and contributions of imported foods to internal doses. *J Radioanal Nucl Chem* 196: 89-96.
- Singh NP, Wrenn ME. 1987. Uptake of uranium from drinking water. In: Hemphill DD, ed. Trace substances in environmental health. Columbia, MO: University of Missouri, 203-212.
- Sontag W. 1986. Multicompartment kinetic models for the metabolism of americium, plutonium and uranium in rats. *Human toxicology* 5:163-173.
- Souidi M, Gueguen Y, Linard C, et al. 2005. In vivo effects of chronic contamination with depleted uranium on CYP3A and associated nuclear receptors PXR and CAR in the rat. *Toxicology*. 15; 214(1-2):113-22.
- Spencer H, Osis D, Isabel M, et al. 1990. Measured intake and excretion patterns of naturally occurring ^{234}U , ^{238}U , and calcium in humans. *Radiation Research* 124: 90-95.
- Stearns DM, Yazzie M, Bradley AS, et al. 2005. Uranyl acetate induces hprt mutations and uranium-DNA adducts in Chinese hamster ovary EM9 cells. *Mutagenesis* 20(6): 417-23.
- Stevens W, Bruenger FW, Atherton DR, et al. 1980. The distribution and retention of hexavalent uranium- 233 in the Beagle. *Radiat Res* 83: 109-126.

- Sullivan MF, Gorham LS. 1980. Absorption of actinide elements from the gastrointestinal tract of neonatal animals. *Health Phys* 38:173-185.
- Sullivan MF, Ruemmler PS, Ryan JL, et al. 1986. Influence of oxidizing or reducing agents on gastrointestinal absorption of U, Pu, Am, Cm, and Pm by rats. *Health Phys* 50(2):223-232.
- Sullivan MF, Ruemmler PS. 1988. Absorption of ²³³U, ²³⁷Np, ²³⁸Pu, ²⁴¹Am and ²⁴⁴Cm from the gastrointestinal tracts of rats fed an iron-deficient diet. *Health Phys* 54(3):311-316.
- Sullivan MF. 1980. Absorption of actinide elements from the gastrointestinal tract of rats, guinea pigs and dogs. *Health Phys* 38:159-171.
- Takeda A, Kimura K, Yamasaki S. 2004. Analysis of 57 elements in Japanese soils, with special reference to soil group and agricultural use. *Geoderma* 119: 291-307.
- Tannenbaum A, Silverstone H, Koziol J. 1951. The distribution and excretion of uranium in mice, rats and dogs. In Tannenbaum A (eds.), *Toxicology of uranium compounds*. New York, NY: McGraw-Hill 128-181.
- Thiébaud C, Carrière M, Milgram S, et al. 2007. Uranium induces apoptosis and is genotoxic to normal rat kidney (NRK-52E) proximal cells. *Toxicol Sci* 98(2): 479-87.
- Tracy BL, Quinn JM, Lahey J, et al. 1992. Absorption and retention of uranium from drinking water by rats and rabbits. *Health physics* 62(1):65-73.
- Turner A, Ip K-H. 2007. Bioaccessibility of metals in dust from the indoor environment: Application of a physiologically based extraction test. *Environ Sci Technol* 41: 7851-7856.
- US EPA, Integrated Risk Information System (IRIS). Uranium, soluble salts (no CASRN), Reference dose for chronic oral exposure (RfD), Last revised - 10/01/1989.
<http://www.epa.gov/iris/subst/0421.htm>
- US EPA. (Environmental Protection Agency), Integrated Risk Information System (IRIS). Uranium, natural (CASRN 7440-61-1), Carcinogenicity assessment for lifetime exposure, Last revised - 07/01/1993.
<http://www.epa.gov/iris/subst/0259.htm>
- Wedeen RP. 1992. Renal diseases of occupational origin. *Occupational Medicine* 7(3): 449.
- WHO. 2001. Depleted uranium: sources, exposure and health effects. Department of Protection of the Human Environment.
http://www.who.int/ionizing_radiation/pub_meet/ir_pub/en/

- WHO. 2005. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, Uranium in Drinking-water.
http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/en/uranium.pdf
- WHO. 2008. Guidelines for Drinking Water Quality, Second addendum to Third Edition.
http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/secondaddendum20081119.pdf
- WHO. 2011. Guidelines for drinking-water quality, fourth edition.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548151_eng.pdf
- Wrenn ME, Durbin PW, Howard B, Lipsztein J, Rundo J, Still ET. et al. 1985. Metabolism of ingested U and Ra. *Health physics*. 48:601-633.
- Wrenn ME, Liese G, Torrey J, et al. 1986. The elimination rate of uranium from the kidney of the dog. In: *Research in radiobiology. Annual report of work in progress in the Internal Irradiation Program*.
- Wrenn ME, Singh NP, Ruth H et al. 1989. Gastrointestinal absorption of soluble uranium from drinking water by man. *Radiat Prot Dosim* 26:119-122.
- Yamamoto M, Shiraishi K, Komura K, Ueno K. 1994. Measurement of uranium in total diet samples: Daily intake for Japanese. *J Radioanal Nucl Chem* 185: 183-192.
- Yamamoto M, Yunoki E, Yamakawa M, et al. 1974. Studies on environmental contamination by uranium. 5. *J Radiat Res* 15: 156-162.
- Yazzie M, Gamble SL, Civitello ER, Stearns DM. 2003. Uranyl acetate causes DNA single strand breaks in vitro in the presence of ascorbate (vitamin C). *Chem Res Toxicol* 16(4): 524-30.
- Yoshida S, Muramatsu Y, Tagami K, Hida S. 1998. Concentrations of lanthanide elements, Th, and U in 77 Japanese surface soils. *Environ Int* 4: 275-286.
- Zamora ML, Tracy BL, Zielinski JM, et al. 1998. Chronic ingestion of uranium in drinking water: a study of kidney bioeffects in humans. *Toxicological Science* 43: 68-77.
- Zamora ML, Zielinski JM, Meyerhof D; et al. 2003. Uranium gastrointestinal absorption: the F1 factor in humans. *Rad Prot Dosim* 105, 55-60.
- Zamora ML, Zielinski JM, Meyerhof D, Tracy B. 2002. Gastrointestinal absorption of uranium in humans. *Health Phys* 83, 35-45.
- 峽戸孝也、高木麻衣、吉永淳、田中敦、瀬山春彦、柴田康行、2009 : ハウスダスト中元素濃度の変動要因、*環境化学*; 19: 87-94.

厚生労働省 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月, 厚生科学審議会, 生活環境水道部会, 水質管理専門委員会 2003

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/konkyo0303.html>

佐々木弘子、原千晶、菅原龍幸、2011: 日本の市場にみられるミネラルウォーター類の性状について (2)、日本食生活学会誌 21: 286-297.

社団法人 日本水道協会、2010: 水道統計 平成 20 年度版.

小藤久毅、山本正儀、1999: ミネラルウォーター中のウラン濃度、Radioisotopes; 48: 263-265.

長倉三郎、井口洋夫、江沢 洋、岩村 秀、佐藤文隆、久保亮五 編、1998: 岩波理化学辞典 第 5 版、岩波書店

独立行政法人 産業技術総合研究所 地質調査総合センター、岩石標準試料データベース
<http://riodb02.ibase.aist.go.jp/geostand/welcomej.html>

鈴木仁、勝木康隆、小川仁志、鈴木敬子、松本ひろ子、安田和男、2000: 容器入り飲用水中の微量元素濃度. 食衛誌; 41: 387-396.