

ウランの知見とりまとめ（案）

（１）物理化学的性状

- ・元素名、原子記号等
- ・物理学的半減期

（２）用途

（３）自然界での分布・移動

（４）ヒトへの暴露経路と暴露量（原子力発電所事故による汚染状態）

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/統合リスク情報システム (IRIS) のリスト、米国有害物質・疾病登録局 (ATSDR) の毒性学的プロファイル、EFSA の意見書等を基に、主に化学物質としての毒性に関する科学的知見を整理した。

なお、本文においては、ウラン化合物の重量から換算したウラン元素としての重量を $\mu\text{g U}$ 又は mg U と表記した。

（５）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)。また、ラットでは、直近の摂餌量(Sullivan et al., 1986; La Touche et al., 1987)、Fe(III)イオンやキンヒドロンのような酸化剤の投与(Sullivan et al., 1986)がウランの吸収に影響を与える。いくつかの動物実験から得られたエビデンスによると、消化管から吸収されるウランの量は約 1%であった(Harrison and Strather 1981; Larsen et al. 1984; LaTouche et al. 1987; Maynard et al. 1953; Sullivan 1980a)。ヒトでは、可溶性のウラン化合物の消化管からの吸収率は平均 1~2%である(Wrenn et al., 1985)。不溶性ウラン化合物では 0.2%のみである(Legget and Harrison, 1995; WHO, 2001)。ヒトにおいては、ウランの吸収は経口摂取量の 0.1~6%である(Wrenn et al., 1985; Legget and Harrison, 1995; Zamora et al., 2002; 2003)。

飢餓 Sprague-Dawley (SD) ラットの雌に、約 800 mg U/kg 体重で投与した硝酸ウランの吸収率は、Fe(III) (190 mg/kg) の同時投与によって 0.17%から 3.3%に上昇した(Sullivan et al., 1986)。飢餓 Wistar ラットの雄に飲水投与したウランの吸収率は、投与量に伴って増加し、硝酸ウラン投与量が 0.03 mg U/kg 体重では吸収率 0.06%、45 mg U/kg 体重では吸収率 2.8%であった(La Touche et al., 1987)。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。吸収率は、食餌中のウラン濃度と無関係に見えた(Wrenn et al. 1985)。 ^{233}U -硝

1 酸ウラニル六水和物（この人為起因の放射線核種は天然同位体と競合せずに感受性を増
2 加させる）を混餌投与したラットにおける吸収係数は、鉄欠乏ラットにおいては 3.4 倍
3 (Sullivan and Ruemmler, 1988)、絶食ラットにおいては 2 倍(Sullivan et al., 1986)増加
4 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
5 収は 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.,
6 1989)。雄 B6CF₁/ANL マウスにおいても、通常餌での吸収は 0.069%、24 時間絶食後
7 の吸収は 0.80%と、ヒヒの結果と整合性が取れていた(Bhattacharyya et al., 1989)。

8 動物実験においては一般的に溶解度が上昇するにつれて吸収が上昇する。経口摂取し
9 たウランで最大の吸収率を示すのは、硝酸ウラニル六水和物、六フッ化ウラン及びフッ
10 化ウラニルで、四酸化ウランや三酸化ウランは約半分、四塩化ウラン、八酸化三ウラン
11 及び四フッ化ウランは 1~2 桁低い(ICRP, 1995)。ラット及び豚の新生児において吸収
12 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
13 収率は 0.01~0.07 であり、成熟ラットより 2 桁高かった(ATSDR, 1999 : ICRP,
14 1995)(EFSA, 2009 : Sullivan and Gorham, 1980)。

15 ヒトの研究では、経口摂取したウランの吸収は一貫して 5%以下である。ソフトドリ
16 ンク中の 10.8 mg のウランを経口摂取した男性 4 名における吸収率は 0.005~0.05 (0.5
17 ~5%) (Hursh et al., 1969)、ウラン高含有の飲料水を摂取したボランティア 12 名にお
18 いては 0.0025~0.04 未満(Wrenn et al., 1989)、他の飲料水試験においては 0.005~0.05
19 であった。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
20 Harrison, 1995; Spencer et al., 1990; Wrenn et al., 1989)。ICRP によるヒトデータの
21 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
22 率として 0.02、不溶性化合物の吸収率として 0.002 を用いるべきであると決定した
23 (ATSDR, 1999)。

24 比較的安定した形態でウランを経口摂取した場合の消化管吸収率を、全年齢群で 0.02
25 (2%)、1 歳未満の乳児群で 0.04 と推定している。≧5 歳のヒト被験者を対象とした年
26 齢特異的データによると、消化管吸収は年齢によって大きく変わることはない (Legget
27 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)、曝
28 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
29 割合によって影響されなかった(Zamora et al., 2002; 2003)。その他、フィンランド南部
30 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
31 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
32 の被験者群は 60 歳以上群より高く、<100 µg/日の低曝露群は≧100 µg/日の高曝露群よ
33 り高かった(EFSA, 2009、出典不明)。

34 ② 分布

36 ラットでは、摂取ウランは迅速に血流に入る(La Touche et al., 1987)。ヒトの血液に
37 においては、ウランは主に赤血球に結合していることが示された(Fisenne and Perry,
38 1985)。ヒト血漿中で、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
39 性炭酸水素ウラニル錯体 (UO₂HCO₃⁺) と平衡を保っている。ウラニル化合物は、リン
40 酸基、カルボキシル基、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

1 容易に結合し安定な錯体を形成する(Moss, 1985)。Wistar ラットでは、ウランは血流から迅速に消失し、腎臓と骨に蓄積するため、肝臓からはほとんど検出されない(La
2 Touche et al., 1987)。ウランのヒトにおける体内負荷量は約 90 μg であり、このうち 66%
3 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,
4 1979; 1995; 1996)。ヒトでも、骨はウランの主要な蓄積部位で(Wrenn et al., 1985)、ウ
5 ラニルイオン ($\text{U}^{6+}\text{O}_2^{2+}$) は骨組織中ヒドロキシアパタイト錯体のカルシウムと置換す
6 る(Moss, 1985)。近年、ウランはラットの血液-脳関門を通過し、脳実質に蓄積するとの
7 報告があり(Lemercier et al., 2003)、雄 SD ラットの筋肉に劣化ウランペーストを埋め
8 込んだ試験では、3 ヶ月後に大脳皮質、中脳、小脳、線条体、脳幹、6 ヶ月後に大脳皮
9 質、中脳、小脳に蓄積が認められた(Fitsanakis et al., 2006)。妊娠及び授乳中に母体の
10 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
11 ない。生後 1 日でウランに曝露された豚においては曝露後 1 週間以内で骨格に投与量の
12 30%が集積した(Leggett and Harrison, 1995)。ヒト新生児におけるウラン取り込みに
13 関する直接の情報はない。ウランは、動物においては、経胎盤投与後に胎盤を通過し胎
14 児組織中に入る(WHO, 2001)。ヒトでも動物でも、母乳中のウラン分布に関する情報は
15 ない。
16

17 18 ③ 代謝・排泄

19 ほ乳動物にウランの代謝機能があるという証拠はない。ウランはたいてい化合物として
20 認められ、代謝されて再び錯体を形成し他の化合物を形成する。体液中では四価ウラ
21 ンは六価に酸化されやすく、続いてウラニルイオンを形成する。ウランは、一般的に、
22 クエン酸や重炭酸、血漿タンパク質と錯体を形成する(Cooper et al., 1982; Dounce and
23 Flagg, 1949; Stevens et al., 1980)。貯留したウランは初めに腎尿細管及び肝臓に集積し、
24 それから体内における主要な貯蔵場所である骨格に集積する(Li et al., 2005)。腎臓にお
25 いては近位尿細管中のタンパク質及びリン脂質と錯体を形成して蓄積するのに対し、骨
26 においてはヒドロキシアパタイトのカルシウムとウラニルイオンが置換される(Moss,
27 1985)。炭酸錯体の安定性は溶液の pH に依存し、その pH は身体のさまざまな部位に
28 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
29 依存した濃度で尿中排泄される。タンパク質(主にトランスフェリン)と結合したウラ
30 ンはろ過されにくく血中に残存しやすい。血中ではウラニルイオンは循環トランスフェ
31 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)。

32 硝酸ウラニル 40 mg/L (ウランとして 2.0~2.9 mg/kg 体重/日) に成獣となつてから
33 ずっと曝露されてきた雄 SD ラット 35 匹を対象に、慢性曝露によるウランの滞留が調
34 査された(Paquet et al., 2006)。ウランの組織濃度を標的組織及び非標的組織においてさ
35 まざまな時点(32、95、186、312、368 及び 570 日)で測定した。ウランは、非単調
36 なパターンでほとんどの臓器に集積し、ピークレベルは組織によって連続曝露 1~3、
37 10 及び 19 ヶ月であった。1~3 ヶ月における最高濃度は大腸でみられた約 2,200 ng/g
38 tissue であり、全腸管では約 1,200 ng/g tissue であった。続いて、歯(約 650 ng/g tissue)、
39 腎臓(1 ヶ月で 220 ng/g 及び 3 ヶ月で 97 ng/g tissue)、大腿骨(25~65 ng/g tissue)
40 及び肝臓(0.12~2.1 ng/g tissue)の順であった。10 ヶ月目までにウラン濃度は大腸で

1 3,900 ng/g tissue、肝臓で 27 ng/g tissue になり、歯と腎臓においてはそれぞれ 450 と
2 60 ng/g tissue まで減少した。19 ヶ月の曝露後、ウラン濃度は、大腸で 5,500 ng/g tissue、
3 全腸管で 2,100 ng/g tissue、歯で 750 ng/g tissue、腎臓で 300 ng/g tissue 及び大腿骨
4 で 100 ng/g tissue であった。ウランは脳でも認められ、視床及び海馬でピークに達し
5 た (54 及び 30 ng/g tissue)。脳領域の特異性に加えて、蓄積もまた時間内に有意な変
6 動を示した。ウランの取り込みに有意な変化が認められないのは、個々の組織レベルで
7 変動があることで説明できる(EFSA, 2009)。

8 ラットにおいては、吸収されたウランの大部分が数日以内に尿中排泄される；2-6 日
9 間で半分(Durbin and Wrenn, 1975)、7 日間以内に 98%が排泄される(Sullivan, 1986)。
10 ラット腎臓中ウランの約 95%が 1 週間以内に尿中排泄され、他の臓器にはほとんど残ら
11 ない(LaTouche et al., 1987; Sullivan, 1980a; 1986)。

12 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,
13 1979)。90 pCi (3.3 Bq) の ^{234}U 及び 90 pCi (3.3 Bq) の ^{238}U (180 pCi 又は 6.6 Bq U)
14 を含む水 900 mL 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
15 糞便中排泄された(Singh and Wrenn, 1987)。ウラン 10.8 mg 含有コココーラを摂取し
16 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
17 (Hursh et al., 1969)。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
18 れている(Spencer et al., 1990)。

19 骨で平衡に達したウランは、尿や糞便に排泄される。ヒトでは、尿中に排泄されるウ
20 ランは総排泄量の約 1%相当で、平均 4.4 $\mu\text{g U/日}$ (Singh et al., 1990)であるが、排泄率
21 は部分的に尿細管内の尿の pH に依存している(Berlin and Rudell, 1986)。WHO は、
22 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、
23 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
24 結合するため、尿細管機能を低下させる可能性があるとしている(WHO Background
25 doc., 2005)。

26 ラットの腎臓では、ウランの半減期は約 15 日と推定されている。動物の腎臓におけ
27 るウランの滞留分は 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。
28 各コンパートメントの生物学的半減期は 2 及び 50~60 日間(Diamond et al., 1989)、2
29 及び 13 日間(Bentley et al., 1985)、3 及び 103 日間(Wrenn et al., 1986)と報告されてい
30 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
31 く各相の半減期は、300 日及び 5,000 日と推定されている(Wrenn et al., 1985)。10 コ
32 ンパートメントモデルを用いた別の試験では、ラットの腎及び骨における半減期はそれ
33 ぞれ 5~11 日及び 93~165 日と推定されている(Sontag, 1986)。ヒト被験者に硝酸ウラ
34 ンとして静注したウランの 3分の2が一般的に最初の 24 時間で尿中排泄される。約 10%
35 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)。ウ
36 ランは骨、肝臓及び腎臓に特異的に分布する。半減期は骨において 11 日、腎臓におい
37 て 2~6 日と推定される (ATSDR, 1999, 出典不明)。通常の食事を摂取している状態に
38 おけるウランの生物学的半減期は、ヒトでは 180~360 日と推定されている(Berlin and
39 Rudell, 1986)。

40

1 (6) 実験動物等への影響

2 ① 急性毒性試験

3 酢酸ウラニル二水和物の経口半数致死量 (LD₅₀) は、マウスで 242 mg/kg 体重、ラ
4 ットで 204 mg/kg 体重であり、最も一般的な急性症状は、立毛、低体温、著しい体重減
5 少、眼、後肢、鼻での出血である(Domingo et al., 1987)。

6 SD ラット (雄、6 匹) における劣化硝酸ウラニル (204 mg/kg 体重) の単回飲水投
7 与試験では、摂取 3 日後に肝臓の障害の指標となるアスパラギン酸アミノトランスフェ
8 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
9 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。
10 著者らは、慢性摂取では、食物アレルギーが増悪される可能性があるとしている
11 (Dublineau et al., 2006)。

12 SD ラット (雄) における酢酸ウラニル六水和物 (5.6 mg U/kg 体重) の単回強制経
13 口投与試験が行われた。投与動物において、摂餌量の減少が認められた(Domingo et al.
14 1987)。この摂餌量の減少は、飼料中のウラン化合物による嗜好性の低下により、食欲
15 が減退した結果であることが示唆されている(Dygert 1949e)。肝臓において、微小出血
16 巣 (microhemorrhagic foci) が認められた。わずかな腎機能障害と尿細管上皮にわずかな
17 顕微鏡的病変が認められた(Domingo et al. 1987)。

18 ウランの急性影響に対する種に関連する感受性は、ウサギ>ラット>モルモット>マ
19 ウスのようにランク付けされる(EFSA, 2009; Orcutt et al., 1949)。

20 ② 亜急性毒性試験

21 a. 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)

22 SD ラット (雄、全 40 匹) における酢酸ウラニル二水和物 (0、2、4、8、16 mg/kg
23 体重/日 : 0、1.1、2.2、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。
24 各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

25 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
26 群で血液学的指標 (ヘマトクリット (Ht)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)
27 等) の上昇が観察された(Ortega et al., 1989)。

28 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
29 U/kg 体重/日) としている(Ortega et al., 1989)。

30 WHO においても、酢酸ウラニル二水和物の NOAEL を 2 mg/kg 体重/日 (1.1 mg
31 U/kg 体重/日) としている(WHO Background doc., 2005)。
32
33

34 表 1 ラット 4 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
硝酸ウラニル 二水和物	16 mg/kg 体重/日 (9.0 mg U/kg 体重/日)	Ht、MCHC 等の増加
	4 mg/kg 体重/日 (2.2 mg U/kg 体重/日) 以上	血中グルコース濃度の上昇

	2 mg/kg 体重/日 (1.1 mg U/kg 体重/日)	毒性所見なし
--	------------------------------------	--------

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

a-2. 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (雌雄各 10 匹/群) における硝酸ウラニル (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。

体重に関する有害な影響は認められなかった。

血液学的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の有意な上昇であった (1.64 vs. 1.18 mg/dL in controls)。

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

この 28 日間の複数用量試験においては、最高用量でさえも有害影響はほとんど認められなかったが、続いて行われた同じ投与計画の 91 日間試験においては、かなり異なる結果が得られた。

a-3. 28 日間飲水投与試験 (ラット)

SD ラット (雌雄各 15 匹/群) に硝酸ウラニル (雄: 最大 36.73 mg U/kg 体重/日、雌: 最大 53.56 mg U/kg 体重/日) の 28 日間飲水投与試験された。両性別において甲状腺損傷 (雄 0.31 mg U/kg 体重/日群及び雌 2.01 mg U/kg 体重/日群における濾胞サイズの多巣性減少 (multifocal reduction of follicular size))、上皮の高さの増加 (increased epithelial height) が認められた。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: 不明)

a-4. 30 日間混餌投与試験 (ラット)

他のラットにおける亜急性混餌投与試験では、664 mg U/kg 体重/日を 30 日間混餌投与されたラットにおける死亡率は 16%であった。ほとんどの動物の死因は、化学的に誘引された腎障害の合併症であった(ATSDR, 1999: Maynard et al., 1953)。

四塩化ウラン (8,769 mg U/kg 体重/日)、過酸化ウラン triuranium peroxide (11,033 mg U/kg 体重/日)、フッ化ウラン (10,818 mg U/kg 体重/日)、二酸化ウラン (12,342 mg U/kg 体重/日)、三酸化ウラン triuranium trioxide (11,650 mg U/kg 体重/日)、酢酸ウラニル二水和物 (7,859 mg U/kg 体重/日) を 30 日間経口投与されたラットにおいても、肝臓に対する影響は認められなかった(Maynard and Hodge, 1949)。

二酸化ウラン (12,342 mg U/kg 体重/日) 又は三酸化ウラン (11,650 mg U/kg 体重/日) に 30 日間曝露されたラットにおいては腎臓に対する影響が認められなかった(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。

酢酸ウラニル二水和物 (7,859 mg U/kg 体重/日) を 30 日間混餌投与(Maynard and

Hodge 1949)、又は硝酸ウラニル六水和物 (664 mg U/kg 体重/日) を 30 日間混餌投与されたラットにおいて、詳細不明の体重増加率減少が認められた(Maynard et al., 1953)。

二酸化ウラン (12,342 mg U/kg 体重/日) 又は三酸化ウラン (11,650 mg U/kg 体重/日) を 30 日間投与されたラット(Maynard and Hodge, 1949)、において、体重に関する有害な影響は認められなかった。

四塩化ウラン (886 mg U/kg 体重/日)、フッ化ウラン (1,081 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) を 30 日間経口投与されたラット (Maynard and Hodge, 1949)、において、体重減少はそれぞれ 18、35 及び 27%であった。

ラットにおける各ウラン化合物の 30 日間混餌投与で見られた所見を表 A に示す。

表 A ラットにおける各ウラン化合物の 30 日間混餌投与で見られた所見一覧

投与物質及び投与量	所見	参照
四塩化ウラン (886、8,769 mg U/kg 体重/日)	・肝臓に対する影響は認められなかった。 ・886 mg U/kg 体重/日群で、18%体重減少した。	(Maynard and Hodge, 1949)
過酸化ウラン (11,033 mg U/kg 体重/日)	・肝臓に対する影響は認められなかった。	(Maynard and Hodge, 1949)
フッ化ウラン (1,081、10,818 mg U/kg 体重/日)	・肝臓に対する影響は認められなかった。 ・1,081 mg U/kg 体重/日群で、35%体重減少した。	(Maynard and Hodge, 1949)
二酸化ウラン (12,342 mg U/kg 体重/日)	・肝臓及び腎臓に対する影響は認められなかった。 ・体重に関する有害な影響は認められなかった。	(Maynard and Hodge, 1949)
三酸化ウラン (11,650 mg U/kg 体重/日)	・肝臓及び腎臓に対する影響は認められなかった。 ・体重に関する影響は認められなかった。	(Maynard and Hodge, 1949)
酢酸ウラニル二水和物 (7,859 mg U/kg 体重/日)	・肝臓に対する影響は認められなかった。 ・詳細不明の体重増加率減少が認められた。	(Maynard and Hodge, 1949)、(Maynard et al., 1953)
硝酸ウラニル六水和物 (664 mg U/kg 体重/日)	・詳細不明の体重増加率減少が認められた。 (27%の体重減少)	(Maynard et al., 1953)、 (Maynard and Hodge, 1949)

b. 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (雄、動物数不明) における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 ヶ月間飲水投与試験が行われた。本試験における各投与群においては、1 日 2 時間ずつ拘束によるストレスを与えた群

及び対照群が設定された。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

精巢のスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性は、全ての投与群で上昇し、ストレスの有無に関わらず 40 mg/kg 体重/日投与群で最高値を示した。精巢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、TBARS 濃度は、全投与群でストレスの有無に関わらず増加したが、CAT、GR、GPx 活性は増加しなかった。SOD 活性は、全ての投与群で増加していた。腎臓の組織学的検査では、全ての投与群で拡張毛細血管の内皮細胞が腫大した血管腫様の形態変化が認められた。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)。

ラット (雄) を用いた最近の試験で、飲水に酢酸ウラニル二水和物を 10~40 mg/kg 体重/日の用量で 3 ヶ月間投与された結果、腎臓に進行性の血管腫並びに脂質酸化及び酸化ストレスマーカーの亢進が認められた。(Linares et al., 2006)

表 2 ラット 3 ヶ月間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
酢酸ウラニル二水和物	10 mg/kg 体重/日 以上 (5.6 mg U/kg 体重/日)	精巢：SOD 活性上昇、GR 及び CAT 活性低下 腎臓：血管腫様変換、GSSG、TBARS 濃度増加、SOD 活性上昇

c. 91 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (雌雄、各投与群 15 匹) における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。各投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

主に腎臓、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、小胞形成、門脈の密集の上昇、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、著者らは適応変化で可逆的变化と判断している。腎臓が最も影響を受け、全投与群で、雌雄に尿細管上皮核の小嚢状の変形 (vesiculation)、雄では、近位尿細管の拡張、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、糸球体の癒着と近位尿細管上皮細胞の核の管腔側への変異、尿細管細胞質の粒状性消失 (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硬化 (24 mg/L で有意差なし) 及び間質のレチクリン硬化 (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变化と考えられた。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

1 ものではないとしている (Gilman et al., 1998a)。600 mg/L 投与群の雌雄で脾洞の過
2 形成を示した。

3 著者らは、腎近位尿細管の変性の発生頻度に基づき、最小毒性量 (LOAEL) 0.96
4 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
5 al., 1998a)。

6 WHO においても、LOAEL 0.96 mg/L (雄: 0.06 mg U/kg 体重/日、雌: 0.09 mg U/kg
7 体重/日) としている (WHO Background doc., 2005)。

8 また、ATSDR においては、腎臓及び肝臓への影響より、LOAEL を 0.96 mg/L と
9 している (ATSDR, 1999)。

10 EFSA においては、LOAEL は 0.96 mg/L (雄: 0.06 mg U/kg 体重/日、雌: 0.09 mg
11 U/kg 体重/日) と考えられた。腎組織におけるウラン濃度は性差がみられず、著者ら
12 は雄と雌でウランへの感受性の違いは性差による薬物動態の違いに起因するとは考え
13 なかった。

14
15
16 表 3 ラット 91 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
硝酸ウラニル 六水和物	4.8 mg/L (雄: 0.31 mg U/kg 体重/日、 雌: 0.42 mg U/kg 体重/日) 以上	糸球体癒着、細胞質脱顆 粒	—
	0.96 mg/L (雄: 0.06 mg U/kg 体重/日、 雌: 0.09 mg U/kg 体重/日) 以上	尿細管基底部の核の管 腔側への変位及び小囊 状の変形、細胞質の空胞 変性、管腔の拡張	ボーマン囊硬 化及び間質の 細網線維増加

17
18 d. 9 か月飲水投与試験試験 (ラット)

19 [参考]

20 SD ラット (雄、動物数不明) に対する腎毒性については、劣化ウラン (40 mg U/L)
21 の 9 ヶ月間飲水投与試験で、赤血球数の 20% 低下が観察された。これに対し、①赤血
22 球産生の減少、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
23 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)。

24
25 de. 30 日間亜急性毒性試験 (ウサギ)

26 ウサギ (性別不明、各投与群 6 匹) における硝酸ウラニル六水和物 (0、0.02、0.1、
27 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
28 れた。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

29 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
30 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
31 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
32 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,

1 1949)。

2 EPA は、本試験の LOAEL を 2.8 mg U/kg 体重/日としている(US EPA RfD, 1989)。

3 ATSDR においても、本試験の LOAEL を 2.8 mg U/kg 体重/日としている(ATSDR,
4 1999)。

5 EFSA においても、本試験の LOAEL を 2.8 mg U/kg 体重/日としている。

7 表 4 ウサギ 30 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	ウサギ (性別不明)
硝酸ウラニル六水和物	0.5% (71 mg U/kg 体重/日)	死亡 (6/6)、やや重度の腎障害 体重減少
	0.1% (14 mg U/kg 体重/日)	死亡 (4/6)、中程度の腎障害 体重減少
	0.02% (2.8 mg U/kg 体重/日)	中程度の腎障害、 体重減少 (投与終了後に回復)

8
9 f. その他 (ラット、イヌ)-[参照]

10 ラットとイヌにおける水溶性の二フッ化ウラニル、硝酸ウラニル六水和物、四塩化
11 ウランの 30 日間混餌投与試験でも、不溶性化合物に比べると体重減少、死亡率等の
12 有害影響が高いとされている(Maynard and Hodge, 1949)。

13 EPA は、ラットの LOAEL を二フッ化ウラニル、硝酸ウラニル六水和物、四塩化ウ
14 ランの順に 39、120、160 mg U/kg 体重/日、イヌの LOAEL を同様に 7.7、9.5、132
15 mg U/kg 体重/日としている(US EPA RfD, 1989)。

16 イヌにフッ化ウラン (7.7、15.4、77.3、386.7 又は 3,864 mg U/kg 体重/日) を 30
17 日間投与したところ、ウラン摂取による肝毒性が認められている。15.4 mg U/kg 体重
18 /日投与群において、脂肪浸潤が認められた(ATSDR,1999:Maynard and Hodge 1949)。

19 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
20 U/kg 体重/日を 30 日間経口投与されたイヌにおいて、肝臓に対する影響は認められな
21 かった(Maynard and Hodge, 1949)。

22 イヌに二ウラン酸ナトリウム 37.5 又は 187 mg U/kg 体重/日を 30 日間混餌投与し
23 たところ、非タンパク性窒素 (NPN) 及び血液尿素窒素 (BUN) の上昇が認められ
24 たが、用量依存性ではなかった。血糖もわずかに上昇した。解剖所見から、高用量群
25 では腎臓における軽度の変性と壊死が認められたが、37.5 mg U/kg 体重/日投与群で
26 はごくわずかな変性と壊死のみであった(Maynard and Hodge, 1949)。

27
28 硝酸ウラニル六水和物 0.07 mg U/kg/day を 16 週間飲水投与した Wistar ラットに
29 において、甲状腺上皮における変性変化及び甲状腺機能の変化が認められた(ATSDR,
30 1999 : Malenchenko et al., 1978)。

31
32 eg. 91 日間亜急性毒性試験 (ウサギ)

33 NZW ウサギ (雌と非 Specific Pathogen-Free (SPF) の雄、各投与群 10 匹) にお

ける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。各投与群で認められた毒性所見を表5に示す。

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、用量依存的な尿細管の変性（細胞質空胞変性、核大小不同及び核の小嚢状の変形(nuclear vesiculation)）は0.96 mg/L 投与群から生じた。核濃縮及び濃色効果(hyperchromicity)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、委縮、タンパク円柱及びコラーゲン硬化が120及び600 mg/L 投与群で認められた。レチクリン硬化が24、120及び600 mg/L 投与群で認められた。

雌では、用量依存的な尿細管の変化として、核大小不同と核の小嚢状の変形(nuclear vesiculation)が4.8 mg/L以上の投与群で認められたが、一般的に雄よりも顕著な変化は示さなかった。また、尿細管拡張及び委縮も認められた。コラーゲン硬化は600 mg/L 投与群で認められ、レチクリン硬化は4.8及び600mg/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、肝臓で核大小不同、甲状腺で上皮の不規則な肥大、大動脈で層状石灰化ないし骨化生が認められた。雌雄で同等だったが、用量依存的に認められた肝臓の変化は軽度だった。甲状腺の変化も軽度で、大動脈の変化には用量依存性が認められなかった(Gilman et al., 1998b)。

著者らは、尿細管の変化に基づいて雄の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)。

ATSDRにおいても、雄のLOAELを0.05 mg U/kg 体重/日、雌のLOAELを0.49 mg U/kg 体重/日としている(ATSDR, 1999)。この試験のLOAELは0.5 mg U/kg 体重/日としている。

EFSAにおいては、雄のLOAELを、腎臓の細胞核の損傷に基づき0.96 mg/L (0.05 mg U/kg 体重/日当)と考えられた。また、雌のLOAELを一番低い用量で明らかに尿細管細胞核に変化が認められたことより、4.8 mg/L (0.49 mg U/kg 体重/日)としている。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。

表5 ウサギ91日間亜急性毒性試験①

試験物質	投与群	雄	雌
硝酸ウラニル六水和物	4.8 mg/L (雄：0.2 mg U/kg 体重/日、 雌：0.49 mg U/kg 体重/日) 以上	—	尿細管変化（核大小不同と核の小嚢状の変形）
	0.96 mg/L (雄：0.05 mg U/kg 体重/日)	尿細管の用量依存的変化（細胞質空	毒性所見なし

		胞変性、核大小不 同等)	
--	--	-----------------	--

上記試験における雄ウサギは Specific Pathogen-Free (SPF) ではなく、試験中に4匹がパスツレラに感染したため、雄ウサギについて SPF のウサギで追試がされた。

NZW ウサギ (SPF、雄、各投与群 5~8 匹) における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 日間飲水投与が行われ、回復期間を最大 91 日間として腎障害の可逆性が試験された。各投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

血液学的影響は認められなかった。

肝臓において、肝細胞核のサイズ増加、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)。

24 mg/L 以上の投与群で、限局的に観察される近位尿細管の管腔拡張が認められ、600 mg/L 投与群で、腎臓での核変性、細胞質空胞変性、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)。1.36 mg U/kg 体重/日投与群では、どのグループでも尿に関するパラメータに差はなかった。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優位に上昇していたが、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、グルコース分泌は増加し続けた。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腎近位尿細管の巣状拡張は、どちらの投与群でも認められた。核の変化としては、核小水胞形成、核大小不同及び核濃縮を伴う *apical displacement and irregular placement* を認めた。尿細管基底膜は損傷初期には正常であるが、回復期に限局性の肥厚が認められた。40.98 mg U/kg 体重/日投与で誘発された変化は 45 日間持続し、なかには 91 日間持続した例もあった (Gilman et al. 1998c)。

WHO は、本試験が、*eg.* 91 日間亜急性毒性試験と比較して一日当たりウラン摂取量が約 33% 多く、腎臓組織中残留量は 30% 少なかったため、SPF 動物の方が飲料水中のウラニルイオンによる影響を受けにくいとしている (WHO Background doc., 2005)。

著者らは、この試験における LOAEL を 24 mg/L としている (Gilman et al., 1998c)。

WHO は、LOAEL が 24 mg/L から 600 mg/L の間にあるとしている (WHO Background doc., 2005)。

ATSDR は、腎臓と肝臓への影響を基に、LOAEL を 24 mg/L としている (ATSDR, 1999)。

1
2

表 6 ウサギ 91 日間亜急性毒性試験②

試験物質	投与群	雄
硝酸ウラニル 六水和物	600 mg/L (40.98 mg U/kg 体重/日)	腎臓での核変性、細胞質空胞変性、尿細管拡張
	24 mg/L (1.36 mg U/kg 体重/日) 以上	近位尿細管の管腔拡張

3

4

f. その他 (イヌ)

5

〔参考〕

6

硝酸ウラニル六水和物 (最大 95 mg U/kg 体重/日) を 138 日間経口投与されたイヌにおいて、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)。

9

10

11

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

12

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り実験動物に骨肉腫が誘発されたが、可溶性又は不溶性ウラン化合物を経口摂取した動物に発がん影響は報告されていないとしている (WHO Background doc., 2005)。

15

16

17

a. 9 ヶ月間慢性毒性試験 (ラット)

18

体重 250 g の SD ラット (雄、各投与群 10 匹) における劣化硝酸ウラニル六水和物 (0、1 mg U/匹/日 : 0、4 mg U/kg 体重/日 ; 著者換算) の 9 ヶ月間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

19

20

21

投与群において、体重や血液学的指標等の一般状態への影響は認められなかった。また、肝臓、腎臓、肺、腸、脳に肉眼的な変化は認められず、組織学的にも肝臓、腎臓、肺、腸及び脳に変化は認められなかった。

22

23

24

しかし、シトクロム (CYP) 3A1 の mRNA 発現が、脳、肝臓、腎臓で、それぞれ 200%、300%、900% に増加し、CYP3A2 の mRNA 発現は、脳、肝臓で、対照群に対しそれぞれ 300%、200% に増加した。腎臓で、CYP2B1 の mRNA 発現は 300% に増加したが、CYP1A1 及び CYP3A2 の mRNA 発現に変化が認められなかった。また、核内受容体であるプレグナン X 受容体 (PXR) の mRNA 発現は、脳、肝臓、腎臓で、対照群に対しそれぞれ 200%、150%、200% に増加し、構成的アンドロスタン受容体 (CAR) の mRNA 発現は、肺で 2 倍となったが、レチノイド X 受容体の mRNA 発現には、変化が認められなかった。以上より、著者らは、ウラン曝露により、PXR と CAR の発現増加を介して CYP3A と CYP2B の発現が誘導され、ステロイドホルモン代謝の障害を誘起するとしている (Souidi et al., 2005)。

25

26

27

28

29

30

31

32

33

著者らは、LOAEL を 4 mg U/kg 体重/日と推定している (Souidi et al., 2005)。

34

35

1

表 7 ラット9 ヶ月間慢性毒性試験

試験物質	投与群	ラット (性別不明)
硝酸ウラニル 六水和物	4 mg U/kg 体重/日	脳：CYP3A1、CYP3A2、PXR の mRNA 発現上昇 肝臓：CYP3A1、CYP3A2、PXR の mRNA 発現上昇 腎臓：CYP3A1、CYP2B1、PXR の mRNA 発現上昇 肺：CAR の mRNA 発現上昇

2

3 ラット (雄) に劣化ウランが 40 mg/L (1 mg/ラット/日相当) 9 ヶ月飲水投与され
4 た結果、貧血及び腎臓に病理組織学的損傷が認められたが、機能障害はみられなかつ
5 た(Berradi et al., 2008)。雄ラットの体重が 3 ヶ月齢から 12 ヶ月齢において 250 g か
6 ら 500 g と倍増すると仮定すると、この試験の投与量は 2~4 mg/kg 体重/日に相当す
7 る。

8

9 b. 1 年間慢性毒性試験 (ウサギ)

10 ウサギ (雌、各投与群 6~8 匹) における硝酸ウラニル (0、0.02、0.2、1 mg U/kg
11 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
12 た変化は認められなかった (表 4-8) (Novikov and Yudina, 1970)。

13

14

表 4-8 ウサギ 1 年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雌
硝酸ウラニル	1 mg U/kg 体重/日以下	毒性所見なし

15

16 c. その他 (イヌ、ラット、マウス、ウサギ)17 -[参考]-

18 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/
19 日) を 1 年間投与されたイヌにおいて、体重における変化は認められなかった
20 (Maynard and Hodge 1949; Maynard et al. 1953)。

21 慢性混餌投与試験では、四塩化ウラン (31 mg U/kg 体重/日)、六塩化ウラン (3,790
22 mg U/kg 体重/日)、フッ化ウラン (8 mg U/kg 体重/日) 又は二酸化ウラン (4,407 mg
23 U/kg 体重/日) を 1 年間経口投与されたイヌにおいて、呼吸器系に対する有害影響が
24 認められた報告はない(Maynard and Hodge 1949; Maynard et al. 1953)。

25

26 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を投与
27 した 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、寿命が短くなった。
28 ラットにおいて寿命に影響を与えない最大用量は、硝酸ウラニルとして 1,130 mg
29 U/kg 体重/日、四フッ化ウランとして 1,390 mg U/kg 体重/日及び二酸化ウランとして
30 1,630 mg U/kg 体重/日であった。実験ラットの約 18%が全投与期間 2 年間を通して
31 生存し、一方で対照群ラットでは約 38%が生存した(Maynard and Hodge 1949)。入
32 手可能な動物実験データの死因のほとんどは、化学的に誘発された腎障害であった。

2 年間のフッ化ウラニルを経口投与する慢性毒性試験(Maynard and Hodge, 1949)が実施された。ラットの寿命に影響しない最大投与量は、フッ化ウラニルで 18 mg U/kg 体重/日であった(ATSDR, 1999)。死亡したラットは主に腎臓毒性によるものであった。

2 年間の試験では、硝酸ウラニル六水和物 (2 mg U/kg 体重/日) を投与されたイヌ及びラット、二酸化ウラン (12,141 mg U/kg 体重/日)、硝酸ウラニル六水和物 (664 mg U/kg 体重/日)、四フッ化ウラン (10,611 mg U/kg 体重/日) 又はフッ化ウラン (405 mg U/kg 体重/日) を投与されたラットにおいて、呼吸器系に対する影響はなかった(Maynard and Hodge, 1949; Maynard et al., 1953; Stokinger et al., 1953)。

硝酸ウラニル六水和物 (9,393 mg U/kg 体重/日)、四塩化ウラン (8,769 mg U/kg 体重/日)、過酸化ウラン (11,033 mg U/kg 体重/日)、四フッ化ウラン (10,611 mg U/kg 体重/日)、フッ化ウラニル (10,818 mg U/kg 体重/日)、二酸化ウラン (12,342 mg U/kg 体重/日)、三酸化ウラン (11,650 mg U/kg 体重/日) 又は酢酸ウラニル二水和物 (7,859 mg U/kg 体重/日) を経口投与されたラットにおいて、心臓と血管における変化は認められなかった(Maynard and Hodge, 1949)。

ラットに硝酸ウラニル六水和物 (33 mg U/kg 体重/日) を 2 年間混餌投与した慢性毒性試験において、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)。

フッ化ウラニル (270 mg U/kg 体重/日) を 2 年間経口投与されたラット(Maynard and Hodge, 1949; Maynard et al., 1953)において、体重減少はそれぞれ 29%であった。

マウス及びラットを用いた他の試験では、48 週間又は 2 年間様々なウラン化合物 (硝酸ウラニル六水和物、フッ化ウラニル、二酸化ウラン、過酸化ウラン、四フッ化ウラン、四塩化ウラン、八酸化三ウラン又は三酸化ウラン) を最大 5,000 mg U/kg 体重/日まで混餌投与された動物では、脾臓、リンパ節又は骨髄に組織学的変化は認められなかった。Ht、ヘモグロビン又は白血球数に一貫した血液学的変化は認められなかった(Maynard et al., 1953; Tannenbaum and Silverstone, 1951)。他の特異的免疫学的検査は行われなかった。

ラット、マウス、イヌ、及びウサギを用いた入手可能な長期混餌試験は、選択された臓器や組織の病理組織学検査において、がん誘発の証拠は見出されなかった。入手可能な試験では、30 日間で 1.0×10^4 nCi/kg 体重/日 (3.7×10^5 Bq/kg 体重/日) (1.5×10^4 mg U/kg 体重/日) もの放射線被ばくに相当するウランを大量摂取させたマウス、イヌ及びウサギ(Maynard and Hodge, 1949; Tannenbaum and Silverstone, 1951)、又は 2 年間で 8.2×10^3 nCi/kg 体重/日 (3×10^5 Bq/kg 体重/日) (1.2×10^4 mg U/kg 体重/日) のウランを摂取させたラット及びイヌ(Maynard and Hodge, 1949; Maynard et al. 1953)を検査していた。

ラットにおける各ウラン化合物の 2 年間混餌投与試験で見られた所見を表 B に示す。

表 B ラットにおける各ウラン化合物の 2 年間混餌投与試験で見られた所見一覧

投与物質及び投与量	所見	参照
四塩化ウラン	・心臓及び血管における変化は認められない。	Maynard and Hodge

(8,769 mg U/kg 体重/日)		1949
過酸化ウラン (11,033 mg U/kg 体重/日)	・心臓及び血管における変化は認められない。	Maynard and Hodge 1949
フッ化ウラニル (18, 270, 405, 10,818 mg U/kg 体重/日)	・寿命に対する無影響最大投与量：18 mg U/kg 体重/日。死因は腎毒性による。 ・呼吸器系に対する影響なし (405 mg U/kg 体重/日)。 ・心臓及び血管における変化は認められない (10,818 mg U/kg 体重/日)。 ・体重減少 (29% : 270 mg U/kg 体重/日)	ATSDR, 1999、 Maynard and Hodge, 1949、Maynard et al., 1953、Stokinger et al., 1953
二酸化ウラン (12,141 mg U/kg 体重/日)	・寿命短縮 (NOEAL 1,630 mg U/kg 体重/日) ・呼吸器系に対する影響なし (12,141 mg U/kg 体重/日)。 ・心臓及び血管における変化は認められない (12,342 mg U/kg 体重/日)。	Maynard and Hodge, 1949、Maynard et al., 1953、Stokinger et al., 1953
三酸化ウラン (11,650 mg U/kg 体重/日)	・心臓及び血管における変化は認められない (11,650 mg U/kg 体重/日)。	Maynard and Hodge, 1949
酢酸ウラニル二水和物 (7,859 mg U/kg 体重/日)	・心臓及び血管における変化は認められない (7,859 mg U/kg 体重/日)。	Maynard and Hodge, 1949
硝酸ウラニル六水和物 (2, 33, 664, 1,130, 9,393 mg U/kg 体重/日)	・寿命短縮 (NOEAL 1,130 mg U/kg 体重/日)。 死因は腎障害。 ・呼吸器系に対する影響なし (2, 664 mg U/kg 体重/日)。 ・心臓及び血管における変化は認められない (9393 mg U/kg 体重/日)。 ・軽度の貧血及び白血球数の上昇が認められた (33 mg U/kg 体重/日)。	Maynard and Hodge, 1949、Maynard et al., 1953、Stokinger et al., 1953
四フッ化ウラン (10,611 mg U/kg 体重/日)	・寿命短縮 (NOEAL 1,390 mg U/kg 体重/日)。 死因は腎障害。 ・呼吸器系に対する影響なし。 ・心臓及び血管における変化は認められない。	Maynard and Hodge 1949、Maynard et al., 1953、Stokinger et al., 1953

1
2
3
4
5
6
7
8

④ 神経毒性試験

a. 単回飲水投与試験 (ラット)

SD ラット (雄、各投与群 10 匹) における酢酸ウラニル (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。各投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

全ての投与量で、立毛、振戦、低体温、瞳孔縮小、眼球突出が観察され、時間の経過に伴い重篤化した。40 mg/kg 体重以上の投与群では、死亡動物数は用量依存的に

1 増加し、著者らはLD₅₀を204 mg/kg 体重としている(Domingo et al., 1987)。

2 ATSDRは、立毛、振戦、低体温、瞳孔縮小、眼球突出を基に、LOAELを11 mg U/kg
3 体重としている(ATSDR, 1999)。

5 表 2—9 ラット単回飲水投与試験

試験物質	投与群	雄
硝酸ウラニル	40 mg/kg 体重 (22 mg U/kg 体重) 以上	死亡動物数の用量依存的な増加
	20 mg/kg 体重 (11 mg U/kg 体重) 以上	立毛、振戦、低体温、瞳孔縮小、眼球突出

6
7 b. 2週間/6ヵ月間神経毒性試験 (ラット)

8 Long-Evans (LE) ラット (雌雄、各投与群 24~42 匹) における劣化酢酸ウラニ
9 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ヵ月
10 間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示す。

11 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
12 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
13 化 (line crossing 及び rearing) が認められ、雌雄に脳の脂質過酸化が認められた。
14 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
15 度と相関性を示した。6ヵ月投与になると、雄の行動変化は毛繕い、排便、排尿にま
16 で及び、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
17 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
18 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られたと推測してい
19 る (Briner and Murray, 2005)。

20
21 表 10 ラット2週間/6ヵ月間神経毒性試験

試験物質	投与群 期間	雄		雌	
		2週間	6ヵ月	2週間	6ヵ月
酢酸ウラニル 二水和物	150 mg/L (50 mg U/kg 体重/日)	体重増加抑 制、行動変化、 脳脂質の過酸 化	体重増加抑 制、行動変化 の拡大	体重増加抑 制、脳脂質の 過酸化	体重増加抑 制、行動変化

22
23 c. 1.5ヵ月間/9ヵ月間神経毒性試験 (ラット)

24 SD ラット (雄、各投与群 20 匹) における硝酸ウラニル六水和物 (0、40 mg/L : 0、
25 2 mg U/kg 体重/日) の1.5ヵ月間又は9ヵ月間飲水投与試験が行われたが、いずれの
26 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 (表 11)。

27 どちらの投与期間でも、体重、飲水量、摂餌量に差は認められなかった。海馬と大
28 脳皮質へのウランの蓄積量は、1.5ヵ月間投与群では差は認められなかったが、9ヵ

1 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
 2 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
 3 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 (Bensoussan et al., 2009)。

6 表 3-11 ラット 1.5 ヶ月間/9 ヶ月間神経毒性試験

試験物質	投与群	雄
硝酸ウラニル六水和物	40 mg/L (2 mg U/kg 体重)	毒性所見なし

8 d. 亜急性飲水投与試験 (ラット)

9 -[参考]-

10 ラット (性別、動物数不明) における硝酸ウラニル六水和物 (40 mg/L) の亜急性
 11 飲水投与試験が行われ、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
 12 (Bussy et al., 2006)、急速眼球運動 (REM) を伴う睡眠時間の増加(Lestaevel et al.,
 13 2005)等が報告されている。また、ラット (性別、動物数不明) における劣化硝酸ウ
 14 ラニル六水和物 (40 mg/L) の 9 ヶ月間飲水投与試験で、脳内コレステロール代謝に
 15 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.,
 16 2009)、ウランによる中枢神経影響が示唆されている。一方、濃縮硝酸ウラニルと劣
 17 化硝酸ウラニルによる REM 睡眠時間への影響を検討した試験で、濃縮ウランの方が、
 18 REM 睡眠時間が長かったため、ウラン摂取による中枢神経影響は、主に放射能の影
 19 響によると推測された(Houpert et al., 2005)。

21 de. 3 ヶ月間飲水投与試験 (ラット)

22 SD ラット (雄、動物数不明) における酢酸ウラニル二水和物 (0、10、20、40 mg/kg
 23 体重/日 : 0、5.6、11.2、22.4 mgU/kg 体重/日) の 3 ヶ月間飲水投与試験で、別の 4
 24 群には、それぞれ酢酸ウラニル二水和物の投与と同時に 1 日 2 時間ずつ拘束ストレス
 25 を与えた。各投与群で認められた毒性所見を表 12 に示す。

26 全ての投与群で、大脳皮質、海馬、小脳に用量依存的なウラン蓄積が認められた。
 27 ストレスによる影響は認められなかった。脂質過酸化マーカーである TBARS 濃度は、
 28 全投与群の大脳皮質中で増加したが、ストレスの影響は認められなかった。また、大
 29 脳皮質では、GR、GPx 活性は、投与により用量依的に減少した。小脳では、TBARS、
 30 GSSG 濃度の増加が全ての投与群で認められたが、グルタチオン (GSH) 濃度は減少
 31 した。海馬では、40 mg/kg 体重/日投与でストレスを与えた群において、GR 活性及
 32 び GSH 濃度の減少、GSSG 濃度及び CAT 活性の増加が認められた。著者らは、ウラ
 33 ン投与により、大脳皮質、海馬、小脳で酸化ストレスが促進されるとしている。スト
 34 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., 2007)。

36 表 4-12 ラット 3 ヶ月間飲水投与試験

試験物質	投与群	雄
酢酸ウラニル 二水和物	10 mg/kg 体重/日 (5.6 mg U/kg 体重/日) 以 上	皮質：TBARS 濃度の増加、GR 及び GPx 活 性の用量依存的な減少 小脳：TBARS 濃度及び GSSG 濃度の増加、 GSH 濃度の減少
	40 mg/kg 体重/日 (22.4 mg U/kg 体重/日) 以 上	海馬：GR 活性及び GSH 濃度減少、GSSG 濃度及び CAT 活性増加（ストレスを与えた 群）

1
2 ⑤ 免疫毒性試験

3 a. 4 週間飲水投与試験（ラット）

4 SD ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における硝酸ウラニル六水和物（0、0.96、4.8、
5 24、120、600 ppm：雄<0.0001、0.07、0.33、1.65、7.85、40.00 mg U/kg 体重/日、
6 雌<0.0001、0.05、0.27、1.34、6.65、35.30 mg U/kg 体重/日）の 4 週間飲水投与試
7 験が行われたが、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
8 （表 13）（Gilman et al., 1998a）。
9

10 表 5—13 ラット 4 週間飲水投与試験

試験物質	投与群	雌雄
硝酸ウラニル 六水和物	600 ppm (雄：40 mg U/kg 体重/日、 雌：35.3 mg U/kg 体重/日) 以下	毒性所見なし

11
12 ⑥ 生殖・発生毒性試験

13 a. 発生毒性試験（マウス）

14 Swiss マウス（雌、各投与群 20 匹）における酢酸ウラニル二水和物（0、5、10、
15 25、50 mg/kg 体重/日：0、2.8、5.6、14、28 mg U/kg 体重/日）の妊娠 6～15 日の飲
16 水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

17 母動物は剖検を行った妊娠 18 日まですべて生存したが、用量依存的な体重増加抑
18 制、1 日当たり摂餌量の減少と肝重量の増加が認められた。2.8 mg U/kg 体重/日以上
19 の投与群では、胎児体重と体長の減少、一腹当たりの発育不良胎児発生頻度、外表奇
20 形及び内部奇形発生頻度及び変異発生頻度の増加等が認められた。14 mg U/kg 体重/
21 日以上の投与群では、口蓋裂及び胸骨分離等の特異的な奇形、骨化遅延、未骨化の骨
22 格変異等の変異が認められた。いずれの用量においても、胎児死亡はなかった
23 （Domingo et al., 1989a）。外部異常は、口蓋裂（6 mg U/kg 体重/日）及び血腫（3 及
24 び 28 mg U/kg 体重/日）の有意な頻度上昇を含んでいた。3 及び 14 mg U/kg 体重/日
25 投与群では未発達な腎乳頭がみられた。14 及び 28 mg U/kg 体重/日投与群では骨格異
26 常（胸骨分節の二分(bipartite sternbrae)、後肢、前肢、頭蓋及び尻尾における骨化

1 の低下又は遅延)の頻度上昇がみられた。テストされたいずれの用量においても胚死
2 亡は見つからなかった(Domingo et al. 1989a)

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

5 WHO は、母動物への影響及び胎児毒性に対して、LOAEL 2.8 mg U/kg 体重/日と
6 している(WHO Background doc., 2005)。

7
8 表 6—14 マウス発生毒性試験

試験物質	投与群	母動物	児動物
酢酸ウラニル 二水和物	25 mg/kg 体重/日 (14 mg U/kg 体重/日) 以上	—	口蓋裂及び胸骨分離等 の特異的な奇形、骨化遅 延及び未骨化の骨格変 異等の変異
	5 mg/kg 体重/日 (2.8 mg U/kg 体重/日) 以上	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	胎児体重と体長の減少、 一腹当たりの発育不良 胎児、外表奇形、内部奇 形及び変異発生頻度の 増加

9
10 b. 発生毒性試験 (マウス)

11 Swiss マウス (雌、各投与群 20 匹) における酢酸ウラニル二水和物 (0、0.05、0.5、
12 5、50 mg/kg 体重/日 : 0、0.028、0.28、2.8、28 mg U/kg 体重/日) の妊娠 13 日から
13 分娩後 21 日の飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 15 に示
14 す。

15 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)
16 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
17 認められなかった。28 mg U/kg 体重/日投与群では、授乳 21 日目の一腹当たり児動
18 物数の減少及び生存率及び授乳率の低下が認められた(Domingo et al., 1989b)。投与
19 は出生時又は 4 日の平均同腹仔数に有意な影響を与えなかったが、分娩後 21 日の同
20 腹仔数は 28 mg U/kg 体重/日投与群において有意に減少した(5.5 vs. 8.8 in
21 water-only controls)。28 mg U/kg 体重/日投与群において、生存率 (viability index :
22 21 日の生存児数/出生児数) 及び哺育率 (lactation index : 21 日の生存児数/4 日の保
23 持された児の数) が有意に減少した。発達徴候 (耳介の折りたたみ不全(pinnae
24 unfolding)、切歯萌出の低下(lower incisor eruption)、眼瞼開裂(eye opening)) 若し
25 くは児の体重又は体長に有意差は観察されなかった (Domingo et al. 1989b)。この報
26 告において構造的なバリエーション¹は調べられていない。

27 著者らは、児動物に対する発生影響に基づき、NOEL 5 mg/kg 体重/日 (2.8 mg U/kg
28 体重/日) としている(Domingo et al., 1989b)。

¹ 外部異常に関する記述があるので、おそらく内部異常のこと。

WHO においては、母動物に対する毒性及び児動物に対する発生影響に基づき、LOAEL 2.8 mg U/kg 体重/日としている(WHO Background doc., 2005)。

ATSDR は、児動物の生存率低下を基に、LOAEL 28 mg U/kg 体重/日としている(ATSDR, 1999)。

EFSA においても、母体への暴露による母体及び胎児の器官形成を通しての胎児毒性を考慮して、LOAEL は 2.8 mg U/kg 体重/日とされた(Domingo et al., 1989b)。

表 7—15 マウス発生毒性試験

試験物質	投与群	母動物	児動物
酢酸ウラニル二水和物	50 mg/kg 体重/日 (28 mg U/kg 体重/日)	死亡 (3/20)	一腹当たり児動物数の減少、生存率及び授乳率の低下
	5 mg/kg 体重/日 (2.8 mg U/kg 体重/日)	死亡 (2/20)	毒性所見なし
	0.5 mg/kg 体重/日 (0.28 mg U/kg 体重/日) 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

c. 生殖毒性試験 (マウス)

Swiss マウス (雌雄、各投与群 25 匹) における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) の交配前 60 日から交配後 14 日の雄に対する飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 16 に示す。

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、高用量群では後期吸収胚数及び死亡胎児数の増加が認められた。2.8 mg U/kg 体重/日投与群のみで平均総着床数に変化があった(Paternain et al., 1989)。5.6 mg U/kg 体重/日以上投与群では、出生時と授乳 4 日に児動物の致死率が増加し、高用量群では児動物の体重及び体長の減少が認められた。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(Paternain et al., 1989)。

ATSDR は、胎児死亡に基づき、LOAEL 14 mg U/kg 体重/日、NOAEL 5.6 mg U/kg 体重/日としている(ATSDR, 1999)。

表 8—16 マウス生殖毒性試験

試験物質	投与群	親動物	児動物
酢酸ウラニル二水和物	25 mg/kg 体重/日 (14 mg U/kg 体重/日)	毒性所見なし	後期吸収胚数及び死亡胎児数の増加、児動物の体重及び体長の減少
	10 mg/kg 体重/日 (5.6 mg U/kg 体重/日) 以上	毒性所見なし	出生時と授乳 4 日児動物の致死率増加

	5 mg/kg 体重/日 (2.8 mg U/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし
--	------------------------------------	--------	--------

d. 生殖・発生毒性試験 (マウス)

Swiss マウス (雄、全 120 匹) における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) の交配 (非投与雌、全 80 匹と) 4 日前から交配期間を通した全 64 日間の飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 17 に示す。

80 mg/kg 体重/日投与群でライディッヒ細胞の空胞変性と限局性萎縮が認められた以外は、精巣機能/精子形成に影響は認められなかった。全投与群で、精巣の精子数の減少が認められているが、著者らは精子形成には影響はなかったと結論している。11.2 mg U/kg 体重/日投与群では精子数の減少が観察された(Llobet et al. 1991)。妊娠率は用量依存的ではないが、全投与群で低下を示した。一方、総着床数、前期及び後期の胚吸収数、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)。

ATSDR は、精子数減少を基に、LOAEL 11.2 mg U/kg 体重/日としているが、NOAEL は示していない(ATSDR, 1999)。

表 17 マウス生殖発生毒性試験

試験物質	投与群	雄親動物
酢酸ウラニル二水和物	80 mg/kg 体重/日 (44.8 mg U/kg 体重/日)	ライディッヒ細胞の間質変化及び空胞変性
	10 mg/kg 体重/日 (5.6 mg U/kg 体重/日) 以上	非投与雌との交配で妊娠率低下 (用量依存性なし)、精巣の精子数の減少

e. 生殖毒性試験 (マウス)

C57BlxCBA 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。各投与群で認められた毒性所見を表 18 に示す。

各投与群で、ウランの卵巣への蓄積は認められなかったが、腎臓及び骨へは用量依存的な蓄積が認められた。また、行動、被毛状態、体重への影響は認められなかった。成熟卵胞数の全卵胞数に対する割合は、投与終了直後の母動物では、50 mg/L 以上の投与群で低下し、雌の児動物でも 5 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 ヶ月目の雌動物では、二次卵胞 (直径 70~110 µm) 数の全卵胞数に対する割合が低下した。しかし、いずれの場合も卵胞閉鎖には、影響は認められなかった(Arnault et al., 2008)。

硝酸ウラニル六水和物が母マウスに投与される 3 つの試験によりウラン投与の生殖器官への影響が明らかにされた。妊娠前 15 週から 3 ヶ月、1.25 mg ウラン/kg 体重/日以下の投与群において、用量相関のない卵胞形成損傷が母体及び雌の児動物に認め

1 られた(EFSA: Arnault et al., 2008)。

2
3 表 18 マウス生殖毒性試験

試験物質	投与群	母動物投与直後	母動物投与3ヵ月後	児動物
酢酸ウラニル	50 mg/L (12.5 mg U/kg 体重/日) 以上	成熟卵胞数の全 卵胞数に対する 割合の低下	—	—
	5 mg/L (1.25 mg U/kg 体重/日) 以上	毒性所見なし	二次卵胞数の全 卵胞数に対する 割合の低下	成熟卵胞数の全 卵胞数に対する 割合の低下

4
5 f. 生殖・発生毒性試験 (ラット)

6 SDラット(雄、各投与群8匹)における酢酸ウラニル二水和物(0、10、20、40 mg/kg
7 体重/日:0、5.6、11.2、22.4 mg U/kg 体重/日)の3ヵ月間飲水投与試験が行われ、
8 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
9 トレスを与えた。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
10 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。
11 各投与群で認められた毒性所見を表19に示す。

12 10 mg/kg 体重/日以上投与群においてはストレスの有無に関わらず、用量依存的で
13 はない妊娠率の低下が認められた。一腹当たりの着床数、生存着床数及び死亡胎児数
14 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、
15 耳介解離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
16 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
17 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
18 幅されることはないとしている(Albina et al., 2005)。

19
20 表 9—19 ラット生殖発生毒性試験

試験物質	投与群	雄親動物	児動物
酢酸ウラニル 二水和物	10 mg/kg 体重/日 以上 (5.6 mg/kg 体重/日)	交配した非投与雌の妊娠率低 下 (用量依存性なし)	毒性所見なし

21
22 g. その他 (ラット)

23 [参考]

24 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
25 重/日:22.4、144.8 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
26 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.,
27 2006)。

1 | h. その他 (マウス)

2 マウスに低用量のウラン投与によりエストロゲン様作用が認められることが示唆さ
3 れている(Raymond-Whish et al., 2007)。卵巢摘出マウス又は妊娠マウス (5~10 匹/
4 群) における硝酸ウラニル六水和物 (0.5 µg/L~28 mg/L) の飲水投与試験が実施され
5 た。

6 投与群では、エストロゲン様作用に関連した所見として原始濾胞の特異的な減少、
7 子宮重量の増加、子宮内膜上皮細胞丈の伸長、膣開口の促進、恒常的な膣細胞の角化
8 が認められた。これらの作用は、抗エストロゲン化合物 ICI182,780 の投与により抑
9 制された。この試験における水の投与量/日又は kg 体重/日換算投与量については不明
10 であった。

11
12 交尾前及び妊娠期間中に 2.5、12.5 又は 60 µg/L のウランを 30 日間投与されたマウ
13 スの児動物において、ウラン非投与の対照群の児動物と比較して明らかな原始濾胞の
14 減少が認められた。母動物に、試験の最低用量である 0.5 又は最高用量である 60 µ
15 g/L のウランが飲水投与された群の児動物において卵巢内原始濾胞数の顕著な減少が
16 認められたが、中間の投与群では変化はなかった。内因性エストロゲンの影響を除外
17 する目的で、卵巢摘出マウスに 60、600 又は 6,000 µg/L のウランが 30 日間飲水投与
18 され、ウランの雌における生殖毒性試験が実施された。ウラン非投与の対照群及び他
19 の投与群後と比較すると 60 µg/L のウラン投与群で子宮重量は明らかに増加した。ウ
20 ランが投与された卵巢機能が正常で齢の一致するマウスと比較して異なる所見は認め
21 られなかった。(Raymond-Whish et al., 2007)

22 Raymond-Whish らの研究では、飲水中のウラン濃度 0.5~12.5 µg/L という値にお
23 いて、妊娠後の暴露母マウス及び雌マウス児動物の卵巢濾胞組成に影響する結果とな
24 った。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、経口によ
25 る飲水の LOAEL 0.5 µg/L は 0.125~0.250 µg U/kg 体重/日と換算された(EFSA 2009)。

26 EFSA では、健康影響に関して母動物及び児動物において用量相関が認められな
27 かった(Raymond-Whish et al., 2007)ことを考慮した。最近の、雌を用いたウランの生
28 殖毒性試験(Arnault et al., 2008; Feugier et al., 2008)においても用量相関が認めら
29 ない結果であり、これらの試験の LOAEL は、より高い 1.25 及び 3.9 mg/kg 体重/日
30 であったことにも注目した。更に、Raymond-Whish らの試験による LOAEL 0.5 µg/L
31 の値は、kinetic phosphorescence analysis 法によるウランの水中での検出限界<2
32 µg/L を下回っている。

33 34 ⑦ 遺伝毒性試験

35 a. *in vitro* 試験

36 近年、ほ乳類細胞を用いた *in vitro* 試験で陽性データがいくつか報告されている。
37 *in vitro* 遺伝毒性試験についてまとめた結果を表 20 に示す。哺乳類細胞を用いた染色
38 体異常試験、小核試験、コメットアッセイ、突然変異試験のいずれも陽性であるが、
39 試験物質の放射線に起因するものと考えられる。

1

表 4020 ウラン *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類 (名称)	対象	試験結果		著者名、発行年
			代謝活性 有	代謝活性 無	
原核生物：					
劣化酢酸 ウラニル 二水和物	DNA 切断試験	SK+プラスミド (<i>Escherichia coli</i>)	No data	+	Yazzie et al. 2003
哺乳類細胞：					
硝酸ウラ ニル	小核試験	CHO 細胞	No data	+	Lin et al. 1993
	染色体異常試験		No data	+	
	姉妹染色分体交換 試験		No data	+	
劣化硝酸 ウラニル	酸化 DNA 損傷 試験	牛(児動物) 胸腺細胞	No data	+	Miller et al. 2002
劣化酢酸 ウラニル 二水和物	コメットアッセイ	CHO 細胞	No data	+	Stearns et al. 2005
	HPRT 試験		No data	+	
劣化酢酸 ウラニル	HPRT 試験		No data	+	Coryell and Stearns, 2006
酢酸ウラ ニル二水 和物	コメットアッセイ	ヒト大腸上皮細胞	No data	+	Knöbel et al. 2006
	コメット FISH		No data	+	
劣化硝酸 ウラニル	小核試験	ラット腎臓近位尿管 細胞	No data	+	Thiébauld et al. 2007
	コメットアッセイ		No data	+	

2 +：陽性 -：陰性

3

4 b. *in vivo* 試験

5 BALB/c マウス(雄、各投与群 5 匹)における濃縮フッ化ウラニル(U235 18.9%

6 含有)の精巣内投与試験で、精原細胞に染色体異常が誘発されたが、試験物質の放射

7 線に起因するものと考えられる(Hu and Zhu, 1990)。

8

9 (7) ヒトへの影響

10 電離放射線の生物学的影響に関する委員会(BEIR IV)は、通常のウラン濃度の食物

11 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

12 IV, 1988; ATSDR, 1999)。

13

14 WHO は、ウランによるヒトへの毒性学的影響は主に腎炎であるとしている(WHO

15 Guidelines for Drinking Water Quality, 2008; Hursh and Spoor, 1973)。

1 カナダのノバスコシア州で、様々な天然ウラン濃度（最高 0.7 mg U/L）の私設井戸水
2 を飲料水として摂取していた 324 人に対する臨床研究が行われた。顕性腎症や他の症候
3 性の愁訴とウラン摂取に相関は認められなかったが、井戸水中ウラン濃度の上昇に伴い、
4 尿中 β_2 -ミクログロブリン (β_2 -MG) 排泄量の増加が観察された。

5 以上より、初期尿管障害が生じている可能性が見出され、著者らは、無症状の場合
6 に有害性の指標として β_2 -MG が有用といえるとしている(Moss et al., 1983; Moss,
7 1985)。

8
9 1993 年にカナダのサスカチュワン州の 3 地域で 100 人 (18~84 歳) を対象に実施さ
10 れたパイロット試験では、尿中アルブミン濃度 (mg/mM クレアチニン[Cre]として測
11 定) の正常範囲内での増加とウランの蓄積指数 (the cumulative exposure index) の間
12 に相関が認められた。水の平均ウラン濃度は対照群: 0.71 $\mu\text{g/L}$ (範囲; 0.48~0.74 $\mu\text{g/L}$)、
13 他の二群では、20 $\mu\text{g/L}$ (範囲 ; <0.1~48 $\mu\text{g/L}$)、15 $\mu\text{g/L}$ (範囲 ; <0.1~50 $\mu\text{g/L}$) であ
14 り、高被曝群であると考えられた。個々の被験者の蓄積指数は、飲料水ウラン濃度 (平
15 均 0.71~19.6 $\mu\text{g U/L}$)、1 日当たりの摂水量、現住居居住年数の 3 要素の積として算出
16 された。被験者 100 人の尿中アルブミン濃度は 0.165~16.1 mg/mM Cre の範囲にあり、
17 3.0 mg/mM Cre より高値の被験者が 8 人認められた。また、被験者 100 人の血清 Cre
18 濃度は 50~170 $\mu\text{g/L}$ の範囲にあり、一般的な腎障害の目安となる 120 $\mu\text{g/L}$ よりも高値
19 の被験者が 3 人認められた。著者らは、微量なアルブミン尿は、初期腎疾患の高感度指
20 標といえるとしている(Mao et al., 1995)。WHO は、本試験の統計解析において、腎機
21 能障害の既知リスクファクターである糖尿病の程度と年齢は織り込まれているが、糖尿
22 病患者が除外されてはいないことを注記しておく必要があるとしている(WHO
23 Background doc., 2005)。

24
25 カナダのノバスコシア州に居住し、ウラン濃度が <1 $\mu\text{g U/L}$ (全ての供給源からの一
26 日摂取量総量 : 0.004~0.2 $\mu\text{g/kg}$ 体重) の井戸水を飲用している住民集団 (男性 7 人、
27 女性 13 人) を低曝露群とし、ウラン濃度が 2~781 $\mu\text{g U/L}$ (全ての供給源からの一日摂
28 取量総量 : 0.058~8.5 $\mu\text{g/kg}$ 体重) の井戸水を飲用している住民集団 (男性 10 人、女
29 性 20 人) を高曝露群とした調査が、実施された。高被曝群では、水からのウラン摂取
30 量の割合が 31 から 98%の間となり、低曝露群では、1 から 9%であった。居住年数は、
31 低被曝群が 1~33 年、高被曝群が 3~59 年であった。腎機能指標として、グルコース、
32 Cre、タンパク質、 β_2 -MG が測定された。細胞毒性試験の指標は、アルカリホスファター
33 ーゼ (ALP)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、乳酸脱水素酵素 (LDH) 及び
34 N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ (NAG) とされた。

35 尿中グルコースは、高曝露群 (男、女、蓄積データ) において有意に増加し、また、
36 ウラン一日摂取量総量と正の相関を示した。腎糸球体障害の指標であるクレアチニン及
37 びタンパク質は有意な影響を受けず、尿中排泄とウラン摂取量は相関しなかった。ウラ
38 ン摂取量と尿中アルブミンに相関は認められなかったが、尿中 ALP 及び β_2 -MG との相
39 関が明らかにされた。この試験で観察されたウラン濃度で、尿管に影響が認められて
40 いる(Zamora et al., 1998)。

1 著者らは、グルコース、クレアチニン及び総タンパク質量のデータより、ウラン摂取
2 レベルが男性の場合 2 から 410 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、女性の場合 2 から 570 $\mu\text{g}/\text{日}$ (約 0.004~8.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$
3 体重/日相当) において、最も障害の危険性があるネフロン部位は腎近位尿細管である
4 と結論付けた (Zamora et al., 1998)。

5
6 1~34 年間、フィンランドでウラン濃度中央値が 28 $\mu\text{g U/L}$ の井戸水を飲料水として
7 いる母集団 (325 人) を対象とし、各被験者における腎臓への有害影響が調査された。
8 腎近位尿細管機能の指標として、尿中の $\beta_2\text{-MG}$ 、グルコース、カルシウム及びリン酸塩
9 が測定された。

10 尿中ウラン濃度は、カルシウム、リン酸塩、グルコースの分別排泄率上昇と相関を示
11 したが、飲料水中ウラン濃度と相関を示したのはカルシウムの分別排泄率のみだった。
12 以上のデータは、近位尿細管機能の変化の兆候と一致しているが、糸球体機能への影響
13 を示唆する兆候は認められなかった。観察された影響に対して、明確な閾値となる兆候
14 は認められなかったが、被験集団は比較的小さく、集団内でもかなり変動が認められた。
15 著者らは、尿細管に生じる機能障害は、生理的な正常範囲内のため、本結果の臨床的な
16 意義を確立することは容易でないとしている。井戸水中のウラン濃度が 300 $\mu\text{g/L}$ 以上の
17 群では、有意な尿細管機能の変化が見られたので、ガイドライン値はカナダの 100 $\mu\text{g/L}$
18 は高すぎるが、WHO の 2 $\mu\text{g/L}$ から、EPA の 30 $\mu\text{g/L}$ ならば安全としている (Kurttio et
19 al., 2002)。

20 腎毒性と尿中ウラン間の相関は、腎毒性と水のウラン含有量間の相関よりも高かった。

21
22 掘削井戸水を 16 年間飲用している 18~81 歳の男性 95 人と女性 98 人を被験者とし
23 て、ウラン摂取量と腎臓に関わる生化学指標及び臥位血圧が調査された。Kurttio ら
24 (2002) が行った調査の被験者も含み、平均して 16 年 (5~40 年) 間、同じ (供給源
25 の) 飲料水を摂取していた。本調査は、Kurttio ら (2002) が行った調査の拡張として
26 実施された。腎における細胞障害性と組織障害を反映したパラメータに焦点をあて、飲
27 料水によるウランの長期被曝の評価を目的とした。井戸水の平均ウラン濃度は 25 μg
28 U/L (四分位範囲が 5~148 $\mu\text{g U/L}$ 、最高 1,500 $\mu\text{g U/L}$) で、ウランの (一日当たり)
29 食事摂取量のためのデータは、本調査では得られなかった。腎臓で測定されたパラメー
30 タは、NAG、ALP、LDH、GGT (細胞障害性の指標として)、尿中 α -グルタチオン-S-
31 トランスフェラーゼ (GST)、尿中及び血清中のカルシウム、リン酸塩、グルコース、
32 クレアチニン、血清シスタチン C (腎近位尿細管の影響の指標として) とされた。尿、
33 毛髪、爪サンプルのウラン含有量も分析された。

34 細胞毒性と腎臓機能の指標から腎臓障害を示唆する変化は認められなかった。しかし、
35 ウラン摂取と拡張期血圧及び収縮期血圧の上昇と相関が認められ、ウランの継続的な摂
36 取による尿へのグルコース排泄量の増加が認められた。尿、水、毛髪、足指爪中のウラ
37 ンの統計学的に有意な相関が、測定された全ての腎毒性指標から確認されなかった
38 (Kurttio et al., 2005)。

39 著者は飲料水による連続的なウラン摂取が、本研究の提示するレベルにおいては、ヒ
40 トの腎臓への細胞障害効果を発生させなかったと結論付けた (Kurttio et al., 2006)。

1
2 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
3 ~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
4 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 $\mu\text{g U/L}$ (四分位範囲が 6
5 ~116 $\mu\text{g U/L}$) で、一日当たりの平均ウラン摂取量は 36 $\mu\text{g U/日}$ (四分位範囲が 7~207
6 $\mu\text{g U/L}$)、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。

7 男性ではウラン摂取量に対して、骨吸収指標の I 型コラーゲン C 末端テロペプチド及
8 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、
9 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
10 る化学的有害性の標的臓器としている(Kurttio et al., 2006)。

11
12 ウラン濃度が 0.2~470 $\mu\text{g U/L}$ と幅広い 153 箇所の掘削井戸水を飲料水として摂取し
13 ているフィンランドの 301 人の住民(18~74 歳)に対する調査が、ウラン濃度 0.2 $\mu\text{g U/L}$
14 以下の都市水道水を使用している 153 人のボランティアを対照群として実施された。被
15 験者群の尿中ウラン濃度は対照群の尿中ウラン濃度に比べ 8 倍以上で、飲料水中のウラ
16 ン濃度と強い相関が認められた。しかし、被験者群と対照群では、尿中アルブミン、
17 $\beta_2\text{-MG}$ の値は同程度であり、腎毒性の明確な兆候は認められなかった(Seldén et al.,
18 2009)。

19
20 アメリカ合衆国コネチカット州北西農村部で、EPA 基準の 30 $\mu\text{g U/L}$ を超える高ウ
21 ラン濃度 (測定値 : 866 及び 1,160 $\mu\text{g U/L}$) の井戸水を調理、飲用、入浴に使用してい
22 る家族 7 人 (大人 2 人(34 及び 37 歳)、子供 5 人(3、5、7、9 及び 12 歳)) に対する調
23 査が実施された。24 時間測定尿中ウラン濃度は、家族 7 人のうち 6 人で少なくとも 1 μg
24 U/L を超え、最高検出値は自宅で過ごす時間が最も長かった最年少の 3 歳の子供で 6.2
25 $\mu\text{g U/L}$ であった。尿量、子供の体重、Cre 排泄量で補正した尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 排泄率は、尿
26 中ウラン濃度が最高値を示した 3 歳の子供のみ正常上限値 40 $\mu\text{g}/\text{mmol Cre}$ の倍以上の
27 高値 (90 $\mu\text{g}/\text{mmol Cre}$) を示したが、その他の家族では正常範囲内の値を示している。
28 しかし、この井戸水の使用を停止 3 ヶ月後には、3 歳児の尿中 $\beta_2\text{-MG}$ 排泄率は 52
29 $\mu\text{g}/\text{mmol Cre}$ まで低下した。近位尿細管の障害を示唆する証拠は他には認められていな
30 い(Magdo et al., 2007)。

31 EFSA では、この症例報告は、体重および発達未熟に比例して摂取される水によって
32 ウランに暴露された幼児特有の感受性が強調されたとしている。

33
34 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
35 (ATSDR : Pavlakis et al., 1996)。

36 酢酸ウラニル 15 g 及びベンゾジアゼピン不明量を故意に摂取した自殺未遂の男性入
37 院患者 1 名 (年齢体重不明) が報告されている。体重に関しては報告されていないが、
38 標準体重 70 kg に対しては約 131 mg U/kg の用量ということになる。

39 初めの血液化学的検査は正常であったが、入院 16 時間後、血中尿素レベルは 2 倍、
40 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

1 障害と診断され、Ca-EDTA、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
2 が開始された。キレート療法開始時の血漿中ウラン濃度は 3.24 $\mu\text{mol/L}$ であり、キレー
3 ト療法及び透析開始後 5 日目で 1.18 $\mu\text{mol/L}$ まで減少した。キレート療法は中止された
4 が、透析療法は腎機能が十分に回復するまで 2 週間続けられた。患者の貧血は 8 週間続
5 き、持続性腎機能障害を伴った。Ca EDTA 及び Ca DTPA (ジエチレントリアミン 5 酢
6 酸) の両方による追加のキレート療法を開始したが、成功しなかった。症状が最初に出
7 てから 6 ヶ月たっても、患者は不完全なファンコニ症候群 (尿細管性アシドーシス) に
8 罹患しており、毎日重炭酸ナトリウム補充療法が必要であった(Pavlakakis et al. 1996)。
9 著者らは、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
10 患が増悪した可能性を示唆している。

11 患者は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
12 る) を患った。6 ヶ月後横紋筋融解症は治癒し、筋毒性の残留徴候は認められなかった
13 (Pavlakakis et al. 1996)。病因は不明である。

14 患者は増悪する肝機能障害を患ったが、それは血清アラニンアミノトランスフェラー
15 ゼ (ALT)、AST 及び GGK 値上昇で特徴付けられる。6 ヶ月後、肝毒性の残留徴候は
16 認められなかった(Pavlakakis et al., 1996)。

17
18 50%致死線量は、70 kg のヒトの場合 114 mg のウラン線量 (恐らく全身での線量)
19 になると概算的に推定した。消化器系への取り込みが 1~2%考慮され (Wrenn et al.,
20 1985; Zamora et al., 2002)、Kathren and Burklin (2008)は、5 g をヒトにおけるウラ
21 ンの急性経口投与による LD₅₀ であると暫定的に考えられることを示唆した。

22 動物試験と急性毒性データからの推定により、腎臓グラム当たりでおおよそ 3 g のウラ
23 ンの慢性的な低用量暴露が、ヒトの腎毒性の限界値 (threshold limit) であることを明
24 らかにした(Kathren and Burklin, 2008)。
25