

清涼飲料水評価書（案）

ウラン

2010年12月

食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会

目次

1		
2		
3	<審議の経緯>	2
4	<食品安全委員会委員名簿>	2
5	<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>	3
6	要 約	4
7	I. 評価対象物質の概要	5
8	1. 起源・用途	5
9	2. 化学名	5
10	3. 物理化学的性状	5
11	4. 現行規制等	5
12	II. 安全性に係る知見の概要	6
13	1. 毒性に関する科学的知見	6
14	2. 国際機関等の評価	22
15	3. 曝露状況	24
16	III. 食品健康影響評価	26
17	<略号>	30
18	<参照>	31

1 <審議の経緯>

2003年7月1日 厚生労働大臣より清涼飲料水中のウランの規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
 2003年7月18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

(2009年7月1日から)

小泉直子（委員長）
 見上 彪（委員長代理***）
 長尾 拓
 野村一正
 畑江敬子
 廣瀬雅雄
 村田容常

* : 2007年2月1日から
 ** : 2007年4月1日から
 *** : 2009年7月9日から

4

1

2 <食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>

3

(2009年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

4

青木康展*

白井智之

村田勝敬

安藤正典*

津金昌一郎

安井明美

圓藤吟史*

寺本敬子

山内 博

圓藤陽子*

遠山千春

山中健三

太田敏博**

中室克彦*

吉永 淳

川村 孝

長谷川隆一**

鰐淵英機

熊谷嘉人*

花岡研一

渋谷 淳**

広瀬明彦*

* : 幹事会

* : 清涼飲料水部会

5

要 約

1
2
3 清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、ウランの食品健康影響評価を
4 行った。

5 評価に用いた試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット）、亜急性毒性試験（ラ
6 ット、ウサギ）、慢性毒性試験及び発がん性試験（ラット、ウサギ）、神経毒性試験
7 （ラット）、免疫毒性試験（ラット）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット）及び
8 遺伝毒性試験等である。

9 ウランによるヒトへの毒性学的影響としては、主に腎臓障害が認められている。
10 実験動物でも、腎臓への影響に関する知見が中心であるが、中枢神経系及び生殖発
11 生への影響に関する知見も報告されている。

12 遺伝毒性については *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験でいずれも陽性であるが、ウ
13 ランの放射線の作用による DNA 損傷に起因するものと考えられる。発がん性につ
14 いては、ウランの経口摂取による発がん性を示す知見は得られていない。

15 以上のことから、ウランについては非発がん毒性に基づき耐容一日摂取量 (TDI)
16 を算出することが適切であると判断した。

17 ラットの飲水投与試験における雄の腎尿細管変性（核の管腔側への変位と小囊状
18 の変形、細胞質空胞変性、管腔拡張）が認められた試験データから、最小毒性量
19 (LOAEL) はウランとして 0.06 mg/kg 体重/日となり、不確実係数〇〇を適用し
20 て、〇〇 µg/kg 体重/日となった。

21 以上、ウランの TDI を〇〇 µg/kg 体重/日を設定した。

22

I. 評価対象物質の概要

1. 起源・用途

ウランは、天然では花崗岩や他の種々の鉱床に広く存在する。
 ウラン化合物は、触媒や着色剤として使用され、特定の同位体が核燃料として使
 用される（参照 1）。

2. 化学名（参照 1）

IUPAC

和名：ウラン

英名：uranium

CAS No. : 7440-61-1

原子記号：U

原子量：238.029

3. 物理化学的性状（参照 1、4）

名称：	ウラン (U)	硝酸ウラニル (UO ₂ (NO ₃) ₂)	酢酸ウラニル (UO ₂ (CH ₃ COO) ₂)
物理的性状：	黒～茶色の結晶 又は黒～茶色の 粉末	—	—
沸点 (°C)：	3813	118	275 (分解)
融点 (°C)：	1132	60.2	110
密度 g/cm ³ (20°C)	19.0	2.8	2.9
水への溶解性：	溶けない	可溶	76.94 g/L

4. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L)：なし

水質管理目標値 (mg/L)：0.002 (ウランの量に関して) (暫定)

要監視項目指針値 (mg/L)：0.002

(2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO (mg/L)：0.015 (暫定) (第 3 版)

EU (mg/L)：なし

米国環境保護庁 (EPA) (mg/L)：0.03 (Maximum Contaminant Level)

欧州大気質ガイドライン (参照 2)：なし

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 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、
3 米国有害物質・疾病登録局(ATSDR)の毒性学的プロファイル等を基に、生物学
4 的な毒性に関する主な科学的知見を整理した(参照 3~7)。

5 なお、本評価書IIの1及び2においては、ウラン化合物の重量から換算したウラ
6 ン元素としての重量を $\mu\text{g U}$ 又は mg U と表記した。

8 1. 毒性に関する科学的知見

9 (1) 体内動態

10 ① 吸収

11 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
12 大きく依存する(参照 8)。また、ラットでは、直近の摂餌量(参照 9、10)、
13 Fe(III)イオンやキンヒドロンのような酸化剤の投与(参照 9)がウランの吸収
14 に影響を与える。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
15 均 1~2%である(参照 14)。

16 飢餓 Sprague-Dawley (SD) ラットの雌に、約 800 mg U/kg 体重で投与し
17 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
18 ら 3.3%に上昇した(参照 9)。飢餓 Wistar ラットの雄に飲水投与したウランの
19 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
20 は吸収率 0.06%、45 mg U/kg 体重では吸収率 2.8%であった(参照 10)。SD
21 ラット及び New Zealand White (NZW) ウサギに自由に飼料を摂取させ、最
22 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、
23 吸収率は 0.06%であった(参照 11)。

25 ② 分布

26 ラットでは、摂取ウランは迅速に血流に入る(参照 10)。ヒトの血液におい
27 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(参照 12)。ヒト血
28 漿中で、非拡散性ウラニル-アルブミン錯体が形成され、拡散性のイオン性炭酸
29 水素ウラニル錯体 ($\text{UO}_2\text{HCO}_3^{3+}$) と平衡を保っている。ウラニル化合物は、リ
30 ン酸基、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
31 レオチドと容易に結合し安定な錯体を形成する(参照 13)。Wistar ラットでは、
32 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
33 ど検出されない(参照 10)。ヒトでも、骨はウランの主要な蓄積部位で(参照
34 14)、ウラニルイオン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
35 する(参照 13)。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
36 するとの報告があり(参照 15)、雄 SD ラットの筋肉に劣化ウランペーストを
37 埋め込んだ試験では、3 ヶ月後に大脳皮質、中脳、小脳、線条体、脳幹、6 ヶ月
38 後に大脳皮質、中脳、小脳に蓄積が認められた(参照 16)。

③ 代謝・排泄

ほ乳動物にウランの代謝機能があるという証拠はない。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ランは総排泄量の約 1%相当で、平均 4.4 $\mu\text{g U/日}$ (参照 17) であるが、排泄率は部分的に尿細管内の尿の pH に依存している (参照 8)。WHO は、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、尿細管機能を低下させる可能性があるとしている (参照 4)。

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。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 日及び 5,000 日と推定されている (参照 14)。10 コ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ぞれ 5~11 日及び 93~165 日と推定されている (参照 18)。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、ヒトでは 180~360 日と推定されている (参照 8)。

(2) 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、マウスで 242 mg/kg 体重、ラットで 204 mg/kg 体重であり、最も一般的な急性症状は、立毛、低体温、著しい体重減少、眼、後肢、鼻での出血である (参照 19)。

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ラーゼ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。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 (参照 23)。

② 亜急性毒性試験

a. 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)

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 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。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

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 (Ht)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) 等) の上昇が観察された (参照 24)。

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 (参照 24)。

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 U/kg 体重/日) としている (参照 4)。

1
2

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

3

b. 3ヵ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ヵ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。

精巣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、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（参照25）。

20

21

表2 ラット3ヵ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)	精巣：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

22

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、中心静脈周囲の肝細胞細胞質の均質化等）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

31

1 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、雄では、
 2 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
 3 性が認められた。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
 4 の癒着と尿細管細胞質の粒状性消失が認められた。雌における腎臓障害として、
 5 全投与群でボーマン嚢硬化(24 mg/Lで有意差なし)及び間質の細網線維増加
 6 (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
 7 た。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
 8 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
 9 学的な差によるものではないとしている(参照26)。

10 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)
 11 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
 12 る(参照 26)。

13 WHOにおいても、LOAEL 0.96 mg/L (雄: 0.06 mg U/kg 体重/日、雌: 0.09
 14 mg U/kg 体重/日) としている(参照 4)。

15 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
 16 としている(参照 7)。

17
 18 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 側への変位及び小嚢状の 変形、細胞質の空胞変性、 管腔の拡張	ボーマン嚢硬化 及び間質の細網 線維増加

19
 20 [参考]

21 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
 22 U/L) 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
 23 対し、①赤血球産生の減少、②赤血球分解の増加、③腎機能障害の可能性を試
 24 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(参照 27)。

25
 26 d. 30 日間亜急性毒性試験 (ウサギ)

27 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、
 28 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
 29 試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

30 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
 31 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%
 32 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
 33 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
 34 た(参照 29)。

1 EPA は、本試験の LOAEL を 2.8 mg U/kg 体重/日としている（参照 5）。
 2 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。
 3 （参照 7）。

4
 5 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）

6
 7 [参照]

8 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、
 9 四塩化ウランの 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、
 10 死亡率等の有害影響が高いとされている（参照 29）。

11 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
 12 塩化ウランの順に 39、120、160 mg U/kg 体重/日、イヌの LOAEL を同様に
 13 7.7、9.5、132 mg U/kg 体重/日としている（参照 5）。

14
 15 e. 91 日間亜急性毒性試験（ウサギ）

16 NZW ウサギ（雌と非 Specific Pathogen-Free (SPF) の雄、各投与群 10 匹）
 17 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 :
 18 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 :
 19 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
 20 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。

21 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、
 22 用量依存的な尿細管の変性（細胞質空胞変性、核大小不同）は 0.96 mg/L 投与
 23 群から生じた。

24 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
 25 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
 26 なかった。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
 27 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
 28 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
 29 度で、大動脈の変化には用量依存性が認められなかった。（参照 30）。

30 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
 31 体重/日)、雌の LOAEL 4.8 mg/L (0.49 mg U/kg 体重/日) としている（参照
 32 30）。

33 ATSDR においても、雄の LOAEL を 0.05 mg U/kg 体重/日、雌の LOAEL
 34 を 0.49 mg U/kg 体重/日としている（参照 7）。

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囊状の変形）
	0.96 mg/L (雄：0.05 mg U/kg 体重/日)	尿細管の用量依存的変化 (細胞質空胞変性、核大小不等等)	毒性所見なし

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。

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 (参照 31)。

WHO は、本試験が、e. 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 (参照 4)。

著者らは、この試験における LOAEL を 24 mg/L としている (参照 31)。

WHO は、LOAEL が 24 mg/L から 600 mg/L の間にあるとしている (参照 4)。

ATSDR は、腎臓と肝臓への影響を基に、LOAEL を 24 mg/L としている (参照 7)。

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 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 (参照 4)。

1 a. 9 ヶ月間慢性毒性試験（ラット）

2 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
3 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
4 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。

5 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
6 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
7 にも肝臓、腎臓、肺、腸及び脳に変化は認められなかった。

8 しかし、シトクロム（CYP）3A1 の mRNA 発現が、脳、肝臓、腎臓で、そ
9 れぞれ 200%、300%、900%に増加し、CYP3A2 の mRNA 発現は、脳、肝臓
10 で、対照群に対しそれぞれ 300%、200%に増加した。腎臓で、CYP2B1 の mRNA
11 発現は 300%に増加したが、CYP1A1 及び CYP3A2 の mRNA 発現に変化が認
12 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
13 発現は、脳、肝臓、腎臓で、対照群に対しそれぞれ 200%、150%、200%に増
14 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
15 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。
16 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
17 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
18 るとしている（参照 28）。

19 著者らは、LOAEL を 4 mg U/kg 体重/日と推定している（参照 28）。

20
21 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

22
23
24 b. 1 年間慢性毒性試験（ウサギ）

25 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
26 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
27 投与に関連した変化は認められなかった（表 8）（参照 32）。

28
29
30 表 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

31
32
33 ④ 神経毒性試験

34 a. 単回飲水投与試験（ラット）

35 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、
36

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増加し、著者らは LD₅₀ を 204 mg/kg 体重としている（参照 19）。

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 体重としている（参照 7）。

表 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

b. 2 週間/6 ヶ月間神経毒性試験（ラット）

Long-Evans (LE) ラット（雌雄、各投与群 24～42 匹）における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 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 10 に示す。

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 ヶ月投与になると、雄の行動変化は毛繕い、排便、排尿にまで及び、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られたと推測している（参照 33）。

表 10 ラット 2 週間/6 ヶ月間神経毒性試験

試験物質	投与群	雄		雌	
		2 週間	6 ヶ月	2 週間	6 ヶ月
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

c. 1.5 ヶ月間/9 ヶ月間神経毒性試験（ラット）

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、2 mg U/kg 体重/日）の 1.5 ヶ月間又は 9 ヶ月間飲水投与試験が行われたが、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。

1 表 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)

2
3 ⑤ 免疫毒性試験

4 a. 4 週間飲水投与試験 (ラット)

5 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、
6 4.8、24、120、600 ppm：雄<0.0001、0.07、0.33、1.65、7.85、40.00 mg U/kg
7 体重/日、雌<0.0001、0.05、0.27、1.34、6.65、35.30 mg U/kg体重/日) の4週
8 間飲水投与試験が行われたが、いずれの投与群においても投与に関連した変化
9 は認められなかった (表13) (参照26)。

10
11 表 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

12
13
14
15
16 ⑥ 生殖・発生毒性試験

17 a. 発生毒性試験 (マウス)

18 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、
19 10、25、50 mg/kg 体重/日：0、2.8、5.6、14、28 mg U/kg 体重/日) の妊娠 6
20 ~15 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 14 に
21 示す。
22

23 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
24 加抑制、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
25 体重/日以上以上の投与群では、胎児体重と体長の減少、一腹当たりの発育不良胎児
26 発生頻度、外表奇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
27 れた。14 mg U/kg 体重/日以上以上の投与群では、口蓋裂及び胸骨分離等の特異的
28 な奇形、骨化遅延、未骨化の骨格変異等の変異が認められた。いずれの用量に
29 おいても、胎児死亡はなかった (参照 40)。

30 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
31 /日 (2.8 mg U/kg 体重/日) 未満としている (参照 40)。

32 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
33 /日としている (参照 4)。
34

1 表 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

2
3 b. 発生毒性試験（マウス）

4 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、
5 0.5、5、50 mg/kg 体重/日：0、0.028、0.28、2.8、28 mg U/kg 体重/日）の妊
6 娠 13 日から分娩後 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
7 性所見を表 15 に示す。

8 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
9 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
10 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、授乳 21 日
11 目の一腹当たり児動物数の減少及び生存率及び授乳率の低下が認められた（参
12 照 41）。

13 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
14 U/kg 体重/日）としている（参照 41）。

15 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
16 き、LOAEL 2.8 mg U/kg 体重/日としている（参照 4）。

17 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
18 いる（参照 7）。

19
20 表 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

21
22 c. 生殖毒性試験（マウス）

23 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、
24 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
25 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
26 性所見を表 16 に示す。

27 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。5.6 mg U/kg 体重/日以上の投与群では、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（参照 42）。

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（参照 7）。

表 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。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（参照 43）。

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（参照 7）。

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）

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。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ヵ月目の雌動物では、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（参照44）。

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

f. 生殖・発生毒性試験（ラット）

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 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、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。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。各投与群で認められた毒性所見を表19に示す。

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（参照45）。

表 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

〔参考〕

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

1 体重/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
 2 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（参
 3 照 46）。

6 ⑦ 遺伝毒性試験

7 a. *in vitro* 試験

8 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
 9 いる。*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
 10 を用いた染色体異常試験、小核試験、コメットアッセイ、突然変異試験のいず
 11 れも陽性であるが、試験物質の放射線に起因するものと考えられる。

12 表 20 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 (参照 47)
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	酸化的 DNA 損傷試 験	ウシ（児動物）胸腺細 胞	No data	+	Miller et al. 2002 (参照 48)
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 (参照 49)
	HPRT 試験		No data	+	
劣化酢酸 ウラニル	HPRT 試験			No data	+
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 (参照 51)
	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	+	Thie' bault et al. 2007 (参照 52)
	コメットアッセイ		No data	+	

14 +：陽性 -：陰性

15
16 b. *in vivo* 試験

17 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 18.9%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
 19 験物質の放射線に起因するものと考えられる（参照 53）。

1 (3) ヒトへの影響

2 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
3 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
4 としている (参照66 ; 参照7) 。

5
6 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
7 (参照3、54)。

8 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
9 設井戸水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
10 性腎症や他の症候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
11 中ウラン濃度の上昇に伴い、尿中 β_2 -ミクログロブリン (β_2 -MG) 排泄量の増加
12 が観察された。

13 以上より、初期尿細管障害が生じている可能性が見出され、著者らは、無症
14 状の場合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 (参照 55、
15 13)。

16
17 1993年にカナダのサスカチュワン州の3地域で100人を対象に実施されたパ
18 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
19 定) の正常範囲内での増加とウランの蓄積指数の間に相関が認められた。個々
20 の被験者の蓄積指数は、飲料水ウラン濃度 (平均 0.71~19.6 $\mu\text{g U/L}$)、1日当
21 たり摂取水量、現住居居住年数の3要素の積として算出された。被験者100人
22 の尿中アルブミン濃度は 0.165~16.1 mg/mM Cre の範囲にあり、3.0 mg/mM
23 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 濃度
24 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
25 高値の被験者が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
26 患の高感度指標といえるとしている (参照 56)。WHO は、本試験の統計解析
27 において、腎機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
28 り込まれているが、糖尿病患者が除外されてはいないことを注記しておく必要
29 があるとしている (参照 4)。

30
31 カナダのノバスコシア州に居住し、ウラン濃度が <1 $\mu\text{g U/L}$ の井戸水を飲用し
32 ている住民集団 (男性 7 人、女性 13 人) を低曝露群とし、ウラン濃度が 2~781
33 $\mu\text{g U/L}$ の井戸水を飲用している住民集団 (男性 10 人、女性 20 人) を高曝露群
34 とした調査で、ウラ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、
35 尿中アルカリホスファターゼ及び β_2 -MG との相関が明らかにされた。この試験
36 で観察されたウラン濃度で、尿細管に影響が認められている (参照 57)。

37
38 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いる
39 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
40 た。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

1 と相関を示したが、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
2 排泄率のみだった。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
3 いるが、糸球体機能への影響を示唆する兆候は認められなかった。観察された
4 影響に対して、明確な閾値となる兆候は認められなかったが、被験集団は比較
5 的小さく、集団内でもかなり変動が認められた。著者らは、尿細管に生じる機
6 能障害は、生理的な正常範囲内のため、本結果の臨床的な意義を確立すること
7 は容易でないとしている。井戸水中のウラン濃度が 300 $\mu\text{g/L}$ 以上の群では、有
8 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 $\mu\text{g/L}$ は
9 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（参
10 照 58）。

11
12 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
13 者として、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。
14 井戸水の平均ウラン濃度は 25 $\mu\text{g U/L}$ （四分位範囲が 5～148 $\mu\text{g U/L}$ 、最高 1,500
15 $\mu\text{g U/L}$ ）で、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
16 れなかった。しかし、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
17 認められ、ウランの継続的な摂取による尿へのグルコース排泄量の増加が認め
18 られた（参照 59）。

19
20 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
21 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
22 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
23 $\mu\text{g U/L}$ （四分位範囲が 6～116 $\mu\text{g U/L}$ ）で、一日当たりの平均ウラン摂取量は
24 36 $\mu\text{g U/日}$ （四分位範囲が 7～207 $\mu\text{g U/L}$ ）、累積ウラン摂取量は 120 mg U/日
25（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対して、骨
26 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
27 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
28 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
29 有害性の標的臓器としている（参照 60）。

30
31 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
32 て摂取し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、
33 ウラン濃度 0.2 $\mu\text{g U/L}$ 以下の都市水道水を使用している 153 人のボランティア
34 を対照群として実施された。被験者群の尿中ウラン濃度は対照群の尿中ウラン
35 濃度に比べ 8 倍以上で、飲料水中のウラン濃度と強い相関が認められた。しか
36 し、被験者群と対照群では、尿中アルブミン、 $\beta_2\text{-MG}$ の値は同程度であり、腎
37 毒性の明確な兆候は認められなかった（参照 61）。

38
39 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
40 る高ウラン濃度（測定値：866 及び 1,160 $\mu\text{g U/L}$ ）の井戸水を調理、飲用、入

1 浴に使用している家族 7 人 (大人 2 人、子供 5 人) に対する調査が実施された。
2 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 $\mu\text{g U/L}$ を
3 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
4 $\mu\text{g U/L}$ 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
5 率は、尿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 $\mu\text{g/mmol}$
6 Cre の倍以上の高値 (90 $\mu\text{g/mmol Cre}$) を示したが、その他の家族では正常範
7 囲内の値を示している。しかし、この井戸水の使用を停止 3 ヶ月後には、尿中
8 $\beta_2\text{-MG}$ 排泄率は 52 $\mu\text{g/mmol Cre}$ まで低下した。近位尿細管の障害を示唆する
9 証拠は他には認められていない (参照 62)。

10 11 2. 国際機関等の評価 (表 21)

12 (1) International Agency for Research on Cancer (IARC)

13 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。

14 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
15 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 (参
16 照 63)。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。

17 18 (2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)

19 評価書なし

20 21 (3) WHO 飲料水水質ガイドライン第 3 版 (参照 3) 及び根拠文書 (参照 4)

22 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
23 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
24 慢性試験を抽出できなかつたため、最も感受性の高い性及び種に対して実施さ
25 れた飲水投与による亜慢性試験 (参照 26) の結果から TDI を求めた。このラ
26 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
27 き、LOAEL 0.06 mg U/kg 体重/日としている。LOAEL 0.06 mg U/kg 体重/日
28 に不確実係数 100 (個体差 10、種差 10) を適用して、TDI を 0.6 $\mu\text{g U /kg 体}$
29 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
30 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
31 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
32 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
33 いる。

34 35 (4) EPA/IRIS

36 EPA/IRISは、可溶性塩 (参照5) 及び天然ウラン (参照6) に分類している
37 が、天然ウランに関する情報は審議中である。

38

1 a. 可溶性塩（参照 5）

2 ① 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 (参照 29)	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

3 * 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
4 の摂餌量から推定）

5 ** 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
6 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
7 涯より短いことについての係数 10 は付加していない。

8
9 b. 天然ウラン（参照 6）

10 評価されていない。

11
12 ② 発がん性

13 a. 可溶性塩（参照 5）

14 評価されていない。

15
16 b. 天然ウラン（参照 6）

17 再評価中（07/01/1993）（US EPA 1993）

18
19 (5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価（参照 1）

20 平成10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
21 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
22 究は報告されていないため、最も感受性の高い性と種に対して飲料水中に投与
23 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.,
24 1998（参照26））を基に、LOAELは硝酸ウラニル六水和物として 0.96 mg/L
25 （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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 係数も適用しなかった。

32 平成14年の専門委員会においては、平成10年評価時より新しい知見は得られ
33 ていなかったため、前回の評価法に従いTDI法を用いて評価値を求めることが
34 適切であるとされた。

1

表 21 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(参照 26)	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 (参照 29)	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(参照 26)	0.06	100 10 (種差)×10 (個体差)	0.6

2

3

4

5 **3. 曝露状況**

6 平成20年度水道統計(参照65)における水道水でのウラン検出状況(表22)から、
7 各測定地点における最高値別でみると、原水においては、水道法水質管理目標値
8 (0.002 mg/L) の100%超過の箇所が5箇所あったが、ほとんどが10%以下
9 (1,458/1,545地点)であった。

10 また、浄水においては、同様に水質管理目標値の90%超過100%以下の箇所が1
11 箇所あったが、100%超過箇所はなく、ほとんどが10%以下(1,834/1,873地点)で
12 あった。

13

14

15

16

表 22 水道水(原水・浄水)での検出状況

浄水 /原水 の別	水源 種別	測定 地点 数	基準値に対する度数分布表										
			10% 以下	10% 超過 20% 以下	20% 超過 30% 以下	30% 超過 40% 以下	40% 超過 50% 以下	50% 超過 60% 以下	60% 超過 70% 以下	70% 超過 80% 以下	80% 超過 90% 以下	90% 超過 100% 以下	100% 超過
			~ 0.0002 mg/L	~ 0.0004 mg/L	~ 0.0006 mg/L	~ 0.0008 mg/L	~ 0.0010 mg/L	~ 0.0012 mg/L	~ 0.0014 mg/L	~ 0.0016 mg/L	~ 0.0018 mg/L	~ 0.0020 mg/L	0.0021 mg/L~
原水	全体	1,545	1,458	50	15	6	4	1	1	1	3	1	5
	表流水	461	436	17	4	0	0	1	0	0	1	1	1

ウラン

	ダム湖沼	156	142	9	3	1	0	0	0	0	0	0	1
	地下水	764	722	22	7	5	4	0	1	1	2	0	0
	その他	164	158	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3
	全体	1,873	1,834	19	10	4	4	0	0	0	1	1	0
浄水	表流水	443	440	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	144	139	3	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	地下水	904	877	11	10	3	3	0	0	0	0	0	0
	その他	380	376	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0

(平成 20 年度調査)

1

2

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
39
40

Ⅲ. 食品健康影響評価

ウランは、ヒト及び実験動物に対して腎毒性を示す。低濃度のウランを含む井戸水を飲用したヒトに関する疫学調査では、腎尿細管への影響を示唆する知見は得られているが、腎尿細管への影響の臨床的意義は明らかではない。

実験動物においては、ウランは主として腎臓、肝臓に影響を与え、発生毒性も示されているが、最も影響を受けやすいのは腎尿細管である。しかし、慢性毒性試験の報告は不十分である。

発がん性については、ヒト及び実験動物に関するデータは不十分であるがウランの経口摂取による発がん性を示す知見は得られていない。また、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、グループ 3（ヒトの発がん性物質として分類できない）と評価している。

遺伝毒性については、*in vitro* の哺乳類細胞を用いた染色体異常試験、小核試験、コメットアッセイ、突然変異試験で陽性であり、*in vivo* 試験でマウス精原細胞の染色体異常の誘発が報告されているが、いずれも遺伝メカニズムとして放射線による DNA 損傷に起因するものと考えられる。

以上のことから、ウランについては最も多く実施されている亜急性毒性試験の結果を基に TDI を算出することが適切であると考えられた。

実験動物を用いた試験において最も低い用量で影響が認められた指標は、NZW ウサギ 91 日間飲水投与試験の雄の腎尿細管の病理組織学的変化（細胞質空胞変性、核大小不同）であり、LOAEL はウランとして 0.05 mg/kg 体重/日であった。しかし、試験中に雄ウサギのパスツレラへの感染が認められたため、SPF の NZW 雄ウサギにおける 91 日間飲水投与試験が追試として行われた。追試において最も低い用量で影響が認められた指標は、ウランとして 1.36 mg/kg 体重/日投与群における腎臓の近位尿細管の限局性の管腔拡張であったが、本試験で認められた影響より軽微な影響であったため、本試験の LOAEL 0.05 mg/kg 体重/日は TDI の算出には用いなかった。

次に低い用量で認められた影響は、ラットの 91 日間飲水投与試験における全投与群で認められた肝細胞と腎尿細管の変化（肝細胞：雌雄で肝細胞核の大小不同、中心静脈周囲の肝細胞細胞質の均質化等；腎尿細管：雌雄に尿細管上皮核の小嚢状の変形、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）であり、LOAEL はウランとして 0.06 mg/kg 体重/日であった。この試験では離乳期のラット（雌雄、各投与群 15 匹）が用いられ、病理組織学的検査を含め幅広い検査が行われており信頼性が高い。したがって、この試験における LOAEL に不確実係数を適用して TDI を算出するのが適切であると考えられた。

この試験では観察された腎臓への影響は軽微であり、ウランのラット腎臓における推定半減期が約 15 日と短く継続曝露しても腎臓障害の悪化は予測されないが、肝細胞の変化は用量に応じてその程度を増加していることから、慢性毒性試験ではなく亜急性毒性試験であること、NOAEL ではなく LOAEL を用いていることに対する追加の不確実係数として〇〇が適切であると判断された。

1 以上より、ウランの TDI は、LOAEL 0.06 mg/kg 体重/日に不確実係数〇〇を適
 2 用して、〇〇 μg/kg 体重/日と設定した。

3
 4
 5 TDI 〇〇 μg/kg 体重/日 (ウランとして)

6
 7 (TDI 設定根拠) 亜急性毒性試験

8 (動物種) ラット

9 (期間) 91 日間

10 (投与方法) 飲水投与

11 (LOAEL 設定根拠所見) 肝細胞と腎尿細管の変化 (肝細胞: 雌雄で肝細胞
 12 核の大小不同、中心静脈周囲の肝細胞細胞質の均
 13 質化等; 腎尿細管: 雌雄に尿細管上皮核の小嚢状
 14 の変形、雄での近位尿細管の拡張、尿細管底部
 15 の核の管腔側への変位、及び細胞質の空胞変性)

16 (LOAEL) 0.06 mg/kg 体重/日

17 (不確実係数) 〇〇

18
 19
 20 [参考]

21 ウランの水質管理目標値である濃度 0.002 mg/L の水を体重 50 kg の人が 1
 22 日あたり 2 L 摂水した場合、1 日あたり体重 1 kg の摂取量は、0.08 μg/kg 体重
 23 /日と考えられる。この値は、TDI 〇〇 μg/kg 体重/日の〇〇分の 1 である。

1

表 22 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	NOAEL (mg U/kg 体重/日)	LOAEL (mg U/kg 体重/日)	備考
亜 a.	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)	2.2 [A、W]		酢酸ウラニ ル二水和物
亜 b.	ラット SD 雄	3 ヶ月間 飲水投与	精巣：SOD 活性上昇、GR、CAT 活性低下 腎臓：血管腫様変換、GSSG、 TBARS 濃度の増加、SOD 活性上昇			酢酸ウラニ ル二水和物
亜 c.	ラット SD 雌雄 15/群	91 日 間 飲水投与	雄：尿細管基底部の核の管腔 側への変位、小嚢状の変 形、細胞質の空胞変性、 管腔の拡張 (0.06) 雌：ポーマン嚢硬化及び間質 の細網線維増加 (0.09)		0.06 [A、W、T]	硝酸ウラニ ル六水和物
亜 d.	ウサギ 6/群	30 日 間 混餌投与	中程度の腎障害、体重減少 (2.8)		2.8 [E、T]	硝酸ウラニ ル六水和物
亜 e.	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変化 (細胞質空胞変性、核大 小不平等) (0.05)、 雌：尿細管変化(核大小不動、 核の小嚢状の変形) (0.49)		雄：0.05 [A、T] 雌：0.49 [A、T]	硝酸ウラニ ル六水和物
	SPF ウサギ NZW 雄 5-8/群	91 日 間 飲水投与	近位尿細管の管腔拡張、肝臓 に軽微な病理組織学的変化 (1.36)		1.36 [A、T] 1.36-40.98 [W]	硝酸ウラニ ル六水和物
慢 a.	ラット SD 雄 10/群	9 ヶ月間 飲水投与	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 (4)		4 [A]	硝酸ウラニ ル六水和物
慢 b.	ウサギ 雌 6-8/群	1 年 間 経口投与	毒性所見なし			硝酸ウラニ ル
神 a.	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]	硝酸ウラニ ル
神 b.	ラット LE 雌雄 24-42/群	2 週間/6 ヵ月飲水 投与	体重増加抑制、行動変化、脳 脂質の過酸化 (50)			劣化酢酸ウ ラニル二水 和物
神 c.	ラット SD 雄 20/群	1.5 ヶ月 間/9 ヶ月 間飲水投 与	毒性所見なし			硝酸ウラニ ル六水和物

神 d.	ラット SD	3 ヶ月間 飲水投与	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 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） (5.6)			酢酸ウラニ ル二水和物
免 a.	ラット SD 雌雄 10/群	4 週間飲 水投与	毒性所見なし			硝酸ウラニ ル六水和物
生 a.	マウス Swiss 雌 20/群	妊娠 6～ 15 日 飲 水投与	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 胎児：体重と体長の減少、一 腹当たりの発育不良 胎児発生頻度の増加、 外表奇形と内部奇形 発生頻度の増加、変異 の発生頻度の増加 (2.8)	NOEL 2.8 未満 [A]	2.8 [W]	酢酸ウラニ ル二水和物
生 b.	マウス Swiss 雌 20/群	妊娠 13 日 ～分娩後 21 日 飲水投与	母動物：死亡 (3/20) (2.8) 児動物：一腹当たり児動物数 の減少、生存率、授乳 率の低下 (28)	NOEL 2.8 [A, W]	28 [T]	酢酸ウラニ ル二水和物
生 c.	マウス Swiss 雌雄 25/群	交配前 60 日～交配 後 14 日 飲水投与	児動物：出生時と授乳 4 日児 動物の致死率増加、児 動物の体重、体長の減 少 (5.6) 後期吸収胚数及び死 亡胎児数の増加 (14)	5.6 [T]	14 [T]	酢酸ウラニ ル二水和物
生 d.	マウス Swiss 雄 120 雌 80	64 日間飲 水投与	非投与雌との交配で妊娠率 低下（用量依存性なし）、精 巢の精子数の減少 (5.6)		精子数の 減少 11.2 [T]	酢酸ウラニ ル二水和物
生 e.	マウス C57BlxCB A 雌 10/群	交配前 15 週間飲水 投与	母動物：二次卵胞数の全卵胞 数に対する割合の 低下 児動物：成熟卵胞数の全卵胞 数に対する割合の 低下 (1.25)			酢酸ウラニ ル
生 f.	ラット SD 雄 8/群	3 ヶ月間 飲水投与	雄：交配した非投与雌の妊娠 率低下			酢酸ウラニ ル二水和物

1 亜急性毒性試験、慢：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

2 [A]：著者、[E]：EPA、[T]：ATSDR、[W]：WHO

3

1 **本評価書で使用した略号については次にならった**

2

3

4 **AST** アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

5 **ATSDR** 米国有害物質・疾病登録局

6 **CAR** 構成的アンドロスタン受容体

7 **CAT** カタラーゼ

8 **CHO 細胞** チャイニーズハムスター卵巣由来細胞

9 **Cre** クレアチニン

10 **CYP** シトクロム

11 **EPA** 米国環境保護庁

12 **GPx** グルタチオンペルオキシダーゼ

13 **GR** グルタチオンレダクターゼ

14 **GSH** グルタチオン

15 **GSSG** 酸化グルタチオン

16 **Ht** ヘマトクリット

17 **IRIS** 統合リスク情報システム

18 **LD₅₀** 半数致死量

19 **LE** Long-Evans

20 **LOAEL** 最小毒性量

21 **MCHC** 平均赤血球ヘモグロビン濃度

22 **NZW** New Zealand White

23 **NOAEL** 無毒性量

24 **NOEL** 無作用量

25 **PXR** プレグナン X 受容体

26 **RfD** 参照用量

27 **REM** 急速眼球運動

28 **SD** Sprague Dawley

29 **SOD** スーパーオキシドジスムターゼ

30 **SPF** Specific Pathogen-Free

31 **TBARS** チオバルビツール酸反応物質

32 **TDI** 耐容一日摂取量

33 **β₂-MG** β₂-ミクログロブリン

34

1 <参照>

- 2
- 3 1 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、
4 生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003
- 5 2 WHO. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000
- 6 3 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Second addendum to Third Edition.
7 2008
- 8 4 WHO. Background document for development of WHO Guidelines for
9 Drinking-water Quality, Uranium in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/118.
10 2005
- 11 5 US EPA. (Environmental Protection Agency), Integrated Risk Information System
12 (IRIS). Uranium, soluble salts (no CASRN), Reference dose for chronic oral
13 exposure(RfD), Last revised - 10/01/1989.
- 14 6 US EPA. (Environmental Protection Agency), Integrated Risk Information System
15 (IRIS). Uranium, natural (CASRN 7440-61-1), Carcinogenicity assessment for
16 lifetime exposure, Last revised - 07/01/1993.
- 17 7 ATSDR, Toxicological Profile for uranium. U.S. Department of Health and Human
18 Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
19 1999.
- 20 8 Berlin M, Rudell B Uranium. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, eds.
21 Handbook on the toxicology of metals, 2nd ed. Amsterdam, Elsevier Science
22 Publishers. 1986; 623-637.
- 23 9 Sullivan MF, Ruemmler PS, Ryan JL, Buschbom RL. Influence of oxidizing or
24 reducing agents on gastrointestinal absorption of U, Pu, Am, Cm and Pm by rats.
25 Health physics. 1986; 50(2):223-232.
- 26 10 La Touche YD, Willis DL, Dawydiak OI. Absorption and biokinetics of U in
27 rats following an oral administration of uranyl nitrate solution. Health physics.
28 1987; 53(2):147-162.
- 29 11 Tracy BL, Quinn JM, Lahey J, Gilman AP, Mancuso K, Yagminas AP. et al.
30 Absorption and retention of uranium from drinking water by rats and rabbits.
31 Health physics. 1992; 62(1):65-73.
- 32 12 Fisenne IM, Perry PM. Isotopic U concentration in human blood from New York
33 City donors. Health physics. 1985; 49:1272-1275.
- 34 13 Moss MA. Chronic low level uranium exposure via drinking water — clinical
35 investigations in Nova Scotia. Halifax, Nova Scotia, Dalhousie University (M.Sc.
36 thesis). 1985
- 37 14 Wrenn ME, Durbin PW, Howard B, Lipsztein J, Rundo J, Still ET. et al.

- 1 Metabolism of ingested U and Ra. Health physics. 1985; 48:601-633.
- 2 15 Lemercier V, Millot X, Ansoborlo E, Ménétrier F, Flüry-Hérard A, Rousselle Ch. et
3 al. Study of uranium transfer across the blood-brain barrier. Radiat Prot
4 Dosimetry. 2003;105(1-4):243-5
- 5 16 Fitsanakis VA, Erikson KM, Garcia SJ, Evje L, Syversen T, Aschner M. Brain
6 accumulation of depleted uranium in rats following 3- or 6-month treatment with
7 implanted depleted uranium pellets. Biol Trace Elem Res. 2006
8 Summer;111(1-3):185-97.
- 9 17 Singh NP, Burleigh DP, Ruth HM, Wrenn ME. Daily U intake in Utah residents
10 from food and drinking water. Health physics. 1990; 59(3):333-337.
- 11 18 Sontag W. Multicompartment kinetic models for the metabolism of americium,
12 plutonium and uranium in rats. Human toxicology. 1986; 5:163-173.
- 13 19 Domingo JL, Llobet JM, Tomas JM, Corbella J. Acute toxicity of uranium in rats
14 and mice. Bulletin of environmental contamination and toxicology. 1987;
15 39:168-174.
- 16 20 Anthony ML, Gartland PR, Beddell CR, Lindon JC, Nicholson JK. Studies of the
17 biochemical toxicology of uranyl nitrate in the rat. Archives of toxicology. 1994;
18 68:43-53.
- 19 21 Domingo JL. Chemical toxicity of uranium. Toxicology and ecotoxicology news.
20 1995; 2(3):74-78.
- 21 22 Leggett RW. The behaviour and chemical toxicity of U in the kidney: a
22 reassessment. Health physics. 1989; 57(3):365-383.
- 23 23 Dublineau I, Grison S, Linard C, Baudelin C, Dudoignon N, Souidi M. et al.
24 Short-term effects of depleted uranium on immune status in rat intestine. J
25 Toxicol Environ Health A. 2006 Sep; 69(17):1613-28.
- 26 24 Ortega A, Domingo JL, Llobet JM, Tomas JM, Paternain JL. Evaluation of the oral
27 toxicity of uranium in a 4-week drinking-water study in rats. Bulletin of
28 environmental contamination and toxicology. 1989; 42:935-941.
- 29 25 Linares V, Bellés M, Albina ML, Sirvent JJ, Sánchez DJ, Domingo JL. Assessment
30 of the pro-oxidant activity of uranium in kidney and testis of rats. Toxicol Lett.
31 2006 Dec 1; 167(2):152-61.
- 32 26 Gilman AP, Villeneuve DC, Secours VE, Yagminas AP, Tracy BL, Quinn JM. et al.
33 Uranyl nitrate: 28-day and 91-day toxicity studies in the Sprague-Dawley rat.
34 Toxicological Science. 1998a; 41: 117-128.
- 35 27 Berradi H, Bertho JM, Dudoignon N, Mazur A, Grandcolas L, Baudelin C. et al.
36 Renal anemia induced by chronic ingestion of depleted uranium in rats. Toxicol Sci.
37 2008 Jun; 103(2):397-408.

- 1 28 Souidi M, Gueguen Y, Linard C, Dudoignon N, Grison S, Baudelin C. et al. In vivo
2 effects of chronic contamination with depleted uranium on CYP3A and associated
3 nuclear receptors PXR and CAR in the rat. *Toxicology*. 2005 Oct 15;
4 214(1-2):113-22.
- 5 29 Maynard EA, Hodge HC. Studies of the toxicity of various uranium compounds
6 when fed to experimental animals. In: Voeglin C, ed. *Pharmacology and toxicology*
7 *of uranium compounds*. New York, NY, McGraw-Hill. 1949; 309-376.
- 8 30 Gilman AP, Villeneuve DC, Secours VE, Yagminas AP, Tracy BL, Quinn JM. et al.
9 Uranyl nitrate: 91-day toxicity studies in the New Zealand white rabbit.
10 *Toxicological Science*. 1998b; 41: 129-137.
- 11 31 Gilman AP, Moss MA, Villeneuve DC, Secours VE, Yagminas AP, Tracy BL. et al.
12 Uranyl nitrate: 91-day exposure and recovery studies in the New Zealand white
13 rabbit. *Toxicological Science*. 1998c; 41: 138-151.
- 14 32 Novikov, YV, Yudina TV. Data on the biological effect of small amounts of natural
15 uranium in water. *Hyg. Sanit.* 1970; 35: 225-261
- 16 33 Briner W, Murray J. Effects of short-term and long-term depleted uranium
17 exposure on open-field behavior and brain lipid oxidation in rats. *Neurotoxicol*
18 *Teratol.* 2005 Jan-Feb; 27(1):135-4
- 19 34 Bensoussan H, Grancolas L, Dhieux-Lestaevel B, Delissen O, Vacher CM,
20 Dublineau I. et al. Heavy metal uranium affects the brain cholinergic system in rat
21 following sub-chronic and chronic exposure. *Toxicology*. 2009 Jun 30;
22 261(1-2):59-67.
- 23 35 Bussy C, Lestaevel P, Dhieux B, Amourette C, Paquet F, Gourmelon P. et al.
24 Chronic ingestion of uranyl nitrate perturbs acetylcholinesterase activity and
25 monoamine metabolism in male rat brain. *Neurotoxicology*. 2006 Mar; 27(2):245-52
- 26 36 Lestaevel P, Bussy C, Paquet F, Dhieux B, Clarençon D, Houpert P. et al. Changes
27 in sleep-wake cycle after chronic exposure to uranium in rats. *Neurotoxicol Teratol.*
28 2005 Nov-Dec; 27(6):835-40.
- 29 37 Racine R, Gueguen Y, Gourmelon P, Veyssiere G, Souidi M. Modifications of the
30 expression of genes involved in cerebral cholesterol metabolism in the rat following
31 chronic ingestion of depleted uranium. *J Mol Neurosci.* 2009 Jun; 38(2):159-65.
- 32 38 Houpert P, Lestaevel P, Bussy C, Paquet F, Gourmelon P. Enriched but not
33 depleted uranium affects central nervous system in long-term exposed rat.
34 *Neurotoxicology*. 2005 Dec; 26(6):1015-20.
- 35 39 Linares V, Sánchez DJ, Bellés M, Albina L, Gómez M, Domingo JL. Pro-oxidant
36 effects in the brain of rats concurrently exposed to uranium and stress. *Toxicology*.
37 2007 Jul 1; 236(1-2):82-91.
- 38 40 Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM, Corbella J. The developmental toxicity of
39 uranium in mice. *Toxicology*. 1989a; 55(1-2):143-152.

- 1 41 Domingo JL, Ortega A, Paternain JL, Coebella J. Evaluation of the perinatal and
2 postnatal effects of uranium in mice upon oral administration. Archives of
3 environmental health. 1989b; 44(6):395-398.
- 4 42 Paternain JL, Domingo JL, Ortega A, Llobet JM. The effects of uranium on
5 reproduction, gestation, and postnatal survival in mice. Ecotoxicology and
6 environmental safety. 1989; 17:291-296.
- 7 43 Llobet JM, Sirvent JJ, Ortega A, Domingo JL. Influence of chronic exposure to
8 uranium on male reproduction in mice. Fundamental and applied toxicology. 1991;
9 16:821-829.
- 10 44 Arnault E, Doussau M, Pesty A, Gouget B, Van der Meeren A, Fouchet P. et al.
11 Natural uranium disturbs mouse folliculogenesis in vivo and oocyte meiosis in
12 vitro. Toxicology. 2008 May 21; 247(2-3):80-7.
- 13 45 Albina ML, Bellés M, Linares V, Sánchez DJ, Domingo JL. Restraint stress does
14 not enhance the uranium-induced developmental and behavioral effects in the
15 offspring of uranium-exposed male rats. Toxicology. 2005 Nov 5; 215(1-2):69-79.
- 16 46 Sánchez DJ, Bellés M, Albina ML, Gómez M, Linares V, Domingo JL. Exposure of
17 pregnant rats to uranium and restraint stress: effects on postnatal development
18 and behavior of the offspring. Toxicology. 2006 Dec 7; 228(2-3):323-32.
- 19 47 Yazzie M, Gamble SL, Civitello ER, Stearns DM. Uranyl acetate causes DNA single
20 strand breaks in vitro in the presence of ascorbate (vitamin C). Chem Res Toxicol.
21 2003 Apr; 16(4):524-30.
- 22 48 Miller AC, Stewart M, Brooks K, Shi L, Page N. Depleted uranium-catalyzed
23 oxidative DNA damage: absence of significant alpha particle decay. J Inorg
24 Biochem. 2002 Jul 25; 91(1):246-52.
- 25 49 Stearns DM, Yazzie M, Bradley AS, Coryell VH, Shelley JT, Ashby A. et al. Uranyl
26 acetate induces hprt mutations and uranium-DNA adducts in Chinese hamster
27 ovary EM9 cells. Mutagenesis. 2005 Nov; 20(6):417-23
- 28 50 Coryell VH, Stearns DM. Molecular analysis of hprt mutations generated in
29 Chinese hamster ovary EM9 cells by uranyl acetate, by hydrogen peroxide, and
30 spontaneously. Mol Carcinog. 2006 Jan; 45(1):60-72.
- 31 51 Knöbel Y, Gleis M, Weise A, Osswald K, Schäferhenrich A, Richter KK. et al. Uranyl
32 nitrilotriacetate, a stabilized salt of uranium, is genotoxic in nontransformed
33 human colon cells and in the human colon adenoma cell line LT97. Toxicol Sci.
34 2006 Oct; 93(2):286-97
- 35 52 Thiébaud C, Carrière M, Milgram S, Simon A, Avoscan L, Gouget B. Uranium
36 induces apoptosis and is genotoxic to normal rat kidney (NRK-52E) proximal cells.
37 Toxicol Sci. 2007 Aug; 98(2):479-87.
- 38 53 Hu Q, Zhu S. Induction of chromosomal aberrations in male mouse germ cells by
39 uranyl fluoride containing enriched uranium. Mutation research. 1990;
40 244:209-214.

- 1 54 Hursh JB, Spoor NL. Data on man. In: Hodge HC et al., eds. Handbook of
2 experimental pharmacology. Vol. 36. Uranium, plutonium, transplutonic elements.
3 Berlin, Springer-Verlag. 1973; 197- 240.
- 4 55 Moss MA, McCurdy RF, Dooley KC, Givner ML, Dymond LC, Slayter JM. et al.
5 Uranium in drinking water — report on clinical studies in Nova Scotia. In: Brown
6 SS, Savory J, eds. Chemical toxicology and clinical chemistry of metals. London,
7 Academic Press. 1983; 149-152.
- 8 56 Mao Y, Desmeules M, Schaubel D, Berube D, Dyck R, Brule D. et al. Inorganic
9 components of drinking water and microalbuminuria. Environmental research.
10 1995; 71:135-140.
- 11 57 Zamora ML, Tracy BL, Zielinski JM, Meyerhof DP, Moss MA. Chronic ingestion of
12 uranium in drinking water: a study of kidney bioeffects in humans. Toxicological
13 Science. 1998; 43: 68-77.
- 14 58 Kurttio P, Auvinen A, Salonen L, Saha H, Pekkanen J, Makelainen I. et al. Renal
15 effects of uranium in drinking water. Environmental Health Perspectives. 2002;
16 110: 337-342.
- 17 59 Kurttio P, Komulainen H, Leino A, Salonen L, Auvinen A, Saha H. Bone as a
18 possible target of chemical toxicity of natural uranium in drinking water. Environ
19 Health Perspect. 2005 Jan; 113(1):68-72.
- 20 60 Kurttio P, Harmoinen A, Saha H, Salonen L, Karpas Z, Komulainen H. et al.
21 Kidney toxicity of ingested uranium from drinking water. Am J Kidney Dis. 2006
22 Jun; 47(6):972-82.
- 23 61 Seldén AI, Lundholm C, Edlund B, Högdahl C, Ek BM, Bergström BE. et al.
24 Nephrotoxicity of uranium in drinking water from private drilled wells. Environ
25 Res. 2009 May; 109(4):486-94.
- 26 62 Magdo HS, Forman J, Graber N, Newman B, Klein K, Satlin L. et al. Grand
27 rounds: nephrotoxicity in a young child exposed to uranium from contaminated
28 well water. Environ Health Perspect. 2007 Aug; 115(8):1237-41.
- 29 63 IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 74
30 Surgical implants and other foreign bodies. 1999
- 31 64 WRc. Treatment technology for aluminium, boron and uranium. Document
32 prepared for WHO by the Water Research Centre, Medmenham, and reviewed by S.
33 Clark, US EPA; A. van Dijk-Looijaard, KIWA, Netherlands; and D. Green, Health
34 Canada. 1997
- 35 65 日本水道協会：水道統計 平成 20 年度版。 2010
- 36
- 37 66 BEIR IV. 1988. Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters.
38 Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations, National Research
39 Council. Washington, DC: National Academy Press.