

整理番号	2020-J-083	報告者氏名	井上 一雅
------	------------	-------	-------

研究課題名

放射線グラフト重合技術の活用による Gd 造影剤吸着技術の開発

<代表研究者> 機関名：東京都立大学 職名：教授 氏名：井上 一雅

<共同研究者> 機関名： 職名： 氏名：
 機関名： 職名： 氏名：
 機関名： 職名： 氏名：
 機関名： 職名： 氏名：

<研究内容・成果等の要約>

尿中排泄された高濃度な MRI 検査用ガドリニウム (Gd) 造影剤は、現状下水処理施設を経て河川へと放出されているが、その過程において Gd とキレート形成している吸着基が紫外線により分解され、環境被害を引き起こしている。一方、Gd を吸着可能な吸着材として、これまでに活性炭や粒子状吸着材が開発されてきたが、吸着率が極めて低い問題がある。そこで、放射線グラフト重合技術を駆使して、Gd と強固に結合可能な吸着基およびこれを高分子化した繊維状の吸着材を開発することを目的とした。加えて、Gd 造影剤の環境動態が明確になっていないことから、下水処理施設および河川水中の Gd 濃度を調査した。新規吸着材の検討では、不織布 (基材) に電子線を照射して反応活性種を作成し、メタクリル酸グリグリシジルを用いてグラフト鎖を作成し、吸着基の候補となるリン酸基、イミノ二酢酸基、グルカミン基およびジエチルアミン基を用いて検討を行った。その結果、通液試験においてリン酸基吸着材においては吸着材体積 5200 倍程度の溶液中のガドリニウムを吸着することが可能であった。Gd 造影剤の環境動態においては、水再生センター放流水中で Gd のバックグラウンド濃度の 1327 倍、河川水中で 256 倍の高濃度な Gd を計測した。水再生センターで除去されず河川に放流されていることを明確にした。

<研究発表（口頭、ポスター、誌上別）>

口述発表

1. 坂田愛実、井上一雅、楚山翔、高島賢、福土政広. 水再生センターにおける人為起源ガドリウム濃度の実態調査. 日本放射線技術学会第75回東京支部学術大会. 2021年9月25日

学術論文

1. Inoue K, Fukushi M, Sahoo SK, Veerasamy N, Furukawa A, Soyama S, Sakata A, Isoda R, Taguchi Y, Hosokawa S, Sagara H, Natarajan T. Measurements and future projections of Gd-based contrast agents for MRI exams in wastewater treatment plants in the Tokyo metropolitan area. *Marine Pollution Bulletin*, 174, 113259, 2022.
2. Inoue K, Fukushi M, Furukawa A, Sahoo SK, Veerasamy N, Ichimura K, Kasahara S, Ichihara M, Tsukada M, Torii M, Mizoguchi M, Taguchi Y, Nakazawa S. Impact on gadolinium anomaly in river waters in Tokyo related to the increased number of MRI devices in use. *Marine Pollution Bulletin*, 154, 111148, 2020.

<研究の目的、経過、結果、考察（5000字程度、中間報告は2000字程度）>

高齢化社会の進展を背景に需要が急増している MRI 検査用のガドリニウム(Gd)造影剤に起因した環境汚染およびヒトへの暴露が生じており、問題解決のための技術開発が世界的に急務となっている。造影剤に使用されている Gd^{3+} は重金属であり、人体に強い毒性を示すことが知られている。そのため、造影剤としての利用においては、人体に対する安全性確保のためにキレート構造が付与されており、人体投与から尿中排泄までの安全性が確保されている。しかし、造影剤のキレート安定度は 43 時間程度であり、下水処理施設を通過して環境中に放出されてから一定時間経過後に猛毒な Gd^{3+} イオンとして存在し、水生生物の生体内に蓄積して生命に影響を及ぼす。さらに、人体まで暴露が及んだ場合、暴露量に依存して全身性繊維症により 20~30% の患者が死亡する（半数致死量：75 mg/kg）。実際に、ドイツ国内のマクドナルドなどのファストフード店で提供されている飲料水やコココーラに高濃度な Gd が含まれていたことが報告されている（Schmidt, et al., Sci. Total Environ. 687, 1401-1408, 2019）。日本では、ドイツと同様の経路で生活用水が供給されていることから同様の事象が発生していると考えられ、ヒトが摂取することで健康に悪影響を及ぼすことが懸念される。

本問題の解決策として金属元素吸着材として活性炭や粒子状吸着材の利用が検討されたが、吸着率が 1% 程度と極めて低く、問題解決策とすることが困難である。本研究では、Gd 造影剤に起因した環境負荷の軽減による安心安全な水資源の確保とヒトへの暴露防止を目指し、放射線グラフト重合技術を駆使した新たな繊維状の Gd 捕集材の開発を行う。加えて、Gd 造影剤は投与 3 時間後より尿中に排泄されるが、その後の環境動態が明確になっていない。そこで、捕集材の開発と並行して環境動態調査を実施した。

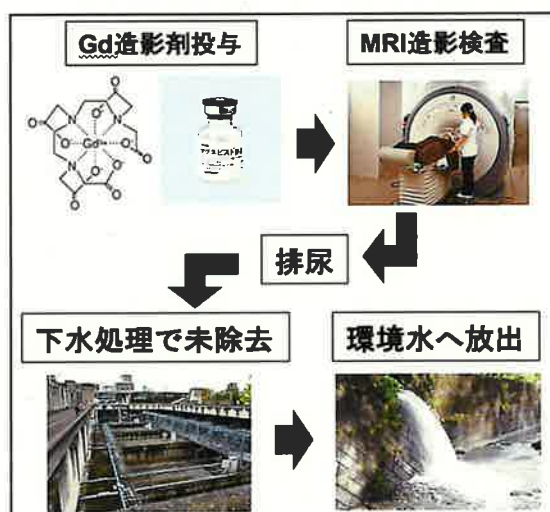


図1 Gd 造影剤の環境動態

新規吸着材の検討では、金属吸着材として活用が期待されていた粒子状吸着材(イオン交換樹脂、活性炭)の金属元素吸着率は1%程度と低く、吸着時間が12~24時間程度と実用性に乏しい。そこで、通水性に優れた高分子基材(ポリエチレン)として、Gd吸着率60%、吸着に要する時間5分程度の吸着性能を有するグラフト吸着材の開発を目的とした。

不織布(基材)に工業用電子線照射装置を用いて電子線を照射して、不織布表面に反応活性種を作成し、その直後にメタクリル酸グリシジルを用いてグラフト鎖を形成した。その後、Gdに対して高い吸着能を有する吸着基を検討するため、リン酸(P)、イミノ二酢酸二ナトリウム(IDA)およびN-メチル-D-グルカミン(NMDG)を用いて検討を行った(図2)。

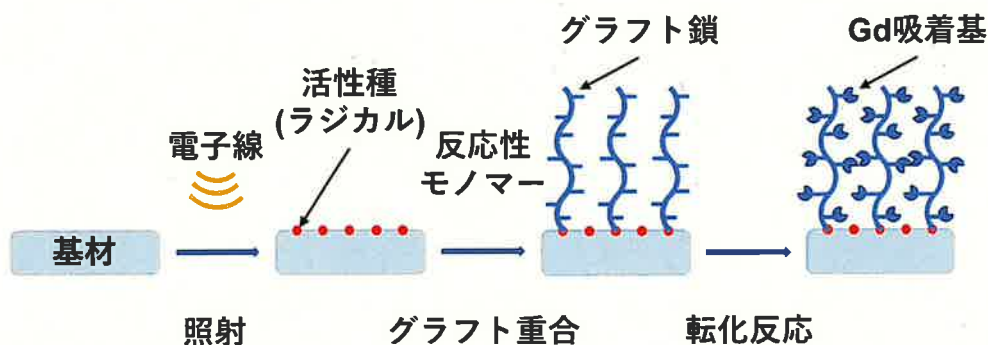


図2 放射線グラフト重合による吸着材の作製工程

グラフト材の作製に際して、電子線照射時の線量依存性を評価した。評価では、グラフト重合における電子線の線量依存性および反応時間依存性を評価するため、切り出したポリエチレン製不織布に吸収線量が10、20、30、50kGyとなるように電子線を照射した。また、GMA溶液を移送してから反応を終了させるまでの反応時間を15、30、60、120分としてそれぞれグラフト重合反応を行った。グラフト率の線量依存性および反応時間依存性を図3に示す。いずれの線量においても、反応時間の経過に伴ってグラフト率が高くなる傾向を示した。また、線量を増やすことでグラフト率が高くなる傾向を示したが、20kGy以上の線量においては線量の増加に伴うグラフト率の上昇が僅かであった。放射線グラフト重合において電子線照射は反応の起点となるラジカルを生成する役割を担うため、線量を増やすことで生成されるラジカルの量も増加し、グラフト率が上昇すると考えられる。一方で、20kGy以上の線量においては、生成するラジカルが増え、密度が大きくなることで十分にラジカルが反応できず、グラフト率の上昇も鈍化したと考えた。また10kGyの線量では生成するラジカルが少なく得られるグラフト率の再現性が低く、また目的とするグラフト率に届かないことからGMAを用いたグラフト重合において最適な線量は20kGyとし、反応時間30分でグラフト率100%、反応時間60分でグラフト率200%、反応時間120分でグラフト率300%のグラフト材を得た。

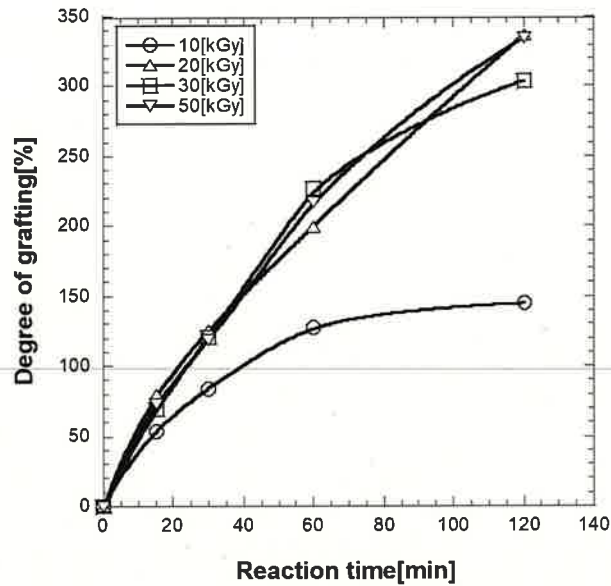


図3 グラフト率の線量および反応時間依存性

pH2~7 に調整したガドリニウム溶液に IDA、P、NMDG を官能基として導入したガドリニウム吸着材を 17.5 時間以上浸漬させた際の各官能基におけるガドリニウム吸着の pH 依存性を評価した結果を図 4 に示す。pH7 以上ではガドリニウムが析出し評価できなかつたため pH6 までの結果を示す。pH 依存性について、IDA 吸着材においては pH4~6 の範囲において高い吸着量を得たが、酸性条件になるにつれて吸着量が低くなった。P 吸着材においても pH4~6 の範囲において高い吸着量を得たが、さらに pH の低い酸性条件下においても IDA 吸着材と比較すると高い吸着量を示し、比較的広い範囲において吸着能を示した。NMDG 吸着材においては、pH を高くするとともに吸着できる量も増えた。いずれの pH においても P、IDA、NMDG の順に高いガドリニウム吸着量となった。

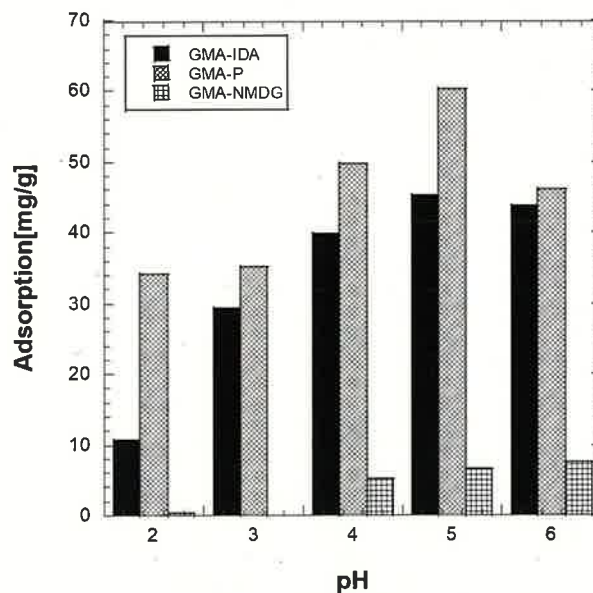


図4 pH 依存性

グラフト重合により作製した IDA 基吸着材および粒子状吸着材を充填したカラムに 10 mg/L に調整したガドリニウム溶液を一般的な粒子状吸着材を用いた吸着法の 10 倍の通液速度に相当する $SV100\text{ h}^{-1}$ で通液させて吸着試験を行った結果、粒子状吸着材は通過する溶液中のガドリニウムを吸着しきれず BV100 程度で破過した。一方、グラフト吸着材は BV2,200 程度のガドリニウム溶液に対して溶存するすべてのガドリニウムを吸着することが可能であり、グラフト吸着材によってガドリニウム吸着処理の速度を向上させ、処理時間の短縮が可能であることが示された (図 5)。さらに IDA 基および P 基吸着材を充填したカラムに 10 mg/L に調整したガドリニウム溶液を $SV500\text{ h}^{-1}$ で通液させて吸着試験を行った結果、IDA 吸着材においては吸着材体積の 1,900 倍程度、P 基吸着材においては 5,200 倍程度の溶液中のガドリニウムを吸着することが可能であったことからグラフト吸着材の高い吸着速度が示された。また、導入官能基としては P 基のガドリニウム吸着性能の高さが示された。

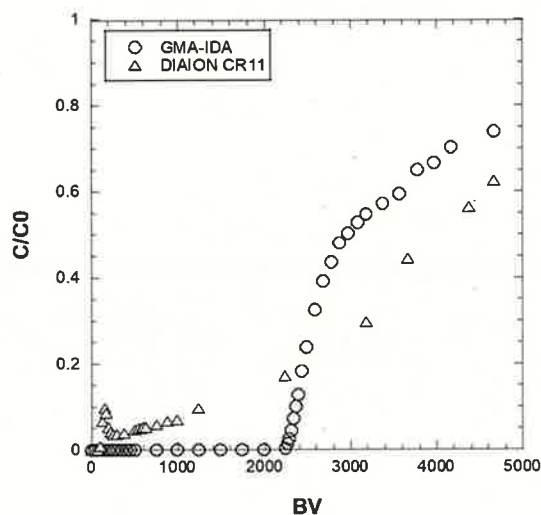


図5 粒子状吸着材およびグラフト吸着材におけるカラム通水吸着試験

Gd 造影剤の環境動態調査においては、東京都内の水再生センター処理水 ($n=25$)、河川水 ($n=40$) および水道水 ($n=35$) を対象とした予備的研究を実施し、バックグラウンド濃度の 5~1327 倍の高濃度な Gd を検出した。加えて、東京都内の医療機関に設置されている MRI 装置台数 ($n=660$) および設置場所を調査し、装置台数と水再生センター放流水中の Gd 濃度との相関を調査したところ、強い相関 ($R=0.801$) を確認し、Gd 造影剤に起因した環境汚染であることを明らかにした。加えて、Gd は医療機関が稼働している平日を中心として、年間を通じて環境中に放出されていることが予想され、Gd の年間放出量は 185 kg になることが試算された。これら結果より、Gd 造影剤を用いた MRI 検査後にヒトから排尿に伴い環境放出された Gd は、水再生センターで除去されず河川に放流されていることを明確にした。この結果より、河川に放流された Gd 造影剤が浄水場において取水されて家庭等に給水される水道水に混入して、それを摂取することでヒトへの暴露の可能性も考えられた。