

経気管投与によるマグネタイトナノ粒子の体内動態

多田 幸恵^a, 矢野 範男^a, 高橋 博^a, 湯澤 勝廣^a, 安藤 弘^a,
久保 喜一^a, 長澤 明道^a, 斎藤 育江^b, 築田 真梨子^c, 清水 宏成^c,
小縣 昭夫^a, 猪又 明子^a, 中江 大^d

磁性ナノ粒子マグネタイトは様々な用途に利用され医療分野への応用が注目されるが、その安全性に関する情報は限られており早急な安全性評価が求められる。一般に、投与薬物による毒性発現は、作用部位における薬物濃度と密接に関係するとされ、その薬物濃度は、薬物の吸收、体内分布、代謝及び排泄により決定される。今回我々は、安全性評価の一環としてマグネタイトの体内動態及び排泄について検討した。F344系ラットに、マグネタイトを0及び15.0 mg/kg体重の用量で、1回経気管投与し、1, 3, 7, 21及び50日後に、血液、尿、糞、肝臓、腎臓、肺及び脳におけるマグネタイト由来の鉄を分析した。器官中の鉄濃度は、投与後1日の肺で最高濃度を検出し、その後7日まで比較的速やかに減少し、投与後21日にピーク時のほぼ1/3の濃度となりその後プラトーに推移した。肺でのマグネタイトの生物学的半減期はほぼ7日間と推定される。血液、肝臓、腎臓及び脳においても、投与後1日から50日まで鉄の濃度の上昇傾向が認められた。顕微鏡による組織観察で肺及び胸腺リンパ節に褐色の顆粒を貪食したマクロファージの浸潤及び褐色顆粒の沈着が認められ、マグネタイトの肺への沈着及びリンパ節への移行が示唆された。体外への排泄は尿と比較し糞に多く、投与後50日においてもかなりの排泄が認められた。尿への排泄はわずかであった。

キーワード：マグネタイト, Fe₃O₄, 磁性ナノ粒子, 体内動態, 排泄, 経気管投与, F344系ラット

はじめに

ナノマテリアルは特有な物性を示すことから様々な分野で活用され、画期的な新素材として注目されている¹⁾。その一方で、近年、径100 nm以下の超微粒子（ナノ粒子）の健康影響が注目され、ナノ物質による健康被害が懸念されるが、その安全性に関する情報は未だ不十分である。磁性ナノ粒子マグネタイト（以下マグネタイトとする）は、化学的に安定で比較的大きな磁性を有することから、磁気記録媒体、磁性流体あるいは磁性トナーなど様々な用途に広く利用され、医療やバイオテクノロジーの分野への応用展開が注目される。現在日本においても、がんの温熱療法²⁾⁻⁴⁾あるいは抗がん剤のキャリアー⁵⁾にその利用が検討され、今後さらなる活用が予想されるが、マグネタイトの安全性に関する情報は限られており、早急な安全性評価が求められる。我々はこれまでマグネタイトの急性及び慢性影響を検討し結果を報告した^{6,7)}。ナノマテリアルの安全性評価においては、これら生体影響と同時に体内動態情報が重要な意味を持つと考えられ⁸⁾、今回、我々は経気管投与したマグネタイトの体内動態及び排泄を検討した。

実験方法

実験は、当センターの動物飼育施設内ナノ物質取扱いエ

リアにおいて、ナノマテリアルの取扱いに関する作業規定及び試験管理マニュアルに従い実施した。試験方法は、可能な限り医薬品非臨床試験ガイドライン⁹⁾に準じて実施し、経気管投与法に関しては、気道の毒性評価のための暴露技術としての気道内投与¹⁰⁾を参照した。

1. 被験物質

被験物質として、磁性ナノ粒子マグネタイト (Lot.100927, pH 9.1, 粒径5-15 nm, 比表面積122 m²/g, 戸田工業株式会社, 広島) を用いた。当センターのエネルギー分散型X線分光分析装置 (Energy Dispersive X-ray Spectrometer : EDS) により、鉄及び酸素を検出しそれ以外の不純物（元素）を検出しないことを確認した。

投与試料の調製は、先に実施した予備実験の結果から、投与試料をスラリー（超微粒子分散液）の状態で入手し、高压滅菌済超純水 (Milli-Q, 18.2 MΩ) で希釈後、0.2 M HCl (滅菌済超純水にて調製) でpH 7.4-7.5 (ラットの組織液pH)¹¹⁾に調整した。調製に用いた容器及びピペットチップは何れも高压滅菌済みの物を使用した。なお、調整後に試料を高压滅菌しなかった理由は、マグネタイトの高温処理による酸化を避けたためである。

^a 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部生体影響研究科

169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

^b 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部環境衛生研究科

^c 明治薬科大学 (当時)

204-0004 東京都清瀬市野塩 2-522-1

^d 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部

2. 動物及び飼育条件

雄のF344/DuCrI Crj系ラットSPF動物40匹を、日本チャーレス・リバー株式会社（神奈川）より8週齢で入手し、2週間馴化飼育後10週齢で試験に用いた。各群の動物数は20匹とし、投与開始日の体重をもとに、体重別層化無作為抽出法により群分けを行った。馴化及び試験期間中（代謝ケージにおける試料採取の24時間（除く）、動物は自動給水装置付きベルト式飼育棚のステンレス製懸垂式ケージに1匹ずつ収容し、基礎飼料（CE-2、日本クレア株式会社、東京）と細菌ろ過器を経由させた水道水を自由に摂取させ、バリアーシステム内の飼育室にて、室温 $23\pm2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\pm10\%$ 、換気回数毎時10回、12時間蛍光灯照明の条件下で飼育した。

3. 投与及び分析法

10週齢のF 344系ラットに、エーテル麻酔下で、マグネタイト懸濁液を0（対照群；滅菌済超純水）あるいは15.0 mg/kg体重（投与群）の用量、1.0 mL/kg体重の容量で、経気管液体噴霧装置（IA-1B, Penn-Century, Inc., USA）を用いて1回経気管スプレー投与した。投与後1, 3, 7, 21及び50日のそれぞれ24時間前に、各群3匹を代謝ケージ（メタボリカ・MC；スギヤマゲン、東京）に1匹ずつ収容し、24時間尿及び糞を採取した。尿及び糞の採取後、動物をエーテル麻酔下に腹大動脈から採血屠殺し、肝臓、腎臓、肺及び脳を摘出し重量測定した後凍結保存した。血液はEDTAを加えて混和後、凍結した。

それぞれの試料は、解凍後、尿については、一定量を採取し、Milli Q水で2回、洗浄処理（プラスチック試験管で転倒混和後強く振とうし、超音波バスで5分間処理した後3,500回転で30分間遠心分離し、上澄を除く）した。血液は尿と同様にMilli Q水で2回洗浄処理した後、Milli Q水による洗浄処理をさらに3回繰り返した。糞は 40°C で一晩乾燥後重量を測定し、全量を乳鉢で粉碎し均一にした後一定量を採取し、MilliQ水の代わりにEDTA液で3回洗浄処理した。肝臓、腎臓などの各器官は解凍後一定量を採取し、刷りガラス製のホモジナイザーを用いてホモジナイズ後Milli Q水で2回洗浄処理した。これら洗浄処理したそれぞれの試料はエタノールで脂質成分を溶出後、水酸化カリウムを加え10分間加熱還流し、遠心分離して上澄を除いた後、残渣をMilli Q水により2回洗浄処理し、20%硝酸で加熱分解後、誘導結合プラズマ質量分析装置（ICP-MS；アジレント7500 ce、アジレント・テクノロジー株式会社、八王子）により鉄を分析した。分析は、鉄測定質量数を56 m/z とし、内部標準物質にイットリウム（測定質量数89 m/z）を用い、コリジョン/リアクション法反応ガスにヘリウムを使用し測定後、内部標準法で濃度を計算した。この分析法によるマグネタイト中の鉄の回収率は、血液 $68.6\pm11.9\%$ 、尿 $62.9\pm8.8\%$ 、糞 $70.6\pm7.3\%$ 、肝臓 $67.8\pm10.1\%$ 、腎臓 $67.2\pm10.7\%$ 、肺 $66.7\pm4.5\%$ 、脳 $62.9\pm7.5\%$ であった（n=3）。

病理学的検索は、ラットの解剖時に、それぞれ各群1匹

をエーテル麻酔下で放血屠殺後解剖し、肉眼観察を行い肺及びリンパ節を10%中性緩衝ホルマリン液で固定後、定法に従いパラフィン包埋し、薄切後ヘマトキシリン・エオジン染色及びペルリン青染色（鉄染色）し、光学顕微鏡下で観察した。

4. 統計学的解析

統計学的解析は、相応する対照群とマグネタイト投与群間で等分散の検定を行い、等分散の場合はt検定を、異分散の場合はアスピンウェルチのt検定を行った。統計処理ツールはStatLight（Yukms株式会社、東京）を用いた。

5. 倫理面への配慮

本研究は、当センターの研究調整委員会及び動物実験委員会による審査を受け、実験動物の適切な扱いに関する法規、規則及びガイドライン等に準拠して行った。

結 果

1. 体重及び器官重量

マグネタイト投与時の初期体重、解剖時の最終体重、投与後1, 3, 7, 21及び50日の、24時間尿量、24時間糞量（乾燥後）及び器官重量をTable 1に示した。マグネタイト投与群では、対照群との比較で投与後1及び3日の最終体重、投与後1日の糞量及び肝臓重量、投与後3日の腎臓重量有意な減少が認められた。投与後1, 3, 7及び50日の肺の重量には有意な増加が認められた。

2. 血液、尿、糞及び器官中の鉄濃度

マグネタイト経気管投与後の血液、尿、糞及び器官中の鉄濃度をTable 2に示した。また、投与群の鉄濃度平均値から対照群の鉄濃度平均値を差し引いた値をFig. 1に示した。血液では、投与後3日に高い値を示し、その後減少する傾向を示した。尿では、対照群と比較し投与群における鉄濃度の上昇がほとんど認められず、投与後50日にはわずかな上昇が認められた。糞では、対照群においてもかなりの鉄濃度が検出されたが、投与群では投与後21日を除いて全ての時点で、対照群と比較し $5 \mu\text{g/g}$ 以上の上昇を認めた。肝臓、腎臓及び脳においては、投与後1日から50日まで鉄の濃度が上昇する傾向が認められた。脳においては投与後50日に、対照群と比較し有意な上昇が認められた。肺では全ての時点において投与群で高い鉄濃度を示した。

肺における鉄濃度の経時的な推移をFig. 2に示した。投与群の肺の鉄濃度は、投与後1日に最高値を示し、その後7日まで比較的速やかに減少し、投与後21日にピーク時のほぼ $1/3$ の濃度となりその後プラトーに推移した。

3. 病理学的検索

解剖時に肉眼観察において、マグネタイト投与群の肺では、投与後1日から被験物質と思われる黒色物質の沈着と腫大が認められ、投与後50日まで全例に認められた。

Table 1. Initial and final body weights, urine volume, dry feces weight and absolute organ weight after single intratracheal instillation of magnetite

Dose of magnetite (mg/kg BW)	Postinstilled period (days)				
	1	3	7	21	50
Initial body weight (g) 0 (control)	231.7±5.4 ^c	232.9±7.2	229.5±7.3	232.0±10.3	230.8±5.4
	15	226.2±7.2	219.0±5.9	220.3±12.2	222.2±9.5
Final body weight (g) 0	232.6±4.9	236.8±9.2	239.7±9.3	266.0±16.1	297.1±5.9
	15	216.1±7.7*	214.5±9.9*	221.8±6.7	244.4±5.8
Urine (mL) ^a 0	10.3±1.5	12.0±2.1	8.8±0.7	9.5±2.3	8.5±1.0
	15	8.3±0.7	8.9±0.7	7.6±0.4	9.5±0.7
Feces (g) ^b 0	3.4±0.3	3.4±0.1	3.4±0.3	3.2±0.6	2.8±0.7
	15	2.4±0.4*	2.7±1.0	3.2±0.5	3.7±1.9
Absolute organ weight (mg)					
Liver 0	8239.8±265.0	9135.2±192.5	8639.7±436.8	8627.3±1619.3	9751.9±502.0
	15	6787.6±28.0*	8382.9±1007.8	7937.1±681.8	7646.8±1083.2
Kidneys 0	1591.7±28.7	1656.6±65.4	1673.5±86.9	1774.7±116.8	1973.2±225.3
	15	1552.6±51.8	1454.4±54.2*	1574.1±58.2	1629.1±51.7
Lung 0	827.4±27.6	784.6±11.8	817.4±53.0	873.3±42.6	840.9±34.5
	15	945.1±33.9*	968.4±42.0*	1033.5±38.8*	898.1±44.1
Brain 0	1926.3±10.8	1894.3±15.7	1894.3±15.7	1948.4±51.0	1967.0±23.1
	15	1899.5±15.9	1866.2±26.3	1866.2±26.3	1916.3±22.9
^a 24-hour urine volume					
^b 24-hour dry feces weight					
^c Values are means±standard deviations (n=3).					
*Significantly different from the corresponding control values ($p < 0.05$, t test).					

Table 2. Biodistribution of Fe content in blood, urine, feces and organs after single intratracheal instillation of magnetite

Dose of magnetite (mg/kg BW)	Postinstilled period (days)				
	1	3	7	21	50
Blood 0 (control)	0.189±0.065 ^{a, b}	0.348±0.066	0.222±0.028	0.124±0.019	0.140±0.012
	15	0.188±0.075	0.468±0.108	0.261±0.070	0.150±0.030
Urine 0	0.272±0.281	0.193±0.049	0.273±0.039	0.440±0.089	0.535±0.087
	15	0.154±0.105	0.169±0.066	0.226±0.070	0.396±0.089
Feces 0	140.7±5.933	158.4±9.708	160.7±11.49	209.2±45.45	222.1±2.697
	15	148.4±2.906	170.0±28.48	175.7±16.75	213.4±20.64
Liver 0	4.059±1.400	2.823±0.184	2.534±0.488	2.598±0.929	2.951±0.622
	15	4.905±0.996	3.876±0.748	2.783±0.878	1.804±0.631
Kidney 0	3.831±0.162	3.427±0.050	3.322±0.581	3.575±2.132	7.164±1.911
	15	4.022±1.008	4.111±0.930	3.615±0.277	3.364±0.489
Lung 0	13.25±1.506	11.27±1.305	7.909±1.592	5.069±3.906	9.699±1.305
	15	1564.2±79.01*	956.6±136.4*	723.4±150.5*	453.9±78.69*
Brain 0	2.159±2.005	2.309±0.297	1.813±0.313	3.315±0.437	1.974±0.653
	15	2.590±0.479	2.416±0.735	1.613±0.355	2.963±1.350
^a Fe content: blood and urine (μg/mL), feces (μg/g dry weight), organs (μg/g wet weight)					
^b Values are means±standard deviations (n=3).					
*Significantly different from the corresponding control values ($p < 0.05$, t test).					

投与後1, 3及び7日と比較し50日の肺では黒色物質の沈着が少なく、腫大も軽度であった (Fig. 3A, 3B)。胸腺リンパ節では、投与後3日から灰黒色を呈し腫大する変化が認められ、投与後7, 21及び50日においても継続して認められた。投与後50日のリンパ節は投与後3及び7日のリンパ節と比較し、黒色が淡く、腫大も軽度であった (Fig. 3C, 3D)。

顕微鏡による肺の組織観察において、投与群の肺では、投与後1日から被験物質と思われる褐色の顆粒を貪食した

肺胞マクロファージの浸潤が肺胞腔に多数認められた。投与後50日においても褐色の顆粒を貪食したマクロファージの浸潤が肺胞腔及び肺胞壁に認められたが、投与後1, 3及び7日の肺と比較し浸潤は軽度であった (Fig. 4A, 4B)。これらの顆粒はベルリン青染色（鉄染色）で青色を呈した (Fig. 4A枠内)。投与群のリンパ節では、HE染色で褐色の顆粒を貪食したマクロファージの浸潤が多数認められ、特に胸腺リンパ節において出現が顕著であった (Fig. 4C, 4D)。

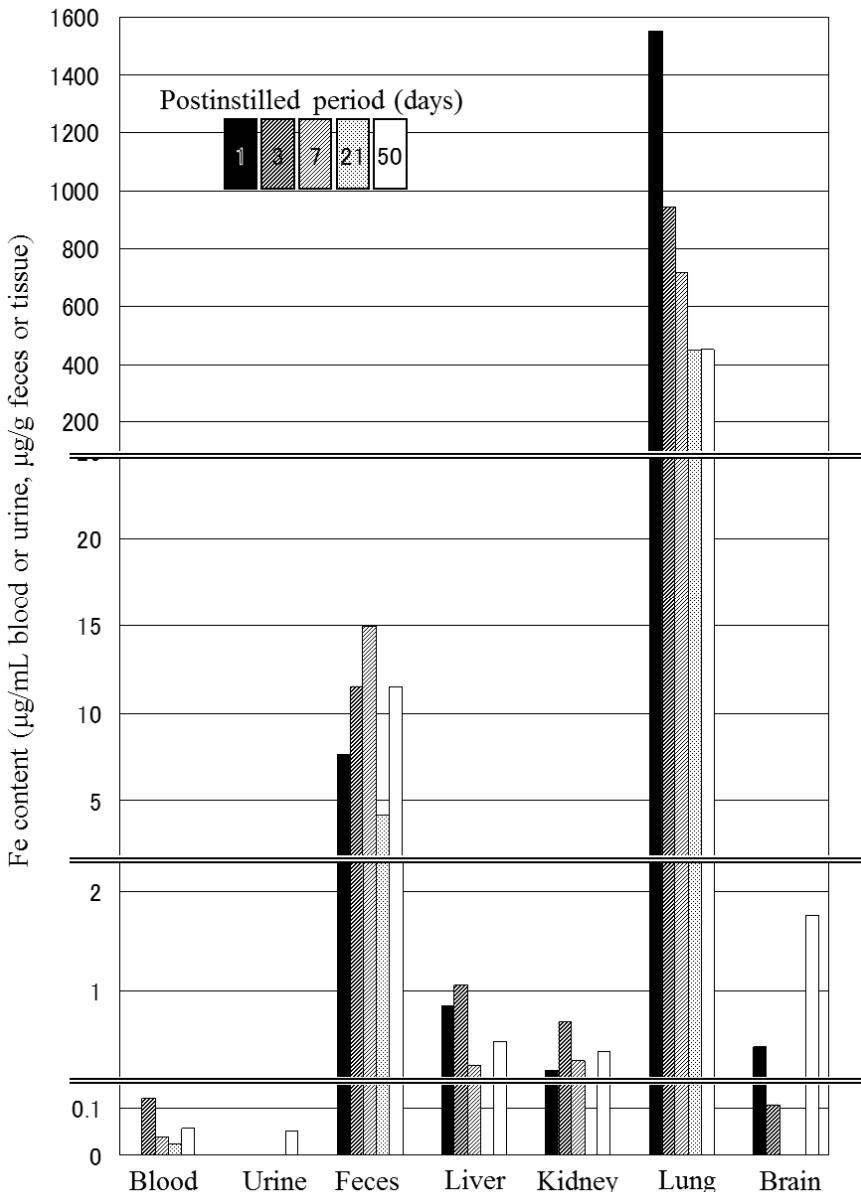


Fig. 1. The biodistribution of Fe content in blood, urine, feces and organs after single intratracheal instillation of magnetite. Data are presented as values of dosed rats minus those of control rats.

考 察

マグнетタイトをF 344系ラットに15.0 mg/kg体重の用量で経気管単回投与し、投与後1, 3, 7, 21及び50日の血液、尿、糞及び主要臓器における鉄濃度を測定し、マグネットタイトの体内動態及び排泄を検索した。経気管投与されたマグネットタイトは、投与後1日に肺で最高濃度を検出し、その後7日まで比較的速やかに減少し、投与後21日にピーク時のほぼ1/3の濃度となりその後プラトーに推移した。今回の肺の鉄含量の経時変化から、経気管投与による肺でのマグネットタイトの生物学的半減期は、ほぼ7日間であると推定される。

ZhuらはSDラットの雄にアイソトープで標識した三酸化鉄 (Fe_2O_3) を経気管投与し、体内分布及び排泄を観察し

た。

彼らは、肺における Fe_2O_3 の生物学的半減期がほぼ45日であるとしており¹²⁾、我々の結果（7日）と比較し長い期間を示している。Zhuらの用いた Fe_2O_3 は平均粒径が 144 ± 36 nm、比表面積が $53.27 \text{ m}^2/\text{g}$ であるのに対し、今回我々が用いたサンプルは、粒径5-15 nm、比表面積が $122 \text{ m}^2/\text{g}$ のマグネットタイトスラリー (Fe_3O_4 の超微粒子分散液) であった。今回投与されたマグネットタイト粒子は非常に微細でありマクロファージに容易に貪食され、Zhuらの実験と比較し短期間で肺から排出されたものと考えられる。

経気管投与された不溶性物質の移行は、1. 肺胞マクロファージにより貪食されリンパ管を介して血流へ、2. 肺胞腔内の微粒子が肺胞上皮、基底膜及び血管内皮を経て血

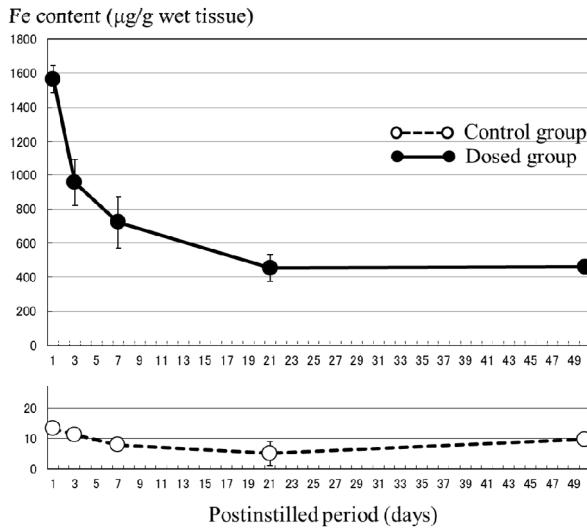


Fig. 2. Fe content in lung after single intratracheal instillation of magnetite (values are means \pm SD).

流へ、3. 肺から気道内を上行し喀痰等の嚥下により消化管から血流あるいは糞便中へ、等がある¹³⁾。Zhuらは、経気管投与したFe₂O₃が、肝臓、腎臓及び脾臓など単核食細胞の多い器官に多く分布したと報告している¹²⁾。今回の試験においても、肝臓及び腎臓で鉄の濃度の上昇傾向が投与後1日から50日までほぼ継続して認められた。経気管投与されたナノ粒子はマクロファージに貪食され他の器官に移行したものと考えられる。

Hubbsらは、ナノ粒子の体内動態において、ナノ粒子の血液脳関門通過は粒子の大きさが決定的な要因であると述べている¹⁴⁾。今回脳においては投与後50日に、対照群と比較し有意な鉄濃度の上昇が認められた。我々が用いたサンプルは超微粒子の分散液であり、粒子が血液脳関門を通過した可能性が考えられる。脳における鉄濃度の有意な上昇は、マグネタイトの脳への移行の可能性を示唆しており、今後検討が必要と思われる。

病理学的検索において、投与群ラットの肺及びリンパ組織にマグネタイトを貪食したマクロファージの浸潤が多数認められ、肺では投与後の時間経過に伴い粒子を貪食したマクロファージの減少が認められた。これらの組織所見は肺における鉄濃度の推移と一致しており、経気管投与されたマグネタイトは肺胞マクロファージにより貪食され、肺に停留し、徐々に肺からリンパ節及び他の器官に移行したと考えられる。体外への排泄は尿と比較し糞に多く、尿中鉄濃度の上昇がわずかであったことから尿路系を介した排泄は少ないと考えられる。

ま と め

F 344系ラットにマグネタイトを、スプレー経気管投与し、体内動態及び排泄を検索した。臓器中の鉄濃度は、投与後1日の肺で最高濃度を検出し、その後7日まで比較的速やかに減少し、投与後21日にピーク時のほぼ1/3の濃度となりその後プラトーに推移した。肺でのマグネタイトの生物学的半減期は、ほぼ7日間であると推定される。

マグネタイトの肺への停留は、投与後50日を経過した時点においても相当量認められた。

体外への排泄は、尿と比較し糞に多く認められた。

文 献

- Hood, E.: *Environ. Health Perspect.*, **112**, A740-749, 2004.
- Kikumori, T., Kobayashi, T., Sawaki, M., et al.: *Breast Cancer Res. Treat.*, **113**, 435-441, 2009.
- Kawai, N., Futakuchi, M., Yoshida, T., et al.: *Prostate*, **15**, 784-792, 2008.
- Jin, H. and Kang, K.A.: *Adv. Exp. Med. Biol.*, **599**, 45-52, 2007.
- Lin, B.L., Shen, X.D. and Cui, S.: *Biomed. Mater.*, **2**, 132-134, 2007.
- Tada, Y., Yano, N., Takahashi, H., et al.: *J. Toxicol. Pathol.*, **25**, 233-239, 2012.
- Tada, Y., Yano, N., Takahashi, H., et al.: *J. Toxicol. Pathol.*, **26**, 393-403, 2013.
- 広瀬明彦, 西村哲治, 菅野純: *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **127**, 15-25, 2009.
- 医薬品非臨床試験ガイドライン研究会編集: 医薬品非臨床試験ガイドライン解説 2010, 354-368, 2010, 薬事日報社, 東京。
- Driscoll, K.E., Costa, D.L., Hatch, G., et al.: *Toxicol. Sci.*, **55**, 24-35, 2000.
- Ringler, D. and Dabich, L.: Hematology and clinical biochemistry. In Baker, H.J., Lindsey, J.R. and Weisbroth, S.H. (eds.), *The laboratory rat, I. Biology and diseases*, 105-121, 1979, Academic Press, New York.
- Zhu, M.T., Feng, W.Y., Wang, Y., et al.: *Toxicol. Sci.*, **107**, 342-351, 2009.
- Rozman, K.K. and Klaassen, C.D.: Absorption, distribution and excretion of toxicants. In Klaassen CD (ed.), *Casarett and Doull's toxicology*, 6th ed., 127-154, 2004, Scientist co., Tokyo.
- Hubbs, A.F., Mercer, R.R., Benkovic, S.A., et al.: *Nanotoxicology—A Pathologist's Perspective Toxicologic Pathology*, **39**, 301-324, 2011.

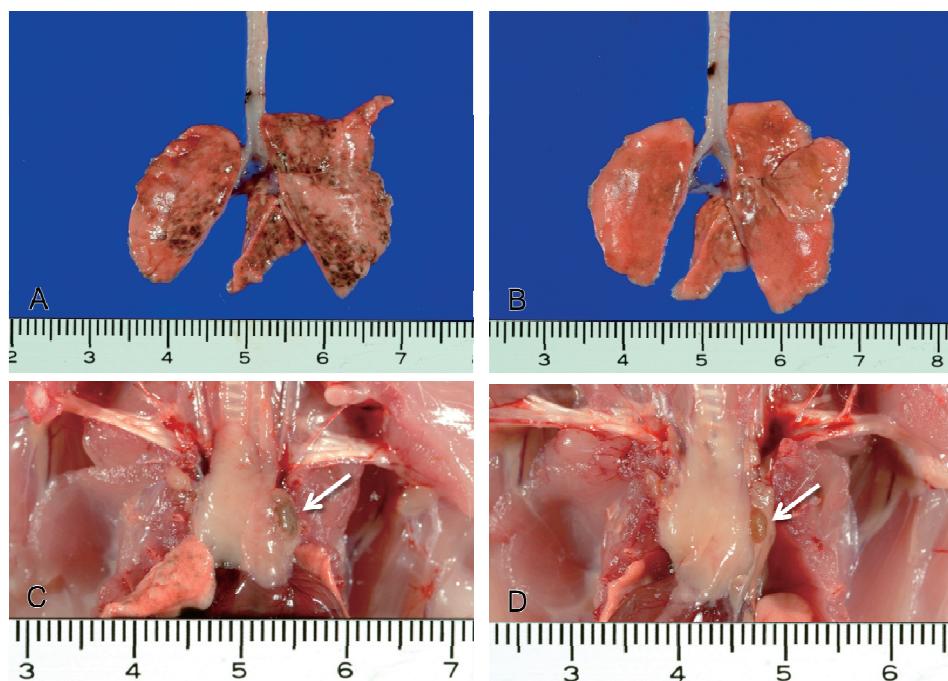


Fig. 3. Gross views of the lungs (A, B) and parathymic lymph nodes (C, D) from Fischer 344 rats treated with the single intratracheal instillation of magnetite on day 7 (A, C) and day 50 (B, D).

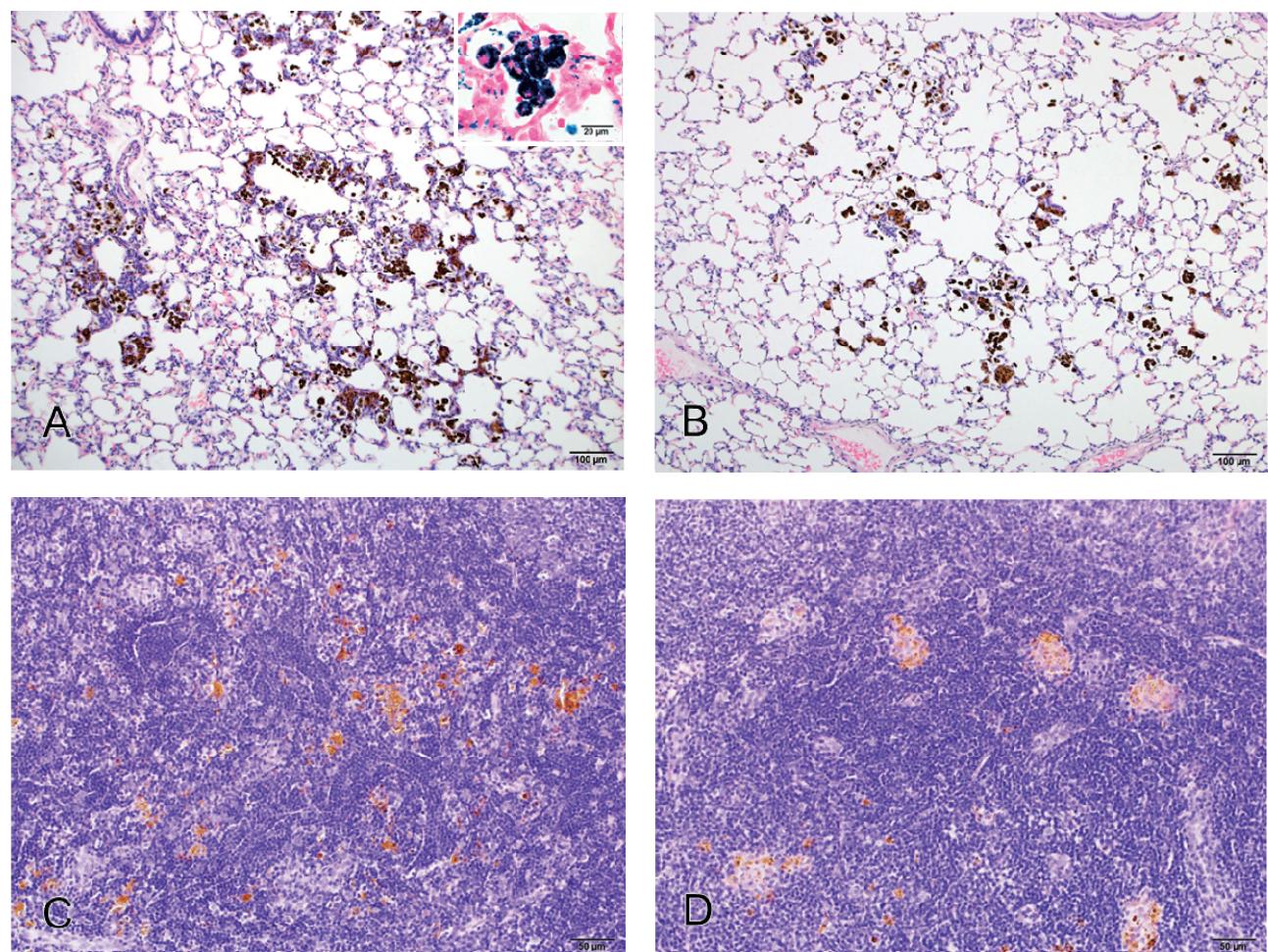


Fig. 4. Histology of the lungs (A, B) and parathymic lymph nodes (C, D) from Fischer 344 rats treated with the single intratracheal instillation of magnetite on day 7 (A, C) and day 50 (B, D). Hematoxylin and eosin; inset, Berlin blue.

Particokinetics and Extrapulmonary Translocation of Intratracheally Instilled Magnetite Nanoparticles

Yukie TADA^a, Norio YANO^a, Hiroshi TAKAHASHI^a, Katsuhiro YUZAWA^a, Hiroshi ANDO^a, Yoshikazu KUBO^a, Akemichi NAGASAWA^a, Ikue SAITO^a, Mariko TSUKUDA^b, Hiroshige SHIMIZU^b, Akio OGATA^a, Akiko INOMATA^a and Dai NAKAE^a

Magnetite, a magnetic nanoparticle, is used in various fields, because of its super-paramagnetic characteristics and high catalytic abilities. It is expected to find applications in the field of medicine, such as drug delivery and hyperthermia. However, information about the potential risks of iron nanomaterial is limited and hence, safety assessment is required. Generally, toxic effects depend on the concentration of chemicals in the action site, which is determined by the absorption, distribution, metabolism, and excretion properties of the chemicals. The present study assessed particokinetics and extrapulmonary translocation of intratracheally instilled magnetite nanoparticles in rats.

Ten-week-old male Fischer 344 rats ($N = 40$, $n = 20/\text{group}$) were exposed to an intratracheal spray instillation of 0 (vehicle) or 15.0 mg/kg body weight of magnetite. After 1, 3, 7, 21, and 50 days, 3 rats from every group were housed individually in metabolism cages for 24 hours, and feces and urine were collected. The blood samples were collected via the abdominal aorta. The rats were killed, and the livers, kidneys, lungs, and brains were excised and weighed. Frozen blood, urine, feces, and organs were homogenized, and processed, iron was detected by using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS).

Twenty-four hours after the instillation of magnetite, a high concentration of iron was detected in the lungs. The concentration of iron in the lungs decreased promptly till day 7 and thereafter, gradually decreased. It was estimated that the biological half time of magnetite in the lungs was about 7 days. The rise tendency of iron concentration was detected in the blood, liver, kidneys, and brain.

In the histopathological findings of magnetite-treated rats, infiltration of brownish-pigmented macrophages, phagocytizing magnetite, was observed in the alveolar lumens and walls of the lung. Moreover, infiltration of magnetite phagocytizing macrophages and the deposits of magnetite was observed in the lymph nodes of the dosed rats. It is thus, suggested that part of the magnetite was translocated to lymph nodes. The iron concentration in the feces was higher than that in the urine, and the excretion of magnetite in the urine was very low. However, magnetite was detected in the feces 1 to 50 days after the dosing. Thus, it can be concluded that instilled magnetite is mainly excreted in feces.

Keywords: magnetite, Fe_3O_4 , magnetic nanoparticle, particokinetics, excretion, intratracheal instillation, Fischer 344 rat

^a Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan
^b Meiji Pharmaceutical University
2-522-1, Noshio, Kiyose-shi, Tokyo 204-8588, Japan