

令和 3 年 6 月 19 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K20453

研究課題名(和文)アクチニド元素の摂取に対する体内除染剤(DTPA)投与後の体内動態モデルの構築

研究課題名(英文)Integrated biokinetic model for administration of decorporation agents (DTPA) for actinide intake

研究代表者

谷 幸太郎 (Tani, Kotaro)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・高度被ばく医療センター 計測・線量評価部・研究員(定常)

研究者番号：40736071

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、呼吸気道モデル(ICRP Publ. 130)、消化管モデル(ICRP Publ. 100)及びアクチニド元素に関する代謝モデル(ICRP Publ. 141)を使用し、体内に摂取した放射性核種の体内動態を連立微分方程式で記述し、数値的に解析した。また、アクチニド元素に対する体内除染剤であるDTPAの代謝モデルを導入し、血液中、間質液中及びリンパ中でAm/Pu-DTPAが生成される過程を組み込んだ。過去のAm-241の吸入事故に対する個人モニタリングの結果を分析し、摂取した化合物の化学形及び粒径を推定するとともに、DTPAの投与による尿中への排泄促進を概ね再現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射性化合物の摂取を伴う事故において、必ずしもその化学形や粒径に関する情報が得られるとは限らない。本研究の成果は、放射性化合物を摂取した個人を対象として実施する体外計測やバイオアッセイなどのモニタリング結果に基づく化学形及び粒径の推定を可能とし、妥当な内部被ばく線量の提供に役立つものである。また、本研究で構築したDTPA投与後の体内動態モデルの実用化が、投与の必要性や被ばく線量の低減効果の評価につながるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, the system of differential equations describing biokinetics of the radionuclides incorporated in the body according to the respiratory model (ICRP Publ. 130), the alimentary model (ICRP Publ. 100) and the metabolic model for actinide elements (ICRP Publ. 141) was numerically analyzed. Moreover, the process of producing Am/Pu-DTPA in blood, interstitial fluid and lymph was integrated by introducing the metabolic model of DTPA which is decorporation agents for actinide elements. As a case study of an accidental inhalation of Am-241, the chemical form and particle size of the Am-241 compounds were determined by analyzing the results of individual monitoring and promotion of urinary elimination of Am-241 by DTPA administration was roughly reproduced.

研究分野：放射線防護

キーワード：アクチニド元素 体内動態モデル 体内除染剤

1. 研究開始当初の背景

放射性化合物を摂取することによって生じる内部被ばくの線量を評価するためには、摂取した化合物の体内動態を把握する必要がある。吸入摂取した化合物の体内動態は、その化学形や粒径に依存するが、被ばく事故が発生した際にそれらの情報が必ずしも得られるわけではない。また、体内の Am や Pu 等のアクチニド元素の尿中排泄を促進させる体内除染剤 (DTPA) の投与も、その後の体内動態に影響を及ぼすため、正確な内部被ばく線量の評価を困難にする。

被ばくした人を対象とする個人モニタリングには、体内に取り込んだ放射性核種から放出される放射線を体外に設置した検出器で測定する体外計測法や、尿や便などの生体試料に含まれる放射能を測定するバイオアッセイ法があり、それらの実測値は体内動態を把握するための重要な情報となる。つまり、ある化学形や粒径に対する体内動態モデルの解析によって、個人モニタリングによる実測値を再現することが、体内動態の把握につながる。近年、呼吸気道に関する新たな体内動態モデル[1]が開発されており、個人モニタリングで測定される肺中残留量と便中排泄量の比率に基づく粒径の推定に大きな影響を及ぼす可能性が示唆された[2]。また、アクチニド元素に関する代謝モデルについても新たな知見が報告されている[3]。

2. 目的

本研究では、アクチニド元素の吸入摂取を対象として、最新の知見に基づく体内動態モデルの解析を可能とすること、及び DTPA 投与後の体内動態モデルを構築することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 最新の知見に基づく体内動態モデルの解析

呼吸気道モデル[1]、消化管モデル[4]、アクチニド元素に関する代謝モデル[3]を使用し、各臓器・組織の放射能の時間変化を連立微分方程式で記述し、数値的に解析した。過去のアクチニド元素の吸入事故に対する個人モニタリングの結果を使用し、化学形及び粒径を推定する手法を検討した。

(2) DTPA 投与後の体内動態モデルの構築

DTPA の代謝モデル[5]を使用し、体内に投与された DTPA が血液中、間質液中及びリンパ中で Am/Pu と反応して Am/Pu-DTPA が生成され、尿中排泄が促進される過程を再現した。

4. 研究成果

(1) 最新の知見に基づく体内動態モデルの解析

本研究では、アクチニド元素の吸入摂取を対象として、さまざまな化学形や粒径に対する体内動態モデルの解析を可能とした。例として、²⁴¹Am の単位吸入摂取に対する肺中残留量及び尿中・便中排泄量 (積算) の解析結果を図 1 に示す。化合物の空気力学的放射能中央径 (粒径) を作業者に対するデフォルト値である 5 μm とし、化学形によって異なる吸収タイプごとに解析した。吸入摂取した化合物は、呼吸気道の各領域 (胸郭外領域、気管・気管支領域、細気管支領域、肺胞間質領域) へと初期沈着を起こす。吸収タイプは、呼吸気道に沈着した化合物の血液への吸収速度を決定するパラメータであり、一般に Type F (早い)、Type M (中位) 及び Type S (遅い) に分類される。吸収タイプごとに解析した図 1 (a)、(b) 及び (c) を比較すると、呼吸気道から血液中への吸収速度が速い Type F では、時間とともに肺中残留量が低下しやすく、尿中排泄量が大きいことが確認される。

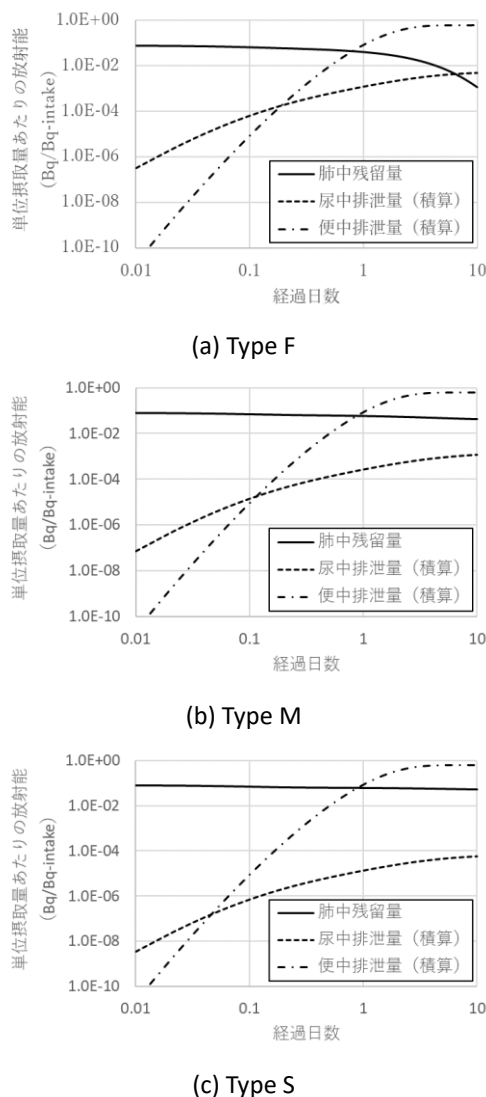


図 1 ²⁴¹Am 吸入摂取 (粒径 5 μm) 時の肺中残留量及び尿中・便中排泄量の解析

過去の事故事例[6, 7]に対する個人モニタリングとして実施した体外計測及びバイオアッセイの結果、 ^{241}Am の肺中残留量(3日後)に対する尿中排泄量(0.46日間の積算)及び便中排泄量(5日間の積算)が、それぞれ 7.63×10^{-3} (尿/肺比)及び35.8(便/肺比)であると評価された。事故事例に関する調査から、少なくとも ^{241}Pu の酸化物が含まれていた可能性があることから、その子孫核種として付随するType Sの ^{241}Am の存在が疑われるが[3]、図1(c)の解析結果から計算される尿/肺比及び便/肺比は、それぞれ 9.96×10^{-5} 及び10.5であり、個人モニタリングの結果を再現しなかった。

呼吸気道へ初期沈着を起こした化合物の一部は、胸郭外領域から消化管へと移行する。 ^{241}Am はいずれの吸収タイプであっても消化管から体内に吸収される割合は少なく(0.05%未満)、ほぼ全てが便中排泄される。したがって、呼吸気道から消化管の移行しなかった ^{241}Am の尿/肺比は、呼吸気道から血液中への吸収速度によって決まると考えられる。図1(a)及び(b)に示すType F及びType Mの解析結果から計算される尿/肺比は、それぞれ 3.16×10^{-2} 及び 2.39×10^{-3} であった。そこで、Type Sの化合物に尿中排泄量の割合が大きいType Fの化合物が混在している状況を想定し、図2にType Sの割合を0-100%(Type Fの割合を100-0%)に変化させた場合の尿/肺比を示す。図中の近似式より、個人モニタリングの尿/肺比を再現するType Sの割合を48.5%(Type Fの割合が51.5%)に決定した。

決定した吸収タイプの割合において、粒径 $5 \mu\text{m}$ の場合の便/肺比は16.2であり、個人モニタリングの結果を再現しなかった。粒径が大きいほど、主に気管・気管支領域、細気管支領域、肺胞間質領域胸郭外領域への初期沈着及び肺中残留量が小さくなり、便/肺比が大きくなる。そこで、図3に粒径を5-11 μm まで変化させた場合の便/肺比を示す。図中の近似式より、個人モニタリングの便/肺比を再現する粒径は10.4 μm と計算されたため、10 μm に決定した。

図4に、尿/肺比から決定した吸収タイプの割合及び便/肺比から決定した粒径にしたがって解析した肺中残留量及び尿中・便中排泄量(積算)を示し、単位摂取量あたりの放射能について、個人モニタリングによって実測した肺中残留量(3日後)、尿中排泄量(0.46日間の積算)及び便中排泄量(5日間の積算)と比較した。尿中残留量、尿中及び便中排泄量の実測に伴う不確かさ(幾何標準偏差)をそれぞれ1.4及び2.0[8]として計算されるP値(適合度)は0.94であり、本手法によって実測を再現する吸収タイプ及び粒径が決定できることが示唆された。

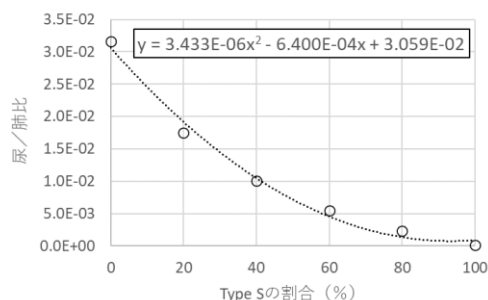


図2 Type F 及び Type S の割合を変化させた場合の尿/肺比 (^{241}Am 、粒径 $5 \mu\text{m}$)

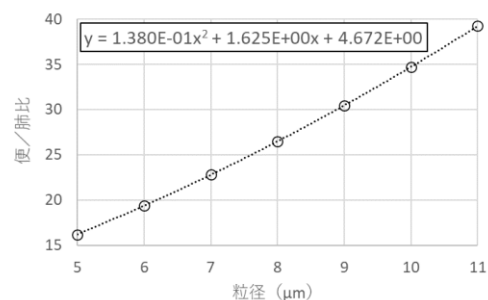


図3 粒径を変化させた場合の便/肺比 (^{241}Am)

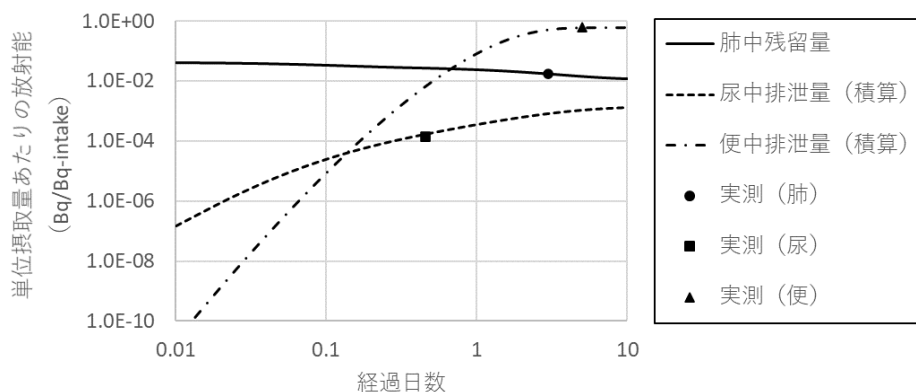


図4 決定した吸収タイプ及び粒径における肺中残留量及び尿中・便中排泄量の解析

(2) DTPA 投与後の体内動態モデルの構築

本研究では、これまでの知見[9]を参照し、図5に示すDTPA投与後の体内動態モデルを構築することで、体内のAm/Puの尿中への排泄促進の再現を可能とした。DTPAの代謝モデル[5]により、静脈注射によって血液中に投与されたDTPAは間質液やリンパへと移行しながら尿中へ排泄されていく。体内のAm/PuとDTPAの反応によって生成するAm/Pu-DTPAの濃度は、反応速度定数 k [(mol/l)/s]を使用して次式で記述した。

$$\frac{d[Am/Pu-DTPA]}{dt} = k[Am/Pu][DTPA]$$

$[Am/Pu - DTPA]$: Am/Pu-DTPAの濃度 (mol/l)

$[Am/Pu]$: Am/Puの濃度 (mol/l)

$[DTPA]$: DTPAの濃度 (mol/l)

本モデルを使用して血液、間質液及びリンパごとに k_{BL} 、 k_{INT} 、 k_{LYM} を最適化することにより、長期にわたる尿試料の分析結果を概ね再現できることが確認された。なお、Am/Puモデルにおいて、DTPAと反応する可能性のある臓器・組織を、生殖腺及び他の軟組織 (Am/PuモデルのSFT0[3]に相当) として、軟組織の密度を 1 g/cm^3 と仮定して各臓器・組織の重量[10]を体積とみなした。また、リンパについては、呼吸気道から移行する胸部外領域及び胸部内領域のリンパと、軟組織に相当する臓器・組織のひとつとして割り当てられる全身のリンパの3つに分類し、それぞれで反応することを想定した。

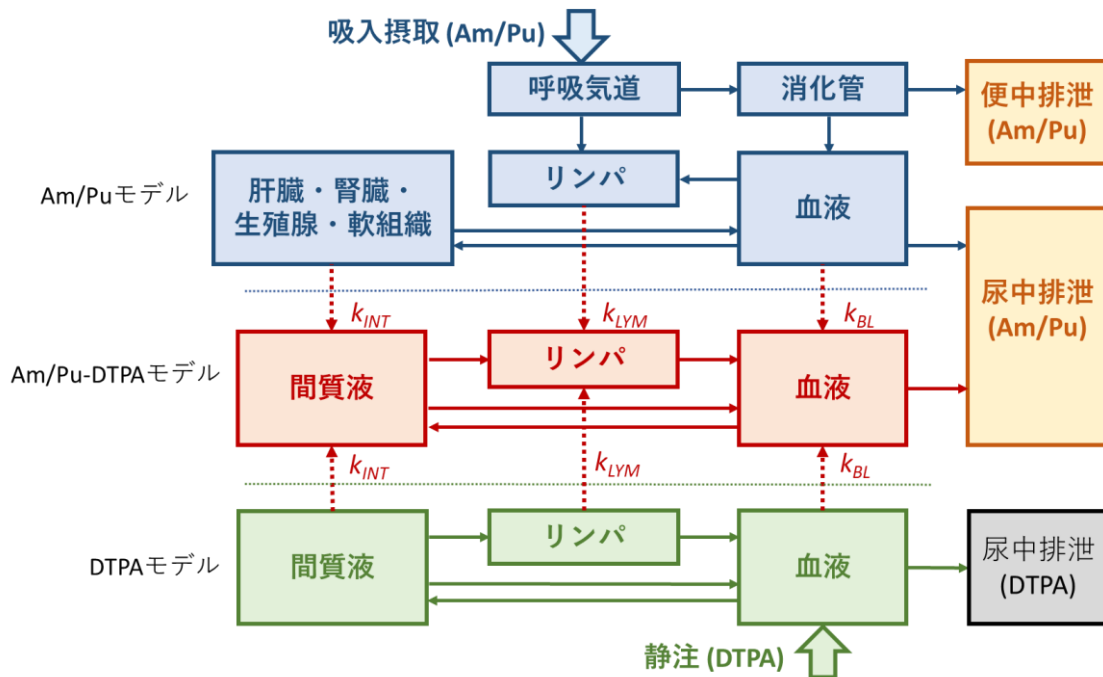


図5 本研究で構築したDTPA投与後の体内動態モデル

参考文献

- [1] International Commission on Radiological Protection, Occupational intakes of radionuclides: part 1. Ann. ICRP 44(2), ICRP Publication 130 (2015).
- [2] K. Tani, N. Ishigure, E. Kim and O. Kurihara, Biokinetic analyses of the latest actinide model for internal dose assessment after an accidental inhalation at a nuclear facility in Oarai, Japan. BIO Web of Conferences 14, 02009 (2019).
- [3] International Commission on Radiological Protection, Occupational intakes of radionuclides: part 4. Ann. ICRP 48(2-3), ICRP Publication 141 (2019).
- [4] International Commission on Radiological Protection, Human alimentary tract model for radiological protection. Ann. ICRP 36(1-2), ICRP Publication 100 (2006).
- [5] J.W. Stather, H. Smith, M.R. Bailey, A. Birchall, R.A. Bulman and F.E. Crawley, The retention of ^{14}C -DTPA in human volunteers after inhalation or intravenous

- injection. *Health Phys.* 44(1), 45-52 (1983)
- [6] H. Tatsuzaki, T. Tominaga, E. Kim, S. Watanabe, Y. Tsutsumi, M. Sagara, C. Takada, T. Momose, O. Kurihara and M. Akashi, An accident of internal contamination with plutonium and americium at a nuclear facility in Japan: a preliminary report and the possibility of DTPA administration adding to the diagnosis. *Radiat. Prot. Dosim.* 282(1), 98-103 (2018).
 - [7] 岩井敏、佐々木道也、桧垣正吾、山西弘城、甲斐倫明、プルトニウム摂取事故に関する日本保健物理学会ワーキンググループ活動報告、*保健物理* 53(4), 271-281 (2018)
 - [8] C.M. Castellani, J.W. March, C. Hurtgen, E. Blanchardon, P. Berard, A. Giussani and M.A. Lopez, IDEAS guidelines (version 2) for the estimation of committed doses from incorporation monitoring data. EURADOS Report 2013-01 (2013).
 - [9] B. Breustedt, E. Blanchardon, P. Berard, P. Fritsch, A. Giussani, M.A. Lopez, A. Luciani, D. Nosske, J. Piechowski, J. Schimmelpfeng, A-L. Sérandour, Biokinetic modelling of DTPA decorporation therapy: the CONRAD approach. *Radiat. Prot. Dosim.* 134(1), 38-48 (2009).
 - [10] International Commission on Radiological Protection, Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection reference values. *Ann. ICRP* 32(3-4), ICRP Publication 89 (2002).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 谷 幸太郎、金 ウンジュ、栗原 治
2. 発表標題 DTPA投与時の内部被ばく線量評価に関するEURADOS相互比較
3. 学会等名 第2回日本放射線安全管理学会・日本保健物理学会合同大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------