

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K05391

研究課題名（和文）キレート剤による生体内アクチニド除染メカニズムの解明と効率的排出

研究課題名（英文）mechanism and effective evacuation of actinide decorporation with chelating agents

研究代表者

上原 章寛（糟野章寛）（Uehara, Akihiro）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学研究所 放射線規制科学研究部・主幹研究員

研究者番号：30402952

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：東京電力福島第一原子力発電所での除染作業を行う作業員の内部被ばくを想定した時の体内の除染スクリーニングに関する基礎研究を行った。ラット血清内に溶存するアクチニド（ウラン）と除染剤として用いるキレート剤との結合割合について、放射光を用いて直接評価することによって、血清内におけるアクチニド除染割合評価を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アクチニドと生体内に存在する配位子との相互作用研究は、内部被ばく治療の高度化の観点のみならず、アクチニドの環境動態研究の視点においても重要である。アクチニドと生体内成分との反応およびキレート剤による除染効果について、構造化学的視点に基づいて解析し、従来用いられているキレート剤の最適化あるいは新しいキレート剤の設計にも応用できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Decorporation methods for workers at Tokyo Electric Power Company's Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant were proposed assuming internal exposure. Directly evaluating the binding ratio between actinides dissolved in rat serum and a chelating agent was performed used as a decontaminating agent by synchrotron X-ray radiation.

研究分野：原子力学

キーワード：アクチニド ウラン キレート剤 内部被ばく 除染 線量評価 血清 X線吸収微細構造

1. 研究開始当初の背景

原子力発電所の使用済み核燃料に含まれるウラン・プルトニウムをはじめとするアクチノイド元素は、放射線毒性のみならず化学的毒性も極めて高い。したがって、東京電力福島第一原子力発電所での除染作業を行う作業員の内部被ばくを予防するとともに万が一、内部被ばくした時の線量評価および体内の除染法も予め検討しておくべき課題である。実際、2017年、国内の核燃料物質取扱施設にてプルトニウム粉末の吸入による内部被ばく事故が発生し、国内において初めて除染剤（キレート剤）による治療が行われた。

生体内に取り込まれたアクチノイドは、体液中の炭酸イオンや、リン酸イオンなどの低分子配位子、タンパクや脂肪などの高分子配位子による取り込みおよび体内沈着、細胞内へ分配、骨組織へ移行していると考えられている (Durbin in Ch.31, The Chemistry of the Actinide and Transactinide Elements, Springer, 2006)。しかしながら、アクチノイドの体内除染治療については、臨床に基づくデータがほとんどでその根拠となる実験データが不足しているという問題がある。例えば、ジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA) による近年の排出モデル (Breustedt et al, Radiat Prot Dosimetry, 134, 38-48, 2009, Kastl et al, Int J Radiat Biol, 90, 1062-7, 2014, etc) であっても、その根拠は 1970 年代に実施された動物実験の臓器単位とマクロすぎ、体内で溶解したプルトニウムの排出経路がよくわからないことにある。実際、患者尿からのプルトニウムが排出されるのは、投与から 1 週間程度を要し、このことは、いったん DTPA に結合したプルトニウムが、組織か体液の成分に結合して 1 週間程度は体内保持されていることを示唆している。体内除染治療方法の改善のためには、従来の臓器単位ではなく、臓器を循環体液～組織細胞外液～組織非細胞～細胞に細分化したマクロからミクロスケールでの実験結果を得て、プルトニウムの体内移動の様態を精細化することが必要である。

2. 研究の目的

生体成分に取り込まれたアクチノイドのキレート剤による除染メカニズムを速度論的、平衡論的に定量化した。

アクチノイド元素によって体内に溶存する化学形のみならず酸化還元状態が異なり、体内での配位子との結合が大きく異なり結果として滞留する組織が異なる。例えば、ウランは体内ではほぼ UO_{22+} の多原子イオンとして体内成分と化合物（錯体）を生成していると考えられ、親水的であるため比較的容易に尿として体外に排出されやすい。一方、プルトニウムやトリウムはそれぞれ Pu^{4+} や Th^{4+} の単原子イオンとして体内成分と化合物を形成しているため、骨や肝臓に蓄積される。アクチノイドが生体内に滞留する原因となるパラメータとして、上述のアクチノイドの化学形のみならず、生体内配位子の官能基の種類や濃度、水素イオン濃度、酸化還元状態のような平衡論的なパラメータのみならず温度、粘度、化学結合反応のような速度論的なパラメータがあり、生物学的なアプローチでは臨床のような経験的なデータに基づき除染治療を設計せざるを得ない。近年、生体に含まれる化合物あるいは生体関連物質とアクチノイドイオンの相互作用について熱力学的な評価や構造化学的な解析が多数報告され、例えば、唾液中でのウランと炭酸やリン酸な

どの低分子配位子との熱力学的安定性評価 [Osman, et al., Chem. Res. Toxicol. 16 (2015)238]、赤血球中のタンパクであるトランスフェリンに取り込まれたプルトニウムの計算化学による構造最適化などである [Jensen, et al., Nat. Chem. Biol., 7 (2011) 560]。しかしながら、細胞、組織を中心としたマクロ的な生物学ベースの研究と、原子、分子を中心としたミクロ的な化学ベースの研究の間には、専門性や、研究分野にギャップが存在する。アクチニドと生体内配位子、キレート剤との相互作用について生体成分を用いて速度論および平衡論的見地から分子構造に基づき体内除染挙動を解釈した例はほとんどない。

3 . 研究の方法

1. XAS 測定によるアクチニドと高分子配位子の組成決定

アクチニドイオンと生体成分により生成した化合物は、X 線吸収微細構造 (XAFS) 測定により構造解析を行った。XAFS 測定では、原子価や化学構造によって明確にスペクトルが異なるので化学種の同定および定量が可能である。SPRING-8 にてアクチニド模擬元素を用いた実験を行い、測定法や検出感度について実施の可能性を確認した。生物試料を扱うのでハッチ内あるいは実験室内に設置可能なインキュベータを用意し、温度を制御した条件で実験を行った。

2. キレート剤共存下におけるアクチニドと生体内配位子との結合性評価

アクチニド、生体内配位子、キレート剤の濃度を厳密に制御しながら生体環境中にキレート剤を共存させたときのアクチニド化合物の結合状態の構造解析を行った。キレート剤としては、Pu キレート剤として用いられている DTPA、ビスフォスフォネート (EHBP) などのカルボン酸あるいはホスホン酸を官能基とする化合物をもちいた。文献あるいは電気化学及び吸光分光法によって求めた定数を用いて溶液内での平衡濃度計算を行い、実験結果の妥当性を評価するとともにキレート剤による結合の強さを比較した。

4 . 研究成果

ラット血清内においてキレート剤と結合しているウランの割合を X 線吸収微細構造 (XAFS) 法を用いて算出した。キレート剤として、ホスホン酸基、カルボキシル基、N-ヒドロキシカルボン酸アミド基を有するキレート剤を用いた。血清中の生体内配位子に結合するウランはキレート剤の添加量に依存してキレート剤と結合するため、ウランの配位環境が変化し XAFS スペクトルの波形が変化する。ウランとキレート剤が定量的に配位した試料を標準物質として、スペクトルの変化量を主成分分析を用いて定量化し、キレート剤の添加量に対して、キレート剤に結合するウランの割合をプロットした。その結果、用いたキレート剤の中でもホスホン酸基を 2 つ以上有するキレート剤がウランと高い割合で結合することを見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Uehara Akihiro, Matsumura Daiju, Tsuji Takuya, Yakumaru Haruko, Tanaka Izumi, Shiro Ayumi, Saitoh Hiroyuki, Ishihara Hiroshi, Homma-Takeda Shino	4. 巻 14
2. 論文標題 Uranium chelating ability of decorporation agents in serum evaluated by X-ray absorption spectroscopy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Analytical Methods	6. 最初と最後の頁 2439 ~ 2445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2AY00565D	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐藤遼太郎、上原章寛、大澤大輔、石井賢司、松村大樹、沼子千弥、及川将一、武田（本間）志乃	4. 巻 54
2. 論文標題 ルビジウム化合物に対する高エネルギー分解能蛍光検出X線吸収微細構造 (HERFD-XAFS)測定 - 生体内ウランの化学形の評価法の前検討として	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 X線分析の進歩	6. 最初と最後の頁 193-201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 上原章寛、鮮樹輝、佐藤遼太郎、松村大樹、辻卓也、薬丸晴子、城鮎美、齋藤寛之、田中泉、石原弘、武田志乃	4. 巻 53
2. 論文標題 プルトニウムの体外排出に向けたキレート剤による除染に関する基礎検討：X線吸収分光法によるプルトニウム模擬元素とキレート剤との結合性評価	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 X線分析の進歩	6. 最初と最後の頁 223-229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Akihiro Uehara, Ryotaro Sato, Daisuke Ohsawa, Haruko Yakumaru, Chiya Numako, Oki Sekizawa, Kiyofumi Nitta, Izumi Tanaka, Hiroshi Ishihara, Shino Homma-Takeda
2. 発表標題 Fundamental study on the detection of uranium in bio-fluids: uranium detection and chemical form in serum
3. 学会等名 Metallomics 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤遼太郎、上原章寛、大澤大輔、加藤由悟、薬丸晴子、石井賢司、松村大樹、田中泉、石原弘、武田志乃
2. 発表標題 高エネルギー分解能蛍光検出X線吸収分光法を用いた 生体内ウラン化学形評価法の検討
3. 学会等名 第58回X線分析討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akihiro Uehara, Daiju Matsumura, Haruko Yakumaru, Takuya Tsuji, Hiroyuki Saitoh, Ayumi Shiro, Izumi Tanaka, Hiroshi Ishihara, Shino Takeda-Homma
2. 発表標題 Analyses of uranium chemical forms in serum with decorporation agents using synchrotron X-ray absorption spectroscopy
3. 学会等名 日本放射線影響学会第64回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上原章寛, 松村大樹, 薬丸晴子, 城鮎美, 田中泉, 辻卓也, 齋藤寛之, 石原弘, 武田志乃
2. 発表標題 プルトニウムの体外排出に向けたキレート剤による除染に関する基礎検討: X線吸収分光法を用いた血清中プルトニウム模擬元素とキレート剤の結合安定性評価
3. 学会等名 第57回X線分析討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上原章寛, 武田志乃, 田中泉, 石原弘, 齋藤寛之, 城鮎美, 安田良, 松村大樹, 辻卓也
2. 発表標題 アクチニドと除染剤が共存する生体内反応場での化学形解析
3. 学会等名 日本放射線影響学会第63回大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 佐藤修彰、桐島陽、渡邊雅之、佐々木隆之、上原章寛、武田志乃、北辻章浩、音部治幹、小林大志	4. 発行年 2022年
2. 出版社 東北大学出版会	5. 総ページ数 254
3. 書名 トリウム、プルトニウムおよびMAの化学	

1. 著者名 佐藤 修彰、桐島 陽、渡邊 雅之、佐々木 隆之、上原 章寛、武田 志乃	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東北大学出版会	5. 総ページ数 218
3. 書名 ウランの化学()	

〔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
---------	---------