

3.3 人体におけるトリチウム移行モデルの作成

Development of Metabolic Model of Tritium in the Human Body

増田 毅, 松下 兼作, 多胡 靖宏, 久松 俊一

環境影響研究部

Tsuyoshi MASUDA, Kensaku MATSUSHITA, Yasuhiro TAKO, Shun'ichi HISAMATSU

Department of Radioecology

Abstract

In the radiation safety assessment for nuclear facilities including the first commercial spent nuclear fuel reprocessing plant in Rokkasho, Japan, the internal dose of the public due to tritium has been estimated using the dose conversion factors based on the ICRP metabolic model of hydrogen in the human body. The ICRP metabolic model is very simple and is comprised of a free water tritium (FWT) compartment and organically bound tritium (OBT) compartment having biological half-lives of 10 and 40 d, respectively.

Although the biological half-life of tritium water (HTO) in the human body was examined in several cases such as accidental intakes or experimental administrations, actual data on the metabolism of OBT are quite limited. The objective of this research program is to establish experimentally the metabolism of tritium including OBT in the human body for more realistic dose estimation. In the present experiment, the stable isotope of hydrogen, deuterium (D), was used as a substitute for tritium.

Until FY 2013, D-labeled glucose, palmitic acid, and leucine were administered to volunteers as representative of carbohydrates, lipids, and proteins, respectively, followed by measuring the D/H ratio in their urine. A model for metabolism of each compound was constructed by using the urine D/H data. The model had a compartment of free water D (FWD) and two compartments of organically bound D (OBD₁ and OBD₂), which are separately connected to the FWD compartment. The OBD₁ and OBD₂ represent the compartments having fast and slow rates of degradation to the FWD, respectively. The parameters in the model were determined by a least square fitting method using the measured data. By combining the models for those compounds as representative of three major nutrients, we could predict the metabolism of D in foods from their proportion of the three major nutrients.

In FY 2014, D-labeled soybean was prepared and administered to volunteers. The urine excretion of D from the volunteers was measured to verify the prediction with the combined model and composition of three major nutrients in soybean. After soybean plants were exposed to 20% D₂O as soil water and atmospheric moisture for 3 weeks, soybeans were harvested and lyophilized. The dried soybeans were soaked in tap water to remove exchangeable OBD, and then lyophilized again. Volunteers were administered 8.5 to 11 g of lyophilized D-labeled soybean during lunches of four successive days. After the first administration, their urine samples were collected for up to 16 weeks for analysis of D concentrations with mass spectrometers. The first morning urine samples for 7 d before the administration were also collected and used as control samples of each volunteer. All processes of the experiment were approved by the IES Review Board for Human Subject Experiments, and written informed consents were obtained from all volunteers.

The estimated concentrations of FWD in urine by the combined model and the proportion of the three major nutrients of soybean, agreed relatively well with the observed values throughout the experimental period. We constructed a metabolic model of D-labeled soybean directly from the measured data and calculated cumulative D-burden after single D-labeled soybean ingestion for 50 y. The cumulative D-burden obtained was 1.6 times smaller than the prediction by the combined model. On the other hand, the cumulative dose for 50 y after single dietary reference intakes for Japanese by the combined model was 1.3 times larger than the prediction by the ICRP model for OBT. Judging from the error in the soybean case, it was considered that the prediction by the combined model was roughly consistent with the ICRP model.

1. 目的

本調査では、実測データに基づく人体内トリチウム代謝モデルを作成することを目的としている。そのため、三大栄養素（炭水化物、脂質、蛋白質）の構成成分を代表する化合物としてそれぞれグルコース、パルミチン酸、ロイシンを選び、トリチウムと同様の代謝が期待できる重水素（D）で標識して被験者に投与する実験を行った。その結果を基に、各標識物質に対する重水素代謝モデル（Fig. 1）を作成し、それらを組み合わせることで食事内容の変化に対応できる食品中重水素代謝モデル（Fig. 2）を作成してきた。これに引き続き平成26年度は、重水素標識したダイズを経口投与した後の尿中重水素濃度を測定し、得られた測定値を、ダイズの炭水化物、脂質、蛋白質構成比を適用した食品中重水素代謝モデルからの推定値と比較して、モデルを検証することを目標とした。

2. 方法

外光を光源とした温室を用い、CO₂濃度500 ppm、相対湿度65%で、播種後6週間までダイズを栽培した。その後、人工気象器に移し、重水素濃度20%の養液及び加湿水を与えて、昼間光量子密度600 $\mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ 、昼夜温度26/20℃、明暗期14/10時間、CO₂濃度500 ppm、相対湿度は非制御として3週間栽培し、結実した種子を収穫した。凍結乾燥後のダイズ種子を飲料水に浸漬することにより、体内自由水重水素（FWH）と交換可能な交換型OBD（ExOBD）をバックグラウンド重水素濃度の水素に置換し、再度凍結乾燥を行なって投与用標識ダイズ種子とした。

健康な日本人男性及び女性を被験者として標識

ダイズ種子を投与し、その後の尿中重水素濃度を投与開始後112日まで追跡した。標識ダイズ種子の投与は、大量投与による1日あたりの過剰なダイズイソフラボン摂取を避けるため10回に分けて行った。即ち、月曜から金曜の連続した5日間の昼食時（12:15）に8.5～11 gの標識ダイズ種子を投与し、土曜日曜2日間のインターバルを挟み、翌週月曜から金曜の連続した5日間にも同様の投与を行った。

尿は被験者自身が容量15 mLのポリプロピレン製サンプルチューブに採取し、採取時間を記録した。標識ダイズの最初の投与日を0日として投与開始前の-7日から投与終了日の11日まで毎日起床時に尿の採取を行った。標識ダイズ種子投与日（0～4日及び7～11日）には、起床時に加えてその日の標識ダイズ種子投与後就寝までの全ての排尿毎に尿の採取を行った。最終投与日11日の翌日以降50日までは2日に1回、その後112日までは3日に1回起床時に採取を行った。

採取した尿から0.5 mLを容器に分取し、140℃に設定したホットプレート上で加熱し、蒸発した気体をコールドトラップ（-20℃）で回収した。回収水中の重水素濃度を質量分析装置（Iso Prime 100, IsoPrime）により測定した。

全ての実験は環境科学技術研究所研究倫理委員会により承認を受けてから実施された。

3. 成果の概要

重水素標識ダイズ投与した被験者から得られた尿中自由水重水素濃度変化データに対し重水素代謝モデル（Fig. 1）を適用し被験者毎にフィッティングを行った。1被験者の例をFig. 3に示す。食品中重

水素代謝モデル (Fig. 2) を用い、ダイズの栄養成分を適用した尿中重水素濃度の推定値は、実測値とよく一致していた。推定値を X 軸にとり、実測値を Y 軸にとったプロットの線形近似の傾きは男性被験者 4 名の全データで 0.96、 R^2 値は 0.92 であった (Fig. 4)。重水素標識ダイズ投与した被験者から得られた実測値から 1 Bq の有機結合型トリチウムを経口摂取した後 50 年間の積算負荷量を推定したところ男性女性とも 31 Bq d であった。食品中重水素代謝モデル

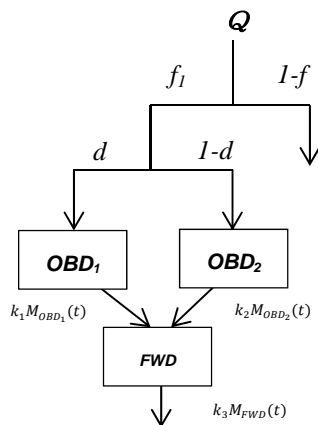


Fig. 1 Structure of the metabolic model for ingested deuterium.
 Q : mass of administered deuterium. OBD_1 , OBD_2 , FWD : compartment of deuterium. f_1 , d : distribution factor. k_n : elimination rate constant. M : mass of deuterium in each compartment.

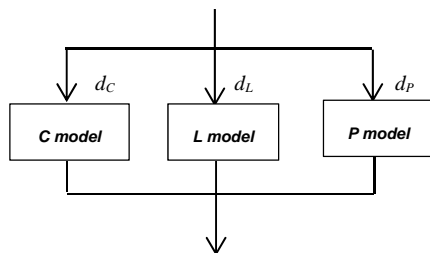


Fig. 2 Structure of the combined metabolic model for ingested deuterium in foods.
 C model, L model, P model: submodel (Fig. 1) of ingested deuterium in carbohydrates, lipids, and proteins, respectively. d_C , d_L , d_P : proportion of carbohydrates, lipids, and proteins in food, respectively.

(Fig. 2) を用い、ダイズの栄養成分を適用した際の積算負荷量を推定したところ女性で 49 Bq d であり、実測からの推定の約 1.6 倍であった。

また、食品中重水素代謝モデル (Fig. 2) を用い、日本人の栄養摂取基準に従った食事について同様に推定したところ 43 Bq d であり、ICRP モデルからの推定の 33 Bq d の約 1.3 倍であった。この差はダイズでの検証における差 (1.6) よりも小さく、概ね一致していると判断した。

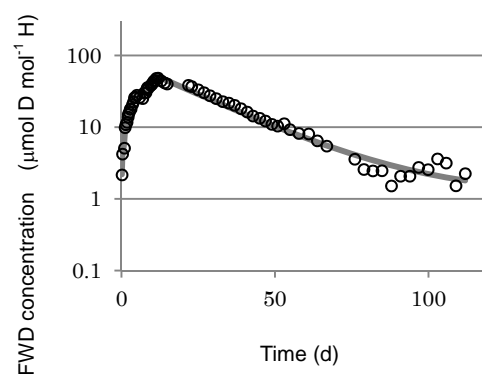


Fig. 3 An example of the typical time course of concentrations of free water deuterium in urine samples after the first administration of deuterium labeled soybean. The solid line shows the estimation by the model shown in Fig. 1.

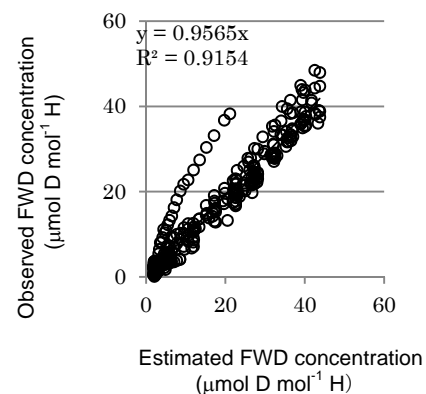


Fig. 4 Estimated and observed concentrations of free water deuterium in urine samples of all the male volunteers.