

1.4 人体内における放射性炭素・トリチウム代謝に関する調査研究

Metabolism of Radiocarbon and Tritium in the Human Body

増田 毅, 松下兼作, 多胡 靖宏, 高久雄一, 久松 俊一
環境影響研究部

Tsuyoshi MASUDA, Kensaku Matsushita, Yasuhiro TAKO, Yuichi TAKAKU, 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 doses of the public due to ingested ^{14}C and tritium have been estimated using the dose conversion factors based on the simple ICRP metabolic models in the human body. Although the biological half-life of tritium water (HTO) in the human body was examined in several cases, actual data on the metabolism of organic ^{14}C and organically bound tritium (OBT) in the diet are quite limited. The objective of this research program is to establish experimentally the metabolic models of organic ^{14}C and OBT in the human body for more realistic dose estimation. To obtain metabolic parameter values of ^{14}C , which are also utilized for OBT, we used the stable isotope of ^{13}C to label organic molecules on orally administration experiments as a substitute for ^{14}C .

Until FY 2014, ^{13}C -labeled glucose, palmitic acid, and leucine were administered to volunteers, followed by measuring the ^{13}C concentration in their breath, urine, feces, and hair. In FY2015, ^{13}C -labeled linoleic acid and glutamic acid were administered, followed by collecting breath and hair samples as representative of carbon excretion via inorganic form and organic form, respectively. Following the measurement of ^{13}C concentration in breath samples in FY2015, hair samples were measured in FY2016. In 2016, ^{13}C -labeled oleic acid and glycine were also administered to volunteers, followed by collecting breath and hair samples. The breath samples were measured for ^{13}C , and the hair samples will be analyzed in FY2017. 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.

A model was developed, having five compartments consisting of a compartment for ^{13}C in the digestive tract (C_{DT}), and two compartments each for ^{13}C excreted inorganically (C_{Bf} and C_{Bs}) and organically (C_{Of} and C_{Os}), and parameter values in the model were determined by using excretion data of ^{13}C . Mean distribution ratios to the inorganically excreted route of ^{13}C in palmitic acid and glutamic acid were higher than those in linoleic acid and leucine, respectively, suggesting that the former two are preferentially utilized for energy production. However, un-recovered ^{13}C was obtained in the model calculation for each substance, with an especially large proportion of 0.38 ± 0.16 for linoleic acid. We simulated carbon retention in the body after ingestion of the diet with nutrition compositions according to the Dietary Reference Intakes for Japanese (2015). The metabolic models for palmitic acid, linoleic acid, glutamic acid, leucine, and glucose was applied to the nutrition components in the diet, while the components for which models have not yet been constructed were represented by one of the substances mentioned above. We also assumed that the un-recovered ^{13}C was

directly transferred to a total carbon compartment of 16 kg C. The 50-year cumulative body burden for ^{13}C , as an index of the committed dose of the radioisotope ^{14}C , was found to be 51 g d, which is comparable with 58 g d by the ICRP metabolic model. Further accumulation of model parameters of different substances is required to obtain the value that is more realistic.

1. 目的

本調査では、実測データに基づき、有機放射性炭素及び有機結合型トリチウム経口摂取に対する人体内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、及び蛋白質）のそれぞれを代表する1から数種類の糖、脂肪酸、及びアミノ酸を安定同位体の ^{13}C で標識して被験者に投与し、投与後の代謝排泄データを取得して、人体内代謝モデルを作成する。

これまでに ^{13}C で標識したグルコース、パルミチン酸（飽和脂肪酸）及びロイシン（分岐鎖アミノ酸）投与後の呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 及び毛髪中 ^{13}C 濃度を測定し、それぞれの標識体に含まれる炭素の代謝モデルを作成している。この際、呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 及び毛髪中 ^{13}C は、それぞれ、無機態及び有機態での ^{13}C 排出を代表するとして解析を行う。平成27年度には、 ^{13}C 標識リノール酸（多価不飽和脂肪酸）及びグルタミン酸（主要アミノ酸）を投与後の呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 濃度データを取得した。

平成28年度には ^{13}C 標識リノール酸及びグルタミン酸投与後の毛髪中 $^{13}\text{CO}_2$ 濃度を測定し、それぞれの標識体の代謝モデルを作成することを目標とした。また、 ^{13}C 標識オレイン酸（一価不飽和脂肪酸）及びグリシン（コラーゲン材料アミノ酸）投与後の呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 濃度データを取得することを目標とした。なお、 ^{13}C 標識パルミトレイン酸を用いる計画であったが、十分な量を確保できなかったため、短期の代謝実験だけに使用し、同じ一価不飽和脂肪酸のオレイン酸を代わりに用いた。

2. 方法

平成27年度に、 ^{13}C 標識リノール酸またはグルタミン酸を投与し呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 濃度データを得た被験者群から採取した毛髪試料の ^{13}C 濃度を測定した。

新たに選択した健常な日本人男性及び女性被験者

各3名に、連続した4日間の昼食前（12:05）に、それぞれ ^{13}C 標識オレイン酸またはグリシンを市販のカップ麺に溶解し経口投与した。呼気試料は、被験者自身が容量1Lの採気バッグに採取した。投与開始日を0日として、投与前のプレコントロールを-7日から-3日まで及び0日の毎起床時に採取し、投与を行った0-3日には起床時、12:30から17:50までの20分毎及び19:00から23:00までの60分毎に行った。続けて、投与開始後28日までは毎起床時に、その後は週2回の割合で161日まで起床時に採取した。さらに、161日に5回目の追加投与を行い、投与後1週間後以降にブラッシングにより毛髪10本を採取した。 ^{13}C 標識パルミトレイン酸は同様に1名の女性被験者に投与し、24日までの呼気試料を採取した。試料の ^{13}C 濃度は質量分析装置（IsoPrime, Elementar）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実施した。

3. 成果の概要

^{13}C 標識オレイン酸及びグリシン投与群については呼気データを取得しており、 ^{13}C 標識パルミトレイン酸の短期の挙動は ^{13}C 標識オレイン酸と同様であった。 ^{13}C 標識オレイン酸及びグリシン投与群の毛髪試料 ^{13}C 濃度は平成29年度に分析する。

経口摂取した炭素の排出経路として、無機態まで代謝分解されて呼気・尿から排泄される無機経路と、有機態のまま毛髪、皮膚、消化管上皮の脱落等として便等に排泄される有機経路とを持ち、また、両経路とも代謝速度の異なる2つのコンパートメントを持つとした炭素代謝モデルを作成した（Fig. 1）。 ^{13}C 標識リノール酸及びグルタミン酸を投与した被験者から得られた呼気及び毛髪中 ^{13}C 濃度デー

タを用いて、それぞれのモデルパラメータを最小二乗法により求め、各コンパートメントのサイズを求めた。求めたパラメータを用いて投与した ^{13}C 量の無機及び有機経路を通じた排泄率 ($f_1 d_B$ 及び $f_1(1-d_B)$) をFig. 2に示しており、大部分の ^{13}C は無機経路を通じて排泄されているが、その割合には物質による差が見られ、ロイシンでは有機経路からの排泄率が大きい。無機及び有機経路からの排泄量を合わせても投与量には達せず、検出されていない成分 ($1-f_1$)は、腸管で吸収されずに排泄された炭素と、毛髪で代表できない経路で排泄されている炭素からなると考えられる。リノール酸中炭素では未検出成分が 0.38 ± 0.16 と大きかった。

これまでの調査で得られたグルコース、グルタミン酸、ロイシン、パルミチン酸、リノール酸の実験データを用い、それぞれの物質が日本人の食事摂取基準2015に示される栄養素分類項目を代表するとして、炭素1 g摂取後の50年積算負荷量を求めた。この場合、実験データが得られていない項目についても上記の物質のいずれかを当てはめており、得ら

れた計算値は暫定的なものである。それぞれの代謝モデルから代謝コンパートメント内の総炭素量 (5 kg) を求めて、これを標準人の炭素量16 kgから差し引き、残りの炭素11 kgを追加のコンパートメントとした。追加コンパートメントへは各モデルの未検出成分 $1-f_1$ の総和である炭素25 g d $^{-1}$ が移行し、同速度で排泄されて恒常性が維持されると仮定すると、炭素1 g摂取後の50年積算負荷量は41 g dとなり、ICRP有機炭素経口摂取モデルの58 g dより小さな値が得られた。しかし、この計算では、各モデル内のコンパートメントが実際の人体内成分として重複しないことを仮定しており、例えばアミノ酸の種類毎に設定した体内プールを全て独立に扱えるかどうかには疑問がある。そこで、各モデルのコンパートメント内の炭素量を見捨て、未検出成分は体内炭素16 kgのコンパートメントに移行するとした安全側の仮定を置くと、炭素1 g摂取後の50年積算負荷量は51 g dとなった。今後、予定されている他の物質の代謝パラメータを求め、50年積算負荷量の精度を高めていく。

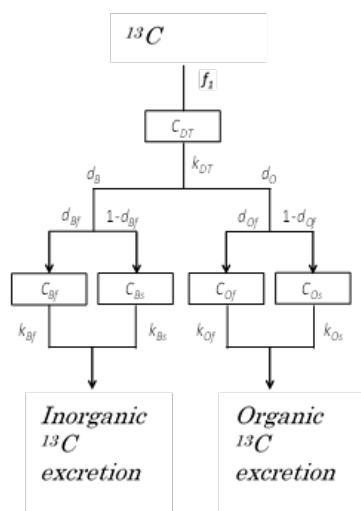


Fig.1 Structure of the metabolic model for ingested ^{13}C . Compartment of ^{13}C : C_{DT} , digestive tract; C_{Bf} and C_{Bs} , fast and slow compartments for inorganic excretion, respectively; C_{Of} and C_{Os} , fast and slow compartments for organic excretion, respectively. d is distribution factor, and k is elimination rate constant.

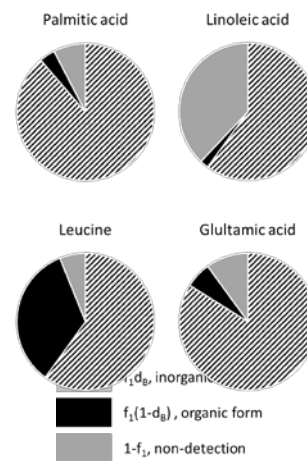


Fig.2 Transition rate by carbon excretion pathway

$f_1 d_B$, excretion via inorganic form path.
 $f_1(1-d_B)$, excretion via organic form path.
 $1-f_1$, excretion not detected experimentally.