

平成11年度厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）による

**ダイオキシンの健康影響と規制手法に関する研究  
（H11-生活-006）**

**研究報告書**

平成12年3月

主任研究者 中西 準子（横浜国立大学教授）

平成11年度厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）による

# ダイオキシンの健康影響と規制手法に関する研究 （H11-生活-006）

研究報告書

平成12年3月

主任研究者 中西 準子（横浜国立大学教授）

別添2

# 厚生科学研究費補助金総括研究報告書

ダイオキシンの健康影響と規制手法に関する研究

主任研究者 中西準子 横浜国立大学環境科学研究センター

研究要旨

ダイオキシンの健康影響をできるだけ正確に評価し、合理的な規制につなげるための科学的な基礎研究を目指している。そのために、①PBPK モデルの構築、改善の研究、②疫学調査、③リスク評価手法に関する研究に分かれて研究を行った。①については、9のコンパートメントを有する PBPK モデル（生理学的薬物動態モデル）を構築し、17 同族体別のパラメータを選定した。また、文献調査を基に、PBPK モデル改善が、以下の点で可能と判断した。第一は、パラメータの推定法の検討、第二は、胎児、母乳系の精細なモデル、第三は、肝臓の局所に注目したモデルである。

疫学調査についても、地域住民を対象にした調査と、女性医療従事者を対象にした調査が始まったが、いずれも血液試料は分析中で、まだ分析結果はでていない。

規制手法に関しては、同族体による生物学的利用能の違いを考慮した係数 YNF (Yoshida-Nakanishi Factor) を考慮すべきことを検証した。

A. 研究目的

ダイオキシンの人体内動態を、同族体別に明らかにし、リスク評価につなげ、ダイオキシン規制をより合理的にすることを研究目的にしている。ダイオキシンは、現在のバックグラウンドレベルでの曝露でもリスクがあるとされているので、通常の化合物以上に正確な、人体内動態についての情報が必要である。仮に安全率を高くしすぎると、日常的に使われている食品を使用禁止にせざるをえなくなり、経済的な被害が大きい。また、安全率が低くても、国民の健康を守ることができないからである。

特に、ダイオキシン類は同族体の数が多く、それらの動態が大きく異なることから、同族体を区別して、動態解析をすることを

特徴とする。

B. 研究方法

研究方法は、大きく三つに分かれている。第一は、PBPK モデルの構築と利用、第二は、疫学調査、第三は規制手法の改善である。

17 同族体の PBPK モデルについては、わが国における食物と体内蓄積との関係、その他の実測値を用いてパラメータの設定をおこなった。PBPK モデルの可能性の調査は、文献調査を基にして検討した。

疫学調査は、一般人については血液を採取し、分析にかけた。通常行われている 17 異性体のみならず、Co-PCB も含む 99 同族体を分析する（但し、人体内では現実には、かなり多くの同族体が代謝されていて、

存在しないことは予想される)。女性医療従事者については、可能な場合、血液と母乳の同時採取を行う。生活調査、健康状態についての問診も行っている。

### C. 研究結果

疫学調査班は、調査準備に時間がかかり、まだ血液分析結果がでてきておらず、解析の段階にはない。PBPK モデル研究班については、以下の点で進展があった。ただし、サブグループ間での意志疎通は十分ではなく、かなり独立に仕事を進めている状態であるため、パラメータなどは統一されていない。

まず、一段階としてヒトについてのPBPK モデルを構築した。そして、17 同族体について、それぞれパラメータの設定を行った。食物、母乳データ、組織データを用いてパラメータの設定を行うと同時に、検証も行った。今後改善の余地はあるが、ここで求められたモデルから算出した同族体の半減期は、他の文献値とほぼ一致する。

(詳細は、吉田喜久雄による分担研究者報告を参照)。

ダイオキシンの毒性発現で、critical なケースは、胎児曝露である。そこで、胎児を母体の一臓器と考えて PBPK モデルの構築の可能性を検討した。ラット、マウス、ヒトで、胎児と乳児のダイオキシン蓄積を、PBPK モデルを用いて、かなりの精度で予測可能と判断された (詳細は、西垣 隆一郎による分担研究者報告を参照)。

ヒトの PBPK モデルを、リスク評価との関連で、より改良できないかという目的で、広範な文献調査を行った。その結果、肝臓の局所に注目したモデルの構築が可能で、これを毒性発現メカニズムと連動させ

ることによって、リスク評価とつなげることが可能である。また、プログラムの導入とそのコンピュータ技法の検討も行った (詳細は、松尾昌季による分担研究者報告参照)。

疫学班では、「医療従事者を対象にした女性の健康に関する疫学調査—群馬パイロット研究—」における母乳および血液中ダイオキシン類濃度調査と、新潟県での、地域住民を対象にした血液調査を行っている。すでに、試料採取は終わり、現在分析中である (詳細は、中井里史および林邦彦の分担研究者報告を参照)。

ポリ塩素化ジベンゾダイオキシン (PCDDs) とポリ塩素化ジベンゾフラン (PCDFs) の同族体の内、2378 位に塩素がついている 17 同族体が人や動物に有害だと考えられている。また、17 同族体はいずれも、同種のメカニズムで働く毒性を有していると考えられている。しかし、その毒性の強さには差があり、それらは通常 2378TCDD の毒性との比で表現されている。それが、2378TCDD 毒性換算係数である。

ダイオキシンの毒性の中で、決定的なものが胎児への影響であることを考えると、同族体毎の毒性の強さの違いは、TEF と生物学的利用能の積で支配されることが想定される。

従来摂取されたダイオキシン同族体の体内挙動は変わらないという前提で議論が進められているが、それが大きく変われば、規制の方法にも問題がでてくる。また、発生源推定などにも、間違いが生じかねない。そこで、生物学的な利用能の同族体による差を求めることにした。

この最後の部分については、総括責任者が担当しているので、ここに方法、結果について、やや詳しく記述する。

### 1) 生物学的利用能の推定

PCDDs および PCDFs の 17 異性体の体内半減期については、A.Liem<sup>1)</sup> ら、D.Flesch-Janys<sup>2)</sup> ら、M. Van den Berg<sup>3)</sup> らの結果が出されている。これらの結果の内、妥当な結果と思われるものを選び、表

1 に示す数値を使うことにした。また、大人でのダイオキシン類の腸管での吸収率についての測定値が入手できないので、代わりに乳児の母乳経由の吸収データを用いた。大人の食品からの吸収率は、乳児の場合より低いと推定されるが、同族体の相対的な関係は保持されると考えている。半減期と吸収率の積を求め、2378TCDD のその値との比を、YNF として表 1 に示した。

表 1 YNF の値

異性体	略号	YNF	吸収率(%)	参照値		
				半減期		
				Liem et al. <sup>24)</sup>	Flesch-Janys et al. <sup>25)</sup>	Van den Berg et al. <sup>26)</sup>
2,3,7,8-TCDD	4D	1.00	0.97	6.2	5.2	5.8/7.1
1,2,3,7,8-PeCDD	5D	1.41	0.99	8.6	15.7	—
1,2,3,4,7,8-HxCDD	6Da	3.09	0.98	19.0	8.4	—
1,2,3,6,7,8-HxCDD	6Db	2.11	0.97	> 70.0	13.1	3.5
1,2,3,7,8,9-HxCDD	6Dc	1.36	0.96	8.5	4.9	—
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	7D	0.95	0.86	6.6	3.7	3.2
OCDD	8D	0.71	0.76	5.6	6.7	5.7
2,3,7,8-TCDF	4F	0.06	0.97	0.4	—	—
1,2,3,7,8-PeCDF	5Fa	0.14	0.99	0.9	—	—
2,3,4,7,8-PeCDF	5Fb	1.61	0.98	9.9	19.6	4.7
1,2,3,4,7,8-HxCDF	6Fa	0.92	0.97	5.7	6.2	2.9
1,2,3,6,7,8-HxCDF	6Fb	1.00	0.97	6.2	6.0	3.5
1,2,3,7,8,9-HxCDF	6Fc	ND	0.95	—	—	—
2,3,4,6,7,8-HxCDF	6Fd	0.38	0.96	2.4	5.8	—
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	7Fa	0.37	0.87	2.6	3.0	6.5
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	7Fb	0.54	1.00	—	3.2	—
OCDF	8F	0.03	0.95	< 0.2	—	1.8

### 2) 検証

(2-1) 経年的摂取量と摂取量からの体内蓄積量の推定

食品のデータとして、平成 10 年度厚生科学研究費特別研究事業—報告書—“平成 10 年度食品からのダイオキシンの一日摂取量調査について”(研究代表者 豊田正武)、付表中のトータルダイエツトデータ、

保存試料の分析結果の中から、1977,1982,1988,1992,1995 の関西地区のデータを用いた。さらに、平成 9 年度、平成 10 年度、全国の食品中ダイオキシン濃度報告書中の、関西地区分析結果データ中から、1997,1998 のデータを取り出して経年のデータに加えた。

作業手順は次の通り。

①各ダイオキシン類異性体の摂取量を計算  
食品群ごとの一日あたり摂取量（分析サン  
プル総量）が解っているので、食品群別の  
各異性体濃度と対応する食品群の食品摂取  
量をかけあわせて食品群ごとの各異性体別  
摂取量を計算した。ここでは食品群につい  
ては考慮しないので食品群別になっている  
項を異性体ごとに足し合わせ、異性体別の  
一日あたり総摂取量を得た。

②各年におけるダイオキシン類摂取量の変  
化の計算

1977,1982,1988,1992,1995,1997,1998

の各年のデータから、データのない年度の  
ダイオキシン類摂取量を推計するため、異  
性体ごとに2次の近似曲線を用いた。その  
結果、各異性体についてそれぞれ別個の摂  
取量経年変化曲線が得られた。

③摂取ダイオキシン類の蓄積量の計算

既に蓄積された量に対して代謝された後に  
残った蓄積量と、新しく摂取する量につい  
ての摂取量について単位年あたりで計算す  
る。

蓄積量の減衰は一次式で表されると仮定し  
て、

2378TCDDについて、半減期  $t_{1/2}=6.5$  年  
を用い、他の同族体については、それに  
YNF をかけた値を半減期にし、各年に摂  
取したダイオキシン量の時間経過による蓄  
積量の変化を一年単位で計算した。

以下に用いた式を示す

$$C = C_0 \times e^{-t/\tau}$$

$$\tau = t_{1/2} / \ln 2$$

最終的に各年の残留量を足し合わせるこ  
とによって、当年に蓄積されているであろう  
量を推定した。

導かれた結果は次のような1コンパートメ  
ントの人体モデルを仮定することによって  
体内脂肪中濃度として表された。

1. 一日あたりの食事から摂  
取する量を一年あたりに  
換算
2. 蓄積された量の 97%は  
脂肪中に蓄積されると仮  
定
3. 体重 50kg、体脂肪率が  
25%の一般的な人のモデ  
ルとして用い、  
蓄積量を体脂肪量（12.5  
[kg 脂肪]）で割って、  
脂肪中濃度を推計。

そうして得られた TEF 値を考慮した同族  
体ごとの濃度を算出し、それらの比も求め  
た。

使用したデータは次の通り、なお N.D.は  
（=0）で統一して計算した。

1979年から1998年まで、19年間摂取し  
た時の、1998年時点での体内蓄積量を、  
脂肪1g当たりの、TEQ-pgで表2に表し  
た。

表 2. 1979 年から 1998 年まで摂取した場合の 1998 年時点での、体内蓄積量とその比率：  
YNF を考慮。体内蓄積量の単位は、TEQ-pg/g of fat.

化学式略号	略号	体内蓄積量	比率(%)
2,3,7,8TCDD	4D	1.75	9.0
1,2,3,7,8PCDD	5D	7.83	40.2
1,2,3,4,7,8HCDD	6Da	0.30	1.5
1,2,3,6,7,8HCDD	6Db	2.39	12.3
1,2,3,7,8,9HCDD	6Dc	0.37	1.9
1,2,3,4,6,7,8HpCDD	7D	0.33	1.7
OCDD	8D	0.01	0.1
2,3,7,8TCDF	4F	0.09	0.5
1,2,3,7,8PCDF	5Fa	0.03	0.2
2,3,4,7,8PCDF	5Fb	5.40	27.7
1,2,3,4,7,8HCDF	6Fa	0.37	1.9
1,2,3,6,7,8HCDF	6Fb	0.35	1.8
1,2,3,7,8,9HCDF	6Fc		0.0
2,3,4,6,7,8HCDF	6Fd	0.19	1.0
1,2,3,4,6,7,8HpCDF	7F	0.06	0.3
1,2,3,4,7,8,9HpCDF	7Fb		0.0
OCDF	8F		0.0
PCDDs+PCDFs合計		19.49	100.0

(2-2) 母乳データからの体内蓄積量の算定

ダイオキシン類に関する研究” (研究代表者 多田 裕) 中のデータを使用した。サンプル採取地域は、岩手、宮城、秋田 ……大阪、…の合計 21 地域、地域毎 20 サンプルで、合計 420 サンプルの算術平均値を用いた。いずれも、出産後 30 日目の母乳データである。この場合の体内蓄積量と、同族体の比率を表 3 に示した。

表 3. 母乳中ダイオキシン同族体の濃度 (TEQ-pg/g) と比率

略号	母乳 TEQ-pg/g fat	比率(%)
4D	1.40	9.1
5D	5.74	37.5
6Da	0.25	1.6
6Db	2.17	14.2
6Dc	0.40	2.6
7D	0.11	0.7
8D	0.01	0.0
4F	0.09	0.6
5Fa	0.03	0.2
5Fb	4.15	27.1
6Fa	0.34	2.2
6Fb	0.35	2.3
6Fc	0.00	0.0
6Fd	0.27	1.8
7F	0.02	0.1
7Fb	0.00	0.0
8F	0.00	0.0
PCDDs+ PCDFs合計	15.32	100.0



### (2-3) 実測値と推定値の比較

YNF を用いた、同族体比率の推定値は、実測値の比率と非常によく適合した。表4には、YNF 値を考慮した場合と、考慮しない場合との、同族体比率と実測値（母乳データ）を示した。YNF を考慮すると、一致がよくなるのが分かる。

表4. YNF を考慮した時と、考慮しなかった時の推定値と、実測値の比較：体内蓄積の同族体比率

略号	比率(%)		
	YNFありの推定	実測	YNFなしの推定
4D	9.0	9.1	11.2
5D	40.2	37.5	35.2
6Da	1.5	1.6	0.6
6Db	12.3	14.2	7.2
6Dc	1.9	2.6	1.8
7D	1.7	0.7	2.2
8D	0.1	0.0	0.1
4F	0.5	0.6	9.8
5Fa	0.2	0.2	1.4
5Fb	27.7	27.1	21.4
6Fa	1.9	2.2	2.6
6Fb	1.8	2.3	2.2
6Fc	0.0	0.0	0.0
6Fd	1.0	1.8	3.2
7F	0.3	0.1	1.0
7Fb	0.0	0.0	0.0
8F	0.0	0.0	0.0
PCDDs+PCDFs合計	100.0	100.0	100.0

### D. 考察

まだ、研究は緒についたばかりだが、PBPKモデルについては、かなりの進展があった。今後、研究者相互の連絡を密にして、研究の深化を図りたい。また、モデルが進むにつれて、検証のための実測値の不足が問題になるであろう。この部分について、別の

手当が必要になるろう。

疫学調査は、地域の事情もあって、やや計画を変更して進めた。変更に伴う問題点があるか否かは、今年採取した試料の分析結果がでてから考えたい。

### E. 結論

ダイオキシンの人体内動態 PBPK モデルの構築と、その規制手法への応用について一定の成果と今後の方向性を見つけることができた。疫学調査の結果も踏まえ、検証データの充実を図りながら、次への進展を考える。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Junko Nakanishi, Shigeki Masunaga and Kikuo Yoshida, What We Have Achieved: An Introduction to a Case Study on Dioxins, Proceedings of the 3<sup>rd</sup> International Workshop on Risk Evaluation and Management of Chemicals, Yokohama, Japan, January 27-28, 2000, pp.1- 19.

#### 2. 学会発表

上に同じ

### G. 知的所有権の取得状況

なし

### H. 参考文献

- 1) Liem, A.K.D. and R.M.C. Theelen (1997): Dioxins: Chemical Analysis, Exposure and Risk Assessment. RIVM, The Netherlands.
- 2) Flesch-Janys, D., H. Becher, P. Gurn,

D. Jung, J. Konietzko, A. Manz, and O. Pöpke (1996): Elimination of PCDDs and PCDFs in Occupationally Exposed Persons. *J. Toxicol. Environ. Health.* 43 363-378.

- 3) Van den Berg, R., R. Hoogerbrugge, G. S. Gronemeijer, L. F. L. Gast, and A. K. D. Liem (1994): The Toxicokinetics and Metabolism of PCDDs and PCDFs and Their Relevance for Toxicology. *Crit. Rev. Toxicol.* 24 1-74.

19990671

このページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

**What we have achieved : An introduction to a case study on dioxins.**

Junko Nakanishi, Shigeki Masunaga, Kikuo Yoshida

Proceedings of the 3<sup>rd</sup> International Workshop on Risk Evaluation and  
Management of Chemicals. Yokohama, Japan, January 27-28, 2000,  
pp.1-13.

**本研究プロジェクトの到達点 : ダイオキシン研究の紹介.**

中西準子, 益永茂樹, 吉田喜久雄.

第3回化学物質のリスク評価・リスク管理に関する国際ワークショップ.  
1999. 1月27日-28日, 横浜. pp.14-19.

別添3

# 厚生科学研究費補助金分担研究報告書

ダイオキシンの健康影響と規制手法に関する研究

- 2, 3, 7, 8 位塩素置換ポリ塩化ジベンゾ-*p*-ジオキシン及びポリ塩化ジベンゾフラン同族体の人体内動態を推定する生理学に基づく薬物動力学モデルの構築 —

分担研究者 吉田喜久雄 横浜国立大学環境科学研究センター客員教授

研究要旨

2, 3, 7, 8 位塩素置換のポリ塩化ジベンゾ-*p*-ジオキシン (PCDDs) とポリ塩化ジベンゾフラン (PCDFs) の 17 同族体の人体内での動態を評価するために、筋肉、高血流組織、皮膚、脂肪、腎臓、肝臓、消化管、消化管内腔及び血液の 9 コンパートメントで構成される生理学に基づく薬物動力学モデル (PB-PK モデル) を構築した。

既報データから推定した組織・器官/血液 分配係数と各同族体の食品経由の平均一日摂取量等を用いて各同族体の組織・器官中濃度を算出した。さらに、計算結果を分配係数推定に用いた既報データ以外の既報測定濃度と比較した。体重、組織・器官容積等の生理学パラメータや摂取量等の変動性を考慮せず、分配係数推定に少数の既報データを用いたため、PCDDs 同族体の組織・器官中濃度は測定値と比較的よく一致したのに対して、約半数の PCDFs 同族体の組織・器官中濃度は測定値よりかなり過大に推定された。また、本研究で推定された定常状態時の濃度が半減するのに要する時間は、2, 3, 7, 8-TCDF と 1, 2, 3, 7, 8-PeCDF 及び OCDF を除き、ほぼ既報の体内半減期と同レベルであると考えられた。

今後、構築した PB-PK モデルによる人体内での PCDDs と PCDFs 同族体の動態推定をより精緻にするためには、使用した物性値、分配係数について再度検討し、一部パラメータについては、キャリブレーションによる最適化が必要であろう。さらに、生理学パラメータ等の変動性と拡散移行過程の分子量依存性を考慮することについても検討が必要と思われる。

A. 研究目的

ポリ塩化ジベンゾ-*p*-ジオキシン (PCDDs)、ポリ塩化ジベンゾフラン (PCDFs) 及びコプラナーポリ塩素化ビフェニル (co-PCBs) の同族体混合物の総称であるダイオキシン類による影響は、実験動物を用いて、主に 2, 3, 7, 8-四塩化ジベンゾ-*p*-ジオキシン (2, 3, 7, 8-TCDD) による発がん性、肝毒性、免疫毒性、生殖毒性等について調べられており、我が国のダイオキシン類の耐容一日摂取量 (TDI) も 2, 3, 7, 8-TCDD 投与によりラット雌児に生殖器形成態異常を生じた試験結果に基づいて決定

されている<sup>1)</sup>。一方、ヒトに対する影響についても、職業曝露や事故に伴う曝露の事例を対象に研究されているが、これらの事例では、PCDDs, PCDFs 等の同族体の混合物への曝露に伴う影響を評価する必要がある。

PCDDs, PCDFs 及び co-PCBs には、置換する塩素の数と位置により数多くの同族体が存在し、各々の同族体の物性、反応性等が異なるため、体内動態 (吸収、分布、代謝及び排泄) は各同族体で異なると考えられる。したがって、ダイオキシン類曝露を被った作業員等に対する疫学的調査から様々なエンドポイント

に対する用量-反応関係を評価する際には、影響が発現する標的組織・器官における各同族体濃度を的確に把握する必要がある。しかし、多くの場合、血液等の採取可能な組織での濃度データのみが存在し、標的組織・器官での同族体濃度については不明である。

生理学に基づく薬物動力学モデル (PB-PK モデル) は、生理学的特性の異なる組織・器官を個別のコンパートメントとして解剖学的知見に従って配列し、循環器系により結合した個別の組織・器官として取扱い、コンパートメント間の化学物質の移動と分配を実際の血流量と分配係数で説明する。この PB-PK モデルの特長は、体重や組織・器官の重量の変化を考慮でき、さらに、生理学的データに基づいて動物種間での用量-反応関係を外挿できる点にある。したがって、PB-PK モデルと一部の組織での測定濃度を併用することにより、測定時の被験者の各組織・器官中のダイオキシン類同族体濃度、さらには、測定前後の各濃度の時間変化についての情報が得られる。

既に、2,3,7,8-TCDD の実験動物 (ラット, マウス) での体内動態を記述する PB-PK モデル<sup>2,3)</sup>が発表され、2,3,7,8-TCDD のヒトでの体内動態を記述する PB-PK モデルも発表されている<sup>4,5)</sup>。しかし、2,3,7,8-TCDD 以外の同族体へのこのモデルの適用に関する報告はなく、さらに、日本人への PB-PK モデルの適用に関しては、2,3,7,8-TCDD を含めても発表されていない。

本研究は、2,3,7,8 位に塩素置換した PCDDs と PCDFs の 17 同族体の人体内での動態を推定する PB-PK モデルを構築し、さらに、既報の日本人体内組織・器官中濃度と比較することによる PB-PK モデルの検証を目的に行われた。

## B. 研究方法

### 1. PB-PK モデルの構築

本研究で使用する PB-PK モデルは、Kissel と Robarge<sup>4)</sup>及び Lawrence と Gobas<sup>5)</sup>がヒトの体内での 2,3,7,8-TCDD の動態を推定するのに用いたモデルを参考にして構築した。参考にした 2 つの PB-PK モデルはいずれも、Paterson と Mackay が発表した定常状態時の体内動態をフガシチーで表現する PB-PK モデル<sup>6)</sup>を基礎としている。

### フガシチーの概念

フガシチーは相内の化学物質の分圧と等価であり、各相のフガシチー容量 ( $Z$ , mol/m<sup>3</sup>·Pa) は式(1)で定義される。

$$C = f \cdot Z \quad (1)$$

ここで、 $C$  は濃度 (mol/m<sup>3</sup>),  $f$  はフガシチー (Pa) である。各相中の化学物質の  $Z$  値は、物質の物性と相の特性に依存する。

2 相間に平衡が成立する場合、フガシチーは等しく、分配係数 ( $P_{12}$ ) は各相の  $Z$  値で表すことができる。

$$\frac{C_1}{C_2} = \frac{Z_1}{Z_2} = P_{12} \quad (2)$$

相間の拡散移動フラックス ( $N$ , mol/h) は、フガシチーを用い次式で表される。

$$N = D_{12}(f_1 - f_2) \quad (3)$$

ここで、 $f_1$  と  $f_2$  は各相のフガシチー、 $D_{12}$  は移動係数 (mol/h·Pa) である。このフラックスの向きと大きさは各相のフガシチーの差に依存する。血流に伴う輸送過程は、血流速度 ( $Q$ , m<sup>3</sup>/h) と血中化学物質濃度 ( $C$ ) の積で表され、さらに、 $Q \cdot Z$  あるいは  $D \cdot f$  で表される。

### PB-PK モデル

本研究で構築した PB-PK モデルは、筋肉、高血流組織、皮膚、脂肪、腎臓、肝臓、消化管、消化管内腔及び血液の 9 コンパートメン

トで構成される (図-1)。

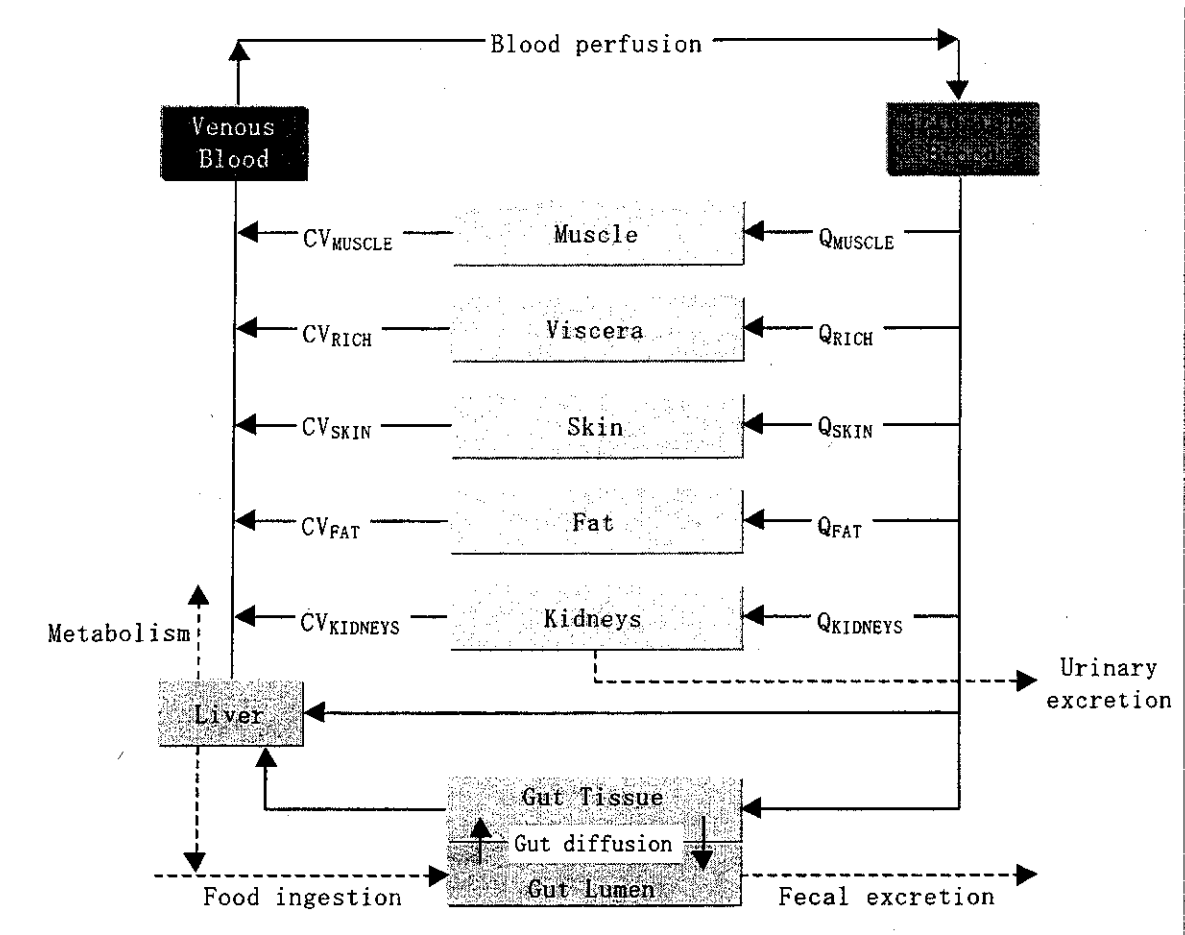


図-1 PB-PKモデルにおけるダイオキシン類の動態過程

各組織・器官コンパートメントにおける化学物質の物質収支はフガシチーを用いて、それぞれ下記のように表わすことができる。

筋肉, 高血流組織, 皮膚及び脂肪

$$\frac{df_i}{dt} = \frac{Q_i Z_{blood} (f_{blood} - f_i)}{V_i Z_i} \quad (4)$$

ここで、添字  $i$  は、筋肉, 高血流組織, 皮膚あるいは脂肪コンパートメントを意味する。

血液

$$\frac{df_{blood}}{dt} = [Q_{fat} f_{fat} + Q_{skin} f_{skin} + Q_{muscle} f_{muscle} + Q_{rich} f_{rich} + (Q_{liver} + Q_{urine}) f_{liver} + (Q_{kidney} - Q_{urine}) f_{kidney} - Q_{blood} f_{blood}] / V_{blood} \quad (5)$$

$Z_{blood}$  と  $f_{blood}$  は各コンパートメントに流入する血中の同族体のフガシチー容量とフガシチーであり、 $V$  は各コンパートメントの容積 ( $m^3$ ) である。

式(4)から明らかなように、構築したモデルでは、組織・器官から流出する静脈血中の同族体濃度はその組織・器官中濃度と平衡である (組織・器官の  $f$  値と組織・器官内の静脈血の  $f$  値は等しい) と仮定する。

ここで、 $Q_{fat}$ ,  $Q_{skin}$ ,  $Q_{muscle}$ ,  $Q_{rich}$ ,  $Q_{liver}$  及び  $Q_{kidneys}$  は、それぞれ、脂肪、皮膚、筋肉、高血流組織、肝臓及び腎臓コンパートメントを通過する血流量 ( $m^3/hr$ ) である。 $Q_{blood}$  は心臓からの

血液吐出量 ( $m^3/hr$ )、 $Q_{urine}$  は尿の量 ( $m^3/hr$ )、そして、 $V_{blood}$  は血液コンパートメントの容積 ( $m^3$ ) である。

### 肝臓

$$df_{liver}/dt = [Q_{liver} Z_{blood} (f_{blood} - f_{liver}) - k_M Z_{liver} V_{liver} f_{liver}] / V_{liver} Z_{liver} \quad (6)$$

ここで、 $k_M$  は代謝速度定数 ( $1/hr$ )、 $Z_{liver}$  は肝臓のフガシチー容量、 $V_{liver}$  は肝臓の容積 ( $m^3$ ) である。

### 腎臓

$$df_{kidneys}/dt = [Q_{kidneys} Z_{blood} f_{blood} - G_{urine} Z_{urine} f_{kidneys} - (Q_{kidneys} - G_{urine}) Z_{blood} f_{kidneys}] / V_{kidneys} Z_{kidneys} \quad (7)$$

ここで、 $V_{kidneys}$  は腎臓コンパートメントの容積 ( $m^3$ )、 $Z_{kidneys}$  及び  $Z_{urine}$  は腎臓と尿のフガシチー容量である。

### 消化管内腔

$$df_{gutlumen}/dt = [G_{diet} Z_{diet} f_{diet} + G_{bile} Z_{bile} f_{liver} - G_{feces} Z_{gutlumen} f_{gutlumen} + D_{gut} (f_{guttissue} - f_{gutlumen})] / V_{gutlumen} Z_{gutlumen} \quad (8)$$

ここで、 $G_{diet}$  は食物摂取速度 ( $mol/hr$ )、 $Z_{diet}$  と  $f_{diet}$  は食物中同族体のフガシチー容量とフガシチーであり、 $G_{bile}$  と  $Z_{bile}$  は胆汁の流量 ( $m^3/hr$ ) とフガシチー容量である。さらに、 $V_{gutlumen}$  は消化管内腔容積 ( $m^3$ ) である。

$Z_{gutlumen}$  は消化管内腔のフガシチー容量であり、次式で算出する。

$$Z_{gutlumen} = 0.40 Z_{diet} \quad (10)$$

$G_{feces}$  は糞排泄速度 ( $m^3/hr$ ) であり、次式で算出する。

$D_{gut}$  は消化管での拡散速度 ( $mol/hr \cdot Pa$ ) であり、次式で算出する。

$$D_{gut} = \frac{G_{feces} Z_{gutlumen} \epsilon}{1 - \epsilon} \quad (11)$$

$$G_{feces} = 0.35 G_{diet} \quad (9)$$

ここで、 $\epsilon$  は食物の取込率である。

### 消化管組織

$$df_{guttissue}/dt = [Q_{guttissue} Z_{blood} f_{blood} - (Q_{guttissue} + G_{bile} + G_{urine}) Z_{blood} f_{guttissue} + D_{gut} (f_{gutlumen} - f_{guttissue})] / V_{guttissue} Z_{guttissue} \quad (12)$$

ここで、 $Q_{guttissue}$  は消化管組織コンパートメントを通過する血流量 ( $m^3/hr$ )、 $V_{guttissue}$  は消化管

組織コンパートメント容積 ( $m^3$ )、 $Z_{guttissue}$  は消化管組織のフガシチー容量である。



## フガシチー容量

### 組織・器官

血中の同族体のフガシチー容量 ( $Z_{blood}$ ) は、次式で算出した。

$$Z_{blood} = Z_w \cdot Kow / P_{fat} \quad (13)$$

ここで、 $Z_w$  は水中の同族体のフガシチー容量であり、ヘンリー則定数 ( $HENRY$ ) の逆数として定義される。

$$Z_w = 1 / HENRY \quad (14)$$

また、 $Kow$  は 1-オクタノール/水 分配係数であり、 $P_{fat}$  は脂肪組織/血液 分配係数である。

筋肉、高血流組織、皮膚、脂肪、肝臓、腎臓、胆汁及び消化管中の同族体の  $Z$  値 ( $Z_{muscle}$ ,  $Z_{rich}$ ,  $Z_{skin}$ ,  $Z_{fat}$ ,  $Z_{liver}$ ,  $Z_{kidney}$ ,  $Z_{bile}$ ,  $Z_{gut}$ ) は、それぞれの組織・器官と血液間の分配係数 ( $P_i$ ) と  $Z_{blood}$  値から次式で算出した。

$$P_i = Z_i / Z_{blood} \quad (15)$$

尿中の同族体の  $Z$  値 ( $Z_{urine}$ ) は  $Z_w$  と等しいと仮定した。

### 食品

ヒトが摂取する食品中の  $Z$  値は、肉、乳製品、魚介類、穀物・野菜、油脂、飲料水につ

いて、それぞれ下記のように計算した。

肉、乳製品及び魚介類中の同族体の  $Z$  値 ( $Z_{meat}$ ,  $Z_{dairy}$ ,  $Z_{fish}$ ) は式 (16) で計算した。

$$Z_i = 0.04 \cdot Kow \quad (16)$$

穀物・野菜中の同族体の  $Z$  値 ( $Z_{veg}$ ) は  $Z_w$  と等しく、油脂中の同族体の  $Z$  値 ( $Z_{oil}$ ) は  $Z_{fat}$  と等しいとした。さらに、消化管内の分泌物中同族体の  $Z$  値 ( $Z_{veg}$ ) は  $Z_w$  と等しいと仮定した。

消化管内腔の全食物中同族体の  $Z$  値 ( $Z_{diet}$ ) は、各食品の摂取速度  $G$  値と  $Z$  値の積の総和を食品摂取速度の総和で除して算出した。

## 2. モデルパラメータ

本研究では、体重 70 kg の成人を想定して PCDDs と PCDFs の 17 同族体の体内動態を推定した。使用したパラメータについて以下に記載する。

### 生理学的パラメータ

表-1 に体重 70 kg の成人に対して設定した各組織・器官コンパートメントの容積を示す。

表-1 生理学的パラメータ

コンパートメント	容積, L	密度, kg/L	血流速度, mL/min/g
筋肉	26.2	1.04	0.033
高血流組織	2.6	1.04	0.56
皮膚	2.31	1.10	0.079
脂肪	13.4	0.92	0.024
動脈血	2.59	1.06	—
静脈血	2.59	1.06	—
肝臓	1.49	1.04	0.90
腎臓	0.22	1.05	4.1
消化管	1.15	1.04	0.84

【出典：参考文献 4) 及び 5)】

体重の違いによる組織・器官重量及び血流速度は、下記の仮定により補正した。

- ①組織・器官重量は体重に直接比例する
- ②血流速度は体重の 0.7 乗に比例する

表-1 以外の生理学的パラメータは、Lawrence と Gobas の論文に従い、尿の量 ( $Q_{urine}$ ) を  $4.17 \times 10^{-5} \text{ m}^3/\text{hr}$ 、腸管への胆汁の排出量 ( $G_{bile}$ ) を  $2.08 \times 10^{-5} \text{ m}^3/\text{hr}$ 、そして、糞の排泄速度 ( $G_{feces}$ ) を  $1.49 \times 10^{-4} \text{ m}^3/\text{hr}$  とした。さらに、ヒトの体内での PCDDs 及び PCDFs の代謝は無視できる ( $k_M = 0$ ) と仮定した。

#### 同族体パラメータ

2, 3, 7, 8 位に塩素が置換した PCDDs と PCDFs の 17 同族体の分子量 ( $MW$ )、ヘンリー則定数 ( $HENRY$ ) 及び 1-オクタノール/水 分配係数 ( $Kow$ ) を表-2 示す。

PCDDs と PCDFs の 17 同族体の組織・器官と血液間の分配係数 ( $P_i$ ) と消化管からの吸収率を表-3 に示す。分配係数は、Iida ら<sup>10)11)</sup>、及び Kahn ら<sup>12)</sup>により報告されたデータをも

とに計算した。計算に際しては、各同族体の各組織・器官中の脂質あたりの濃度 ( $\text{pg/g fat}$ ) とその組織・器官中の脂質含量 (%) から、組織中濃度に換算し、この各臓器中濃度を血中濃度で除して分配係数を得た。組織・器官中に検出されず、“ND”とのみ記載されている同族体については、検出限界値の 1/2 の値を用いた。

筋肉、肝臓、脂肪、腎臓については上記既報データより、上記の方法で分配係数を算出した。高血流組織については、肺、脳、脾臓中濃度の平均値から分配係数を計算した。消化管の分配係数には高血流組織の分配係数と同じ値を仮定した。胆汁での分配係数は、各同族体の胆汁脂質中濃度は肝臓の脂質中濃度に等しいと仮定し、胆汁中の脂質含量 (%) から換算した。

表-2 PCDDs 及び PCDFs の 17 同族体の物性

同族体	MW	HENRY	Kow
2, 3, 7, 8-TCDD	321.97	0.617	$9.12 \times 10^6$
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	356.42	0.676	$3.16 \times 10^7$
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	390.86	0.692	$8.71 \times 10^7$
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	390.86	0.692	$9.55 \times 10^7$
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	390.86	1.202	$1.05 \times 10^8$
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	425.31	1.202	$2.51 \times 10^8$
OCDD	459.75	1.950	$5.62 \times 10^8$
2, 3, 7, 8-TCDF	305.98	0.372	$2.88 \times 10^6$
1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	340.42	0.525	$9.77 \times 10^6$
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	340.42	0.389	$1.29 \times 10^7$
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	374.87	0.525	$3.39 \times 10^7$
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	374.87	0.525	$3.72 \times 10^7$
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF	374.87	1.047	$5.75 \times 10^7$
2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF	374.87	0.562	$4.47 \times 10^7$
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	409.31	0.708	$1.02 \times 10^8$
1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF	409.31	1.000	$1.70 \times 10^8$
OCDF	443.76	1.288	$3.98 \times 10^8$

【出典：参考文献 7) 及び 8)】

表-3 PCDDs 及び PCDFs の 17 同族体の組織・器官/血液 分配係数と消化管吸収率

同族体	組織・器官/血液 分配係数								消化管 吸収率
	筋肉	高血流	皮膚	脂肪	肝臓	腎臓	消化管	胆汁	
2, 3, 7, 8-TCDD	17.5	4.1	1.1	247.3	12.4	3.1	4.1	0.01	0.97
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	12.9	4.5	1.0	432.4	14.6	2.9	4.5	0.01	0.99
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	5.1	2.4	0.7	116.9	26.6	1.2	2.4	0.02	0.98
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	12.5	2.7	0.5	279.9	34.8	2.5	2.7	0.02	0.97
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	133.9	30.4	6.5	2492.5	384.9	40.3	30.4	0.07	0.96
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	7.8	2.8	2.6	143.3	111.1	2.3	2.8	0.06	0.86
OCDD	5.9	1.6	2.6	229.6	138.9	1.7	1.6	0.08	0.76
2, 3, 7, 8-TCDF	10.8	2.3	1.6	81.3	28.1	1.5	2.3	0.02	0.97
1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	10.4	6.3	6.7	52.4	48.2	4.3	6.3	0.03	0.99
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	7.5	3.5	0.5	167.7	69.9	2.1	3.5	0.04	0.98
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	3.7	3.0	0.3	74.6	132.5	1.6	3.0	0.08	0.97
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	2.5	1.1	0.3	64.8	146.2	0.9	1.1	0.08	0.97
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF	5.0	1.9	2.9	12.2	1.0	2.2	1.9	0.00	0.95
2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF	30.6	35.4	21.8	48.3	3.8	24.1	35.4	0.00	0.96
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	7.3	2.3	6.0	114.3	158.6	1.7	2.3	0.09	0.87
1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF	3.2	1.9	1.1	82.3	187.0	1.6	1.9	0.34	0.99
OCDF	140.2	18.1	1.5	116.0	76.9	9.6	18.1	0.04	0.95

【出典：参考文献 10), 11) 及び 12)】

### 食物パラメータ

果に基づいて、表-4 に示す値を適用した。

日本人の食物摂取量には、国民栄養調査結

表-4 食物摂取量

食 物	摂取量, g/day
肉類	120
乳製品	134
魚介類	97
穀物・野菜	822
油脂	17

【出典：参考文献 8)】

### 3. 体内動態の推定

構築した定常状態モデルを用いて、食品経路で摂取した PCDDs と PCDFs の 2, 3, 7, 8 位に塩素置換した 17 同族体の体内動態（組織・器官中濃度と各組織・器官への分布比）を推定した。食品経路によるこれらの同族体の摂取量には、厚生省の食品からのダイオキシン類の一日摂取量調査結果<sup>14)</sup>を使用した。モデルによる体内動態推定結果は、既報の日本人の体内組織・器官中濃度測定値

<sup>15, 16)</sup>と比較した。測定値が ND（検出されない）と記載されている場合は、検出限界値の 1/2 値と比較した。

さらに、17 同族体の体内動態の差異を見るため、各同族体について、定常状態時においてダイオキシン類の摂取がなくなった場合の各組織・器官中濃度の減衰傾向を計算した。非定常状態の動態を評価するために構築した PB-PK モデルは、Runge-Kutta-Gill 法で濃度の時間変化を計算する。

C. 研究結果

1. 定常状態時の組織・器官中濃度と分布比

①2, 3, 7, 8-TCDD

PB-PK モデルで推定された、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び腎臓中の 2, 3, 7, 8-TCDD の濃度と既報の測定結果の比較を図-2 に示す。推

定された各組織・器官中の濃度は、測定値とよく一致した。さらに、定常状態時の組織・器官中の 2, 3, 7, 8-TCDD の質量分布比は、脂肪 85.5%、筋肉 13.3%、肝臓 0.5%と計算された。

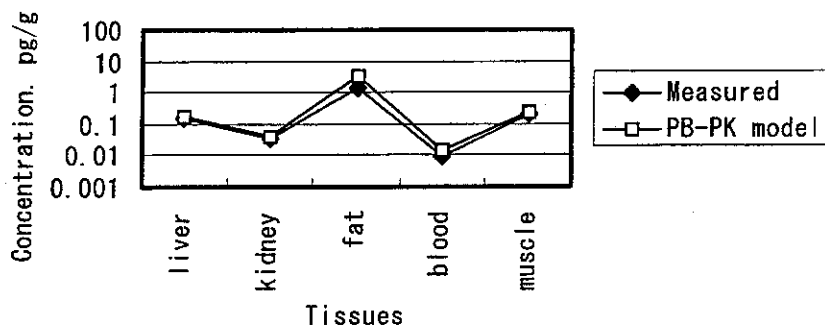


図-2 2, 3, 7, 8-TCDD の組織・器官中濃度の比較

②1, 2, 3, 7, 8-PeCDD

PB-PK モデルで推定された、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び腎臓中の 1, 2, 3, 7, 8-PeCDD の濃度と既報の測定結果の比較を図-3 に示す。推定された各組織・器官中濃度のうち、脂

肪中濃度はよく一致し、他の各組織・器官でも推定値と測定値の差は1桁以内に収まった。さらに、定常状態時の組織・器官中の 1, 2, 3, 7, 8-PeCDD の質量分布比は、脂肪 93.1%、筋肉 6.1%、肝臓 0.4%と計算された。

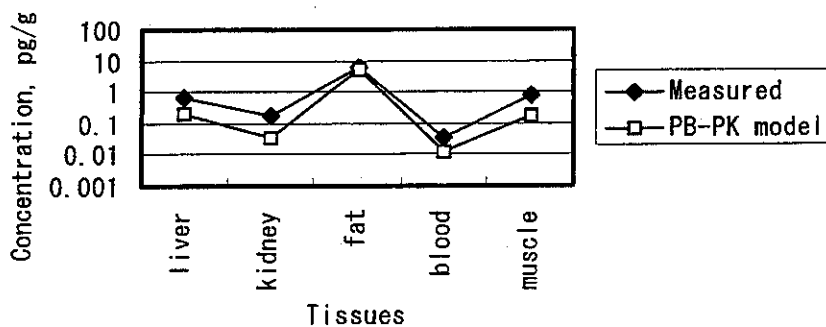


図-3 1, 2, 3, 7, 8-PeCDD の組織・器官中濃度の比較

③1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD

PB-PK モデルで推定された、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び腎臓中の 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD の濃度と既報の測定結果の比較を図-4 に示す。推定された各組織・器官中の濃度は、測

定値とよく一致した。さらに、定常状態時の組織・器官中の 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD の質量分布比は、脂肪 88.1%、筋肉 8.5%、肝臓 2.5%と計算された。