

図-4 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD の組織・器官中濃度の比較

④1, 2, 3, 6, 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, 6, 7, 8-HxCDD の濃度と既報の測定結果の比較を図-5に示す。肝臓と脂肪中濃度は測定値とよく一致し、

腎臓、血液及び筋肉中濃度推定値と測定値の差も1桁以内であった。さらに、定常状態時の組織・器官中の 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD の質量分布比は、脂肪 89.4%、筋肉 8.8%、肝臓 1.4%と計算された。

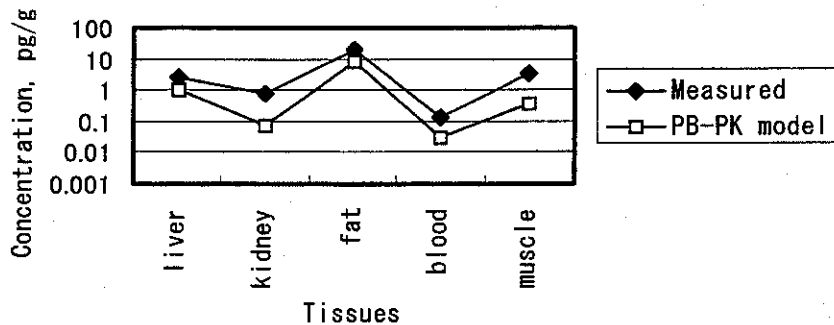


図-5 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD の組織・器官中濃度の比較

⑤1, 2, 3, 7, 8, 9-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, 7, 8, 9-HxCDD の濃度と既報の測定結果の比較を図-6に示す。推定された各組織・器官中の濃度は、血中を除き測定値とよく一致した。血中濃度に

関しては、推定値は実測値の 1/14 程度であった。さらに、定常状態時の組織・器官中の 1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD の質量分布比は、脂肪 87.6%、筋肉 10.4%、肝臓 1.7%と計算された。

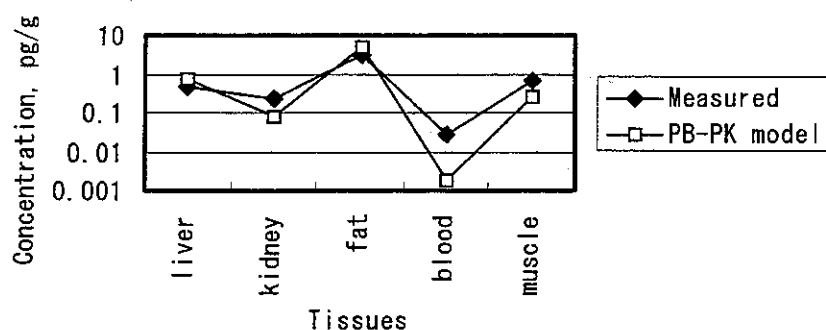


図-6 1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD の組織・器官中濃度の比較

⑥1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD

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, 6, 7, 8-HpCDDの濃度と既報の測定結果の比較を図-7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, 6, 7, 8-HpCDDの質量分布比は、脂肪81.3%, 筋肉9.8%, 肝臓7.9%と計算された。

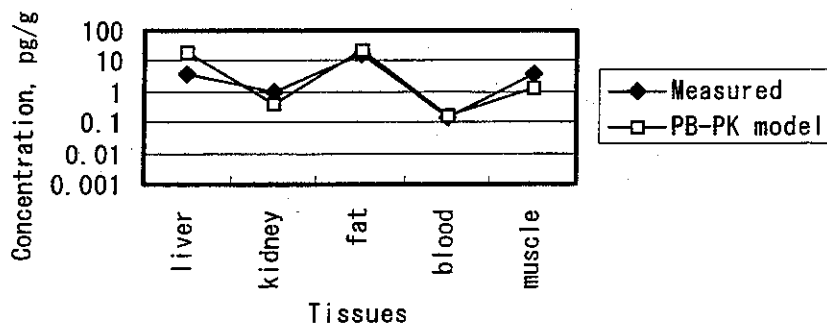


図-7 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD の組織・器官中濃度の比較

⑦OCDD

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OCDDの濃度と既報の測定結果の比較を図-8に示す。肝臓、脂肪、血液中の濃度は、推定値は測定値とよく一致

したが、腎臓と筋肉中では、推定値は測定値のそれぞれ1/14, 1/13にとどまった。さらに、定常状態時の組織・器官中の1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDDの質量分布比は、脂肪87.8%, 筋肉5.0%, 肝臓6.7%と計算された。

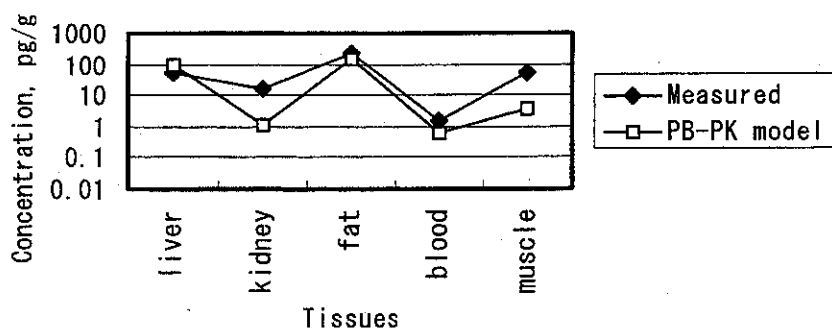


図-8 OCDD の組織・器官中濃度の比較

⑧2, 3, 7, 8-TCDF

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-TCDF の濃度と既報の測定結果の比較を図-9 に示す。推定された各組織・器官中の濃度は、測定値に比べて 6~40 倍高い値であった。さらに、定常状態時の組織・器官中の 2, 3, 7, 8-TCDF の質量分布比は、脂肪 73.9%、筋肉 21.7%、肝臓 3.2%と計算された。

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-PCDF の濃度と既報の測定結果の比較を図-10 に示す。推定された各組織・器官中の濃度は、測定値に比べて 10~40 倍高い値であった。さらに、定常状態時の組織・器官中の 1, 2, 3, 7, 8-PCDF の質量分布比は、脂肪 61.9%、筋肉 27.1%、肝臓 7.2%と計算された。

⑨1, 2, 3, 7, 8-PCDF

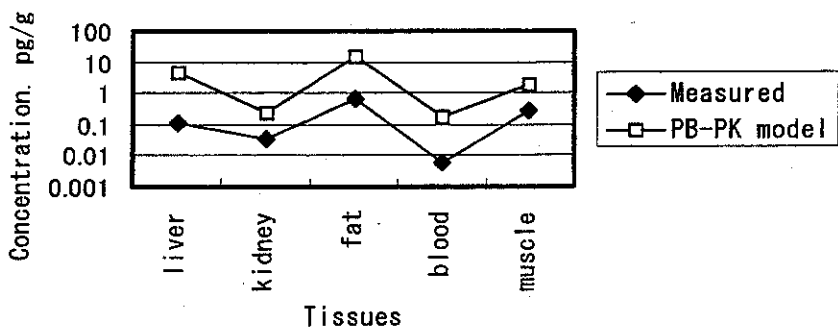


図-9 2, 3, 7, 8-TCDF の組織・器官中濃度の比較

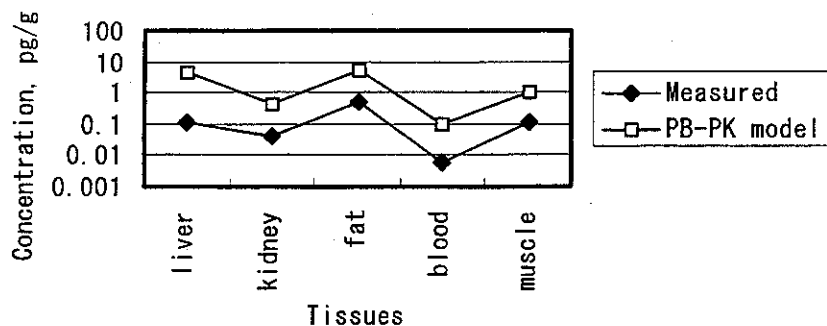


図-10 1, 2, 3, 7, 8-PCDF の組織・器官中濃度の比較

⑩2, 3, 4, 7, 8-PCDF

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, 4, 7, 8-PCDF の濃度と既報の測定結果の比較を図-11 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, 4, 7, 8-PCDF の質量分布比は、脂肪 86.2%、筋肉 8.5%、肝臓 4.5%と計算された。

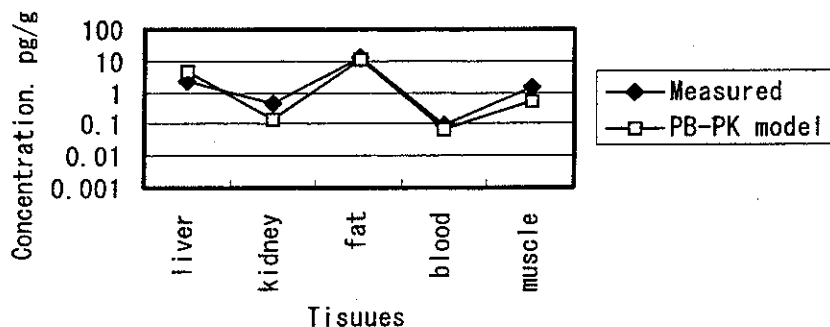


図-11 2, 3, 4, 7, 8-PCDF の組織・器官中濃度の比較

⑪1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF

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-HxCDF の濃度と既報の測定結果の比較を図-12 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-HxCDF の質量分布比は、脂肪 74.1%、筋肉 8.1%、肝臓 16.5%と計算された。

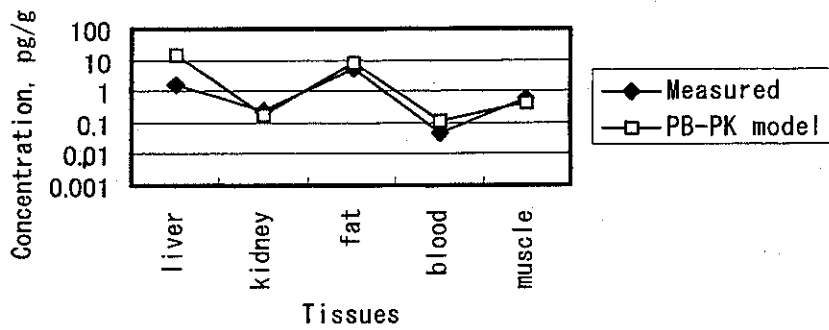


図-12 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF の組織・器官中濃度の比較

⑫1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF

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, 6, 7, 8-HxCDF の濃度と既報の測定結果の比較を図-13 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, 6, 7, 8-HxCDF の質量分布比は、脂肪 72.4%、筋肉 6.2%、肝臓 20.5% と計算された。

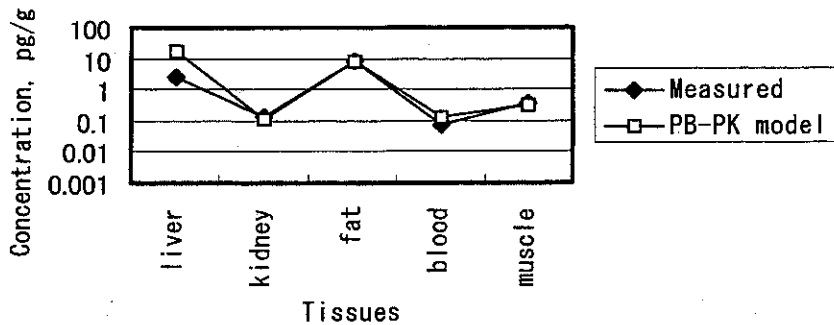


図-13 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF の組織・器官中濃度の比較

⑬1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF

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, 9-HxCDF の濃度と既報の測定結果の比較を図-14 に示す。推定された各組織・器官中の濃度は、測定値に比べて 7~40 倍高い値であった。さらに、定常状態時の組織・器官中の 1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF の質量分布比は、脂肪 49.2%、筋肉 44.3%、血液 1.8% と計算された。

⑭2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF

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, 4, 6, 7, 8-HxCDF の濃度と既報の測定結果の比較を図-15 に示す。肝臓、脂肪及び血液中濃度推定値は測定値とほぼ一致したが、筋肉及び腎臓中濃度推定値は測定値に比べて約 60 倍高い値であった。さらに、定常状態時の組織・器官中の 2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF の質量分布比は、脂肪 37.2%、筋肉 52.2%、高血流組織 6.0% と計算された。

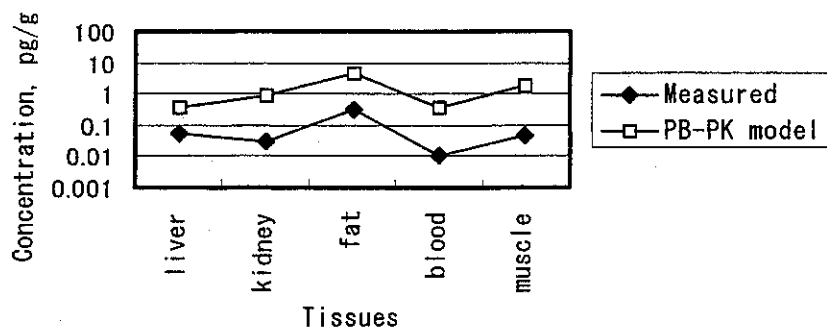


図-14 1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF の組織・器官中濃度の比較

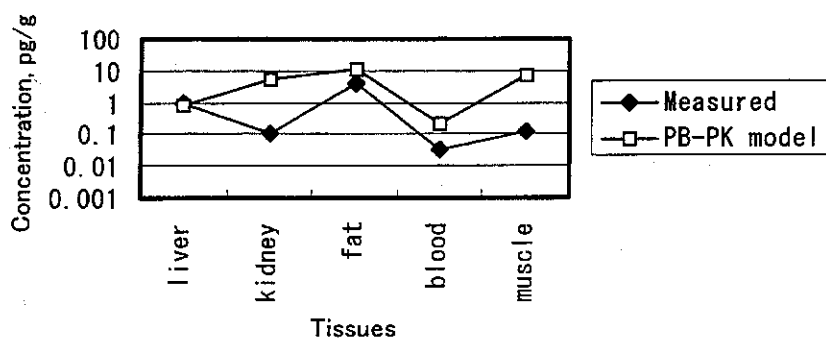


図-15 2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF の組織・器官中濃度の比較

⑮1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF

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, 6, 7, 8-HpCDFの濃度と既報の測定結果の比較を図-16に示す。筋肉、脂肪、血液及び肝臓中濃度推定値は測定値に比べ3~4倍高く、肝臓中濃度推定

値は測定値に比べて16倍高い値であった。さらに、定常状態時の組織・器官中の1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDFの質量分布比は、脂肪74.8%、筋肉10.6%、肝臓13.1%と計算された。

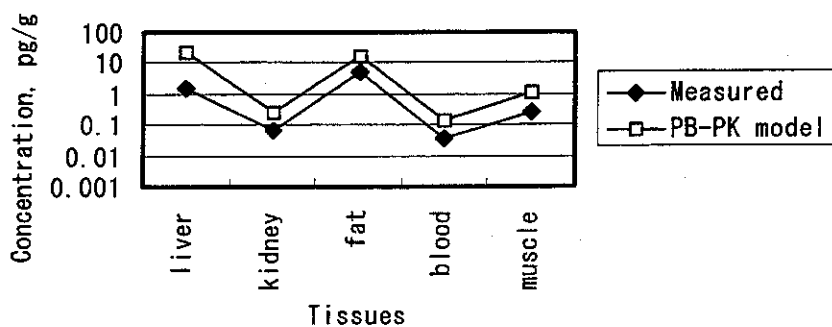


図-16 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF の組織・器官中濃度の比較

⑩1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF

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, 9-HpCDF の濃度と既報の測定結果の比較を図-17 に示す。脂肪、血液、肝臓及び腎臓中濃度推定値は測定値よりも若干高く (4~10 倍)、筋肉及

び肝臓中濃度推定値は測定値に比べて、それぞれ約 20 及び 30 倍高かった。さらに、定常状態時の組織・器官中の 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF の質量分布比は、脂肪 72.3%、筋肉 6.1%、肝臓 20.6%と計算された。

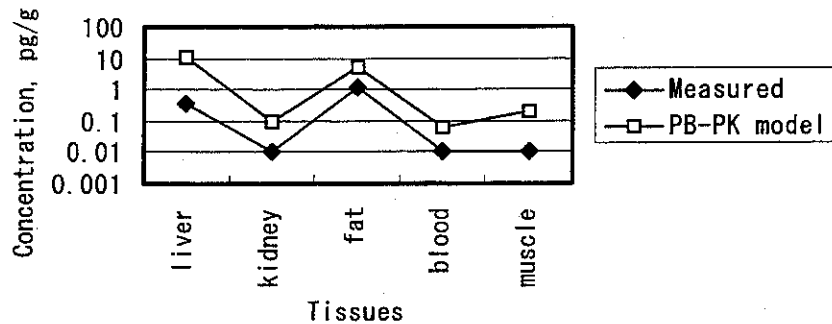


図-17 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF の組織・器官中濃度の比較

⑪OCDF

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 OCDF の濃度と既報の測定結果の比較を図-18 に示す。各組織・器

官中濃度推定値は測定値よりも、5~50 倍高い値であった。さらに、定常状態時の組織・器官中の OCDF の質量分布比は、脂肪 26.3%、筋肉 70.3%、肝臓 2.2%と計算された。

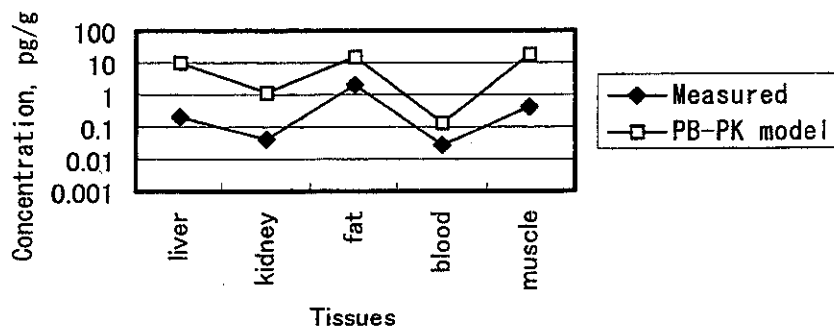


図-18 OCDF の組織・器官中濃度の比較

上記の筋肉、脂肪、血液、肝臓及び腎臓中の 17 同族体濃度について、組織・器官毎に測定値と推定値の線型の相関性を検定した。検定に際しては、同族体毎に濃度レベルが大きく異なるため、濃度の対数値を用いた。以下

に組織・器官毎に検定結果を示す。

①筋肉

筋肉中の 17 同族体濃度推定値と測定値の比較を図-19 に示す。

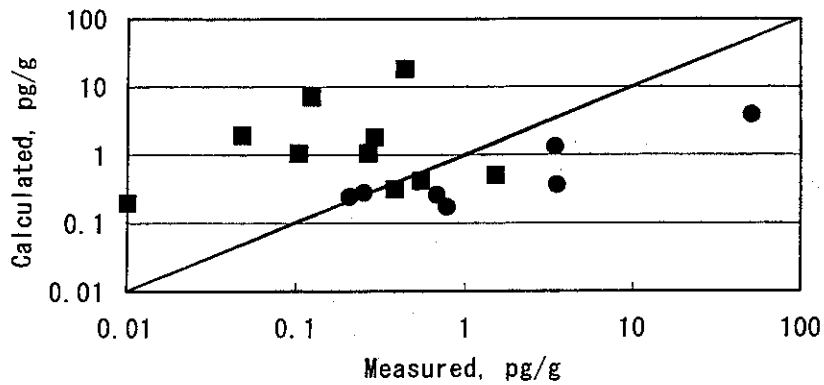


図-19 筋肉中同族体濃度の比較

● : PCDDs 同族体, ■ : PCDFs 同族体

図から明らかなように、PCDFs 同族体の濃度を過大に推定するため、測定濃度と推定濃度の相関係数は 0.15 であり、Student の t 検定の結果、両濃度には有意な ($p=0.05$) 相関はないと判断された。また、相関式の傾きと

切片はそれぞれ、0.11 と -0.05 であった。

②脂肪

脂肪中の 17 同族体濃度推定値と測定値の比較を図-20 に示す。

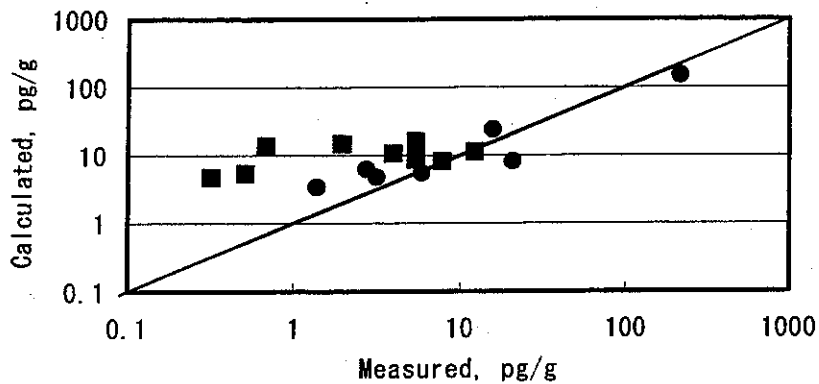


図-20 脂肪中同族体濃度の比較

● : PCDDs 同族体, ■ : PCDFs 同族体

測定濃度と推定濃度の相関係数は 0.83 であり、Student の t 検定の結果、両濃度には有意な ($p=0.05$) 相関があると判断された。さらに、相関式の傾きと切片はそれぞれ、0.92 と 0.33 であり、有意水準 5% で傾き及び切片

はそれぞれ 1 と 0 と見なせた。

③血液

血液中の 17 同族体濃度推定値と測定値の比較を図-21 に示す。

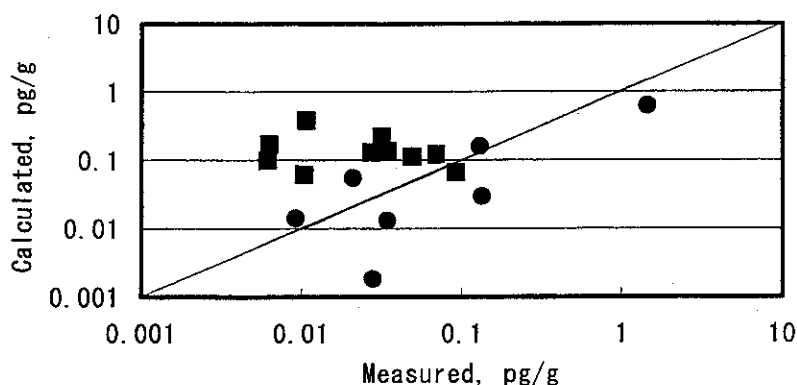


図-21 血液中同族体濃度の比較

● : PCDDs 同族体, ■ : PCDFs 同族体

図から明らかなように、PCDFs 同族体の濃度を過大に推定するため、測定濃度と推定濃度の相関係数は 0.25 であり、Student の t 検定の結果、両濃度には有意な ($p=0.05$) 相関はないと判断された。また、相関式の傾きと

切片はそれぞれ、0.25 と -0.75 であった。

④肝臓

肝臓中の 17 同族体濃度推定値と測定値の比較を図-22 に示す。

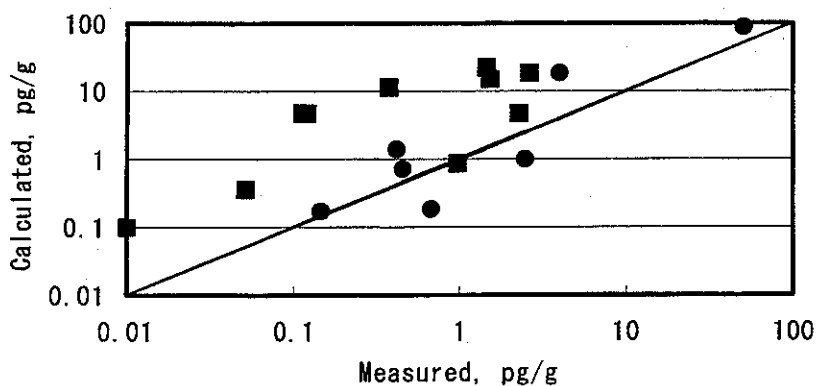


図-22 肝臓中同族体濃度の比較

● : PCDDs 同族体, ■ : PCDFs 同族体

推定濃度と測定濃度の相関係数は 0.71 であり、Student の t 検定の結果、両濃度には有意な ($p=0.05$) 相関があると判断された。さらに、相関式の傾きと切片はそれぞれ 0.72 と 0.57 であり、有意水準 5% で傾きは 1 と見なせたが、PCDFs 同族体の濃度を過大推定して

いるため、切片は 0 と見なせなかった。

⑤腎臓

腎臓中の 17 同族体濃度推定値と測定値の比較を図-23 に示す。

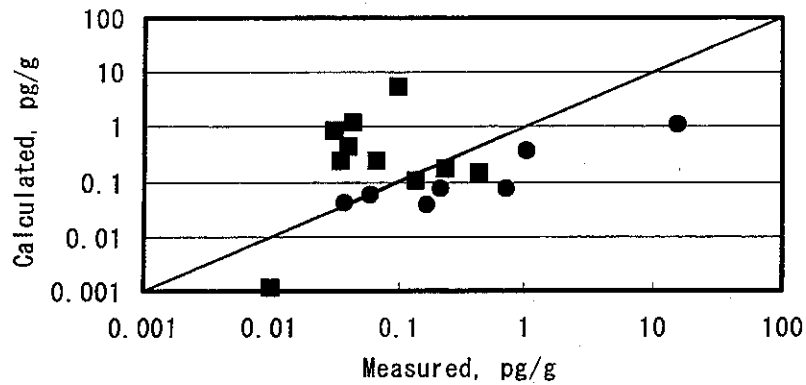


図-23 腎臓中同族体濃度の比較

● : PCDDs 同族体, ■ : PCDFs 同族体

図から明らかなように、PCDFs 同族体の濃度を過大に推定するため、測定濃度と推定濃度の相関係数は 0.31 であり、Student の t 検定の結果、両濃度には有意な ($p=0.05$) 相関はないと判断された。また、相関式の傾きと切片はそれぞれ、0.33 と -0.47 であった。

2. 非定常状態時の濃度減衰

①2, 3, 7, 8-TCDD

定常状態時からの、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び皮膚中の 2, 3, 7, 8-TCDD 濃度の減衰を図-24 に示す。各組織・器官中濃度は時間に対してほぼ 1 次で減衰する。線型最小二乗法で求めた濃度の減衰速度定数から、定常状態時の 1/2 の濃度になるには 4.9 年を要すると推定された。

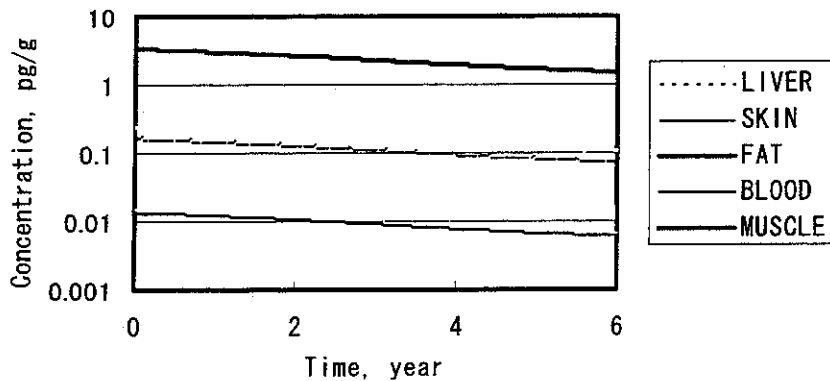


図-24 2, 3, 7, 8-TCDD の組織・器官中濃度の減衰

②1, 2, 3, 7, 8-PeCDD

定常状態時からの、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び皮膚中の 1, 2, 3, 7, 8-PeCDD 濃度の減衰を図-25 に示す。各組織・器官中濃度は時間

に対してほぼ 1 次で減衰する。線型最小二乗法で求めた濃度の減衰速度定数から、定常状態時の 1/2 の濃度になるには 5.2 年を要すると推定された。

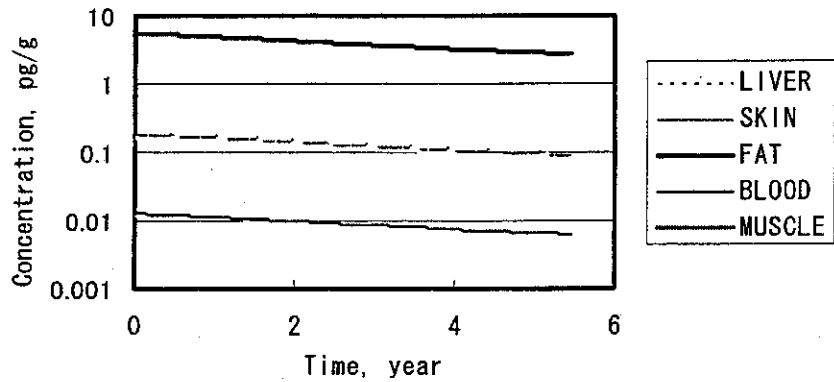


図-25 1, 2, 3, 7, 8-PeCDD の組織・器官中濃度の減衰

③1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD

定常状態時からの、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び皮膚中の 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD 濃度の減衰を図-26 に示す。各組織・器官中濃度は時

間に対してほぼ 1 次で減衰する。線型最小二乗法で求めた濃度の減衰速度定数から、定常状態時の 1/2 の濃度になるには 4.1 年を要すると推定された。

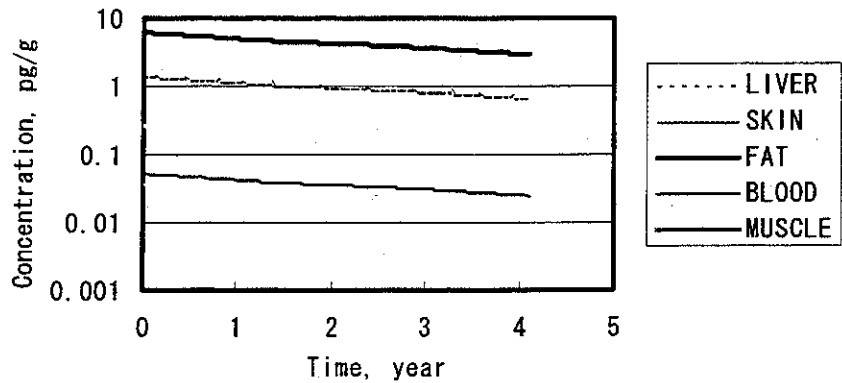


図-26 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD の組織・器官中濃度の減衰

④1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD

定常状態時からの、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び皮膚中の 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD 濃度の減衰を図-27 に示す。各組織・器官中濃度は時間に対してほぼ 1 次で減衰する。線型最小二乗法で求めた濃度の減衰速度定数から、定常状態時の 1/2 の濃度になるには 5.5 年を要すると推定された。

⑤1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD

定常状態時からの、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び皮膚中の 1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD 濃度の減衰を図-28 に示す。各組織・器官中濃度は時間に対してほぼ 1 次で減衰する。線型最小二乗法で求めた濃度の減衰速度定数から、定常状態時の 1/2 の濃度になるには 6.2 年を要すると推定された。

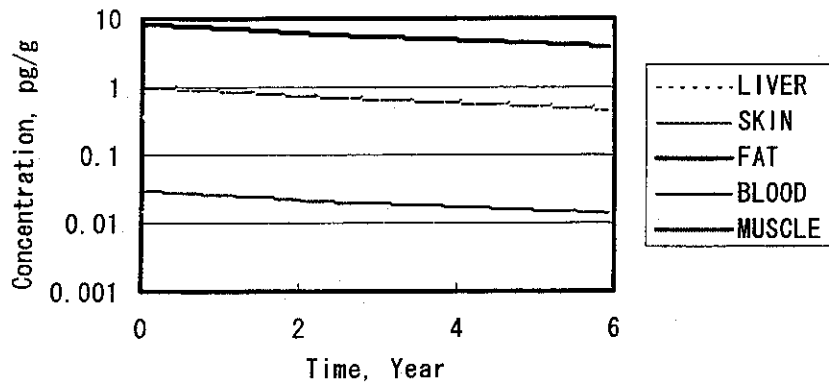


図-27 1,2,3,6,7,8-HxCDD の組織・器官中濃度の減衰

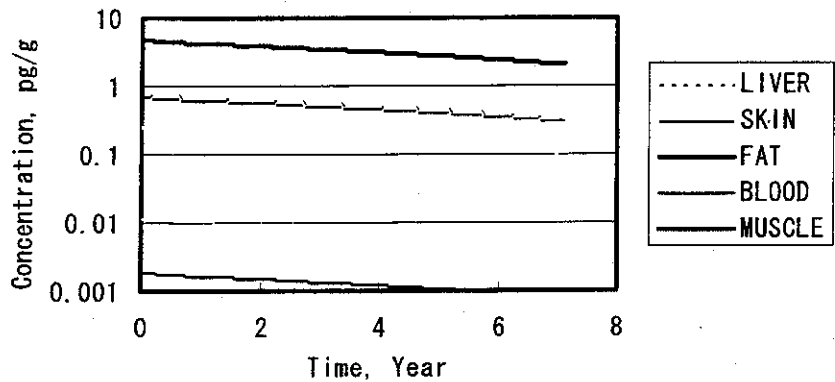


図-28 1,2,3,7,8,9-HxCDD の組織・器官中濃度の減衰

⑥1,2,3,4,6,7,8-HpCDD

定常状態時からの、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び皮膚中の1,2,3,4,6,7,8-HpCDD濃度の減衰を図-29に示す。各組織・器官中濃度は

時間に対してほぼ1次で減衰する。線型最小二乗法で求めた濃度の減衰速度定数から、定常状態時の1/2の濃度になるには4.2年を要すると推定された。

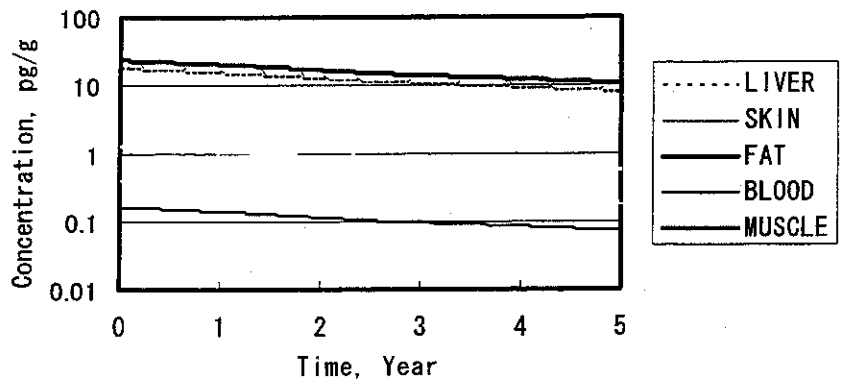


図-29 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD の組織・器官中濃度の減衰

⑦OCDD

定常状態時からの、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び皮膚中の OCDD 濃度の減衰を図-30 に示す。各組織・器官中濃度は時間に対してほ

ぼ1次で減衰する。線型最小二乗法で求めた濃度の減衰速度定数から、定常状態時の 1/2 の濃度になるには 4.1 年を要すると推定された。

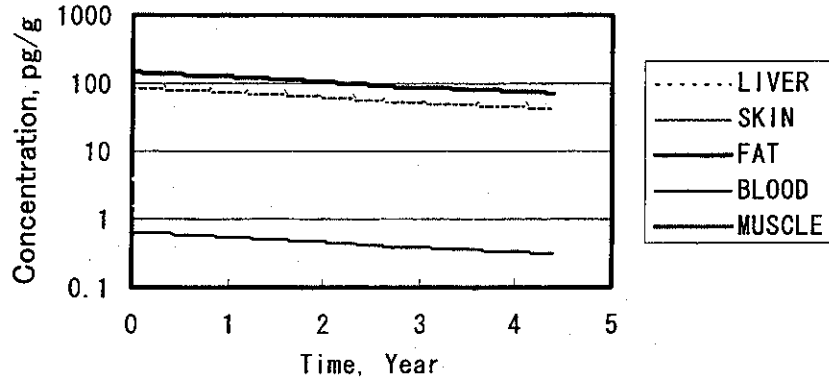


図-30 OCDD の組織・器官中濃度の減衰

⑧2, 3, 7, 8-TCDF

定常状態時からの、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び皮膚中の 2, 3, 7, 8-TCDF 濃度の減衰を図-31 に示す。各組織・器官中濃度は時間に対

してほぼ1次で減衰する。線型最小二乗法で求めた濃度の減衰速度定数から、定常状態時の 1/2 の濃度になるには 4.1 年を要すると推定された。

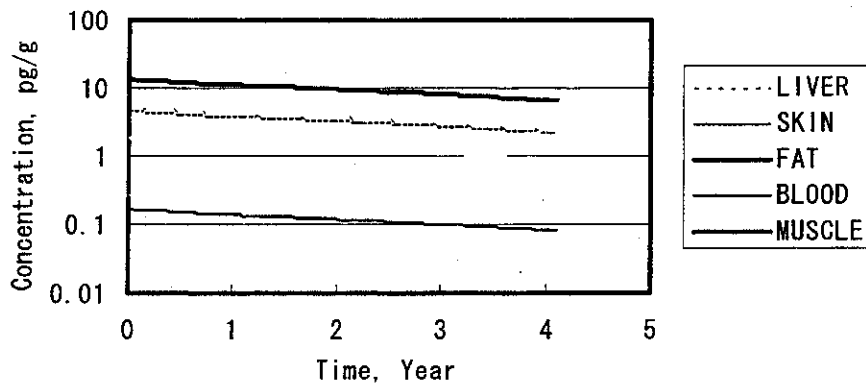


図-31 2, 3, 7, 8-TCDF の組織・器官中濃度の減衰

⑨1, 2, 3, 7, 8-PCDF

定常状態時からの、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び皮膚中の 1, 2, 3, 7, 8-PCDF 濃度の減衰を図-32 に示す。各組織・器官中濃度は時間に

対してほぼ1次で減衰する。線型最小二乗法で求めた濃度の減衰速度定数から、定常状態時の 1/2 の濃度になるには 3.0 年を要すると推定された。

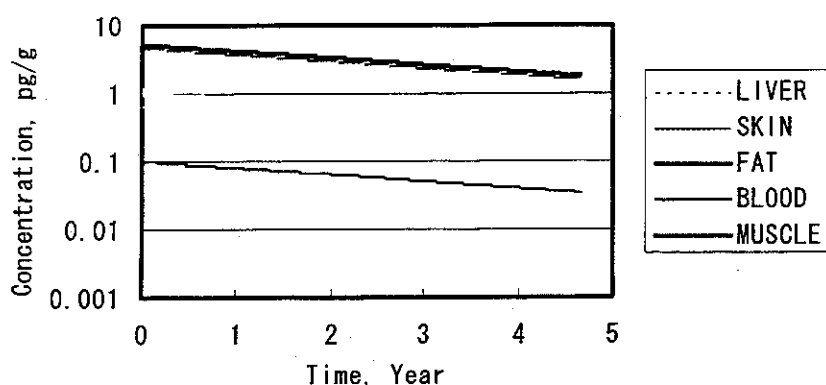


図-32 1, 2, 3, 7, 8-PCDF の組織・器官中濃度の減衰

⑩2, 3, 4, 7, 8-PCDF

定常状態時からの、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び皮膚中の2, 3, 4, 7, 8-PCDF濃度の減衰を図-33に示す。各組織・器官中濃度は時間に

対してほぼ1次で減衰する。線型最小二乗法で求めた濃度の減衰速度定数から、定常状態時の1/2の濃度になるには5.2年を要すると推定された。

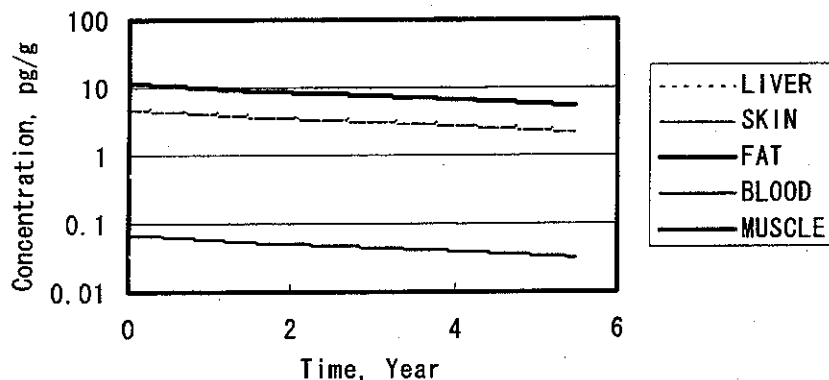


図-33 2, 3, 4, 7, 8-PCDF の組織・器官中濃度の減衰

⑪1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF

定常状態時からの、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び皮膚中の1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF濃度の減衰を図-34に示す。各組織・器官中濃度は時間に対してほぼ1次で減衰する。線型最小二乗法で求めた濃度の減衰速度定数から、定常状態時の1/2の濃度になるには3.7年を要すると推定された。

⑫1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF

定常状態時からの、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び皮膚中の1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF濃度の減衰を図-35に示す。各組織・器官中濃度は時間に対してほぼ1次で減衰する。線型最小二乗法で求めた濃度の減衰速度定数から、定常状態時の1/2の濃度になるには2.3年を要すると推定された。

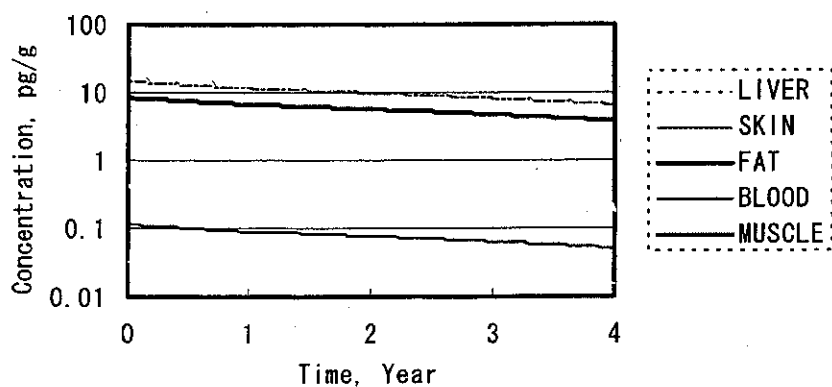


図-34 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF の組織・器官中濃度の減衰

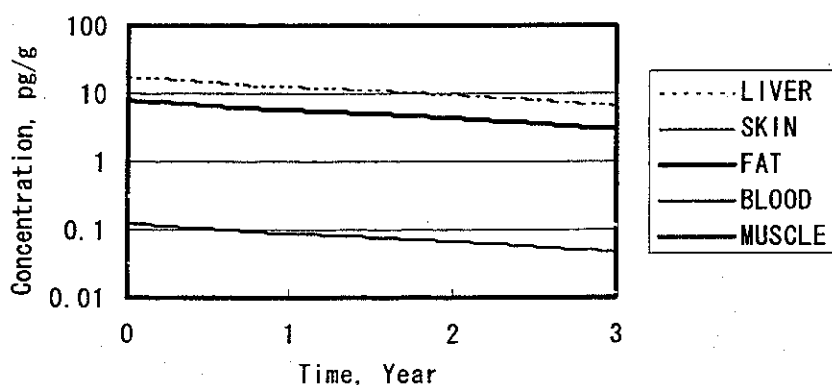


図-35 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF の組織・器官中濃度の減衰

⑬1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF

定常状態時からの、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び皮膚中の 1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF 濃度の減衰を図-36 に示す。各組織・器官中濃度は時

間に対してほぼ 1 次で減衰する。線型最小二乗法で求めた濃度の減衰速度定数から、定常状態時の 1/2 の濃度になるには 1.1 年を要すると推定された。

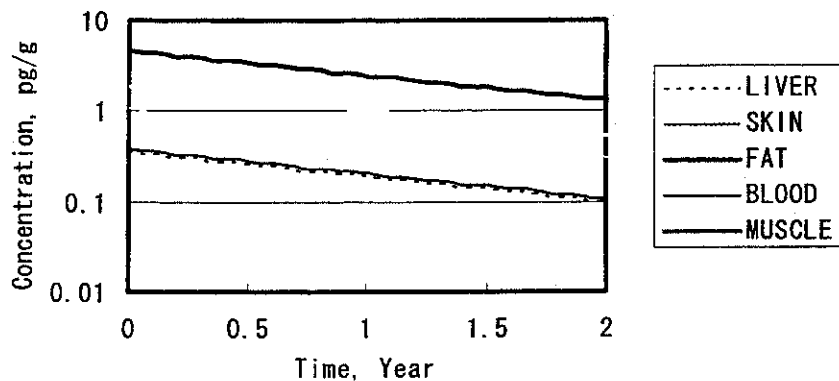


図-36 1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF の組織・器官中濃度の減衰

⑭2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF

定常状態時からの、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び皮膚中の 2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF 濃度の減衰を図-37 に示す。各組織・器官中濃度は時

間に対してほぼ 1 次で減衰する。線型最小二乗法で求めた濃度の減衰速度定数から、定常状態時の 1/2 の濃度になるには 4.7 年を要すると推定された。

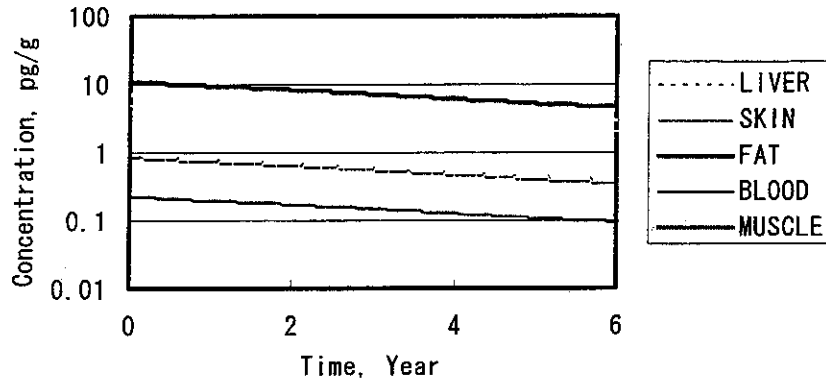


図-37 2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF の組織・器官中濃度の減衰

⑮1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF

定常状態時からの、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び皮膚中の 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF 濃度の減衰を図-38 に示す。各組織・器官中濃度は

時間に対してほぼ 1 次で減衰する。線型最小二乗法で求めた濃度の減衰速度定数から、定常状態時の 1/2 の濃度になるには 4.5 年を要すると推定された。

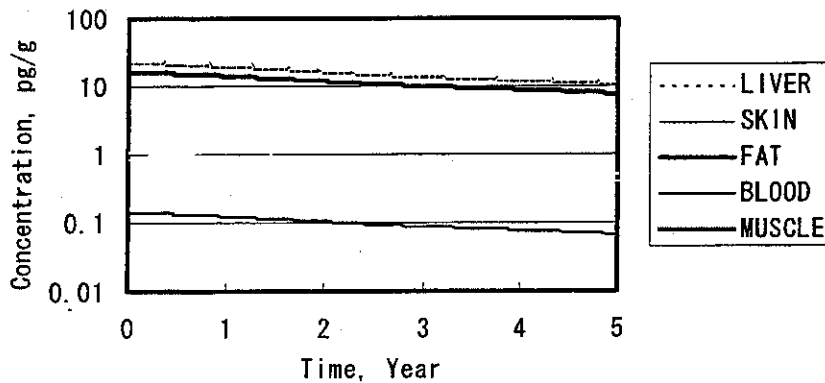


図-38 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF の組織・器官中濃度の減衰

⑯1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF

定常状態時からの、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び皮膚中の 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF 濃度の減衰を図-39 に示す。各組織・器官中濃度は

時間に対してほぼ 1 次で減衰する。線型最小二乗法で求めた濃度の減衰速度定数から、定常状態時の 1/2 の濃度になるには 3.4 年を要すると推定された。

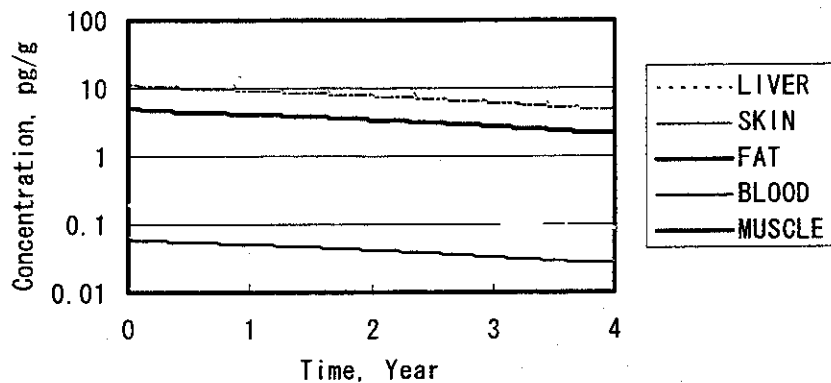


図-39 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF の組織・器官中濃度の減衰

⑭OCDF

定常状態時からの、筋肉、脂肪、血液、肝臓及び皮膚中の OCDF 濃度の減衰を図-40 に示す。各組織・器官中濃度は時間に対してほ

ぼ1次で減衰する。線型最小二乗法で求めた濃度の減衰速度定数から、定常状態時の 1/2 の濃度になるには 11.1 年を要すると推定された。

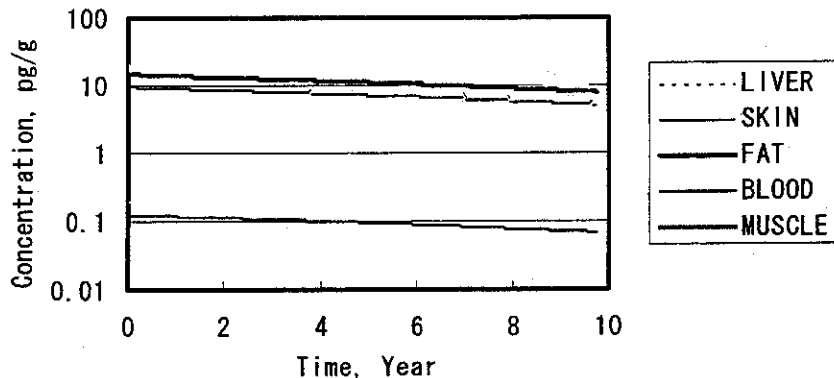


図-40 OCDF の組織・器官中濃度の減衰

D. 考察

食品からのダイオキシン類の摂取量に平均値を使用し、組織・器官/血液 分配係数の推定と PB-PK モデルによる推定結果に数少ない既報データを用い、さらに、体重、組織・器官容積等の生理学パラメータの変動性も考慮しなかったことを考えると、構築した PB-PK モデルは、ほぼ妥当な推定を行ったと判断できる。

しかし、上記の結果から明らかのように、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、2, 3, 4, 7, 8-PCDF, 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF, 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF 及び 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8- HpCDF を除く PCDFs 同族体の組織・器官中濃度は測定値に比べて、かなり過大に推定された。このため、脂肪組織と肝臓を除く組織・器官中での同族体濃度推定値と測定値間に有意な相関性が認められない検定結果となった。

組織・器官中濃度が過大に推定された 2,3,7,8-TCDF , 1,2,3,7,8-PCDF , 1,2,3,7,8,9-HxCDF , 2,3,4,6,7,8-HxCDF , 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF 及び OCDF の 6 同族体では、2,3,4,6,7,8-HxCDF を除いて、各組織・器官中推定濃度の相対比は測定値とかなり一致している。定常状態時では、血中の PCDDs 及び PCDFs 同族体のフガシチーは筋肉、高血流組織、皮膚及び脂肪組織中のフガシチーと等しくなるため、これらの各組織・器官中の同族体濃度は血中のフガシチー容量 (Z_{blood}) により決定されることになる。このフガシチー容量は式(13)で、ヘンリー則定数 ($HENRY$) と 1-オクタノール/水 分配係数 (Kow) をもとに計算される。表-2 に示すように、PCDDs 同族体では、置換塩素数の増加とともに、 $HENRY$ と Kow も増加する傾向があるが、PCDFs 同族体では、 $HENRY$ に 1,2,3,7,8-PCDF や 1,2,3,7,8,9-HxCDF のように同じ味塩素数の同族体に比べてかなり高い値が見られる。したがって、PCDFs 同族体の基礎的な物性値 (水溶解度、蒸気圧、 $HENRY$ 及び Kow) については、採用した数値の確実性について再検討する必要があるであろう。

さらに、ヒトにおいては、ラット、マウスのようなげっ歯類動物体内での動態とは異なり、肝臓中でのダイオキシン類の蛋白質への結合が弱いとされており、本研究で構築した PB-PK モデルにおいても、肝臓及び血液中の溶存態と結合態は区別せず、全て溶存態として取り扱っているにも係わらず、既報データに基づいて設定したいくつかの PCDFs 同族体の肝臓/血液 分配係数が脂肪/血液 分

配係数よりも高くなったため、測定濃度と比べても、肝臓中濃度を過大に推定している。

以上の考察から、今後、構築した PB-PK モデルによる人体内での PCDDs と PCDFs 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。

構築した PB-PK モデルにより推定された定常状態時の濃度の 1/2 になるのに要する時間を、既報の体内半減期と比較した結果を表-5 に示す。既報の体内半減期にはかなりバラツキがあるが、本研究で推定された PCDDs 及び PCDFs 同族体濃度の半減期は、2,3,7,8-TCDF と 1,2,3,7,8-PeCDF 及び OCDF を除いてほぼ既報値と同レベルであると考えられる。

Liem らの体内半減期は各同族体毎の食品經由の平均一日摂取量と母乳中濃度から one-compartment model で推定された値であり、摂取量と被験者の体重と脂肪含有率の変動性の影響を受ける。一方、本研究での半減期は、生理学的なデータに基づく体内動態シミュレーションにより定常状態時からの濃度減衰から推定されている。このような体内半減期推定方法の違いを考えれば、定常状態時の組織・器官中濃度が過大に推定された PCDFs 同族体を除く PCDDs と PCDFs 同族体の半減期をほぼ妥当に推定したと考えられる。

表-5 PCDDs 及び PCDFs の 17 同族体の体内半減期

同族体	体内半減期, 年			
	本研究	Liemら	Flesch-Janys ら	Van den Berg ら
2, 3, 7, 8-TCDD	4.1	6.2	7.2	5.8/7.1
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	5.2	8.6	15.7	—
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	4.1	19	8.4	—
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	5.5	>70	13.1	3.5
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	6.2	8.5	4.9	—
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	4.2	6.6	3.7	3.2
OCDD	4.1	5.6	6.7	5.7
2, 3, 7, 8-TCDF	(4.1)	0.4	—	—
1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	(3.0)	0.9	—	—
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	5.2	9.9	19.6	4.7
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	3.7	5.7	6.2	2.9
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	2.3	6.2	6.0	3.5
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF	(1.1)	—	—	—
2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF	(4.7)	2.4	5.8	—
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	4.5	2.6	3.0	6.5
1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF	(3.4)	—	3.2	—
OCDF	(11.1)	<0.2	—	1.8

【出典：参考文献 13), 17) 及び 18)】

PCDFs の括弧内の値は、定常状態時の濃度が過大に推定されているため参考値である

E. 結論

構築したモデルは下記の改良を加えることで、より精緻にダイオキシン類同族体の人体内での動態を推定できると考えられ、リスク評価において、既知の摂取量からの体内負荷量や組織・器官中濃度の推定、さらには測定された組織・器官中濃度から逆に摂取量を推定する際に有用な手法となりうると考えられる。

- ①物性値、分配係数の再度検討
- ②キャリブレーションによる最適化
- ③生理学パラメータ等の変動性の考慮
- ④拡散移行過程の分子量依存性の考慮

参考文献

- 1) 中央環境審議会環境保健部会, 生活環境審議会, 食品衛生調査会 (1999): ダイオキシンの耐容一日摂取量 (TDI) について
- 2) Leung, H.W., R.H. Ku, D.J. Paustenbach, and M.E. Andersen, (1988): A

Physiologically Based Pharmacokinetic Model for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in C57BL/6J and DBA/2J Mice. *Toxicology Letters* 42 15-28.

- 3) Leung, H.W., D.J. Paustenbach, F.J. Murray, and M.E. Andersen, (1990): A Physiological Pharmacokinetic Description and Enzyme-Inducing Properties of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in the Rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 103 399-410.
- 4) Kissel, J.C. and G.M. Robarge (1988): Assessing the Elimination of 2,3,7,8-TCDD from Humans with a Physiologically-Based Pharmacokinetic Model. *Chemosphere* 17 2017-2027.
- 5) Lawrence, G.S. and F.A.P.C. Gobas (1997): A Pharmacokinetic Analysis of Interspecies Extrapolation in Dioxin Risk Assessment. *Chemosphere* 35 427-452.
- 6) Paterson, S. and D. Mackay (1987): A Steady-State Fugacity-Based Pharmacokinetic Model with Simultaneous Multiple Exposure Routes. *Environ.*

- Toxicol. Chem.* 6 395-408.
- 7) Mackay, D. et al. (1992): *Illustrated Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals Vol. II*. Lewis Publishers Inc.
- 8) Govers HAJ and Krop HB (1998): Partition constants of chlorinated dibenzofurans and dibenzo-p-dioxins. *Chemosphere* 37 2139-2152
- 9) 厚生省 (1998): 平成8年度国民栄養調査成績, 平成10年9月
- 10) Iida T, Hirakawa H, Matsueda T, Nagayama J, Nagata T (1999): Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and related compounds: correlations of levels in human tissues and in blood. *Chemosphere* 38 2767-2774.
- 11) Iida T, Hirakawa H, Matsueda T, Takenaka S, Yu-ML, Guo YLL (1999): Recent trend of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and their related compounds in the blood and sebum of Yusho and Yu-Cheng patients. *Chemosphere* 38 981-993.
- 12) Kahn, P. C., Gochfeld, M., Nygren, M., Hansson, M., Rappe, C., Velez, H., Ghent-Guenther, T., and Wilson, W. P. (1985): Dioxins and dibenzofurans in blood and adipose tissue of agent orange-exposed Vietnam veterans and matched controls. *JAMA* 259 1661-1667.
- 13) Liem, A. K. D. and R. M. C. Theelen (1997): Dioxins: Chemical Analysis, Exposure and Risk Assessment. RIVM, The Netherlands.
- 14) 厚生省 (1999): 平成10年度食品からのダイオキシンの一日摂取量調査 (トータルダイエツトスタディ) について, 平成11年9月
- 15) 環境庁 (2000): 人のダイオキシソ類蓄積状況等調査結果報告書, 平成12年1月
- 16) 厚生省 (1997): 平成9年度厚生科学研究総括研究報告書 ダイオキシソ類の人体曝露に関する研究, 渡邊 昌
- 17) 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.
- 18) 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.