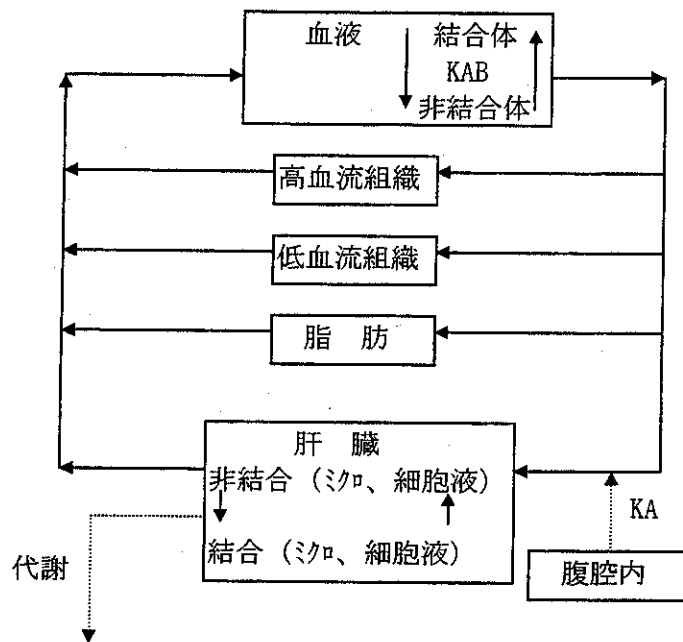


②. Leungらのマウス・モデル(1988)¹⁷⁾

a) マウスの系統の違い(C57BL/6JとDBA/2J:Ah能力差)を説明したモデル

肝臓での蛋白結合を考慮したモデル。Ah レセプター活性を有する C57BL/6J 系マウスでは、脂肪中濃度より肝臓中濃度が高く、Ah レセプター活性がない DBA/2J 系では、脂肪中濃度、肝臓中濃度がほぼ同等。腹腔内投与は $10 \mu\text{g/kg}$ 。

b) モデルの構成



c) モデルの物質収支の関係式

肝臓

$$dAL/dt = QL \cdot (CA - CVL) \cdot dAM/dt + (dAP/dt)/(1 + KAB)$$

$$dAP/dt = KA \cdot AP = KA \cdot AP_0 \cdot \exp(-KA \cdot t)$$

$$\text{計算: } AL = \text{Integral}(dAL/dt, 0)$$

$$AL = VL \cdot CVL \cdot PL + (BM1 \cdot CVL)/(KB1 + CVL) + (BM2 \cdot CVL)/(KB2 + CVL)$$

$$\rightarrow CVL = AL / \{(VL \cdot PL) + BM1/(KB1 + CVL) + BM2/(KB2 + CVL)\}$$

$$CL = AL/VL$$

$$dAM/dt = KFC/(BW)^{0.3} \cdot CVL \cdot VL$$

$$\text{計算: } AM = \text{Integral}(dAM/dt, 0)$$

排泄

$$\% \text{ EXCRETED} = (AM/DOSE) \cdot 100$$

血液

$$AB = VB \cdot (CA + KAB \cdot CA)$$

$$CB = AB/VB = CA \cdot (1 + KAB)$$

$$\text{liver input} = (dAP/dt)/(1 + KAB)$$

$$dAP/dt = QF \cdot CVF + QL \cdot CVL + QS \cdot CVS + QR \cdot CVR \cdot QC \cdot CA + (dAP/dt) \cdot KAB/(1 + KAB)$$

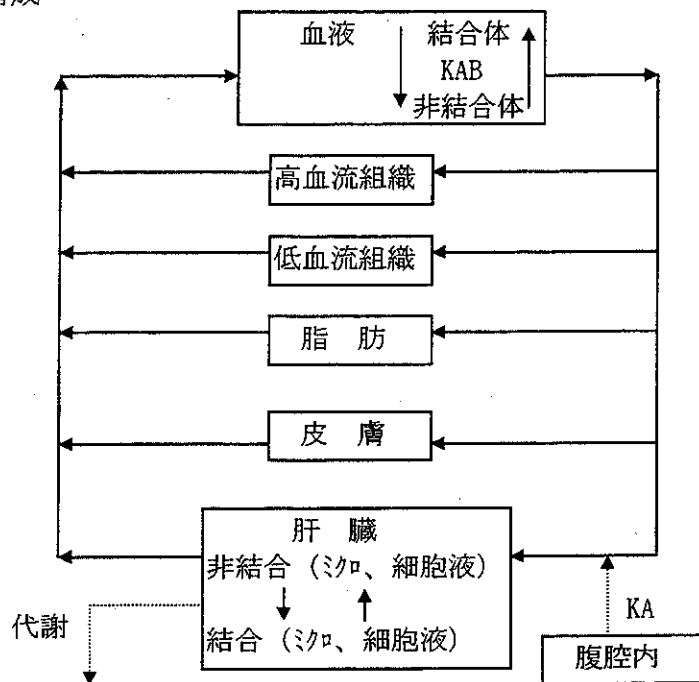
d) モデルで採用した各パラメータ

	パラメータ	略号	単位	C57BL/6J	DBA/2J
体重	体重	BW	kg	0.0231	0.0239
体積	肝臓	VLC	% BW	5	5
	高血流組織	VRC	% BW	4	4
	低血流組織	VSC	% BW	76.1	70.5
	脂肪	VFC	% BW	5.9	11.5
	血液	VBC	% BW	5	5
血流	全体	QC	L/h	0.861	0.883
	肝臓	QLC	% QC	25	25
	高血流組織	QRC	% QC	51	51
	低血流組織	QSC	% QC	17	17
	脂肪	QFC	% QC	7	7
分配	肝臓	PL	—	20	20
	高血流組織	PR	—	20	20
	低血流組織	PS	—	250	250
	脂肪	PF	—	350	350
結合	細胞液蛋白結合能	BM1	nmole/liv	0.0042	0.0042
	細胞液蛋白結合 解離定数	KB1	nM	0.29	2
	ミクロゾーム蛋白結合能	BM2	nmole/liv	20	20
	ミクロゾーム蛋白結合 解離定数	KB2	nM	20	75
代謝	代謝率	KFC	/h/kg liv	3.25	1.75
吸収	吸収率	KA	/h	0.02	0.02
結合	血液結合定数	KAB	/h	2.5	2.5
用量	—	APo	nmol/kg	32	32

③. Leung らのマウス・モデル2 (1990)¹⁸⁾

a) B57BL/6J 系マウスに TCDD を前処理した場合と無処理の場合の比較。前処理で肝臓中濃度が脂肪中濃度に比較して増加。腹腔内投与は $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。

b) モデルの構成



c) モデルの物質収支の関係式

皮膚

$$dASK/dt = QSK \cdot (CA - CVSK)$$

$$CVSK = ASK / (VSK \cdot PSK)$$

低血流臓器

$$dAS/dt = QS \cdot (CA - CVS)$$

$$CVS = AS / \{ (VS \cdot PS) + BM1S / (KB1 + CVS) \}$$

高血流臓器

$$dAR/dt = QR \cdot (CA - CR)$$

$$CVR = AR / \{ (VR \cdot PR) + BM1R / (KB1 + CVR) \}$$

肝臓

$$dAM1/dt = dAM/dt - KE \cdot AM1$$

$$dAM/dt = KF \cdot CVL \cdot VL$$

$$dAE/dt = KE \cdot AM1$$

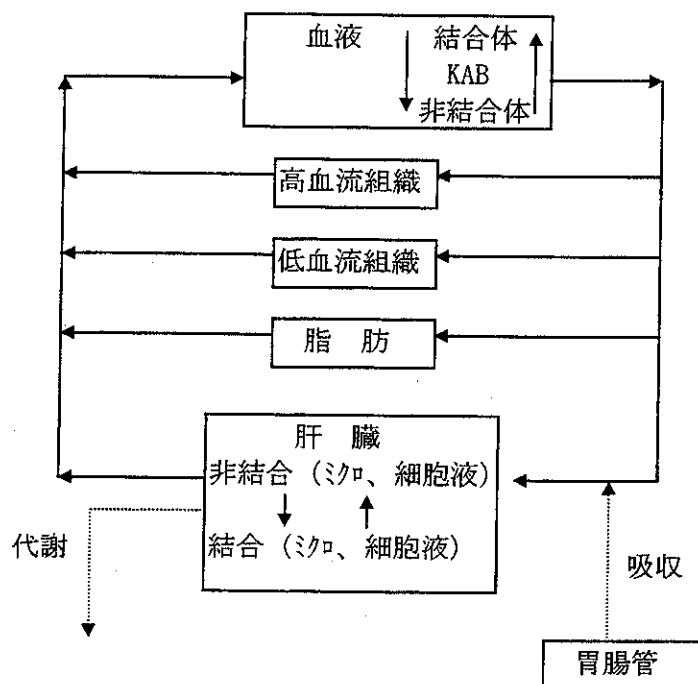
d) モデルで採用した各パラメータ

	パラメータ	略号	単位	無処理	前処理
体重	体重	BW	kg	0.03	0.03
体積	肝臓	VLC	% BW	5	5
	高血流組織	VRC	% BW	4	4
	低血流組織	VSC	% BW	60.1	60.1
	脂肪	VFC	% BW	5.9	5.9
	血液	VBC	% BW	5	5
	皮膚	VSKC	% BW	16	16
	血流	全体	QC	L/h	1.045
肝臓		QLC	% QC	25	25
高血流組織		QRC	% QC	51	51
低血流組織		QSC	% QC	12	12
脂肪		QFC	% QC	7	7
皮膚		QSKC	% QC	5	5
分配		肝臓	PL	—	10
	高血流組織	PR	—	10	10
	低血流組織	PS	—	3	3
	脂肪	PF	—	300	300
	皮膚	PSK	—	200	200
結合	細胞液蛋白結合能	BM1	nmole/tiss	0.0042	0
	細胞液蛋白結合 解離定数	KB1	nM	0.29	0.29
	ミクロゾーム蛋白結合能	BM2	nmole/tiss	1.75	20
	非誘導型ミクロゾーム蛋白結合能	BM1R	nmole/tiss	0.0011	0
	誘導型ミクロゾーム蛋白結合能	BM1S	nmole/tiss	0.0126	0
	ミクロゾーム蛋白結合 解離定数	KB2	nM	20	20
代謝	代謝率	KFC	/h/kg liv	1.0	3.0
吸収	吸収率	KA	/h	0.04	0.15
結合	血液結合定数	KE	/h	0.02	0.02
	血液結合定数	KAB	/h	1.0	3.0

④. Leungらのラット・モデル(1988)¹⁹⁾

a) SD系ラットに $0.4 - 5.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ の TCDD を経口投与した場合の肝臓中濃度、脂肪中濃度の推移を推定。肝臓中濃度が脂肪中濃度を上回る。

b) モデルの構成



c) モデルの物質収支の関係式

脂肪、高血流組織、低血流組織

$$V_i \cdot dC_i/dt = Q_i \cdot (CA - CV_i)$$

$$CV_i = C_i/P_i$$

血液

$$dAB/dt = \sum(Q_i \cdot CV_i) - Q_c \cdot CA + (dAO/dt) \cdot KAB/(1 + KAB)$$

$$CA = AB/V_B/(1 + KAB)$$

$$CB = AB/V_B = CA \cdot (1 + KAB)$$

肝臓

$$dAL/dt = Q_L \cdot (CA - CV_L) - (dAM/dt) + (dAO/dt) \cdot (1 + KAB)$$

$$dAM/dt = KFC/(BW)^{0.3} \cdot CV_L \cdot V_L$$

$$dAP/dt = KA \cdot AO = KA \cdot DOSE \cdot e^{-KA \cdot t}$$

$$AL = V_L \cdot CV_L \cdot P_L + BM1 \cdot CV_L/(KB1 + CV_L) + BM2 \cdot CV_L/(KB2 +$$

$CV_L)$

$$CV_L = AL/((V_L \cdot P_L) + BM1/(KB1 + CV_L) + BM2/(KB2 + CV_L))$$

$$C_L = AL/V_L$$

$$IND = BASAL + (CV_L \cdot MAXIND)/(KB1 + CV_L)$$

$$BM2T = BN20 + (CV_L \cdot BM21)/(KB1 + CV_L)$$

d) モデルで採用した各パラメータ

	パラメータ	略号	単位	値
体重	体重	BW	kg	0.3
体積	肝臓	V_{LC}	体重の%	5
	高血流組織	V_{RC}	体重の%	4
	低血流組織	V_{SC}	体重の%	71
	脂肪	V_{FC}	体重の%	11
	血液	V_{BC}	体重の%	5
血流	全血流	Q_C	l/h	5.74
	肝臓	Q_{LC}	血流の%	25
	高血流組織	Q_{RC}	血流の%	51
	低血流組織	Q_{SC}	血流の%	19
	脂肪	Q_{FC}	血流の%	5
分配	肝臓	P_L	—	20
	高血流組織	P_R	—	20
	低血流組織	P_S	—	40
	脂肪	P_F	—	350
結合	細胞液 Ah 結合能	BM1	nmol/liver	0.054
	細胞液 Ah 解離定数	KB1	nM	0.015
	ミクロゾーム結合標準値	BM20	nmol/liver	25
	ミクロゾーム結合最大値	BM21	nmol/liver	175
	ミクロゾーム Ah 解離定数	KB2	nM	7
代謝	代謝定数(一次)	KFC	/h/kg liver	2.0
吸収	胃からの吸収率	KA	/h	0.2
結合	血液結合定数	KAB	—	2.5
	AHH 活性(標準)	BASAL	nmol/min/g	0.7
	AHH 活性(誘導)	MAXIND	nmol/min/g	27.5

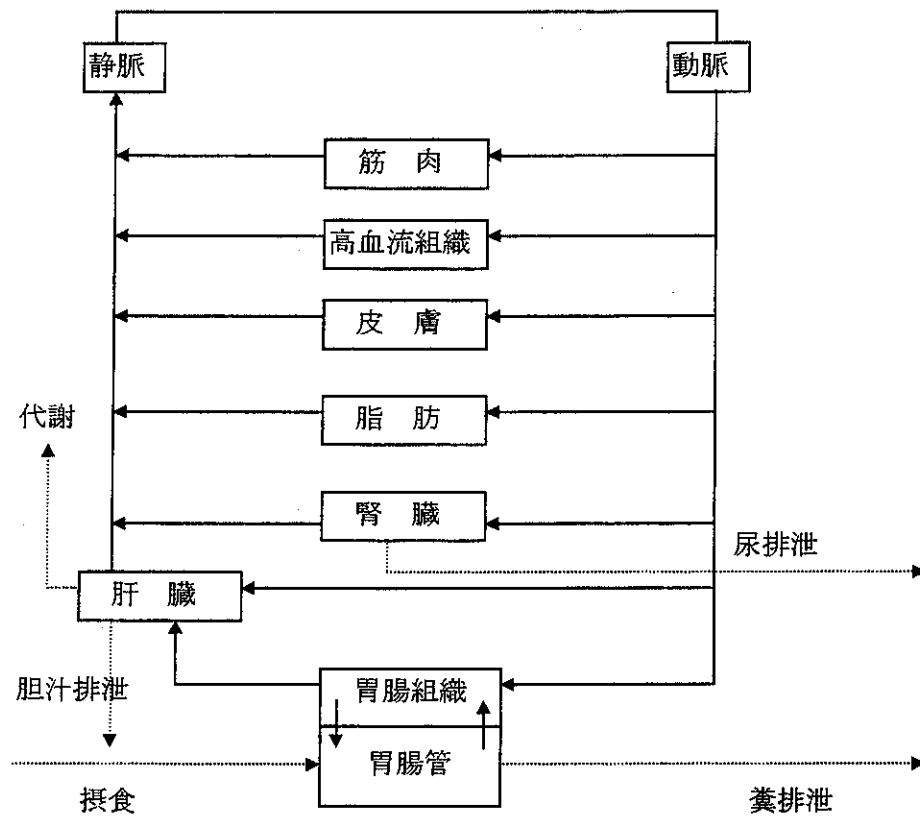
⑤. Lawrence と Frank のモデル(1997)¹²⁾

a) fugacity 表記によるモデル

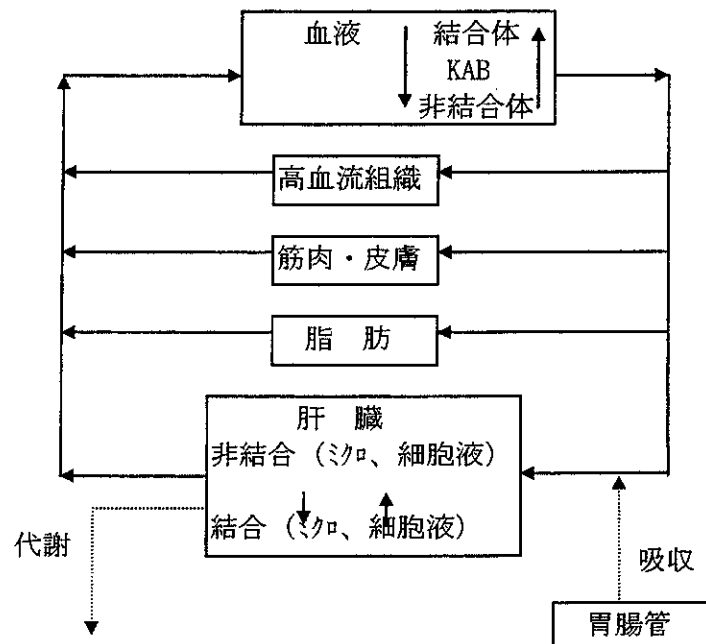
本モデルを用いヒトが 0.32 pg/kg/day の割合で TCDD を経口摂取した場合の脂肪中濃度を 6.7 ppt と推定している。また、マウス、ラットでもシミュレーションし、ヒトとの比較を行っている。

b) モデルの構成

(ヒト・モデル)



(動物モデル)



c) モデルの物質収支の関係式

(ヒト・モデル)

脂肪、皮膚、筋肉、高血流組織

$$df_i/dt = (Q_i \cdot Z_{\text{blood}} \cdot (f_{\text{blood}} - f_i)) / (V_i \cdot Z_i)$$

血液

$$df_{\text{blood}}/dt = ((Q_{\text{fat}} \cdot f_{\text{fat}}) + (Q_{\text{skin}} \cdot f_{\text{skin}}) + (Q_{\text{muscle}} \cdot f_{\text{muscle}}) + (Q_{\text{rich}} \cdot f_{\text{rich}}) + ((Q_{\text{liver}} + G_{\text{liver}}) \cdot f_{\text{liver}}) + ((Q_{\text{kidneys}} \cdot G_{\text{urine}}) \cdot f_{\text{kidneys}}) - (Q_{\text{blood}} \cdot f_{\text{blood}})) / V_{\text{blood}}$$

肝臓

$$df_{\text{liver}}/dt = (Q_{\text{liver}} \cdot Z_{\text{blood}} \cdot (f_{\text{blood}} - f_{\text{liver}}) - (K_m \cdot Z_{\text{liver}} \cdot V_{\text{liver}} \cdot f_{\text{liver}})) / (V_{\text{liver}} \cdot Z_{\text{liver}})$$

腎臓

$$df_{\text{kidneys}}/dt = ((Q_{\text{kidneys}} \cdot Z_{\text{blood}} \cdot f_{\text{blood}}) - (Q_{\text{urine}} \cdot Z_{\text{urine}} \cdot f_{\text{kidneys}}) - (((Q_{\text{kidneys}} - Q_{\text{urine}}) \cdot Z_{\text{blood}} \cdot f_{\text{kidneys}})) / (V_{\text{kidneys}} \cdot Z_{\text{kidneys}})$$

胃腸管

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

$$D_{\text{gut}} = (G_{\text{feces}} \cdot Z_{\text{gutlumen}} \cdot \varepsilon) / (1 - \varepsilon)$$

$$G_{\text{feces}} = 0.35 \cdot G_{\text{diet}}$$

$$Z_{\text{gutlumen}} = 0.40 \cdot Z_{\text{diet}}$$

胃腸組織

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

(動物モデル)

肝臓

$$df_{\text{liver}}/dt = Q_{\text{liver}} \cdot (CA - CV_{\text{liver}}) - dAM/dt + ((dAP/dt)/(1 + KAB))$$

$$dAP/dt = KA \cdot AP$$

$$AP = \text{DOSE} \cdot e^{-KA \cdot t}$$

$$dAM/dt = KFC/(BW)^{0.3} \cdot CV_{\text{liver}} \cdot V_{\text{liver}}$$

$$C_{\text{liver}} = A_{\text{liver}} \cdot V_{\text{liver}}$$

$$A_{\text{liver}} = (V_{\text{liver}} \cdot CV_{\text{liver}} \cdot R_{\text{liver}}) + ((BM1 \cdot CV_{\text{liver}})/(KB1 + CV_{\text{liver}})) + ((BM2 \cdot CV_{\text{liver}})/(KB2 + CV_{\text{liver}}))$$

$$CV_{\text{liver}} = A_{\text{liver}} / ((V_{\text{liver}} + R_{\text{liver}}) + (BM1/(BM1 + CV_{\text{liver}})) + (BM2/(KB2 + CV_{\text{liver}})))$$

$$BM2(\text{total}) = BM2_{\text{non}} + ((CV_{\text{liver}} \cdot BM2_{\text{ind}})/(KB1 + CV_{\text{liver}}))$$

血液

$$df_{\text{blood}}/dt = ((Q_{\text{fat}} \cdot f_{\text{fat}}) + (Q_{\text{liver}} \cdot f_{\text{liver}}) + (Q_{\text{slow}} \cdot f_{\text{slow}}) + (Q_{\text{rich}} \cdot f_{\text{rich}}) - (Q_{\text{blood}} \cdot CA) + (dAP/dt) \cdot (KAB/(1 + KAB)))$$

$$C_{\text{blood}} = A_{\text{blood}}/V_{\text{blood}}$$

$$CA = C_{\text{blood}}/(1 + KAB)$$

脂肪、高血流組織、低血流組織

$$dA_i/dt = Q_i \cdot (CA - CV_i)$$

$$CV_i = A_i/(V_i \cdot R_i)$$

d) モデルで採用した各パラメータ(ヒト・モデル)

	パラメータ	略号	単位	値
体重	体重	BW	kg	70
体積	胃腸組織	$V_{gut\ tissue}$	m^3	0.0012
	胃腸管	$V_{gut\ lumen}$	m^3	0.0010
	肝臓	V_{liver}	m^3	0.0015
	血液	V_{blood}	m^3	0.0026
	脂肪	V_{fat}	m^3	0.0134
	皮膚	V_{skin}	m^3	0.0023
	筋肉	V_{muscle}	m^3	0.0262
	高血流組織	V_{rich}	m^3	0.0026
	腎臓	$V_{kidneys}$	m^3	0.0002
	血流	胃腸組織	Q_{gut}	m^3/h
肝臓		Q_{liver}	m^3/h	0.0837
脂肪		Q_{fat}	m^3/h	0.0178
皮膚		Q_{skin}	m^3/h	0.0120
筋肉		Q_{muscle}	m^3/h	0.0540
高血流組織		Q_{rich}	m^3/h	0.0909
腎臓		$Q_{kidneys}$	m^3/h	0.0568
血液		Q_{blood}	m^3/h	0.3151
分配	胃腸組織	Z_{gut}/Z_{blood}	—	10
	肝臓	Z_{liver}/Z_{blood}	—	25
	脂肪	Z_{fat}/Z_{blood}	—	300
	皮膚	Z_{skin}/Z_{blood}	—	30
	筋肉	Z_{muscle}/Z_{blood}	—	4
	高血流組織	Z_{rich}/Z_{blood}	—	10
	腎臓	$Z_{kidneys}/Z_{blood}$	—	7
	胆嚢	Z_{bile}/Z_{blood}	—	0.5
	排泄	尿排泄	G_{urine}	m^3/h
胆汁排泄		G_{bile}	m^3/h	2.08 E-5
代謝	代謝率	K_m	l/h	0
他	ヘンリー定数	HLC	pa m^3/mol	3.3
	TCDD 分子量	MW	g/mol	322
		ϵ		0.9
	F. capacity(血液)	Z_{blood}	mol/pa m^3	6061

(動物・モデル)

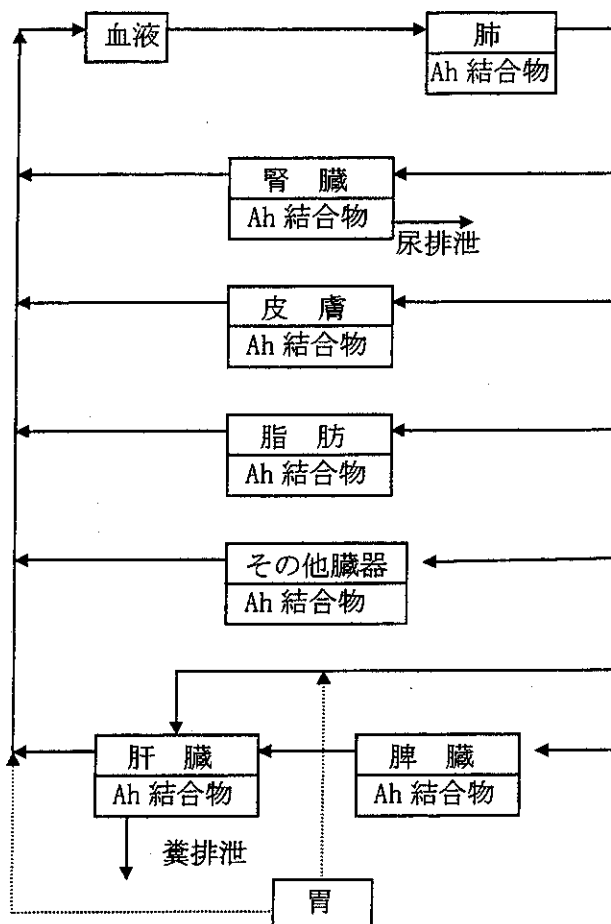
	パラメータ	略号	単位	RAT	C57 mouse	DBA mouse	B6 mouse
体重	体重	BW	kg	0.3	0.0231	0.0239	1.50 E-5
体積	肝臓	V_{liver}	m^3	1.50 E-5	1.16 E-6	1.20 E-6	1.22 E-6
	高血流組織	V_{blood}	m^3	1.20 E-5	9.24 E-7	9.56 E-7	9.72 E-7
	低血流組織	V_{slow}	m^3	2.13 E-4	1.76 E-5	1.68 E-5	1.87 E-5
	脂肪	V_{fat}	m^3	3.30 E-5	1.36 E-6	2.74 E-6	1.22 E-6
	血液	V_{blood}	m^3	1.50 E-5	1.16 E-6	1.20 E-6	1.22 E-6
血流	肝臓	Q_{liver}	m^3/h	1.44 E-3	2.15 E-4	2.21 E-4	2.21 E-4
	高血流組織	Q_{rich}	m^3/h	2.93 E-3	4.39 E-4	4.50 E-4	4.50 E-4
	低血流組織	Q_{slow}	m^3/h	1.09 E-3	1.46 E-4	1.50 E-4	1.50 E-4
	脂肪	Q_{fat}	m^3/h	2.87 E-4	6.03 E-5	6.18 E-5	6.18 E-5
	血液	Q_{blood}	m^3/h	5.74 E-3	8.61 E-4	8.83 E-4	8.83 E-4
分配	肝臓	Z_{liver}/Z_{blood}	—	20	20	20	20
	高血流組織	Z_{rich}/Z_{blood}	—	20	20	20	20
	低血流組織	Z_{slow}/Z_{blood}	—	40	250	250	250
	脂肪	Z_{fat}/Z_{blood}	—	350	350	350	350
結合	細胞液 蛋白結合能	BM1	mol	5.40 E-11	4.20 E-12	4.20 E-12	4.20 E-12
	細胞液蛋白結合 解離定数	KB1	mol/m^3	1.50 E-8	2.90 E-7	2.00 E-6	2.90 E-7
	マイクローム 蛋白結合能	BM2	mol	—	2.00 E-8	2.00 E-8	2.00 E-8
代謝	非誘導型マイクローム 蛋白結合能	BM2 _{non}	mol	1.00 E-8	—	—	—
	誘導型マイクローム蛋 白結合能	BM2 _{ind}	mol	8.50 E-8	—	—	—
	マイクローム蛋白結合 解離定数	KB2	mol/m^3	7.00 E-6	2.00 E-5	7.50 E-5	2.00 E-5
代謝	代謝率	KFC	l/h	2	3.25	1.75	3.25
吸収	吸収率	KA	l/h	0.2	0.02	0.02	0.02
結合	血液結合定数	KAB	—	2.5	2.5	2.5	2.5

⑥. Wangらのモデル(1997)²³⁾

a) モデル・パラメータの詳細検討

SD系ラットに0.01 - 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 経口投与した場合の8種臓器での濃度をシミュレーションした。

b) モデルの構成



c) モデルの物質収支の関係式

肝臓

$$W_{\text{LB}} \cdot \frac{dC_{\text{LB}}}{dt} = (Q_{\text{Li}} - Q_{\text{Sp}}) \cdot (C_{\text{B}} - C_{\text{LB}}) + Q_{\text{Sp}} \cdot (C_{\text{Spf}} - C_{\text{LB}}) - PA_{\text{Li}} \cdot (C_{\text{LiB}} - C_{\text{Lif}}) + (1 - a) \cdot K_{\text{Abs}} \cdot M_{\text{LuM}}$$

$$W_{\text{Li}} \cdot \frac{dC_{\text{Lif}}}{dt} = PA_{\text{Li}} \cdot (C_{\text{LiB}} - C_{\text{Lif}}) - K_{\text{Li}} \cdot C_{\text{Lif}} \cdot W_{\text{Li}}$$

$$\frac{dC_{\text{A2t}}}{dt} = S(t) \cdot K_0 - K_2 \cdot C_{\text{A2t}}$$

$$S(t) = 1 + \ln_{\text{A2}}(C_{\text{Ah-TCDD}})^h / (IC_{\text{A2}})^h + (C_{\text{Ah-TCDD}})^h$$

$$C_{\text{Ah-TCDD}} = (\text{Ah}_{\text{Li}} \cdot C_{\text{Lif}}) / (K_{\text{DAh}} + C_{\text{Lif}})$$

腎臓

$$W_{\text{SB}} \cdot \frac{dC_{\text{SB}}}{dt} = Q_{\text{S}} \cdot (C_{\text{B}} - C_{\text{SB}}) - PA_{\text{S}} \cdot (C_{\text{SB}} - C_{\text{Spf}})$$

$$W_{\text{S}} \cdot \frac{dC_{\text{Spf}}}{dt} = PA_{\text{S}} \cdot (C_{\text{SB}} - C_{\text{Spf}})$$

肺、脾臓

$$W_T \cdot dC_T/dt + W_{TB} \cdot dC_{TB}/dt = Q \cdot (C_B - C_{TB})$$

腎臓、脂肪、その他組織

$$W_T \cdot dC_T/dt = PA \cdot (C_{TB} - C_{Tf}) - K_T C_{Tf} W_T$$

血液

$$W_B \cdot dC_B/dt = Q_K \cdot (C_{KB} - C_B) + Q_S \cdot (C_{SB} - C_B) + Q_F \cdot (C_{FB} - C_B) + Q_{Re} \cdot (C_{ReB} - C_B) \\ + Q_{Li} \cdot (C_{LiB} - C_B) + aK_{Abs} M_{Lum}$$

$$dM_{Lum}/dt = K_{St} M_{St} - K_{Abs} M_{Lum}$$

$$dM_{St}/dt = -K_{St} M_{St}$$

その他

$$C_{Tt} = (C_T W_T + C_{TB} W_{TB}) / (W_T + W_{TB})$$

d) モデルで採用した各パラメータ

	パラメータ	略号	単位	値	根拠
	体重	W_{to}	g	250	測定
組織	脂肪	W_{F0}	g	17.30	測定
	腎臓	W_{K0}	g	1.64	
	皮膚	W_{S0}	g	45.80	
	その他	W_{Re0}	g	117.60	
	肝臓	W_{Li0}	g	9.05	
	肺	W_{Lu0}	g	0.81	
	脾臓	W_{Sp0}	g	0.44	
	血液	W_{B0}	g	18.90	
	血液	脂肪	W_{FB0}	g	0.87
腎臓		W_{KB0}	g	0.31	ILSI (1994)
皮膚		W_{SB0}	g	0.92	
その他		W_{ReB0}	g	3.50	
肝臓		W_{LiB0}	g	2.41	
肺		W_{LuB0}	g	0.46	
脾臓		W_{SpB0}	g	0.12	
血流	脂肪	Q_{F0}	ml/h	462	ILSI (1994)
	腎臓	Q_{K0}	ml/h	930	
	パラメータ	略号	単位	値	根拠
	皮膚	Q_{S0}	ml/h	383	
	その他	Q_{Re}	ml/h	3620	
	肝臓	Q_{Li0}	ml/h	1208	
	肺	Q_{Lu0}	ml/h	6624	
	脾臓	Q_{Sp0}	ml/h	112	

(つづき)

	パラメータ	略号	単位	値	根拠
透過	脂肪	PA_F	ml/h	$PA_F/Q_F=0.08$	フィッティング
	腎臓	PA_K	ml/h	$PA_K/Q_K=0.01$	
	皮膚	PA_S	ml/h	$PA_S/Q_S=0.09$	
	その他	PA_{re}	ml/h	$PA_{re}/Q_{re}=0.03$	
	肝臓	PA_{Li}	ml/h	$PA_{Li}/Q_{Li}=0.35$	
分配	脂肪	P_F	—	100	フィッティング
	腎臓	P_K	—	6	
	皮膚	P_S	—	10	
	その他	P_{Re}	—	1.5	
	肝臓	P_{Li}	—	6	
	肺	P_{Lu}	—	6	
	脾臓	P_{Sp}	—	5	
Ah _R	脂肪	Ah _F	nM	—	フィッティング
	腎臓	Ah _K	nM	0.25	
	皮膚	Ah _S	nM	0.05	
	その他	Ah _{re}	nM	—	
	肝臓	Ah _{Li}	nM	0.35	
	肺	Ah _{Lu}	nM	0.35	
	脾臓	Ah _{Sp}	nM	0.10	
解離	TCDD-Ah	K_{DAh}	nM	0.1	Gasiewicz(84) Safe(88)
	TCDD-CYP1A2	K_{DA2}	nM	30	
1A2	標準量	C_{A2base}	nmol/g	1.6	Kedderis(91)
	標準誘導率	$K_0=K_2C_{A2base}$	nM/h	160	Webber(93)
	最大誘導倍率	In_{A2}	—	600	調整
	分解率	K_2	1/h	0.1	
	TCDD-Ah-DNA 結合定数	IC_{A2}	nM	130	調整、Tritscher
	ヒル定数 保留時間	h τ	— h	0.6 0.25	フィッティング フィッティング
吸収	胃排出率	K_{sto}	1/h	0.36	Roth(93)
	胃吸収率	K_{Abs}	1/h	0.20	フィッティング
排泄	尿排泄率	V_{uri}	1/h	1.0	Allen(75), Diliberto(96)
	糞排泄率	K_{paf}	1/h	2.2	

⑦. オランダ RIVM におけるモデル(1998)³⁰⁾

a) PBPK モデルを用い無影響量を計算

肝臓での障害を指標とすると、ヒトでの無影響量は、34 - 54 pg/kg/day となると推定された。なお、モデルの詳細は、RIVM レポート 604138.001. に記載されている。

d) モデルで採用した各パラメータパラメータ

	パラメータ	略号	単位	値	根拠
体重	体重	BW	kg	70	
血流	全体	QC	L/h	350	ILSI (1994)
	肝臓	—	% QC	27	ILSI (1994)
	高血流組織	—	% QC	38.3	ILSI (1994)
	低血流組織	—	% QC	26.2	ILSI (1994)
	脂肪	—	% QC	8.5	ILSI (1994)
分配	肝臓	—	—	5	Van der Molen (96)
	高血流組織	—	—	5	Van der Molen (96)
	低血流組織	—	—	12.5	Van der Molen (96)
	脂肪	—	—	800	Van der Molen (96)
結合	解離定数(TCDD→AhR)	Kd,LA	nM	0.12	計算
	解離定数(TCDD-AhR→DNA)	Kd,LAX	nM	114	計算
	解離定数(TCDD→1A1)	—	nM	56	Poland et al (88)
	解離定数(TCDD→1A2)	—	nM	1	Zeilmaker et al (s)
	細胞内濃度(AhR)	A ₀	nM	6	Kohn et al (94)
	初期細胞内濃度(1A1)		nM	0	仮定
	初期細胞内濃度(1A2)		nM	0	仮定
	1A1 最大誘導率		nM/h	10.5	計算
	1A2 最大誘導率		nM/h	9.1	計算
他	P450 回転率		/h	0.035	Guengerich (87)
	血液→脂肪透過定数		L/h	0.20	Zeilmaker et al (s)

Appendix II

実行プログラム例 $dC/dT = -V_{max} \cdot C / (K_m + C)$: 肝臓での代謝予測

PROGRAM TEST.CSL (プログラムの宣言)

INITIAL (定数の定義)

CONSTANT TSTOP = 24. (シミュレーション時間を定義: 24 時間)
CONSTANT CINT = 0.1 (ルンゲ・クッタ法の計算の刻み定義: 0.1 時間ごと計算)

CONSTANT VM = 1.2 (Vmax の定義: 1.2 mg/hr)
CONSTANT KM = 0.1 (Km の定義 : 0.1 mg/L)
CONSTANT AM1 = 1.0 (肝臓の初期量定義 : 1.0 mg)
CONSTANT VL = 0.009 (肝臓の容積の定義 : 0.009 L)

END

DYNAMIC (計算の定義)

ALGORITHM IALG = 5 (積算手法を定義: 5 の手法; ルンゲ・クッタ法)

DERIVATIVE (微分方程式の定義)

RAM = -VM * CL / (KM + CL) (RAM = VM * CL / (KM + CL): 微分方程式 mg/hr)
AM = INTEG (RAM, AM1) (RAM を積分、初期値 AM1, 積分値を AM に出力 mg)
CL = AM / VL (肝臓中濃度 mg/L)

TERMT (T .GE. TSTOP) (時間 T が TSTOP より大きくなった時、終了)

END

END

END (プログラム終了)

コマンドプログラム例 計算結果の記憶、グラフ化、測定データなど定義

PREPARE T, CL, AM (T: 時間, CL, AM の値を各時間保存することの宣言)

PROCED P1 (コマンド操作を一括して実行: この場合 P1 と入力すると以下を実行する)

S VM=5.0, KM=1000, AM1=2.0 (VM, KM, AM1 の定数を左記の値に変更)

START (シミュレーションを実行)

PL CL AM (CL, AM を時間に対してグラフ表示)

END

..... (同様な定義を各種作成することが可能)

..... (また、実測データを入力することもできる)

Appendix III

ACSLによるコンピュータ・プログラム(TCDD/PBPK)の一例

PROGRAM: FLOW.CSL PHYSIOLOGICAL MODEL
 'DIOXIN MODEL WITH FLOW LIMITED TISSUES'
 'CSU PBPK COURSE AUGUST 1994 - MEL ANDERSEN'

INITIAL

CONSTANT QCC = 14. '\$Cardiac output (l/hr)'
 CONSTANT QLC = 0.25 '\$Fractional blood flow to liver'
 CONSTANT QFC = 0.09 '\$Fractional blood flow to fat'
 CONSTANT VLC = 0.0375 '\$Fraction liver tissue'
 CONSTANT PL = 20. '\$Liver/blood partition coefficient'
 CONSTANT PF = 375. '\$Fat/blood partition coefficient'
 CONSTANT PS = 30. '\$Slowly perfused tissue/blood partition'
 CONSTANT PR = 20. '\$Richly perfused tissue/blood partition'
 CONSTANT KFC = 0.0 '\$First order rate constant (/hr·kg)'
 CONSTANT PDOSE = .30 '\$Subcutaneous dose (micrograms/kg)'
 CONSTANT MW = 322 '\$Molecular weight of dioxin'
 CONSTANT KA = .03 '\$Subcutaneous uptake rate (/hr)'
 CONSTANT VBC = 0.05 '\$Volume of blood'
 CONSTANT BW0 = 0.215 '\$Initial body weight - kg'
 DOSE = PDOSE*BW0*1000/MW '\$Dose in nanomoles'

*****DIOXIN SECTION FOR LIVER BINDING*****
 CONSTANT BM1 = 0.004 '\$Dioxin binding capacity to Ah locus'
 CONSTANT KB1 = 0.004 '\$Dioxin binding constant Ah locus'
 CONSTANT BM20 = 10. '\$Dioxin binding capacity to 1A2 etc.'
 CONSTANT BM2I = 138 '\$Max Increase in 1A2 due to induction'
 CONSTANT KB2 = 6.5 '\$Dioxin binding constant to 1A2'
 *****END DIOXIN*****

'Timing commands'

CONSTANT TSTOP = 1400 '\$Length of experiment (hrs)'
 CONSTANT POINTS = 100 '\$Number of points in plot'

'Exposure Definitions'

CINT = TSTOP/POINTS '\$Communication interval'

TABLE BW,1,3/0,840,1344,...
 0.22,0.30,0.35/

TABLE VFC,1,3/0,840,1344,...
 0.07,0.09,0.12/

END '\$End of initial'

DYNAMIC

ALGORITHM ALG1 = 2 \$'Gear method for stiff systems'

DERIVATIVE

PROCEDURAL

DAYS = T/24

VFC1 = VFC(T) \$'Fat volume at time t'

BW1 = BW(T) \$'Body weight at time t'

QC = QCC*BW1**0.74 \$'Cardiac Output'

QL = QLC*QC \$'Liver blood flow'

QF = QFC*QC \$'Fat blood flow'

QS = 0.24*QC-QF \$'Slowly perfused tissue blood flow'

QR = 0.76*QC-QL \$'Richly perfused tissue blood flow'

VL = VLC*BW1 \$'Liver volume'

VF = VFC1*BW1 \$'Fat volume'

VS = 0.82*BW1-VF \$'Slowly perfused tissue volume'

VR = 0.09*BW1-VL \$'Richly perfused tissue volume'

VB = VBC*BW1 \$'Blood volume'

VFB = VF*0.025 \$'Fat blood volume - liters'

KF = KFC/BW1**0.3 \$'Metabolic rate'

CVL = 0. \$ CL=0.

END \$'End of procedural'

'MR = Amount remaining to be absorbed (nanomoles)'

RMR = -KA*MR

MR = INTEG (RMR,DOSE)

'AS = Amount in slowly perfused tissues (nanomoles)'

RAS = QS*(CA-CS/PS)

AS = INTEG(RAS,0.)

CS = AS/VS

'AR = Amount in rapidly perfused tissues (nanomoles)'

RAR = QR*(CA-CR/PR)

AR = INTEG(RAR,0.)

CR = AR/VR

'AF = Amount in fat tissue (nanomoles)'

RAF = QF*(CA-CF/PF)

AF = INTEG(RAF,0.)

CF = AF/VF \$'Nanomolar'

CF1= CF*MW/1000 \$'Concentration in ng/g tissue'

'AL = Amount in liver tissue (nanomoles)'

RAL = QL*(CA-CVL)-RAM

AL = INTEG(RAL,0.)

LIV = AL/DOSE/VL/10 \$'Calculates %dose/gm liver'

CL = AL/VL

CL1 = CL*MW/1000 \$'- ng/g tissue'

PROCEDURAL \$'Calculates CVL by approximation'

```

CVL = AL/(VL*PL+BM1/(KB1+CVLT))+BM2T/(KB2+CVLT)
PB1 = CVL/(KB1+CVL)           '$ Ah receptor occupancy'
BM2T = BM2O + PB1*BM2I*(BW1/BW0) '$Binding protein'
CVLT = CVL
END '$End of procedural'

'AM = Amount metabolized (nanomoles)'
RAM = KF*CVL*VL
AM = INTEG(RAM, 0.)

'CA = Blood concentration (nM)'
RVB = QF*CF/PF+QL*CVL+QS*CS/PS+QR*CR/PR-RMR
RAB = RVB - QC*CA
AB = INTEG(RAB,0.0)
CA = AB/VB

'TMASS = mass balance (nanomoles)'
TMASS = AF+AL+AS+AR+AM+MR+AB

TERMT(T.GE.TSTOP)

END      '$End of derivative'
END      '$End of dynamic'
END      '$End of program'

```

Appendix IV

コンピュータを用いたシミュレーションの例

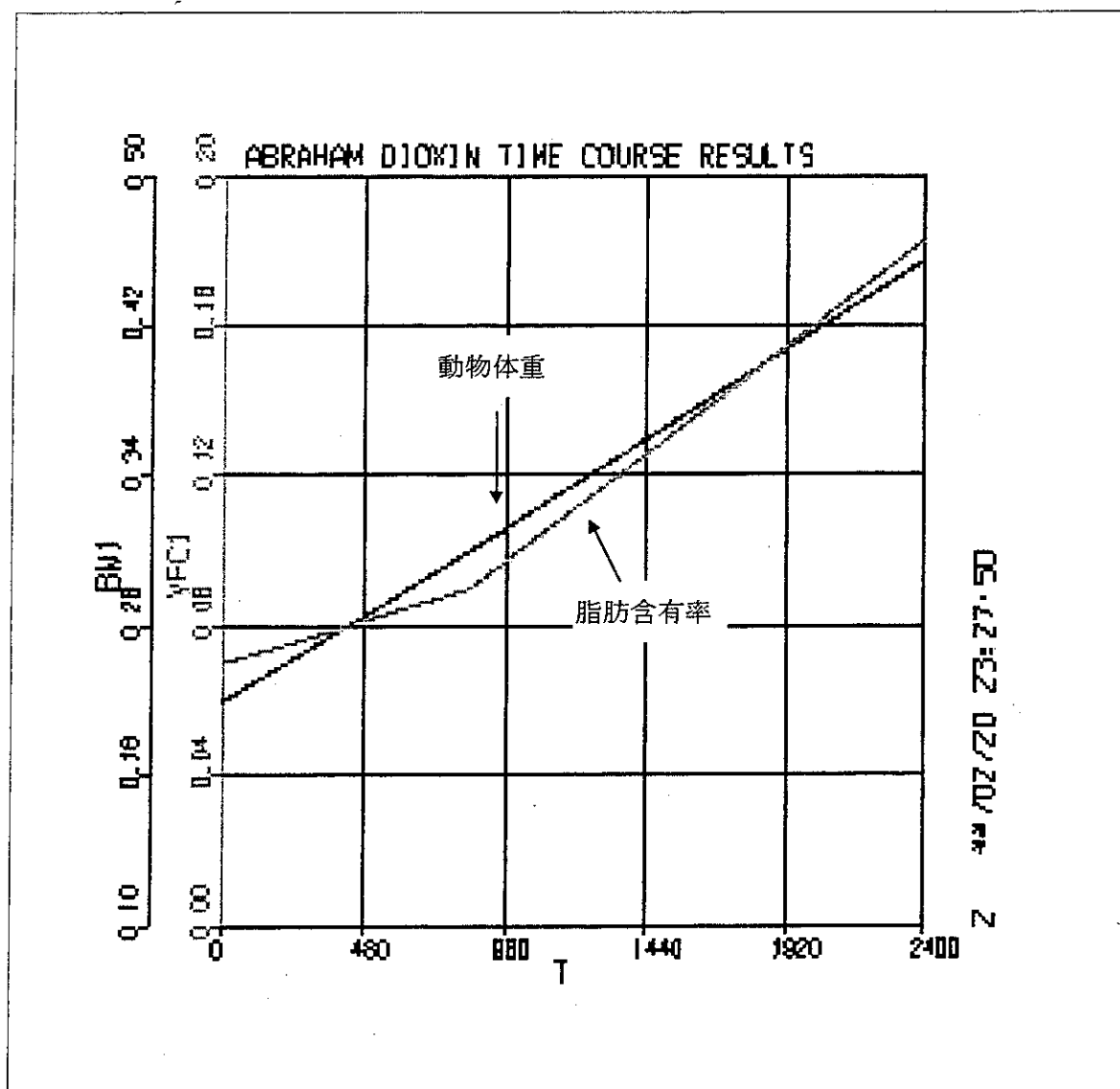


図4. モデルにおける動物体重および脂肪含有率の経時変化 (0-2400時間)