

平成12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13年3月

主任研究者 中西 準子（横浜国立大学教授）

厚生科学研究費補助金総括研究報告書

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

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ている。今年度の結果であるが、PBPKモデルについては、人の吸入曝露に伴うダイオキシン類17異性体のPBPKモデルの構築、ラットモデルを用いた2,3,7,8-TCDDの母体から胎児への移行動態の解析、さらに肝臓分画化モデルの導入に関する検討を行った。

疫学調査については、曝露評価やPBPKモデルへの応用という観点から、昨年度に地域住民を対象にした血液調査、および女性医療従事者を対象にした血液及び母乳調査を実施したが、今年度はこれらのデータを解析するとともに、さらなる調査を計画・実施した。

規制手法に関しては、リスク評価を進める上で必要となってくるヒト体内での排出半減期の推定を、コンジェナーごとに行った。

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。なお、本研究は3年計画となっており、今年度は2年目に相当する。

B. 研究方法（分担研究者分のまとめ）

研究は大きく三つに分かれている。第一は、PBPKモデル（生理学的薬物動態モデル）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。第三は主任研究者が担当している部分であるので、ここではまず、分担研究者の研究内容について簡単にまとめ、その後、主任研究者の研究に関して報告することとする。

第一のPBPKモデルについてであるが、まず昨年度構築した経口曝露によるPBPK

モデルを基に、吸入曝露による17同族体のPBPKモデルについて、10コンパートメントからなるモデルを作成し、平成10年度環境庁ダイオキシン類緊急全国一斉調査による大気中濃度などを用いてパラメータの設定をおこなった。

ラット母体から胎児への移行に関するPBPKモデルに関しては、Andersenらの開発した血流を律速としたperfusion limitedモデルを採用し、検討した。必要な生理学的パラメータおよびTCDD負荷後の体内濃度値時間推移は、Medlineにより検索した。

肝臓分画化モデルに関しては、昨年収集したTCDDのPBPKモデルに関する文献の中から関連する文献を抽出し、検討することとした。

第二の疫学調査は、魚食を中心とした食物摂取及び職業曝露（農薬曝露）による曝露影響評価を調べる地域住民を対象とした血液中ダイオキシン濃度調査と、リプロダクティブヘルスの観点から、女性を対象として、血液および母乳中濃度測定を実施している（調査方法の詳細に関しては、昨年度報告書を参照）。本年度は、これらの濃度分析結果を、食事や生活習慣を調べた調査票データも加味して検討するとともに、これらの調査に基づく新たな調査を計画、実施した。

C. 研究結果（分担研究者分のまとめ）

それぞれの研究において、以下のような結果が得られている。

ヒトについての吸入曝露によるPBPKモデルであるが、17異性体について、それぞれパラメータの設定を行った。大気中濃度から推定した組織・器官中濃度と経口経由

の一日摂取量から推定した濃度を比較した。その結果、吸入曝露に起因する濃度は食物摂取に比べてかなり低く、2～26%程度であることが推定された。経皮吸収についても検討する必要があるが、モデルにさらに改良を加えることで、より現実的なダイオキシン類異性体の体内動態を推定できるようになると考えられる。結果等の詳細に関しては、吉田による分担研究者報告を参照してほしい。

ラット母体から胎児への移行モデルに関しては、受精後15日(GD15)にTCDDを経口投与した場合の、GD16(投与24時間後)、GD21(6日(144時間)後)を中心とした濃度推移をシミュレーションした。肝臓中、脂肪中濃度は、実測値との差は50%程度で、ラフな数値を代入した例としては比較的よく一致していた。詳細は、西垣の分担研究者報告を参照のこと。

肝臓分画化モデルの検討に関しては、現在文献トレース中で、検討中である。今後は、検討結果に基づき、ヒトでの血液中濃度データ、環境中濃度等の実データを用いてモデルの検討を行い、新たなモデル構築を試みることにしている。松尾の分担研究者報告をみてほしい。

地域住民（新潟県の一市で男性を対象として実施）を対象とした血液中濃度分析結果であるが、これまであまり検討されていなかったこともあり、できるだけ多くの異性体に関する情報を得ようとしたが、2,3,7,8置換体以外のダイオキシン類に関しては、ほとんどが検出限界以下であった。血液中ダイオキシン類濃度は、漁業従事者>対照群>農業従事者であった。さらにCo-PCBによる差が顕著であり、魚食の影響

が考えられた。農薬散布の影響は認められなかった。しかし、同一地域集団であるにもかかわらず、個々人間では濃度差が認められていた。そのため、これらの結果に基づき、平成12年度は体内動態研究やリスク評価への応用を考慮し、ダイオキシン類の体内動態や発がんメカニズムに関与していると考えられている薬物代謝酵素 P450 (CYP1A1) の遺伝子多型を調べることにした。現在調査・分析が進行中である。ダイオキシン濃度分析の詳細や、今年度調査の方法等に関しては、中井の分担研究者報告に記載してある。

女性を対象とした血液および母乳調査であるが、現段階では2名の、しかも一時点での分析が終了しているのみであるが、いずれも血液中濃度よりも母乳中濃度の方が高い値を示していた。授乳中の女性におけるダイオキシン類体内動態の基礎資料とするために、出産後の血液中および母乳中濃度の経時変化を検討していく。林の分担研究者報告を参照してほしい。

このように、疫学調査に関しては健康影響という観点よりも、研究当初の予定とは観点を異にするが、曝露評価に主眼をおいた検討に主眼をおいて研究を実施している。

D. 主任研究者報告

D-1. 方法

第三の課題であり、主任研究者の分担であるリスク評価手法に関する今年度の成果

について以下に報告する。

ダイオキシン類のリスク評価を行う際は、体内負荷量を基準にしてリスク評価を行うことが多い。体内負荷量は、ダイオキシン類の摂取量（経時変化等を考慮）と半減期（体外への排出による体内濃度の半減期、以下排出半減期と呼ぶ）をもとに推定することになる。しかし TCDD を除き、Co-PCB を含む多くの異性体の半減期に関する報告は多くないのが現状である。そこでここでは、異性体ごとに排出半減期を推定することとした。

排出半減期は、ヒト体内をシングルコンパートメントモデルとして表現して検討した。検討したのは、PCDD/F の 2,3,7,8 置換体の 17 異性体、および 12 種類の Co-PCB についてである。コンパートメントへのダイオキシン類の取り込みは、食物経由で摂取されることを想定し、排出としては、肝臓で代謝された後に排出されるものと、代謝されずに糞として排出されるものを考慮した。ここで検討するのは、肝代謝により排出されるダイオキシン類の半減期についてである。モデルの概略概念図を図1に示した。

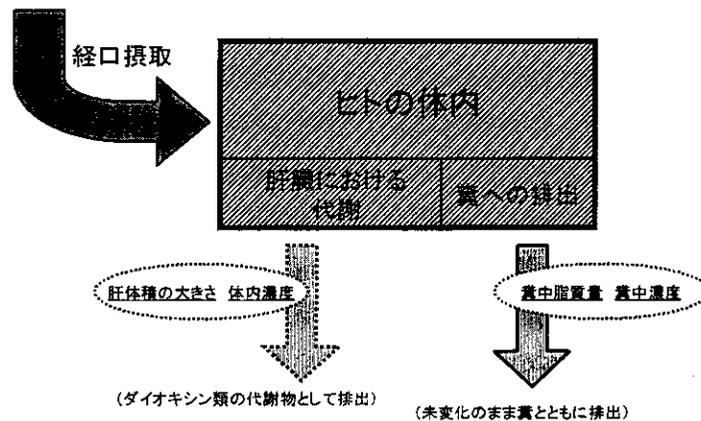


図1 ヒト体内モデルの概念図

モデルでは、対象者の性や年齢による代謝能力の差を表現し、かつ計算の過程で代謝能力などが変動する非定常モデルを構築した。

半減期の推定方法としては、モデルを用いて予測した体内負荷量と実測の体内負荷量を比較することによって半減期を決定するという方法を用いる。そのため、モデルの対象として設定するヒトには、実測の体内負荷量のデータが利用可能な対象を設定しなければならない。本研究においては実測の体内負荷量のデータとして母乳中ダイオキシン類濃度を用いることとした。用いる母乳は1998年に25~29歳の母親からサンプリングされたものである。そこで、モデルの対象者には一般的な日本人で1998年に27歳となる女性を設定した。

非定常のモデルを構築するにあたって体格に関するパラメータは非常に重要であり、中でも代謝速度に直接かかわる体内脂質体積、および肝臓重量には特に重要である。体脂肪量は体脂肪率を基準にして計算を行い(体脂肪率は身長、体重から計算)、肝臓重量は体重に比例すると仮定して計算

を行っている。

身長および体重といった体位の値は平成9年度の“国民栄養の現状”中の年単位で表現される年齢・性別ごとの統計値を使用した。また、乳幼児期から青年期にあたる0歳~15歳までの期間においてはヒトの体位が著しく成長する期間であり、より観測単位の短いデータを用いることが望ましいと考えて、身長・体重について月齢単位の統計値を報告している、“厚生統計調査 平成2年度厚生省乳幼児身体発育調査および平成2年度文部省学校保健統計調査報告書”のデータを使用した。

月単位のデータが存在しないものについては、身長・体重が時間とともに連続的に変化するものであると考えて、文献から得られた年の代表値の間を直線的に近似することで、各月の値として当てはめてパラメータを設定した。

モデル、パラメータ設定に関する仮定・条件は以下の通りである。

- ・ 乳幼児期においては摂取した脂質の吸収率は97%、成人を含む乳幼児期以外

においては 92%

- ・ 体内においてはダイオキシン類の代謝は肝のみで起こる。
- ・ 肝と年齢との相関（肝の成長）については肝の重量が単純に体重と比例
- ・ 成人女性（27歳女性・体重[50.2kg]）の肝重量は 1.1[kg]
- ・ 肝での代謝効率は肝の表面積に比例し、肝の表面積あたりの代謝能は年齢によらず一定
- ・ 酵素によるダイオキシン類の代謝は 1 次速度過程で起こり、蛋白結合や高濃度暴露時の代謝飽和、あるいはシトクロム P-450 酵素誘導といった複雑な生化学プロセスについては考慮しない
- ・ 肝の比重は 1[kg/L]
- ・ 出産後の母乳中の脂質含量について、出産後 1 日目から 5 日目、6 日以降の母乳中脂肪含有率はそれぞれ 2.8 [%]、4.8[%]
- ・ 母乳の生産量は出産後 1 日目から 5 日目までについては 300 [ml/day]、6 日目以降 30 日目まで 800 [ml/day]
- ・ 妊娠時に特異的に母体に起こるのであろう体重や体脂肪量等の変化・摂食傾向の変化については一切モデルに組み込まない

本研究で入力暴露量のデータ群を生成するのにあたっては、厚生省が全国的に行った“食品からのダイオキシンの一日摂取量調査”の 1998 年、1997 年、1996 年度の報告書に含まれるデータを利用した。調査は全国 10 地点において、トータルダイエツトバスケット方式で集められた食品中のダイオキシン類濃度を分析したものである。

日本人が食品経由で摂取するダイオキシン類の TEQ 量の寄与は第 10 群（魚介）、第 11 群（肉・卵）、第 12 群（乳・乳製品）、第 7 群（緑黄色野菜）、の 4 つの食品群で全食品群から摂取するダイオキシン類の TEQ 量の 94%以上を占めていた。この結果より、本研究においては、ダイオキシン類の人への暴露に関してはこれら 4 つの食品群のみを経由しておくと仮定することにした。

ヒトが摂取する食品中のダイオキシン類濃度には対象とする地域によっていくらかの濃度のバラツキが存在することが知られている。そこで、日本人が過去に摂取してきた食品中のダイオキシン類濃度データを基にして、摂取量に分布幅をもたせた入力暴露データを生成した。摂取ダイオキシン類量の分布幅は、全国の地域間で存在する食品中のダイオキシン類濃度のバラツキのみを考慮している。個人における食品の摂取傾向のバラツキや、摂取量のバラツキについては本モデルでは全く考慮していない。

ここで対象とするヒトは 1998 年に 27 歳となる女性であるから、最も古い値で 1971 年の食品中からのダイオキシン類摂取量が必要になる。しかし、トータルダイエツトスタディのデータには 1977 年以前の食品のダイオキシン類濃度データが存在しないことから、1971 年から 1976 年については食品中ダイオキシン類濃度レベルが 1977 年の濃度レベルと等しいと仮定して計算を行った。また食品の摂取量および摂取傾向は、年齢階級別の食品摂取量と摂取傾向のデータに基づいて決定した。

以上の設定に基づき、シミュレーションを実施した。排出半減期および入力暴露量

を設定して1ヶ月を最小単位として差分的に計算を繰り返した。計算は対象者が0歳から27歳になるまで順次行い、対象者の27歳の時点における体内負荷量の大きさを予測した。

半減期の値は任意に設定し、モデルで予測した体内負荷量と実測の母乳中ダイオキシン類濃度から生成した実測の体内負荷量の値が十分に一致するまで半減期を変化さ

せてシミュレーションを繰り返した。シミュレーションは10000回の試行を行い、最終的に予測した体内負荷量から計算した予測体内濃度分布の値と実測の体内濃度分布の値が一致した段階で半減期を決定した。半減期の推定までの作業の流れを概略的にまとめたものを図2に示す。

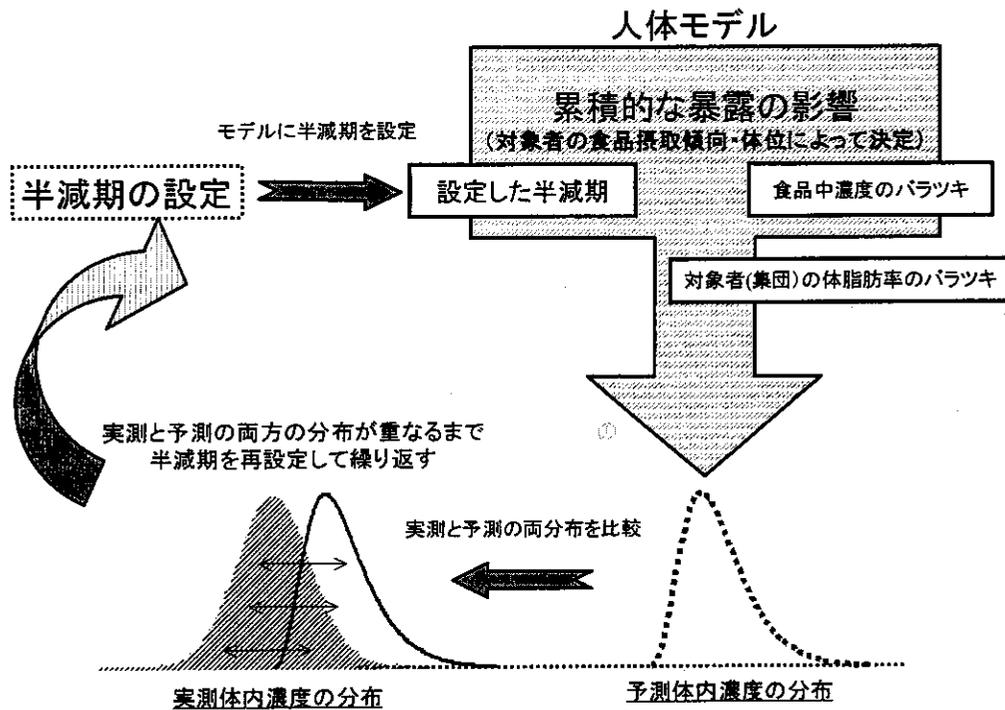


図2 半減期の推定方法

D-2. 結果

本研究において求めた半減期の値について表1に示す。代表的なダイオキシン類である2,3,7,8-TCDDで半減期は6.0年(5.5年-7.0年)、PCDD/Fsで最も半減期の長いもので11年(1,2,3,6,7,8-PCDD)であった。報告値が少ないCo-PCBについてはnon-ortho体では半減期が非常に短く、最も短いもので#77の0.5年長いものでも#126の4.5年で

あった。mono-orthoも含めた全てのCo-PCBでは0.5年~17.5年の間になった。

また、食品中のダイオキシン類の濃度が低く、今回考慮した4つの食品群からの摂取量が極端に小さいコンジェナーについてはモデルの計算仮定において体内負荷量がゼロになってしまうため、本研究のモデルでは体内負荷量を再現することができなかった。また体内負荷量が求められないことか

らそれらのコンジェナーに関しては半減期を求めることができなかった。

表1 推定された半減期

コンジェナ	略称	肝代謝半減期				
		採用値	範囲	採用値	範囲	
		[month]		[year]		
PCDD	2,3,7,8-T4CDD	TCDD	72	66 - 84	6.0	5.5 - 7
	1,2,3,7,8-P5CDD	PCDD	78	66 - 84	6.5	5.5 - 7
	1,2,3,4,7,8-H6CDD	HxCDDa	36	36 - 48	3.0	3 - 4
	1,2,3,6,7,8-H6CDD	HxCDDb	132	120 - 156	11.0	10 - 13
	1,2,3,7,8,9-H6CDD	HxCDDc		-		-
	1,2,3,4,6,7,8-H7CDE	HpCDD	54	48 - 60	4.5	- 5
	O8CDD	OCDD	44	38 - 50	3.7	3.2 - 4.2
	PCDF	2,3,7,8-T4CDF	TCDF	6	6 - 8	0.5
1,2,3,7,8-P5CDF		PCDFa	10	8 - 12	0.8	0.7 - 1
2,3,4,7,8-P5CDF		PCDFb	90	84 - 96	7.5	7 - 8
1,2,3,4,7,8-H6CDF		HxCDFa	60	54 - 60	5.0	4.5 - 5
1,2,3,6,7,8-H6CDF		HxCDFb	60	48 - 60	5.0	4 - 5
1,2,3,7,8,9-H6CDF		HxCDFc		-		-
2,3,4,6,7,8-H6CDF		HxCDFd	36	30 - 36	3.0	2.5 - 3
1,2,3,4,6,7,8-H7CDF		HpCDFa	24	12 - 24	2.0	1 - 2
1,2,3,4,7,8,9-H7CDF		HpCDFb		-		-
O8CDF		OCDF		-		-
Non-Ortho	3,4,4',5-T4CB	#81	15	12 - 15	1.3	1 - 1.3
	3,3',4,4'-T4CB	#77	6	6 - 9	0.5	0.5 - 0.8
	3,3',4,4',5-P5CB	#126	54	36 - 54	4.5	3 - 4.5
	3,3',4,4',5,5'-H6CB	#169	18	12 - 21	1.5	1 - 1.8
Mono-Ortho	2',3,4,4',5-P5CB	#123		-		-
	2,3',4,4',5-P5CB	#114	210	180 - 222	17.5	15 - 18.5
	2,3,4,4',5-P5CB	#118	60	48 - 66	5.0	4 - 5.5
	2,3,3',4,4'-P5CB	#105	60	48 - 66	5.0	4 - 5.5
	2,3',4,4',5,5'-H6CB	#167	72	60 - 72	6.0	5 - 6
	2,3,3',4,4',5-H6CB	#156	204	180 - 216	17.0	15 - 18
	2,3,3',4,4',5'-H6CB	#157	108	84 - 108	9.0	7 - 9
2,3,3',4,4',5,5'-H7Cl	#189	132	120 - 144	11	10 - 12	

D-3. 考察

本研究の結果からみると、ほとんどのコンジェナーで半減期は10年未満であり、特に半減期が長いコンジェナーは見いだせなかった。推計した半減期および構築した動態モデルは、半減期の推定の際とは異なる対象集団についてシミュレーションを行うことでその信頼性を検証した。このシミュレーションの結果、モデルで計算した予測値と実測値はよく一致しており、結果はある程度信頼できるものと考えられる

今後は、本研究で得られて結果を十分に考慮した上で、たとえばTEFの決定、さらにはダイオキシン類のリスク評価を行うことが必要になってくると考えられる。

E. 結論

以上、今年度の研究成果について報告した。各研究分担分野に関して、一定の成果を得ることができたと考えるが、まだ個々の研究間の連携ができていないと言えない状況にある。最終年度である次年度では、これらのいわば断片的な研究結果をよりよく統合していくとともに、できるだけ多くの現実データを収集し、現実に即したリスク評価手法を提案していく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

橋本央季、中井里史、吉田喜久雄、中西準子。ヒト体内におけるダイオキシン類の排出半減期の推計。日本化学会第79春季年会、2C147, 2001, 神戸。

G. 知的所有権の取得状況

なし

H. 参考文献

- Van Der Molen, T., Kooijman, S.A.L.M., Slob, W.: Generic toxicokinetic model for persistent lipophilic compounds in Humans. *Fundamental & Applied Toxicology* 31, 83-94 (1996)
- Kreutzer, P.E., Csanady, G.A., Baur, C., Kessler, W., Papke, O., Greim, H., Filser, J.G., (1997): 2,3,7,8-TCDD and congeners in infants. A toxicokinetic model of human lifetime body burden by TCDD with special emphasis on its uptake by nutrition. *Arch. Toxicol.* 71, 383-400.
- 島津テクノリサーチ (1998) 環境庁委託調査「人のダイオキシン類蓄積状況等調査結果報告書」
- 厚生省児童家庭局 (1999) 「厚生科学研究：母乳中のダイオキシン類に関する調査」
- 厚生省保健医療局健康増進栄養課監修 (1998) 「平成11年度 国民栄養の現状」～平成9年国民栄養調査成績～, 第一出版

厚生科学研究費補助金分担研究報告書

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

ダイオキシンの健康影響と規制手法に関する研究

－ 吸入ダイオキシン類異性体に対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 経済産業省産業技術総合研究所 資源環境技術総合研究所

研究要旨

肺から吸収される 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 異性体の人体内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, 肺 (動脈血) 及び静脈血の 10 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。

各異性体の大気中濃度から推定した組織・器官中濃度と経口経由の一日摂取量から推定した濃度を比較した。吸入曝露に起因する濃度は食物摂取に比べてかなり低い。

構築したモデルは清掃工場作業員等に対する疫学調査での被験者の体内でのダイオキシン類の動態を推定するで有用であると考えられる。今後は, 経皮吸収に対応する PB-PK モデルを構築し, 経皮曝露の重要性について検討する必要があると考えられる。

A. 研究目的

ダイオキシンの健康影響と規制手法に関する本研究では, 清掃工場作業員等に対する疫学的調査を実施し, ダイオキシン類の用量-反応関係を構築する。しかし, ダイオキシン類はポリ塩化ジベンゾ-*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) 異性体の混合物である。PCDDs, PCDFs 及び co-PCBs の各異性体は物性, 反応性等の違いのため, 体内動態 (吸収, 分布, 代謝及び排泄) も異なる。生理学に基づく薬物動力学モデル (PB-PK モデル) は, 循環器系に接続した組織・器官を個別のコンパートメントとして取扱い, 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, 曝露期間中の被験者の各組織・器官中ダイオキシ

ン類各異性体濃度等に関する情報が得られる。

昨年度の本研究で, 経口経由で摂取される PCDDs と PCDFs の 17 異性体の人体内動態を推定する PB-PK モデルを構築し, 検証した¹⁾。しかし, 清掃工場作業員等のダイオキシン類への曝露を考えた場合には, 経口曝露に比べて吸入曝露と経皮曝露が重要と考えられる。

そこで本年度は, 吸入曝露に伴う 2, 3, 7, 8 位塩素置換の PCDDs と PCDFs 17 異性体の人体内動態を推定する PB-PK モデルを構築した。

B. 研究方法

1. PB-PK モデルの構築

昨年度構築したモデルを基に, 筋肉, 高血流組織, 皮膚, 脂肪, 腎臓, 肝臓, 消化管, 消化管内腔, 肺 (動脈血) 及び静脈血の 10 コンパートメントで構成されるモデルを構築した。(図 1 参照)。

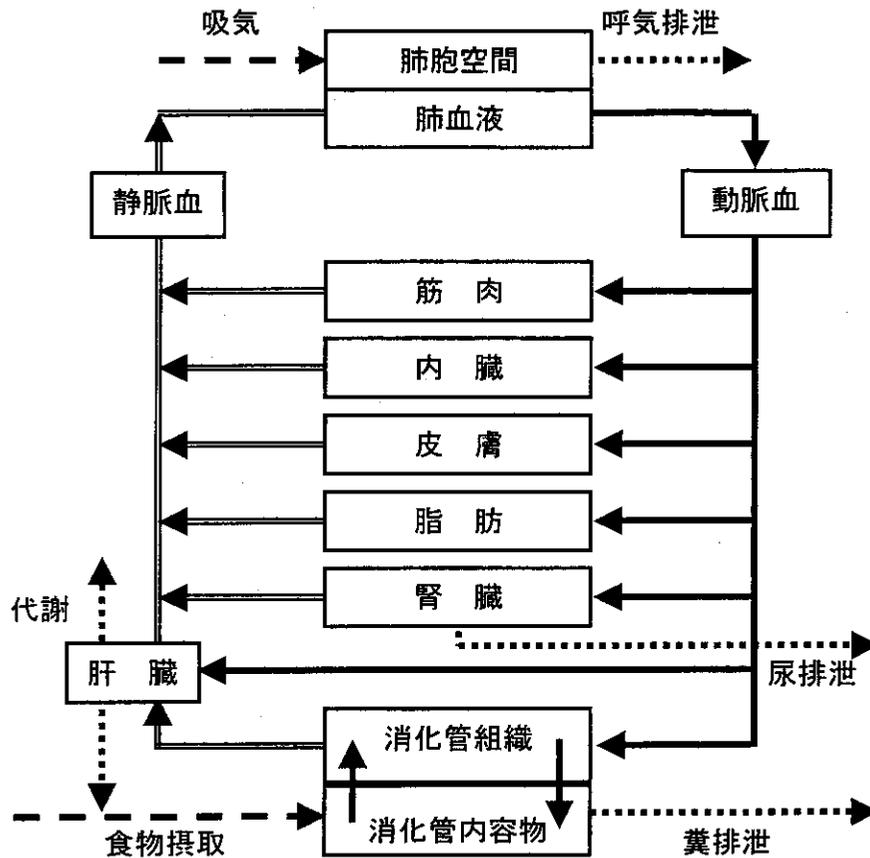


図1 PB-PKモデルにおけるダイオキシン類の動態過程

各組織・器官コンパートメントにおける異性体の物質収支は、フガシチー (f , 単位: Pa) を用いて下記のように表すことができる。

肺 (動脈血)

動脈血と肺胞空気中の濃度間の平衡を仮定すると、肺での物質収支は次式で表される。

$$Q_{air} \cdot Z_{air} (f_I - f_a) = Q_{blood} \cdot Z_{blood} (f_{art} - f_{ven}) \quad (1)$$

ここで、添字の I, a, art, ven はそれぞれ、吸気、呼気、動脈血及び静脈血を意味する。 Q_{air} 及び Q_{blood} は吸気量 (m^3/hr) と心臓からの血液

吐出量 (m^3/hr) であり、 Z_{air} と Z_{blood} は吸気と血液中の異性体のフガシチー容量 ($mol/Pa/m^3$) である。

静脈血

$$Q_{blood} \cdot f_{ven} = Q_{fat} \cdot f_{fat} + Q_{skin} \cdot f_{skin} + Q_{muscle} \cdot f_{muscle} + Q_{rich} \cdot f_{rich} + (Q_{liver} + Q_{urine}) f_{liver} + (Q_{kidney} - Q_{urine}) f_{kidney} \quad (2)$$

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、肝臓及び腎臓を通過する血流量 (m^3/hr) であり、 Q_{urine} は尿の量 (m^3/hr) である。

筋肉, 高血流組織, 皮膚及び脂肪

$$\frac{df_i}{dt} = \frac{Q_i \cdot Z_{blood} (f_{art} - f_i)}{V_i \cdot Z_i} \quad (3)$$

ここで, V は各器官・組織の容積 (m^3) である。
添字 i は, 筋肉, 高血流組織, 皮膚あるいは脂肪を意味する。

肝臓

$$df_{liver}/dt = [Q_{liver} \cdot Z_{blood} (f_{art} - f_{liver}) - k_M \cdot Z_{liver} \cdot V_{liver} \cdot f_{liver}] / V_{liver} \cdot Z_{liver} \quad (4)$$

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

腎臓

$$\begin{aligned} df_{kidneys}/dt = & [Q_{kidneys} \cdot Z_{blood} \cdot f_{art} - G_{urine} \cdot Z_{urine} \cdot f_{kidneys} - \\ & (Q_{kidneys} - G_{urine}) Z_{blood} \cdot f_{kidneys}] / V_{kidneys} \cdot Z_{kidneys} \end{aligned} \quad (5)$$

ここで, $V_{kidneys}$ は腎臓の容積 (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

$$\begin{aligned} df_{gutlumen}/dt = & [G_{diet} \cdot Z_{diet} \cdot f_{diet} + G_{bile} \cdot Z_{bile} \cdot f_{liver} - \\ & G_{feces} \cdot Z_{gutlumen} \cdot f_{gutlumen} + D_{gut} (f_{guttissue} - f_{gutlumen})] / V_{gutlumen} \cdot Z_{gutlumen} \end{aligned} \quad (6)$$

ここで, G_{diet} は食物摂取速度 (mol/hr) であり, Z_{diet} と f_{diet} は食物中の異性体のフガシチー容量とフガシチーである。 G_{bile} と Z_{bile} は胆汁の流量 (m^3/hr) とフガシチー容量であり, $V_{gutlumen}$ は消化管内腔容積 (m^3) である。 G_{feces} は糞排泄速度 (m^3/hr), $Z_{gutlumen}$ は消化管内腔でのフガシチー容量である。 D_{gut} は消化管での拡散速度 ($mol/hr \cdot Pa$) であり, 食物からの取込率 (ϵ) を用いて次式で算出する。

$$D_{gut} = \frac{G_{feces} Z_{gutlumen} \epsilon}{1 - \epsilon} \quad (7)$$

消化管組織

$$\frac{df_{guttissue}}{dt} = [Q_{guttissue} \cdot Z_{blood} \cdot f_{art} - (Q_{guttissue} + G_{bile} + G_{urine})Z_{blood} \cdot f_{guttissue} + D_{gut}(f_{gutlumen} - f_{guttissue})]/V_{guttissue}Z_{guttissue} \quad (8)$$

ここで、 $Q_{guttissue}$ は消化管組織を通過する血流量 (m^3/hr)、 $V_{guttissue}$ は消化管組織容積 (m^3)、 $Z_{guttissue}$ は消化管組織のフガシチー容量である。

血液中の異性体のフガシチー容量 (Z_{blood}) は、次式で算出した。

フガシチー容量

$$Z_{blood} = Z_w \cdot Kow/P_{fat} \quad (9)$$

ここで、 Z_w は水中での異性体のフガシチー容量である。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異性体の Z 値は、それぞれの組織・器官と血液間の分配係数と Z_{blood} 値から次式で算出した。

$$P_i = Z_i/Z_{blood} \quad (10)$$

尿中の異性体の Z 値 (Z_{urine}) は Z_w と等しいと仮定した。

した。

2. モデルパラメータ

生理学的パラメータ

本研究では、体重 70 kg の成人を想定して PCDDs と PCDFs の 17 異性体の体内動態を推定

した。表 1 に体重 70 kg の成人に対して設定した各組織・器官の容積を示す。

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 2) 及び 3)】

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。

表 1 以外の生理学的パラメータは、Lawrence と Gobas の論文³⁾に従い、 Q_{urine} を $4.17 \times 10^{-5} m^3/hr$ 、 G_{bile} を $2.08 \times 10^{-5} m^3/hr$ 、 G_{feces} を $1.49 \times 10^{-4} m^3/hr$ 、そして $k_M = 0$ とした。

- 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

異性体パラメータ

PCDDs と PCDFs の 17 異性体の分子量 (*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 に示し, 組織・

器官と血液間の分配係数 (P_i) を表 3 に示す。
これらの値の計算方法の詳細については, 昨年
度の報告書¹⁾に記載した。

表 2 PCDDs 及び PCDFs の 17 異性体の物性

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

【出典：参考文献 4) 及び 5)】

表 3 PCDDs 及び PCDFs の 17 異性体の組織・器官/血液 分配係数

異性体	組織・器官/血液 分配係数							
	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
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	14.9	4.5	1.0	212.6	14.6	2.9	4.5	0.01
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	21.4	2.4	0.7	271.7	26.6	4.6	2.4	0.02
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	15.6	2.7	0.5	201.6	34.8	4.0	2.7	0.02
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	62.7	30.4	6.5	672.6	60.1	10.1	30.4	0.07
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	22.0	2.8	2.6	417.5	92.3	6.6	2.8	0.06
OCDD	29.2	1.6	2.6	180.0	57.0	7.0	1.6	0.08
2, 3, 7, 8-TCDF	3.4	2.3	1.6	81.3	28.1	1.5	2.3	0.02
1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	10.4	6.3	6.7	52.4	48.2	4.3	6.3	0.03
2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	12.6	3.5	0.5	210.8	64.6	3.5	3.5	0.04
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	3.7	3.0	0.3	112.6	96.8	1.6	3.0	0.08
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	11.1	1.1	0.3	284.4	219.0	3.8	1.1	0.08
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF	2.2	1.9	2.9	64.8	7.7	1.8	1.9	0.00
2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF	18.6	35.4	21.8	48.3	3.8	6.7	35.4	0.00
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	7.3	2.3	6.0	114.3	105.2	1.7	2.3	0.09
1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF	10.0	1.9	1.1	262.0	187.0	1.6	1.9	0.34
OCDF	44.2	18.1	1.5	154.7	48.3	5.1	18.1	0.04

3. 体内動態の推定

構築した定常状態モデルを用いて吸入曝露で摂取したPCDDsとPCDFs17異性体の体内動態(組織・器官中濃度と各組織・器官への分布比)

を推定した。大気中の異性体濃度には、平成10年度の環境庁によるダイオキシン類緊急全国一斉調査⁶⁾で測定された下記の値(単位: pg/m³)を使用した。

2, 3, 7, 8-TCDD	0.05	1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	0.47
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	0.46	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	0.85
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	0.42	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	4.62
OCDD	4.64	2, 3, 7, 8-TCDF	0.21
1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	0.90	2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	1.04
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	1.11	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	1.09
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF	0.21	2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF	1.66
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	2.86	1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF	0.60
OCDF	1.49		

また比較のために計算した食物経由の経口曝露に起因する17異性体の体内動態推定には、平成10年度のトータルダイエツトスタディー

⁷⁾の以下の一日摂取量(単位: pg/day)結果を用いた。

2, 3, 7, 8-TCDD	12.79	1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	21.86
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	24.29	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	32.66
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	23.17	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	118.70
OCDD	954.76	2, 3, 7, 8-TCDF	45.43
1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	19.20	2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	38.78
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	31.29	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	29.73
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF	21.80	2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF	40.73
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	67.59	1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF	24.20
OCDF	76.22		

C. 研究結果

①2, 3, 7, 8-TCDD

吸入及び経口摂取に伴う筋肉、脂肪、血液、肝臓及び腎臓中の2, 3, 7, 8-TCDD推定濃度の比

較を図2に示す。吸入曝露の寄与は経口曝露の2%であった。定常状態時の組織・器官への質量分布比は、吸入及び経口摂取ともに脂肪85.4%、筋肉13.3%、肝臓0.5%と計算された。

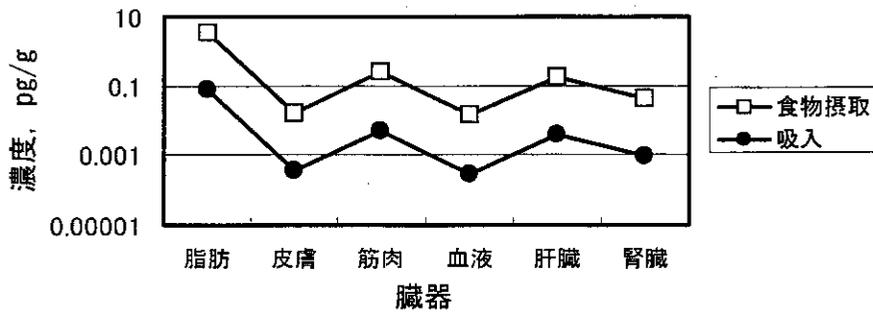


図2 2,3,7,9-TCDD濃度の比較

②1, 2, 3, 7, 8-PeCDD

吸入及び経口摂取に伴う筋肉, 脂肪, 血液, 肝臓及び腎臓中の1, 2, 3, 7, 8-PeCDDの推定濃度の比較を図3に示す。吸入曝露の寄与は経口

曝露の12%であった。定常状態時の組織・器官への質量分布比は, 吸入及び経口摂取ともに脂肪85.2%, 筋肉13.2%, 肝臓0.7%と計算された。

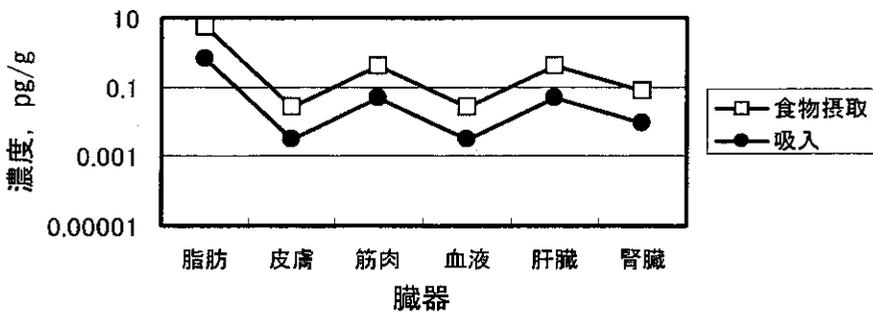


図3 1,2,3,7,8-PeCDD濃度の比較

③1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD

吸入及び経口摂取に伴う筋肉, 脂肪, 血液, 肝臓及び腎臓中の1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDDの推定濃度の比較を図4に示す。吸入曝露の寄与は経

口曝露の11%であった。定常状態時の組織・器官への質量分布比は, 吸入及び経口摂取ともに脂肪83.9%, 筋肉14.6%, 肝臓1.0%と計算された。

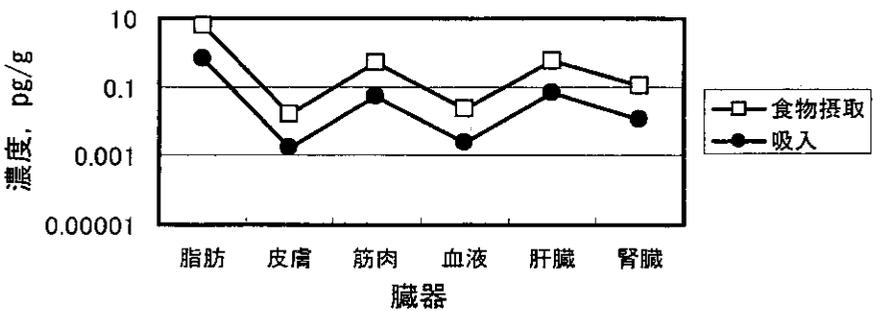


図4 1,2,3,4,7,8-HxCDD濃度の比較

④1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD

吸入及び経口摂取に伴う筋肉, 脂肪, 血液, 肝臓及び腎臓中の 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD の推定濃度の比較を図5に示す。吸入曝露の寄与は経

口曝露の 15%であった。定常状態時の組織・器官への質量分布比は, 吸入及び経口摂取ともに脂肪 83.3%, 筋肉 14.3%, 肝臓 1.8%と計算された。

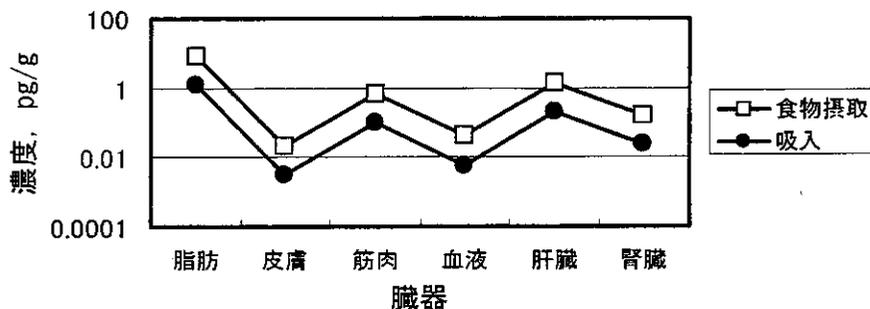


図5 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD 濃度の比較

⑤1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD

吸入及び経口摂取に伴う筋肉, 脂肪, 血液, 肝臓及び腎臓中の 1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD の推定濃度の比較を図6に示す。吸入曝露の寄与は経

口曝露の 10%であった。定常状態時の組織・器官への質量分布比は, 吸入及び経口摂取ともに脂肪 81.0%, 筋肉 16.7%, 肝臓 0.9%と計算された。

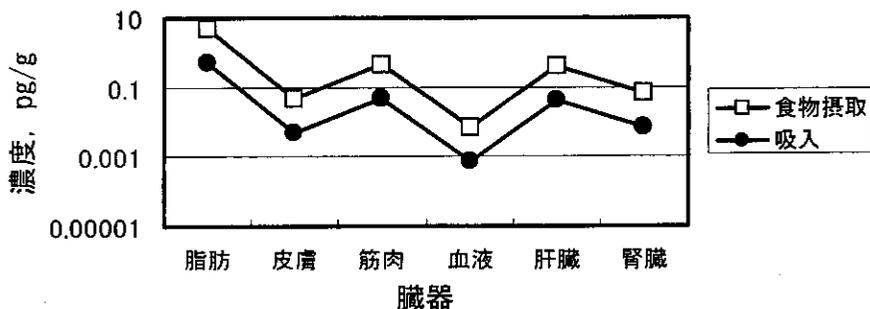


図6 1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD 濃度の比較

⑥1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD

吸入及び経口摂取に伴う筋肉, 脂肪, 血液, 肝臓及び腎臓中の 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD の推定濃度の比較を図7に示す。吸入曝露の寄与は

経口曝露の 25%であった。定常状態時の組織・器官への質量分布比は, 吸入及び経口摂取ともに脂肪 87.0%, 筋肉 10.1%, 肝臓 2.4%と計算された。

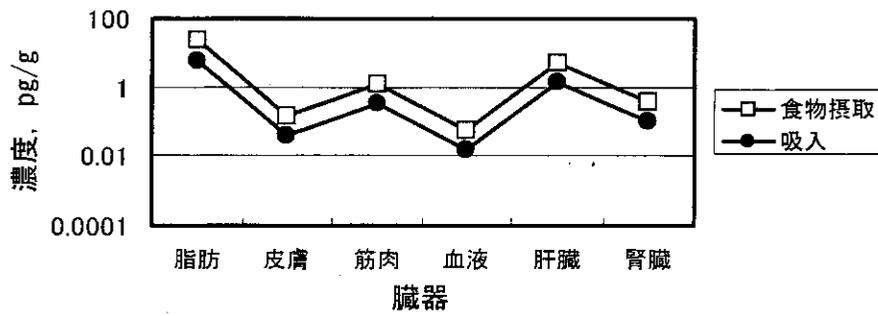


図7 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD 濃度の比較

⑦OCDD

吸入及び経口摂取に伴う筋肉、脂肪、血液、肝臓及び腎臓中の OCDD の推定濃度の比較を図8に示す。吸入曝露の寄与は経口曝露の4%であった。定常状態時の組織・器官への質量分布比は、吸入及び経口摂取ともに脂肪 70.9%、筋肉 25.6%、肝臓 2.8%と計算された。

吸入及び経口摂取に伴う筋肉、脂肪、血液、肝臓及び腎臓中の 2, 3, 7, 8-TCDF の推定濃度の比較を図9に示す。吸入曝露の寄与は経口曝露の3%であった。定常状態時の組織・器官への質量分布比は、吸入及び経口摂取ともに脂肪 86.6%、筋肉 8.0%、肝臓 3.8%と計算された。

⑧2, 3, 7, 8-TCDF

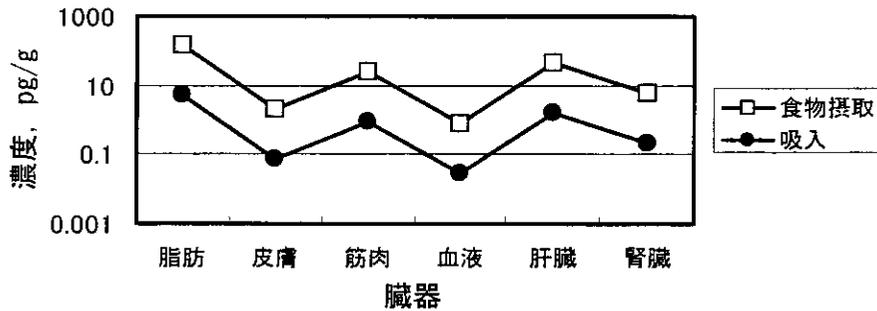


図8 OCDD 濃度の比較

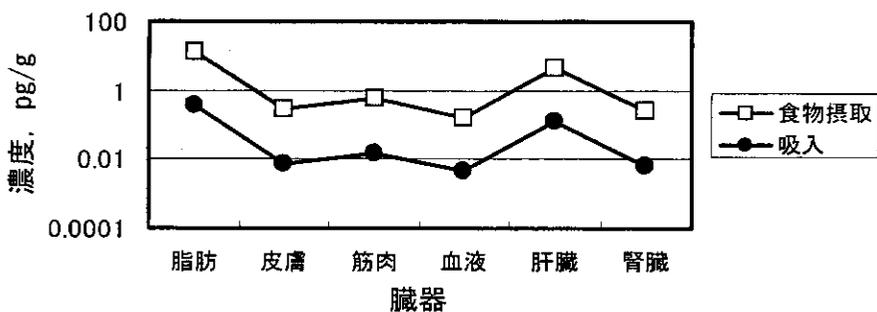


図9 2, 3, 7, 8-TCDF 濃度の比較