

⑨1, 2, 3, 7, 8-PCDF

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-PCDF の推定濃度の比較を図 10 に示す。吸入曝露の寄与は経口

曝露の 26%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 61.5%, 筋肉 26.9%, 肝臓 7.1%と計算された。

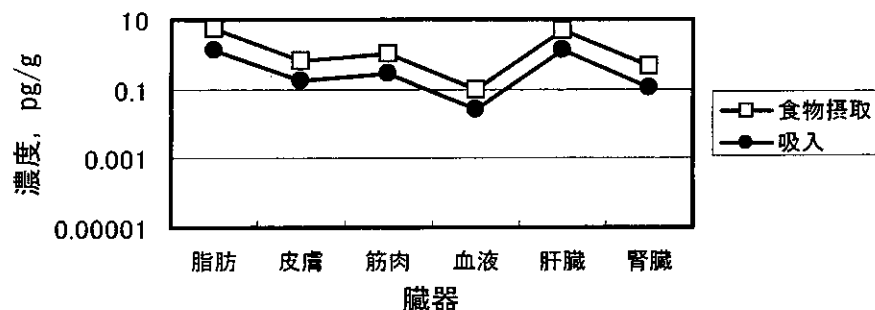


図 10 1, 2, 3, 7, 8-PCDF 濃度の比較

⑩2, 3, 4, 7, 8-PCDF

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, 4, 7, 8-PCDF の推定濃度の比較を図 11 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 84.8%, 筋肉 11.2%, 肝臓 3.3%と計算された。

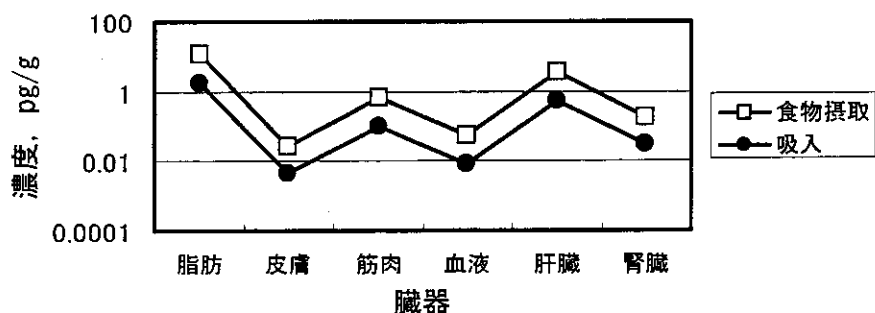


図 11 2, 3, 4, 7, 8-PCDF 濃度の比較

⑪1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF

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-HxCDF の推定濃度の比較を図 12 に示す。吸入曝露の寄与は

経口曝露の 20%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 83.8%, 筋肉 6.1%, 肝臓 9.0%と計算された。

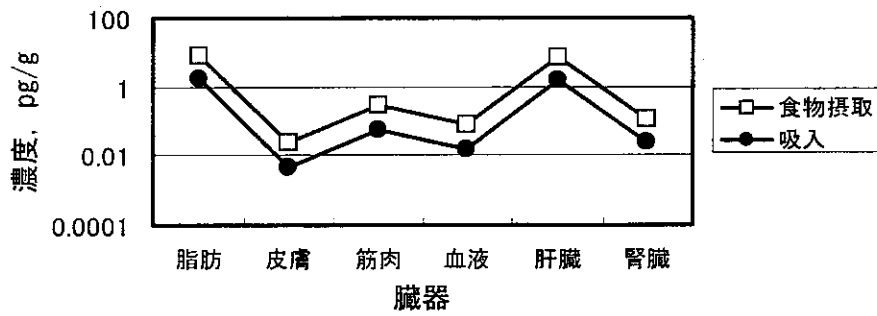


図 12 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF 濃度の比較

⑫1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF

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-HxCDF の推定濃度の比較を図 13 に示す。吸入曝露の寄与は

経口曝露の 21%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 84.3%, 筋肉 7.3%, 肝臓 8.2%と計算された。

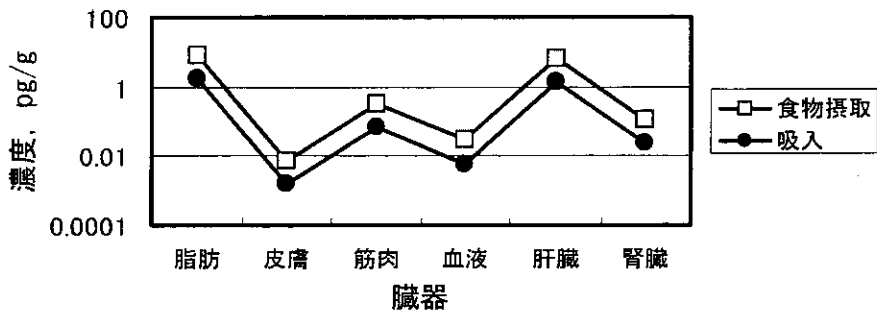


図 13 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF 濃度の比較

⑬1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF

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-HxCDF の推定濃度の比較を図 14 に示す。吸入曝露の寄与は

経口曝露の 6%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 89.6%, 筋肉 6.8%, 肝臓 1.3%と計算された。

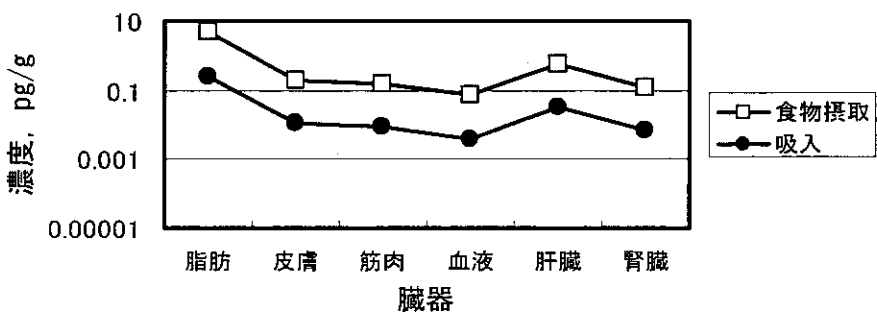


図 14 1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDF 濃度の比較

⑭2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF

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, 4, 6, 7, 8-HxCDF の推定濃度の比較を図 15 に示す。吸入曝露の寄与は

経口曝露の 23%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 45.5%, 筋肉 38.7%, 肝臓 0.5%と計算された。

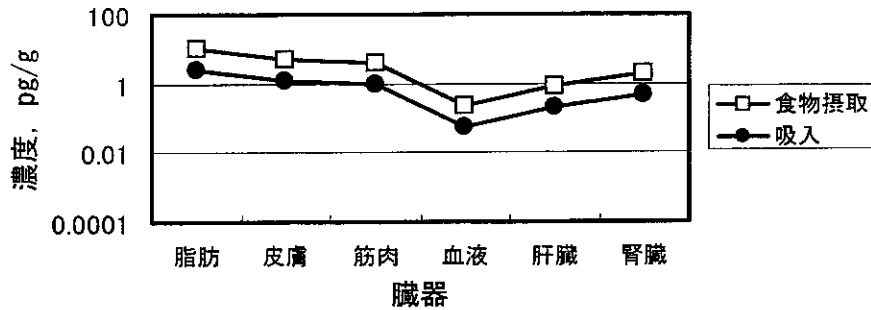


図 15 2, 3, 4, 6, 7, 8-HxCDF 濃度の比較

⑮1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF

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-HpCDF の推定濃度の比較を図 16 に示す。吸入曝露の寄与は経口曝露の 26%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 61.5%, 筋肉 26.9%, 肝臓 7.1%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 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF の推定濃度の比較を図 17 に示す。吸入曝露の寄与は経口曝露の 14%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 84.8%, 筋肉 7.2%, 肝臓 7.6%と計算された。

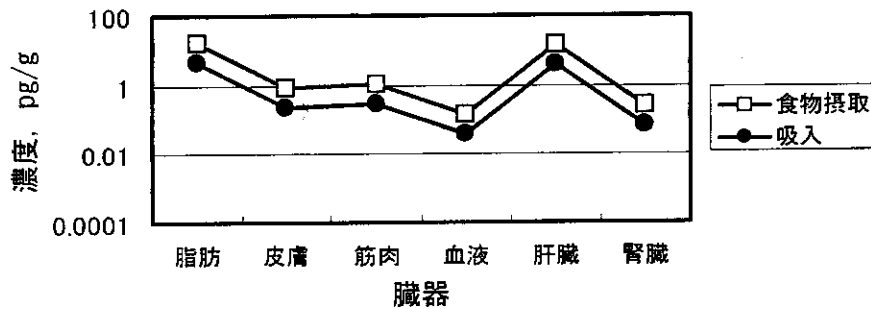


図 16 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF 濃度の比較

⑯1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF

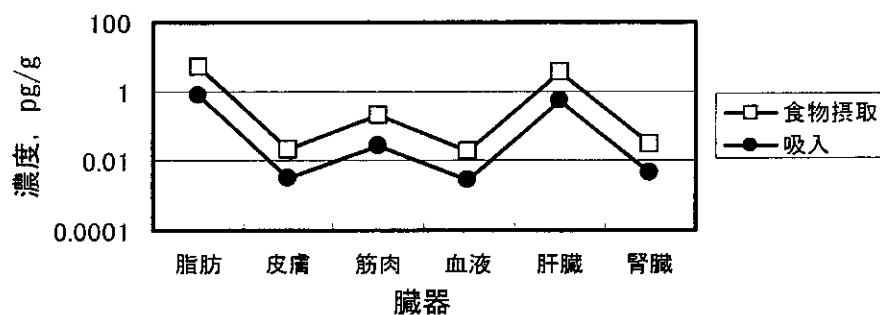


図 17 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HpCDF 濃度の比較

⑰OCDF

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 OCDF の推定濃度の比較を図 18 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 58.4%, 筋肉 36.9%, 肝臓 2.3%と計算された。

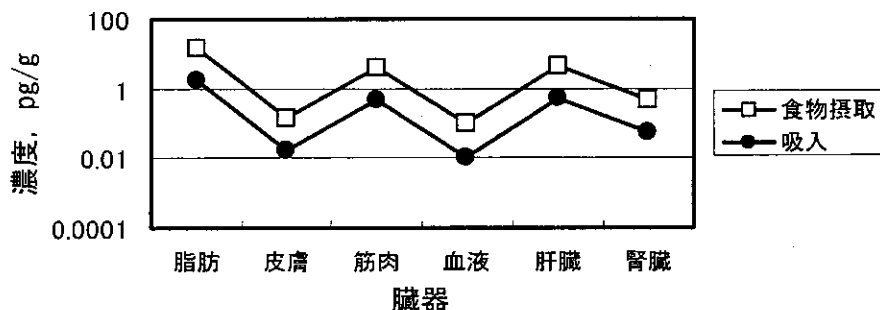


図 18 OCDF 濃度の比較

D. 考察

吸入曝露に起因する PCDDs 及び PCDFs の 17 異性体の組織・器官中濃度は食物摂取に起因する濃度に比べて低く, 経口曝露の 2~26%の寄与と推定された。しかし, 本研究で用いた大気中の異性体濃度は環境庁の緊急全国一斉調査の中での最大値 (1.77 pg-TEQ/m³) であることから, 平均的には一般環境の大気中ダイオキシン類の各組織・器官中濃度への寄与は小さいと考えられる。

清掃工場作業者の場合には, 非定常状態の取り扱いが必要であるが, 式(1)~式(8)で示される物質収支式を Runge-kutta-Gill 法等により

数値積分することにより, 各組織・器官中濃度の時間変化が推定できる。

E. 結論

経口曝露に伴う消化管吸収に加え, 吸入曝露に伴う肺吸収を考慮した PB-PK モデルは, より現実的なダイオキシン類異性体の人体内動態を推定できると考えられる。一般的には, 経皮曝露の可能性は吸入に比べると低いと考えられるが, 経皮曝露の寄与を見積もるために, 本年度構築したモデルを経皮吸収経路のダイオキシン類異性体の動態推定が可能ないように改良する必要があると思われる。このためには,

経皮吸収率に関して予め調査することが必要であろう。

参考文献

- 1) 吉田喜久雄 (2000): 平成 11 年度厚生科学研究「ダイオキシンの健康影響と規制手法に関する研究」分担報告書「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」, 厚生省
- 2) 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.
- 3) Lawrence, G. S. and F. A. P. C. Gobas (1997): A Pharmacokinetic Analysis of Interspecies Extrapolation in Dioxin Risk Assessment. *Chemosphere* 35 427-452.
- 4) Mackay, D. et al. (1992): *Illustrated Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals Vol. II*. Lewis Publishers Inc.
- 5) Govers HAJ and Krop HB (1998): Partition constants of chlorinated dibenzofurans and dibenzo-*p*-dioxins. *Chemosphere* 37 2139-2152.
- 6) 環境庁 (1999): 平成 10 年度ダイオキシン類緊急全国一斉調査調査結果について, 平成 11 年 9 月
- 7) 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(トータルダイエットスタディ), について, 平成 11 年 9 月

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

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

分担研究者：西垣隆一郎 東邦大学薬学部

研究要旨

生理学的薬物動態モデルを用いた 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) のラット母体から胎児への移行動態を解析する。

A. 研究目的

母体が経口で摂取する TCDD の胎児への蓄積が社会的に問題になっている。胎児への蓄積を考慮した耐用 1 日摂取量 (TDI) の算出が望まれる。ヒトでの胎児蓄積量の測定、見積もりは制約があり動物実験からの外挿が必要となる。特に多くの臓器と血流、分配係数、蛋白への結合を考慮した生理学的薬物速度論 (PBPK) は、動物からヒトへの外挿 (Animal Scale Up) が容易かつ比較的正確であり多用される。そのためのコンピューター用のプログラムも各種発表、市販され、利用し易くなっている。ここでは妊娠ラットでへの TCDD 投与後の、母体と胎児への TCDD 蓄積速度過程を PBPK で解析する手法について、検討を加えた。

B. 研究方法

以下のキーワードで Medline 上の文献を検索し、必要な母体と胎児の生理学的パラメーターと、TCDD 負荷後の体内濃度値時間推移を調べた。

Dioxin fetus neonate placenta pregnant pharmacokinetic milk etc.
PBPK モデルは Anderson らの開発した血流を律速とした perfusion limited モデルを採用した。臓器コンパートメントは血流

の大きい Rich な組織群 (RP) と、血流の小さい Slow な組織群 (SP) に大別し、肝、脂肪など実測値のある対象臓器の容積 (V) と血流 (Q) の値は、それぞれの属する群から差し引くことで微分方程式とマスバランス式を構築していくものである (Leung 1988, 1990, 1990)。この手法は胎盤、胎児を新たな組織として組み込むことが容易である。

コンピューター・シミュレーション・プログラムには、ACSL を用いた。すでに TCDD に応用された報告が多く実績があること、母体、胎盤、胎児の各組織の妊娠末期までの臓器容積、血流の増加経過が、実測値のまま式の中に取り込むことができる利便さがある。

C. 研究結果

1. 母体と胎児の生理学的パラメーターの見積もり

シミュレーション計算で用いるラット母体と胎児の生理学的パラメーターは、対象薬物は TCDD ではないが Kawahara, (1998)、Gray(1995)、Gabrielsson(1984) らの報告を参照した。値は報告間でばらつきも大きく、必要な数値がすべてそろったものではないので、平均値や一腹中胎児数を 12 頭とした概算値を用いた (Table 1)。

妊娠期間中の生理学的パラメーターの増加曲線は臓器で異なり、logistic 曲線などで近似される。哺乳動物のなかでもラットは、22日の妊娠期間の後期3分の1を過ぎてからの成長が著しく、今回は受精後16日 (GD16) から直線的に増加すると仮定した。シミュレーションに用いた値はコマンドファイル(flowf.cmd Appendix A)中に示した。

シミュレーションプログラム ACSL では Andersen らの、肝における Ah と P450 の結合蛋白の誘導増加を考慮したモデルを用いた。体重のべき乗から算出している母体の生理学的パラメーターのうち、心拍出流速 (Qc)、肝容積 (Vl)、肝血流 (Ql)、胎盤容積 (Vq)、胎盤血流 (Qp)、胎児血流 (Qj) は実測値を代入した。母体、胎児の生理学的パラメーターを Table 2 に示す。その他の生理学的パラメーターは Andersen らの報告値と計算値を用いた。

TCDD の吸収速度定数 ($Ka=2 \cdot \text{BodyWeight}^{0.3}/\text{hr}$) は皮下投与時のもので、血中最大濃度は 80hr にある。経口投与では血中最大濃度は 3hr との報告があり、また腹腔内投与での吸収速度は経口投与に匹敵するので腹腔内投与時の値の $Ka=0.2/\text{hr}$ を用いた。ACSL に適用したプログラム(flowf.csl)は Appendix B に示した。

シミュレーション (Figure 1) に Hurst(2000)による母体、胎児への $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 経口投与時の実測データを重ねて示した。

胎児コンパートメントは、Gabrielsson らが theophyryn に採用している母体に胎盤コンパートメントを連結し、胎盤から胎児へは拡散律速で移行すると仮定したモデルを試行した。血液から胎盤への分配係数 (Pp)、胎盤から胎児への分配係数 (Pj)、胎盤から胎児への拡散クリアランス (CLj) が、見積もるべきパラメーターである。

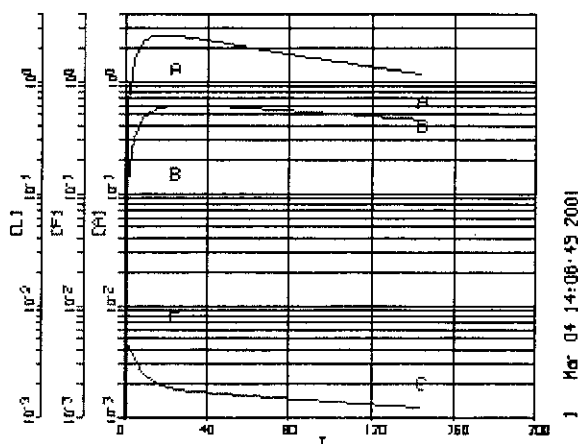
$$\text{胎盤: } V_p \cdot dC_p/dt = Q_p(C_a - C_p/P_p) - CL_j \cdot (C_p - C_j/P_j)$$

$$\text{胎児: } V_j \cdot dC_j/dt = CL_j \cdot (C_p - C_j/P_j)$$

ここで、大文字は V: 組織容積 (L)、C: TCDD 濃度 (nM)、Q: 血流 (L/hr)、P: 分配係数 (C_{tissue}/C_a)、CL: 拡散クリアランス (L/hr) を表し、小文字添え字は a: 血液 (動脈)、p: 胎盤、j: 胎児をあらわす。

このモデルでは胎児の肝、脂肪、脳などの個別臓器中の濃度推移を知ることは出来ないが、移行パラメーターを変化させることで、TCDD の胎盤から胎児への移行動態を知ることができる点で有用である。

Figure 1 母体臓器中 TCDD 濃度時間推移

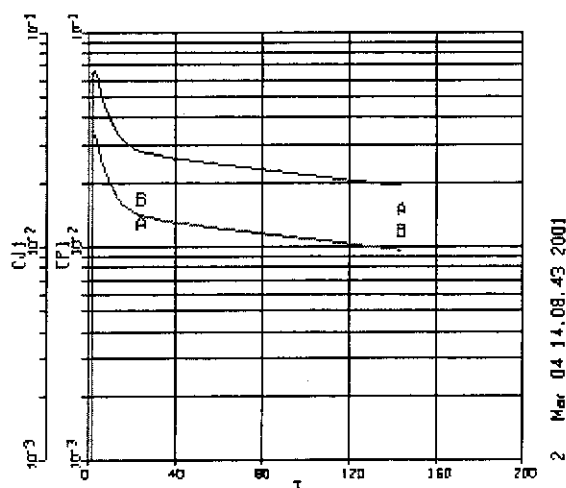


受精後 15 日 (GD15) に $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 経口投与後の、肝臓中 (Cl)、脂肪中 (Cf)、血中 (Ca) の TCDD 濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) 時間(hr) 推移のシミュレーション結果を Figure 1 に示す。それぞれの GD16(24hr)、GD21(144hr) での実測値 (Birnbaum,2000) をシンボル A、B、C で重ねて示す。

肝臓中、脂肪中濃度は、144hr では実測値との差は 50%程度で、ラフな数値を代

入した例としては比較的良く一致している。臓器濃度は臓器分配率にほぼ比例する。80hr までの時間経過変化の実測値とのずれと、脂肪中濃度実測値の上昇は、吸収、消失速度定数の大小関係の吟味と、脂肪組織では分配ではなく、拡散律速を組み込んだモデルが必要であることを示している。

Figure 2 胎盤と胎児中 TCDD 濃度時間推移



胎盤と胎児での TCDD 濃度時間推移を Figure 2 に示す。胎児中濃度 (C_j : 上の曲線) の実測値を A で、胎盤中濃度 (C_p : 下の曲線) の実測値を B で記入する。シミュレーションでは胎盤の分配係数 (P_p) = 8、胎児の分配係数 (P_j) = 2、胎児への拡散クリアランス (CL_j) = 0.1 mL/min を使用した。

胎盤と胎児のシミュレーション濃度時間推移曲線は、母体中肝臓、脂肪濃度とは異なり、血中濃度に近い鋭いピークのある形をしている。GD16, GD21 での実測値とは 50% 程度の差に収まり、比較的よく一致している。GD21 での実測値は、1.2 または 1.6 $\mu\text{g/g}$ tissue で、母体肝臓または脂肪での 4 または 6 $\mu\text{g/g}$ の 3 分の 1 程度であった

D. 考察

胎児中濃度実測値は、GD21 で上昇し、母体脂肪中濃度と同様な傾向を示し、投与 3-4 時間後のピークはない可能性があり、 CL_j の値が小さいことが推定される。 CL_j は胎盤血流 (Q_p) = 0.54 L/h を超えることは

ない。

分配係数が、胎盤で 8、胎児で 2 と母体組織での 20-375 と比較して小さいことは、母体血中濃度シミュレーション値が実測値より低いことを考慮しても、胎児移行は母体の非蓄積臓器と同等と考えられる。逆にいえば、胎盤は TCDD の胎児移行の関所として機能していないことが伺える。

E. 結論

今回のシミュレーションでは、ラットという胎児の成長が早い動物種を用いて、妊娠 15 日 (GD15)

に単回経口投与後、GD15 から GD21 までの 6 日間の TCDD 濃度時間推移を見た。ヒトでは 10 ヶ月の長い妊娠期間での蓄積と、ヒトの生体内消失半減期は 6-11 年と特に長く種差が存在することを考慮すると、動物とヒトでの PBPK モデルによる胎児移行性と蓄積の評価およびアニマルスケールアップでは細心の注意が必要である。

PBPK モデルによるシミュレーションは、

さらに胎児臓器別の生理学的パラメーターと実測値を用いての、モデル構築、フィッティングによるパラメーター見積もりを予定している。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 参考文献

1. Leung, Hon-Wing, Ku, Robert H., Paustenbach, Dennis J., and Andersen, Melvin E.: 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, 1988.
2. Leung, Hon-Wing, Paustenbach, Dennis J., Murray, F. Jay, and Andersen, Melvin E.: A physiological pharmacokinetic description on the tissue distribution and enzyme-inducing properties of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat, *Toxicol. Applied Pharmacol.*, 103, 399-410, 1990.
3. Leung, Hon-Wing, Poland, Allen, Paustenbach, Dennis J., Murray, F. Jay, and Andersen, Melvin E.: Pharmacokinetics of [125I]-2-iodo-3,7,8-trichlorodibenzo-p-dioxin in mice: Analysis with a physiological modeling approach, *Toxicol. Applied Pharmacol.*, 103, 411-419, 1990.
4. Kawahara, Masami, Nanbo, Toshio, and Tsuji, Akira: Physiologically based pharmacokinetic prediction of p-phenylbenzoic acid disposition in the pregnant rat, *Biopharm. Drug Dispos.*, 19, 445-453, 1998.
5. Gray, David G.: A physiologically based pharmacokinetic model for methyl mercury in the pregnant rat and fetus, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 132, 91-102, 1995.
6. Gabrielsson, Johan L., Paalzow, Lennart K., and Nordstrom Lars: A physiologically based pharmacokinetic model for theophylline disposition in the pregnant and nonpregnant rat, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 12, 149-165, 1984.
7. Hurst, Christopher H., DeVito, Michael J., Setzer, R. Woodrow, and Birnbaum, Linda S.: Acute administration of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in pregnant Long Evans rats: Association of measured tissue concentrations with developmental effects, *Toxicol Sci.*, 53, 411-420, 2000.

Table 1 Physiological Parameters

	Organ Volume (mL)						
	Mother vs Fetus		Mother vs Fetus			NonP vs Pregnant	
	300g GD22	70g GD22	250g GD1	411g GD22	74.4g GD22	250g GD0	400g D22
Blood			19	32			20
artery	8.16	3.3					
vein	16.3	6.6					
Heart	1.2	0.36					
Muscle	150	17.5	122.5	122.5		120	120
Brain	1.44	1.89	1.2	1.2	3.6	1.5	1.5
Fat	12						
Kidney	2.4	0.24	3.58	4.12	0.6	3	3
Liver	13.2	3.5	8.45	17	8.6	15	15
Gut	13.3	1.6	6.7	9.85			
Skin	52.4	6.1	45	45			
Lung	1.44	1.1				2	2
Spleen	1.32						
Placenta		7.5		7.7	7.8		
blood	5.04	3.5					
Amniotic		2.85					
Fetus					6.2		25
x12					74.4		
	Organ Blood Flow (mL/min)						
Blood							
artery	61.7	20.7	61.6	118			70.2
vein	61.7	20.7					
Heart	5.04	1.15					
Muscle	8.16	3.5	11.8	11.8		20	20
Brain	1.32	2.81	0.95	0.79		6	6
Fat	1.32						
Kidney	13.7	0.36	15.7	17.5		17	17
Liver	17.6	9.65	15.1	23.8		20	20
Gut	14.4	1.46	7.62	15.4			
Skin	5.4	2.3	10.8	10.8			
Lung	61.7	0.4				63	70.2
Spleen	1.32						
Placenta							
blood	9.1	9.1					7.2
Amniotic							
Fetus							
x12							
Reference	Kawahara(1998)		Gray(1984)		Nordstrom(1995)		

Table 2 モデルで用いたパラメーター

	パラメーター	略号	単位	値 (0 to 144hr)
体重	体重	BW	kg	0.25 to 0.33
容積	肝臓(比率)	Vlc		0.375 (未使用)
	肝臓	Vl	kg	0.0085 to 0.017
	脂肪(比率)	Vfc		0.07 to 0.08
	脂肪	Vf	kg	$Vf=BW \cdot Vfc$
	脂肪中血液	Vfb	kg	$Vfb=0.025 \cdot Vf$
	低血流組織	Vs	kg	$Vs=0.82 \cdot BW \cdot Vf$
	高血流組織	Vr	kg	$Vr=0.09 \cdot BW \cdot Vl$
	血液(比率)	Vbc		$Vbc=0.05$
	血液	Vb	kg	$Vb=BW \cdot Vbc$
	胎盤	Vp	kg	0.008 to 0.015
	胎児	Vj	kg	0.006 to 0.06
血流	血流全体(比率)	Qcc		(未使用)
	血流	Qc	L/hr	3.72 to 7.08
	肝臓(比率)	Qlc		$Qlc=0.25$ (未使用)
	肝臓	Ql	L/hr	0.9 to 1.44
	脂肪(比率)	Qfc		$Qfc=0.09$
	脂肪	Qf	L/hr	$Qf=Qfc \cdot Qc$
	低血流組織	Qs	L/hr	$Qs=0.24 \cdot Qc - Qf$
	高血流組織	Qr	L/hr	$Qr=0.76 \cdot Qc - Ql$
	胎盤	Qp	L/hr	0.29 to 0.54
	分配 係数	肝臓	Pl	
脂肪		Pf		375
低血流組織		Ps		30
高血流組織		Pr		20
代謝 結合	吸収	Ka	/h	0.2
	代謝定数(初期値)	Kfc	/h	2.0/BW
	代謝定数	Kf	/h	$Kf=Kfc/BW^{**0.3}$
	TCDD·Ah 結合 max	BM1	0.004	
	TCDD=Ah 結合定数	KB1	0.004	
	TCDD·1A2 結合 max	BM2o	10	
	TCDD=1A2 誘導 max	BM2i	138	
	TCDD·1A2 結合定数	KB2	8.0	
その他	分子量	MW	g/mol	322
	投与量	Pdose	μ g/kg	0.2
	投与濃度	Dose	nmole	$Dose=Pdose \cdot BW \cdot 1000/MW$

Appendix A ACSL コマンドプログラム

```
!flowf.cmd
prepare t, ca1, cf1, cl1, cp1, cj1
data dpj1(t, ca1, cl1, cf1, cp1, cj1)
      24 0.008 1.3 0.15 0.017 0.013
      144 0.002 0.67 0.41 0.012 0.015
end
start
plot /log /lo=0.001 /data=dpj1 cl1, cf1, ca1 /same
plot /log /lo=0.001 /data=dpj1 cj1, cp1 /same
```

Appendix B ACSL メインプログラム

```
! flowf.csl placenta and taiji 2001
program
initial
constant qfc=0.09
constant vlc=0.0375
constant pl=20.
constant pf=375.
constant ps=30.
constant pr=20.
constant kfc=2.0
constant pdose=0.20 ! dose per oral
constant mw=322
constant ka=0.2 ! absorption rate const 0.03 80h to 0.2 2h
constant vbc=0.05
constant bw0=0.25
constant pp=8 ! partition to placenta 20-
constant pj=2 ! partition to taiji 20-
constant clj=0.1 ! clearance to taiji l/hr < qp=0.54
dose=pdose*bw0*1000/mw
constant bm1=0.004 ! binding in liver
constant kb1=0.004
constant bm2o=10.
constant bm2i=138.
constant kb2=6.5
constant tstop=144
constant points=100
cint=tstop/points

! tables of parameters
table bw, 1, 2/0, 144, 0.25, 0.34/ ! body weight
table vfc, 1, 2/0, 144, 0.07, 0.08/ ! fat volume
table qc, 1, 2/0, 144, 3.72, 7.08/ ! heart output
table vl, 1, 2/0, 144, 0.0085, 0.017/ ! liver volume
table ql, 1, 2/0, 144, 0.9, 1.44/ ! liver blood flow
table vp, 1, 2/0, 144, 0.008, 0.015/ ! placenta volume
table qp, 1, 2/0, 144, 0.29, 0.54/ ! placenta blood volume
table vj, 1, 2/0, 144, 0.006, 0.06/ ! taiji volume
```

```

end

dynamic
algorithm alg1=2
derivative
procedural
days=t/24
vfc1=vfc(t)
bw1=bw(t)
qc1=qc(t)
vl1=vl(t)
ql1=ql(t)
qp1=qp(t)
vp1=vp(t)
vj1=vj(t)
qf=qfc*qc1
qs=0.24*qc1-qf
qr=0.76*qc1-ql1-qp1
vf=vfc1*bw1
vs=0.82*bw1-vf
vr=0.09*bw1-vl1-vp1
vb=vbc*bw1
vfb=vf*0.025
kf=kfc/bw1**0.3
cvl=0.0 ! cl=0
end

r
mr=-ka*mr ! remaining
mr=integ(rmr, dose)

ras=qs*(ca-cs/ps) ! slow
as=integ(ras, 0.0)
cs=as/vs

rar=qr*(ca-cr/pr) ! rich
ar=integ(rar, 0.0)
cr=ar/vr

raf=qf*(ca-cf/pf) ! fat
af=integ(raf, 0.0)

```

```

cf=af/vf
cf1=cf*mw/1000

ral=q11*(ca-cv1)-ram ! liver
al=integ(ral, 0. 0)
liv=al/dose/v11/10
cl=al/v11
cl1=cl*mw/1000

rap=q11*(ca-cp/pp)-clj*(cp-cj/pj) ! placenta
ap=integ(rap, 0. 0)
cp=ap/vp1
cp1=cp*mw/1000

raj=clj*(cp-cj/pj) ! taiji
aj=integ(raj, 0. 0)
cj=aj/vj1
cj1=cj*mw/1000

procedural ! liver binding
cv1=al/(v11*p1+bm1/(kb1+cv1t)+bm2t/(kb2+cv1t))
pb1=cv1/(kb1+cv1)
bm2t=bm2o+pb1*bm2i*(bw1/bw0)
cv1t=cv1
end

ram=kf*cv1*v11 ! metabolised
am=integ(ram, 0. 0)
rvb=qf*cf/pf+q11*cv1+qs*cs/ps+qr*cr/pr-rmr+q11*cp/pp
rab=rvb-q11*ca
ab=integ(rab, 0. 0)
ca=ab/vb
ca1=ca*mw/1000

tmass=af+al+as+ar+am+mr+ab+ap+aj
termt(t. ge. tstop)
end
end
end

```


厚生科学研究費補助金(生活総合研究事業)
(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
研究者: 松尾 昌・住友化学工業株式会社/大阪大学

研究主旨: TCDD の PBPK モデル(生理学的な薬物動態モデル)についての調査・研究

らについて検討を開始した。

A. 研究目的

平成11年度の「ダイオキシンの耐容一日摂取量(TDI)」(厚生省、環境庁)においては、TDI が体内負荷量(血中濃度)に基づき算出されている。このような体内負荷量に基づくTDIの算出は、WHO(1998年)の方法に従ったものであるが、最近では、毒性発現臓器での濃度を推定し、それに基づく評価が広く受け入れられるところとなっている。この方法は PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic)モデルと言い、体内を各種臓器コーパートメントに分け、各臓器への物質分布をシミュレーションするモデルである。臓器濃度に基づく評価方法は、動物からヒトへの外挿などの精度を高めることとなり、より正確なTDI算出やリスクアセスメントを可能とすると期待できる。

昨年度は、まず、このような PBPK モデルの最新の知見を得ることを目的に調査・研究を実施した。具体的には、TCDD(2,3,7,8-TCDD)に焦点を絞り、この物質に関する PBPK モデルの公表された文献を調査するとともに、これらのコンピュータ・プログラミングの基礎検討を行った。今年度は、それらの知見の中から、新しい PBPK モデルの作出を目的として、肝臓の分画化モデルの導入について検討を開始した。

B. 調査・研究手法

1) 調査

昨年収集した TCDD の PBPK モデルに関連した公表文献の中から、肝臓の分画化に関するものを抽出した。得られた文献は、2 報で、それ

C. 研究結果

肝臓の分画化モデルは、Andersen ら(1997)^{1,2)}によって開発された最新の技法として注目される。ここでは、肝臓の部位によってチトクローム P4501A1、および 1A2 の酵素誘導能が異なるとする実験データに基づき、肝臓を5つのコンパートメントに分画化しモデル化している。

本モデルの文献トレース作業に取りかかり、現在検討中である。

D. 考察

昨年度は、TCDD のリスクアセスメントを実施するための PBPK モデルについて、公表された文献を調査・研究した。その結果、最新の PBPK モデルの傾向と方向性が明らかとなり、新たなモデルを構築するための基礎検討が達成できた。本年度は、Ah レセプターを介した酵素誘導、蛋白結合など、TCDD に関する科学的知見を十分に反映させた手法を取り上げ、検討を開始したところである。

注目したモデルは、Andersen らの開発しているものである。ここでは、肝臓の局所に注目し、部位により酵素誘導が異なるとする理論に基づきリスクアセスメントを実施している。

本モデルを利用し、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検証し、今後、新たなモデル構築を試みる予定である。

E. 結論

昨年度の調査・研究結果から、注目されるモデルとして、肝臓をコンパートメント化したモデルを選択し、検討を開始した。

本モデルを利用し、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検証し、今後、新たなモデル構築を試みる予定である。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

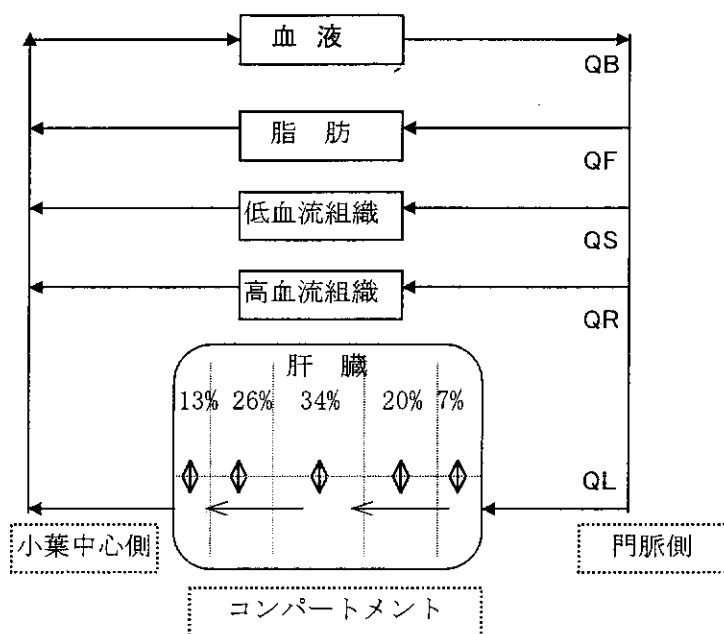
H. 引用文献

- 1 Andersen, M.E. et. al. (1997): Estimating minimal effective inducing doses (ED01s) of TCDD in livers of rats and human using physiologically based pharmacokinetic modeling, *Organo-halogen Comp.*, 34, 311-316
2. Andersen, M.E. et. al. (1997): A Multicompartment Geometric Model of the Liver in Relation to Regional Induction of Cytochrome P450s, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 144, 135-144
3. Andersen, M.E. et. al. (1997): Regional hepatic CYP1A1 and CYP1A2 induction with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin evaluated with a multicompartment geometric model of hepatic zonation, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 144, 145-155

Andersenらの肝臓分画化モデル

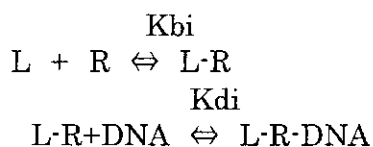
1) 肝臓を5個のコンパートメントに分け、それぞれのコンパートメントにおけるP450の1A1および1A2の誘発される量が異なることを実験で確認し、応用したもの。

2) モデル概念図



3) 計算式

・リガンドとレセプターとDNA



・Hill 係数が 1 以上の時(n>1.0)、DNA 反応要素の FO (fractional occupancy) は、以下の式で表すことができる。

$$FO = (L \cdot R \cdot DNA) / DNAMax = (L \cdot R)^n / ((L \cdot R)^n + K_{di}^n)$$

この時、標的遺伝子への転写率は、FO を用いて以下の式で表される。

$$dAcypi / dt = v_{li} \times (k_{0cyp} + (k_{mx} - k_{0cyp}) \times FO) - k_{ee} \times Acypi$$

表 1—モデルに用いた各種パラメータ

	パラメータ	略号	単位	値(文献 2)	値(文献 3)
体重	体重	BWT	kg	$0.215+0.233 \times \text{days}/(\text{days}+70)^a$	
	脂肪コンパートメント	VFT	L	$0.0204+0.35 \times \text{BWT}^b$	
	脂肪を除いた体重	LEANBW	kg	$\text{BWT}-\text{VFT}$	
組織	血液	VB	L	$0.05 \times \text{LEANBW}$	
	肝臓	VL	L	$0.035 \times \text{LEANBW}$	
	高血流組織	VR	L	$0.09 \times \text{LEANBW}-\text{VL}$	
	低血流組織	VS	L	$0.75 \times \text{LEANBW}$	
血流	全体	QC	L/h	$14 \times \text{BWT}^{0.74}$	
	肝臓	QL	L/h	$0.25 \times \text{QC}$	
	脂肪	QF	L/h	$0.09 \times \text{QC}$	
	高血流組織	QR	L/h	$0.76 \times \text{QC}-\text{QL}$	
	低血流組織	QS	L/h	$0.24 \times \text{QC}-\text{QF}$	
分配	肝臓	PL	—	20	50
係数	脂肪	PF	—	375	500
	高血流組織	PR	—	20	同左
	低血流組織	PS	—	30	同左
組織	肝臓	PALC	%	0.5	
拡散	脂肪	PAFC	%	0.2	
	高血流組織	PARC	%	1.0	
	低血流組織	PASC	%	1.0	
代謝	肝臓代謝定数	KF	/h	$5 \times \text{LEANBW}^{0.3}$	$2.5/\text{BW}^{0.3}$
蛋白	初期値	k0cyp	—	0.05	
誘導	最大誘導率(相対単位)	kmx	—	5.0	
	蛋白代謝率(相対単位) 1A1 代謝	kee	/h	0.04	0.04
	誘導 Hill 係数	n	—	3.0—5.0	
	反応エレメント結合	Kdie	nM	0.05	
	受容体濃度	bmlc	pmol/liver	50	7.82
	受容体リガント解離定数	Kbie	nM	1.0	