

室内空気汚染化学物質の標準試験法の開発・規格化および国際規制状況に関する研究

研究分担者 伊藤一秀 九州大学総合理工学研究院 教授

研究要旨：

本申請課題(分担)では、分担課題③として、室内環境汚染化学物質の曝露濃度評価の為に *in silico* 予測モデルを開発した上で、標準試験法に基づいた化学物質濃度測定結果と *in silico* 予測モデルを併用して経気道曝露濃度ならびに経皮曝露濃度を定量的に予測する技術を確認する。特に室内環境中に形成される室内環境汚染化学物質の不均一濃度場形成を定量的に評価する計算流体力学 CFD 技術と、呼吸空気質・経気道曝露濃度さらには気道粘膜上皮を介した体内薬物(環境汚染化学物質)動態メカニズムを精緻に予測評価する数値人体モデルの技術を統合した新しい *in silico* 予測モデルを提案する。

A. 研究目的

室内環境汚染化学物質の曝露濃度評価の為に *in silico* 予測モデルを開発した上で、標準試験法に基づいた化学物質濃度測定結果と *in silico* 予測モデルを併用して経気道曝露濃度ならびに経皮曝露濃度を定量的に予測する技術を確認する。

研究三年目である令和 5 年度は、改良型 *in silico* 数値人体モデルを実大スケール居室モデル内の経気道曝露評価に適用し、気道内粘膜上皮細胞内の曝露濃度時間変化予測を実施する。

B. 研究方法

本年度(令和 5 年度)は昨年度までに開発した数値気道モデル(鼻腔・口腔から気管支第 4 分岐まで)を対象とした曝露濃度予測精度を更に向上させる目的で、CT データを用いて細気管支部分を拡張すると共に、口腔内の歯列までを詳細に再現することで、改良型の数値気道モデルを作成した。気道内の上皮細胞表面の粘液層を再現した上で、化学物質クリアランスを予測するための粘液輸送モデルを開発・統合した。更に昨年度に開発統合した気道

内粘膜上皮細胞における界面境界条件設定のための生理的薬物動態モデル(PBPK)を室内濃度指針値既設化学物質ならびに室内環境中に存在するその他の多様な化学物質の経気道曝露濃度予測に展開するため、文献調査データを基にしてホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、トルエン等の化学物質を対象としてモデルパラメータの同定を行った。最終的にこの数値気道モデルを数値人体モデルに統合することで改良型 *in silico* 数値人体モデルを作成した。

C. 研究成果

鼻腔・口腔から気管支第 16 分岐までを再現した上で口腔内の歯列を正確に再現した改良型数値気道モデルの概要を Figure 1 に示す。

また、非定常の呼吸サイクル(呼出・吸入)を再現した条件で、室内環境中のガス状化学物質による経気道曝露の非定常解析結果の一例を Figure 2 に示す。ここでは、特に鼻腔の嗅覚領域における粘膜上皮細胞に対する化学物質吸着フラックスの時間変化ならびに界面濃度の時間変化を示す。

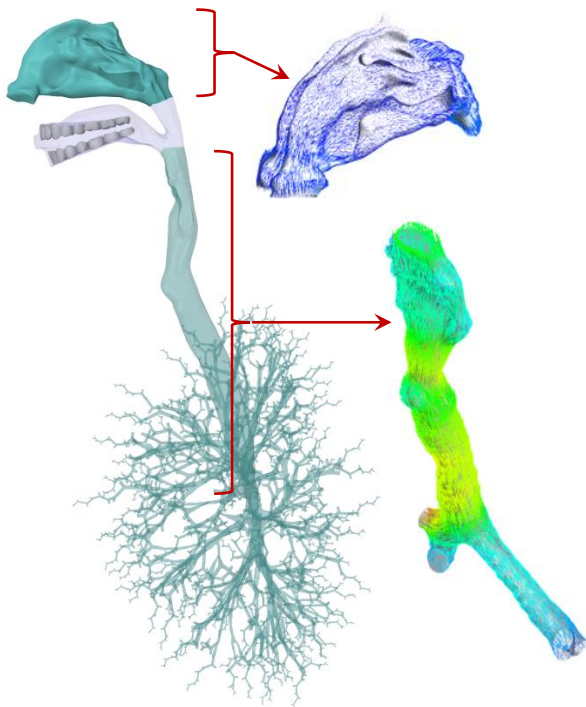
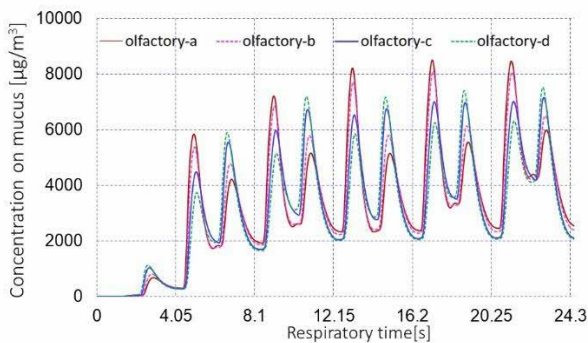
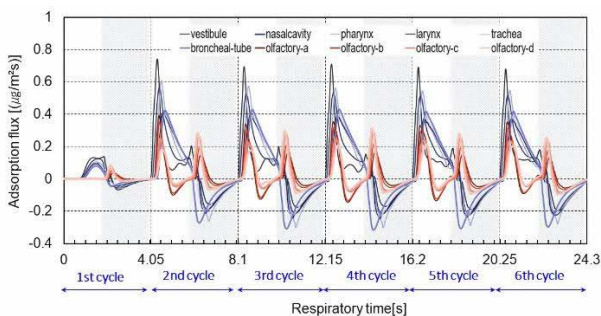


Figure 1 in silico airway model and mucus flow distributions at upper and lower airway



(1) Equilibrium concentration at mucus-lumen interface (Six breathing cycles)



(2) Time series of adsorption flux onto mucus surface for six breathing cycles

Figure 2 Example of VOC adsorption onto epithelial tissue surface (olfactory region) of airway

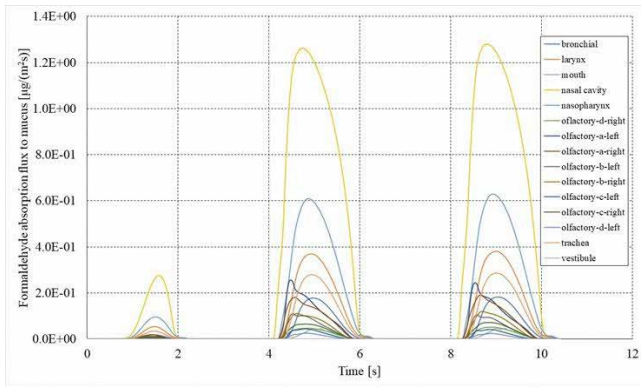
model

昨年度(令和4年度)までの境界条件に加えて、室内空気中の温度・湿度条件が気道内化学物質輸送に与える影響を定量的に解析するために、気道内の粘膜上皮細胞界面での熱水分輸送解析も連成解析する手法を開発した。

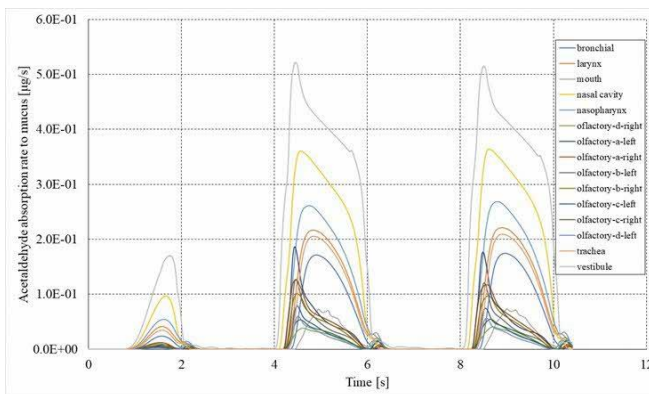
D. 考察

本研究で開発した気道モデルを用い、室内環境基準が定められている化学物質を対象として、経気道曝露解析を行った結果を Figure 3 に示す。代表的な化学物質として、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アクロレインの3物質を対象とした場合の3呼吸サイクル分の解析結果を示している。アルデヒド系化学物質は気道粘液ならびに粘膜上皮細胞に対する吸収率が高いことから、吸入時に気道内に輸送された化学物質は気道界面に吸着し、Michaelis-Menten 式で記述される代謝クリアランスが寄与することで、粘膜上皮細胞・上皮組織で効率的に濃度低下する。結果として、気道内腔に残存する化学物質濃度が低下することから、吸出時には気道界面沈着はほぼゼロとなり、室内側への呼出時には空気中濃度がほぼゼロとなった。

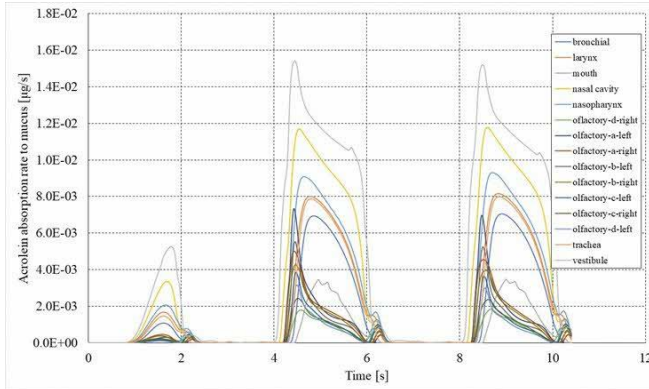
室内空気環境に関連する国際標準化を担う ISO TC146 SC6 では、WHO ならびに厚生労働省が定める室内濃度指針値既設化学物質の他、室内空気中の真菌、エアロゾル等の標準化もターゲットとしており、現時点で規制対象となっていない新規の室内汚染物質に関する議論も進められている。本研究で開発した in silico 人体モデルの利点は、倫理的な制約を受けることなく、無限のパラメトリックスタディを可能とする点にある。新規対象化学物質の経気道曝露予測を行うために必要となるモデルパラメータの同定方法を整備することで、これらの将来課題に対して迅速な対応が可能となる。



(1) Formaldehyde



(2) Acetaldehyde



(3) Acrolein

Figure 3 Example of representative aldehyde adsorption onto epithelial tissue surface (olfactory region) of airway model

E. 結論

本年度(令和 5 年度)は、昨年度までに開発した数値気道モデルならびに数値人体モデルを改良し、室内環境から気管支第 16 分岐までの細気管支までの化学物質輸送を連続して解析可能な *in silico*

人体モデルを作成した。また、気道モデル界面に適用する生理的薬物動態モデル(PBPK-CFD モデル)のモデルパラメータを同定・拡張することで、室内濃度指針値既設化学物質を含む多様な化学物質を対象とした経気道曝露濃度予測に適用可能なモデルとして整備した。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書に纏めて記入)

G 研究発表

1. 論文発表

- [1] Cong Li, Sung-Jun Yoo, and Kazuhide Ito, Impact of Indoor Ventilation Efficiency on Acetone Inhalation Exposure Concentration in Respiratory Tract, *Building Simulation*, 16, 427–441 (2023) (doi.org/10.1007/s12273-022-0954-4)
- [2] Sung-Jun Yoo, Akira Kurokawa, Kazuhiko Matsunaga, and Kazuhide Ito. Spatial distributions of airborne transmission risk on commuter buses: Numerical case study using computational fluid and particle dynamics with computer-simulated persons, *Experimental and Computational Multiphase Flow*, 2023, 1-15 (doi.org/10.1007/s42757-022-0146-6)
- [3] Alicia Murga, Rahul Bale, Chung-Gang Li, Kazuhide Ito, Makoto Tsubokura. Large eddy simulation of droplet transport and deposition in the human respiratory tract to evaluate inhalation risk, *PLOS Computational Biology*, 19(3): e1010972 (doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010972)
- [4] Kazuki Kuga, Ryusei Kizuka, Nguyen Dang Khoa, Kazuhide Ito, Effect of transient breathing cycle on micro and nanoparticles depositions on respiratory walls, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 236 (2023) 107501 (doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107501)
- [5] Nguyen Dang Khoa, Sixiao Li, Nguyen Lu Phuong, Kazuki Kuga, Hidetake Yabuuchi, Keiko Kan-o, Koichiro Matsumoto, Kazuhide Ito. Computational Fluid-Particle Dynamics modeling of ultrafine to coarse particles deposition in the human respiratory system, down to the terminal bronchiole, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 237 (2023) 107589 (doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107589)
- [6] Hanyu Li, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. Visual

- prediction and parameter optimization of viral dynamics in mucus milieu of upper airway based on CFPD-HCD analysis, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 238 (2023) 107622 (doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107622)
- [7] Islam Abouelhamd, Kazuki Kuga, Sung-jun Yoo, Kazuhide Ito. Identification of Probabilistic Size of Breathing Zone during Single Inhalation Phase in Semi-Outdoor Environmental Scenarios, *Building and Environment*, 243 (2023) 110672 (doi.org/10.1016/j.buildenv.2023.110672)
- [8] Takumi Nishihara, Hanyu Li, Kazuki Kuga, and Kazuhide Ito. Seamless numerical analysis of transient infectious droplets dispersion and inhalation exposure - in silico study, *Building and Environment*, 244 (2023) 110748 (doi.org/10.1016/j.buildenv.2023.110748)
- [9] Sung-jun Yoo, Shori Yamauchi, Hyun-Gyu Park, Kazuhide Ito. Computational Fluid and Particle Dynamics Analyses for Prediction of Airborne Infection/Spread Risks in Highway Buses: A Parametric Study, *Fluids* 2023, 8(9), 253 (doi.org/10.3390/fluids8090253)
- [10] Yukun Wang, Jingnan Sun, Meng Zhao, Alicia Murga, Sung-Jun Yoo, Kazuhide Ito, Zhengwei Long. Numerical study of indoor oil-mist particle concentration distribution in industrial factory using the Eulerian-Eulerian and Eulerian-Lagrangian methods, *Fluids* 2023, 8(10), 264 (doi.org/10.3390/fluids8100264)
- [12] Kazuki Kuga, Sara Hoshiyama, Pawel Wargoeki, and Kazuhide Ito. A pilot numerical study of odourant transport from an indoor environment to the olfactory region during sensory evaluations following ISO 16000-28, *Building and Environment*, 245 (2023) 110868 (doi.org/10.1016/j.buildenv.2023.110868)
- [11] Nguyen Dang Khoa, Kazuki Kuga, Kiao, Inthavong, Kazuhide Ito. Coupled Eulerian Wall Film-Discrete Phase model for predicting the respiratory droplets generation during the coughing event, *Physics of Fluids*, 35, 112103 (2023) (doi.org/10.1063/5.0174014)
- [12] Hyun-Gyu Park, Sung-Jun Yoo, Janghoo Seo, Eisaku Sumiyoshi, Hiroshi Harashima, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. Integration of computer-simulated persons with multi-node thermoregulation model that considers the effect of clothing for skin surface temperature distribution analysis, *Building and Environment*, 248 (2024) 111105 (doi.org/10.1016/j.buildenv.2023.111105)
- [13] Kazuki Kuga, Ryusei Kizuka, Islam Abouelhamd, Kazuhide Ito. Aspiration efficiency and respiratory tract deposition of indoor suspended micro-particles during steady and transient breathings, *Building and Environment*, 249 (2024) 111114 (doi.org/10.1016/j.buildenv.2023.111114)
- [14] Hanyu Li, Nguyen Dang Khoa, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. In silico identification of virus loads in cough-generated droplets - Seamless integrated analysis of CFPD-HCD-EWF, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 246 (2024) 108073 (doi.org/10.1016/j.cmpb.2024.108073)
- [15] Islam Abouelhamd, Kazuki Kuga, Sung-Jun Yoo, Kazuhide Ito. Effect of Crowd Density, Wind Direction, and Air Temperature on the Formation of Individual Human Breathing Zones in a Semi-outdoor Environment, *Sustainable Cities and Society*, 103 (2024) 105274 (doi.org/10.1016/j.scs.2024.105274)

2. 学会発表

- [1] Nguyen Dang Khoa, Nguyen Lu Phuong, Kazuhide Ito. Investigation of ultrafine particle deposition in human airway to the 9th generation of bronchial tubes using computational fluid and particle dynamics, IAQVEC 2023, Tokyo
- [2] Hanyu Li, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. Parameter Optimization of a Viral Dynamics Model in the Mucus Layer of the Human Nasal Cavity-Nasopharynx Based on Computational Fluid-Particle and Host-Cell Dynamics, IAQVEC 2023, Tokyo
- [3] Takumi Nishihara, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. Computational fluid and particle dynamics simulation of airborne transmission in indoor environment – Effect of physical distance from infected person, IAQVEC 2023, Tokyo
- [4] Park Hyun-Gyu, Yoo Sung-Jun, Sumiyoshi Eisaku, Harashima Hiroshi, Ito Kazuhide. Numerical Thermal Comfort Analysis Using Combined Computer-Simulated Person with Clothing and Multi-Node Thermoregulation Model, IAQVEC 2023, Tokyo
- [5] Nguyen Dang Khoa, Nguyen Lu Phuong, Kazuhide Ito. Large Eddy Simulation of Airflow Patterns in the Human Upper and Lower Airway Up To the 16th Generation: A Comparison Study, Healthy Building 2023 Asia Pacific, China
- [6] Hanyu Li, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. Host Cell Dynamics model development and specific

parameterization for 3D upper respiratory tract model coupled with CFPD analysis, Healthy Building 2023 Asia Pacific, China

- [7] Teruaki Hirayama, Haruna Yamasawa, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. Effect of turbulent inlet boundary conditions on pollutant emissions and dispersion in an indoor environment, Healthy Building 2023 Asia Pacific, China
- [8] Kazuki Kuga and Kazuhide Ito. Aspiration probability and resulting airway deposition of indoor particles during steady and transient breathings, Healthy Building 2023 Asia Pacific, China
- [9] Alicia Murga, Kazuhide Ito and Makoto Tsubokura. Rethinking different ventilation strategies in a post-pandemic era: a CFD assessment, AIVC 2023, Copenhagen, Denmark
- [10] Nguyen Dang Khoa, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. Numerical Prediction of Respiratory Droplet Generation from Coughing Using Discrete phase-coupled Eulerian Wall Film Model, ICNAA 2023, Brisbane, Australia
- [11] Islam Abouelhamd, Sung-jun Yoo, Kazuki Kuga, and Kazuhide Ito. Numerical prediction of particle breathing zone in a semi-outdoor environment, ICNAA 2023, Brisbane, Australia
- [12] Kazuhide Ito. Ventilation Efficiency and Infection Control – in silico Human Modelling Study, International Symposium on Urban Sustainability (ISUS), University of Gävle, Sweden

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し