

室内空気環境汚染化学物質の曝露濃度予測

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、分担課題として、初期リスク評価の時点で、吸入曝露のデータが得られない化学物質への対応を前提として、経気道曝露量・曝露濃度の推定方法の確立を目的する。特に室内空気中の代表位置における化学物質濃度の情報から実際の居住者の経気道曝露量を定量的に推定する一連の数値解析技術を開発する。

A. 研究目的

室内空気環境中には多様なガス状化学物質の存在が確認されているが、新建材の導入や居住者による持ち込み等により放散源が多様であることから、健康影響が懸念される全ての化学物質を事前に特定し、規制することは容易ではない。そのため、特に未規制の化学物質による健康影響が懸念される場合には、迅速に初期リスク評価を実施するための技術基盤の確立が重要である。

研究初年度 2024 年度は、2023 年度までに実施された先行研究課題「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 (21KD2002) プロジェクトの成果である数値気道モデルと生理的薬物動態(PBPK)モデルを統合した数値人体モデルの基盤技術を基に、106 種の揮発性有機化合物を対象として、経気道曝露リスク評価のための局所生理的薬物動態 (PBPK) モデルのモデルパラメータを同定し整理する。研究対象としては、(i) 諸外国や国際機関等において指針値が設定されている化学物質、(ii) 学術論文等の科学的知見がある物質、を調査し、フランス：食品環境労働衛生安全庁(ANSES)が室内空気環境中での健康影響が懸念される化学物質としてリス

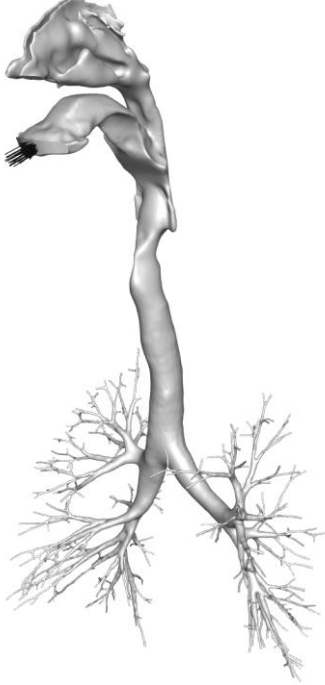
トアップした物質を参考に、106 種の揮発性有機化合物を選定した。

B. 研究方法

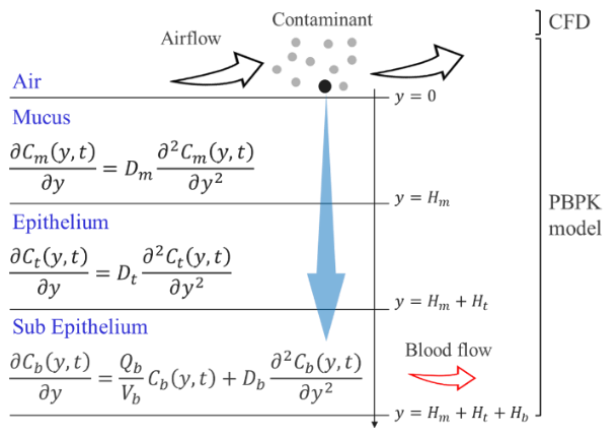
室内環境中でのガス状化学物質による経気道曝露は、室内化学物質放散源から室内気流による移流拡散を経て、人体呼吸域に輸送された後、鼻呼吸もしくは口呼吸により呼吸器系に輸送され、気道粘膜上皮層へ吸着、もしくは下気道(肺胞領域)で吸収される、複雑で非線形の輸送プロセスを経由する。これまでの曝露リスク評価の際には、人体呼吸域の化学物質濃度もしくは鼻孔位置の濃度を参照濃度として入力するモデルが過半であったが、これらの濃度はリスク評価上、外部境界濃度となる。更に精緻な曝露リスク評価を実施するためには、気道粘膜上皮細胞に対する化学物質吸着フラックスや平衡濃度を推定する必要がある、これらの濃度は内部境界濃度となる。

経気道曝露評価に関する内部境界濃度の精緻な予測のためには、気道内流体解析・化学物質輸送解析の壁面境界条件を高精度化する必要がある、すなわち、局所生理的薬物動態(PBPK)モデルの適用と化学物質種類毎に個別のモデルパラメータセットを準備する必要がある。

本研究では、図 1 に整理した局所 PBPK モデルを汎用的な経気道暴露解析に適用するため、健康影響が懸念される 106 種類の化学物質を対象としてモデルパラメータの整理を行った。



(a) 数値気道モデル



(b) 気道界面に適用する PBPK モデル

図 1 経気道暴露評価のための数値気道モデルと局所 PBPK モデル

C. 研究成果

本研究で対象とした 106 種の化学物質一覧を表 1 に示す。

経気道暴露評価のための局所 PBPK モデルは以下

に示す輸送方程式と界面境界条件にて構成される。化学物質に依存する式中の拡散係数、分配定数 ($D_m, D_a, D_t, D_b, P_{ma}, P_{ow}, P_{tm}, P_{ba}$) を文献データならびに理論式より同定作業を行った。PBPK モデルパラメータの同定結果の一部を表 2 に示す。

気道内の化学物質輸送(スカラ)方程式

$$\frac{\partial \bar{C}_a}{\partial t} + \frac{\partial \bar{U}_i C_a}{\partial x_i} = \frac{\partial}{\partial x_i} \left\{ \left(D_a + \frac{v_t}{\sigma_t} \right) \frac{\partial \bar{C}_a}{\partial x_i} \right\}$$

気道・粘液層界面でのフラックス保存式

$$-D_a \frac{\partial C_a(y,t)}{\partial y} \Big|_{y=0} = -D_m \frac{\partial C_m(y,t)}{\partial y} \Big|_{y=0}$$

界面濃度の Partitioning (吸着等温線)

$$C_m(y,t)|_{y=0} = P_{ma} C_a(y,t)|_{y=0}$$

粘液層での化学物質輸送

$$\frac{\partial C_m(y,t)}{\partial y} = D_m \frac{\partial^2 C_m(y,t)}{\partial y^2}$$

界面でのフラックス保存式

$$-D_m \frac{\partial C_m(y,t)}{\partial y} \Big|_{y=H_m} = -D_t \frac{\partial C_t(y,t)}{\partial y} \Big|_{y=H_m}$$

界面濃度の Partitioning (吸着等温線)

$$C_t(y,t)|_{y=H_m} = P_{tm} C_m(y,t)|_{y=H_m}$$

粘膜上皮細胞組織内での化学物質輸送

$$\frac{\partial C_t(y,t)}{\partial y} = D_t \frac{\partial^2 C_t(y,t)}{\partial y^2}$$

界面でのフラックス保存式

$$-D_t \frac{\partial C_t(y,t)}{\partial y} \Big|_{y=H_m+H_t} = -D_b \frac{\partial C_b(y,t)}{\partial y} \Big|_{y=H_m+H_t}$$

界面濃度の Partitioning (吸着等温線)

$$C_b(y,t)|_{y=0} = P_{ba} C_a(y,t)|_{y=0}$$

上皮細胞組織内での化学物質輸送

$$\frac{\partial C_b(y,t)}{\partial y} = \frac{Q_b}{V_b} C_b(y,t) + D_b \frac{\partial^2 C_b(y,t)}{\partial y^2}$$

界面でのフラックス保存式

$$-D_a \frac{\partial C_a(y,t)}{\partial y} \Big|_{y=H_m+H_t+H_b} = 0$$

表1 対象とした化学物質一覧(106 対象物質)

ALDEHYDES	ACROLEIN; CROTONALDEHYDE; ACETALDEHYDE; GLYOXAL; FORMALDEHYDE; 2,4-HEXADIENAL
AROMATIQUES MONOCYCLIQUES	BENZENE; TOLUENE; STYRENE; ETHYLBENZENE; CUMENE
AROMATIQUES HETEROCYCLIQUES	PYRIDINE
ALCENES	ISOPRENE; 1,3-BUTADIENE; MYRCENE
ALCOOLS	ETHANOL
CETONES	METHYL ETHYL KETONE; PULEGONE; ISOPHORONE; METHYL ISOBUTYL KETONE; HYDROQUINONE; BENOPHENONE; METHYLPYRROLIDONE
HAP	BENZO(A)PYRENE; NAPHTHALENE; PHENANTHRENE; ANTHRACENE; CHRYSENE; BENZ(A)ANTHRACENE; BENZO(GHI)PERYLENE; ACENAPHTHENE; BENZO(K)FLUORANTHENE; BENZO(B)FLUORANTHENE; BENZO(E)PYRENE; DIBENZ(A,H)ANTHRACENE; CYCLOPENTA(C,D)PYRENE; BENZO(J)FLUORANTHENE
FURANES	FURFURYL ALCOHOL; FURFURAL; FURFURYL MERCAPTAN; TETRAHYDROFURFURYL ALCOHOL; FURAN; BENZOFURAN
INORGANIQUES	CHROMIUM; LEAD; CADMIUM; ARSENIC; NICKEL; COBALT; ANTIMONY TRIOXIDE; MERCURY; THALLIUM; URANIUM; SELENIUM; BERYLLIUM; THORIUM
AMINES	4-BIPHENYLAMINE; 2-NAPHTHYLAMINE
PHENOLS	SALICYLIC ACID; BENZOIC ACID; BUTYLATED HYDROXYTOLUENE; CATECHOL; P-CRESOL; RESORCINOL; ORTHOCRESOL; PHENOL; METHYLEUGENOL; METACRESOL; 4-HYDROXYBENZOIC ACID; BUTYLATED HYDROXYANISOLE
COMPOSES AZOTES	ACRYLONITRILE; NITROMETHANE; 2-NITROPROPANE
EPOXIDES	GLYCIDOL; 1,2-PROPYLENE OXIDE; BIS(TRIBUTYLTIN) OXIDE; ETHYLENE OXIDE
ALCANES	HEXANE
CHLORES	1,4-DICHLOROBENZENE; METHYLENE CHLORIDE; 1,2-DICHLOROETHANE; 1,2-DICHLOROPROPANE; CHLOROFORM; TRICHLOROETHYLENE; 1,2-DICHLOROBENZENE; TETRACHLOROETHYLENE; CHLOROBENZENE; VINYL CHLORIDE; 3-CHLORO-1,2-PROPANEDIOL; 1,3-DICHLORO-2-PROPANOL; CHLOROPARAFFINS
BROMOCHLORES	BROMODICHLOROMETHANE
BROMES	DECABROMODIPHENYL ETHER
ETHERS	T-BUTYL METHYL ETHER
PHTALATES	DIETHYL PHTHALATE; DIBUTYL PHTHALATE; BIS(2-ETHYLHEXYL)PHTHALATE
SILOXANES	DECAMETHYLCYCLOPENTASILOXANE; OCTAMETHYLCYCLOTETRASILOXANE
ESTERS	VINYL ACETATE
AMIDES	ACRYLAMIDE; N,N-DIMETHYLACETAMIDE
ACIDES	SUCCINIC ACID
OXYDES DE CARBONE	CARBON MONOXIDE

表2 同定した PBPK モデルパラメータ (27 種類/106 対象物質)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	CROTONALDEHYDE	STYRENE	ETHYLBENZENE	CUMENE	PYRIDINE	1,3-BUTADIENE	ETHANOL	METHYL ETHYL KETONE	CHLOROFORM
Molecular Weight (MW) [g/mol]	70.092	104.15	106.17	120.2	79.102	54.092	46.07	72.108	119.38
CAS number	4170-30-3	100-42-5	100-41-4	98-82-8	110-86-1	106-99-0	64-17-5	78-93-3	67-66-3
Diffusivity in Air (Da) (cm ² /s)	0.095990718	0.071114019	0.068465205	0.06030445	0.093088316	0.100348817	0.124322557	0.091446172	0.076919657
Diffusivity in Tissue (Dt) (Dw/3) [cm ² /s]	3.59186E-06	2.92795E-06	2.81861E-06	2.61888E-06	3.63478E-06	3.44789E-06	4.41006E-06	3.39768E-06	3.63026E-06
Log Octanol:water (Log Po:W)	0.6	2.95	3.15	3.66	0.65	1.99	-0.31	0.29	1.97
Diffusivity in water (Mucus) (Dm) [cm ² /s]	1.07756E-05	8.78384E-06	8.45583E-06	7.85665E-06	1.09043E-05	1.03437E-05	1.32302E-05	1.0193E-05	1.08908E-05
Temperature Dependence (dlnHs/d(1/T)) [K]	3600	3700	4500	4800	4700	3200	6400	5700	4200
Henry's law constant (Hcp (T0= 25))	2.90E-01	0.0036	0.0014	0.0009	9.10E-01	1.50E-04	1.9	1.80E-01	0.00367
	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	ISOPHORONE	METHYL ISOBUTYL KETONE	HYDROQUINONE	PHENANTHRENE	ANTHRACENE	CHRYSENE	BENZO(A)ANTHRACENE	BENZO(GH)PERYLENE	1,2-DICHLOROBENZENE
Molecular Weight (MW) [g/mol]	138.21	100.16	110.11	178.24	178.24	228.3	228.3	276.34	147
CAS number	78-59-1	108-10-1	123-31-9	85-01-8	120-12-7	218-01-9	56-55-3	191-24-2	95-50-1
Diffusivity in Air (Da) (cm ² /s)	0.052504778	0.069779656	0.079842512	0.034478446	0.039	0.026113778	0.0261	0.023865917	0.05617034
Diffusivity in Tissue (Dt) (Dw/3) [cm ² /s]	2.50988E-06	2.78257E-06	3.57574E-06	2.22989E-06	2.61667E-06	2.24982E-06	0.00000225	2.03072E-06	2.97376E-06
Log Octanol:water (Log Po:W)	1.7	1.31	0.59	4.46	4.45	5.81	5.76	6.63	3.43
Diffusivity in water (Mucus) (Dm) [cm ² /s]	7.52964E-06	8.3477E-06	1.07272E-05	6.68966E-06	0.00000785	6.74947E-06	0.00000675	6.09216E-06	8.92128E-06
Temperature Dependence (dlnHs/d(1/T)) [K]	3900	6000	7700	4500	4800	12000	8300	3700	3700
Henry's law constant (Hcp (T0= 25))	1.5	6.50E-02	2.10E+05	2.10E-01	1.80E-01	1.9	1.7	3.7	0.00192
	19	20	21	22	23	24	25	26	27
	BENZO(K)FLUORANTHENE	BENZO(B)FLUORANTHENE	BENZO(E)PYRENE	DIBENZO(A,H)ANTHRACENE	ACRYLONITRILE	ETHYLENE OXIDE	HEXANE	METHYLENE CHLORIDE	CHLOROBENZENE
Molecular Weight (MW) [g/mol]	252.32	252.32	252.32	278.36	53.064	44.054	86.178	84.933	112.56
CAS number	207-08-9	205-99-2	192-97-2	53-70-3	107-13-1	75-21-8	110-54-3	75-09-2	108-90-7
Diffusivity in Air (Da) (cm ² /s)	0.025022432	0.025022432	0.023666052	0.023619333	0.113683642	0.133963766	0.073107791	0.099936174	0.072130615
Diffusivity in Tissue (Dt) (Dw/3) [cm ² /s]	2.1446E-06	2.1446E-06	1.99759E-06	2.00502E-06	4.08651E-06	4.8425E-06	2.72192E-06	4.17204E-06	3.15883E-06
Log Octanol:water (Log Po:W)	6.11	5.78	6.44	6.75	0.25	-0.3	3.9	1.25	2.84
Diffusivity in water (Mucus) (Dm) [cm ² /s]	6.43379E-06	6.43379E-06	5.99277E-06	6.01507E-06	1.22595E-05	1.45275E-05	8.16577E-06	1.25161E-05	9.47648E-06
Temperature Dependence (dlnHs/d(1/T)) [K]	6300	5400	8300	12000	3900	3200	4400	3500	3700
Henry's law constant (Hcp (T0= 25))	2.6	1.4	3.30E-01	7.00E-01	0.000138	0.000148	1.8	0.00325	0.00311

D. 考察

PBPK モデルのモデルパラメータは化学物質の種類によりその値は大きく変化することが確認されたが、その一方で、芳香族や脂肪族といった分類毎にみれば、類似したモデルパラメータ値となっている化学物質も多い。より詳細に分析することで、未規制の化学物質を対象とした経気道暴露リスク評価のための内部境界濃度予測を段階的に行うための、適切なモデルパラメータ設定が議論できる可能性がある。

E. 結論

研究初年度である本年度(令和 6 年度)は、106 種類の化学物質を対象として、経気道暴露評価のための局所生理的薬物動態(PBPK)モデルのモデルパラメータを同定し、その結果を整理した。

F 研究発表

1. 論文発表

- [1] 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)
- [2] 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)
- [3] 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)
- [4] 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)
- [5] Hanyu Li, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. Allometric Comparison of Viral Dynamics in the Nasal Cavity-Nasopharyngeal Mucus Layer of Human and Rhesus Monkey by CFD-HCD Approach, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 255 (2024) 108354 (doi.org/10.1016/j.cmpb.2024.108354)
- [6] Hyun-Gyu Park, Sung-Jun Yoo, Eisaku Sumiyoshi, Hiroshi Harashima, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. Impact of human micro-movements on breathing zone and thermal plume formation, *Building and Environment*, 264 (2024) 111916 (doi.org/10.1016/j.buildenv.2024.111916)
- [7] Islam Abouelhamd, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. *Convective Heat Transfer and Drag Coefficients of Human Body in Multiple Crowd Densities and Configurations in Semi-outdoor Scenarios*, *Building and Environment*, 265 (2024) 111983 (doi.org/10.1016/j.buildenv.2024.111983)
- [8] Onkangi Ruth, Kazuki Kuga, Pawel Wargocki, Kazuhide Ito. Observational study of close contact behaviors in a multinational graduate student office, *Building and Environment*, 265 (2024) 112015 (doi.org/10.1016/j.buildenv.2024.112015)
- [9] Alicia Murga, Rahul Bale, Kazuhide Ito, Makoto Tsubokura. Ventilation strategies for inhalation exposure risk mitigation: Eulerian - Lagrangian LES of particle laden - turbulent flow analysis applying virtual manikins, *Building and Environment*, 266 (2024) 112149 (doi.org/10.1016/j.buildenv.2024.112149)
- ## 2. 学会発表
- [1] Kazuhide Ito, and Kazuki Kuga. Numerical modeling of airborne transmission from airway mucosa of infected person to that of uninfected individual via indoor airflow, *ROOMVENT2024*, Sweden, 22-24 April, 2024
- [2] Nguyen Dang Khoa, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. Effects on respiratory droplet generation and virus concentration of changes in oral opening geometry, *Indoor Air 2024*, Hawaii, June, 2024
- [3] Alicia Murga, Rahul Bale¹, Kazuhide Ito, Makoto Tsubokura. Using virtual manikins to tackle particle transport and inhalation risk assessment under different advanced air distribution methods, *Indoor Air 2024*, Hawaii, June, 2024
- [4] Islam Abouelhamd, Junya Urashi, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. The Change in Convective Heat Transfer Coefficient Distributions of Human Bodies in a Crowded Event, *Indoor Air 2024*, Hawaii, June, 2024
- [5] Ruth Onkangi, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. Human Close Contact Behaviour in a Non-Homogenous Indoor Population, *Indoor Air 2024*, Hawaii, June, 2024
- [6] Teruaki Hirayma, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. In

- silico 3D ocular model integrating tear evaporation and physiologically based pharmacokinetic modelling, *Indoor Air* 2024, Hawaii, June, 2024
- [7] Hyun-Gyu Park, Sung-Jun Yoo, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. The effect of micro-movement of a computer-simulated person on the formation of breathing zones, *Indoor Air* 2024, Hawaii, June, 2024
- [8] Kazuki Kuga and Kazuhide Ito. Numerical Investigation of Inhalation Exposure to Droplets Generated by Speaking, The 9th European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering, *ECCOMAS* Congress 2024, 3 – 7 June 2024, Lisbon, Portugal
- [9] Alicia Murga, Haruki Nakagawa, Rahul Bale, Kazuhide Ito, Makoto Tsubokura. High Performance Computational Fluid Dynamics and Optimization Algorithms for Indoor Environment Design, *ECCOMAS* Congress 2024, 3 – 7 June 2024, Lisbon, Portugal
- [10] Makoto Tsubokura, Alicia Murga, Rahul Bale, Kazuhide Ito. Airborne Transmission Simulation by Unifying Indoor and Respiratory tract flows toward Indoor Environment Optimization, 8th International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering – *CMBE* 2024, 24-26 June 2024, USA
- [11] Makoto Tsubokura, Rahul Bale¹, Alicia Murga, Kazuhide Ito, Mario Ruttgers, Andreas Lintermann. HPC-CFD Based Optimization of Indoor Environment to Minimize Airborne Contaminants, Workshop and Advancements of Global Challenges Applications, *AGCA – PPAM* 2024, 8-11 September 2024, Ostrava, Czech Republic
- [12] Kazuma Nita, Nguyen Dang Khoa, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. Numerical Study of Respiratory Droplets/Droplet Nuclei Generation via a Coughing Event Using Eulerian Wall Film model and Lagrangian Discrete Phase Model, *ASIM* 2024, Osaka
- [13] Ryu Itokazu¹, Kazuki Kuga, Kazuhide Ito. Determination of inhaled carbon dioxide concentration using pseudo-steady-state analysis with computer-simulated persons, *ASIM* 2024, Osaka

G. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し