

薬物動態モデルによる、ヒト臓器中ダイオキシン濃度の推定
—食生活と体重による変動

○丸山若重¹, 田中孝幸¹, 吉田喜久雄^{1,2}, 中西準子^{1,2}

(¹横浜国大環境情報大学院, ²産総研 化学物質リスク管理研究センター)

【目的】

ダイオキシンは哺乳類・鳥類・魚類など広範な生物種に対する毒性影響が懸念されており、わが国でのヒトの耐容 1 日摂取量(TDI)は 4pgTEQ/kg/day である。この量は、動物に影響がみられた体内負荷量に相当するヒトでの体内負荷量を、ダイオキシンのヒトでの体内半減期から計算した値が根拠になっている¹⁾。しかし動物とヒトでの代謝の種差や組織特異的な蓄積に対する考慮は十分なされておらず、米国環境保護庁(EPA)も最近の報告書で²⁾ダイオキシン類の体内動態の把握に生理学的特性を考慮した薬物動態モデル(PBPK モデル)などの作用機作モデルを利用することを提唱し始めている。我々は既にヒトの PBPK モデルに用いる組織-血液分配係数を求め、その妥当性を検証した³⁾。本研究では構築した PBPK モデルを用い、食物経由で摂取されたダイオキシン類の日本人の組織中濃度を予測し、さらに体重・食生活など個人差の原因となりうる要素が組織中濃度に与える影響について検討した。

【方法】

食事由来のダイオキシン摂取量は、厚生労働省のトータルダイエツスタディ⁴⁾の食品中濃度データから計算した。PBPK モデルは日本人として 20-60 歳で体重 55-65 kg の成人男子を想定し、肝臓・腎臓・脂肪組織・筋肉・血液・多血流組織(脳・肺・脾臓)の6つを対象に構築した。各組織中ダイオキシン濃度は血液を介して速やかに平衡状態に達するものとし、排泄は肝臓と腎臓からと仮定した。血液から各臓器へのダイオキシンの分配を決定する組織-血液分配係数は日本人の組織中濃度データ⁵⁾から計算して求めた⁶⁾。各組織の重量や血流量などの生理学的パラメータ⁷⁾⁸⁾、および物理化学的パラメータ⁹⁾は文献中の値を用いて計算した。モデル検証のため、予測した組織中濃度の経年変化は実測データ¹⁰⁾と比較した。ヒトの実測データはばらつきが多く、予測値と比較する際に判断に困る場合が多い。ばらつきの原因として年齢・性別・代謝能力の個人差・生活習慣など種々の因子が想定されるが、ヒトの場合はダイオキシンの曝露が 90%以上食物由来と言われるため、本研究では主に食習慣の差異に着目して検討を行った。日本では食物由来の摂取量のうちコプラナポリ塩化ビフェニル(Co-PCB)が毒性当量(TEQ)換算で全体の 45-50%を占め、特に魚介類からの摂取が多い⁴⁾。そこで魚を多食する人としない人の間での摂取量の差が、臓器中濃度の差に対してどの程度影響するかを検討した。また体重・腸管吸収率および過去から現在までの食品中ダイオキシン濃度を一定の範囲内で変動させた場合の影響も併せて検討した。

【結果と考察】

モデルによる臓器中濃度の予測値は実測データとよく一致したため、モデルはダイオキシン類の臓器中濃度の予測に有効であると考えられた。文献によるとダイオキシン類の腸管吸収率は 90%以上であるが¹¹⁾、食物の混合によって親水性が高まったり、繊維分(空隙)を多く含んだ食品と一緒に摂取すると吸収率が下がる可能性がある。吸収率を 30-90%とした場合、2,3,7,8-四塩化ジベンゾ-p-ジオキシン(2,3,7,8-TCDD)の肝臓中濃度は予測平均値の 68-138%の範囲で変動した(Fig.1)。また食習慣による肝臓中濃度の変動を検討するため、日本人が動物性蛋白質として 1 日に摂取する魚と肉・卵全量 274gのうち、魚と肉・卵の摂取比が 7:3 の場合(魚多食者)、5:5 の場合(平均的日本人)、及び 1:9(魚少食者)の場合でシミュレーションを行った結果、肝臓中濃度の変動は予測平均値の

Estimation of dioxin concentration in human tissue using a physiological model: influence of individual eating habit and body weight. Wakae Maruyama¹, Takayuki Tanaka¹, Kikuo Yoshida^{1,2}, Junko Nakanishi^{1,2}. ¹Graduate School of Environment and Information Sciences, Yokohama National University, 79-7 Tokiwadai, Hodogaya, Yokohama, Kanagawa 240-8501, TEL: 045-339-4377, FAX: 045-339-4373. ²Research Center for Chemical Risk Management, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 16-1 Onogawa, Tsukuba, Ibaraki, 305-8569

90-107%であった(Fig.2)。2,3,7,8-TCDDの場合、魚の少食者と多食者の摂取量は平均的日本人のそれぞれ88%、108%と計算されるので、臓器中濃度は摂取量にほぼ並行して変動すると考えてよいと思われる。体重を55-65kgまで変動させた場合では、肝臓中濃度は予測平均値の92-109%で、体重が少ないほど体内濃度は高くなつた(データは示していない)。食習慣、腸管吸収率、体重、過去の食品中ダイオキシン濃度変化、食品中濃度の地域差をすべて考慮した場合、肝臓中濃度の変動は平均値の14-350%の範囲で変動することがわかった。この方法でヒト臓器中における食品由来のダイオキシン類の蓄積濃度範囲が予測でき、予測値を日本人のバックグラウンド値として利用できると考えられる。

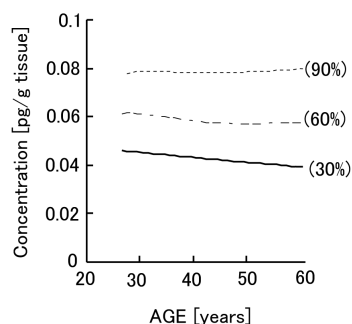


Fig. 1 2,3,7,8-TCDDの肝臓中濃度の経年変化に対する腸管吸収率の影響
()内は腸管吸収率

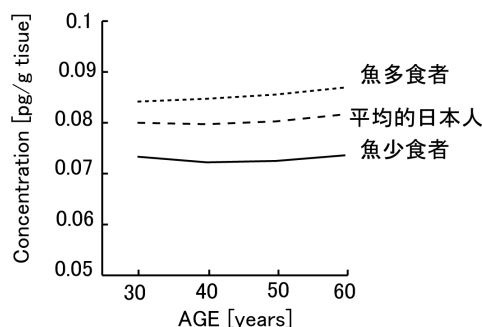


Fig. 2 2378-TCDDの肝臓中濃度の経年変化に対する食生活の影響

【謝辞】

本研究は、厚生労働省の厚生科学研究「生活安全総合研究事業」の一環として行われた。

【参考文献】

- 1) 環境庁 (1999) 平成 11 年 ダイオキシンの耐容一日摂取量(TDI)について(報告書).
- 2) U.S. EPA (1997) Chapter 8, Dose-Response Modeling for 2,3,7,8-TCDD. EPA/600/P-92/001C8.
- 3) 丸山 若重, 吉田喜久雄, 中西 準子 (2000) フォーラム 2000: 衛生薬学・環境トキシコロジー.
- 4) 豊田正武 (1999) 平成 10 年度食品からのダイオキシンの 1 日摂取量調査(トータルダイエツスタディ).
- 5) Iida, T., Hirakawa, H., Matsueda, T., Nagayama, J., Nagata T. (1999) Chemosphere 38, 2767-2774.
- 6) Maruyama, W., Yoshida, K., Tanaka, T., and Nakanishi, J., Chemosphere Submitted.
- 7) Kissel, J.C., and Robarge, G.M. (1988) Chemosphere 17, 2017-2027.
- 8) Lawrence, G.S. and Gobas, F.A.P.C. (1997) Chemosphere. 35, 427-452.
- 9) Mackay, D., Shiu, W.Y. and Ma, K.C. (1992) Illustrated Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals Vol.I. Lewis Publishers.
- 10) 環境庁 (2000) 平成 10 年度, 人のダイオキシン類蓄積状況等調査結果報告書.
- 11) Liem, A.K.D, Theelen, R.M.C. (1997), Dioxins: Chemical analysis, exposure and risk assessment (Thesis), National Institute of Public Health and the Environment.