

生理学的速度論モデルによる DDTs の体内動態評価

京都大学大学院 学生員 菱川 絢子
京都大学大学院 フェロー 森澤 眞輔

1. はじめに

大量の人工化学物質が生み出され、人間の生活を物質的に豊かにしていることは、否めない事実である。人間の食生活に直接関わる化学物質である農薬や殺虫剤は、19世紀の中頃から急激に普及し、現在でもその危険性が十分に評価されないまま使用が続けられている。農薬や殺虫剤は、農作物の大量生産や亜熱帯地域の人々の疫病防止に効果的であるという利点を持ち得ながらも、生物の生活環境全体を徐々に汚染するという重大な欠点を持っている。本研究では、1940年以降30年間にわたって多量に使用され、現在なお環境中での残留が確認され続けている有機塩素系殺虫剤DDTに注目する。これまでは、DDT及びその代謝生成物質の環境中動態についての研究が進められ、リスクアセスメントの際には摂取量、すなわち人体に対する外部曝露のみでヒトの健康リスクが評価されてきた。しかし、不確実性の少ないリスクアセスメントを行うためには、体内動態に着目し、内部曝露評価を行う必要がある。近年では母体内子宮や胎盤及び母乳を介する農薬の胎児移行の可能性が報告されており、世代間の影響については未だ解明されていない。

本研究では、母体から仔体への経胎盤及び経母乳輸送を含めた、DDT及びその代謝生成物質DDEを対象とした生理学的速度論(PBPK)モデルを構築し、ラット及びヒトにおける体内動態を評価する。

2. DDTs の PBPK モデル 構造

本研究では、DDTとその代謝生成物質DDEを併せてDDTsと表現し、DDTsについて、ラット及びヒトを対象として、PBPKモデルを構築する。図-1に一般的なPBPKモデルの構造を示す。PBPKモデルは、複数の人体コンパートメントから成り立っており、それぞれは血流で結ばれている。それぞれのコンパートメントにおいて対象物質の質量保存則を記述することにより、支配方程式群モデルが得られ、体内におけるDDTsの各臓器・組織への移行と蓄積を把握することができる。懐胎期及び授乳期におけるPBPKモデルの構造は、それぞれ関連するコンパートメントを一般的なPBPKモデルに付け加えて構築する。

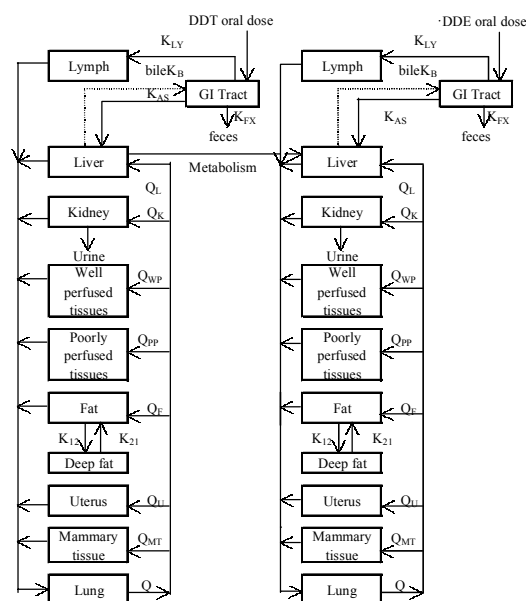


図-1. 一般的なPBPKモデルの構造

3. PBPKモデルによる DDTs のラット及びヒト体内動態評価

(1) ラットモデル

本研究で構築したPBPKモデルを用いて、ラット体内におけるDDTsの動態を評価する。評価条件は、表-1に示すGaziら¹⁾のA実験及びB実験、Mulebachら²⁾のC実験におけるDDE曝露条件を適用する。図-2にA実験懐胎期における胎盤中DDE濃度及び胎児中DDE濃度を、図-3にA実験懐胎期及び授乳期における母体内肝臓中DDE濃

表-1. ラットの曝露実験条件

実験	投与物質名	測定対象	体重 [kg]	投与量 [mg/kg B.W.]	投与形態	投与期間又は回数	測定期間 [日]
A	p,p'-DDE	懐胎期及び授乳期の Sprague-Dawley rat	0.25-0.33	10	経口	5日	42
B	p,p'-DDE	懐胎期及び授乳期の Sprague-Dawley rat	0.25-0.33	100	経口	5日	42
C	¹⁴ C-DDE	Sprague-Dawley rat	0.25-0.30	5	静脈	1回	14

Key Words: DDT、DDE、PBPKモデル、体内代謝

〒606-8501京都市左京区吉田本町 京都大学工学研究科 環境地球工学専攻

Tel: 075-753-5156 Fax: 075-753-5066

度を示す 図中の実線は、シミュレーション結果を記号と縦線は、実測値とその変動幅を示している。図-2に示す懐胎期におけるラット胎児中 DDE 濃度は、胎盤中 DDE 濃度の約 1/2 倍であり、胎盤中 DDE 濃度の経時変化に伴って胎児中 DDE 濃度が推移している。図-3に示すラット母体内肝臓中の懐胎期における平均的な DDE 濃度は、胎盤中 DDE 濃度の約 4 倍であり、DDE 摂取によって急激に濃度が変化している。シミュレーションは、実際の実験条件を適用しているが、いずれも実測値と良好に一致している。

(2) ヒトモデル

ヒトにおける DDTs の体内動態を評価する。評価条件は、表-2に示す Morganら³⁾の D 実験及び E 実験における曝露実験条件を適用する。ヒト体内において、DDT は DDA に代謝され、体外へ排出される。図-4に示す 1 日当たりの DDA 排泄量は、DDT 曝露後数日を経てピークを迎え、その後は急速に排泄量が減少しており、シミュレーション結果が、実際の実験による実測値と良好に一致していることが分かる。図-5に示す脂肪中 DDT 濃度については、曝露後の実測値のピークと 3 年後の実測値がシミュレーション結果と一致している。

4. 結論

ラットを対象とした PBPK モデルについて、シミュレーション結果と実測値は良好に一致した。母体の妊娠を考慮に入れて本研究で構築した PBPK は、ラット体内における DDT 及び DDE の動態を正確に評価できるモデルであることが分かった。ヒトを対象とした PBPK モデルについては、1 日当たりの DDA 排泄量は、シミュレーション結果と実測値が良好に一致しており、体全体で見たとときの DDT の排泄速度、蓄積速度は正確に評価できていることが分かった。また、脂肪中 DDT 濃度を指標にした長期間での濃度変化は正確に表現することができた。しかし、短時間での脂肪組織中の濃度変化は正確に評価できているとは言い難い。各組織中濃度の経時変化をさらに正確に表現するには、パラメータの設定が重要であり、DDT は脂肪中に大量に移行・蓄積されることから、脂肪に関連するパラメータは、その中でも特に重要である。今後、さらに信頼の高いパラメータを設定することにより、ヒト体内における各組織中の DDT 及び DDE 濃度がより正確に表現できると考えられる。

参考文献

- 1) You, L., Gazi, E., Ardhibeque-Engle, S., Casanova, M., Conolly, R.B., Heck, H.: Transplacental and Lactational Transfer of p,p'-DDE in Sprague-Dawley Rats, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 157, 134-144, (1999)
- 2) Muhlebach, S., Moor, M.J., Wyss, P.A., Bickel, M.H.: Kinetic if distribution and elimination of DDE in rats, *Xenobiotica*, 21, 1, 111-120, (1991)
- 3) Morgan, D., Roan, C.C.: The metabolism of DDT in man, *In Essays in Toxicology*, Vol.5(W.Hayes, Jr., Ed.), pp39-97, Academic Press, New York

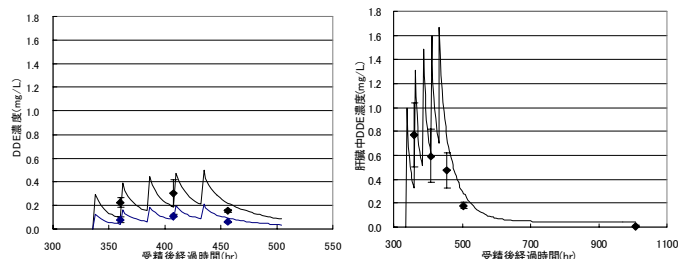


図-2. A 実験懐胎期における胎盤中 DDE 濃度及び胎児中 DDE 濃度(ラット)

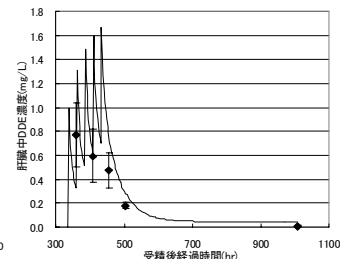


図-3. A 実験懐胎期及び授乳期における母体内肝臓中 DDE 濃度(ラット)

表-2. ヒトの曝露実験条件

実験	投与物質名	測定対象	体重 [kg]	投与量	投与形態	投与期間 [日]	測定期間 [年]
				[mg/kgB.W./day]			
D	DDT	ヒト(52歳女性)	59.9	5	経口	52	3
E	p,p'-DDE	ヒト(47歳女性)	63.5	5	経口	90	3

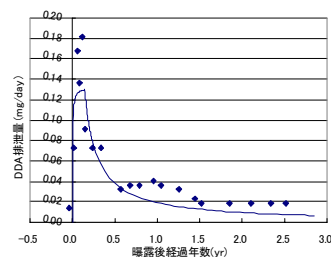


図-4. D 実験における 1 日当たりの DDA 排泄量(ヒト)

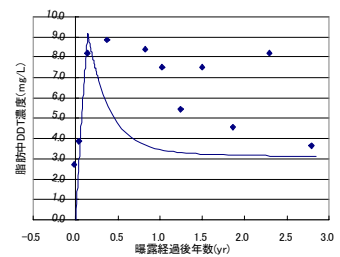


図-5. D 実験における脂肪中 DDT 濃度(ヒト)