

Title	化学物質のリスクアセスメントのための新規体内動態モデルの開発とその応用
Author(s)	中山, 由美子
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47243
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	なか やま ゆみ こ 中山由美子
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 20600 号
学位授与年月日	平成 18 年 5 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	化学物質のリスクアセスメントのための新規体内動態モデルの開発とその応用
論文審査委員	(主査) 教授 高木 達也 (副査) 教授 田中 慶一 教授 中川 晋作 教授 東 純一

論文内容の要旨

化学物質のリスクアセスメントの手順には、「ハザード（有害性）の特定」「用量－反応アセスメント（評価）」「曝露アセスメント（評価）」の 3 ステップがあり、これらを経た上で、リスクの判定を行う。このステップのうち「曝露アセスメント」では、体内動態が、重要な情報となる。ヒトの体内動態を知るには、多大な手間と時間を必要とするため、これに代わるものとして、種々のシミュレーションモデルが存在し、特に、TKTD モデル（Toxico Kinetics Toxico Dynamics Model）は、最近多く開発され、利用されている。

TK (Toxico Kinetics) モデルとは、体内を肝臓、脂肪などの臓器コンパートメントからなるとし、血流、臓器体積、臓器分配係数、代謝などの生理的パラメータを用いて、化学物質の体内挙動をシミュレーションするモデルである。モデルでは、化学物質の代謝や毒性メカニズムが考慮され、標的臓器での活性代謝物などを指標に、例えば、高濃度投与から低濃度投与への外挿、吸入、経口、経皮など異なる投与経路の外挿、さらに、動物からヒトへの外挿など、リスクアセスメントの有用な一つの補助手段として用いられる。さらに、最近では、標的臓器でのダイナミックスのメカニズムをも考慮した手法（TKTD モデル（Toxico Kinetics Toxico Dynamics Model））で、より精度の高いリスクアセスメントが実施される傾向にある。

しかし、一方では、このように詳細な解析には、数多くのパラメータの測定に莫大な費用と期間がかかり、モデルが適用されるのは、極めて限定された化学物質に限られる。

そこで、このような手法をより広範な化学物質に適用し、且つ、毒性予測の精度を高める手段として活用するため、モデルに用いるパラメータの内、最も結果を大きく左右するパラメータ、即ち、臓器の分配係数について、より簡易に予測ができないかを検討した。

既知の化合物特有の数値類として、比較的入手しやすく、また予測計算式が確立しているオクタノール/水の分配係数およびヘンリー定数を使用することを考え、この分配係数が予測可能であるか否かを多くの実験値を集めて検討し新たな予測式を得た。実測値と予測式の結果の相関は、血液/空気、肝臓/血液、低血流臓器/血液、脂肪/血液のいずれにおいても、相関係数 $R=0.75-0.85$ と極めて高く、良好な結果が得られた。

この臓器と血液の分配係数の予測式を新たな TKTD シミュレーションモデルに組み込むことで予測式の妥当性の確認を試みた。即ち、実測値が得られている数種の化合物の情報を集約し、これらの体内動態予測を行い、比較検討した。

予測式を組み込んで構築した新規シミュレーションモデルに、トリクロロエチレン、塩化メチレン、スチレンおよび *n*-ヘキサンの4種の化学物質を適用し、予測をおこない、その結果を実測値と比較した。トリクロロエチレンについては、マウス、ラット、ヒトの種差についても検討した。更に、経口および吸入の曝露経路による差についても検討した。その結果、一部のシミュレーションにおいては、実測値と比較して予測値が乖離したものもあったが、概ね、実測値を反映した予測値を示した。本シミュレーションにおいては、各パラメータをすべて予測値から算出しており、また、動物種差についても、血流は体重の3/4乗に比例するが、その他の臓器比率は、マウス、ラット、ヒトで同一と仮定したことを考慮すると、この種の予測手法としては、良く一致した結果であると考えられた。

残る3種の物質、塩化メチレン、スチレン、*n*-ヘキサンについても実施したシミュレーションでは、若干異なるケースも見られたが、概ね実測値と類似した予測が可能であることが示唆された。

これらより、本シミュレーション手法は、体内曝露予測の予備的な手法として十分評価できると考えられた。

次に、本シミュレーション手法を利用し、化学会社における職業曝露上の安全取扱い濃度について検討した。

化学会社では、様々な化学物質を大量に取り扱う機会が多く、作業者の安全環境を整える為には、多くの安全性試験が欠かせない。取り扱う化学品には、反応性の高い物質が多く、反応性の強さは、皮膚への刺激性、感作性などを引き起こす要因となる。当社で取り扱った化学物質のうち、低濃度でも極めて強い皮膚感作性と変異原性を示したもののについて、その安全取扱い条件を求めた。先ず実験動物を用いた皮膚感作性試験で、用量-反応相関から、感作性を誘発しない最大無誘発量を求めた。ついでその経皮曝露量での標的臓器（肝臓）内濃度を本シミュレーションモデルを用いて予測計算した。この濃度については、*In vitro* 変異原性試験で求めた大腸菌に変異原性を示さない無影響濃度と比較したところ、無影響濃度の1/4300~1/700の低濃度であることが分かった。これより、皮膚感作性の最大無誘発濃度以下の曝露（作業）環境を維持すれば、皮膚感作性および変異原性の誘発を懸念することなく、作業が行えると結論した。

以上の結果から、検討した予測式およびそれらを利用した新規体内動態モデルが種々の局面でのリスクアセスメントに有用であることが、確認できた。

論文審査の結果の要旨

化学物質のリスクアセスメントでは、「曝露アセスメント（評価）」が重要な要因の一つだが、これには化学物質の体内動態が重要な情報となる。ヒトにおける体内動態を実験的に知ることは困難であるため、これに代わるものとして、TKTDモデル（Toxico Kinetics Toxico Dynamics Model）の研究が近年盛んとなっている。しかし、このモデルで詳細な解析を行うには、数多くのパラメータの測定が必要で、且つ、モデルが適用されるのは、極めて限定された化学物質に限られる。

本研究では、このような手法をより広範な化学物質に適用し、毒性予測の精度を高める手段として活用するため、モデルに用いるパラメータの内、最も結果を大きく左右するパラメータ、即ち、臓器の分配係数について、オクタノール/水の分配係数およびヘンリー一定数を使用し、実測値と比較検討した結果、新たな予測式を得た。実測値と予測値の相関は、血液/空気、肝臓/血液、低血流臓器/血液、脂肪/血液のいずれにおいても $R=0.75-0.85$ と極めて高く、良好な結果が得られた。また、この予測式を新たなTKTDモデルに組み込み、トリクロロエチレン、塩化メチレン、スチレンおよび *n*-ヘキサンの4種の化学物質で確認した。トリクロロエチレンについては、マウス、ラット、ヒトの種差について、また、経口および吸入の曝露経路による差についても検討した結果、広範な化合物を取り扱うモデルとしては概ね、実測値を反映した予測値を示した。残る3種の物質、塩化メチレン、スチレン、*n*-ヘキサンについても、概ね実測値と類似した予測が可能であることが示唆された。これらより、本シミュレーション手法は、体内曝露予測の予備的な手法として十分評価できると考えられた。

さらに本研究では、本シミュレーション手法を利用し、化学会社における職業曝露上の安全取扱い濃度（標的臓器（肝臓）内濃度）を、予測計算した。この濃度は、*in vitro* 変異原性試験で求めた大腸菌に変異原性を示さない無影響濃度と比較したところ、無影響濃度の1/4300~1/700の低濃度であることが分かった。これより、皮膚感作性の最

大無誘発濃度以下の曝露（作業）環境を維持すれば、皮膚感作性および変異原性の誘発を懸念することなく作業が行えると結論した。

以上、本論文は、化学物質のリスクアセスメントにおいてきわめて有用な予測モデルを提供したことにより、環境リスク評価に多大な貢献を行ったことから、博士（薬学）の学位に値するものと判断する。