

平成 30 年 4 月 21 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K14346

研究課題名(和文) 室内環境解析用の数値人体モデルに統合する生理的薬物動態モデルの開発

研究課題名(英文) Development of Physiologically Based Pharmacokinetic model for Computer Simulated Person

研究代表者

伊藤 一秀 (Ito, Kazuhide)

九州大学・総合理工学研究院・教授

研究者番号：20329220

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では室内空気環境設計のための新たな健康影響予測評価モデルの開発に取り組んだ。特に(1)室内空気中の感染性汚染物質を吸入することによる経気道暴露問題を対象として、気道沈着後の感染リスクを定量的に評価する生理的薬物動態解析(PBPK)モデルを開発した。(2)人体呼吸器系を再現した数値人体モデル(CSP)にPBPKモデルを統合した上で、特に血流解析の点で皮膚温制御のための人体熱モデルとの連成解析手法を検討した。(3)室内環境中での喫煙を想定し、副流煙による高濃度短期暴露条件を想定した感度解析を実施することで、PBPK-CFD-CSP連成解析の有効性・可能性を検討した。

研究成果の概要(英文)：Indoor air quality (IAQ) has a potential impact on human health and thus a precise prediction method of the interaction between the IAQ and the human body has been recognized as a preferential research issue worth dealing with. Especially, from the viewpoint of risk assessment of respiratory exposure, it is necessary to estimate a quantitative effect of inhaled contaminants on the human body. In this case, physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model for the prediction of drug/contaminant transport phenomenon inside the human body would be useful. In this study, we developed PBPK model for inhalation exposure analysis that is able to integrated Computer Simulated Person (CSP for computational fluid dynamics (CFD)). Furthermore, we performed a PBPK-CFD hybrid analysis using the CSP, i.e., PBPK-CFD-CSP hybrid analysis, under various indoor environmental conditions. Finally, we demonstrated the potency of the proposed PBPK-CFD-CSP analysis method.

研究分野：建築環境・設備

キーワード：生理的薬物動態モデル 数値人体モデル 経気道暴露 経皮曝露 計算流体力学

1. 研究開始当初の背景

計算流体力学 CFD コードの汎用化に加え、計算機能力の劇的な向上を背景として、建築設計段階での CFD 解析の利用が増加している。特に室内空気環境制御の分野では、換気通風解析や換気効率解析の他、室内流れ場予測に加えて各種の汚染物質濃度分布を解析した上で居住域平均濃度の評価や人体暴露濃度予測を行う事例も増加している。

申請者(伊藤)の研究グループでは、複雑な人体形状に加えて鼻腔・口腔から気管支までの呼吸器系も再現した、呼吸空気質評価を可能とする数値人体モデル(Computer Simulated Person: CSP)の開発に取り組んでおり、室内環境から人体周辺微気象、さらには気道内部まで連続して流体解析を実施することで、経気道暴露濃度を高精度に予測する計算モデルの開発に取り組んでいる。この数値人体モデル CSP を用いた解析にて、人体呼吸器内の不均一な部位別の汚染物質沈着量分布を予測することが可能であるが、より高い精度で経気道暴露に伴う人体影響を予測するためには、気道内粘膜上皮組織に対する沈着量分布の正確な予測、気道沈着後の汚染物質の体内移動に伴う人体影響・健康影響リスクを定量的に評価する数理モデルの開発が求められている。即ち、気道内の流体解析と連成する生理的薬物動態解析(PBPK)モデルの開発が重要研究課題となっている。

特に経気道暴露に着目した場合の PBPK モデル開発に関しては、ガス相汚染物質を対象とする場合、気道内粘膜上皮とガス相汚染物質の相互作用は吸着現象となり、ガス相濃度と粘膜上皮上の吸着相濃度の関係を示す分配係数(Partition Coefficient)の決定が本質的な課題となる。しかしながら、このモデル化やモデル定数同定に関しては、特に室内環境設計への適用を前提とした観点での研究開発例が非常に少ない。

2. 研究の目的

本研究では、数値気道モデル統合型の数値人体モデル CSP による経気道暴露と健康影響の高精度予測を目指し、(1) 気道内のガス相濃度と粘膜上皮上の吸着相濃度の関係を正確に記述する数理モデルの開発、(2) 気道沈着後の感染リスクを定量的に評価する生理的薬物動態解析(PBPK)モデルの開発、を目指し、最終的に (3) CSP への統合と感度解析を実施する。

3. 研究の方法

研究初年度(1 年目)には、揮発性有機化合物 VOC の中で室内濃度指針値が存在するホルムアルデヒドに着目して、気道内部別々に気相濃度と粘膜上皮上の吸着相濃度の分配係数(Partition Coefficient)の同定を行う。その上で、気道内部別々に粘膜上皮、粘膜下組織、血流からなるコンパートメントモデルを

作製し、各コンパートメント間の汚染物質輸送モデルを作製した上で、生理的薬物動態解析(PBPK)モデルの作成、数値気道モデルへの組み込みを実施する。

次年度(2 年目)には PBPK モデルと数値気道モデルの統合手法、さらには数値人体モデルへの統合を行い、室内環境解析技術への展開を目指す。

4. 研究成果

本研究での成果を項目別に以下に示す。

(1) 経気道暴露用 PBPK モデル

本研究ではアルデヒド類を対象とした経気道暴露の PBPK-CFD モデルを基に、気道(Airway)、粘膜上皮(Epithelium+Mucus)、上皮下組織(Subepithelium)の3層(正確には CFD 解析で1層、PBPK モデルとして2層)からなる PBPK-CFD モデルを CSP の数値気道モデルに統合した。本研究で適用する PBPK-CFD モデルの概要を図1に示す。

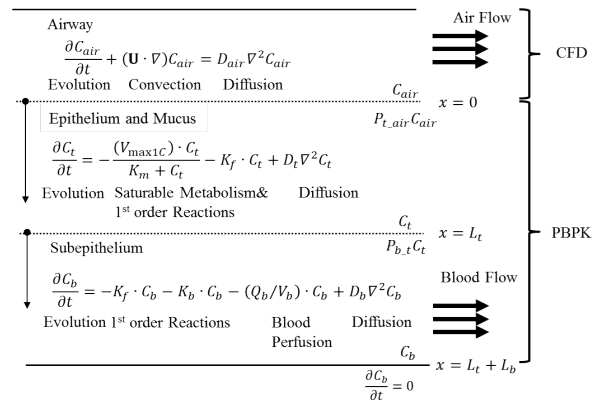


図1 PBPK-CFD モデルの模式図

気道内の内腔(流体解析領域)と内腔に接する気道粘膜上皮、上皮下組織の模式図である。数値気道モデル内は低 Re 型 k-ε モデルを用いて粘性底層内まで解像した解析を行う。流れ場解析と連成して(1)式の汚染物質の輸送方程式を解く。

$$\frac{\partial \bar{\phi}}{\partial t} + \frac{\partial U_i \bar{\phi}}{\partial x_i} = \frac{\partial}{\partial x_i} \left\{ \left(D + \frac{v_t}{\sigma} \right) \frac{\partial \bar{\phi}}{\partial x_i} \right\} \quad (1)$$

ここで、Ca は気相の汚染物質濃度 [μg/m³] (ここで m³ は単位空気体積)、Da は汚染物質の分子拡散係数 [m²/s]を示すが、本報では代表的な室内空気汚染物質としてホルムアルデヒドを対象とする。vt は RANS モデルによる解析で算出される渦動粘性係数、σ は乱流シュミット数である。

気道内の空気 - 壁面(ここでは粘膜上皮)境界面では(2)式を壁面条件として与える(粘性底層内での拡散フラックス保存)。

$$D_a \frac{\partial C_a}{\partial n} = D_t \frac{\partial C_t}{\partial n} \quad (2)$$

ここで、Dt は粘膜上皮内でのホルムアルデヒド拡散係数 [m²/s]を、Ct は粘膜上皮内での

汚染物質(ホルムアルデヒド)濃度 $[\mu\text{g}/\text{m}^3]$ (こ
こでの m^3 は単位粘膜組織体積), n は境界面
での法線方向座標を示す. また粘膜上皮内での
汚染物質濃度は気相濃度を用いて次式で
与える.

$$C_t = P_{t,air} C_a \quad (3)$$

ここで, $P_{t,air}$ は Partition Coefficient $[\text{m}^3(\text{air}) / \text{m}^3(\text{tissue})]$ と呼ばれ, 気相濃度と粘膜上皮
相濃度の分配を示す. (3)式の右辺の濃度 C_t
と左辺の濃度 C_a は濃度単位中の対象とする
体積 m^3 が空気と粘膜組織で異なるため, の
単位 $[\text{m}^3/\text{m}^3]$ は有次元と見なすのが妥当である.
この関係を, 吸着等温式と見なせば線型
モデル(Henry モデル)に相当する.

気道内の気相から粘膜上皮表面(気相との界面)
に沈着した汚染物質(本報ではホルムアルデ
ヒドを対象)は, 粘膜上皮内で脱水素酵素に
よる代謝クリアランス (Saturable metabolic
clearance by aldehyde dehydrogenase enzymes),
組織内高分子との非特異的反応(First-order non-specific
reactions with Tissue macromolecules)なら
びに非特異的結合(Non-specific binding)に
よるクリアランスの他, 粘膜上皮内を拡散移
動する. C_t は前述のとおり粘膜上皮内での汚
染物質(ホルムアルデヒド)濃度を示しており,
単位粘膜組織体積 m^3 あたりの汚染物質質量と
して濃度が定義されている.

$$\frac{\partial C_t}{\partial t} = -\frac{(V_{\max}1C)C_t}{K_{m1}+C_t} - K_f C_t - K_b C_t + D_t \nabla^2 C_t \quad (4)$$

ここで, $V_{\max}1C$ $[\mu\text{g}/\text{m}^3/\text{s}]$ ならびに K_{m1}
 $[\mu\text{g}/\text{m}^3]$ は脱水素酵素による代謝クリア
ランスのモデルパラメータを示す. K_f ならびに
 K_b は一次反応速度定数 $[\text{s}^{-1}]$, D_t は粘膜上皮
内でのホルムアルデヒド拡散係数 $[\text{m}^2/\text{s}]$ を
示す. (4)式はいわゆる反応 - 拡散系と呼ば
れる数理構造を示しており, 右辺第一項は
Michaelis-Menten 式として良く知られる.
粘膜上皮 - 上皮組織の界面では次式で濃
度変換する.

$$C_b = P_{b,t} C_t \quad (5)$$

ここで, $P_{b,t}$ は粘膜上皮 - 上皮組織の界面で
の Partition Coefficient $[\text{m}^3/\text{m}^3]$ である. C_b
は上皮組織内での汚染物質(ホルムアルデ
ヒド)濃度 $[\mu\text{g}/\text{m}^3]$ を示す.

粘膜上皮内を拡散移動した汚染物質(ホルム
アルデヒド)は, 続いてその下層組織である上
皮組織に輸送される(界面での境界条件は
フラックス保存). 上皮組織内の輸送モデル
は, 組織内高分子との非特異的反応ならびに
非特異的結合によるクリアランスの他, 血流
による上皮組織外への輸送, 組織内での拡
散, より構成される(上皮組織内でのホルム
アルデヒドの代謝クリアランスは非常に小
さく一般に無視される).

$$\frac{\partial C_b}{\partial t} = -K_f C_b - K_b C_b - (Q_b/V_b)C_b + D_b \nabla^2 C_b \quad (6)$$

ここで, Q_b は上皮組織における血流量
 $[\text{m}^3/\text{s}]$, V_b は上皮組織の体積 $[\text{m}^3]$ を示す.
 D_b は上皮組織内でのホルムアルデヒド拡
散係数 $[\text{m}^2/\text{s}]$ を示す.

また, 上皮組織の下端の境界条件は次式で
与える.

$$\frac{\partial C_b}{\partial x} = 0 \quad (7)$$

(2) PBPK-CFD 解析結果

非定常吸入気流のピークであり対応して汚
染物質流量が最大となる $t=0.6[\text{s}]$ 時点での気
道内汚染物質分布(図 1), 舌部における汚染
物質吸着フラックス分布(図 2), 汚染物質の
吸着量の多い咽頭部における粘膜上皮, 上皮
組織内の濃度分布(図 3)を示す.

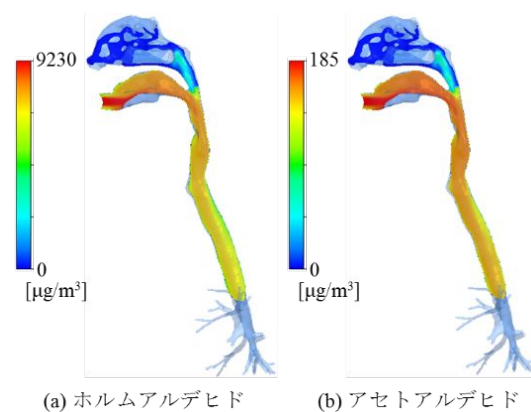


図 1 呼吸(Inhalation)開始から 0.6 秒後の気
道内濃度分布

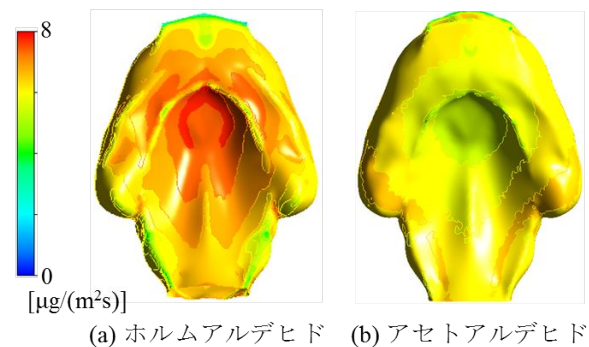


図 2 舌部における汚染物質吸着フラックス
分布

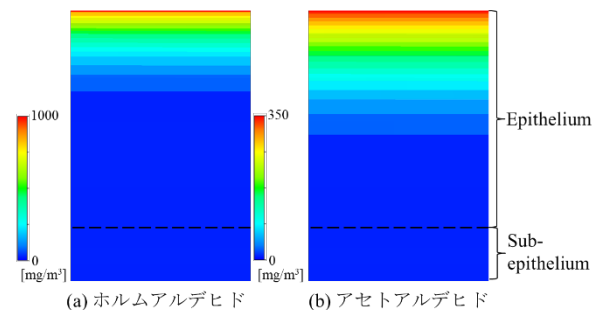


図 3 咽頭部における粘膜上皮・粘膜下組織
内の濃度分布

気相と組織界面での Partition coefficient, 粘膜上皮, 上皮組織内の拡散係数, 代謝クリアランスなどの関係により気道壁面での吸着量はアセトアルデヒドに比べて, ホルムアルデヒドが大きく, 下気道に到達する汚染物質の濃度低減率には有意な差が確認された。

(3) 経皮暴露用 PBPK モデルへの展開
 数値気道モデルに生理的薬物動態 (PBPK) モデルを統合したが, この経気暴露用 PBPK モデルを形成する反応拡散系の数理モデルは, そのまま他の暴露モデルへ展開が可能である。本研究では, 今後の展開を意図して, 経皮暴露用の PBPK モデルのプロトタイプを作成し, 感度解析を実施した。
 図4に経皮膚暴露用 PBPK モデルの概要を示す。

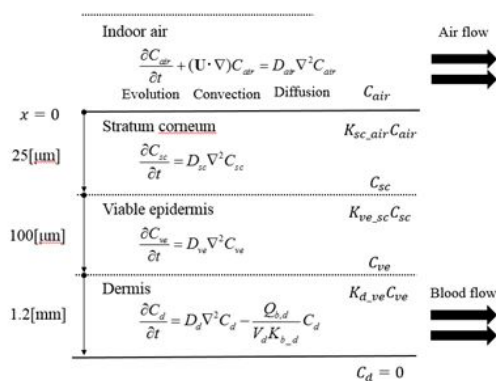


図4 経皮膚暴露用 PBPK モデルの概要

ヒトの皮膚は皮膚表面から Stratum corneum (角質層), viable epidermis (活性表皮), dermis (真皮) の3層構造でモデル化出来る。角質層(第1層)は角質細胞が格子状に連続して整列しており, その間を細胞間脂質が満たしている。角質細胞の拡散係数は細胞間脂質の拡散係数と比較すると約 10^{-4} 倍と非常に小さく, これらの構造を考慮した上でモデルを作成する必要がある。しかしながら, 格子状のモデルの作成は煩雑であるにも関わらず飛躍的な予測精度向上は期待できないため, 細胞間脂質と角質細胞を統合し簡易的に均一化できると仮定すれば, 以下の様にモデル化できる。

$$\frac{\partial C_{sc}}{\partial t} = D_{sc} \nabla^2 C_{sc} = \frac{D_{lipid}}{\tau_{flux} \tau_{volume}} \nabla^2 C_{sc} \quad (8)$$

(8)式は均一化した角質層でのニコチンの輸送方程式(拡散方程式)を表し, D_{lipid} は細胞間脂質の拡散係数, volume は角質層と細胞間脂質の体積比, flux は角質層と細胞間脂質の質量 Flux 比を示す。角質細胞の拡散係数は細胞間脂質に対して十分小さいので0と近似できる。

活性表皮(第2層)内の汚染物質輸送は(9)式, 真皮(第3層)は(10)式で表現される。

$$\frac{\partial C_{ve}}{\partial t} = D_{ve} \nabla^2 C_{ve} \quad (9)$$

$$\frac{\partial C_d}{\partial t} = D_d \nabla^2 C_d + \frac{Q_{b,d}}{V_d} \left(C_b - \frac{C_d}{K_{db}} \right) \quad (10)$$

活性表皮と真皮は構成成分が類似しており, 両者の拡散係数 D_{ve} と D_d は等しく, それ故 Partition Coefficient は1と近似できる。また, 真皮側には血流が存在しているため血流への溶解項が存在し V_d は真皮の体積(=体表面積(1.8m²)×真皮の厚さ), $Q_{b,d}$ は真皮の血流量, C_b は血中濃度, K_{db} は真皮と血の Partition Coefficient である。

このモデルを用い, 環境煙草煙中のニコチンが高濃度短期暴露の条件で皮膚に沈着した場合の経皮暴露シミュレーション(非定常解析)を行った結果を図5に示す。

経皮暴露の場合, 角質層の拡散抵抗が非常に大きいため, 汚染物質が真皮まで到達するには非常に長時間が必要となることが確認された。

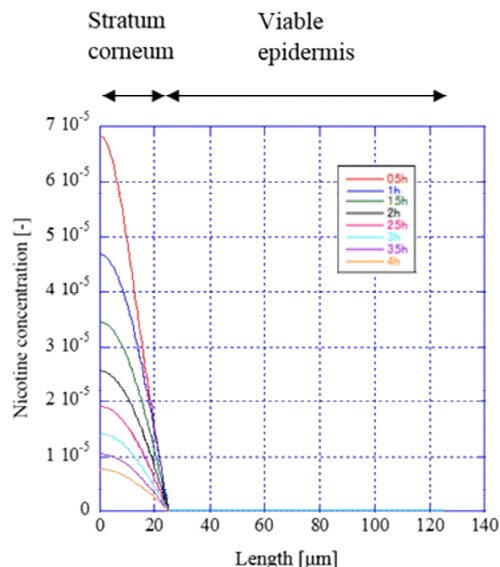


図5 高濃度短期暴露を想定した経皮膚暴露シミュレーション

5. 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito, Numerical Prediction of Tissue Dosimetry in Respiratory Tract using Computer Simulated Person integrated with physiologically based pharmacokinetic (PBPK)-computational fluid dynamics (CFD) Hybrid Analysis, Indoor and Built Environment, 2017, Accepted (DOI: 10.1177/1420326X17694475)

Kazuhide Ito : Toward the development of an in silico human model for indoor environmental design, Proceedings of the Japan Academy- Series B, Vol.92, No.7, 2016, pp 185-203
(DOI: 10.2183/pjab.92.185)

〔学会発表〕(計4件)

Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito: Transient analysis of inhalation exposure by using computer simulated person integrated with PBPK-CFD hybrid model, Healthy Buildings 2017 Asia, Taiwan, pp 135-138

Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito: Quantitative risk assessment of transient inhalation exposure using PBPK-CFD hybrid model with computer simulated person, COBEE 2018, Melbourne, Australia, pp417-419

Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito, Numerical Prediction of Airway Tissue Dosimetry using PBPK-CFD Hybrid Model integrated into Computer Simulated Person, Indoor Air 2016, The 14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Belgium, Paper ID:697

Sung-Jun Yoo and Kazuhide Ito, PBPK-CSP-CFD Hybrid Analysis for Estimating Indoor Air Quality and Airway Tissue Dosimetry, IAQVEC 2016, South Korea, Paper ID:1313

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

研究室ホームページ : (www.phe-kyudai.jp)

6. 研究組織

(1)研究代表者

伊藤 一秀 (Ito Kazuhide)

九州大学・大学院総合理工学研究院・教授

研究者番号 : 20329220

(2)研究分担者

なし