

(製品評価技術基盤機構) ○笠井健二、櫻谷祐企、山田隼、野口良行

(大阪大学) 西原力

はじめに

『化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律』(化審法)は、化学物質の環境経路による人健康へ悪影響を未然に防ぐために、先進各国に先駆けて1973年に制定された。本法律において、事業者は、新たな化学物質(新規化学物質)を製造又は輸入をする際には、各種有害性試験データを国へ提出し、審査を受けることが義務付けられている。本法律施行以前に製造または輸入が行われていた化学物質(約2万物質)は、既存化学物質と称され、国が有害性試験を実施しており、現在まで約1500物質の評価が終了している。これらの試験データは公開されており、それをトレーニングセットとした構造活性相関モデルが開発されているが成功しているとは言えない。化審法における現行の有害性試験は、多大な費用と期間を必要とすることから、構造活性相関を活用した迅速かつ低コストな有害性評価手法の導入が期待されている。

NITEでは、これまでの既存・新規の試験データを活用しつつ、濃縮性予測式の検証を行った。その結果、予測式に新たな記述子の導入の必要性を主張してきた^{1)、2)}。

以下では、化審法の生物濃縮性試験の概要説明、従来の方法の問題点、そして新たに濃縮性予測のためのモデルを提案する。

濃縮性試験と従来の予測方法

化審法の生物濃縮性試験は、法の規定した条件下で28日間被験化学物質を含む試験水に供試魚コイを暴露する。その後、供試魚の頭部、内臓

そして外皮から規定の方法で採取し、生物濃縮係数(Bioconcentration Factor: BCF)を決定する。BCFは魚体中の被験物質濃度と水中における被験物質濃度の比として定義されている。

このBCFの対数値は、被験化学物質の水/オクタノール分配係数(P_{ow})の対数値と相関があることは知られている。 $\log BCF - \log P_{ow}$ の重回帰式も数多く報告され、予測式として用いられている³⁾。しかし、その予測式から逸脱する化学物質も数多く、その原因の究明が期待されている。

魚体が化学物質を吸収し、それを蓄積するまでの過程を極めて単純なモデルで示し、その定式化を行う。

濃縮性モデルと定式化

濃縮性の現象は、膜透過とその後の動態・代謝そして蓄積の過程からなる。さらに抽象化して図1に示すような物質の流れを表すモデルを考える。

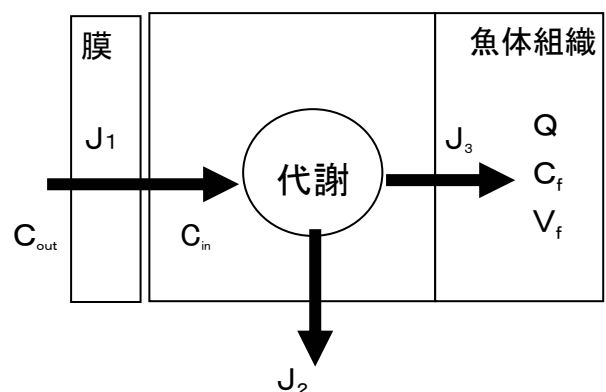


図1 代謝を考慮した濃縮

J_1 、 J_2 、 J_3 はそれぞれ膜透過、代謝・排泄等による消失そして魚体組織に蓄積する物質の流束で

ある。また C_{out} 、 C_{in} 、 C_f はそれぞれ膜外の溶液、膜透過後の体液そして魚体組織での物質濃度である。期間 T に組織に蓄積される物質質量 Q は (1) 式となる。

$$Q = \int_0^T J_3 dt = J_3 T \quad (1)$$

J_3 は定常流とすると Q は簡単になる。

供試魚から採取した体積 V_f とすれば、供試魚の平均濃度 C_f 及び濃縮倍率 BCF は定義からそれぞれ (2) と (3) 式となる。

$$C_f = Q / V_f \quad (2)$$

$$BCF = C_f / C_{out} \quad (3)$$

一方、 J_3 は J_1 と J_2 の差である。 J_1 は膜内濃度差と膜厚 d と膜内拡散定数 D で決まる。またそれぞれの膜内濃度差は膜外濃度 C_{out} とそこでの分配係数 P_{om} 、体液側の濃度 C_{in} とそこでの分配係数 P_{in} で定まる。従って、(4) 式となる。

$$J_1 = (D/d) [P_{om} C_{out} - P_{in} C_{in}] \quad (4)$$

化学物質は解離後の中性物質のみが J_1 に寄与する。酸あるいは塩基の解離度をそれぞれ α_a 、 α_b とすると C_{out} の正味は C' となる。

$$C' = (1 - \alpha_a) (1 - \alpha_b) C_{out} \quad (5)$$

また C_{in} は物質の滞留なしとすれば、

$$C_{in} = 0 \quad (6)$$

である。

以上より、 J_1 は次式となり、

$$\begin{aligned} J_1 &= (D/d) P_{om} C' \\ &= (D/d) P_{om} (1 - \alpha_a) (1 - \alpha_b) C_{out} \end{aligned}$$

そして BCF は (7) 式となる。

$$\begin{aligned} BCF &= C_f / C_{out} = Q / C_{out} V_f \\ &= (J_1 - J_2) T / C_{out} V_f \\ &= (J_1 T / C_{out} V_f) \cdot (1 - J_2 / J_1) \\ &= (T / d V_f) D P (1 - \alpha_a) (1 - \alpha_b) \\ &\quad \cdot (1 - \beta) \end{aligned} \quad (7)$$

但し、 $\beta = J_2 / J_1$ と置いた。 β は代謝による物質変換あるいは魚体から排泄等による化学物質本体の消失率である。また $T / d V_f$ の値は魚体の性質と測定条件で決まる定数である。

従って、 BCF 値の対数は (8) 式の形をとる。

$$\begin{aligned} \log BCF &= \log P + \log D + \log (1 - \alpha_a) \\ &\quad + \log (1 - \alpha_b) + \log (1 - \beta) \\ &\quad + \text{const.} \end{aligned} \quad (8)$$

図 1 のモデルそして (4) 式は受動輸送を想定したものである。それ故に能動輸送や担体輸送される物質は (8) 式で取り扱う範囲ではない。

(8) 式右辺第 1 項の $\log P$ の係数が 1 であることは興味深い。過去の報告例でも 0.6~1 が多い。³⁾ 右辺第 3, 4, 5 の項はいずれも BCF を減少させる項である。右辺第 2 項は BCF の増減は不明であるが、 D として最も簡単な Stokes-Einstein の式を用いれば、分子のサイズが大となると BCF は減少させる量と推定される。第 3, 4 項の解離度 α_a 、 α_b はそれぞれ被験化学物質の pK_a 、 pK_b から求められる。第 5 項の消失率 β はどの様にして得るかは難しい問題である。

(8) 式の重回帰における各記述子を代表する値としてどのような量を用いるかについては現在検討中である。

謝辞

本研究は、NEDO 化学物質総合管理プログラム既存物質点検の加速化プロジェクトにおける研究の一環として行われた。

経済産業省化学物質管理課、(独) 新エネルギー・産業技術開発機構化学物質管理技術開発室、(財) 化学物質評価研究機構のご支援に感謝致します。

References

- [1] 櫻谷祐企 他, 第 31 回構造活性相関シンポジウム講演要旨集, 63-64 (2003).
- [2] Y. Sakuratani, *et al.*, QSAR2004 Abstract book, P2-63 (2004).
- [3] 平成 13 年度 NEDO 既存化学物質安全性点検事業の加速化報告書, 第 6 章 (2002).