

内閣府食品安全委員会
平成15年度食品安全確保総合調査

メチル水銀の体内動態に関する文献集

平成16年3月

東邦大学薬学部

References

Author Index

page

Alexander, J.

Organ distribution and cellular uptake of methyl mercury in the rat as influenced by the intra- and extracellular glutathione concentration.

Biochem. Pharmacol., 31(5), 685-90, 1982

1

Bischoff, K. B.

Methotrexate Pharmacokinetics

J. Pharm. Sci., 60(8), 1128-1133, 1971

3

Bjornberg, K. A.

Methyl mercury and inorganic mercury in Swedish pregnant women and in cord blood: influence of fish consumption.

Environ. Health Perspect., 111(4), 637-41, 2003

4

Boischio, A. A. P.

Linear Regression Models of Methyl Mercury Exposure during Prenatal and Early Postnatal Life among Riverside People along the Upper Madeira River, Amazon

Environ. Res. Sec. A, 83, 150-161, 2000

5

Carrier, G.

A toxicokinetic model for predicting the tissue distribution and elimination of organic and inorganic mercury following exposure to methyl mercury in animals and humans. I. Development and validation of the model using experimental data in rats.

Toxicol. Appl. Pharmacol., 171(1), 38-49, 2001

6

Carrier, G.

A toxicokinetic model for predicting the tissue distribution and elimination of organic and inorganic mercury following exposure to methyl mercury in animals and humans. II. Application and validation of the model in humans.

- Toxicol. Appl. Pharmacol., 171(1), 50-60, 2001 7
- Clarke, David
Pharmacokinetics of 2-Methoxyethanol and 2-Methoxyacetic Acid in the Pregnant Mouse: A Physiologically Based Mathematical Model
Toxicol. Appl. Pharmacol., 121 239-252, 1993 8
- Clausing, P.
Differences in the distribution of methyl mercury in erythrocytes, plasma, and brain of Japanese quails and rats after a single oral dose.
Arch. Toxicol., 56(2), 132-5, 1984 9
- Dock, L.
Demethylation and placental transfer of methyl mercury in the pregnant hamster.
Toxicology, 94(1-3), 131-42, 1994 10
- Dock, L.
Metabolism of mercury in hamster pups administered a single dose of ²⁰³Hg-labeled methyl mercury.
Pharmacol. Toxicol., 76(1), 80-4, 1995 11
- Farris, Fred E.
Physiological Model for the Pharmacokinetics of Methyl Mercury in the Growing Rat
Toxicol. Appl. Pharmacol. 119, 74-90, 1993 12
- Fisher, Jeffrey W.
Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of the Pregnant Rat: Multiroute Exposure Model for Trichloroethylene and its Metabolite, Trichloroacetic Acid
Toxicol. Appl. Pharmacol., 99, 395-414, 1989 13
- Gerlowski, L. E.
Physiologically based pharmacokinetic modeling: principles and applications

J. Pharm. Sci., 72(10), 1103-27, 1983	15
Gray, D. G. A Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Methyl Mercury in the Pregnant Rat and Fetus Toxicol. Appl. Pharmacol., 132, 91-102, 1995	16
Greener, Y. In vitro studies on methyl mercury distribution in human blood. Teratology. , 28(3), 375-87, 1983	17
Gyrd-Hansen, N. Toxicokinetics and methyl mercury in pigs. Arch. Toxicol., 48(2-3), 173-81, 1981	18
Hansen, J. C. Distribution of dietary mercury in a dog. Quantitation and localization of total mercury in organs and central nervous system. Sci. Total Environ., 78, 23-43, 1989	19
Hansen, J. C. Quantitative and qualitative distribution of mercury in organs from arctic sledgedogs: an atomic absorption spectrophotometric and histochemical study of tissue samples from natural long-termed high dietary organic mercury-exposed dogs from Thule, Greenland. Pharmacol. Toxicol., 77(3), 189-95, 1995	20
Hendriks, A. J. The power of size. 2. Rate constants and equilibrium ratios for accumulation of inorganic substances related to species weight. Environ. Toxicol. Chem., 20(7), 1421-37, 2001	21
Ilback, N. G. Methyl mercury exposure via placenta and milk impairs natural killer (NK) cell function in newborn rats. Toxicol. Lett., 58(2), 149-58. 1991	23

Iyengar, G. V.

Human placenta as a 'dual' biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 3: toxic trace elements in placenta and placenta as a biomarker for these elements.

Sci. Total Environ., 280(1-3), 221-38, 2001 24

Komsta-Szumiska, E.

Demethylation and excretion of methyl mercury by the guinea pig.

Environ. Res., 32(2), 247-57, 1983 25

Luecke, Richard H.

A Physiologically Based Pharmacokinetic Computer Model for Human Pregnancy Teratology, 49, 90-103, 1994 26

Luecke, Richard H.

Mathematical Representation of Organ Growth in the Human Embryo/Fetus
Int. J. Bio-Med. Computing, 39, 337-347, 1995 27

Luecke, Richard H.

A computer model and program for xenobiotic disposition during pregnancy
Comput. Method and Programs in Biomedicine, 53, 201-224, 1997 28

Myers, G. J.

Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study.

Lancet, 361(9370), 1686-92, 2003 29

Nielsen, J. B.

Methyl mercuric chloride toxicokinetics in mice. I: Effects of strain, sex, route of administration and dose.

Pharmacol. Toxicol., 68(3), 201-7, 1991 30

Nielsen, J. B.

Methyl mercuric chloride toxicokinetics in mice. II: Sexual differences

in whole-body retention and deposition in blood, hair, skin, muscles and fat.

Pharmacol. Toxicol., 68(3), 208-11, 1991 31

Nordenhall, K.

Lactational exposure to methylmercury in the hamster.

Arch Toxicol., 69(4), 235-41, 1995 33

Nordenhall, K.

Transplacental and lactational exposure to mercury in hamster pups after maternal administration of methyl mercury in late gestation.

Pharmacol. Toxicol., 77(2), 130-5, 1995 34

O' Flaherty, Ellen J.

A Physiologically based Kinetic Model of Rat and Mouse Gestation:

Disposition of a Weak Acid

Toxicol. Appl. Pharmacol., 112, 245-156, 1992 35

Rice, D. C.

Blood mercury concentrations following methyl mercury exposure in adult and infant monkeys.

Environ. Res., 49(1), 115-26, 1989 36

Smith, J. C.

The kinetics of intravenously administered methyl mercury in man.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 128(2), 251-6, 1994 37

Smith, J. C.

Methyl mercury pharmacokinetics in man: a reevaluation.

Toxicol Appl Pharmacol., 137(2), 245-52, 1996 38

Stinson, C. H.

Kinetics of methyl mercury in blood and brain during chronic exposure in the monkey *Macaca fascicularis*.

Pharmacol. Toxicol., 65(3), 223-30, 1989 39

- Terry, Ketti K.
Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model Describing
2-Methoxyacetic Acid Disposition in the Pregnant Mouse
Toxicol. Appl. Pharmacol., 132, 103-114, 1995 40
- Thomas, D. J.
Effects of age and sex on retention of mercury by methyl mercury-treated
rats.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 62(3), 445-54, 1982 41
- Thomas, D. J.
Sexual differences in the distribution and retention of organic and
inorganic mercury in methyl mercury-treated rats.
Environ. Res., 41(1), 219-34, 1986 42
- Thomas, D. J.
Sexual differences in the excretion of organic and inorganic mercury by
methyl mercury-treated rats.
Environ. Res., 43(1), 203-16, 1987 44
- Thomas, D. J.
Distribution and retention of organic and inorganic mercury in methyl
mercury-treated neonatal rats.
Environ. Res., 47(1), 59-71, 1988 45
- Warfvinge, K.
Mercury distribution in the neonatal and adult cerebellum after mercury
vapor exposure of pregnant squirrel monkeys.
Environ. Res., 83(2), 93-101, 2000 46
- Watanabe, H.
Distribution of Mercury in the Brain and Other Organs after Continuous
Laterral Ventricular Injection with Methyl Mercury and Glutathione
Jpn. J. Ind. Health, 30, 46-47, 1988 47
- Wosilait, Walter D.

A Mathematical Analysis of Human Embryonic and Fetal Growth Data
Growth Develop. & Aging, 56, 249-257, 1992 48

Yasutake, A.
Mechanism of urinary excretion of methylmercury in mice.
Arch Toxicol., 63(6), 479-83, 1989 49

Young, John F. et al.
Physiological Constants for PBPK Models for Pregnancy
J. Toxicol. Environ. Health, 52, 385-401, 1997 50

end

Organ distribution and cellular uptake of methyl mercury in the rat as influenced by the intra- and extracellular glutathione concentration.

細胞内外のグルタチオン濃度に影響される、ラットにおけるメチル水銀の臓器分布と細胞吸収

Alexander, J.

Biochem. Pharmacol., 31(5), 685-90, 1982

雌のラットに、グルタチオンあるいはシステイン (8 mmole/kg) を混合した CH_3HgCl (4 mmole/kg) を静脈内投与すると、 CH_3HgCl を単独で投与した場合と比べ水銀は効率的に腎臓で吸収され、肝臓および血液中の濃度は抑えられた。臓器による吸収量の差は CH_3HgCl 投与後 30 分後に差が最も大きく、その傾向は投与後 4 時間後まで続いた。水銀投与 30 分前のマレイン酸ジエチル DEM (3.9 mmole/kg) の腹膜内投与による組織中の GSH の枯渇は、静脈内に投与されている $\text{CH}_3\text{Hg}^+-\text{GSH}$ の水銀の腎臓への取り込みに影響を及ぼさなかったが、投与した CH_3HgCl の吸収は抑制した。胆管カニューレにより十二指腸にメチル水銀と GSH を投与したラットでは、腎臓で若干の水銀量の増加が見られたが、肝臓では水銀量は抑えられたままだった。システインを投与したラットではこのような差は見られなかった。

GSH およびシステイン (8 mmole/kg) の両方は、メチル水銀の胆汁への排泄を投与後 1 時間後に最も促進した。胆汁 (15-30 分後) と血漿 (投与後 30 分後) の水銀量の比は、対照群、システイン群、GSH 群でそれぞれ 6.9、9.2、11.9 だった。胆汁と肝臓の水銀量比は対照群、システイン群、GSH 群でそれぞれ 0.17、0.28、0.29 だった。

ラット赤血球および単離した肝細胞の混濁液中で、GSH の付加は培養液中の CH_3Hg^+ の細胞取り込みを抑える一方、システインまたはメチオニンの付加は肝細胞での吸収を増加させた。システインの付加は、わずかに赤血球の CH_3Hg^+ の吸収を抑制した。DEM 前処理によって赤血球細胞内の GSH 濃度は 1.6 mM から 0.2 mM 未満に減少させると、赤血球中の CH_3Hg^+ 量は僅かに減少した。一方、肝細胞を DEM 前処理すると GSH 濃度は 40-60 nmole GSH/ 10^6 細胞数から 5 nmole GSH/ 10^6

細胞数以下にまで低下する。この時で肝細胞では CH_3Hg^+ 吸収率は 40% 減少した。メチル水銀を 0.6 mM グルタチオンと混合してから肝細胞と混合すると、吸収率は低下し、システインやメチオニンと混合すると吸収率は増加した。グルタチオンの前駆体であるグリシンやグルタメートの投与では吸収率の変化は見られず、システインによる吸収率増加の効果も起こらなかった。ヒスチジンの投与も吸収率に変化を与えなかった。

我々の結果は、少なくとも肝臓の細胞中では、生理学的な CH_3Hg^+ -GSH-複合体が細胞内に生じるという他の報告を支持するものである。我々の結果は、再吸収されうる、胆汁中に排泄された CH_3Hg^+ -GSH は、ある一定の量までに限定して、肝臓に吸収される一方、この GSH 複合体および再吸収が腎臓中での CH_3Hg^+ の吸収に重要であるという仮定と一致している。

Methotrexate Pharmacokinetics

メトトレキサートの薬理速度論

Bischoff, K. B.

J. Pharm. Sci., 60(8), 1128-1133, 1971

数種の哺乳類種と様々な暴露濃度の範囲で、メトトレキサートの局在と排泄を詳細に推測するための薬理速度論モデルを示した。解剖学的構成要素は、肝臓、腎臓、消化管、筋肉と血漿：複数の構成要素代表は二層性の排泄を示し、薬剤は部分的に再吸収されながら消化管を通過した。組織-血漿間局在係数は直線状で強力な飽和性効果（ジヒドロ葉酸還元酵素によると推定される）を含む。要求されるパラメーターは直接測定したり、マウス、ラット、イヌ、ヒト等の生理学的原理に基づいて推定する。

Methyl mercury and inorganic mercury in Swedish pregnant women and in cord blood: influence of fish consumption.

スウェーデンの妊娠女性、および臍帯血液中のメチル水銀と無機水銀：魚消費の影響

Bjornberg, K. A.

Environ. Health Perspect, 111(4), 637-41, 2003

スウェーデンの妊娠女性(毛髪中の総水銀量 T-Hg)および胎児(臍帯血液中の MeHg)のメチル水銀(MeHg)暴露と魚摂取との関係について調べた。環境汚染物質に関する研究に参加するという目的で、妊娠後期の女性達を出生前管理診療所で募集した。魚消費に関する詳細な質問を含む食品頻度のアンケートを使用して評価した。さらに、臍帯血液中の無機水銀(I-Hg)およびセレン(Se)を測定した。平均して、女性は妊娠した年に魚(全種類)を 6.7 回/月(0-25 回/月の範囲)消費していた。妊娠中は妊娠以前と比較して、淡水魚(MeHg を高濃度に含んでいるかもしれない種類)の消費が減少していた。母の毛髪中の T-Hg は(中央値 0.35mg/kg; 0.07-1.5mg/kg の範囲)、著しく臍帯血液中の(中央値 1.3 microg/L; 0.10-5.7 microg/L の範囲) MeHg と著しい相関を見せた($R^2=0.53$; $p<0.001$)。毛髪中の T-Hg および臍帯血液中 MeHg は魚介類の消費の増加に伴って増加した(それぞれ $r=0.41$; $p<0.001$ および $r=0.46$; $p<0.001$)。毛髪に分節分析において、頭皮に近い T-Hg は頭皮に近い方がより低く、妊娠初期の T-Hg レベルを反映している分節よりもより、臍帯血液中のメチル水銀に近似していることが分かった。セレン、対応する、に、妊娠の中で以前に。Se(中央値 86 microg/L; 43-233 microg/L の範囲)と臍帯血液中の MeHg の間に弱い相関を見つけた($r=0.26$; $p=0.003$) が、魚消費との相関はなかった。臍帯血液中の I-Hg (中央値 0.15 microg/L; 0.03-0.53 microg/L の範囲)は、母の歯のアマルガム詰物の数が増加するに従って、著しく増加した。

Linear Regression Models of Methyl Mercury Exposure during Prenatal and Early Postnatal Life among Riverside People along the Upper Madeira River, Amazon

アマゾンのマデイラ川上流沿岸の住民の出生前と出生直後のメチル水銀暴露の線形回帰モデル

Boischio, A. A. P.

Environ. Res., Sec. A, 83, 150-161, 2000

要約

この研究はマデイラ川上流沿岸住民の出生前と出生直後の水銀 (Hg) 暴露に焦点をあてている。幼児毛髪 Hg 濃度を予測するための線形回帰モデルが開発された。グループ 1 (87 組の母親と幼児) でモデルに含まれる独立変数は、母体毛髪 Hg 濃度平均値と母親の年齢である。グループ 2 (31 組) では、時分割した母体毛髪 Hg 濃度を導入した。時期による分割毛髪 Hg 濃度では、毛髪は毎月 11cm 成長すると仮定した。このようにして、妊娠時期情報と出産経歴からの母乳育児情報が、毛髪の束を分割するのに利用され、母親の出産段階と対応をつけられた (31 組の母と幼児)。

母乳中 Hg 濃度データは時分割と平均母体毛髪 Hg 濃度値と共に利用された (それぞれ 22 組と 44 組の母と幼児の組)。母乳中 Hg 濃度を組み込んだモデルは、幼児毛髪 Hg 濃度の 61% と 55% 変動は、それぞれ、時分割母体毛髪 Hg と母乳 Hg、そして平均母体毛髪 Hg と母乳 Hg の独立変数に起因することが示された。

回帰係数は 0.19 から 0.90 の範囲であり、P 値は 0.0001 から 0.1490 の範囲であった。今回の研究対象群に対する妊娠、育児中の魚摂取の相談と神経行動の能力試験実施が推奨される。

A toxicokinetic model for predicting the tissue distribution and elimination of organic and inorganic mercury following exposure to methyl mercury in animals and humans. I. Development and validation of the model using experimental data in rats.

動物とヒトにおいてメチル水銀暴露後の有機と無機水銀の組織分配および除去を予測するための毒性動態モデルⅠ。ラットの実験のデータを使用したモデルの開発および評価

Carrier, G.

Toxicol. Appl. Pharmacol., 171(1), 38-49, 2001

この研究の目的はラットにおいて、様々な暴露経過条件の元、メチル水銀およびその代謝物質である無機の水銀の分配および除去を予測するための、生物学に基づいた動的モデルを開発することだ。モデルは多重コンパートメントアプローチに基づいて提案した；各コンパートメントは臓器、もしくは臓器一群、あるいは排泄物を表わす。モデルは、変換および排泄の臓器内効率と共に生体内転換を加味した、複数の微分方程式のセットで表される。モデルの自由変数は、ファリスら (Toxicol. Appl. Pharmacol., 119, 74-90, 1993) の血液と組織中の濃度および排泄累計の時間プロファイルに関する研究データから統計的適応により決定した。組織吸収、分配、生体内変化および排泄を支配する、様々なスケールの時間尺度により、モデルの問題点は解決された。この効率の時間尺度の相互作用により、毒性効果における重要な臓器である脳および腎臓のなど要となる臓器での無機の水銀の蓄積、および遅い減少について説明することができる。モデルはさらに、Norseth および Clarkson (Arch. Environ. Health 21, 717-727, 1970) のデータとトマスら (Environ. Res. 41, 219-234, 1986; Environ. Res., 43, 203-216, 1987) のデータを追加した。このアプローチは人間に適応された時、髪の毛、尿および糞便のなど入手が容易なデータから、血液と組織内の濃度の時間経過を再構築することを可能にする (Carrier らの文献参照 (Toxicol. Appl. Pharmacol., 171, 50-60, 2001))。

A toxicokinetic model for predicting the tissue distribution and elimination of organic and inorganic mercury following exposure to methyl mercury in animals and humans. II. Application and validation of the model in humans.

動物とヒトにおいてメチル水銀暴露後の有機と無機水銀の組織分配および除去を予測するための毒性動態モデル II. ヒトへのモデルの適用および確認。

Carrier, G.

Toxicol. Appl. Pharmacol., 171(1), 50-60, 2001

この研究の目的は、異なるメチル水銀暴露経過後のヒトのメチル水銀およびその無機水銀代謝物質の排泄速度論を表す、生物学に基づいた動態モデルを開発することだ。モデルの概念と機能は、ラットで使われている物と似ていたが、速度論の重要な変数を決定するのに、ヒトで対応しているデータを使用した。ラットに比べヒトではメチル水銀の対遮光率は平均3-3.5倍遅かった。さらに、ヒトでは全身から糞便と毛髪中への有機水銀の排泄効率は、それぞれ100および40倍少なく、尿中への有機水銀の排泄は無視できるほど少なかった。ヒトでの血液から毛髪への無機水銀の変換効率は、ラットと比較して5倍かった。一方、腎臓中の無機水銀の残留は、ラットよりヒトにおいてより重要だった:血液から腎臓への無機水銀の移行効率はラットと比べ19倍高く、逆に腎臓から血液への移行は19倍低かった。ヒトの腎臓から尿への無機水銀の排泄割合は、ラットの2倍であった。これらのモデル変数により、シミュレーションは正確に公表された文献中の異なる暴露経過のヒトの速度論データを推測した。異なる発見シナリオ用の公表された文学において利用可能な人間の運動のデータを予言しました。モデルは、生物体(血液、毛髪および尿)の水銀種と、吸収量および組織負荷を、どんな時期でも定量的に関連づけることを可能にした。したがって、入手可能なこれら生体物質の測定により、過去、現在および将来の負荷を推測することが出来るようになる。これは、様々な状況下のメチル水銀暴露に関連した健康被害を評価する際に有用なツールになるだろう。

Pharmacokinetics of 2-Methoxyethanol and 2-Methoxyacetic Acid in the Pregnant Mouse: a Physiologically Based Mathematical Model

妊娠マウスでの2-メトキシエタノールと2-メトキシ酢酸の薬物動態：生理学的薬物速度論

Clarke, David

Toxicol. Appl. Pharmacol., 121, 239-252, 1993

妊娠CD-1マウスでの2-methoxyethanol (2-ME) とその催奇形性代謝物である2-methoxyacetic acid (2-MAA) の消失の生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを構築した。モデルの基礎は妊娠中に生じる生理学的変化の数学的記述である。PBPKモデルの妊娠11日 (GD11) に収集したデータと比較することで、モデルの改良と評価を行った。2-ME の吸収、分布、2-MAA とエチレングリコール (EG) への酸化がシミュレートできた。母体での血流律速による2-ME の消失は、*in vitro* で求めた組織分配係数 (PC) で記述できた。2-ME の2-MAA への酸化の最大速度 (V_{max}) は、*in vitro* データ文献値から求めた。EG 生成の V_{max} とミカエリス定数は、2-ME 静注後の血漿2-ME と代謝物濃度のシミュレーションの最適化から求めた。2-MAA の母体内代謝、消失は非生理学的モデルである1-コンパートメントモデルで記述した。母体血漿2-MAA 濃度よりも妊娠産物コンパートメントで測定された高濃度2-MAA をより正確に記述するために、胎盤胎児間移行には拡散律速過程を採用した。GD11 妊娠産物である胎児と周囲液中でのつづく2-MAA の消失は胎児／血液濃度比と胎児外液／血液濃度比 (PC) を用いて記述できた。PBPKモデルの経口、皮下2-ME 投与への応用は、1次吸収モデルの最適化と、シミュレーションモデルが2-ME/2-MAA 濃度と良く一致することが必要である。改良と評価を行うことで、2-ME/2-MAA 消失のPBPKモデルは妊娠全期間への外挿と動物種間での外挿に有用となるであろう。

Differences in the distribution of methyl mercury in erythrocytes, plasma, and brain of Japanese quails and rats after a single oral dose.

ウズラとラットへのメチル水銀の単回経口投与による赤血球、血漿、脳への分布の差

Clausing, P.

Arch. Toxicol., 56(2), 132-5, 1984

ウズラとラットへのメチル水銀(10mg の Hg/kg 体重)の一回の経口投与後、90分から120時間に渡り、赤血球、血漿、脳を調べた。ウズラの血漿と脳、ラットの赤血球細胞では非常に高い水銀濃度が観察された。血液／脳中の水銀含有量割合は、ウズラではそれぞれ24時間後、120時間後では6から2へと減少する一方、ラットでは増加した。赤血球／血漿の水銀含有量割合はウズラでもラットでも時間経過に因らず一定だったが、その値はウズラはラットに比べて約3倍低く、平均すると54という数値だった。ウズラの赤血球／血漿の水銀含有量割合はラットよりヒトに近い。適当な実験条件の元で、ウズラはラットと比べて脳への水銀分布が高いため、3倍以上の高い急性毒性を示すことが分かった。

Demethylation and placental transfer of methyl mercury in the pregnant hamster.

妊娠ハムスターにおけるメチル水銀のジメチル化と胎盤通過

Dock, L.

Toxicology, 94(1-3), 131-42, 1994

シリアン・ゴールデンハムスターに妊娠2日目もしくは9日目に1度、 ^{203}Hg でラベルした MeHgCl ($1.6 \cdot \mu\text{mol/kg}$) を経口投与し、出産予定日の1日前に殺処分し、メチル水銀 (MeHg) のジメチル化および胎盤通過を調べた。

メチル水銀のジメチル化と胎盤通過の役割を評価するため、 ^{203}Hg でラベルした塩化水銀を妊娠9日目に静脈内投与した。放射性同位元素でラベルされたメチル水銀を投与された動物における ^{203}Hg の生物学的半減期の間値は7.7日で、主な排泄経路は糞便だった。妊娠2日目もしくは9日目に放射性同位元素でラベルしたメチル水銀を投与したハムスターにおける糞便中に含まれる ^{203}Hg 量は、投与量のそれぞれ1.3%と4.6%だった。胎児における ^{203}Hg の局在は、母体に比べて均一で、胎児の脳、肝臓、腎臓の ^{203}Hg 濃度は胎盤中の濃度に近似していた。無機水銀は、母体の肝臓 (総水銀量の18%)、腎臓(31%)、胎盤(21%)、胎児の肝臓(3%)に含まれていた。胎児の肝臓の無機 ^{203}Hg は、母体に投与されたメチル水銀量の0.015%に該当する。妊娠9日目のハムスターに 203 塩化水銀を静脈内投与したところ、胎児肝臓中の ^{203}Hg は投与量の0.03%だった。母体内でメチル水銀暴露した後の胎児肝臓内で検知された無機 ^{203}Hg は、母体内で起こったメチル水銀のジメチル化と、無機水銀の胎盤通過によるものであると推測された。

Metabolism of mercury in hamster pups administered a single dose of ^{203}Hg -labeled methyl mercury.

^{203}Hg でラベルしたメチル水銀を 1 回投与したハムスター仔の水銀代謝

Dock, L.

Pharmacol. Toxicol., 76(1), 80-4, 1995

ゴールドデン・シリアン・ハムスターの生後 7 日目の仔に、 ^{203}Hg でラベルしたメチル水銀を 0.4 nmol/g 1 回皮下に投与した後 2、7、14、21 あるいは 28 日後に屠殺した。 ^{203}Hg の排泄は、二相の除去パターンを示し、速い成分の半減期は平均 8.7 日だった。遅い成分ははるかに長い半減期を持っており、 ^{203}Hg が成長していく毛髪に結合しているのを反映していると推測される。投与 2 日の後の肝臓、腎臓および脳内の ^{203}Hg の濃度は、それぞれ 0.44 、 0.38 および 0.19 nmol/g だった。 ^{203}Hg の濃度は、肝臓と脳に比べ腎臓で高かった。肝臓および腎臓中の無機の ^{203}Hg の濃度は、投与後最初の数週間で増加することから、ハムスターが生後 2 週間より前に MeHg をジメチル化することができることが分かった。

Physiological Model for the Pharmacokinetics of Methyl Mercury in the Growing Rat

成長ラットにおけるメチル水銀の薬物動態の生理学的モデル

Farris, Fred E.

Toxicol. Appl. Pharmacol., 119, 74-90, 1993

著者らはメチル水銀とその代謝物の無機水銀の、成長ラットでの生理学的モデルを記述した。脱メチル化は、主要組織と、腸内細菌によって起こる。すなわち無機水銀の胆汁排泄と、メチル水銀が腸管内へ輸送されてから細菌により大部分が代謝される2つの経路によって支配される消失経路である。有機水銀と無機水銀の胆汁輸送は既知のグルタチオンの肝臓貯蔵からの分泌の観点からモデル化された。203 水銀同位体ラベル化塩化メチル水銀のトレーサー量の経口投与から 98 日後に、投与量の 65%が無機水銀、15%が有機水銀として糞中に回収された。尿中分泌マイナーな消失経路で、投与量の 4%がメチル水銀で、1%が無機水銀として回収された。水銀類の体毛中への不可逆的蓄積は消失に重要な意味をもつ。投与量の 10%が 98 日間の抜け毛中に含まれ、12%以上がその時点で体毛中に含まれており、これは体内残存量の 90%にも相当する。ラットの毛づくろい中の体毛摂取は、珍しい毒物循環型を示している。有機、無機水銀の血液、組織間輸送は両方向性、対称性があり、脳での出入りは比較的遅かった。両水銀種の輸送機構は、小分子と蛋白に対する毛細管輸送生理学と脳血液関門に基づいて議論していく。

Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of the Pregnant Rat:
Multiroute Exposure Model for Trichloroethylene and its Metabolite,
Trichloroacetic Acid

妊娠ラットでの生理学的薬物速度論モデル: Trichloroethylene とその代謝物の
Trichloroacetic Acid についての種々な投与経路モデル

Fisher, Jeffrey W.

Toxicol. Appl. Pharmacol., 99, 395-414, 1989

吸入投与、単回給餌投与、給水経口投与による trichloroethylene (TCA) 暴露妊娠ラットでの TCA 薬物動態を記述するために、生理学的薬物速度論 (PB-PK) モデルを開発した。

Trichloroacetic acid と酸化代謝物の TCA の速度論を、古典的薬物速度論モデルで記述した。TCA に必要なモデル parameter のうち分配係数 (PC) と酸化速度定数は、平衡実験とガス取り込みから決定した。脂肪/血液分配係数は 33.9、血液/空気は 13.2、胎児組織/胎児血液は 0.51 であった。TCA は高基質親和性によりすぐに代謝された。若い雌と妊娠ラットでの酸化代謝の最大速度とミカエリス定数を求めた。TCA の水からの 1 次吸収速度定数を求めた。TCA の分布容積と血漿消失速度定数を、TCA 静注と TCE 吸入実験から求めた。両投与経路を比較して、TCE からの TCA の化学量論的収率は 0.12 となった。

PB-PK モデル/信頼性をあげるために、吸入と単回給餌投与を妊娠 3 日から 21 日まで、給水投与を妊娠 3 日から 22 日まで行った。妊娠中のコンパートメント容積と血流の変化する生理学的 parameter は報告文献から得た。

実験から得た速度論 parameter を用いて、母体と胎児血液 TCE 濃度と母体と胎児血漿 TCA 濃度は、コンピュータシミュレーションで予測可能であり、3 投与経路での妊娠中の少ないデータ点から得られた実測値と良い一致をみた。PB-PK モデルに依れば、胎児の TCE 暴露は時間推移曲線下面積基準で母体暴露の 67-70% に相当していた。TCA の胎児暴露は母体暴露の 63-64% であった。胎児は明らかに母体 TCE、TCA 暴露の危険に晒されている。

さらなる評価によって、胎児暴露の危険性評価を PB-PK モデルで行うことの、

揮発性化学物質の催奇形性と生殖毒性の研究への寄与が高まる。

Physiologically based pharmacokinetic modeling: principles and applications

生理学に基づいた薬理速度論モデル：原理と応用

Gerlowski, L. E.

J. Pharm. Sci., 72(10), 1103-27, 1983

生理学的薬物速度論モデルは、生物システム内の物質の時間依存性の局在や分配を説明するのに使われるため、医学的応用や薬剤デザインに数多く使われる。医学的目的では、生理学的薬物速度論は薬剤スケジュールや摂取投与量の至適条件を推定するのに使われる。工業毒物に対しては速度論は安全な作業環境を決定するために補助的に使われる。モデル作成は動物や医療的応用に有用で、生体内での物質の輸送と代謝について基本的な知識を得るのに有用である。生理学に基づいた薬理速度論について、このモデル技法の理解度を高めるための総論を記述した。最近の総論では、主に癌治療への生理学に基づいた速度論の使用に焦点を当てている。これら論文の最も理解力のあるものは、モデルの正しい作り方、方程式の発展を詳細に述べている。他の総論では、特定の化学療法薬剤へ、このモデル技法を応用することについて議論している。我々はこれまでにこの技法を用いてモデリングされた全ての物質について、編集をさらに拡大し、方程式の作成、モデリングの過程の限界、生理学に基づいた生理学的薬物速度論を統一された枠組みの中で提供できる将来応用可能な範囲について議論した。

A Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Methyl Mercury in the Pregnant Rat and Fetus

妊娠ラットと胎児におけるメチル水銀の生理学的薬物速度論モデル

Gray, D. G.

Toxicol. Appl. Pharmacol., 132, 91-102, 1995

要約

現在のメチル水銀 (MeHg) のヒト暴露のガイドラインは、MeHg 汚染された食物を摂取している母親の子供の発育に対して、適切な防御となっていない。ヒト及び動物での MeHg の発育毒性の研究を、ヒト健康への危険性評価に利用する方法を見出す必要性は切迫している。この目的のために、妊娠ラットと胎児におけるメチル水銀の生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルが開発された

細胞膜、脳血液関門、そして母子胎盤膜が妊娠ラットと胎児での MeHg の分布を決める主要因である。脳を含む胎児各臓器がモデルに組み込まれた。モデル解析結果は、実験結果を用いれば、種々の投与方式に対して母体と胎児の MeHg 濃度を予測できることを示した。このモデルは、ラットでの発育毒性を研究することから標的臓器 (脳) での用量-作用関係の開発を可能にする。このことは、ヒトの体にも外挿することが可能であり、胎児の MeHg 暴露に対する予防となるガイドラインと基準を作ることが可能となる。

In vitro studies on methyl mercury distribution in human blood.

ヒト血液中のメチル水銀分布に関する in vitro 研究

Greener, Y.

Teratology, 28(3), 375-87, 1983

これまでの研究により、母体と新生児の血液中のメチル水銀(mHg)含有量を比較すると、新生児でより高いレベルのメチル水銀が検出されている。これは胎児の高いヘマトクリット(Hct)により促進された、胎盤を介した拡散が原因だと考えられてきた。本研究では、逆にメチル水銀の拡散は、増加するヘマトクリットによりしだいに減少することを示した。ミリポアの膜(0.45 μ m)により区切られたAとBの区分されたセルを通過する $m^{203}\text{Hg}$ の拡散を調べた。両方の区分セルが食塩水または血漿を単独で含んでいた時、AからBへの平衡は5時間で成立した。食塩水中にヒト赤血球細胞(RBC)を導入したもの(ヘマトクリット20%)をBに入れると、食塩水だけの時に比べてメチル水銀の拡散は2倍に増加した。B内の食塩水のヘマトクリットの増加により、拡散の減少が進行した($r=-0.95$, $P<0.001$)。B内の血漿中にRBCが含まれると(ヘマトクリット20%)拡散は70%減少した;ヘマトクリットの増加により、拡散はさらに減少した($r=-0.95$, $P<0.001$)。食塩水中のRBCに直接メチル水銀を加えると、98%のRBCが吸収した。血漿の濃度の増加に伴い(ヘマトクリットは一定の条件で)、RBCの吸収率は減少した。ヘマトクリット14%の希釈していない血漿では、RBCのメチル水銀の吸収率は35%だった。血漿の電気泳動により、メチル水銀の大部分は、高分子リポタンパク質画分に結合していることが判明した。血漿の構成成分が、血液中のメチル水銀の局在に重要で、胎児の水銀の血液レベルが比較的高い要因でもあることが示唆された。

Toxicokinetics and methyl mercury in pigs.

ブタにおけるメチル水銀の毒物動態学

Gyrd-Hansen, N.

Arch, Toxicol., 48(2-3), 173-81, 1981

ブタにメチル水銀を静脈内投与し、その毒物動態学を調べた。メチル水銀の取り込みは遅く、完了するのに3-4日かかった。血液排泄の半減期は25日であることが判明した。量的に最も顕著な局在は、組織蓄積の9.81/kgだった。最も高い水銀濃度は腎臓と肝臓、筋肉と脳中ではより低濃度、脂肪組織では非常に少量という局在だった。これらの結果から、血液と比較して、肝臓や腎臓のような臓器からはメチル水銀は非常にゆっくり除去されることが示された。15日間で、投与量の16%が糞便中に、0.9%が尿中に排泄された。

Distribution of dietary mercury in a dog. Quantitation and localization of total mercury in organs and central nervous system.

犬の食餌内水銀の分布。臓器と中枢神経系中の水銀総和の定量と分布

Hansen, J. C.

Sci. Total Environ., 78, 23-43, 1989

7年間メチル水銀で汚染された魚を与えられていたジャーマン・シェパードを、メチル水銀への暴露が終わった4年後、12歳の死亡時に調べた。同品種、同年齢の2匹のイヌを対照群とした。水銀暴露したイヌでは、検査した臓器の全てで水銀が検知された；腎臓が最も高濃度で、消化管および骨格筋が最も低濃度だった。中枢神経系(CNS)では、水銀は比較的均一に存在し、骨格筋ではおよそ30%が無機水銀だったのに対し、中枢神経系では93%が無機水銀として存在した。これは時間依存的にジメチル化が起こることを示唆し、その効率は組織毎に異なることを示した。死亡時においても、イヌの水銀濃度は低下中であつた。対照群のイヌでは検知可能な量の水銀(0.01mg kg^{-1})は、腎臓と肝臓でのみ見つかった。

水銀の局在を調べるため組織化学法(autometallography)を用いて組織切片を調べた。中枢神経系の切片のautometallographyから、神経細胞、星状細胞、小(神経)膠細胞および血管壁を含む、大脳半球、脳幹および脊髄のすべてのエリアで、水銀が多く蓄積されていることが示された。水銀の蓄積は、小脳半球の顆粒層で特に顕著な一方、プルンキエ細胞内では顆粒は僅かしか存在しなかった。軟髄膜内には、血管およびマクロファージに水銀が濃縮されていた。肝臓、甲状腺および腎臓で、大量の組織化学的に検知可能な水銀が観察された。対照群のイヌでは、調べた全ての臓器で水銀の蓄積は見られなかった。

Quantitative and qualitative distribution of mercury in organs from arctic sledgedogs: an atomic absorption spectrophotometric and histochemical study of tissue samples from natural long-termed high dietary organic mercury-exposed dogs from Thule, Greenland.

北極の犬ぞり犬の臓器中の水銀の量的と質的な局在：原子吸光分光測光法と組織化学的方法による、グリーンランド Thule 地方で自然に長期間に渡り高濃度有機水銀を含む食餌に暴露された犬の組織試料の解析

Hansen, J. C.

Pharmacol. Toxicol., 77(3), 189-95, 1995

グリーンランドの Thule 地区の人間も食べている、補食性の海生動物の水銀を含んだ臓器や肉を与えられた 10 頭の犬ぞり犬について、水銀の細胞内局在について組織化学的に検査し、水銀の臓器濃度を原子吸収分光測定法 (Hg の合計量) に測定した。選択された器官で、水銀のレベルが決定されたメチル、ガスクロマトグラフィー。水銀の合計濃度が最も高いのは腸間膜梗塞リンパ節で、その次に肝臓、腎臓と続いた。これはリンパ系が水銀の標的器官への輸送制御に重要な役割を持っている可能性を示唆する。水銀濃度は年齢依存性であり、これら結果から、ジメチル化は骨格筋を除く全ての器官で行われるが、CNS (中枢神経系) でもっとも低いことが分かった。細胞内と細胞レベルしたの水銀局在を自動金属組織法により調査した。原子吸光分光測光法と自動金属組織法の結果は良く一致した。脳内濃度の平均値は、最も古くから暴露された群において $438 \cdot \text{g/kg}$ で、ヒトの中枢神経系に影響を与えるとされるレベルより遙かに低濃度だった。しかし、もしヒトが 50 年以上、北極海洋生物を食べ続け、犬と同様に水銀を蓄積したならば、健康被害の可能性は完全には排除できなくなるだろう。

The power of size. 2. Rate constants and equilibrium ratios for accumulation of inorganic substances related to species weight.

大きさの累乗 2. 種の体重による無機物質蓄積の速度定数および平衡比率

Hendriks, A. J.

Environ. Toxicol. Chem., 20(7), 1421-37, 2001

本来危機査定されるべき何千もの物質および種のほとんどは、金銭的、実際的および倫理的制約のために調査されていない。外挿法を使えるようにするため、私たちは、化学薬品の暴露濃度および種の重量および栄養状態に依存する無機物質の濃度動態学のためのモデルを開発した。生態学のパラメーター、および物質が水層中で拡散する際の抵抗は、以前の報告から引用した。他の化学薬品パラメーター(脂質層への浸透のための抵抗)は、水から吸収、食物からの同化、および除去についての1062の現在研究されている割合定数から補正した。

全ての要素および種上のデータを集めたが、大多数は水性種で、特に軟体動物および魚類が多く、また金属移行に関するデータ、特にグループIIB(Zn, Cd, Hg)のデータが多かった。それらの比率は、92の回帰および9つの幾何平均上で有効になり、研究所とフィールド研究からの何千もの(近似)平衡蓄積比率を反映した。吸収と除去の割合定数は、 e の約-0.25乗で種の重量とともに減少した。これは生態学のallometry(大きさの変化に伴って形も変わる特性)として知られている。平均して、吸収の割合定数は暴露濃度の平方根の逆数で減少した。吸収と除去におけるバリエーションの約71および30%は、それぞれモデルによって説明できた。

食物からの栄養分の同化効率は、主として排泄された物と消化された物の割合と、食物消化率によって決定される。(近似)蓄積平衡および拡大比率も、暴露濃度の平方根の逆数に伴って減少した。有機体固体濃度比率のレベルは、調査した薬品および種グループの数に依存して、だいたい1-2桁の差があった。金属濃度は、(メチル)水銀を例外として、栄養状態の向上に伴った増加は見られなかった。陸上の種の有機体固体濃度比率は、水生同等種に比べ多少低い傾

向があった。生物有機固体および生物食物濃度比率として表現された食物網上への蓄積は、生態学の変数としては部分的にしか説明することができない。このモデルは環境上の危険査定と同様に様々なタイプの科学的な解釈もできると考えられる。

Methyl mercury exposure via placenta and milk impairs natural killer (NK) cell function in newborn rats.

胎盤と母乳を介したメチル水銀暴露による、新生仔ラットのナチュラル・キラー(NK)細胞機能不全

Ilback, N. G..

Toxicol. Lett., 58 (2), 149-58, 1991

免疫の機能の発達に対するメチル水銀の影響を、胎盤及びミルクを介した暴露について、Sprague-Dawley ラットの新生仔を用いて調べた。メチル水銀を含む飼料(3.9 · g/g diet)を雌のラットに交配・妊娠の11週前から与えた。対照群と処理群(15日齢)において、以下の項目における明らかな差は見られなかった: 体重、リンパ系器官の重量や細胞数、B細胞分裂に対するリンパ増殖応答。T細胞分裂に対するリンパ増殖応答は胸腺細胞で増加した(30-40%)が、脾細胞では減少(30-32%)した。この現象は、授乳中にメチル水銀に暴露されたグループに限られた。白血球細胞数(WBC)は全群で増加した。ナチュラルキラー(NK)細胞の活性は胎盤と母乳どちらで暴露された群でも減少(42%, $p < 0.01$)した。これらの結果より、胎盤や授乳を介したメチル水銀はラットの免疫機構の発達にマイナスの影響を与えることが示唆された。

Human placenta as a 'dual' biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 3: toxic trace elements in placenta and placenta as a biomarker for these elements.

潜在的に有毒な微量元素との特殊な関係にある胎児と母の環境をモニターするための「2重の」生体指標としての人間の胎盤。第3部：胎盤中の有毒微量元素とこれらの要素用の生体指標としての胎盤

Iyengar, G. V.

Sci. Total Environ., 280(1-3), 221-38, 2001

身体構成物の一つとして、胎盤は環境上の条件に依存して、いくつかの有害物質に露出されることがある。有毒金属の場合には、胎盤組織は母と胎児の健康を評価する2重の成体指標と見なすことができる。湿重量に基づいた胎盤中の有毒微量元素濃度の平均は：カドミウム 1-6 ナノグラム/g、総水銀量 2-13 ナノグラム/g、メチル水銀 1-14 microg/g、鉛 5-60 ナノグラム/g である。胎盤は、少なくともカドミウムの部分的なバリアーになっているようだ。カドミウムの輸送は広く様々な機構を含む。循環では、主として Ca および Zn 輸送を阻害する。他方で胎盤のバリアー機能は Cd よりも Pb に対して弱い。Hg の場合には、主に、有機的な形態は吸収され、容易に胎盤を通過する。胎児の血液中には、有機的水銀含有量は母体と等しいか、母体血中より高濃度で、正常な胎児の発育に疑問を投げかける。子宮内での鉛暴露の評価のため、頻回の母体血サンプリングをする代わりに、生体指標としての胎盤を使用することができる。胎盤試料を得られるのは、出産の時、一度だけである。従って、影響を受けた種はその妊娠期間にのみ、胎盤を通して汚染物質に晒されているのであり、各妊娠は RTM(リアル・タイム・モニタリング)と見なくてはならない。

Demethylation and excretion of methyl mercury by the guinea pig.

モルモットによるメチル水銀のジメチル化と排泄

Komsta-Szumaska, E.

Environ. Res., 32(2), 247-57, 1983

メスのモルモットは、3週間に10回、1.0mgの $\text{CH}_3^{203}\text{Hg/kg}$ をメチル水銀塩化物として投与された。無機と有機的な水銀の組織局在、排泄および蓄積を調べた。水銀が最も高濃度だったのは腎臓である。水銀濃度の最も低下したのは、小腸、赤血球、肝臓および大脳だった。一分画モデルに基づいた全身クリアランスの半減期は、31.6日だった。腎臓、肝臓および大脳中の水銀は主に核分画と可溶分画に結合していた。腎臓で、全水銀量に対する無機水銀の比率が最も高く、60%が無機水銀として存在することが明らかになった。糞便中の水銀の排泄を実験の全体にわたって測定した。無機水銀と有機水銀の割合は1:3と比較的一定だった。亜鉛と銅の組織濃度に対するメチル水銀の影響の結果から、銅の含有量の増加だけが腎臓で特筆すべき変化であることが分かった。

A Physiologically Based Pharmacokinetic Computer Model for Human Pregnancy

ヒト妊娠での生理学的薬物速度論コンピュータモデル

Luecke, Richard H.

Teratology, 49, 90-103, 1994

ヒト妊娠に対する生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルは、成熟動物での PBPK モデルにはない要因を導入しなければならない。妊娠モデルは妊娠中の母体、胎盤、胚／胎児で起こる大きな変化を含む必要がある。胚／胎児重量変化は、成長の Gompertz 式でモデル化でき、この式はヒト妊娠 25 日から 300 日の膨大な胚／胎児重量データに良く適合する。式は成長速度は組織総重量に比例し、比例定数は時間に伴い対数減衰すると仮定している。成熟動物での臓器重量と血流その他を関連付ける、よく用いられる相対比率式を、総胎児重量と胎児臓器重量を関連付けるために用いた。相対比率式は血漿流量とその他臓器関連パラメータにも用いた。母体で 27、胎児で 16 のコンパートメントから成るコンピュータモデルは FORTRAN77 で記述し、さらに親化合物と代謝物の 2 つの成分に対応している。このモデルは大きいですが、特有の式の粗さから現在入手可能な適当な価格のパソコンで、長時間かからずに数値計算が可能である。

実験データに対してモデルパラメータを当てはめる非線型回帰法も含まれる。母体へ投与され、測定された化合物濃度は母体と胎児臓器濃度として妊娠 25-300 日までシミュレーションできる。相対重量比率法を用いて、動物実験からヒトモデルへの適用も可能である。

Mathematical Representation of Organ Growth in the Human Embryo/Fetus

ヒト胚／胎児の臓器成長の数学的表現

Luecke, Richard H.

Int. J. Bio-Med. Computing, 39, 337-347, 1995

ヒト妊娠中は受胎から満期まで、胚／胎児の総重量の大きな増加がみられる。総重量は生体を形作る種種臓器と組織重量の和であり、前報において Gompertz 式に当てはめることで見積もった。この研究では、allometry、すなわちサイズの結果としての量的比率によって個々の胎児臓器／組織重量と総胎児重量との関係を記述した。解析で用いた臓器／組織重量と総胎児重量データは、受胎後 25-300 日のデータの載っているあらゆるソースからプールした。

Allometric 式(比量式)は 16 の胚／胎児臓器と組織で用いた。標準 Allometric 式は胚／胎児の副腎、骨、骨髓、脳、心、肝、脾、血漿、骨格筋、細胞外液、胸腺、脳下垂体について良い見積もりを与えた。しかし胚／胎児の脂肪、腎、肺、脾臓については、allometric 式の 2 次式を用いる必要があった。妊娠中に見られる頭頂から尻までと、頭頂から踵までの寸法についてもパラメータを計算した。

A computer model and program for xenobiotic disposition during pregnancy

妊娠中の生体異物排泄に対するコンピューターモデルとプログラム

Luecke, Richard H.

Comput. Method and Programs in Biomed., 53, 201-224, 1997

要約

妊娠中の母体と胚／胎児における化学物質の体内消失を表す生理学的薬物速度論のコンピューターモデルとプログラムを開発した。モデルはヒト生理学に基礎を置き、実験動物データにも応用できる。モデルは2つの化学物質の母体と胚／胎児系での分布、代謝、消失を描く。プログラムは代謝、消失経路を共有している2つの化学物質を、完全に独立に、または関連させて扱うことができる。

FORTRAN プログラムは2つの化合物濃度を、妊娠母体26の臓器／組織と胎児の15の臓器／組織において、**486DX4** か **Pentium** パソコン上で計算する。胚／胎児の成長期の臓器と組織の容積は、成長期の胚／胎児に対しては **Gompertz** 成長式を用いて見積もり、臓器の成長に対しては相対的な比率関係式を用いて見積もった。妊娠中に母体コンパートメントにおいて起こる生体異物の分布に影響する様々な変化もまた、モデルに組み込まれた。

入力ファイルは、結合係数、1次または2次代謝速度定数、2つの化学物質の相互作用の程度、そして投与情報の評価を必要とする。様々な考えられる投与経路が含まれる。例えば静脈注射、持続注入、経口、吸入、そして繰り返し投与、または暴露がある。これらの様々なパラメータの組み合わせを実際のデータに合わせるべく、回帰分析を行った。全部で82個の式について、濃度時間推移曲線の出力を同時に得ることができる。イミプラミンとその脱メチル代謝物の、母体ラットとその胎児における観測データとシミュレーション結果を例示してある。妊娠と非妊娠ラットでのメチル水銀データも、ヒトでのデータと比較してある。ラットデータの解析から求めたパラメータに基づいて、モデルはヒト生理学に再調整されてヒト母体と胎児濃度の時間推移を予測している。

Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study.

海洋魚類消費により出生前メチル水銀暴露を受けたセーシェル児童の発達研究

Myers, G. J.

Lancet, 17, 361(9370), 1686-92, 2003

前文：誕生前のメチル水銀 (MeHg) への暴露は児の神経発達に悪影響を及ぼす。出生前暴露の最も一般的な形式は母の魚消費だが、そのような暴露が胎児に悪影響を及ぼすかは不明だ。私たちは、魚消費集団の神経発達への悪影響を調べた。

方法：私たちは、セーシェル共和国の 779 の母親幼児ペアを調査した。母親は 1 週当たり平均 12 回の食事の中で魚を消費していた。セーシェルの魚は、他所の商用海洋魚とほぼ同じ濃度の MeHg を含んでいた。出生前の MeHg 暴露は妊娠中に成長した母の毛髪から決定した。年齢 9 才時の児の認知機能、言語、記憶、運動、知覚運動および行動学的機能を評価した。出生前の MeHg 暴露と第一次エンドポイントとの相関は、小児発達に影響する共変式で調節した多重回帰直線で調査した。

発見：出生前の MeHg 暴露の中間値は 6.9ppm (SD 4.5ppm) だった。2 つのエンドポイントだけが出生前の MeHg 暴露と相関していた。暴露の増加は、男子で利き手でない手を使用した、溝が彫られた釘差し盤ゲームの成績の低下、および Conner's teacher rating scale (CTRS) で活動過多項目の点数の上昇を伴った。小児発達に影響する共変式はエンドポイントと正しく相関した。

解釈：これらのデータは、海水魚消費のみに起因する出生前の MeHg 暴露が、神経発達に危険を及ぼすという仮説を立証しない。

Methyl mercuric chloride toxicokinetics in mice. I: Effects of strain, sex, route of administration and dose.

ハツカネズミにおけるメチル塩化第二水銀毒性動態学。I: 系統、性別、薬物投与法、投与量による影響

Nielsen, J. B.

Pharmacol. Toxicol., 68(3), 201-7, 1991

メチル水銀の毒性動態は、ラットで詳細に研究されている。しかしながら、人の中のメチル水銀の毒性動態はマウス中の毒性動態に近似している。本研究は、マウスにおけるメチル塩化銀の毒性動態に対する薬物投与法、投与量、系統、性別の及ぼす影響について調べた。水銀の半減値、部分的な全身残存量、および臓器局在比を、メチル塩化第二水銀を一度、経口もしくは腹腔内投与した後と比較した。これまでの報告から、腸でほぼ完全に吸収されることが分かっている。メチル水銀の投与ルートは、水銀の全身残存量に著しく影響しなかったが、オスのハツカネズミは雌のハツカネズミと比べ、水銀の残存量は低量だった。2 週の調査期間中の水銀の排泄は、投与ルート、系統、性別に因らず、一次速度式に添っていることが示された。投与量と全身残存量の間には逆の関係が観察され、間接的な証拠から、腸の吸収機能による影響ではないことが示された。14 日目に吸収され残留している水銀は第一に頭・四肢・毛皮・内臓などを除いた胴体に蓄積されていたが、肝臓、腎臓および腸管にも多く分布していた。投薬量と投薬ルートは、水銀の臓器局在比に著しく影響しなかった。しかしながら、オスのハツカネズミ中の腎臓中の蓄積量は、メスのおよそ 2 倍だった。水銀の全身残存量の大きな差は、異なった近交系マウスの間で、投与後 14 日目に観察された。水銀の臓器局在比については、マウスの系統間で著しい差が見られた。

Methyl mercuric chloride toxicokinetics in mice. II: Sexual differences in whole-body retention and deposition in blood, hair, skin, muscles and fat.

ハツカネズミにおけるメチル塩化第二水銀の毒性動態学 II: 全身残留量と血液、髪、毛、皮膚、筋肉および脂肪中の蓄積に関する性差

Nielsen, J. B.

Pharmacol. Toxicol., 68(3), 208-11, 1991

経口で1回メチル水銀を服用させたオスおよびメスの **Bom:NMRI** ハツカネズミの全身、および頭・四肢・毛皮・内臓などを除いた胴体、肝臓、腎臓、脳、血液、脂肪、筋肉、骨、皮膚および毛髪の水銀蓄積量の時間経緯について調べた。全身からの除去は、最初はオス、メスそれぞれ7日12日前後の半減期を備えた一次速度式に近似されたが、実験期間30日間の最後の10日間では除去率は低下した。頭・四肢・毛皮・内臓などを除いた胴体からの水銀の除去は、全身からの除去と比較してゆっくりなため、オスとメスのマウス両方で頭・四肢・毛皮・内臓などを除いた胴体への蓄積比率が時間と共に増加することが分かり、一次速度式の近似から逸脱していくことの説明がついた。すなわち一次速度式は投与後2-3週間しか当てはまらない。実験の期間を通じて、オスのマウスはメスに比べて、血液、脳および筋肉ではより低いレベルの水銀を、腎臓での水銀蓄積著しく高いレベルの水銀を持っていた。30日後、メスはオスと比較して、肝臓、脳および毛髪（中央値）中におよそ2倍量の水銀をもっていた。オスとメスのマウスで、ほぼ同等の全身残存量と頭・四肢・毛皮・内臓などを除いた胴体部蓄積量が観察されたにもかかわらず、オスのマウスの血中濃度は、メスのおよそ半分だった。血液中の水銀の半減期はオスおよびメス間であまり異ならず、オスでは全身残存量の半減期に接近していた。しかし20日後の、血液および全身の両方の水銀量は、著しく異なっていた。水銀レベルが組織毎の半減期は限られた差しかないのに対し、性差では大きな差があること、いくつかの臓器は投与後3日で既に水銀レベルが異なることから、全身レベルはオス、メスに関わらず大体同等なのに、メチル水銀の毒性動態はオスとメスで非

常に異なることを示している。

Lactational exposure to methylmercury in the hamster.

ハムスターのメチル水銀への乳汁暴露

Nordenhall, K.

Arch. Toxicol., 69(4), 235-41, 1995

シリア・ゴールデンハムスターの母親に ^{203}Hg でラベルしたメチル水銀 (MeHg; $1.6 \cdot \text{mol/kg}$) を出産後 1 日目に投与し、最初の 1 週間の間に 2 度母乳を回収した。母乳中に排泄された ^{203}Hg と、仔の ^{203}Hg の吸収、残留と組織局在について、ガンマカウントにより調べた。乳汁中と、仔の腎臓の無機水銀の分画はイオン交換クロマトグラフィーによる、無機水銀およびメチル水銀の分離で決定した。メチル水銀投与の後の 1 日目のミルク中の ^{203}Hg の濃度は 0.12 nmol/g だった。 ^{203}Hg は、乳汁分泌の最初の 6 日間で主にメチル水銀として (80-90%) 排泄された。仔の ^{203}Hg の全身および組織濃度は、10-15 日間増加し、その後減少した。毛皮中の ^{203}Hg 含有量、および腎臓中の無機水銀の分画は、研究期間 (4 週) を通じて増加した。乳汁中へのメチル水銀の排泄は、母親に投与した量の少なくとも 5% に相当した。我々の研究は、母乳が重要な新生仔期間中のメチル水銀暴露の重要な源かもしれないことを示唆した。

Transplacental and lactational exposure to mercury in hamster pups after maternal administration of methyl mercury in late gestation.

妊娠後期のハムスター母体に水銀投与した場合の、胎盤と乳汁を介した仔への水銀暴露

Nordenhall, K.

Pharmacol. Toxicol., 77(2), 130-5, 1995

妊娠中のシリアン・ゴールデンハムスターに、妊娠12日目に ^{203}Hg でラベルしたメチル水銀(MeHg) (体重当たり 1.6 マイクロ mol/kg) を一回経口投与した。母体と仔における ^{203}Hg の吸収量、残留量、組織局在を、ガンマ線を測定することにより続く3週間計測した。 ^{203}Hg の平均の胎盤通過量は1匹の仔当たり投与量の 1.1% で、一腹の仔全体では投与量の 11% だった。妊娠2日目 (1.3%) あるいは妊娠9日目 (4.6%) に母体に投与した、我々の従来の研究結果よりも相当に多かった。子宮内の各仔に移行した ^{203}Hg 量は一腹の仔の数に依存しませんでした。ミルクを介しての一腹の仔への ^{203}Hg の平均的な移行量は、投与量の 1.7% でした。仔では、肝臓および脳中の ^{203}Hg 量は減少したが、腎臓中と毛皮中の量は第2週と第3週に増加した。毛皮中の ^{203}Hg が最も多く、離乳していないハムスター仔は毛髪にメチル水銀を結合させることにより、主に排泄していることが明らかになった。仔の肝臓および腎臓中の水銀の化学形態は、イオン交換分離によって無機水銀とメチル水銀に分けられ、ガンマ線を測定した。仔の肝臓中の無機水銀量は、実験期間の全体にわたって一定のままだったが、腎臓中の水銀量は、メチル水銀がジメチル化されることにより、1週間後に増加した。新生仔の肝臓中の無機水銀は、母体でのメチル水銀のジメチル化により無機水銀が胎盤を通過して移行したことによるものだろう。この仮説は、妊娠12日目に ^{203}Hg でラベルした塩化水銀を投与した母体から無機水銀が通過することが観察されていることから支持される。

A Physiologically Based Kinetic Model of Rat and Mouse Gestation: Disposition of a Weak Acid

O' Flaherty, Ellen J.

Toxicol. Appl. Pharmacol., 112, 245-156, 1992

ラットとマウスにおける妊娠中の生理学的毒性モデルが開発された。このモデルは非妊娠の雌の成長曲線にも適用される。これは組織形成過程を含む全妊娠期間を記述している。モデルは子宮、乳房、母体脂肪、腎、肝、その他高還流母体組織と、他の低還流母体組織、胚/胎児組織、卵黄嚢、胎盤絨毛膜から成る。それは妊娠中の子宮、乳腺、脂肪、肝臓などの母体組織の成長と、受胎組織の成長も考慮している。妊娠モデルは報告されている妊娠中の器官容量と血流の価に基づいている。モデルは通常のスケーリング手順により、マウスにも適用される。この記述法の有用性は、血漿に結合せず、尿中に排泄される弱酸性試験化合物の 5,5'-dimethylloxazolidine-2,4-dione (DMO) で検討された。妊娠 13 日の午前 9 時に DMO を腹腔に投与したラット母親と胎児の血漿と、母親筋と全胎児のホモジネートについて、DMO 濃度をモニターした。DMO の分布は pK_a と体液の pH だけで決まると仮定して、実測濃度推移とモデル見積もり曲線とを見て比較することで、pH と排泄速度を見積もった。マウスでの妊娠 10 日または 11 日午前 9 時に DMO 腹腔投与後のラットと同じ組織での濃度予測も、マウス体液の pH を動かすだけで可能であった。

Blood mercury concentrations following methyl mercury exposure in adult and infant monkeys.

成体と幼体サルにおけるメチル水銀暴露後の血中水銀濃度

Rice, D. C.

Environ. Res., 49(1), 115-26, 1989

評価されたし、次に治療していない男性に生じるまで、メスのサル (*Macaca fascicularis*) に、推定血液平衡の少なくとも 90% に到達するまで 10、25 あるいは 50 マイクログラム/kg/日のメチル水銀の相当物を慢性的に投与し、メチル水銀を投与していないオスと交配した。幼体には母親が投与されたのと同じ量を投与した。幼体の追加のグループは、出生時より 50 マイクログラム/kg/日を投与した。子宮内で暴露された幼体は、その母親より高い (1.7x) 水銀濃度で生まれたが、仔の血中水銀濃度は、母の 2 分の 1 未満に減少した。出生後に暴露された幼体グループの定常的な血液レベルは、子宮内と出生後両方で暴露された幼体グループの定常的なレベルとは同じだった。投与中止後、血液からの除去効率は成体 (母親) と子宮内と出生後両方で暴露された幼体グループ間で同じだったが、出生後にのみ暴露された幼体グループでは低かった。母親-幼児ペアの間には水銀の除去効率に関しての相関は示されなかった。これらの結果から、血液中のメチル水銀の動態学は複雑で、暴露が開始した個体の年齢に依存することが示唆された。

The kinetics of intravenously administered methyl mercury in man.

ヒト静脈内投与されたメチル水銀薬物動態学

Smith, J. C.

Toxicol. Appl. Pharmacol., 128(2), 251-6, 1994

ヒトにおけるメチル水銀およびその代謝物質のコンパートメント薬物動態学のモデルについて記述する。トレーサー量の ^{203}Hg ラベルしたメチル水銀を、7名の健康な若年男性ボランティアへ静脈内投与した。血液サンプルは周期的に、また、尿と糞便は研究の70日を通じて集められた。血液は主にメチル水銀を含んでいる一方、排泄物が主に無機水銀を含んでいた。身体中のメチル水銀および無機水銀の双方の動態は、最も単純なコンパートメントモデルでモデル化することでデータに適合した。この5-コンパートメントモデルは、無機水銀は身体に蓄積し、長期間に渡ると主な水銀蓄積種となることを示している。身体中のメチル水銀の生物学的半減期は44日です。また、身体蓄積量の1.6%は毎日新陳代謝および排泄の両方によって失われる。これは、現在認められている、(1日当たり1.0%)の損失効率より60%大きい。したがって、食事によるメチル水銀の危険性は過大評価されていた可能性がある。

Methyl mercury pharmacokinetics in man: a reevaluation.

ヒトのメチル水銀薬物速度論：再評価

Smith, J. C.

Toxicol. Appl. Pharmacol., 137(2), 245-52, 1996

Aberg ら (Arch. Environ. Health, 19, 478-484, 1969) と、Miettinen ら (Ann. Clin. Res. 3, 116-122, 1971) から得られたデータを、親化合物のみ (モデル I)、親化合物に代謝された無機水銀を足した場合 (モデル II) の見地から、ヒトのメチル水銀薬物速度論を説明するモデルを使用して解析した。メチル水銀の糞便と尿中の排泄は、両モデルで線形を示した。モデル I では、排泄された水銀がすべて、共通のプールから生じていた。このモデルは、全身の水銀量と糞便排泄の時間プロファイルのシミュレートに成功しているが、メチル水銀投与後数週間続く、毎日の尿中の水銀排泄の連続的増加について説明できない。モデル II では、糞便中の水銀はメチル水銀から、尿中の水銀は無機水銀から生じるとしている。このモデルのシミュレーションは、全身水銀量および糞便排泄についてはモデル I に相当するが、尿中の排泄については著しくより正確だ。モデル II はさらに、メチル水銀投与後少なくとも 91 日間は、身体水銀負荷の割合が徐々に減少していくのは、血中水銀量で説明できる (Miettinen ら、1971) という報告と合っている。Aberg および Miettinen のデータから推定した変数を使用したモデル II によってシミュレートされたデータから、メチル水銀半減期はそれぞれ 51 日目および 56 日目と推定される。これらの値は、Smith ら (Toxicol. Appl. Pharmacol., 128, 251-256, 1994) によって報告された、44 日のメチル水銀半減期に匹敵し、Aberg と Miettinen によって報告された半減期のおよそ 70% に相当した。

Kinetics of methyl mercury in blood and brain during chronic exposure in the monkey *Macaca fascicularis*.

慢性暴露中の *Macaca fascicularis* サルにおける血液および脳中のメチル水銀の動態学

Stinson, C. H.

Pharmacol. Toxicol., 65(3), 223-30, 1989

MeHg を毎日の服用させた妊娠していない成体のメス *Macaca fascicularis* の血中 Hg レベルのコンパートメント動態学的解析から得られた配置パラメーターは、投薬量(1日、体重当たり 50、70 あるいは 90 マイクログラムの MeHg/kg)あるいは暴露期間(507 日以内)のいずれでも差はなかった。対照的に、妊娠しているメス血中の Hg の血液クリアランスは服用量依存性だった;投薬量が1日、体重当たり 90 マイクログラムの MeHg/kg 投与時がそれ以下の投与濃度の時よりも高かった。成体の *fascicularis* では血中 Hg と比較して脳中の Hg レベルは、暴露後最高レベルに増加しました。新生仔 *fascicularis* の血中 Hg の半減期は、母(成体)の半減期に似ていました。最後に、低レベルと中間レベルの MeHg 暴露を受けた成体と新生仔の *fascicularis* の脳内の水銀局在は、これまでに報告がある MeHg に環境したに晒されたヒト成人と新生児の脳内の水銀局在と似ていた。従って、*M. fascicularis* は、慢性のメチル水銀暴露の神経毒性のメカニズムを検討するための特に適切な動物モデルである可能性がある。

Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model Describing 2-Methoxyacetic Acid Disposition in the Pregnant Mouse

妊娠マウスで 2-Methoxyacetic Acid の体内消失を記述する生理学的薬物速度論モデルの開発

Terry, Ketti K.

Toxicol. Appl. Pharmacol., 132, 103-114, 1995

強力な発育毒物 2-methoxyethanol (2-ME) を前駆化合物として用い、その第一代謝物と近縁毒物 2-methoxyacetic acid (2-MAA) の妊娠 CD-1 マウスでの生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを開発した。初期、中期、後期器官形成期において、データを収集した。2-MAA の薬物速度論と組織分配係数を母体血漿と妊娠産物について妊娠 8 日に、母体血漿、胎児、胎児外液／羊水分配係数 (EAF) を妊娠 11 日と 13 日に求めた。妊娠 8 日データのシミュレーションは妊娠産物は卵黄嚢、胎児、EAF、脱落膜に結合した単一コンパートメントとして記述した。妊娠 11 日と 13 日には、胎盤、胎児、EAF は分離して記述した。2-MAA の用量依存性を予測するためにいくつかの仮説をテストした。仮説は以下のモデルを組み込んだ。(a) 2-MAA のモデルコンパートメントへの血流律速輸送、(b) イオン化 2-MAA のコンパートメントへの pH トラップ、(c) コンパートメントへの能動輸送、(d) コンパートメント内での可逆結合。血流律速モデルは妊娠 8 日を良く予測し、能動輸送モデルは妊娠 11 日と 13 日で最適なシミュレーションを与えた。2-MAA が胎児と EAF に蓄積する機構が明らかでないので、これらの記述は経験的なものである。2-MAA の妊娠マウスでの PBPK モデルの開発とヒトへのスケールアップは、2-MAA とその関連化合物の、より現実的なヒトでの発育毒性のリスク評価に有用であろう。

Effects of age and sex on retention of mercury by methyl mercury-treated rats.

メチル水銀処理したラットにおける年齢、性別がメチル水銀残留に及ぼす影響

Thomas, D. J.

Toxicol. Appl. Pharmacol., 15, 62(3), 445-54, 1982

7, 15, 20, 24, 56 日齢のオスとメスの Long Evans ラットに 1kg 当たり 1 マイクロ mol のメチル水銀 (203 ラベル) を subcutaneous に投与し、放射性水銀の全身残存量を投与後 139 日まで観察した。7 もしくは 15 日齢で水銀を投与したラットの全身クリアランスは、その動物が 17 から 18 日齢に達するまでは、非常にゆっくりだった。続く排泄は、7 日齢の群では monoexponential で、15 日齢の群では biexponential だった。20, 24, 56 日齢で水銀を投与したラットでは、投与後すぐに排泄が始まり、クリアランスのパターンは biexponential だった。56 日齢で投与したラットでは、水銀残留量平均はメスとオスで著しく異なった ($p=0.001$)。他の日齢群では水銀の全身残存量において性差は見られなかった。若いラットが非常に遅い排泄の期間をもち、それに続いて、より高日齢でメチル水銀を投与されたラットと比較してゆっくりな排泄スピードをもつことは、若い段階でメチル水銀に暴露されることで危険性が増加するのは、有機水銀や無機水銀の残留量が増加することに依存している可能性が示唆される。

Sexual differences in the distribution and retention of organic and inorganic mercury in methyl mercury-treated rats.

メチル水銀処理したラットの有機と無機水銀の分布と残留の性差

Thomas, D. J.

Environ. Res., 41(1), 219-34, 1986

56日齢のオスおよびメスのロング・エヴァンス系統ラットに、 ^{203}Hg ラベルしたメチル塩化水銀を1キログラム sc 当たり $1 \cdot \text{mole}$ 投与し、組織内の有機、無機、有機と無機の総和の水銀含有量と濃度を水銀投与あと 98 日間追跡調査した。水銀の全身クリアランスはオスよりメスにおいてより速かった。また、メスはオスよりも、腎臓および脳内でメチル水銀割合の最高値が高かった。メスはオスよりも腎臓と脳内の有機水銀と、無機と有機水銀の総和の中間値が非常に高く、脳内では無機水銀の中間値が非常に高かった。オスはメスより毛皮と全身の有機水銀と、無機と有機水銀の総和の中間値が非常に高かった。濃度の観点から見ると、性差で大きなが出たのは、メスの腎臓内の有機水銀量が平均して高かったことだけだった。組織含有量の観点からは、動態学での大きな差のある性差（性×時間の相互作用）が見つかったのは腎臓、脳、骨格筋、毛皮、全身の有機水銀残存量だ。有機水銀の濃度における性×時間の相互作用は腎臓、骨格筋、全身で明らかだった。毛皮の無機水銀の残存量と濃度の動態学は、オスとメスで大きな差があった。水銀含有量と濃度について統計学的有意差に矛盾が出るのは、オスとメスの体構造の差が一部反映されているからである。オスとメスの組織の、有機的もしくは無機的水銀への累計暴露は、残留データに多重指数関数の残留機能を適応して決定しなくてはならない。累計暴露の差は、残留曲線の下部にあるメス対オスの割合で推測しなくてはならない。構成組織を元にした有機、無機水銀の全身負荷の再構成は、無機水銀のオスとメスの累計暴露は等しいが、メスは有機水銀に対して低い累計暴露であることを示している。肝臓の累計暴露は水銀の形態にかかわらず、オスとメスで等しかった。一方、メスの脳への無機水銀の累計暴露はオスに比べて 2.19 倍高かった。この子とは、性差は無機水銀の神経系への蓄積もしくは残留によって引き起こされ

ることを示唆する。これら、メチル水銀暴露後の有機、無機水銀の分布と残留量の性差は、既に報告されているメチル水銀の毒性の感受性の性差の原因となっている可能性がある。

Sexual differences in the excretion of organic and inorganic mercury by methyl mercury-treated rats.

メチル水銀処理したラットの有機的と無機的水銀の排泄の性差

Thomas, D. J., Fisher, H. L., Sumler, M. R., Mushak, P., Hall, L. L.

Environ. Res., 43(1), 203-16, 1987

成体オスおよびメスのロング・エヴァンス系統ラットに、メチル塩化水銀 (^{203}Hg) を1キログラム sc 当たり 1 μmole 投与した。水銀の全身残存量および尿と糞便中の有機的と無機的水銀の排泄をに 98 日間モニターした。オスと比較して、メスの身体からの水銀の排泄は速やかだった。水銀排泄の主なルートは糞便でした。糞便中の投与後 98 日後までの累積水銀排泄量は、オスで投与量の約 51%、メスで投与量の約 54% を占めた。両性において、投与量の約 33% が無機的水銀として糞便に排泄された。糞便中の有機的水銀の累積排泄量は、オスとメスでそれぞれ投与量の約 18 および 21% だった。水銀の尿中の排泄は排泄ルートとしては比較的少ないものだが、排泄量の性差に重要な役割を担っていることが分かった。98 日間の実験の期間で、オスは尿中に投与した水銀の約 7.5%、メスは約 3.2% を排泄した。尿中の累積的な有機的な Hg の排泄量は、オスで投与量の 1.8%、メスで 5.3% を占めた。

メチル水銀処理に続く有機的と無機的水銀の尿と糞便による排泄の性差は、メチル水銀処理したラットの水銀局在と残存量の性差に関するこれまでの報告の中でも、特に腎臓での有機的水銀の吸収と残存量の性差に関する報告と一致する結果だった。有機的と無機的水銀の身体負荷量と、これら形態の水銀の尿と糞便による排出の関係はメチル水銀処理後の時間経過と性差により影響を受けることが明らかとなった。肝臓と糞便中の水銀濃度と、腎臓と尿内の水銀濃度の関係は、水銀が有機的か無機のかで異なり、性差やメチル水銀処理後の時間経過に依存した。

これらの発見により、メチル水銀への暴露があった場合、メチル水銀の局在、残留、代謝において、性差がその危険性の評価では考慮されべき要因であることを強調した。

Distribution and retention of organic and inorganic mercury in methyl mercury-treated neonatal rats.

メチル水銀処理したラット新生仔における有機的、無機的水銀の分布と保持。

Thomas, D. J.

Environ. Res., 47(1), 59-71, 1988

7日齢のロング・エヴァンスラットにラベルが ^{203}Hg でラベルしたメチル水銀/kg sc を 1 μmole を投与し、有機的、無機的水銀の全身の保持量と組織局在を 32日間追跡調査した。

新生仔は急激に除去速度が増加するメチル水銀投与後10日目までは徐々に水銀を除去するため、全身の水銀保有量は、投与後10日目までは94%と高かった。それまでの間、全身の水銀除去速度は非常に遅く、メチル水銀は代謝され、無機水銀になっていた。10日目以降の水銀の全身濃度の減少は、体重の急激な増加を反映していると考えられる。投与後32日目には、全身の水銀量は71%になり、腎臓中の水銀濃度の最大値は、メチル水銀投与後2日後に生じた。投与後32日目、腎臓中の8%の水銀は有機水銀だった。肝臓の水銀濃度は、投与後2日目がピークで、投与後32日目の有機水銀量は38%だった。脳の水銀濃度は投与後2日目にピークがあった。投与後10日目に、有機水銀量は脳の水銀負荷量の86%となり、投与後32日目には60%となった。投与後1日目から10日目にかけて、毛皮中の水銀の身体負荷量は30%から70%に増加した。投与後32日目には水銀の身体負荷量の85%が毛皮に含まれていた。どの時点においても、毛皮中の水銀の95%は有機水銀の形だった。

これらのデータの分析により、メチル水銀処理したラット新生仔の有機水銀と無機水銀の分布と排泄について説明することができるモデルの開発が可能になった。

Mercury distribution in the neonatal and adult cerebellum after mercury vapor exposure of pregnant squirrel monkeys.

妊娠中のリスザルを水銀蒸気で暴露した後の新生児と成体の小脳中の水銀局在

Warfvinge, K.

Environ. Res., 83(2), 93-101, 2000

研究の目的は(1)水銀蒸気暴露後のサルの小脳中の水銀の詳細な局在を調べる；(2)水銀蒸気暴露後の新生児と成人の小脳内の水銀局在に差があるかどうかを調べる；(3)水銀暴露終了後数年後に小脳に水銀が蓄積する能力を調べる。妊娠中のリスザルを水銀蒸気に5日/週、濃度としては 0.5mg Hg/m^3 濃度の空気を4あるいは7h/日、あるいは 1.0mg Hg/m^3 濃度の空気を4あるいは7h/日、暴露した。仔と母体の脳中の水銀濃度を、冷蒸気非炎原子吸光法で測定した。水銀分配は、autometallographic (AMG)で銀の増幅処理した小脳切片で水銀局在を測定した。水銀暴露直後に屠殺した動物では、仔の大腦後頭極の水銀濃度は組織当たり $0.20\sim0.70$ の mcg Hg/g で、母体では $0.80\sim2.58\text{mcHg/g}$ だった。AMGにより、仔の小脳組織の外顆粒細胞層には少量の水銀が含まれていた。水銀暴露したサルの一部は分子層に水銀を含んでいた。プルキンエ細胞層では、プルキンエ細胞層内のベルクマングリア細胞はプルキンエ細胞と共に水銀を含んでいた。顆粒細胞とゴルジ細胞は少量の水銀を含んでいた。免疫組織化学によって識別された骨髄層の星状細胞は相当な量の水銀を含んでいた。しかし、小脳の核が最も多くの水銀を蓄積していた。細胞内の蓄積量と脳の成熟性には相関は見られなかった；すなわち、水銀の細胞内局在は可視的に確認できる水銀量の差を除いて、成体と新生児の脳の間に差はなかった。このパターンは、大腦の後頭極に存在する水銀濃度に良く対応する。むしろ、水銀蓄積の差は、服用量に相関すると考えられる。以上の結果から、水銀蒸気暴露後の小脳内水銀の局在は、メチル水銀暴露後の局在パターンに似ており、水銀は長期間に渡り小脳内に閉じこめられていることが分かった。

Distribution of Mercury in the Brain and Other Organs after Continuous
Laterral Ventricular Injection with Methyl Mercury and Glutathione

メチル水銀・グルタチオン側脳室内持続投与後の脳および諸臓器への水銀分布

Watanabe, H.

Jpn. J. Indust. Health, 30, 46-47, 1988

メチル水銀と還元型グルタチオンの混合液をラットの側脳室に持続投与し、各臓器中の総水銀濃度と体重の変化を、メチル水銀単独投与の場合と比較した。この結果、メチル水銀・グルタチオン混合投与では、全ての臓器、特に脳の総水銀蓄積量が、メチル水銀単独投与群よりも増加しており、グルタチオンがメチル水銀の脳内への蓄積において重要な役割を演じている可能性が示唆された。

A Mathematical Analysis of Human Embryonic and Fetal Growth Data

ヒト胚と胎児の成長データの数学的解析

Wosilait, Walter D.

Growth Develop. & Aging, 56, 249-257, 1992

ヒト胚／胎児について、妊娠全期間での単一ソースからの成長データセットはない。全妊娠期間の数学的、統計学的解析には、数個所のソースからの情報をプールする必要がある。それぞれ目的の異なる 3 つの成長式について、ヒト胚／胎児成長に使えるかをテストし、比較した。

Verhulst のロジスティック式、多項式、Gompertz 式の 3 つに対して、プールしたデータを用いて統計的手法でパラメータを見積もった。多項式と Gompertz 式が、妊娠 25-300 日でのヒト胚／胎児成長に最も良くフィットし、特に成長の盛んな妊娠 40-70 日の期間で最適であった。

胚／胎児の相対成長率は 25 日目で 15%/day であり、以後漸減し、240 日に最大成長率をみた。

Mechanism of urinary excretion of methylmercury in mice.

マウスにおけるメチル水銀の尿中排泄機構

Yasutake, A., Hirayama, K., Inoue, M.

Arch. Toxicol., 63(6), 479-83, 1989

メチル水銀 (MeHg) が生物から除去される機構を解明するために、オスの C57BL/6N ハツカネズミに MeHg 塩化物 (5mg/kg) を経口投与し、血漿、尿および腎臓の中のその代謝物質の化学形態を、カラムクロマトグラフィー分析によって決定した。経口投与した MeHg は急速に循環器に進入し、腎臓および他の組織に蓄積され、尿中にはゆっくりとしか排泄されなかった。限外ろ過およびゲルろ過分析により、血漿中の MeHg のほとんどがアルブミン複合体として存在することが判明した。細胞分画法分析は、腎臓破碎液の上清 15,000g から腎臓部の MeHg の約 80% が回復されることを明らかにした。腎臓がガンマ-glutamyltranspeptidase (γ -GTP) の強力な阻害剤である、セリン-ホウ酸複合体存在下で均質化された場合、上清分画中の MeHg の約 50% はそのグルタチオン S 結合体として回収され、残りは細胞質タンパク質と結合していた。尿中の MeHg の主な部分はシステイン結合体として存在した。一方、動物が、acivicin (γ -GTP にラベルを付ける薬剤) で前もって処理された場合、グルタチオン結合体としての尿中への排泄は著しく増加した。

これらの結果からは、MeHg は濾過機能のない周辺尿細管機構により、主に腎臓に集積しているアルブミンに結合し、グルタチオン-、タンパク質-結合体の形で腎臓の細胞質分画に局在することが示唆された。尿細管細胞内のグルタチオン S-結合 MeHg は、管腔内に移動し、システイン S 結合体へと加水分解され、尿中に排泄される。これらの連続する現象は、マウスでの危険な水銀代謝の重要な排泄経路を構成していると考えられる。

Physiological Constants for PBPK Models for Pregnancy

妊娠中の PBPK モデルでの生理学的定数

Young, John F.

J. Toxicol. Environ. Health, 52, 385-401, 1997

妊娠中の生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルは、本質的に通常の PBPK モデルに比べて母体と胚/胎児組織の成長のために複雑である。コンパートメント容積、流速などの生理学的パラメータは妊娠中の急な実験に対しては比較的に一定であるが、妊娠全期にわたっては大きく変化する。母体の生理学的パラメータは妊娠中に変化し、たとえば心拍出量はヒト妊娠期間中で 50%ほど増加し、血漿蛋白濃度は減少し、総代謝能力はほぼ一定である。母体コンパートメント容積は 10-30%変化し、胚/胎児容積は 100 万倍以上変化する。

ヒトでの生理学的変化を記述するデータは文献から得られる。ヒト胚/胎児成長は、Gompertz 式を用いて適切に記述できる。ところが、実験動物でのこれらのデータはほとんどない。げっ歯類では胎児重量と器官成長の情報が不足し、胚、胎児期の臓器重量データも不足している。

相対重量法がヒトから動物への外挿を可能にしているが、妊娠 11 日の後期 (ラットとマウスで) 以降のデータ比較に限られている。胚の重量測定は、その小ささと測定手段が制限になっている。しかしレーザー走査共焦点顕微鏡 (LSCM) と、3 次元コンピュータ画像が初期胚での詳細な測定を可能にした。

催奇形性への PBPK モデルの妊娠実験動物への応用が、奇形感受性の高い胚成長期での標的臓器の暴露値を与える。これらの暴露値は催奇形性の機構を探るための探索分子研究をデザインして解析するために、基礎的に重要なデータとなる。