

参考資料-2

塩素化ダイオキシン類の毒性について

塩素化ダイオキシン類の毒性について

環境庁中央環境審議会環境保健部会、厚生省生活環境審議会、食品衛生調査会 報告書「ダイオキシンの耐容一日摂取量（TDI）について」平成 11 年 6 月より

ダイオキシン類には多くの同族体が存在するが、毒性試験には、主に、最も毒性が強いとされる 2,3,7,8-TCDD を被験物質として用いている。

実験動物による影響

1. 発がん性

実験動物に対する 2,3,7,8-TCDD の発がん性については、Kociba らがラットの試験により、100ng/kg/日（2 年間の連続投与）の投与量で、肝細胞がんの発生を観察、報告しているが、その他に、マウスやラットを用いた長期試験で甲状腺濾胞腺腫、口蓋・鼻甲介・舌及び肺の扁平上皮がん、リンパ腫の誘発が、ともに、投与量 71ng/kg/日（2 年間の連続投与）において認められている。

なお、発がんメカニズムについては、遺伝子傷害性を検出するための複数の試験系で陰性の結果が得られ、マウスやラットを用いる二段階発がんの試験系でプロモーション作用が証明されている。

2. 肝毒性

肝毒性としては、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼの上昇やポルフィリン症、高脂血症等の生化学的变化に加え、病理学的には肝細胞の肥大や脂質代謝異常などが観察されている。

3. 免疫毒性

免疫毒性に関連する試験において、2,3,7,8-TCDD は動物に胸腺萎縮や細胞性及び体液性免疫異常を引き起こし、ウイルス感染に対する宿主抵抗性や抗体産生能の抑制も認められている。また、母ラットへ投与すると、児動物に遅延型過敏反応の抑制や抗体産生能の抑制がみられている。これらの影響は、単回投与で投与量 100 ng/kg 以上から発現しており、明確な用量依存性が認められている。

マウスへの 10 ng/kg の単回投与により、ウイルス感染性が増大するとの報告があるが、用量依存性は示されていない。

4. 生殖毒性

生殖毒性試験では、母動物よりも胎児及び出生後の児動物への影響が強く現れ、妊娠中及び授乳中の投与により、以下のような影響が発現する。

児の口蓋裂、水腎症等

生殖毒性試験においては、高用量の連続投与（投与量として 500ng/kg/日から）の 2,3,7,8-TCDD の投与によって、ラットに腎形成異常、マウスに口蓋裂や水腎症が引き起こされることが報告されている。母動物よりも次世代への影響が強く発現し、ラットでの繁殖性試験では、次世代以降に受胎率の低下が認められている。

児の雌性生殖器系への影響

妊娠 15 日に母ラットに 2,3,7,8-TCDD を単回投与した場合には、雌児動物における生殖器の形態異常が、投与量 200 ng/kg からみられている。

児の雄性生殖器系への影響

妊娠ラットに 2,3,7,8-TCDD を投与した場合には、児動物における精巣中の精子細胞数の減少、精巣上体尾部精子数減少、射精精子数減少などが認められたとされている。

Faqi ら(1998)の試験では、母ラットに交配 2 週間前から離乳まで皮下投与を行ったところ、低用量群 (25 ng/kg を初回投与後、5ng/kg/週を投与) 以上で精巣中の精子細胞数が用量依存的に減少しているほか、高用量群では血清中テストステロン濃度低下、精巣の組織学的変化等が認められている。

Mably ら(1992c)の試験においても、妊娠 15 日に母ラットに投与したところ、低用量 (64ng/kg) 群で児動物の精巣中の精子細胞数の減少、精巣上体尾部精子数の減少、精巣上体重量低下、精巣上体尾部重量低下等が認められている。なお、児動物が成長した後の生殖能については、対照群と比べ有意な差は認められていない。

Gray ら (1997a) によれば、投与量 200ng/kg (妊娠 15 日の母ラットへ単回投与) で精巣上体精子数減少、精巣上体尾部精子数減少、陰茎亀頭重量低下、包皮分離遅延などが、800 ng/kg 投与群で射精精子数の減少が生じている。

その他

アカゲザルを用いた試験では、母動物に 4 年間投与し、投与開始後 10 年の時点において 0.15 ng/kg/日 で子宮内膜症の発生率と重篤度が有意に増加したとの報告がある。しかし、この試験には、飼育条件を含めた技術面の不備が指摘されている。

また、同じ研究機関において実施されたアカゲザルの試験では、母動物に投与 (妊娠 7 ヶ月前から離乳期まで、0.15ng/kg/日) した場合の児動物に学習行動テストの成績の低下が観察されている。

その他

ラットにおいて薬物誘導酵素 (CYP1A1) の誘導が 1 ng/kg の投与量で認められており、また、マウス肝臓においては同様の影響が 1.5ng/kg で認められている。

また、マーモセットにおいてリンパ球構成の変化が 0.3ng/kg 及び 10ng/kg の投与量で認められている。

ウサギにおいてクロルアクネが 4.0ng/kg の投与量で認められている。

体内動態

1. 経口摂取と吸収

ダイオキシン類は、消化管、皮膚及び肺から吸収されるが、吸収の程度は、同族体の種類、吸収経路及び媒体により異なる。

爆発事故などでは、ヒトは上記の 3 経路からダイオキシン類を吸収するが、日常生活では、ダイオキシン類の総摂取量の 90% 以上は経口摂取による。

経口摂取での 2,3,7,8-TCDD の吸収率は、植物油に溶かした場合は 90% に近いが、食物と混和した場合は 50 ~ 60%、汚染された土壌からの吸収は、土壌の種類により大きく異なるが、植物油に溶かして投与した場合の約半分あるいはそれ以下である。

なお、消化管吸収には動物種間に大きな差は認められていない。

2. 体内での分布

ダイオキシン類を実験動物に経口投与した場合、主に血液、肝、筋、皮膚、脂肪に分布していく。特に肝及び脂肪に多く蓄積される。分布はダイオキシン類の同族体により、また、用量により異なる。

2,3,7,8-TCDD の肝と脂肪との分布比には種差が認められるものの、その他は特に大きな種差あるいは系統差は認められていない。

なお、血清中 TCDD 量は脂肪組織中の濃度と広い濃度範囲で良く対応している。

3. 代謝・排泄

一般にダイオキシン類は代謝されにくく、肝ミクロゾームの薬物代謝酵素によりゆっくりと極性物質に代謝される。また、代謝には大きな種差がある。代謝物としては水酸化代謝物や硫黄含有代謝物が検出されている。代謝物の多くは抱合を受け、尿あるいは胆汁中に排出される。また、2,3,7,8-TCDD あるいはその代謝物と蛋白や核酸との共有結合はほとんど見られない。

ダイオキシン類は主に糞中に排出され、尿中への排泄は少なく、排泄速度には種差が大きい。ラットやハムスターの消失半減期は 12～24 日、モルモットで 94 日、サルで約 1 年であった。ヒトに 2,3,7,8-TCDD を経口投与した場合の半減期は 5.8 年、9.7 年であった。また、ベトナム参戦兵士での血清中半減期は 7.1 年、8.7 年、11.3 年であった。

4. 母子間の移行

ダイオキシン類は胎児へ移行するが、胎児の体内濃度が母体より高くなるとの報告はない。また、ダイオキシン類は母乳中に分泌されるので、乳汁を介して新生児に移行する。

5. 体内負荷量

一般に、化学物質による毒性発現は、一日当たりの暴露量よりも血中濃度や体内に存在する量（体内負荷量）に依存している。

したがって、ダイオキシン類のように、高い蓄積性を有し、体内からの消失半減期に著しい種差の認められる化学物質のヒトにおける毒性を、毒性試験の結果に基づいて評価する場合には、動物での投与量や摂取量を、そのままヒトに当てはめることは必ずしも適切ではない。

毒性のメカニズム

ダイオキシン類の毒性のメカニズムは、十分に解明されている段階に至ってはいないものの、ダイオキシン類による様々な毒性発現に共通するメカニズムとして、アリール炭化水素受容体（arylhydrocarbon receptor、以下 Ah レセプター）との結合が指摘されている。

1. Ah レセプターを介した毒性

ダイオキシン類の主たる毒性である肝臓や胸腺への毒性及び発生毒性が、Ah レセプターを持たないマウスでは観察されないという試験結果が得られており、これらの毒性は、細胞内にある Ah レセプターという蛋白を介して発現するものと考えられている。

また、ダイオキシン類が Ah レセプターに結合すると、さらにいくつかの蛋白と共同して、遺伝子の発現を変化させることが明らかにされており、その結果として多様な毒性が

引き起こされるとされている。

ダイオキシン類とAhレセプターの親和性は、動物の種及び系統によって違いがあり、WHOの専門家会合においても、ヒトのAhレセプターとダイオキシン類との親和性は、ダイオキシンに対する感受性の低い系統のマウスのレベルに近いとの議論がされている。この点が、ヒトはダイオキシン類の毒性に対して感受性の低い種であるとみなす根拠となっている。

なお、ダイオキシン類による発がん性は直接的に遺伝子を傷つけるのではなく、他の発がん物質による発がん作用を促進するいわゆるプロモーション作用によるとされている。

ダイオキシン類の発がん作用や内分泌かく乱作用に対するAhレセプターの関与の詳細なメカニズムについては、なお今後の研究を待たねばならないが、ダイオキシン類がAhレセプターと結合することが毒性発現のうえで重要な位置を占めていることは明らかである。

2. Ahレセプターを介さない毒性

ダイオキシン類による毒性のうちにはAhレセプターを介さないと考えられるものも認められているが、そのような毒性発現はAhレセプターを介する場合よりも高用量の暴露で生じるとされている。