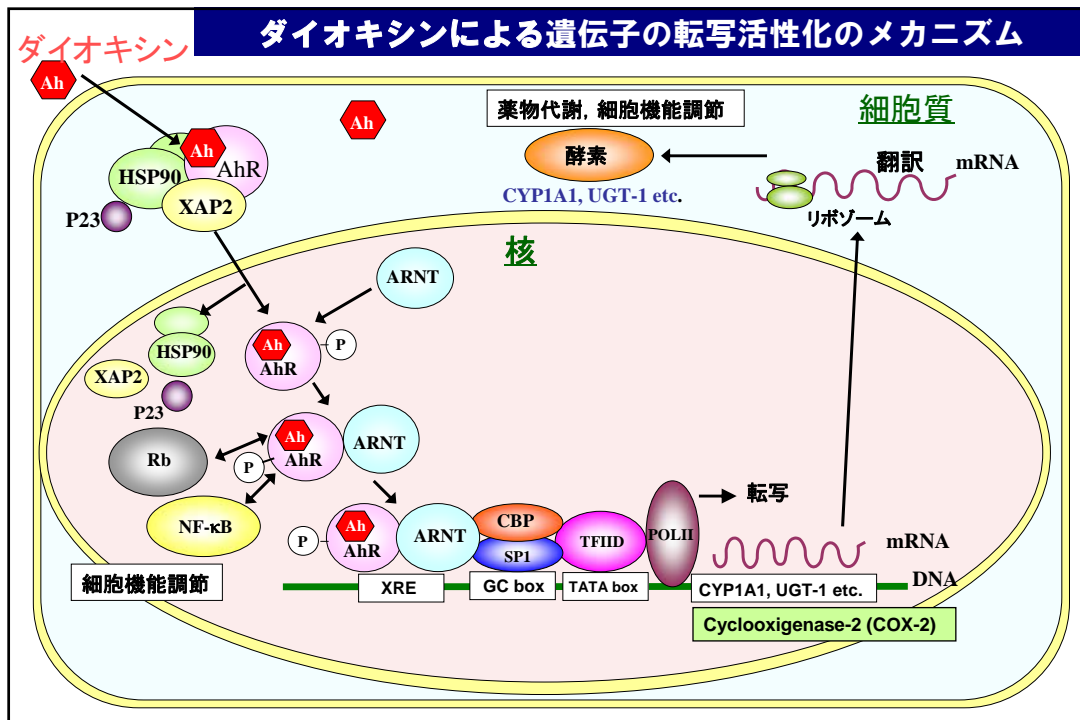


ダイオキシンのリスクアセスメントについて …実験研究からのメッセージ…

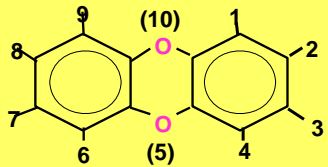
東京大学
医学系研究科 疾患生命工学センター
健康環境医工学部門

遠山千春

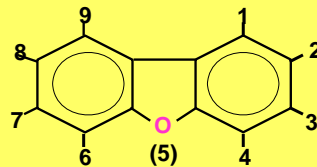
1



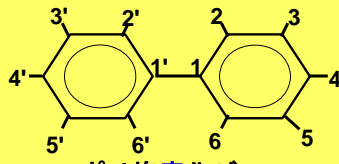
ダイオキシン類



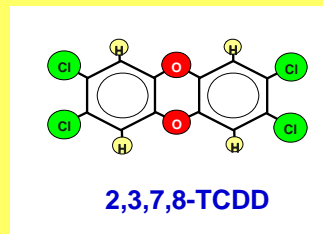
ポリ塩素化ジベンゾ-p-ジオキシン
PCDD 異性体: 75



ポリ塩素化ジベンゾフラン
PCDF 異性体: 135



ポリ塩素化ビフェニル
PCB 異性体: 209 (Coplanar-PCB: 12)



3

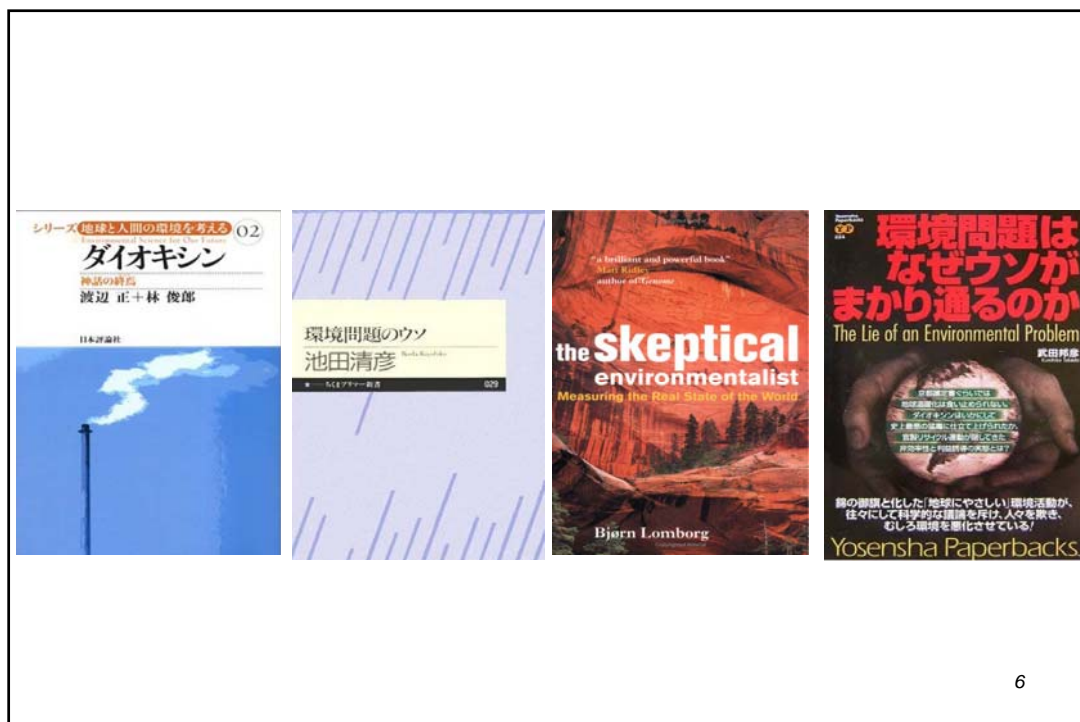
ダイオキシン類に関する社会的問題の経緯

- 1960-70 ベトナム戦争における枯れ葉剤散布に伴う健康被害（今日まで、米国・国立医学研究所による疫学的フォローアップ）
- 1968 カネ米糠油へのダイオキシン類・PCB混入による油症事件
- 1976 イタリア セベソにおける2,3,7,8-TCDDによる汚染と健康被害
- 1978 台湾油症事件

- 1983 廃棄物処理場の焼却灰からのダイオキシンの検出（立川ら）
- 1998 WHOによるダイオキシン類リスク評価の見直し（1~4 pg TEQ/kg/日、co-PCBを含めた）
- 1999 テレビ朝日報道などにおけるダイオキシン問題の一連の報道

- 2000 ダイオキシン類対策基本方針の制定（ダイオキシン類対策関係閣僚会議）日本におけるダイオキシン類の耐容一日摂取量の改訂（4 pg/kg/日； co-PCBを含めた）
- 2000 ダイオキシン類対策特別措置法の施行

4





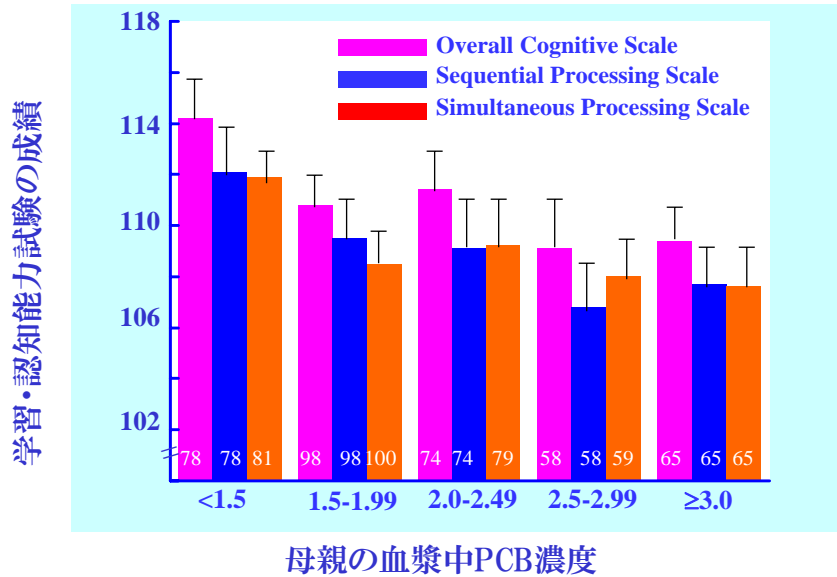
7

ダイオキシンの耐容摂取量設定の動物実験の変遷

<1998	成獣 を用いた発がん性や慢性毒性	
↓		10 pg I-TEQ/kg/day (Co-PCBを含んでいない)
>1998	胎仔期曝露 による 次世代 の実験動物における 生殖機能・学習機能・免疫機能異常	1-4 pg TEQ/kg/day (WHO) 4 pg TEQ/kg/day (Japan) 70 pg TEQ/kg/month (JECFA) (co-PCBを含む)

8

血漿中PCB濃度と子どもの学習・認知能力



(Patandin et al., J. Pediatrics, 134; 33-41 1999)

男親のダイオキシン濃度と次世代の出生性比

- * 1976年イタリアのセブソにおける事故で、2,3,7,8-TCDDに曝露した人々と彼らの子どもを対象とした疫学コホート調査
- * 出生比率が女兒に偏っていたが、女親ではなく男親に含まれる2,3,7,8-TCDDとの間に有意な関係有り
- * 曝露時に19歳未満の男親で、血液中TCDD濃度が80 pg/g 脂質 (著者によると20 ng/kgの生体負荷量に相当) 以上で、出生性比に影響有り

Sex ratio and exposure status of parents

Father's TCDD* (ppt)	Mother's TCDD* (ppt)	Children M	Children F	Sex ratio M / (M+F)
Unexp.†	Unexp.†	31	20	0.608
>15	>15	96	121	0.442 ‡
>15	Unexp.†	81	105	0.436 ‡
Unexp.†	>15	120	100	0.545
Total		328	346	0.487

‡ Different from expected sex ratio value of 0.514 at p=0.03

Mocarelli et al., Lancet 2000; 355: 1858-63

Father's TCDD serum concentration in 1976 and sex ratio of offspring

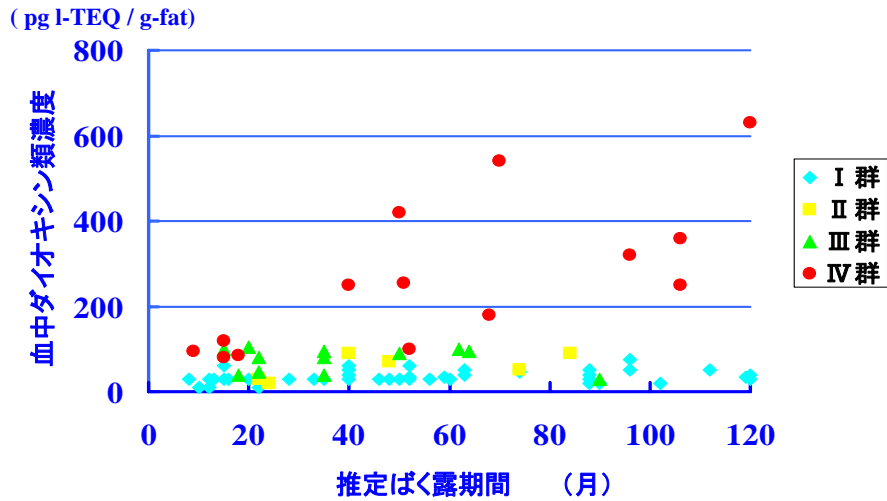
Father's TCDD	Children M	Children F	Total children	Sex ratio M / (M+F)	(95 CI%)
Unexposed†	151	120	271	0.557	(0.49-0.61)
15.1-31.3	35	45	80	0.438	(0.33-0.55)
31.9-60.7	41	40	81	0.506	(0.40-0.61)
61.4-117	38	43	81	0.469	(0.36-0.58)
118-264	32	48	80	0.400 ‡	(0.29-0.51)
281-26400	31	50	81	0.383 §	(0.28-0.49)

† People living outside A, B, R zones on July 10, 1976 and people living in these zones but with TCDD values less than or equal to 15 ppt. ‡ p=0.04 and §p=0.02 compared to the expected sex ratio of 0.514.

X² test for trend= 7.08, p=0.008

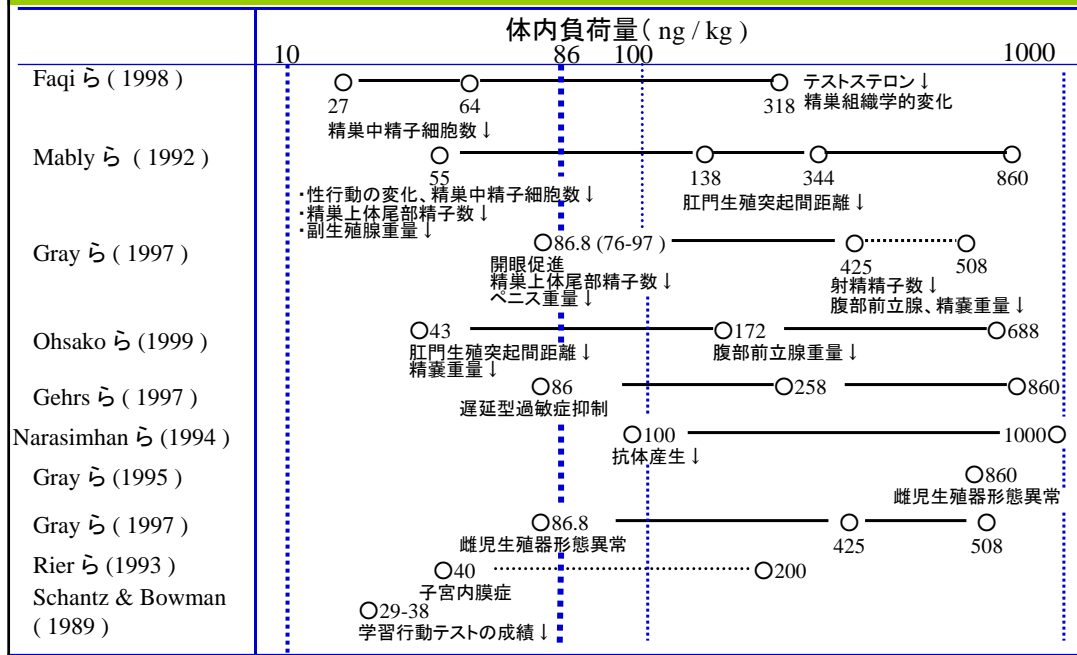
Mocarelli et al., Lancet 2000; 355: 1858-63

能勢廃棄物処理場労働者における 推定ばく露期間と血中ダイオキシン類濃度との相関



11
(労働省化学物質調査課 平成11年4月)

ダイオキシンの体内負荷量と生体影響との関係



実験動物(齧歯類)を用いる胎児期曝露の次世代影響の研究概要

研究の進め方:

- *ダイオキシンの経胎盤・経母乳曝露後、発育中あるいは成熟後に *in vivo* で生じる毒性・生体反応の表現型の同定とその発症条件を踏まえ、標的分子を絞り込む
- *「胎児(仔)期起源の成人疾患モデル」を想定

毒性の表現型:

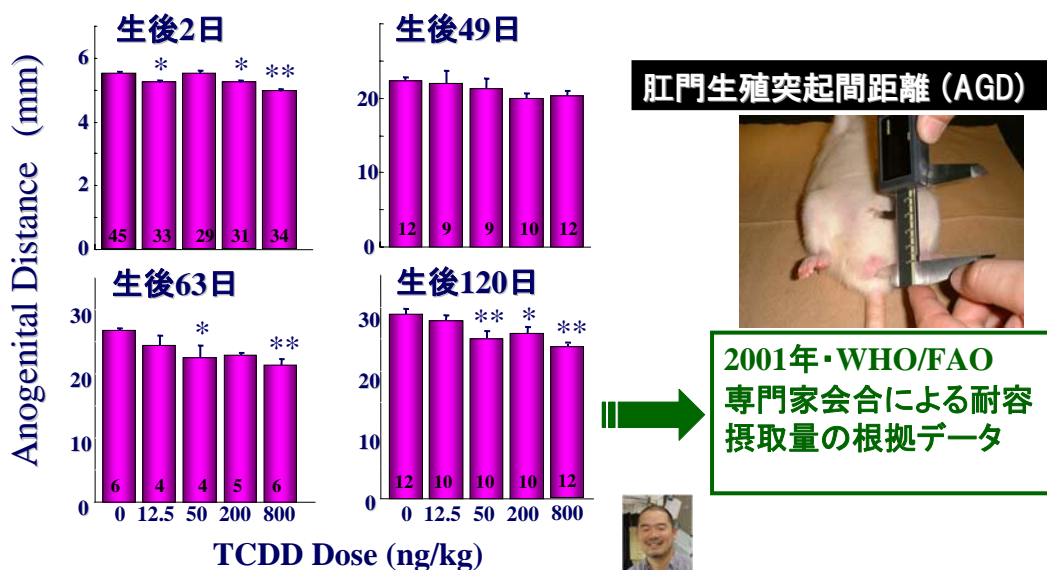
生殖器官・内分泌機能、学習・記憶機能、脳の性分化、性成熟、免疫機能

曝露実験の共通プロトコール

ダイオキシンの投与 (妊娠期の特定日に投与)



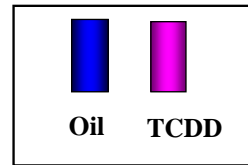
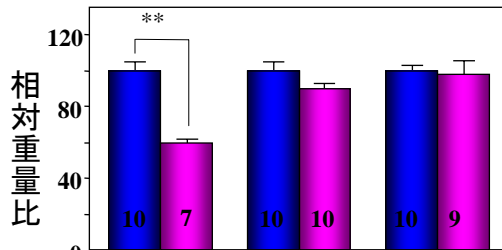
経胎盤・経母乳TCDD曝露による雄の仔ラットのAGDの短縮



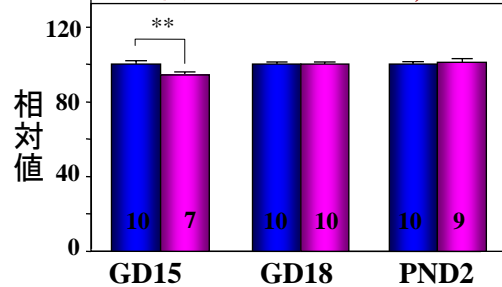
Ohsako S. et al., Toxicol. Sci. 60: 132-143 (2001)

臨界時期：ラットでは妊娠15日目にTCDDに対する感受性が高い

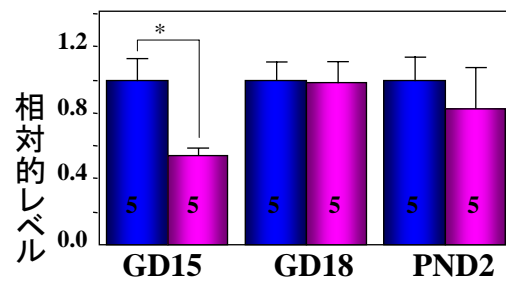
(A) 前立腺腹葉重量



(B) 肛門生殖突起間距離 (AGD)

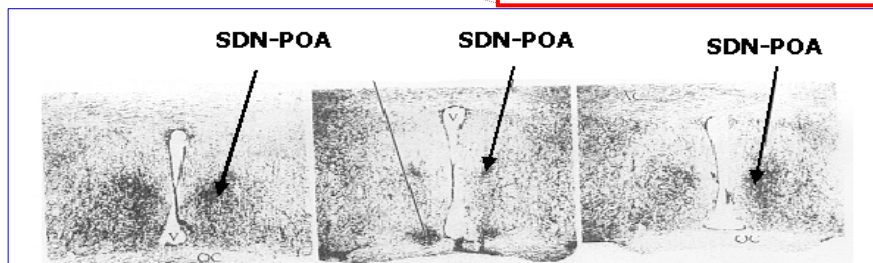
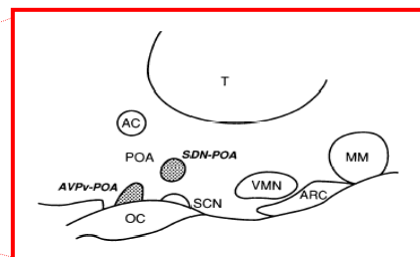
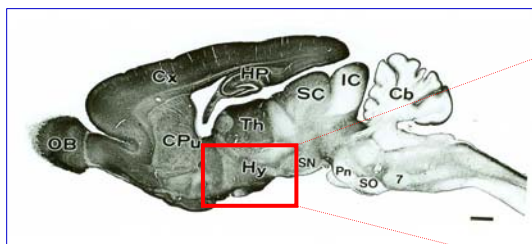


(C) アンドロゲン受容体



Ohsako et al., *Tox. Sci.*, 66:283-292 (2002)

視床下部のSDN-POAのサイズには雌雄差がある

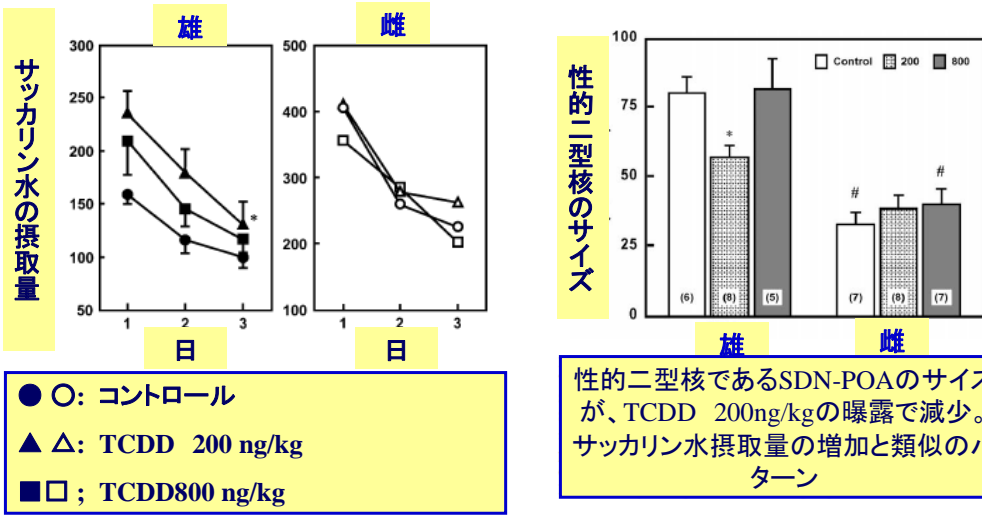


雄

雌

出生直後にテストステロンを投与された雌

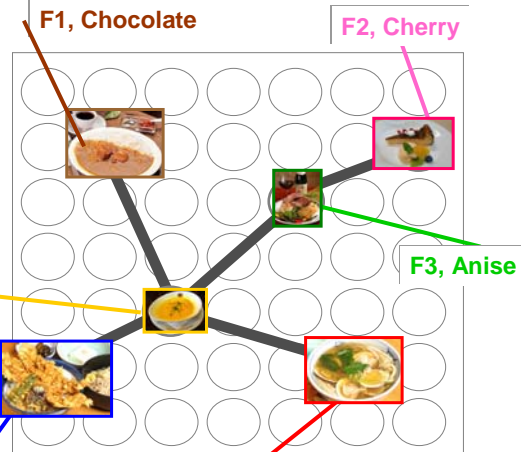
胎児期・授乳期TCDD曝露による脳の性分化の阻害・・・雄の仔ラットは甘みを好むようになる・・・雄ラットの脱雄性化(雌性化)



Ikeda et al., Toxicol. Applied Pharmacol., 205: 98-105 (2005)

周産期TCDD曝露による雄成熟ラットのサッカリン水摂取量の増加、ならびに性的二型核(SDN-POA)の体積の減少

ネズミにとっては超難問の学習記憶試験の方法の確立 (Flavor Map法)



ヒトが街のレストランの位置を覚えるのと、まったく同じ学習機能

In collaboration with R. Morris, *Science*, 316:76-82, 2007.

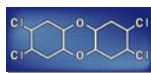


F5, Coconut

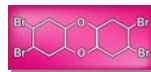
L6, Strawberry



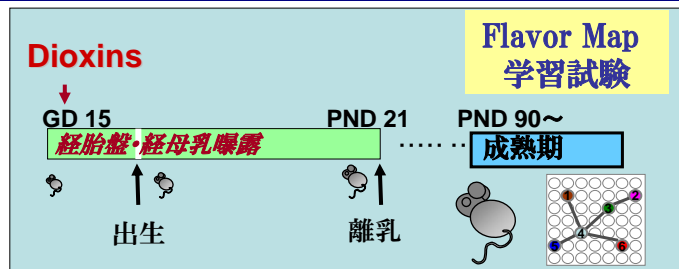
胎児期・授乳期TCDD・TBDD曝露による対連合学習機能の阻害



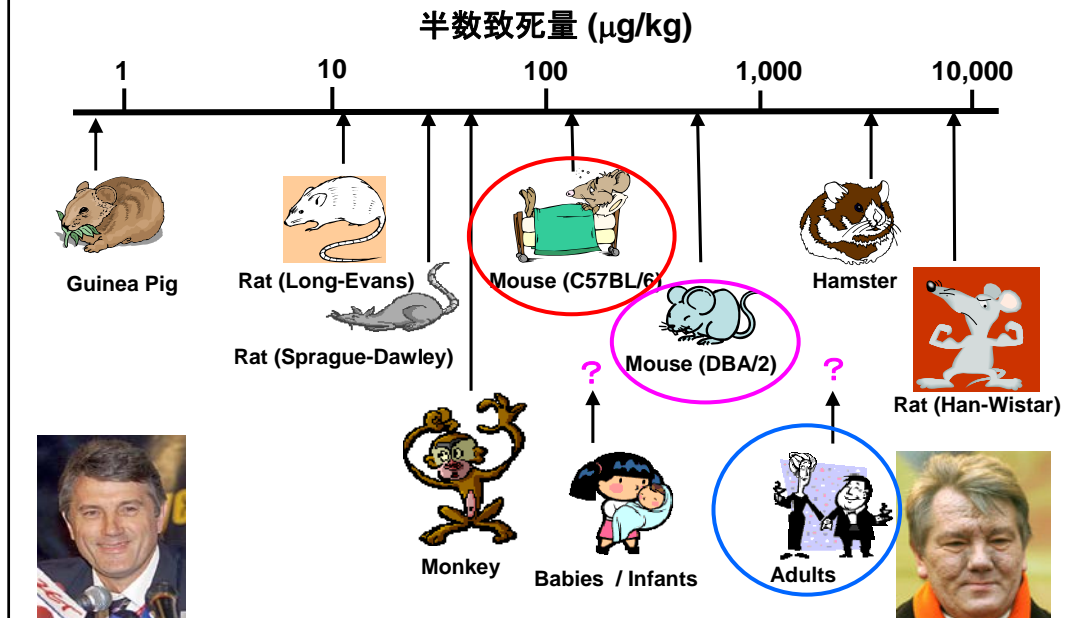
2,3,7,8-TCDD



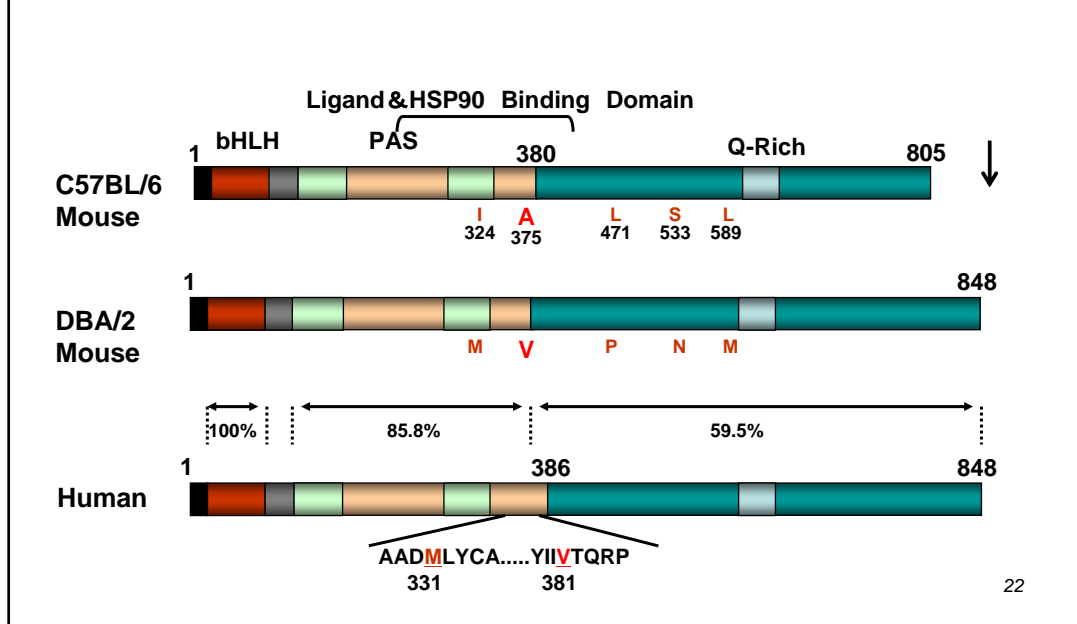
2,3,7,8-TBDD



TCDDの致死毒性に対する感受性の動物種による違い

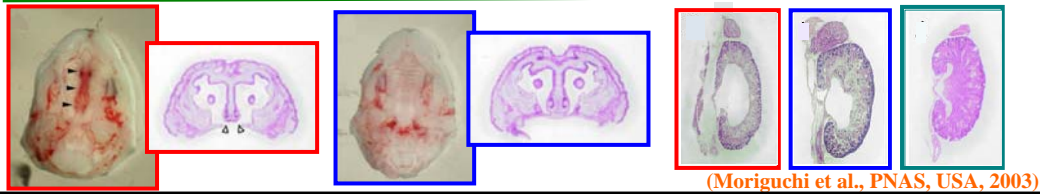


‘敏感’と‘鈍感’を決定するAhR構造の動物種による違い



ヒト型AhRマウスはダイオキシンに対して低感受性

Genotype of fetuses	TCDD dose (μg/kg)	Dams examined (n)	Fetuses examined (n)	Fetuses with					
				Cleft palate		Hydronephrosis			
				(n)	(%) ^a	(n)	(%) ^a	(severity:0-3.0) ^b	
C57BL/6 Mouse	<i>Ahr</i> ^{b-1/b-1}	0	2	13	0	0	2	12.5	0.19±0.10 ^c
	<i>Ahr</i> ^{b-1/b-1}	40	5	29	29	100	26	89.7	2.54±0.14 ^c
DBA/2 Mouse	<i>Ahr</i> ^{d/d}	0	2	15	0	0	2	13.3	0.20±0.10 ^c
	<i>Ahr</i> ^{d/d}	40	5	30	9	30	25	81.7	1.98±0.14 ^d
Humanized C57BL/6 mouse	homo-hAHR	0	2	16	0	0	1	6.3	0.03±0.03 ^c
	homo-hAHR	40	5	37	0	0	30	81.1	1.19±0.01 ^{c,d}



Holtzman 系ラットは、SD系ラットよりも胎盤毒性が顕れやすい

系統	用量 (μg/kg)	胎仔死亡	脈管構造の変化	GC-EM*	Control	TCDD
HLZ	0	0%	—	—		
	1.6	12.9%	+	↑		
SD	0	0%	—	—		
	2	0%	—	—		
	5	0%	—	—		
	10	0%	—	—		

* Glycogen cells and eosinophilic material

Ishimura R et al., Toxicol Appl pharmacol. 185:197-206 (2002)

予想に反して、Holtzman系ラットとSD系ラットの間にAhRの構造に違いは無い！

```

MSSGANITYASRKRKRPVQKTVKPVPAEGIKSNPSKRHRDRINTELDRLASLLPFPQDVINKLDKLSVLRLSVSYLRAKS
MSSGANITYASRKRKRPVQKTVKPVPAEGIKSNPSKRHRDRINTELDRLASLLPFPQDVINKLDKLSVLRLSVSYLRAKS
FFDVALKSTPADRSRGQDQCRAQVRDWQDLQEGEFLLQALNGFVLVVTADALVFYASSTIQDYLGFOQSDVIHQSVYELI
FFDVALKSTPADRSRGQDQCRAQVRDWQDLQEGEFLLQALNGFVLVVTADALVFYASSTIQDYLGFOQSDVIHQSVYELI
HTEDRAEFQRQLHWALNPSQCTDSAQGVDETHGLPQPAVYTPDQLPPENTAFMERCFCRRLRCLLDNSSGFLAMNFQGR
HTEDRAEFQRQLHWALNPSQCTDSAQGVDETHGLPQPAVYTPDQLPPENTAFMERCFCRRLRCLLDNSSGFLAMNFQGR
LKYLHGQNKKGKDGALLPQLALFAIATPLQPPSILEIRTKNFIKFKHKLDFTFIGCDAKGQLILGYTEVELCNKGSY
LKYLHGQNKKGKDGALLPQLALFAIATPLQPPSILEIRTKNFIKFKHKLDFTFIGCDAKGQLILGYTEVELCNKGSY
QFIHAADMLHCAESHIRMIKTGESGMTVFRLLAKHSRWRVQSNARLIYRNGRPDYI IATQRPLTDEGREHLOKRSMTL
QFIHAADMLHCAESHIRMIKTGESGMTVFRLLAKHSRWRVQSNARLIYRNGRPDYI IATQRPLTDEGREHLOKRSMTL
PFMFATGEAVLYEISSPFPSPIMDPLPIRTKSNTRKDWAPQSTPSKDSFHPNSLMSALIQQDES IYLCPPSSPAPLDSHF
PFMFATGEAVLYEISSPFPSPIMDPLPIRTKSNTRKDWAPQSTPSKDSFHPNSLMSALIQQDES IYLCPPSSPAPLDSHF
LMDSMSCEGWSQGSFAAASNEALKHEEIRHTQDVNLTLSGGPSELFPDNKNNDLYS IMRNLGIDFEDIRSMQNEEFFRT
LMDSMSCEGWSQGSFAAASNEALKHEEIRHTQDVNLTLSGGPSELFPDNKNNDLYS IMRNLGIDFEDIRSMQNEEFFRT
DSSGEVDFKIDIDI TDEILTYVQDSLNNSTLLNSACQQQPVSQHLSCLMQLERLQLEQQQQQLQQQHPTQTLEPQRQLCOVEV
DSSGEVDFKIDIDI TDEILTYVQDSLNNSTLLNSACQQQPVSQHLSCLMQLERLQLEQQQQQLQQQHPTQTLEPQRQLCOVEV
PQHELQKTKHMVNGMFASWNPAPPVFSFCPPQERKHYSLSFSLGQTAQEFPPYKSEVDSMPYTONFAPCNQSLPPEHSHK
PQHELQKTKHMVNGMFASWNPAPPVFSFCPPQERKHYSLSFSLGQTAQEFPPYKSEVDSMPYTONFAPCNQSLPPEHSHK
GTQLDFPGRDFERSLHPNASNLDFVSCLOVPEQNRHGINSQSAMVSPQAYYAGAMSMYQCQAGPQHTPVDQMQYSPEIP
GTQLDFPGRDFERSLHPNASNLDFVSCLOVPEQNRHGINSQSAMVSPQAYYAGAMSMYQCQAGPQHTPVDQMQYSPEIP
GSQAFLSKFQSPS ILNEAYSADLSSIGHLQTA AHLPRLAEAQPLPDITPSGFL
GSQAFLSKFQSPS ILNEAYSADLSSIGHLQTA AHLPRLAEAQPLPDITPSGFL
    
```

25

Kawakami et al., Toxicol. Appl. Pharmacol. (2006)

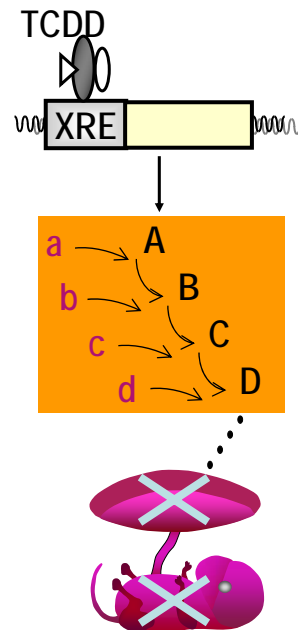
動物種間の感受性の違いは、AhRだけでは説明不可能！

(A) AhRから説明可能 (マウスの場合)

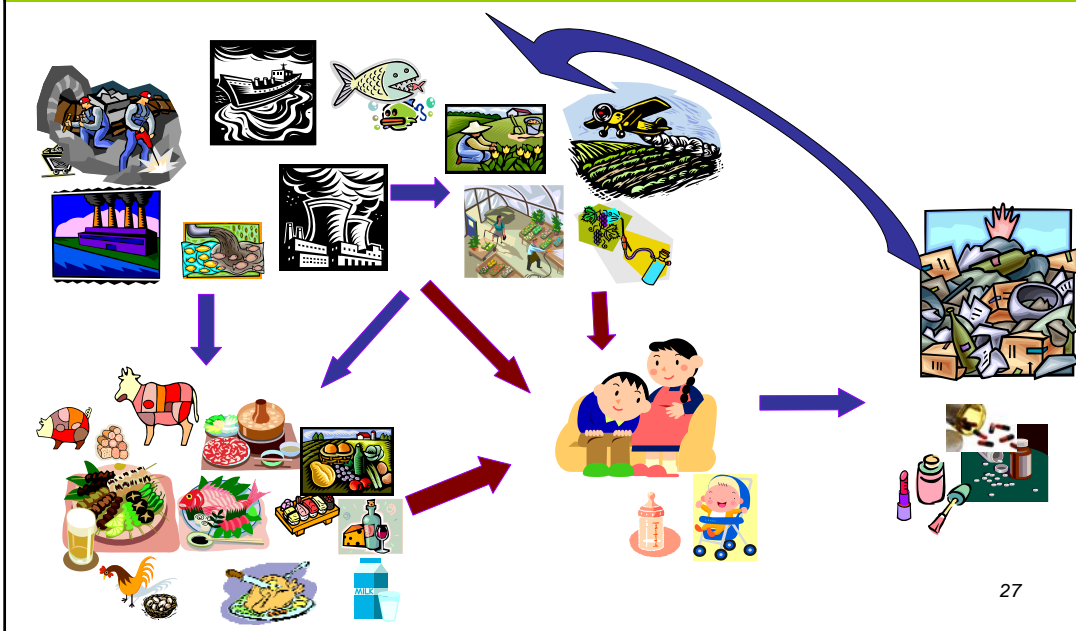
	AhR 活性		毒性
C57BL/6 mouse	+++	→	+++
DBA/2 mouse	++	→	+
ヒト型AhR	+	→	+/-

(B) AhRから説明不可能 (ラットの場合)

	AhR 活性		胎盤機能 胎仔死亡
HLZ rat	++	→	?
SD rat	++	→	-



有害化学物質の健康影響: 排出源からの直接曝露よりも、生物(体)濃縮(Biomagnification)と食物連鎖(Food Web)が重要



27

まとめ

疫学や毒性学の知見によると、胎児期・授乳期のダイオキシンへの曝露により、悪影響が次世代に引き起こされる可能性がある。また、ヒトや野生生物は、様々な化学物質に同時に曝露していることから、それらの影響も考慮する必要がある。

ダイオキシン毒性に関する研究に基づいて設定された環境基準によって、環境中に放出されるダイオキシンを減らすことができた。この放出の削減は、ダイオキシンの食物連鎖を介した食品への蓄積の減少につながる。

生物という天賦のシステムについて、私たちは知っていることより知らないことのほうが遙かに多い。今後も、化学物質の次世代影響を研究することが重要だ。

28



Thank you all for your attention!

ご清聴ありがとうございます

遠山 千春

Chiharu TOHYAMA