

## 参考資料-1

臭素化ダイオキシン類の毒性について

## 臭素化ダイオキシン類の毒性について

### IPCS「環境保健クライテリア 205 ポリ臭素化ジベンゾ-パラ-ダイオキシン類及びジベンゾフラン類」(1998)より

実験動物およびin vitro 試験系に及ぼす影響

大部分の研究は2,3,7,8-TeBDD の毒性に関してであったが、他のPBDDs/PBDFs とPXDDs/PXDFs についても幾つかの情報がある。

#### 1. 単回暴露

2,3,7,8-TeBDD は、消耗症候群wasting syndrome、胸腺萎縮 と肝毒性を含む典型的2,3,7,8-TeCDD-様の作用を引き起こした。さらに、2,3,7,8-TeCDD に暴露させたラットでは報告されていない肝臓紫斑病peliosis hepatis の徴候を示す肝臓障害がみられた。

2,3,7,8-TeBDF へ単回暴露後のモルモットおよび短期間暴露後のラットにみられた病変の様式(死亡率、組織病理学、肝臓および胸腺重量)は2,3,7,8-TeCDF の場合と同じであった。

2,3,7,8-TeBDD は内分泌系に相互作用を示す。ラットにおいて、循環血中の甲状腺ホルモンと精子形成能障害に用量依存的な変化がみられている。

2,3,7,8-TeBDD のWistar 系ラットにおける経口でのLD<sub>50</sub>(28-日の観察期間)は、雌では約100 μg/kg 体重、雄では約300 μg/kg 体重であった。他の試験で得られた

2,3,7,8-TeCDD の経口でのLD<sub>50</sub> 値は22 と>3,000 μg/kg 体重の間の範囲であった。等モル用量の2,3,7,8-TeBDF と2,3,7,8-TeCDF はモルモットにおいて同程度の死亡率を示した。例えば、100%死亡率が2,3,7,8-TeBDF(0.03 μmol/kg 体重、15.8 μg/kg 体重)および2,3,7,8-TeCDF(0.03 μmol/kg 体重、10 μg/kg 体重)の投与後にみられた。ラットに2,3,7,8-TeBDD、100 μg/kg 体重を単回投与後、前紫斑病性病変と甲状腺ホルモンの変化がみられた。

#### 2. 短期暴露

2,3,7,8-TeBDD を13 週間、経口的に投与したWistar 系ラットにおいて、精子形成能の低下、精母細胞の欠損と壊死、重大な肝臓紫斑病の徴候、と循環血中甲状腺ホルモンおよび器官重量の変化がみられた。無毒性量(NOEL)は1 日当たり0.01 μg/kg 体重であった。

2,3,7,8-TeBDF をSprague-Dawley 系ラットに4 週間、経口的に投与すると、用量-依存的な発育遅延および肝臓と胸腺に組織病理学的変化を引き起こした。NOEL は1 日当たり1 μg/kg 体重であった。

#### 3. 発生毒性

母体への毒性および胎児死亡を引き起こさない用量のある種の2,3,7,8-置換PBDDs/PBDFs をマウスに皮下注射および経口投与した際に、発生毒性が現れた。妊娠マウスへの9単回経口暴露後、水腎症と口蓋裂を起こす最小影響量(LOELs)(μg/kg 体重にて)はそれぞれ、次の通りであった:2,3,7,8-TeBDD については3 と48、2,3,7,8-TeBDF については25 と200、2,3,4,7,8-PeBDF については400 と2,400、1,2,3,7,8-PeBDF については500と3,000-4,000。モル数で比較した際、2,3,7,8-TeBDD と2,3,7,8-TeCDD は水

腎症の誘発においてほぼ同じ効力であった。重量で比較した際、水腎症と口蓋裂の誘発において、一般に臭素化異性体は塩素化異性体より僅かに作用が弱かった。しかし、2,3,7,8-TeBDFは2,3,7,8-TeCDF より活性が強かった。

#### 4. 変異原性及び関連するエンドポイント

PBDDs/PBDFs の変異原性、またはそれに関連するエンドポイントに関する情報は見あたらなかった。

#### 5. 癌原生

PBDDs/PBDFs に関する長期毒性および発がん性試験は入手されなかった。

2,3,7,8-TeBDD はネズミの腹腔マクロファージを用いた細胞形質転換試験で陽性であった。

しかし、2,3,7,8-TeBDD の形質転換能は2,3,7,8-TeCDD の1/7 であった。その後、このようにして確立させた細胞系のヌードマウスへの皮下注射で腫瘍が発生した。

#### 6. 免疫毒性

一連の数種のPBDDs とPXDDs(テトラとペンタ)を未成熟のWistar 系雄ラットに腹腔内注射すると、注射して14 日後に体重の減少を引き起こした。モル数によるED<sub>50</sub>値に基づけば、試験した中で最も毒性の強い化合物は、横方向4 つの位置にだけ置換している

2,3,7,8-TeBDD 、 2-Br<sub>1</sub>-3,7,8-Cl<sub>3</sub>-DD 、と2,3-Br<sub>2</sub>-7,8-Cl<sub>2</sub>-DD (TBCDD)であった。試験した他のPBDDs の相対的活性は2,3,7,8->1,2,3,7,8->1,2,4,7,8->1,3,7,8-DD の順であった。別の実験において、2,3,7,8-TeCDD と2,3,7,8-TeBDD 間の体重減少、胸腺萎縮、および肝酵素誘導に関するED<sub>50</sub> 値(モル数に基づいて)の差異は僅かだけであった。

胸腺萎縮と他の免疫毒性の徴候(例えば、血液学的パラメータ、ある種のリンパ球亜群(subpopulation)の変化はラットにおいては数種のPBDDs/PXDDs と2,3,7,8-TeBDF にみられ、マーモセットサルmarmoset monkey(*Callithrix jacchus*)においては2,3,7,8-TeBDD とTBCDD でみられた。モル数に基づいた場合、ラットとサルにおける2,3,7,8-TeBDD の効力は2,3,7,8-TeCDD の効力に似ていると結論された。例えば、サルにおけるある種のリンパ球亜群に及ぼす著しい影響は2,3,7,8-TeBDD 、 30 ng/kg 体重と2,3,7,8-TeCDD 、 10 ng/kg体重の単回皮下注射後にみられた。PBDDs/PBDFs への周産期暴露後の免疫毒性に及ぼす影響は調べられていない。

#### 7. 中間代謝に対する作用(ポルフィリン作用)

2,3,7,8-TeBDD または2,3,7,8-TeCDD をマウスに亜慢性的に強制経口投与した場合、肝ポルフィリン総量が用量-依存的に増加した。

#### 8. ビタミンA貯蔵に対する作用

2,3,7,8-TeBDD と2,3,7,8-TeCDD の単回経口投与後、ラットの肝臓中のビタミンA の濃度と総量の減少がみられ、2,3,7,8-TeBDD の方が2,3,7,8-TeCDD より作用が僅かに弱かった(モル数に基づいて)。

## 9. 内分泌の相互作用

2,3,7,8-置換の数種のテトラ-(Br<sub>1</sub>Cl<sub>3</sub>DDs, Br<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>DDs)およびペンタ-(Br<sub>1</sub>Cl<sub>4</sub>DD)ハロゲン化同族体は培養ヒト乳がん細胞を用いた試験において、2,3,7,8-TeCDDと同様の抗エストロゲン作用を有することが判明した。

## 10. 薬剤及び毒物との作用

ラットにおいて、2,3,7-TrBDDはウアバインの血漿中からの消失、その胆汁への排泄、および胆汁流量を抑制し、その程度は2,3,7,8-TeCDDより僅かに弱かった。

## 11. ミクロソーム酵素の誘導

PBDDs/PBDFs とPXDDs/PXDFs はある種のシトクロムP-450(CYP)-依存性ミクロソーム酵素の強い誘導剤である。2,3,7,8-TeBDD をラットに単回経口投与した場合の肝CYP1A1 誘導のED<sub>50</sub> 値は0.8-1 nmol/kg 体重であり、CYP1A2 誘導については約0.2 nmol/kg 体重であると推定された。CYP1A1 の誘導(arylhydrocarbon hydroxylase[ AHH] および/またはethoxy-resorufin-O-deethylase[ EROD] の誘導)が、*in vivo* においては種々の動物種と組織で、*in vitro* においてはラットの培養細胞でみられた。種々の多数の同族体にこの作用を有することが判明し、ある種の難燃剤の熱分解生成物にもこの作用が認められた。一般に、酵素誘導は毒性を示さない濃度で用量-依存的に起こり、暴露直後に始まり、長期間持続した。酵素誘導はpmol の範囲と低い濃度の暴露で測定できた。誘導の強さは種々の同族体間で数桁に及ぶ差異がみられ、それらの化学構造に依存していた。最も強い誘導剤はTCDD、TBDD、とTBCDDであった。塩素化類似体と比較すると(モル数に基づいて)、PBDDs とPXDDs はほぼ同じ強さであった。相対的な誘導の強さが試験した組織にはかわりなかったTCDDとは異なり、TBDDはマウスへ亜慢性的に暴露した場合、皮膚と肺より、肝臓におけるEROD活性の誘導が5倍強かった。マーモセットサルにおけるEROD活性の誘導の順位は、酵素活性を肝臓中濃度で比較した場合、TCDD > 2,3,4,7,8-PeCDF > 2,3,4,7,8-PeBDFであった。ラット培養細胞を用いた*in vitro* 試験において、対応するPXDFs とPCDFsの間ではAHHとERODの誘導のモル数でのEC<sub>50</sub> 値は同じであった。

PBDDs/PBDFs はPCDDs/PCDFs および他の関連ハロゲン化芳香族炭化水素(Ah)と共通の作用機序であると信じられている。2,3,7,8-TeCDD-様の毒性発現に中心的役割を演じている細胞質ゾルAh受容体との結合が、幾つかのPBDDs とPXDDs/PXDFs について確かめられた。それら受容体との結合の親和性には数桁の差異があったが、塩素化類似体の場合と同じであった。

## 12. 特定のPBDDs/DFsに関する実験データ及び毒性等価係数(TEF)概念との関連性

現在、2,3,7,8-位の置換されたPBDDs/DFsについては、国際的同意の得られたTEFsはないが、利用できる毒性学データから2,3,7,8-TeCDDより2,3,7,8-TeBDDにやや低めの力価が見られるが、動態の差(特に脂肪組織において2,3,7,8-TeBDDの半減期が長いこと)から2,3,7,8-TeBDDと2,3,7,8-TeCDDに同じTEFsを使用することが妥当と考えられる。

また、別の一対の類似体の場合、2,3,7,8-TeBDFについて、2,3,7,8-TeCDFにあてはめられたTEF(0.1)より大きいTEFを使用すること。モル基準では0.3、重量基準では0.2という数値が提案された。

### 13. ヒトに対する影響

PBDDs/PBDFs のヒトへの暴露または一般の人々の健康に及ぼす影響に関するデータはない。

2,3,7,8-TeBDD/TeCDD への暴露による急性の健康問題に関する2例の症例が報告されており、合成後に塩素座瘡、頭痛及び背部と脚の痛みを含む症状であった。

他の調査では、臭素化した難燃剤(OBDE とDeBDE)の使用に起因するPBDDs/PBDFs への暴露記録がある化学工場の男性従業員が免疫学的小よび他の臨床検査試験を受けた。免疫学的パラメータに軽微な変化が認められたが、彼らの健康状態の総合的評価では、免疫系に及ぼす2,3,7,8-TeBDD/TeBDF の身体負荷の影響を明らかにすることは出来なかった。

PBDDs/PBDFs により引き起こされるがんの死亡率に関する報告はない。

### 14. 他の実験動物および野生生物に及ぼす影響

PBDDs/PBDFs の微生物、植物、または野生の無脊椎あるいは脊椎動物種に及ぼす影響に関する情報は限られたものだけである。

ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)の卵黄嚢を持つ稚魚を用いたライフステージlifestage 初期の死亡率調査mortality bioassay により、一連のPBDD/PBDF 同族体を試験し、活性がみられた。この検定で、PBDDs とPBDFs の両者とも、臭素の置換数の増加で作用が低下することも証明された。2,3,7,8-TeBDD と2,3,7,8-TeBDF の両方とも、それらの塩素化類似体より作用が強かった。

### 15. リスク評価

今日利用可能な全情報から、PBDDs/PBDFs が生物学的(例：酵素誘導)および毒性学的に及ぼす可能性がある作用は、PCDDs/DFs の作用ときわめて似ていると結論付けることができる。