

与える影響を検討した。

ニワトリ胚の 13 日令に TCDD 類を投与した結果、19 日令までに以下の影響が認められた。

(1) BF のリンパ球細胞数は投与量依存的に減少し、高濃度群 (TCB:300mg/kg、TCAOB:30mg/kg) では、リンパ球が殆ど認められなかった。

(2) BF の組織学的所見の結果、投与群では小胞中にリンパ球が殆ど認められなかった。

(3) BF の Aryl hydrocarbon hydroxylase 活性は、高濃度群 (TCB:200~300mg/kg、TCAOB:4mg/kg) が対照群より 30~50 倍も高かった。以上、BF におけるリンパ球の分化は TCDD 類投与によって著しく阻害されることが示唆された。

④ Effects of Environmentally Relevant Concentrations of 2,3,7,8-TCDD on Domestic Chicken Immune Function and CYP450 Activity: Function and Egg Injection Studies M.P. Adams, K. Alonso, C. Godard, S. Skipper, W. Mashburn, J. Hoover, C. Charbonneau, D. Henshel and R. Dickerson

(Chemosphere, vol. 37, Nos 9-12:1023-1939, 1998) ニワトリを用いて、環境中の 2,3,7,8-TCDD 暴露によるリスク調査を行った。

ニワトリに筋肉注射 (i. M.) で 30 週時に投与するとともに、発生 14 日胚の卵黄嚢に直接投与し、TCDD の影響を検討した。

その結果、

(1) 発生胚では、リンパ球の増加、IgM 抗体の変動が認められた。

(2) 生体では、CYP450 誘導について濃度依存的上昇が認められた。

(3) 発生胚では、CYP450 誘導について濃度依存的制御が認められた。

(4) F1 の生体では、B 細胞の制御傾向が見られた。

以上、TCDD はニワトリの免疫応答力に対して制御的に働くことが示唆された。

⑤ Effects of Chronic Exposure to Sublethal Concentration of Lead Acetate on Heme Synthesis and Immune Function in Red-Tailed

Hawks

P. T. Redig, E. M. Lawler, S. Schwartz, J. L. Dunnette, B. Stephenson and G. E. Duke

(Arch. Environ. Contam. Toxicol. 21:72-77, 1991)

アカオノスリに鉛アセテート (致死濃度 0.82mg/kg・日) を 3~11 週間暴露し、赤血球 (ヘム) 合成及び免疫機能への影響を検討した。

その結果、

(1) ヘムの生合成経路に変化が見られ、赤血球ポルフィリノーゲン活性が有意抑制された (暴露終 35 週間で正常に回復)。

(2) 赤血球の遊離プロトポルフィリン活性が比較的短時間で増加した (亜鉛複合体暴露では 3 週間に亘って増加)。

(3) 高濃度長期間暴露により、ヘマトクリット値やヘモグロビン量が大きく減少した。

(4) 低濃度短期間暴露では、異種赤血球に対する抗体産生や T リンパ球の Mitogen 活性が抑制されたが、抗体産生に影響はなかった。

(5) 暴露濃度の上昇により、T リンパ球の Mitogen 活性が抑制されたが、抗体産生による影響はなかった。

以上、

アカオノスリでの鉛暴露実験では、致死濃度の長期間暴露によりヘム合成が阻害され、T リンパ球の Mitogen 活性が抑制された。

⑥ Effects of Aroclor 1254 on the Thyroid Gland, Immune Function and Hepatic Cytochrome P450 Activity in Mallsrds

J. R. Fowles, A. Fairbrother, K. A. Trust and N. I. Kerkvliet

(Environ. Res. 75:119-129, 1997)

マガモ (♂) に PCB (Aroclor 1254) を 4、20、100、250、500mg/kg で 5 週間 (週 2 回投与) 暴露した。その結果、

(1) PCB 暴露後の免疫毒性として、羊赤血球に対する抗体産生能、NK 細胞活性、PHA に対する Mitogen 活性を測定したが、特に変化は認められなかった。

(2) PCB 暴露濃度の 20mg/kg より、肝チト

クロム P450 の EROD と PROD の活性が有意に上昇し、100mg/kg で誘導がみられ、250mg/kg でピークに達した。

(3) PCB 暴露濃度の 100mg/kg より、肝重量と甲状腺重量は濃度依存的に増加した。しかし、甲状腺組織には変化が認められなかった（但し、高濃度群を除く）。

(4) 甲状腺ホルモン T3 は投与量依存的に減少し、T3 減少の NOAEL は 4mg/kg であった。

以上、

PCB 暴露によって、甲状腺ホルモン量と P450 活性が影響を受けるが、しかしながら、免疫毒性はマガモでは特に認められなかった。

⑦ Effects of Acute head Ingestion and Diet on Antibody and T-Cell-Mediated Immunity in Japanese Quail

K.A.Grasman and P.F.Scanlon

(Arch.Environ.Contam.Toxicol.28:161-167,1995)

ニホンウズラに鉛を急性暴露し、抗体産生と細胞性免疫に及ぼす影響を検討した。

成ウズラ (♂) を 1 群 9 羽とし、急性暴露 4 区と食餌投与 2 区とに誤鉛を与えた。

その結果、

(1) コーン油対照群は 13~14% の体重減少に対して、実験群では 23~24% の体重減少となった。

(2) コーン油対照群に比較し、PHA に対する Mitogen 活性が減少した。

(3) 実験群では、イワシャコ赤血球に対する抗体産性能に変化が認められた。コーン油と鉛の食餌投与区では 1 次応答が抑制され、鉛だけの投与区では 2 次応答が抑制された。

以上、

ウズラに鉛を摂取させると、液性及び細胞性免疫が抑制されることが示唆された。

⑧ Cyclophosphamide Metabolism in the Primary Immune Organs of the Chick: Assays of Drug Activation, p450 Expression and Aldehyde Dehydrogenase

R.R.Misra, N.A.Lorr and S.E.Bloom

(Arch.Toxicol, 65:32-38, 1991)

ニワトリの B 細胞の分化に際して、シク

ロフォスミド(CP)の解毒作用または臓器特異的酵素活性のどちらの影響が大きいのかを決定する。また、T 細胞に対しても同様に比較した。

その結果、

(1) 4P-ニトロベンジルピリジンのアルキル化分析(NBP)では、ヒナの肝臓ミクロソームにフェノバルビタール(PB)誘導性活性が認められた。

(2) 免疫担当器官のミクロソーム由来 CP 解毒作用は、PB・TCB 誘導性活性と関連していなかった。

(3) 対照群では PB 誘導性と Aldrin Epoxidase(AE)活性との関連性のあることが胸腺で認められたが、BF ではなかった（対照群の肝臓 AE 活性の 1%以下）。

(4) Etoxy resorufin-o-deethylase(EROD)活性は、TCB 誘導性個体の胸腺と BF の両方から検出され、特に胸腺で高い活性が認められた。

(5) CP 解毒作用を持つ酵素に含まれる Aldehyde dehydrogenase (ALDH) 活性は、胸腺と BF の細胞質液性分画に認められた。

以上、

ニワトリ B 細胞の分化には、CP の解毒作用は大きな影響を及ぼさないことがわかった。

⑨ Effects of Sewage on The Immune Defenses of Mallards

D.R.Goldberg and T.M.Yuill

(Environ.Res., 51:209-217, 1990)

野鳥（マガモ）を用いて、下水汚泥に残留する化学物質に対する免疫機構、特に感染防御への影響を検討した。ミシガン州のミルウォーキーとウィスコンシン州のマディソンから採取した下水汚泥を乾燥させ、食餌に 0.5・20% 含ませて 28 または 57 日間摂取させた。

その結果、

(1) コレラ菌を感染させたところ、摂餌群が対照群よりも死亡率は低かった。(2) 摂餌群の 2 区では肝臓に取り込まれたカドミウムの量が 2~3 倍高かった。

以上、

汚泥に含まれる化学汚染物質によって、感染に対する抵抗性が低下し、死亡率が上昇す

ることは確認できなかった。

このように、野生及び生捕りされた鳥類での研究からは、PHAHs(PCBE ダイオキシンなどの有機塩素化合物)が T 細胞依存性免疫を抑制する関係が認められている。しかしながら、疾病抵抗性との具体的関連は明確にされておらず、今後の検討が必要と考えられる。

一方、実験鳥類での免疫毒性試験では、ニワトリ・ウズラ・マガモなどを用いて詳細な研究がなされてきており、PCB・ダイオキシン・DDE・TCDD・クロロフェニルなどの環境汚染化学物質の免疫毒性影響が解明されつつある。主な免疫毒性作用としては、抗体産生能(1次応答と2次応答)の抑制、すなわち B 細胞の活性低下があり、羊赤血球(SRBC)抗体産生・鳥類赤血球抗体産生などの抗体価を指標としている。また、T 細胞依存性免疫の抑制も実験的に証明されつつあり、例えば、Mitogen(PHA、ConA などの T 細胞刺激物質)を用いて有機塩素化合物暴露後の SI(Stimulation Index)の低下が明らかにされた。以上、

鳥類の免疫機能に及ぼす有害化学物質の影響についての文献調査では、有機塩素化合物が免疫機能を抑制することが明確となった。全体の文献数において免疫毒性の占める割合は少ないため、今後は野鳥での症例調査と実験鳥類での投与試験を併行させて、有害化学物質の免疫毒性を検証する必要がある。

2.1.3. 両生類 (菊池慎一)

両生類の免疫一般の研究は数多くの総説がある。しかし化学汚染物質のカエル、あるいはイモリなど、両生類への影響に関する研究報告は、2 種のカエルの発生に対する PCBs の影響についての研究、Gutleb et al (1999) の 1 篇があるだけで、さらに免疫機能への影響に関する文献は全く見あたらない。

参考文献

Gutleb, A.C., J.Appelman, M.C.bronkhorst, J.H.J.van den Berg, A.Spenkelink, A.Brouwer

and A.J.Murk., 1999. Delayed effects of pre-and early-life time exposure to poly-chlorinated biphenyls on tadpoles of two amphibian species (*Xenopus laevis* and *Rana temporaria*), *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 8(1), 1-14.

2.1.4. 魚類 (菊池慎一)

重金属の影響について

工業化などに伴い、水質汚染やヘドロの蓄積が進み、それらによる魚類の健康に対する悪影響が大きな問題となっている。水界の環境中に存在する金属による魚の免疫機能の低下について、いろいろな角度からの免疫学的検査がなされている。銅イオンが養殖魚の死亡をもたらす原因になることは、古くから魚の養殖業者間で知られていた。低濃度の銅に魚を暴露すると、ウイルス(Hematopoietic necrosis virus)に対する抵抗力が下がる(Hetrick ら、1979)。単離されたニジマスの B リンパ球では、添加した銅イオンが抗体産生を直接抑制することが報告されている(Anderson ら、1989)。アルミニウム、カドミウム、水銀、マグネシウム、砒素、鉛、セレンウムも魚類の健康に影響を及ぼす金属として重要である。鉛あるいはカドミウムを注射されたブラントラウトにおいて、血清中の循環抗体の量が減少することが報告されている(O'Neill, 1981)。水銀はバルブ[コイ科魚類]のリンパ球数を減少させる(Gill & Pant, 1985)。しかし、一方ではカドミウムによる血清抗体の上昇も報告されており(Thuvander, 1989)、物質の環境水中での濃度による影響の違いも指摘されている。

多環型芳香族炭化水素の影響について

PCB は、液体の絶縁体として、長年にわたり使用されてきたもので、環境中の食物連鎖に入ると長期間持続的に存在しつづける傾向を示す。自然界でのこれらの物質が魚類の免疫系に及ぼす直接の影響を確かめることは、実験室内での調査と異なりしばしば困難を伴うものである。

PCB 添加の餌で 12 ヶ月飼育されたニジマ

スでは、抗体産生細胞には何の変化も観察されなかった (Cleland ら、1979)。アメリカナマズに Aroclor1232 を注射した実験では、抗体産生価には変化が見られないものの、食作用の減少は起こる (Jones ら、1979)。また、アメリカナマズに PCB 126 に暴露し、その血液学的、免疫学のおよび酵素を生物指標として調査した報告によると (Rice & Schlenk、1995)、非特異的細胞障害性活性は低下するが、抗体産生については、低濃度の暴露では、むしろ活性が高くなるとしている。魚とネズミ (哺乳類) では、多環型芳香族炭化水素化合物に対する感受性が異なるものと考察されている。

殺虫剤の影響について

魚類の免疫機能に及ぼす、環境中の殺虫剤およびその分解産物については、多くの実験から、その危険性が指摘されている。

DDT は散布された後も、環境に長く存在するので、魚類に及ぼす影響も大きい。キンギョにおいて、投与された DDT は、抗体産生細胞や血中の循環抗体の量の減少を引き起こす (Sharma & Zeeman、1980)。Edrin は、ニジマスにおいて食作用、抗体産生を減少させる (Bennett & Wolke、1987)。有機スズも免疫能の抑制に働き、Toadfish では、食作用の機能低下がみられる (Rice & Weeks、1990)。

その他の物質の影響について

魚類の種苗生産において、しばしば多用される抗生物質が免疫系に及ぼす影響も問題になっている。養殖において用いられる Oxytetracycline が、ニジマスの抗体産生を低下させることが報じられている (van Muiswinkel ら、1985)。Aflatoxin B-1 も、ニジマスの B 細胞の記憶喪失をもたらす (Arkoosh & Kaattari、1987)。その他、ホルモン (ヒドロコルチゾン、コルチゾル) による免疫抑制効果も報告されている (Anderson、1982; Slave & Roberson、1985)。

以上、魚類の健康における環境因子についての免疫学的視点からの考察は、Anderson

(1996) の総説に詳しい。

参考文献

- Anderson, D.P., Roberson, B.S., and Dixon, O. W. (1982). Immunosuppression induced by a corticosteroid or an alkylating agent in rainbow trout (*Salmo gairdneri*) administered a *Yersinia ruckeri* bacterin. *Dev. Comp. Immunol. Suppl.* 2, 197-204.
- Anderson, D.P., Dixon, O.W., Bodammer, J.E., and Lizzo, E.F. (1989). Suppression of antibody-producing cells in rainbow trout spleen sections exposed to copper in vitro. *J. Aquat. Anim. Health* 1, 57-61.
- Anderson, D.P. (1996). Environmental factors in fish health: immunological aspects. In *Fish Immune System*, eds. by Iwama G. and Nakanishi, T., *Fish Physiology* vol. 14. pp. 289-310. Academic Press.
- Arkoosh, M.R. and Kaattari, S.L. (1987). Effect of early aflatoxin B-2 exposure on in vivo and in vitro antibody response in rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *J. Fish Biol. Suppl. A* 31, 19-22.
- Bennett, R.O., and Wolke, R.E. (1987). The effect of sublethal edrin exposure on rainbow trout (*Salmo gairdneri* Richardson). I. Evaluation of serum cortisol concentration and immune responsiveness. *J. Fish Biol.* 31, 375-385.
- Cleland, G. B., McElroy, P. J., and Sonstegard, R.A. (1988). The effect of dietary exposure to Aroclor 1254 and/or Mirex on humoral immune expression of rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Aquat. Toxicol.* 12, 141-146.
- Gill, T.S., and Pant, J.C. (1985). Mercury-induced blood anomalies in the fresh water teleost *Barbus conchionius*. *Water Air Soil Pollut.* 24, 165-171.
- Hetrick, F.M., Knittel, M.D., and Fryer, J.L. (1979). Increased susceptibility of rainbow trout to infected hematopoietic necrosis virus after exposure to copper. *Appl. Environ. Microbiol.* 37, 198-201.
- Jones, D.H., Lewis, D.H., Eurell, T.W., and Cannon, M.S. (1979). Alteration of the immune

response of channel catfish (*Ictalurus punctatus*) by polychlorinated biphenyls. Animals as monitors of environmental pollutions. Symposium on pathobiology of environmental pollutants; Animal models and wildlife as monitors. National Academy of Sciences, Washington, DC (Abstract). Pp.385-386.

O'Neill, J.G. (1981). Effects of intraperitoneal lead and cadmium on the humoral immune response of *Salmo trutta*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 27, 42-48.

Rice, C.D., and Schlenk, D. (1995). Immune function of cytochrome P4501A activity after acute exposure to 3,3',4,4'-pentachlorobiphenyl (PCB 126). *J. Aquat. Anim. Health* 7, 195-204.

Rice, C.D., and Weeks, B.A. (1990). The influence of in vitro exposure to tributyltin on reactive oxygen formation in oyster toadfish macrophages. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 19, 854-857.

Sharma, R.P., and Zeeman, M.G. (1980). Immunologic alteration by environmental chemicals: Relevance of studying mechanisms versus effects. *J. Immunopharmacol.* 2, 285-307.

Stave, J.W., and Robertson, B.S. (1985). Hydrocortisone suppresses the chemiluminescent response of striped bass phagocytes. *Dev. Comp. Immunol.* 9, 77-84.

Thurvander, A. (1989) Cadmium exposure of rainbow trout (*Salmo gairdneri* Richardson): Effects on immune functions *J. Fish Biol.* 35, 31:197-208.

van Muiswinkel, W. B., Anderson, D. P., Lamers, C.H.J., Ebberts, E., van Loon, J.J.A., and Ijssel, J.P. (1985) Fish immunology and fish health. In "Fish Immunology" (M. J. Manning and M. F. Tatner, eds), pp.1-8. Academic Press, London.

2.2. 無脊椎動物

2.2.1.1. 軟体動物 (古田恵美子)

環境有害化学物質が軟体動物に与える影響について、Medline と ScienceDirect によって文献調査を行った。魚類以上の脊椎動物に比べて、軟体動物についての報告はかなり少

ないものの、食用とされる動物を主にいくつかの例が報告されている。

a-1) ダイオキシン類

1981 年に Anderson 等はヘキサクロロベンゼン(HCB)とペンタクロロフェノール(PCP)がハマグリ(1種(*Mercenaria mercenaria*))の細菌除去力を低下させることをすでに報告している(*Aquat. Toxicol.*, 1:187-195, 1981)。また、Williamson 等は汽水性カタツムリの1種(*Tegula funebris*)を水溶性 14C-PNP (p-nitrophenol)で 24 時間ラベルし、ラベル後 24 時間の放射活性を測定して、液の 89%の 14C-PNP が浄化され、残液の 96%が 14C-PNP のままであったという結果を得ている(*Aquat. Toxicol.*, 33:113-123, 1995)。

海産の貝類について polyaromatic hydrocarbon (PAH)が食能を低下させるという報告がいくつかある。アメリカ産カキの血球の異物認識能が PAH により低下する(Fisher & Tramplin, *Aquat. Sci.*, 45:1309-1315, 1988; Sami, et al., *Marine Biol.*, 113:247-252, 1992)。ムラサキガイでは血球の食能の低下と共に、ライソゾーム活性も低下する(Graundy, et al., *Aquat. Toxicol.*, 34:273-290, 1996; McCabe, et al., *Marine Environ. Res.*, 46:361, 1998)。さらに、Cajarville 等はムラサキガイ血球の食能活性が環境汚染のマーカーとなり得ると述べている(*Ecotoxi. Environ. Safety*, 35:253-260, 1996)。一方、PCB はウバガイの胚発生において阻害的に働くことが観察されている(Smith, et al., *Toxicol. Sci.*, 50: 54-63, 1999)。

a-2) 重金属

重金属汚染が海産貝類に及ぼす影響についてみると、水銀がカキのラテックス粒子食能阻害効果を示すという(Cheng & Sullivan, *Marine. Environ. Res.*, 14:305-315, 1984)。有機スズについてもカキとアサリ(*Tapes philippinarum*)で同様の結果が得られている(Fisher, et al., *Arch. Environ. Cont. Toxi.*, 19:354-360, 1990; Cima, et al., *Marine Pollu. Bull.*, 39:112-115, 1999)。

有機スズ化合物が巻貝類に“インボセックス”を引き起こす現象は“環境ホルモン”という言葉に世に広めた。多くの重金属や化合物の汚染が報告されている中で、トリブチルスズとトリフェニルスズのみが雌貝の雄化を引き起こすことが知られている。本邦ではイボニシとバイガイ等 38 種で“インボセックス”が報告されている（日本化学会編、ダイオキシンと環境ホルモン、東京化学同人、1998）。

b) 無脊椎動物

PAH のリセプターは、DNA 転写制御蛋白であり、発生、サーカディアンリズム、ホメオスタシスにおいて重要な役割を果たし、系統学的には脊椎動物に占くから存在していたことが知られている（Hohn, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:13743-13748, 1997）。しかしながら、125I-TCDD ラベル実験において、魚類以上の動物ではこのリセプターの存在が立証できたものの、尾索類と 9 種の無脊椎動物では、特異的な部位が見出されず、PAH リセプターを欠いているのではないかという（Hohn, et al., Arch. Biochem. Bioph., 310:218-228, 1994）。さらに、水棲動物について dioxin の危険度を測定したところ、無脊椎動物（4 種）は脊椎動物に比して dioxin に対する感受性が低いと述べている報告もある（Loonen, et al., Sci. Total Environ., 182:93-103, 1996）。

c) まとめ

以上の文献調査からみると、ほとんどの報告が軟体動物の中でも、海産の食用となる腹足類、それも二枚貝類に偏っており、これらの文献から、軟体動物全般について、環境有害化学物質がどのようにして免疫系を攪乱するかということを把握することはできない。頭足類や堀足類についての報告はきわめて少ない。また、陸棲軟体動物についてはほとんど報告が見られない。陸棲軟体動物は地表面を棲息場所とするだけに、環境有害化学物質に常に晒され続けていると考えられる。

現在我々は陸棲軟体動物の PAH レセプターの存在を検索中である。PAH や HCB による食生活の低下が報告されていることから、レセプターとの関連性を考慮して、免疫攪乱系を明らかにする必要がある。

参考文献

- 1) Anderson, R.S., Giam, C.S., Ray, L.E. and Tripp, M.R.: Aquat. Toxicol., 1:187-195, 1981.
- 2) Williamson, K.C., Shofer, S. L. : Aquat. Toxicol., 33:113-123, 1995.
- 3) Fisher, W.S. and Trampin, M.: Canad. J. Fish Aquat. Sci., 45:1309-1315, 1988.
- 4) Sami, S., Faisal, M. and Hugggett, R.J.: Marine Biol., 113:247-252, 1992.
- 5) Grundy, M.M., Moore, M.N. Howell, S.M. and Ratcliffe, N.A.: Aquat. Toxicol., 34:273-290, 1996.
- 6) McCabe, R.H., Moore, M.N. and Ratcliffe, N.A.: Marine Environ. Res., 46, 361, 1998.
- 7) Cajaville, M.P., Olabarrieta, I. And Marigomez, I: Ecotoxicol. Environ. Safety, 35:253-260, 1996.
- 8) Smith, C.R., Barker, L.E., Jensen-Eller, K. and Reinisch, C.L.: Toxicol. Sci., 50:54-63, 1999.
- 9) Cheng, T.C. and Sullivan, J.T.: Marine Environ. Res., 14:305-315, 1984.
- 10) Fisher, W.S., Wishkovsky, A. and Chua, F.L.E.: Arch. Environ. Cont. Toxicol., 19:354-360, 1990.
- 11) Cima, F., Marin, M.G., Matozzo, V., Ros, L.D. and Ballarin, L.: Marine Poll. Bull., 39:112-115, 1999.
- 12) 日本化学会編「ダイオキシンと環境ホルモン」東京化学同人出版
- 13) Hohn, M.E., Karchner, S.I., Shapiro, M.A. and Perera, S.A.: Proc. Natl. Acad. Sci., 94:13743-13748, 1997.
- 14) Hohn, M.E., Poland A. Glover E. and Stegeman J.: Arch. Biochem. Bioph., 310:218-228, 1994.
- 15) Loonen, H., van de Guchte, C. Parsons J.R.