

ダイオキシンのリスク評価における不確実性の検討に関する研究

分担研究者 食品薬品安全センター秦野研究所 今井 清

研究要旨

ダイオキシン類が動物間で大きな種差を生ずる要因について、体内動態、作用機序、生理的状态の寄与について、検討した。ラット、マウス、モルモット、サルなどで体内動態に著しい差が認められており、このことが四塩化ダイオキシン (TCDD) の毒性に著しい種族差を生む大きな要因即ちリスク評価の不確実性要因のひとつとなっている。今年度収集可能であった TCDD に関する 51 編の公表された論文の中から主として急性毒性、体内動態に関する成績を整理して、50% 致死量、作用機序、TCDD の吸収、分布、代謝、排泄などに関する実験動物相互あるいは人と実験動物の間の種差を比較し、リスク評価に際しての、不確実性の要因を明らかにするための検討を行った。TCDD の毒性発現は TCDD の体内分布とほぼ一致しており、移行率の高い組織ほど毒性も強く現れる傾向にある。ラットより TCDD に対する 50% 致死量が低いモルモットでは、正常肝においてもラットに比較して薬物代謝酵素活性が低く、TCDD 投与による薬物代謝酵素の誘導は認められていない。TCDD に感受性の高い幼若ラットあるいは雌ラットでは、感受性の低い雄ラットに比較して、肝臓における薬物代謝酵素活性は低く、さらに、雄の幼若ラットを用いてフェノバタールあるいはメチルコラントレンにより肝臓の薬物代謝酵素を誘導した後、TCDD を投与すると 50%致死量が上昇することが明らかにされている。このように薬物動態のパターンが毒性反応を質的あるいは量的に左右する大きな要因になっており、TCDD の場合においてもラット、マウス、モルモット、サルなどでその体内動態に著しい差が認められており、このことが TCDD の毒性に著しい種族差を生む大きな要因即ちリスク評価の不確実性の要因の 1 つとなっている。

A. 研究目的

化学物質のリスク評価においては、実験動物を用いて得られた試験成績をもとに人への外挿を行う場合に、実験動物相互あるいは人と実験動物の間の種差など様々な要因が介在するため、正確な外挿が困難な事例も少なくない。内分泌攪乱物質のリスク評価を行うための不確実性の要因を明らかにするための研究の一環として、内分泌攪乱物質の一つと考えられているダイオキシン (2,3,7,8,-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin 以下 TCDD) を例に取り、特に、今年度は TCDD の急性毒性に関する文献を中心に調査・検討を行った。

B. 研究方法

今年度収集可能であった TCDD に関する 51 編の公表された論文の中から主として急性毒性、体内動態に関する成績を整理して、50% 致死量、作用機序、TCDD の吸収、分布、代謝、排泄などに関する実験動物相互あるいは人と実験動物の間の種差を比較検討して、リスク評価に際しての、不確実性の要因を明らかにするための検討を行った。

C. 研究結果

C.1 TCDD の毒性発現と体内動態との関係

第1表に示すように、TCDDの50%致死量は動物種間できわめて大きな差がみられ、最も感受性の高いモルモットと最も感受性の低いハムスターでは5000倍以上の開きがあることが明らかにされている。一方、第2表～第4表に示す成績から、1) 血中に吸収されたTCDDは速やかに主として肝臓および脂肪組織に移行し、組織内に蓄積して体内からの消失(半減期)はきわめて緩徐であること、2) 生体内に吸収されたTCDDは肝で代謝を受けてより毒性の低い代謝物に変換すること、3) TCDDの分布、代謝、排泄には動物種間で著しい差が認められ、TCDDの毒性発現はTCDDの体内分布とほぼ一致しており、移行率の高い組織ほど毒性も強く現れる傾向にあると考えられる。すなわちTCDDに感受性の高い幼若ラットあるいは雌ラットでは、感受性の低い雄ラットに比較して、肝臓における薬物代謝酵素活性は低く、さらに、雄の幼若ラットを用いてフェノバタールあるいはメチルコラントレンにより肝臓の薬物代謝酵素を誘導した後、TCDDを投与すると50%致死量が上昇することが明らかにされている。また、ラットとモルモットを比較すると、ラットよりTCDDに対する50%致死量が低いモルモットでは、正常肝においてもラットに比較して薬物代謝酵素活性が低く、TCDD投与による薬物代謝酵素の誘導は認められていない。TCDDによる毒性変化として、各動物共通に著明な摂餌量の低下とそれに伴う体重減少、削瘦(wasting syndrome)、血糖値の低下(低血糖ショック)、胸腺および全身のリンパ系組織の著明な萎縮が認められているが、さらにTCDDの肝臓への移行率あるいは糞中への排泄率が非常に高いラットでは肝細胞壊死が、腎臓への移行率あるいは尿中の排泄率が高いサルでは尿路系障害が報告されている(第5表)。

C.2 ダイオキシン類のリスク評価における考え方の相違

現在、各国において動物実験成績を基に人の許容摂取量を推定しているが(第6表)、各国で定めた人の許容摂取量に大きな差が認められている。人の許容摂取量の算定にあたっては、日本、カナダ、ヨーロッパ、米国いずれもKochiba et al, Toth et alあるいはNTPが報告したラット、マウスを用いた慢性毒性試験あ

るいは発癌性試験などが基本となっているが、発癌性試験結果に対する解釈の違いが、許容摂取量にこのような差を生んだ大きな要因の1つと考えられる。すなわち、米国では、TCDDの発癌性試験の結果からTCDDは発癌イニシエーターであり「閾値は存在しない」との立場から、 10^{-6} の危険率で実質安全量(VSD)を算定し人の許容摂取量とした。一方、日本、カナダ、ヨーロッパでは、TCDDの変異原性はないというこれまでの成績から、TCDDは発癌イニシエーターではないと判断して、毒性試験成績から無毒性量と考えられる1 ng/kg/dayを基準に安全係数を100~1000として一日耐容摂取量(TDI)を算出し人の許容摂取量とした。つまり、化学物質の作用機序に対する解釈の相違が不確実性の要因の1つになった例と考えられる。

D. 考察

前述のように薬物動態のパターンが毒性反応を質的あるいは量的に左右する大きな要因になっており、TCDDの場合においてもラット、マウス、モルモット、サルなどでその体内動態に著しい差が認められており、このことがTCDDの毒性に著しい種族差を生む大きな要因即ちリスク評価の不確実性の要因の1つとなっていることは明らかである。また今回の調査から、TCDDの急性毒性においても毒性のプロファイルには大きな種族差が認められているが、これらの種族差の原因の1つとしてTCDDの体内動態の差が大きく関与していることが明確にされた。

今回は、TCDDの一般毒性とくに急性毒性試験成績に関する文献調査から、リスク評価における不確実性の要因を検討したが、第7表に示すように最近の報告では、TCDDの毒性として発癌性のみならず内分泌攪乱作用、免疫機能攪乱作用による毒性が発現する可能性が指摘されており、これらの毒性は、胎児あるいは新生児に対してより強く現れる可能性が示唆されていることから、今後さらに胎児あるいは新生児を含め内分泌攪乱作用、免疫機能攪乱作用など現時点では充分な解析がなされていない毒性の実態およびその作用機序を解明し、標的細胞におけるレセプター特にAhレセプターなどの生理的状態の種差などの情報を収集・分析することによりTCDDのリスク評価の不確実性の要因が

さらに明らかとなり、リスク評価がより確実になるものと思われる。

以上のような点を考慮すると、今後、化学物質のリスク評価に際しては、動物実験の各種毒性試験成績の用量作用反応から算出した VSD あるいは TDI などの量的な判断に加えて、その化学物質の作用機序、体内動態、生理的状态などの種差を考慮に入れたリスク評価の方策を新たに確立して行く必要があると思われる。