

分担研究報告書

「ダイオキシンによる人と動物への生殖・発生毒性における不確実性の解析」

分担研究者	関澤 純	国立医薬品食品衛生研究所
(研究協力者)	大屋幸江	同上
	今井 清	食品薬品安全センター秦野研究所

研究要旨

- (1) ダイオキシンによる人へのリスクを評価するためには不確実な要因がさまざまある。事故により高濃度曝露された集団で見られた出生児の性比の偏りについて、性比の偏りが起る確率と両親の血中ダイオキシン濃度との関係についてデータを基に、いくつかの仮定を導入して統計的な解析を行った。
- (2) わが国でダイオキシンの耐容一日摂取量を評価する際にクリティカルな影響と考えられた動物試験データのうち、ダイオキシンを投与して生まれた雌ラットの生殖器に形態異常が出現する確率と投与量の関係についても、同様な解析を行った。
- (3) The 19th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs - DIOXIN '99 (September 12-17, 1999, Venice)と、日本内分泌攪乱化学物質学会第2回研究発表会 (12月 9-10 日, 神戸)の発表要旨を添付する。

A 研究目的

関心を呼び膨大な知見があるダイオキシンについて、人および動物における生殖・発達影響リスクの不確実性分析を行う。

ような事象が起りうる確率と両親の血中ダイオキシン濃度との関係について、米国環境保護庁(EPA)が開発したBenchmark Dose 推計ソフト(BMDS)を用い統計的な解析を行った。

B 研究方法

(1) 1976年イタリアのセベソで事故により高濃度曝露された集団の間で見られた出生児の性比の偏り¹⁾について、その

(2) ダイオキシンを投与して生まれた雌ラットの生殖器において Vaginal thread が消失しない事象が起る確率についても、同様な解析を行った。

C 研究結果

(1) 人に生じた影響でダイオキシン曝露と関連する可能性が高い事象で、曝露レベルが知られている例として、曝露した両親から生まれた子の性比の偏りを取りあげた。

イタリアのセブンで 1976 年におきたダイオキシンの大量放出事故後約 8 年間に生まれた 17 人の子供のうち、両親の血清脂肪中 TCDD (Tetrachloro dibenzo-p-dioxin) の濃度が 100 ppt 以上の場合 12 人がすべて女兒であった。

このデータに log logistic model を適用しある濃度以上の TCDD に曝露した場合に女兒ばかり生まれるように切り替わるような事象について、血清脂肪当たりの 10% 発現確率のベンチマークドーズ (このような事象が 10% の確率で起ってしまう指標濃度) を推計すると約 60 ppt となった(表1)。

出生児が女兒ばかりであった 9 人の母親 (12 人の女兒が出生) のうち血漿中の TCDD 濃度が最低の濃度 (126 ppt) の母親から生まれた子供が、偶然に女兒であった可能性が無視できないので、この女兒が男児であったと仮定すると 10% 発現確率のベンチマークドーズは 121 ppt となった。

これらの値は最近のドイツ、米国、ベトナム、日本の成人の平均的な血清中ダイオキシン類濃度 (TEQ: 毒性等量)¹⁻⁵⁾ が 20 から 40 ppt であること(表2)と比べると、やや高いものであった。

(2) わが国でダイオキシンの耐容摂取量を 4 pg/kg bw/日と評価⁶⁾した際に、ひとつのクリティカルな事象と考えられた雌ラット生殖器の形態異常 (Vaginal thread が消失しない)⁷⁾ について同様な検討を行った。すなわち、妊娠 8 日目のラットに TCDD (2,3,7,8-tetrachloro dibenzo-p-dioxin) を単回投与した時に観察された形態異常 (Vaginal thread が消失しない) について 10% 発現確率のベンチマークドーズを投与量から血中脂肪当たりの濃度を推計すると、309 ppt という値が得られた(表 3)。

D 考察

(1) ダイオキシン類のリスク評価における不確実性としては、メカニズムに関連した不確実性の要因が大きい。たとえば CYP 酵素の誘導は補償的な反応であり、ダイオキシン類の毒性影響のいくつかは CYP 酵素の誘導とは直接関係しない可能性がある。したがって CYP 酵素の誘導活性を有力な指標として決められている毒性等価指数 (TEF) は、ダイオキシン類の毒性を評価する上で適切ではないかも知れない。人および動物におけるもっともクリティカルな影響と確認された生殖・発生影響のダイオキシンによる発症の生物学的なメカニズムは良く知られていない。

(2) 人におけるダイオキシン曝露は慢性的なものが中心だが、生殖・発生影響については、曝露のクリティカルなウィンドウ (臨界期) が想定される。人においてもいくつかの影響を及ぼしたことが判明し

ている例は、事故による比較的短期間の高濃度曝露によるものである。曝露の期間について、評価の根底に不確実性が残っている。

(3) ダイオキシンの耐容一日摂取量を評価する上で重要な知見として扱われた生殖・発生影響データは単回投与によるものであった。動物試験から人に外挿する際には、人と動物における影響の共通性と違いを明確にしておかねばならない。たとえばダイオキシンはある種に対してはたいへん強い急性毒性を示すが、ほかの種(おそらく人も含まれる)に対してはそれまで強い急性毒性を示さない。催奇形性、生殖・発生影響、免疫毒性、知能・学習障害などが、人や動物において観察されているが、それらが検出される用量にはどれだけの違いがあるのか感受性の差を明確にする必要がある。

(4) ダイオキシンによるリスクについては、いくつかの新しい手法をとりいれた耐容摂取量の評価がなされたが、その後さまざまな重要な新しい知見が輩出している。またダイオキシン類としてPCBなどが一括して扱われたが、毒性影響のあり方や影響等量の評価にも問題が多くあり検討が必要となっている。

E 結論

(1) 事故により高濃度曝露された集団で見られた出生児の性比の偏りについて、性比の偏りが起る確率と両親の血中ダイオキシン濃度との関係についてデータを基にいくつかの仮定を導入して統計的

な解析を行った。

log logistic model を適用し女兒のみ生まれるようになってしまうように変化することが 10%の確率で発現するベンチマークドーズ(血漿中脂肪当たりの TCDD 濃度)を推計すると約 60 ppt となる。女兒のみ生まれた 9 人の母親(12 人の女兒を出産)のうち血漿中の TCDD 濃度が最低の濃度(126 ppt)の母親から生まれた子供が男であったと仮定すると、10%発現確率のベンチマークドーズは 121 ppt となった。

(2) これらの値は最近のドイツ、米国、日本の成人の平均的な血清中ダイオキシン類濃度(TEQ:毒性等量)20 から 40 ppt と比べると、やや高いものであった。

(3) ダイオキシン投与により雌ラットの生殖器に形態異常が出現する確率と投与量の関係についても、同様な解析を行った。

ダイオキシンの人における影響のあり方と、曝露の分布、影響の感受性の種差・個体差を考慮した不確実性解析をさらに進める。

引用文献

- 1) Mocarelli P, Brambilia P, Gerthoux PM, Patterson DG Jr, Needham LL (1996) Change in sex ratio with exposure to dioxin, Lancet 348, 409
- 2) Papke O (1998) PCDD/PCD: Human background data for Germany, a 10-year experience, Environmental Health Perspectives, 106, Suppl 2,

- 3) Schechter A, Furst P, Furst C, Papke O, Ball M, Ryan JJ, Cau HD, Dai LC, Quynh HT, Cuong HQ, Phuong NTN, Phiet PH, Beim A, Constable J, Startin J, Samedy M, Seng YK (1994) Environmental Health Perspectives, 102, Suppl 1, 159-171
- 4) Schechter A, Startin J, Wright C, Papke O, Ball M, Lis A (1996) Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in human placental and fetal tissues from the U.S. and in placentas from Yu-Cheng exposed mothers, Chemosphere, 32 551-557
- 5) Watanabe S, Kitamura K, Nagahashi M, Waechter G, Takada T (1999) Health effects of chronic exposure of municipal incinerator workers to PCDD, PCDF and Co-PCB, The 19th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs -DIOXIN '99, September 12-17, 1999, Venice
- 6) Masuda Y (1999) Fate of exposed PCDFs and PCBs in patients with Yusho PCB poisoning, The 19th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs - DIOXIN '99, September 12-17, 1999, Venice
- 7) Gray LE Jr, Wolf C, Mann P, Ostby JS (1997) In utero exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters reproductive development of female Long

Evans hooded rat offspring, Toxicol. Appl. Pharmacol, 146, 237-244

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Sekizawa J, Imai K, Ohya Y (1999) Uncertainty analysis of dioxin toxicity – its implication to human risk assessment, The 19th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs- DIOXIN '99, September 12-17, 1999, Venice
- 2) Sekizawa J (1999) Benchmark dose estimation for reproductive and developmental effects of dioxins, 日本内分泌攪乱化学物質学会第2回研究発表会要旨集, 12月 9-10 日, 神戸
- 3) 関澤 純(1999)内分泌攪乱化学物質のリスク評価における総合的なリスク評価のアプローチ, 日本リスク研究会第 12 回研究発表会講演論文集、200-207

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. 実用新案登録 なし