

Table 1 Effects of In Utero and Lactational TCDD Exposure on Indices of Androgenic Status

Index	Lowest Effective Maternal Dose ^a	Maximum Effect ^b
Anogenital distance	0.16 (Days 1 and 4)	21% decrease (Day 1)
Time to testis descent	0.16	1.7 day delay
Plasma testosterone concentration	n.s. ^c	69% decrease (Day 32)
Plasma 5 α -dihydrotestosterone concentration	n.s	59% decrease (Day 49)
Plasma luteinizing hormone Concentration	1.0	95% decrease (Day 32)
Seminal vesicle weight	0.6 (Days 32 and 63)	56% decrease (Day 49)
Ventral prostate weight	0.064 (Days 32)	60% Decrease (Day 32)

^a (μ g TCDD/kg) The lowest dose of TCDD (given on Day 15 of gestation) that caused a significant ($p < 0.05$) effect in the male offspring and the day or days at which this dose caused such an effect are shown.

^b The magnitude of the greatest change seen in response to maternal dosing with 1.0 μ g TCDD/kg and the day at which this effect was seen are shown.

^c n.s. indicates "not statistically significant" between 32 and 120 days after birth.

Table II Effects of In Utero and Lactational TCDD Exposure on Indices of Spermatogenesis and Reproductive Capability

Index	Lowest Effective Maternal Dose ^a	Maximum Effect ^b
Testis weight	0.40 (Day 32)	17% decrease (Day 32)
Epididymis weight	0.064 (Days 49 and 120)	35% decrease (Day 32)
Caudal epididymis weight	0.064 (Days 63 and 120)	53% decrease (Day 63)
Sperm per cauda epididymis	0.064 (Days 63 and 120)	75% decrease (Day 63)
Daily sperm production rate	0.064 (Days 49 and 120)	43% decrease (Day 49)
Seminiferous tubule diameter	0.064 (Days 32,49,120)	15% decrease (Day 32)
Leptotene spermatocyte:	n.s. ^c	no dose-related effect
Sperm mortality:	n.s.	no dose-related effect
percentage abnormal sperm		
Fertility	n.s.	22% decrease (Day 70)
Gestation index; litter size;	n.s.	no dose-related effect
live birth index; pup survival		

^a (μ g TCDD/kg) The lowest dose of TCDD (given on Day 15 of gestation) that caused a significant ($p < 0.05$) effect in the male offspring and the day or days at which this dose caused such an effect are shown.

^b The magnitude of the greatest change seen in response to maternal dosing with 1.0 μ g TCDD/kg and the day at which this effect was seen are shown.

^c n.s. indicates "not statistically significant"

Table III Effects of In Utero and Lactational TCDD Exposure on Indices of Sexual Behavior and on the Regulation of LH Secretion in Adulthood

Index	Lowest Effective Maternal Dose ^a	Maximum Effect ^b
Masculine Sexual Behavior		
Mount latency	0.16	1200% increase
Intromission latency	0.064	1100% increase
Ejaculation latency	0.16	97% increase
Number of mounts	0.064	130% increase
Number of intromissions	1.0	38% increase
Copulatory rate (mounts + intromission/min)	0.064	43% decrease
Postejaculatory interval	0.40	35% increase
percentage abnormal sperm		
Female Sexual Behavior		
Lordosis quotient ^c	0.16	200% increase
Lordosis intensity score	0.40	50% increase
Regulation of LH secretion		
Progesterone-induced LH surge	0.40	460% increase ^f

^a (μ g TCDD/kg) The lowest dose of TCDD (given on Day 15 of gestation) that caused a significant ($p < 0.05$) effect in the male offspring is shown.

^b The magnitude of the greatest change seen in response to maternal dosing with 1.0μ g TCDD/kg is shown (average of three trials for masculine behavior and two for feminine).

^c Measured when the rats were approximately 60, 75 and 115 das of age.

^d Feminine sexual behavior was measured following castration, estrogen priming, and progesterone administration. The rats were 170-185 days old.

^e Number of times lordosis was displayed in response to a mount, divided by the number of times each rat was mounted, time 100.

^f A percentage increase in this response cannot be calculated because control males do not respond to progesterone. This figure was calculated by comparing peak plasma concentrations in control males at the same time.

参考文献

Berg, M.V. Heeremans, C., Veenhoven, E. and Olie, K. Transfer of Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins and Dibenzofrans to Fetal and Neonate Rats, *Fundmental & Appl.Toxicol.*, 9, 635-644 (1987)

Table 1 Absolute Tissue Retention and Concentrations of PCDDs and PCDFs in the Dams (n=4) and Fetus after Multiple-Dose Administration during Pregnancy

	Liver-dam			Whole fetus		Adipose tissue Concentration- dams(ppb)
	Dose (ng)	Retention (% total Dose)	Concentration (ppb)	Retention (% total dose)	Concentration (ppb)	
2,3,7,8-TCDD	131	36.69 ± 2.53 ^a	3.62 ± 0.18	0.13±0.02	12 ± 2	0.98 ± 0.31
2,3,7,8-TCDF	208	1.59 ± 0.30	0.25 ± 0.03	— ^b	—	—
1,2,3,7,8-PnCDD	718	58.72 ± 5.24	32.21 ± 5.89	0.06±0.013	32 ± 2	2.31 ± 0.54
1,2,3,7,8-PnCDF	775	4.16 ± 0.85	2.43 ± 0.45	—	—	—
2,3,4,6,7-PnCDF	1501	1.88 ± 0.97	2.09 ± 0.98	0.01(n=1)	15(n=1)	1.03 ± 0.57
2,3,4,7,8-PnCDF	824	65.29 ± 4.82	41.02 ± 6.66	0.03±0.01	19 ± 5	1.20 ± 0.38
1,2,3,4,7,8-HxCDD	987	65.93 ±12.05	49.46 ±11.14	0.03(n=2)	22(n=2)	1.72 ± 0.80
1,2,3,6,7,8-HxCDD	1296	68.08 ±11.43	66.98 ±13.60	0.03(n=2)	26(n=2)	2.05 ± 0.45
1,2,3,7,8,9-HxCDD	1030	59.89 ±16.51	47.27 ±16.12	0.02 ± 0.01	18 ± 6	1.82 ± 0.59
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1309	51.63 ±13.83	51.74 ±17.30	0.02 ± 0.01	17 ± 6	1.97 ± 0.71
1,2,3,4,7,8-HxCDF	4124					
+1,2,3,6,7,8-HxCDF	2042	39.21 ±13.82	187.60 ±77.57	— ^c	—	6.06 ± 2.53
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	8117	28.34 ± 7.21	176.76 ±54.09	—	—	8.20 ± 2.53
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	6236	32.32 ±11.87	156.71 ±68.48	—	—	9.76 ± 2.53
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	468	36.37 ±16.83	13.09 ± 6.66	—	—	0.68(n=2)
OCDD	9490	6.98 ± 2.12	51.24 ±20.25	—	—	1.80 ± 0.39
OCDF	2022	7.35 ± 1.05	9.10 ± 2.07	—	—	0.33 ± 0.16

^a SD. ^b Not detectable. ^c Not analyzed due to mass interference.

Table 2 Absolute Tissue Retention and Concentrations of PCDDs and PCDFs in the Dams (n=4) and Offspring after Multiple-Dose Administration during Lactation

	Liver-dam			Liver-Offspring			Adipose tissue Concentration- dams(ppb)
	Dose (ng)	Retention (% total Dose)	Concentration (ppb)	Retention (% total dose)	Concentration (ppb)		
2,3,7,8-TCDD	191	38.46 ± 9.61 ^a	3.97 ± 1.08	6.34 ± 0.02	1.69 ± 0.43	0.66 ± 0.24	
2,3,7,8-TCDF	310	3.59 ± 1.48	0.60 ± 0.25	0.14 ± 0.07	0.06 ± 0.11	— ^b	
1,2,3,7,8-PnCDD	1222	53.91 ± 13.86	35.66 ± 10.16	5.78 ± 1.87	9.91 ± 2.99	1.49 ± 0.73	
1,2,3,7,8-PnCDF	1255	5.82 ± 2.28	3.97 ± 1.68	0.73 ± 0.32	1.25 ± 0.23	—	
2,3,4,6,7-PnCDF	2348	2.44 ± 1.06	3.12 ± 1.46	0.41 ± 0.17	1.30 ± 0.24	0.41 ± 0.15	
2,3,4,7,8-PnCDF	1265	78.33 ± 21.80	53.74 ± 16.66	3.51 ± 0.95	6.24 ± 1.03	0.57 ± 0.20	
1,2,3,4,7,8-HxCDD	1091	80.20 ± 19.56	47.34 ± 12.77	8.12 ± 2.40	12.36 ± 1.80	0.74 ± 0.29	
1,2,3,6,7,8-HxCDD	2098	59.65 ± 16.23	67.82 ± 20.31	5.26 ± 1.53	15.43 ± 2.44	0.87 ± 0.34	
1,2,3,7,8,9-HxCDD	1285	70.64 ± 17.41	49.15 ± 13.35	6.82 ± 1.71	12.28 ± 1.48	0.59 ± 0.24	
2,3,4,6,7,8-HxCDF	2034	52.38 ± 14.34	57.70 ± 17.14	3.87 ± 1.08	10.95 ± 1.09	0.52 ± 0.18	
1,2,3,4,7,8-HxCDF	3199			3.08 ± 0.64	14.98 ± 6.45		
+1,2,3,6,7,8-HxCDF	1653	37.62 ± 11.62	99.51 ± 36.76	6.21 ± 1.29	15.68 ± 6.87	16.54 ± 7.83	
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	4273	27.87 ± 14.79	62.58 ± 31.42	3.68 ± 0.64	24.18 ± 11.04	6.34 ± 0.92	
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	6518	23.88 ± 7.52	84.91 ± 32.21	3.01 ± 0.73	27.99 ± 10.56	7.88 ± 1.85	
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	447	30.32 ± 8.17	7.39 ± 2.49	3.49 ± 0.44	2.30 ± 0.68	—	
OCDD	8527	7.97 ± 2.48	37.10 ± 13.97	0.71 ± 0.21	8.32 ± 1.04	0.98 ± 0.19	
OCDF	1731	6.54 ± 1.19	6.15 ± 1.43	0.68 ± 0.19	1.64 ± 0.28	0.30 ± 0.12	

^a SD. ^b Not detectable.

(5)分担 江馬 眞

論文名

Mylchreest, E., Sar, M., Cattley, R. C. and Foster, P. M. D. (1999) Disruption of androgen-regulated reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 156, 81-95.

方法

SD ラットの妊娠 12-21 日 (精子発見日 = 妊娠 0 日) に 100, 250 or 500 mg/kg/day の DBP (10 rats/group)、または、100 mg/kg/day の flutamide (FLU) (5 rats/group) を強制経口投与した。

分娩日を生後 1 日として、1 日に肛門生殖突起間距離 (AGD) を測定し、14 日に胸部乳頭の保持を調べた。生後 21 日に離乳し、個体識別してオス児 3-4 匹で飼育し、生後 38 日から包皮分離を調べた。オスは生後 100-105 日、メスは生後 25-30 日にと殺した。

結果

DBP の母体及び生殖に対する影響はみられなかった。FLU 投与群で母体体重増加抑制がみられたが、生殖への影響はみられなかった。DBP 250 及び 500 mg/kg/day でオス児の AGD がそれぞれ 9% 及び 24% 短縮した。FLU 投与群では AGD による雌雄の判別が不可能な程度にオス児の AGD が短縮した。胸部乳頭の保持の頻度は DBP 投与で投与量依存的に増加した、FLU 投与では 100% となった。包皮分離は DBP 投与群で遅延し、100 mg/kg/day 群で 2 日遅れた。これは 100 mg/kg/day で認められた唯一の影響であった。

尿道下裂を有する児の頻度は DBP 500

mg/kg/day で 40%、FLU で 100% であった。前立腺無形成の児の頻度は FLU 投与で 100%、DBP では 500 mg/kg/day でも頻度が低かった。精巣上体欠如及び発育不全の児の頻度は DBP 投与で多くみられ、250 mg/kg/day で 10%、500 mg/kg/day で 50% であった。FLU 投与では精巣上体及び輸精管欠如の児は 100% であった。精囊無形成が FLU 投与で 3 例観察されたが、DBP 投与では認められなかった。精囊重量は FLU 投与で著しく低下し、DBP 500 mg/kg/day で低下した。DBP 投与による潜伏精巣の頻度は低かったが、FLU 投与では高かった。精巣重量は DBP 500 mg/kg/day で 15%、FLU で 50% 低下した。輸精管上皮が DBP 及び FLU 投与で組織学的に最も影響が大きかった。

不確実要因に関する考察

本実験では DBP の NOAEL を設定できなかった。包皮分離が 2 日遅れたことから LOAEL を 100 mg/kg/day としている。包皮分離は 100 mg/kg/day で認められた唯一の影響であった。包皮分離の遅延はオス児の性成熟遅延を意味すると考えられるが、2 日程度の遅れの毒性学的意義については不明確である。DBP によるより明確な影響であるオス児の生殖器官の奇形及び精巣の病理学的変化が 500 mg/kg/day で有意に発現していることを根拠とすれば、NOAEL は 250 mg/kg/day になると考えられる。

本実験は DBP 投与群では 1 群当たり 10 匹の妊娠ラットを用いて行われたものであり、本論文の著者も述べているように、NOAEL や LOAEL の設定にはより多くの動物を用い、より広い投与量域での実験が必要である。

ラットの妊娠初期の妊娠 0-8 日に DBP を経口投与したときには 750 mg/kg/day 以上

で早期の胚致死作用が発現し (Ema et al., 2000)、DBP をラット胎児の器官形成期である妊娠 7-15 日に経口投与したときには、着床後胚致死作用は 630 mg/kg/day 以上で、催奇形作用は 750 mg/kg/day で発現する (Ema et al., 1992) ことが報告されている。本論文ではこれらよりも低投与量の DBP をラットの妊娠後半の妊娠 12-21 日に投与したときにオス児の生殖器官における変化が惹起されることが示された。オス児の生殖器官が他の器官よりも低投与量のフタル酸エステル類によって影響を受けることは、DBP をラットの妊娠 11-21 日 (Ema et al., 1998) または妊娠 15-17 日 (Ema et al., 2000) に投与したとき、ラットの妊娠 3 日から妊娠中及び授乳中に DBP (Mylchreest et al., 1998) または di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) (Peterson et al., 1999) を投与したときにも観察されている。DBP を妊娠ラットに投与したときには胚致死や児体重低下が惹起されることが知られており、妊娠後半の動物を用いた実験では児の発育に対する影響が現れることが予想される。本実験においても有意差は認められていないが、DBP 投与群で児体重の低下傾向が観察されている。児の発育遅延は AGD、性成熟に影響を及ぼす原因となり得ることから、DBP の投与期間を短くして児の発育に対する影響をできるだけ軽減した条件で実験を行う必要がある。また、毒性指標を児体重で補正することも必要かも知れない。

本論文は、化学物質を妊娠後半のラットに投与したときのオス児の生殖器官に対する悪影響が鋭敏な毒性指標になりうることを示唆している。これらの影響を検出するためには、母体毒性や児の発育に対する悪影響等の随伴する毒性影響をできるだけ排除した条件下における実験が必要とされる。