

臭素化難燃剤tetrabromobisphenol Aの周産期暴露が発達期免疫系に及ぼす影響について

中村亮介[#], 蜂須賀暁子, 佐藤雄嗣, 中村里香, 渋谷 淳*, 澤田純一, 手島玲子

Effect of perinatal exposure to the flame-retardant tetrabromobisphenol A on the developing immune system of rats

Ryosuke Nakamura[#], Akiko Hachisuka, Yuji Sato, Rika Nakamura, Makoto Shibutani*, Jun-ichi Sawada, and Reiko Teshima

Tetrabromobisphenol A (TBBPA) is very popular flame retardant, that is often used as an industrial laminate for printed circuit boards. TBBPA is widely detected in the environment and is known to be transferred from dams to fetuses and offspring through the placenta and milk, respectively. Recent studies have also shown that TBBPA might modulate the thyroid hormone axis; however, the relation between the perinatal exposure of dams to TBBPA and the developing immune system of offspring has not yet been investigated. Here, we exposed maternal rats to TBBPA (0, 100, 1000, and 10000 ppm) in their diet beginning on gestational day 10. The exposure of the offspring was ceased by weaning at postnatal week (PNW) 3, and the subpopulational changes in the immune cells of the offspring were analyzed by flowcytometry at PNW3 and PNW11. The T3 hormone levels of the offspring were slightly decreased from 1.31 ng/ml to 1.13 ng/ml when their mother was exposed to 100 ppm TBBPA. We found that perinatal exposure to a high-dose (> 1000 ppm) of TBBPA caused a decrease in T cells and increases in regulatory T cells and NK cells in the spleens of the offspring at PNW11. We also found that increases in T cells and Treg cells in the peripheral blood at PNW11. However, body weight, immune-related organ weight, and the production of an antibody against KLH was not affected by exposure to TBBPA.

Keywords: brominated flame retardant, tetrabromobisphenol A, developing immune system, T cell subpopulation, thyroid hormone

1. 緒言

難燃剤は、プラスチックや繊維などの高分子有機材料を難燃化するために用いられ、ハロゲン系、リン系、無機系などがあるが、特に臭素化難燃剤が多く用いられている。臭素化難燃剤の一つであるtetrabromobisphenol A (TBBPA; CAS# 79-94-7, 分子量543.9, 無色結晶, 難溶性)は、国内で年間3万トン以上が使用されている工業的に非常に有用な化合物である。その多くはプリント基板等に使用されるエポキシ樹脂の難燃化のために用いられているが、樹脂の重合反応の際、単量体TBBPAと

しての性質はほとんど失われていると考えられている¹⁾。しかし一部は未反応のまま樹脂中に残留し、プリント基板1 gあたり少なくとも4 μg以上の遊離TBBPAが検出されたという事例が報告されている²⁾。また、一部のTBBPAはABS樹脂などの添加剤として用いられており、この場合は他の物質と共有結合するわけではないため、単量体の形で樹脂外部に漏出する可能性も考えられる¹⁾。実際に環境中で測定された例としては、スウェーデンのプラスチック工場の下流河川で河川底質の乾燥重量1 gあたり270 ngのTBBPAが検出されている²⁾。また、人への暴露としては、病院の情報部に勤めるコンピューター技師の血清中から、脂質重量1 gあたり最大で3.4 pmolのTBBPAが検出された報告がある³⁾。

TBBPAのラットにおける半数致死量は体重1 kgあたり5 g以上と報告されており、哺乳動物への急性毒性は決して強くはない¹⁾。しかし、その難分解性と水棲動物

To whom correspondance should be addressed:

Ryosuke Nakamura; 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501 Japan

Tel: +81-3-3700-9437, Fax: +81-3-3707-6950

E-mail: ryosnak@nihs.go.jp

への潜在的な急性毒性を理由に、平成18年に、TBBPAは化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）における第三種監視化学物質に指定された。

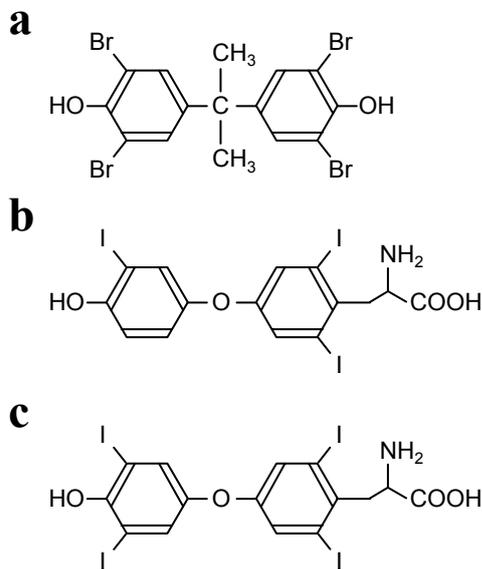


Fig. 1 Structure of TBBPA

a, TBBPA (CAS#79-94-7), b, triiodothyronine (thyroid hormone T3), c, thyroxine (thyroid hormone T4)

TBBPAの構造式をFig. 1aに示すが、この構造は甲状腺ホルモンであるトリヨードサイロニン（T3; Fig.1b）およびチロキシニン（T4; Fig. 1c）と似ていることが以前より指摘されており、実際、TBBPAはT3の甲状腺ホルモン受容体への結合を1~100 μ Mで競合的に阻害し⁴⁾、また、さらに低濃度（IC50=7.7nM）で、血漿中の甲状腺ホルモン結合タンパク質であるトランスサイレチンへのT4の結合を阻害することが報告されている⁵⁾。また近年、TBBPAがヒト甲状腺由来培養細胞株Cal-62細胞に作用し、MAPキナーゼの活性化を誘導することも示された⁶⁾。これらの結果は、TBBPAが甲状腺機能に何らかの影響を及ぼしうることを示唆している。なお、TBBPAの骨格であるビスフェノールAについてはエストロゲン類似作用が示唆されているが、その臭素付加体であるTBBPAの同作用は非常に弱く、ルシフェラーゼレポーターアッセイで検出限界以下であるとの報告がある⁷⁾。

一方、最近、周産期マウスにおけるTBBPAの体内分布が調べられた⁸⁾。藤谷らによると、妊娠母マウスにTBBPAを経餌摂取させると、着床10日（GD10）の胎児中、および生後10日（PND10）の仔マウスの胃内容物から遊離TBBPAが検出された。また、PND10の仔マウス肝臓からはTBBPAの抱合体が検出されている。これらの結果は、母胎が経餌摂取したTBBPAが、経胎盤および経授乳的に胎児および仔に移行しうることを明確に

示している。

甲状腺ホルモンと免疫系との間には相互に非常に密接な関係があることはよく知られている⁹⁾。個体の発達期は多くの生体恒常性システムの構築に可逆的・不可逆的な影響を及ぼしやすい時期であるため、周産期にある母動物をメチマゾールやプロピルチオウラシルなどの抗甲状腺剤に暴露させると、仔動物の免疫系に様々な影響が現れる¹⁰⁾。しかし、発達期免疫系へのTBBPA暴露が及ぼす影響については、これまで十分に調べられてこなかった。そこで本研究では、妊娠母ラットにGD10から出産後3週（PNW3）までTBBPAを混餌投与した際の、暴露終了直後および暴露を停止して成熟後（PNW11）における仔ラット免疫系に起こる変化を解析した。

2. 実験方法

2. 1. 試薬および動物

TBBPA（カタログ番号T0032）は東京化成工業より購入した。Keyhole limpet hemocyanin（KLH; 374805）はCalbiochem社より、アルミニウム塩アジュバント（Alum; LG-6000）はLSL社より購入した。次の蛍光標識抗体はBecton Dickinson社より購入した。FITC標識抗ラットCD3抗体（クローン名1F4; カタログ番号557354）、PE-Cy5標識抗ラットCD4抗体（OX-35; 554839）、PE標識抗ラットCD8a抗体（OX-8; 559976）、PE標識抗ラットCD25抗体（OX-39; 554866）、PE-Cy5標識抗ラットCD45RA抗体（OX-33; 557015）、PE標識抗ラットCD71抗体（OX-26; 554891）、FITC標識抗ラットNKR1A抗体（10/78; 555008）。また、妊娠SD:IGSラット（SPF）は日本チャールス・リバー（株）より購入した。

2. 2. TBBPAの暴露方法

SD:IGSラットは、照明12時間、温度24 \pm 1 $^{\circ}$ C、湿度55 \pm 5%に保たれたバリアシステムの飼育室で飼育した。妊娠SD:IGSラットにGD3からphytoestrogenを含まないダイズ除去食（西川食; オリエンタル酵母工業株式会社）を与え、GD10よりTBBPA（0, 100, 1000, 10000 ppm）を含む西川食をNW3まで自由摂取させた。なお、10000 ppmは、母動物の甲状腺機能に影響が出はじめる用量であることを予試験により確認している（未発表）。仔ラットはPNW3まで母動物の授乳により飼育し、離乳後はTBBPAを含まない通常飼料によりPNW11まで飼育した。PNW3およびPNW11に、雄仔ラットをエーテル深麻酔下で採血するとともに脱血致死させた^{10,11)}。

2. 3. フローサイトメトリー

フローサイトメトリーによる解析法は過去の論文で詳述した^{9, 10)}。すなわち、雄仔ラットの胸腺及び脾臓を摘

出し、重量を測定後2分割し、うち一方を直径70 μm (Falcon 352350) および40 μm (Falcon 352340) のフィルターを用いて組織内の細胞を分散させ、細胞数を血球計算盤により計数した。末梢血細胞については、定法通り赤血球を溶血させ、残った白血球を測定に用いた。細胞は2%の非働化FCSを添加したPBSにより洗浄し、次の細胞表面抗原の発現をFACSCalibur (Becton Dickinson) により計測した^{9,10}。CD3 (T細胞), CD45RA (B細胞), CD3/CD4 (CD4⁺ T細胞), CD3/CD8a (CD8a⁺ T細胞), CD4/CD8a (ダブルポジティブ; DP細胞), CD4/CD25 (制御性T細胞; Treg), CD71 (トランスフェリン受容体; 代謝活動の活発な細胞), NKRP1A (ナチュラルキラー細胞受容体; NK細胞)。

2.4. 抗体価測定

既報に従い、雌仔ラットに25 μg のKLHを1 mgのAlumとともに暴露終了直後から10日おきに2回腹腔内投与し、PND40における末梢血中抗KLH抗体価をELISA法により測定した¹¹。なお、胸腺および脾臓重量などマクロ的な免疫学的パラメータへの検体暴露の影響に、性差による違いは認められない (未発表)。

2.5. その他の測定

胸腺及び脾臓については、フローサイトメトリー解析で用いた残り一片のホルマリン固定標本を用い、包埋組織切片のヘマトキシリン・エオジン染色による組織病理学的解析も行った¹¹。また、雄仔ラットの血清を採取し、血液生化学的な解析を行い、甲状腺ホルモン関連因子 (T3, T4, TSH) およびアルブミン/グロブリン比、総アルブミン量の定量を行った^{10,11}。

2.6. 統計処理

有意差の有無に関する統計計算は、特に断らない限りDunnettの方法 (n=10) によった。なお、組織病理学的解析の判定にはFisherの直接確率検定、抗体価の測定についてはKruskal-Wallis検定によった。

3. 結果

3.1. 発育・体重および臓器重量への影響

TBBPA暴露群と非暴露群において、摂餌量・体重変化・仔の出産数には有意な変化は認められなかった (未発表)。また、PNW3およびPNW11のいずれの時点においても、母ラットのTBBPAへの暴露は雄仔ラットの体重および胸腺・脾臓の臓器重量に影響を与えなかった (Fig. 2)。体重100 gあたりの比重量に換算しても同様であった。また、両臓器の総生細胞数も暴露による影響を受けなかった (未発表)。

3.2. 血液生化学的解析

血液生化学的解析の結果、PNW3の100及び1000 ppm暴露群の雄仔ラットにおいて、血清中T3ホルモンの有意な減少が観察された (Table 1)。しかし、10000 ppmでは有意な差は認められず、また、暴露停止後のPNW11においては全項目に有意な差がなかった。

3.3. 免疫系細胞の存在比率に及ぼす影響

雄仔ラットの脾臓・胸腺・末梢血における各種免疫細胞のサブポピュレーション比率に及ぼすTBBPAの影響をフローサイトメトリーにより測定した (Table 2)。

用量依存性が見られた変化としては、PNW3の脾臓および末梢血における活性化T細胞 (CD3⁺CD71⁺) の増加、胸腺における不活性B細胞 (CD45RA⁺CD71⁻) の増加が、PNW11の脾臓におけるダブルポジティブ細胞、Treg、NK細胞、活性化TおよびB細胞、そしてCD4陽性のNK細胞 (CD4NKT細胞) の増加と、T細胞 (特にCD4⁺ T細胞) の減少、胸腺におけるB細胞 (特に不活性B細胞) の増加とCD4NKT細胞の減少、末梢血におけるT細胞、活性化B細胞およびTregの増加が認められた。

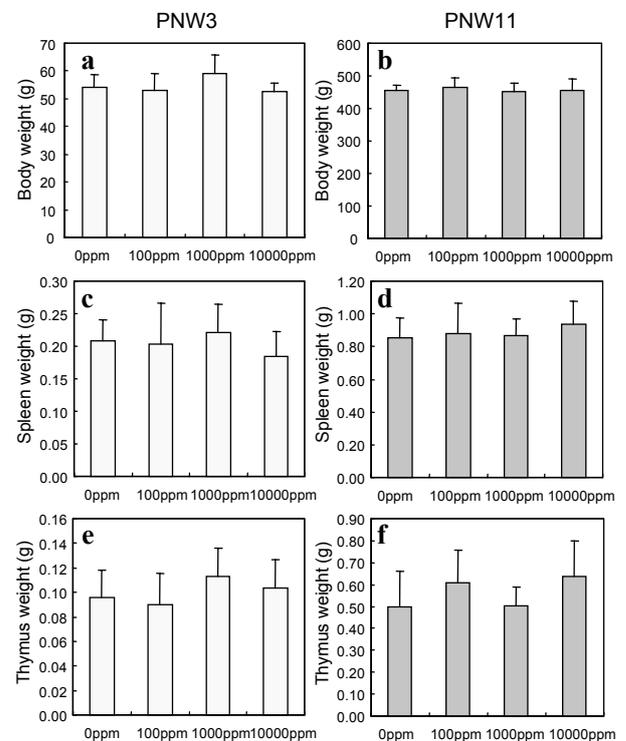


Fig. 2 Effect of perinatal exposure of dams to TBBPA on the body weight and the immune-related organ weight of offspring. Dams were fed *ad lib* TBBPA-containing diet from GD10 to PNW3. The body weight (a, b), spleen weight (c, d), and thymus weight (e, f) of the male offspring at PNW3 and PNW11, respectively. Means (n=10) \pm SD are shown. There was no significant difference (Dunnett, $p>0.05$).

Table 1 Effect of TBBPA exposure of dams on the serological parameters of the offspring

Several serological parameters of the male offspring whose mother was exposed to TBBPA from GD10 to PNW3 were analyzed at PNW3 and PNW11. T3, triiodothyronine; T4, thyroxine; TSH, thyroid stimulating hormone; A/G ratio, albumin/globulin ratio; albumin, total albumin. Values are mean \pm SD (n=10). ** Significantly different from the controls by Dunnett's test or Dunnett-type rank-sum test (**p<0.01).

TBBPA (ppm)	0	100	1000	10000
PNW 3				
T3 (ng/ml)	1.31 \pm 0.12	1.13 \pm 0.12**	1.15 \pm 0.08**	1.20 \pm 0.13
T4 (μ g/dl)	4.86 \pm 0.50	4.66 \pm 0.64	4.85 \pm 0.43	5.12 \pm 0.52
TSH (ng/ml)	7.09 \pm 1.32	6.68 \pm 2.51	6.17 \pm 1.78	5.45 \pm 0.56
A/G ratio	2.61 \pm 0.34	2.31 \pm 0.56	2.19 \pm 0.37	2.59 \pm 0.39
albumin (g/dl)	3.51 \pm 0.17	3.55 \pm 0.25	3.55 \pm 0.16	3.58 \pm 0.08
PNW 11				
T3 (ng/ml)	0.89 \pm 0.08	0.89 \pm 0.05	0.92 \pm 0.08	0.87 \pm 0.04
T4 (μ g/dl)	4.77 \pm 0.53	5.11 \pm 0.93	5.03 \pm 0.40	4.49 \pm 0.80
TSH (ng/ml)	7.12 \pm 2.06	7.19 \pm 2.23	6.72 \pm 1.90	6.23 \pm 1.62
A/G ratio	2.07 \pm 0.31	1.81 \pm 0.23	1.89 \pm 0.21	1.74 \pm 0.35
albumin (g/dl)	4.18 \pm 0.15	4.07 \pm 0.14	4.10 \pm 0.12	4.13 \pm 0.29

3. 4. 組織病理学的解析

胸腺および脾臓の組織病理学的解析の結果からは、100 ppm暴露群においてごく弱い白脾髄の萎縮と髄外造血の増加がそれぞれ1例ずつ認められたのみで、それも統計的に有意な変化ではなかった(データ非掲載)。一方、雌仔ラットにはそうした変化は認めなかった。また、末梢血の塗抹標本の形態学的観察からは、各種血球の存在比率に有意な変化は認められなかった(未発表)。

3. 5. 抗体産生能への影響

液性免疫への影響として、胸腺依存性抗原であるタンパク質性抗原KLHを腹腔内に免疫した際の、抗KLH抗体産生能を調べた。その結果、10000 ppm TBBPA暴露群の雌仔ラットで、抗KLH抗体産生能に高濃度で抑制的な傾向が認められたものの、統計的に有意ではなかった(Fig. 3)。

4. 考察

我々が最近報告したように、本研究と同様の方法により抗甲状腺剤を発達期の個体に投与すると、仔動物の甲状腺ホルモンレベルの劇的な低下とともに、胸腺重量や脾臓重量の著しい低下等が観察された¹⁰⁾。臭素化難燃剤TBBPAの周産期母ラットへの混餌投与は、100及び1000 ppm暴露群の仔ラット(PNW3)においてT3ホルモンレベルの有意な低下を招いた(Table 1)。しかし、10000 ppm暴露群では有意な差がなかったことと、通常T3ホルモンよりも鋭敏に応答するTSHの値に変化がなかったことから、仔動物の甲状腺関連ホルモンレベルへの影響は極めて限定的であると考えられる。このため、以下に示す免疫系への影響が、甲状腺ホルモンレベルの低下によるものであるとは考えにくい。だが、先に述べたよ

うに、TBBPAには、甲状腺ホルモン受容体とT3ホルモンとの結合を阻害し、甲状腺ホルモン作用を攪乱する可能性が示されていることから⁴⁾、ホルモンの作用発現段階におけるTBBPAの影響を否定しきるものではない。

TBBPA暴露による仔ラットの体重や免疫系臓器重量への影響は認められなかったが(Fig. 2)、胸腺・脾臓・末梢血における免疫細胞のサブポピュレーション変化を調べたところ、最近別に試験した臭素化難燃剤decabromodiphenylether¹¹⁾とは異なり、TBBPAでは暴露停止後のPNW11における変化が比較的大きかった(Table 2)。TBBPAは難分解性ではあるものの、生物体内での蓄積性はさほど高くはないことから¹⁾、変化が暴露終

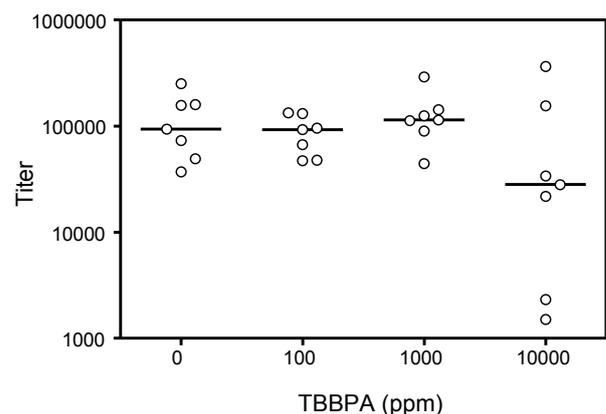


Fig. 3 Effect of TBBPA on the antibody production of the offspring

The TBBPA-exposed female offspring were challenged with 25 μ g of KLH twice after ceasing exposure (n = 7). ELISA study showed that the antibody titer against KLH of a few subjects was decreased in the highest-dose (10000 ppm) group, however, there was not statistically significant difference (Kruskal-Wallis, p>0.05). Open circles, anti-KLH titer of individual offspring; horizontal bars, median of each group.

Table 2 Subpopulational changes of immune cells in the spleen, thymus and peripheral blood of TBBPA-treated offspring

TBBPA (ppm)	0	100	1000	10000	0	100	1000	10000	
<i>T cell subpopulations</i>									
Spleen	PNW3				PNW11				Note
CD8a ⁺ CD4 ⁺	14.98 ± 2.43	12.25 ± 1.61*	12.59 ± 3.08	11.34 ± 2.41**	2.13 ± 0.32	3.26 ± 0.86	5.03 ± 1.11**	6.76 ± 2.66**	DP cell
CD3 ⁺ CD4 ⁺	6.28 ± 1.57	4.68 ± 0.86*	6.27 ± 2.53	4.67 ± 1.53	20.26 ± 3.34	19.90 ± 4.67	9.23 ± 1.63**	11.54 ± 1.27**	CD4 T cell
<i>Activation of T/B cells</i>									
Spleen	PNW3				PNW11				Note
CD3 ⁺ CD71 ⁺	0.20 ± 0.08	0.31 ± 0.16	0.23 ± 0.07	0.46 ± 0.22**	0.26 ± 0.07	0.34 ± 0.06	1.44 ± 0.71**	1.77 ± 0.51**	active T cell
CD3 ⁺ CD71 ⁻	15.48 ± 3.08	16.91 ± 3.99	14.43 ± 3.57	17.30 ± 3.65	42.74 ± 3.91	42.41 ± 8.77	26.16 ± 6.13	26.93 ± 2.40**	inactive T cell
CD71 ⁺ CD45RA ⁺	0.94 ± 0.56	1.23 ± 0.56	1.14 ± 0.54	1.77 ± 1.03	0.73 ± 0.31	0.88 ± 0.23	3.57 ± 1.39**	4.89 ± 0.79**	active B cell
CD3 ⁺ CD45RA ⁻	14.79 ± 3.06	16.27 ± 3.83	13.67 ± 3.43	16.20 ± 3.21	39.61 ± 3.97	37.94 ± 8.22	19.05 ± 5.64**	21.29 ± 1.87**	T cell
Thymus	PNW3				PNW11				Note
CD71 ⁻ CD45RA ⁺	0.07 ± 0.05	0.09 ± 0.04	0.11 ± 0.07	0.24 ± 0.30*	0.35 ± 0.14	0.38 ± 0.15	0.81 ± 0.26*	1.10 ± 0.72**	inactive B cell
CD3 ⁻ CD45RA ⁺	0.07 ± 0.05	0.09 ± 0.03	0.09 ± 0.04	0.15 ± 0.13*	0.28 ± 0.13	0.29 ± 0.11	0.74 ± 0.31*	0.94 ± 0.62**	B cell
Peripheral Blood	PNW3				PNW11				Note
CD3 ⁺ CD71 ⁺	9.55 ± 3.71	12.18 ± 4.46	11.69 ± 3.63	15.37 ± 3.82*	0.66 ± 0.19	0.50 ± 0.36	1.37 ± 0.29**	1.40 ± 0.23**	active T cell
CD3 ⁺ CD71 ⁻	26.28 ± 5.18	26.46 ± 5.65	26.62 ± 5.93	29.30 ± 4.75	44.02 ± 2.49	44.29 ± 10.86	50.28 ± 5.97	53.97 ± 6.11**	inactive T cell
CD71 ⁺ CD45RA ⁺	13.45 ± 3.58	14.81 ± 3.91	14.57 ± 4.22	15.68 ± 3.44	0.66 ± 0.16	0.76 ± 0.15	1.24 ± 0.34**	1.11 ± 0.13**	active B cell
CD3 ⁺ CD45RA ⁻	35.17 ± 7.77	37.94 ± 8.94	37.64 ± 8.04	44.21 ± 7.57	43.92 ± 2.59	44.11 ± 11.14	50.68 ± 6.16	54.56 ± 6.17**	T cell
<i>Treg, NK, CD4NKT cells</i>									
Spleen	PNW3				PNW11				Note
CD4 ⁺ CD25 ⁺	1.52 ± 0.23	1.56 ± 0.38	1.41 ± 0.30	1.48 ± 0.26	3.70 ± 0.47	3.89 ± 0.49	6.18 ± 0.89**	6.70 ± 0.94**	Treg
NKRP1A ⁺ CD4 ⁺	3.05 ± 0.73	3.18 ± 0.54	2.56 ± 0.82	2.75 ± 0.71	5.48 ± 1.77	6.46 ± 1.25	12.44 ± 2.77**	13.89 ± 2.94**	CD4NKT
NKRP1A ⁺ CD4 ⁻	5.02 ± 0.62	5.34 ± 1.09	4.98 ± 0.90	5.03 ± 0.80	5.53 ± 0.81	4.91 ± 1.19	11.78 ± 2.46**	13.22 ± 2.50**	NK
Thymus	PNW3				PNW11				Note
NKRP1A ⁺ CD4 ⁺	0.18 ± 0.07	0.17 ± 0.07	0.15 ± 0.06	0.13 ± 0.06	1.91 ± 0.75	2.27 ± 0.46	0.48 ± 0.20**	0.65 ± 0.35**	CD4NKT
Peripheral Blood	PNW3				PNW11				Note
CD4 ⁺ CD25 ⁺	1.28 ± 0.30	1.72 ± 0.42	1.98 ± 0.64*	1.59 ± 0.45	1.83 ± 0.37	1.72 ± 0.28	2.47 ± 0.23**	2.43 ± 0.41**	Treg
NKRP1A ⁺ CD4 ⁻	7.07 ± 1.87	6.53 ± 3.17	8.95 ± 4.51	5.33 ± 4.06	13.55 ± 2.75	9.64 ± 1.92**	12.71 ± 2.26	12.99 ± 2.31	CD4NKT

Values are mean ± SD in percentage gated. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, Dunnett test (n=10).

了後に多く現れたことの原因は不明であった。

サブポピュレーション変化の多くはT細胞に関するものであったが、脾臓および末梢血におけるT細胞の存在比率は逆の挙動を示した。すなわち、脾臓では約半減し(40%→21%)、末梢血では顕著に増加した(44%→55%)。そのメカニズムは不明ながら、成熟T細胞の脾臓への遊走効率が低下している可能性などが考えられる。胸腺で成熟したT細胞は、ケモカインCCL19/CCL21とその受容体CCR7との相互作用により脾臓などの二次リンパ器官へと遊走することが知られている¹²⁾、これらの分子の発現を調べることが今後考察を深める上で有用かもしれない。

他の細胞集団としては、CD4及びNK細胞マーカーNKRP1A陽性である集団が高濃度TBBPA暴露により有意に増加した。この細胞集団はいわゆるNKT細胞の亜集団である可能性がある¹³⁾、本研究では個別細胞集団の機能解析は行っていないため、その生物学的役割は

不明である。また、存在比率としては微少でありながらも強力に免疫系を負に制御するTregが脾臓および末梢血において増加していたことも特徴的であった。Tregは細胞性免疫のみならず液性免疫をも抑制することが知られている¹⁴⁾、抗KLH抗体産生能に対しては、TBBPAへの暴露は有意な影響を及ぼさなかった(Fig. 3)。先述したNKT細胞は細胞性免疫を誘導するサイトカインIFN- γ と液性免疫を誘導するIL-4の両者を分泌することのできる唯一の細胞集団であるが¹³⁾、TregとNKT細胞との相互作用システムは極めて複雑であり、今後その相互作用メカニズムの解析が重要と思われる。

以上、TBBPAの周産期暴露によって、成熟後の仔ラット免疫系への影響が観察された。ただし、用量依存的な影響が観察されたのは非常に高濃度(1000 ppm以上)であり、環境中で観察される遊離TBBPAの存在量²⁾に比べると格段に大量であることに注意を要する。胸腺依存性抗原KLHに対する抗体産生能には統計学的に有意

な抑制効果は認められなかったため、TBBPAが発達期免疫系に有害作用を持つとは結論できないが、その無影響量を超える暴露には注意を要するだろう。

5. 参考文献

- 1) WHO/IPCS: *Environ. Health Criteria*, 172 (1995)
- 2) Sellström, U. and Jansson, B.: *Chemosphere*, 31, 3085-3092 (1995)
- 3) Jakobsson, K., Thuresson, K., Rylander, L., Sjödin, A., Hagmer, L. and Bergman, A.: *Chemosphere*, 46, 709-716 (2002)
- 4) Kitamura, S., Jinno, N., Ohta, S., Kuroki, H. and Fujimoto, N.: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 293, 554-559 (2002)
- 5) Meerts, I.A.T.M., van Zanden, J.J., Luijckx, E.A.C., van Leewen-Bol, I., Marsh, G., Jakobsson, E. and Brouwer, A.: *Toxicol. Sci.*, 56, 95-104 (2000)
- 6) Strack, S., Detzel, T., Wahl, M., Kuch, B. and Krug, H.F.: *Chemosphere*, 67, S405-S411 (2007)
- 7) Meerts, I.A.T.M., Letcher, R.J., Hoving, S., Marsh, G., Bergman, Å, Lemmen, J.G., van der Burg, B. and Brouwer, A.: *Environ. Health Perspect.*, 109, 399-407 (2001)
- 8) Fujitani, T., Tada, Y., Takahashi, H., Yano, N. and Kubo, Y., Andoh, H., Yuzawa, K., Nagasawa, A., Ogata, A. and Kamimura, H.: *Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. P.H.*, 57, 367-370 (2006)
- 9) Stagi, S., Azzari, C., Bindi, G., Galluzzi, F., Nanni, S., Salti, R. and Vierucci, A.: *Clin. Immunol.*, 116, 94-98 (2005)
- 10) Nakamura, R., Teshima, R., Hachisuka, A., Sato, Y., Takagi, K., Nakamura, R., Woo, G.H., Shibutani, M. and Sawada, J.: *Int. Immunopharmacol.*, 7, 1630-1638 (2007)
- 11) Teshima, R., Nakamura, R., Nakamura, R., Hachisuka, A., Sawada, J. and Shibutani, M.: *J. Health Sci.*, in press
- 12) Ueno, T., Hara, K., Willis, M.S., Malin, M.A., Höpken, U.E., Gray, D.H., Matsushima, K., Lipp, M., Springer, T.A., Boyd, R.L., Yoshie, O. and Takahama, Y.: *Immunity*, 16, 205-218 (2002)
- 13) Ahmad, A. and Alvarez, F., J.: *Leukoc. Biol.*, 76, 743-59 (2004)
- 14) Lin, W., Truong, N., Grossman, W.J., Haribhai, D., Williams, C.B., Wang, J., Martín, M.G. and Chatila, T.A.: *J. Allergy Clin. Immunol.*, 116, 1106-1115 (2005)