

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

分担研究報告書

ダイオキシン類の毒性学的研究における国際動向に関する研究

分担研究者 長谷川隆一 国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室長

分担研究者 広瀬 明彦 国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室

研究要旨

未だ評価の確定していない子宮内膜症等の健康影響のリスク評価を確実なものにするためには、国際的な動向の最新情報を収集する必要がある。本研究は、海外における最新のダイオキシン類の汚染・暴露状況や健康影響に関する研究の進展状況に関する情報を収集するため、本年度は、イタリアのベニスで開かれた Dioxin' 99 に参加すると共に、ダイオキシン対策としては先端的政策をしているドイツ（ベルリン）において、BGVV（連邦消費者健康保護・獣医学研究所）、UBA（連邦環境局）および、Freie University Berlin を訪問し、ダイオキシンの安全性評価や暴露に関する状況を調査した。

Dioxin99'では、TDI の設定根拠にもなっている生殖発生発生毒性のメカニズムの解析や、Ah レセプター依存性を示唆する結果や、ダイオキシン類の混合投与による TEQ を検証した実験から、ダイオキシン類によるほとんどの毒性が Ah レセプター依存性であるという今までのコンセプトを補強し、そのメカニズムに関しては、ダイオキシン類による細胞増殖能への影響の他に、アポトーシスを介した系の重要性も強調された。また、ドイツ訪問では、低容量域での児に対するダイオキシン類の影響に注目しつつ、全国的な暴露状況をより詳細に把握するためのデータベースシステムの開発とより迅速なモニタリングシステムの改良に力を注いでいた。

A. 研究目的

未だ評価の確定していない子宮内膜症等の健康影響のリスク評価を確実なものにするためには、国際的な動向の最新情報を収集する必要がある。本研究は、海外における最新のダイオキシン類の汚染・暴露状況や健康影響に関する研究の進展状況に関する情報を収集することを目的とする。特にダイオキシン類による子宮内膜症や胎児期・授乳期暴露による次世代への健康影響に対する研究は、米国やドイツで活発であり、これらの研究成果をリスク評価に積極的に取り入れようとしている。

B. 研究方法

本年度は、イタリアのベニスで開かれた 19th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and Persistent Organic Pollutants (POPs) : Dioxin' 99 に参加して、

海外における最新のダイオキシン類の汚染・暴露状況や健康影響に関する研究の進展状況に関する情報を収集すると共に、ダイオキシン対策としては先端的政策をしているドイツ（ベルリン）において、BGVV（連邦消費者健康保護・獣医学研究所）、UBA（連邦環境局）および、Freie University Berlin を訪問し、ダイオキシンの安全性評価や暴露状況に関して意見交換を行った。

C. 研究結果

1. Dioxin' 99

本シンポジウムは、19th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs(Persistent Organic Pollutants)としてWHOとの共催のもとに執り行われた。セッションは、"Human Exposure", "Analysis", "Indoor and Occupational Pollutants", "Mathematical

Models", "Environmental Fate and Transport", "Formation and Sources", "Ecotoxicology", "Different Accidents", "Endocrine Disruption", "Chiral compounds", "Emission Control", "Mechanisms of Toxicity: New Insights in the Ah Receptor", "POPs-International Action to Address Dioxins and Furans", "Environmental Levels in Sediment, Sewage, Sludge and Food", "Toxicology", "Inventories", "Toxaphene, the Underestimated Pesticide", "Seveso", "Brominated Flame Retardants", "Environmental Levels(Air and Soil) of Other Organohalogen and Dioxins", "Epidemiology: Recent Results and Research Paths", "Toxicokinetics", "Risk Assessment and Risk Management"の23セッションに分けられ、約200題の口頭発表と約430題のポスター発表が行われた。

本シンポジウムでは、ダイオキシン類を含めた有機化学汚染物質に対して、分析法や生成分解過程、汚染状況、毒性、毒性発現機序、疫学調査、リスクアセスメント・マネージメントと幅広い研究分野における成果の発表やディスカッションが行われた。

特に、ダイオキシンの毒性発現メカニズムやTEQの妥当性等に関して、以下の内容に関する発表が行われた。

a) 発がんプロモーションメカニズム

雌ラットの肝臓発がんに対するエストロゲンの関与について: TCDDをプロモーターとした2段階発がん実験において、雌のSDラットに対する肝臓発がん性は子宮の摘出により減弱されることはよく知られている。TCDDのこのプロモーション活性がエストロゲン依存性であるかどうかについて検証するため、子宮摘出ラットにTCDDに加え17βエストラ

ジオールを投与して、腫瘍前駆体マーカーとしての胎盤性グルタチオンSトランスフェラーゼ(PGST)およびグルタミルトランスペプチダーゼ(GGT)の肝臓組織中における発現量に与える影響について検討した。その結果、子宮摘出ラットへの17βエストラジオール投与は、GGTの発現レベルを減少させることと、この抑制がTCDDの投与では逆に増加することが示された。一方、PGST発現レベルには大きな変動は認められてない。これらのことは、GGTの発現レベルがTCDDプロモーション活性の変化に感受性が高いことを示す以外に、TCDDによる雌ラットにおける肝腫瘍プロモーション作用の一部はエストロゲン依存性であることを示すと共に、TCDDにはエストロゲン以外の卵巣由来因子の介在する腫瘍プロモーション活性を増強する作用のあることが示唆された。

Tg.AC マウス皮膚乳頭腫の発現における経口または経皮TCDD投与の影響: *Tg.AC* マウス(v-Ha-ras)に経皮でTCDDを投与すると平均1日摂取量が7.3ng/kg以上で用量依存的に皮膚乳頭腫の発現が増加した。NOAELは平均1日摂取量が2.1ng/kgとなり、これは、正常ラットによる2年間の発がん試験のNOAELに近い値であった。また、今回、平均1日摂取量が890ng/kg(1250ng/kg, 週5日投与)の30週間投与によっても対照群に比べて有意に皮膚乳頭腫の発現を増加させることが明らかにされた。

TCDD慢性暴露によるラット肺病巣発生の解析: DEN(diethylnitrosoamine)をイニシエーター、TCDD(1750ng/kg/2weeks(Ave.=125g/kg/day), 14, 30 or 60 weeks)をプロモーターとした2段階発がんモデル実験において、TCDDは胚胞過形成をプロモートしないが、気管支過形成と胚胞・気管支異形性をプロモートすることが示された。またこ

これらの病巣のプロモーションは可逆性であった。主要な標的部位は末端の気管支/胚胞管接合部であることが明らかにされた。

PCB による肝発がんプロモーションメカニズムの解析 (核内転写制御因子 *NF-κB* と *AP-1* の増加): DEN をイニシエーター、*PCB* (*PCB77*, *PCB153*, 2週間後とに4回投与) をプロモーターとした2段階発がん実験を行った。最終投与から10日後に、肝臓のPGST陽性病巣の増加が両*PCB*で用量依存的に増加していることが示された。このとき、肝細胞核抽出物に結合する転写制御因子 *NF-κB* と *AP-1* の増加が検出された。これらの因子の核抽出物への結合活性化のメカニズムは不明であるが、両因子は活性酸素により誘導されることから、*PCB*代謝物による活性酸素の生成、もしくは、Ahレセプターの活性化を介した誘導である可能性が考えられている。

TCDD による発がんプロモーションのメカニズムについて (アポトーシスの抑制): 一般的に発がんプロモーターは、前がん細胞あるいはイニシエーションされた細胞の増殖を活性化すると考えられている。*TCDD* の暴露によりラット肝臓では、*GST-P* 陽性細胞でのみ細胞分裂を活性化すると共に、強いアポトーシス抑制作用も観察された。このメカニズムについては、不明であるが、このアポトーシス抑制のために、本来生き残りにくい単一の *GST-P* 陽性細胞や小さな *GST-P* 陽性細胞コロニーの生存率を高めることにより、*GST-P* 陽性細胞数を増加させるというメカニズムが、発がんプロモーションのひとつとして考えられる。

b) 生殖発生毒性の発現メカニズム

ダイオキシン類混合物を妊娠動物投与にした場合の発生毒性における *TEQ* の妥当性の検

証: 妊娠15日のLong Evansラットに0.05~1.0 $\mu\text{g TEQ/kg}$ のダイオキシン類混合物を経口投与した。混合物の成分比は、実際の食事中に検出された成分に近く設定した。結果としては、*TCDD* 単独で出た毒性が再現され、用量相関性は低用量で *TCDD* 単独より弱い傾向が認められたが、概ね *TEF* アプローチが、発生毒性に対しても妥当であることが示された。毒性が少し弱く出た点については、この実験に使用した投与液の濃度が予定していたものより実際には10~15%くらい低いものであったことや、混合物投与に伴うダイオキシン類の体内代謝や組織分布の変化による可能性があり、現在組織中のダイオキシン類濃度の測定を行っている。また、この結果は、*TCDD* による低用量域での発生毒性に対しても Ahレセプター依存性であることを裏付けていると考えられる。

妊娠ラットへの *TCDD* 投与による児の生殖器への影響の病理組織学的解析: 妊娠ラットへの *TCDD* 投与により、雌の児に引き起こされる膈系形成について経時的な病理学的解析を行った。1.0 $\mu\text{g/kg}$ の *TCDD* を妊娠15日の母動物に経口投与し、雌の胎児の膈発生を経時的に観察したところ、*TCDD* の投与により、膈系形成の起源になると考えられる Mullerian duct(MD)の融合の異常が認められた。具体的には、*TCDD* 投与群では、非融合MDの長さが妊娠19日および21日で対照群に比べて約3倍から5倍長くなっていることやMDを分割している間充織の幅が妊娠18日からすでに有意に大きくなっており、妊娠21日では約3倍にもなっていた。これらのことは、発生過程におけるMD間の間充織細胞の増殖あるいはアポトーシスに対して *TCDD* が影響を与えていることを示唆しており、病理組織学的にはMDの周辺の細胞における *TGF-β* の発現量の増加が観察された。また、雄の児への影響について出生後経時

的（出生 10～120 日目）に精囊に対する影響を解析したところ、出生 25 日目までの重量は対照群とかわらなかったが、32 日目からは有意に小さくなっていた。32 日目の病理学的解析では、上皮細胞の明らかな形態異常が認められ、その周りのコラーゲン陽性に染色する層の幅も厚くなっていた。また、アンドロゲンレセプター mRNA の発現量は出生後 49 日目までの測定では、対照群と差が無かった。現在 32 日目以外の精囊の病理学的検索を行っている。他のレポートでも前立腺や乳腺において上皮の発達に対して異常が認められていることと合わせると、子宮内および授乳期の TCDD の暴露による発生異常はメカニズムを探る上で、上皮への影響を調べることが有用であることを示唆している。

TCDD による口蓋裂発生のメカニズム(口蓋皺襞形成期の口蓋棚発達への影響): ダイオキシン類による口蓋裂発生メカニズムの解析のために、妊娠 12.5 日のラットに TCDD (10～40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 及び PeCDD (50～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を投与し、経時的な病理組織学的検索を行った。その結果、用量依存的な口蓋裂の発現に加えて、口蓋皺襞の異常（主に、shortness of palatal rugae）が、口蓋裂よりも低用量で用量依存的に観察された。また、BrdU のラベリングの結果から、高用量の TCDD 投与により口腔上皮や口蓋間充織細胞の増殖抑制傾向が認められた。これらのことは、TCDD が口蓋皺襞形成期の口蓋棚の発達に影響を与えることによって口蓋裂ができるという以前の結果を確かめるものとなった。さらに、強度は TCDD の 10 分の 1 であるが、PeCDD も TCDD と同様の減少を示し、Ah レセプター依存的に口蓋裂を引き起こすことが示唆された。

c) 免疫毒性の発現メカニズム

胎児胸腺の細胞周期に及ぼす TCDD の毒性

メカニズム (*Kip1* タンパクによる細胞周期の抑制): ラットの 5 L 細胞（肝腫瘍細胞系）を用いて TCDD の細胞周期に及ぼす影響を解析すると、TCDD は G 1 期から S 期への移行を抑制し、この抑制は、TCDD によって発現誘導される *Kip1* タンパクに依存することが示唆された。そこで、この TCDD の細胞周期遅延作用を *in vivo* で検証するモデルとして、ダイオキシン類に対して感受性の高いと考えられる胎児の胸腺を培養して解析を試みた。その結果、TCDD は *Kip* タンパク発現量を増加させると共に、胸腺細胞増殖の抑制を引き起こした。一方、これらの影響は、*Kip1* 欠失動物由来の胎児の胸腺では、ほとんど耐性であったが、完全に耐性ではなかった (40% → 10%)。また、ラット 5 L 細胞を用いた TCDD による *Kip* タンパク誘導の用量依存性を CYP1A1 と比較すると、10pM 以上 (~1nM) では、両タンパクとも Micheals-Menten カイネティクスに沿った同様の用量依存的誘導が認められたが、*Kip1* は通常状態でも低レベルで発現が有るために、CYP1A1 では誘導が検出された 1～5 pM の範囲では、誘導が検出できなかった。以上のことは、TCDD の胎児胸腺に対する毒性の一部は、*Kip1* タンパクの発現に依存していることを示すことを明らかにすると共に、低領域の TCDD の毒性の解析には、分子レベルの現象と細胞レベルでの現象を関連付ける更なる検討が必要であることも示された。

ヒト培養 T リンパ系幼若細胞における TCDD 依存性アポトーシスのメカニズムの解析 (*Ah* レセプター非依存性): TCDD による未熟な胸腺細胞の死によって引き起こされると考えられている胸腺萎縮や免疫異常の毒性発生メカニズムの解明のために、ヒト T リンパ細胞由来の L-MAT 細胞を使用して TCDD によるアポトーシスに対して分子生物学的な解析を行った。L-MAT 細胞では TCDD に

よってアポトーシスが誘導され、このアポトーシスは JNK シグナル伝達を介し、Bcl-2 のダウンレギュレーションと caspase3 の活性化が関与していることが明らかになった。しかし、L-MAT 細胞では Ah レセプターは発現しておらず、TCDD によるリンパ系細胞のアポトーシスには Ah レセプター非依存性の作用機序が存在することが示唆された。

TCDD による肝臓の炎症性障害の発生に関わるリンパ球系細胞の役割の解析：放射線照射したマウスへの骨髄細胞移植する実験系において Donor と Recipient の組み合わせに Ah レセプター欠失および野生型のマウスを用いることによって、TCDD による肝臓の炎症性障害の発生に関わるリンパ球系細胞の関与を検討した。その結果、肝臓の壊死性病巣に関しては造血細胞の Ah レセプターの存在に関わらず、Recipient 側に Ah レセプターが発現していることが必要であるが、肝臓炎症性病巣に関しては Donor と Recipient の両方に Ah レセプターが発現していることが必要であることが示された。同じ手法を用いて、報告者らは TCDD による胸腺萎縮には、Recipient 側ではなく Donor 側に Ah レセプターが発現していることが必要であることが必要であることをすでに明らかにしており、これらの結果から、TCDD によって引き起こされる病変には Ah レセプター依存性の造血幹細胞の分化への影響が必要かつ重要な因子であることを示唆している。

d) Ah レセプター

Ah レセプターのシグナル伝達メカニズム (*bHLH/PAS* ドメインの役割)：ごく最近の知見としては、Ah レセプターによる発現メカニズムに関しては、hsp90 と相互作用して Ar レセプターへのリガンド結合をモジュレートする p23 タンパクや Arnt と相互作用して Ah レセプターによる発現を抑制する因子

の発見等があいついでいるが、Ah レセプター内部の構造に対する発現調節の解析も進められつつある。Ah レセプターと Arnt は共に bHLH/PAS(basic helix-loop helix / Per-Arnt-Sim homology)と呼ばれる遺伝子発現調節タンパク質ファミリーに属し、この PAS 領域はたんぱく質のヘテロダイマーを形成するための重要な役割を担っていることが示されている。特に、Ah レセプターにおいては、この領域は Arnt との結合以外に、リガンドや hsp90 タンパクとの結合ドメインも含んでおり、Ah レセプターによる遺伝子発現調節において重要な領域である。この部分の一部を欠失させた Ah レセプターは、ダイオキシン類等のリガンドがなくても低レベルの Ah レセプター依存性の遺伝子を発現させる能力があり、この Ah レセプターを導入したマウスでは、TCDD を投与しなくても TCDD 依存性(Bリンパ球の減少や低レベルの CYP1A1 の誘導等)の各種の影響を引き起こす。

TCDD の抗アンドロゲン作用メカニズム

(*AhR* と *AR* のクロストーク)：TCDD の雄性生殖器への作用メカニズムの解明のために、AR(androgen receptor)陽性の前立腺がん系細胞である LNCaP 細胞を用いて、TCDD とテストステロンの相互作用について解析した。この細胞のテストステロン依存及び非依存の細胞増殖は TCDD によって抑制されたが、Ah レセプター (*AhR*) 及び *AR* の発現レベルに変化は無かった。また、TCDD によって誘導された CYP1A1 の mRNA および EROD 活性は、同時に処理したテストステロンによって阻害された。逆に、テストステロンによって誘導される遺伝子発現は、TCDD 処理によって阻害されることが示された。これらのことは、*AhR* と *AR* がそれぞれのシグナル伝達レベルでクロストークを行うことによって、互いに拮抗作用を現すことを示唆している。

肝臓中 *xanthine dehydrogenase(XDH)* と *xanthine oxidase(XO)* の Ah レセプター依存性の誘導について： ダイオキシン類による広範な毒性の一部を担っていると考えられる活性酸素の発生に重要な役割を果たすと考えられている XDH と XO の酵素誘導が Ah レセプター依存性であることが Ah レセプターノックアウトマウスを使用した実験で明らかにされた。

SSCP 法を用いた Ah レセプター遺伝子の 5'側発現制御領域と *Arnt* 遺伝子の遺伝子多型のスクリーニング： 94 人のボランティアの血液サンプルを用いて Ah レセプター遺伝子の 5'側発現制御領域 (約 300bp) と *Arnt* 遺伝子 (3 つの exon) の遺伝子多型の検出を SSCP 法を用いて行ったところ、どちらの遺伝子にも遺伝子多型は検出できなかった。

d) PCB における TEQ の妥当性の検証

PCBs (*PCB126* : *non-ortho*, *PCB105*: *mono-ortho*, *PCB153*: *di-ortho*) の相互作用について： オルト位の塩素置換の違う 3 種類の PCB (*PCB126* : *non-ortho*, *PCB105*:*mono-ortho*, *PCB153*:*di-ortho*) の混合比の割合を変えた 15 種類の混合物をそれぞれ NDEA でイニシエーション処理した部分肝切除 SD ラットに皮下投与した。各 PCB 間の相互作用に関して、得られたダイオキシン様毒性のパラメータ値の多変量解析を行った。これらの組み合わせでは、相乗効果は認められなかったが、*PCB126* と *PCB153* の間で明確な拮抗作用が認められ、*PCB126* と *PCB105* の間でも、いくつかのパラメータによっては拮抗作用が認められた。*PCB105* と *PCB153* の間では相加作用以外の有意な相互作用は検出できなかった。

また、おなじ 3 種類の PCB について、ラッ

ト肝がん細胞系の MHCH1 を用い、EROD(7-ethoxyresorufin-O-deethylase)活性を指標にして、相互作用を検討したところ、*PCB126* と *PCB105* の間で拮抗作用が認められた。また、*PCB153* は EROD 活性誘導を示さなかったが、*PCB126* および *PCB105* の誘導を阻害することもしなかった。

PCB 混合物と TCDD の同時投与における毒性 (一般毒性) の相互作用の検討： PCB 混合物の毒性を評価するために、実際の乳汁中あるいはヒト組織中に検出されたものに近い割合で PCB を TCDD と同時に 28 日間経口投与して、TCDD による毒性への相互作用を検討した。その結果、同時投与による影響は複雑で、検出するエンドポイントや投与濃度により毒性は、相加的、拮抗的、相乗的に現れた。この研究では、TEQ の計算はされておらず、PCB 混合物の毒性を評価するためには、エンドポイントごとのメカニズムや各 PCB の体内動態の解析が今後必要であることが示された。

e) その他

Halowax に含まれるポリ塩化ナフタレンの Ah レセプター依存性蛋白質誘導能： コーティング剤、誘電体、防炎剤、殺菌剤として混合物として生産されているポリ塩化ナフタレンのうち約 20 個の同族体について、ルシフェラーゼをレポーターとした Ah レセプター依存性発現ベクターをラット肝細胞癌由来細胞に導入して TCDD に対する REP を、EC50 を基に測定した。塩素置換基の数が 6~7 個のものを中心に 0.0001~0.001 の REP を示すものが認められると共に、塩素置換の位置は重要な因子であることが示された。

ダイオキシンの毒性のバイオマーカーとしての肝臓中ビタミン A 減少の妥当性の検証： SD 系ラットに 13 週間に TCDD を含む 8 種

類のPCDDおよびPCDFを混餌投与し、肝臓中のビタミンA量を指標としてREPを算定したところ、大旨WHO/TEFと同様の値を示した。また、4種類の混合物として投与したところ、作用は相加的に観察された。ダイオキシン類の毒性としてのビタミンAやレチノイド減少は、Ahレセプターを介した作用であることことを強く示唆すと共に、毒性発現のバイオマーカーとして有用であることが示された。

2. BGVVおよびUBA訪問

a) 食品中および母乳中のダイオキシン類濃度 (Dr. Barbara Heinrich-Hirsch and Dr. Bärbel Vieth, Evaluation of Chemicals Division, BgVV)

日本とドイツでの食品中および母乳中ダイオキシン類濃度の年次推移についてデータ及び意見交換を行った。ドイツでは1990年以降のダイオキシンの排出対策以降は徐々に減少し、現在ではほぼ半減しているということであった。また、旧東ドイツ地区ではこれより数年遅れて減少しているが、東西ドイツ統合による多くの工場の閉鎖が、結果としてダイオキシン類の暴露量を減らしたと考えられている。

b) ダイオキシン類の分析について (Dr. Wolfgang Mathar, Chemistry and Technology of Foods and Other Commodities Division, BgVV)

現在ドイツでは、食品中(環境中や生態試料中も含めて)のダイオキシン類の測定はI-TEQを用いて行っている。これは、現在ドイツでは1997年のWHO-TEQをまだ取り入れていないということもあるが、ドイツでは比較的早くからモニタリングを行ってきているという歴史的な背景やCo-PCBを測定する為の新たな測定システムの構築には多大な経費や設備等の導入が必要であるため、即座に変

更できないという現実的な問題があるようである。次善策としては、多数あるCo-PCBのうち指標となり得るPCBをいくつか選別し、これらの指標PCBを測定することによりCo-PCB全体の汚染を簡便に把握することを計画している。

c) ダイオキシン類のTDIや規制状況について (Dr. Günter Neumeier, Impacts on Ecosystem, UBA)

ドイツにおけるTDIは、1~10 pg/kg/day (1 pg/kg/dayは目標値)であるが、現在、1998年のWHOの値(1~4 pg/kg/day)を受け入れることを検討している最中である。規制状況に関しては、環境中のダイオキシン類汚染に対していくつかのガイドライン値は設定されているが、行政的に規制されているのは居住地域の土壌中濃度だけである。

また、内部での限定利用であるが、BgVVとUBAの間では全国的な汚染状況(環境中や食品、生体試料)を一元的に集約したダイオキシンデータベースが構築されており、汚染状況をオンラインで検索できるシステムが完成しつつある。

d) 胎児期及び授乳期暴露による児の生殖機能への影響について (Dr. Ibrahim Chahoud, Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Freie University Berlin)

Dr. Chahoud氏は1998年に発表した論文(Faqui A.S.ら Toxicol.Appl.Pharmacol. 150, 383)の責任者である。この研究での児におけるbody burdenは、ヒトでの10~70倍に相当するものであるが、adverseであるかどうか別にして間違いなく影響が現れる用量であることと、さらに、他の同様の研究が妊娠中の単回投与であるのに対し、この研究ではbody burdenを維持するためのmultipleな投与を行っている点でリスクアセスメントにおいて有用性が高いことを強調していた。

D. 考察

Dioxin99'では全体的に、TDI の設定根拠にもなっている生殖発生発生毒性のメカニズムの解析や、Ah レセプター依存性を示唆する結果や、ダイオキシン類の混合投与による TEQ を検証した実験から、一部の PCB で拮抗作用が認められるものの、TCDD によるほとんどの毒性が Ah レセプター依存性であるという今までのコンセプトを補強するという内容であった。また、分子生物学的解析に関しては、ダイオキシン類による細胞増殖能への影響の他に、アポトーシスを介した系の重要性も強調されたようであった。

また、ドイツ訪問では、低容量域での児に対するダイオキシン類の影響に注目しつつ、全国的な暴露状況をより詳細に把握するためのデータベースシステムの開発とより迅速なモニタリングシステムの改良に力を注いでおり、毒性研究および暴露状況把握の両方でより効率的なダイオキシン類対策を進めているようであった。

E. 参考文献

- Organohalogen Compounds (1999) 42
Faqi A.S. *et al.* Toxicol.Appl.Pharmacol.
150, 383.

19990617

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

「研究成果の刊行に関する一覧表」

Ah-receptor mediated induction of liver xanthine oxidase / xanthine dehydrogenase by 2,3,7,8-TCDD.

Kazumi Sugihara, Kazuhiro Shimomiya, Shigeyuki Kitamura, Shigeru Ohta, Saori Okamura, Keisuke Yamashita, Mineo Yasuda, Yoshiaki Fujii-Kuriyama

DIOXIN99, September 12-17, 1999, Venice, Italy.

Organohalogen compounds. v.42, pp.425-428, 1999.

R.J. Denver, L. Quellte, D. Furling, A. Kobayashi, Y. Fujii-Kuriyama & J. Puymirat. Basic Transcription Element Binding Protein (BTEB) is a Thyroid Hormone-Regulated Gene in the Developing Central Nervous System : Evidence for a Role in Neurite Outgrowth. J. Biol. Chem. 274:23128-23134 (1999)

M. Ema, S. Ikegami, T. Hosoya, J. Mimura, H. Ohtani, K. Nagao, K. Inokushi, M. Katsuki and Y. Fujii-Kuriyama. Mild impairment of learning and memory in mice overexpressing mSim2 gene located in chromosome 16, an animal model of a Down syndrome. Hum. Molec. Genet. 8:1409-1415 (1999)

M. Ema, K. Hirota, J. Mimura, H. Abe, J. Yodoi, K. Sogawa, L. Poellinger and Y. Fujii-Kuriyama. Molecular mechanisms of transcription activation by HLF and

M. Ema, K. Hirota, J. Mimura, H. Abe, J. Yodoi, K. Sogawa, L. Poellinger and Y. Fujii-Kuriyama. Molecular mechanisms of transcription activation by HLF and HIF1 α in response to hypoxia : their stabilization and redox signal induced interaction with CBP/p300. EMBO J. 18:1905-1914 (1999)

Takagi, TN et al: Pathogenesis of cleft palate in mouse embryos exposed to 2,3,7,8-terachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). Teratogenesis, Carcinog. Mutag., 20: 2000 pp. 73-86

Yasuda, M. et al: Palatal ruga anomalies induced by dioxins in mice. DIOXIN99, September 12-17, 1999, Venice, Italy. Organohalogen Compounds, 42: 389-392, 1999.

J. Mimura, M. Ema, k. Sogawa & Y. Fujii-Kuriyama. Identification of a novel mechanism of regulation of Ah (dioxin) receptor function. *Genes Dev.* 13: 20-25 (1999)

ダイオキシンの耐容一日摂取量 T D I について、中央環境審議会環境保健部会、生活環境審議会、食品衛生調査会 (1 9 9 9)

Byung-Il Yoon, Yoko Hirabayashi, Yukio Ogawa, Jun Knno, Tohru Inoue, Toyozo Kaneko. :The oscillating recovery in cellularity of the bone marrow and CFU-GMs after intraperitoneal 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin(TCDD) exposure, DIOXIN99, September 12-17, 1999, Venice, Italy. *Organohalogen Compounds*, 42:393-395, 1999.