

1.1 ポリ臭素化ジベンゾ-p-ダイオキシン (PBDD)

Ivensら(1992)は、Wistar ラット (1群5匹/性) に、2,3,7,8-TeBDD を 10, 33, 100, 300 μ g/kg の用量で単回経口投与し、28日の観察期間中に、100 および 300 μ g/kg 投与群の雄で著しい体重増加抑制、雌で体重減少と死亡を観察している。33 μ g/kg 投与ラットでは、両性にわずかな体重減少、10 μ g/kg 投与ラットでは、雌の体重のみにわずかな減少を認めている。100 μ g/kg 投与群の雌とそれより高投与量群のほとんどのラットで、衰弱、立毛、身体全般の健康低下を観察した。胸腺の絶対重量と比重量は、10から100 μ g/kgまで用量にともなって低下し、最高用量の300 μ g/kgでは、雄・雌ともに胸腺の消失があった。肝比重量はすべての投与群で増加した(雄:10~25%、雌:4~15%)。精巣比重量の濃度依存的な増加は、33 μ g/kg から認められた。実験終了前に死亡したほとんどすべての動物に、消化管出血の徴候があった。

PBDD を 100 μ g/kg 投与したラットでは、摂餌量、摂水量の減少が認められた(Ivens-Kohl Iら, 1990)。

TBDD 投与ラットの胸腺には、どれにも組織学的変化が見られた。組織球によるリンパ球の貪食作用を特徴とする初期の胸腺萎縮が、TBDD の 10 および 33 μ g/kg 投与群で観察され、100 μ g/kg 投与群で重篤な萎縮が見られた。TBDD を 33 μ g/kg 以上投与した群の脾臓および 300 μ g/kg 投与群の回腸パイエル板(集合リンパ小節)で、リンパ球の低下が観察された。リンパ組織以外では、最も強く影響を受けたのは肝臓であった。TBDD 10 μ g/kg を単回投与すると、細胞質の空胞化、希薄化や細胞肥大といった用量依存的な肝毒性の初期の徴候が見られた。細胞肥大は核の膨潤、核小体の明瞭化、細胞質の変形を伴っていた。100 および 300 μ g/kg で、肝臓にペリオシス様変化が見られた(Ivensら 1992)。

TBDD 10~300 μ g/kg 単回経口投与したラットでの血液学的研究から、ヘモグロビン含量と血小板、白血球、赤血球数が、わずかではあるけれども用量依存的に減少することが明らかになった。血清タンパク質を電気泳動したところ、 α -および β -グロブリンに弱い用量依存性変化が認められた。TBDD の 10, 33, 100 μ g/kg を単回経口投与した4週間後、雌雄のWistar ラット ($n=5$) の血清中 T_3 は増加したが、 T_4 は減少し、これらは用量依存性であった(Ivensら 1992)。

一連のPBDDとPXDDのうちいくつかの化合物(tetra~penta)を未熟な雄性Wistar ラット ($n=4$) に腹腔内投与すると、注射14日後に体重減少を起こした(Mason Gら, 1987a, 1987b)。

最も毒性が強かった化合物は、2,3,7,8-TeBDD、2-Br₁-3,7,8-Cl₃-DD、およびTBCDDで、これらは4つの側位が入れ替わったものにすぎない。後者の同族体は、この系列では最大の活性を示した(Mason Gら, 1987a)。PBDDの相対的な強さは、2,3,7,8- > 1,2,3,7,8- > 1,2,4,7,8- > 1,3,7,8- の順であった(Mason Gら, 1987a, 1987b)。体重低下に対するED₅₀値をモル換算すると、TCDD(Mason Gら, 1986)とTBDD(Mason Gら, 1987a, 1987b)の間に僅かな差があった。

25 μ g/kg の 2,3,7-TrBDD を単回経口投与したSprague-Dawley 雄ラット(Yang KHら 1983) および5~90 μ g/kg のTBDDを単回皮下投与した妊娠マウス(Nagao Tら 1990a)で、肝臓の比重量が有意に増加した。

1.2 ポリ臭素化ジベンゾフラン (PBDF)

6匹のモルモットに2,3,7,8-TeBDFを、0.47, 1.58, 4.74, 15.84 μ g/kg (モル換算すると0.3~10 μ g/kg の2,3,7,8-TeCDFに相当)の用量で単回経口投与すると、4.74 および 15.84 μ g/kg で死亡した(Table-10 参照)。それより低い用量では、死亡も体重変化も見られなかった。剖検の結果、死亡した個体で、胸腺サイズの顕著な減少、体脂肪の喪失、筋重量の低下が認められた。中毒死したモルモットの組織病理学的な

知見では、胸腺皮質のリンパ球減少および腎盂、尿管、膀胱の内皮細胞の異常増殖が見られた。さらに、骨髓および輸精管、脾臓のリンパ系成分、パイエル板の細胞減少、副腎で出血が見られた。ジベンゾ-*p*-ダイオキシン/ジベンゾフランに曝露した際の主要な標的器官が、他の齧歯類やウサギでは、肝臓であるのと対照的に、モルモットでは肝臓の障害が起きなかった。30日間の観察期間で死ななかつた非致死群のうち、最高用量を投与した動物で、わずかに認められた組織学的変化は胸腺の軽度リンパ系低形成のみであった(Moore JAら 1979)。全体的に見て、障害のパターンは、PCDD/PCDFに曝露したモルモットで報告されたものとよく似たものであった(Moore JAら 1979; Kociba RJら 1982; WHO 1989)。

1.3 PBDD/PBDFの致死率

TCDDとその関連化合物の特徴の一つは、曝露時間と死亡時間の間に顕著な潜伏期間が存在することである。さらに、これらの化合物は、単回投与でも内部曝露時間を延長した結果としての短期曝露でも関係なく、比較的持続性で消耗症候群などの同様な作用を示した(例えば、McConnell, 1989年; WHO, 1989年, 1994年a)。これらの理由から、この節ではPBDD/PBDFの単回または反復投与実験から得られた死亡率データをまとめてとりあげる。

すべての情報は、2, 3, 7, 8-TeBDDに関する研究(LoeserとIvens, 1989年; Pinkertonら, 1989年; Ivens-Kohlら, 1990年; Ivensら, 1992年, 1993年)、および2, 3, 7, 8-TeBDFに関する研究(Mooreら, 1979年; Pinkertonら, 1989年; Hardyら, 1990年)を参考にした。

WistarラットにおけるTBDDの経口LD₅₀値は、雌ではおよそ100 μg/kgで、雄では300 μg/kgであった(Ivens-Kohl Iら 1990)。TBDDおよびTBDFをSprague-Dawleyラットに単回経口投与した場合、LD₅₀値は500 μg/kgより大きかった(Pinkerton MNら 1989)。死亡率に関する追加

データをTable-10にまとめた。

薬物投与法が違うので、直接的に比較することはできないが、Table-10から分かることは、モルモットはラットよりTBDFの致死作用に対して感受性が高いということで、これはTCDD/TCDFで観察された知見とも一致する(WHO 1989)。一般に、動物種間や系統間で、感受性は大きく異なる。例えば、TCDDに最も感受性の高いラットの系統(Long-Evans)と最も抵抗性の強い系統(Han/Wistar)では、急性LD₅₀値は500倍以上異なることが報告されている(WHO 1989; Pohjanvita Rら 1993; Pohjanvita Rら 1994)。異なる系統のラットで、TCDDの経口LD₅₀は、22 μg/kgから>3,000 μg/kgの範囲まで報告がある(WHO 1989)。

モルモットを用いた研究では、TCDFおよびTBDFを等モル用量与えると、致死率が同等という結果になった(Table-10参照)。1 μg/kgのTCDF(TBDFの1.58 μg/kgに相当)を経口投与しても、動物は1匹も死ななかつた(0/6)が、10 μg/kgのTCDF(TBDFの15.84 μg/kg体重に相当)では6匹すべてが死亡した。同様に、死亡するまでの平均時間は、両物質ともに約12日であった(Moore JAら 1979)。

2 短期曝露

2.1 ポリ臭素化ジベンゾ-*p*-ダイオキシン(PBDD)

3ヶ月連続毒性試験で(Ivens-Kohl Iら 1989; Loser E and Ivens I 1989; Ivens IAら 1993)、Wistarラット(1群10匹/性)に2, 3, 7, 8-TeBDDを、0.01, 0.1, 1, 3, 10 μg/kgの用量で、毎日強制経口投与した。0.01および0.1 μg/kg投与群では、毒性の徴候は見られなかつた。3および10 μg/kgの用量では、高死亡率(Table-10参照)と消耗症候群が認められた。平均体重増加量、摂餌量および飲水量は、1 μg/kgから用量依存的に低下した。

主に1または3 μg/kgのTBDDを毎日投与した

ラットにおいて、ヘモグロビン含量、ヘマトクリット値、血小板数に変化が見られた。3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与で、プロトロンビン時間が顕著に延長した。1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与を受けた雄と雌で、臨床化学的に、血漿アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、全血ビリルビン量のわずかな増加が認められた。これらの変化は3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群でより顕著だった。3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与した雌でのみ、アラニンアミノトランスフェラーゼが増加した。さらに、主として1および3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群で、血清中性脂肪量が減少した。血清中の甲状腺ホルモン濃度の用量依存的な変化が雄と雌のラットで観察された。0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与群で、トリヨードチロニン (T_3) 濃度は上昇し、チロキシシン (T_4) 濃度は低下した。しかし、0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ での作用は、効果の下限であると考えられる。マイクロソーム酵素の活性は、用量依存的に増加した。3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の用量群の雌雄で尿中タンパクの排泄が増加した。

臓器比重量の変化（肝臓、肺、腎臓の増加と胸腺の減少）が、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与群で一般的に観察された。肝臓比重量は、0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与群でも有意に増加し、胸腺比重量は0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与群で有意に減少した。組織病理学的検査により、主に1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ から用量依存的な変化が起こることが明らかになった。この変化には、胸腺と脾臓におけるリンパ組織の重篤な萎縮と肝実質紫斑症（ペリオース様変化）と呼ばれる肝障害が含まれる（肝臓内の不規則な形をした海綿状で血液の充満した空洞、上皮層の消失、類洞内腔とディッセ腔内の血液嚢胞、など）(Bannasch Pら 1985)。精巣内の精子形成は悪影響を受け、傷害を受けたり壊死した精子細胞が精巣上体内で見つけられた (Ivens IAら 1993)¹⁷⁾。この研究におけるTBDDの無毒性量 (NOAEL) は、0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であると考えられた。

TCDD と比べ、TBDD の亜慢性投与による毒性のスペクトルは似ているが、活性は TCDD より弱い

様である。ラットにおける TCDD の亜慢性 NOAEL は、5 日/週投与で 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であると報告されている (Kociba RJ ら 1976)¹⁾。しかし、TCDD 処理によって肝紫斑症が発生するとの報告はない (Ivens IAら 1993)。

2.2 ポリ臭素化ジベンゾフラン (PBDF)

Sprague-Dawley ラット (1 群 5 匹/性) に、2,3,7,8-TeBDF を、1, 10, 50, 150, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で、5 日/週で 4 週間、毎日経口投与した (Fulfs JC1989 ; Hardy MLら 1990)。150 および 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群のほとんどの個体は、実験の 17 日目から 24 日目までの間に、死亡するか瀕死状態になった。150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ では、10 匹のうち 3 匹のラットが 28 日間生存した (Table-10 参照)。高用量の 2 群では、15 日頃から黄色がかった尿を排泄し始めた。群ごとの平均体重は時間と用量に依存して抑制された。胸腺比重量の平均値は、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の雄および 10 と 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の雌で減少した。肝臓、副腎、脾臓の平均比重量に、顕著な差はなかった。この研究で、投与に関連した組織病理学的変化が、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の肝臓と胸腺で認められ、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群でも、程度は弱いながら認められた。肝臓の異常は、肝細胞空胞化および局所壊死と関連性のある肝細胞の汎小葉性肥大である。リンパ系成分の全体的な枯渇を伴う胸腺萎縮が、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のすべてのラットと 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群のほとんどのラットで認められたが、前者の胸腺はなくなっただけではなかった。1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では投与に関連した変化はいっさい見られず (Hardy MLら 1990)、この研究における NOAEL であると考えられる。

この結果は、実験方法が研究によって異なるため、TBDF の作用が TBDD と比べて弱いということを示しているわけではない (投与期間が 5 日/週で 4 週間に対して 7 日/週で 13 週間 ; Wistar ラットに対して Sprague-Dawley ラット ; 用量群ごとの個体数が異なるなど)。

3 長期曝露

PBDD/PBDF の長期曝露の研究はない。

4. 皮膚と眼の刺激、感作、真皮損傷、座瘡

PCDD/PCDF、PCB、PBB などのダイオキシン様化合物の毒性に共通する特徴には、ヒトといくつかの動物種における過角化活性がある (WHO 1989, 1993, 1994a)。

座瘡形成の標準的試験の一つであり、(Adams ら 1941) によって最初に報告されたウサギ耳試験法で、2, 3, 7, 8-TeBDD および 2, 3, 7, 8-TeBDF を評価した (Pinkerton MN ら 1989)。どちらの同族体も、総用量 100 μ g/ウサギで過角化を引き起こしたが、10 μ g/ウサギでは無効だった (おそらく 4 週間以上反復投与している)。用いられた溶剤は不明である。同じ条件下で、HIPS/DBDE/Sb₂O₃ サンプルの煤煙/炭などの燃焼残渣には、座瘡形成活性はないことが解った (Pinkerton MN ら 1989)。

TCDD の場合、単回投与後に過角化を誘導する最小用量は、1 μ g/耳から 160 μ g/耳までの範囲で、使用した溶媒に依存する (Poiger H and Schlatter C 1980)。4 週間の試験期間中、TCDD の総用量が 8ng/ウサギでは何の効果も観察されず、0.08~800 μ g/ウサギの範囲で用量依存性反応が見られた (Schwetss BA ら 1973)。

(3) 発がん性

塩化ダイオキシン類(PCDDs/PCDFs), 殊に代表的な 2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ダイオキシン(TCDD)については、長期発がん性試験及び二段階発がん性試験によりその発がん性が詳しく検索されているが、臭化ダイオキシン類 (PBDDs/PBDFs) については、限られた実験データベースしか存在せず、変異原性試験及び、発がん性を含む動物を用いた長期毒性試験は行われていない。塩化ダイオキシン類は二段階発がん性試験において、いくつかの臓器で明らかな発がんプロモーション作用を示し (Maronpot ら, 1993 ; Poland ら, 1982a ; Hébert ら, 1990 ; Beebe ら, 1995a, b ; Clark

ら, 1991 ; Pitot ら, 1987 ; Waern ら, 1991 ; Dragan ら, 1991, 1992 ; Buchmann ら, 1994 ; Schrenk ら, 1994 ; Sills ら, 1994 ; Tritscher ら, 1995 ; Flödstrom ら, 1991 ; Lucier ら, 1991a ; Nishizumi と Masuda, 1986), 代表的な塩素化体である 2,3,7,8-TCDD は、雌雄のラットないしマウスの長期発がん性試験において、最大耐量以下の用量で多臓器発がん性を示すことが知られている (Tóth ら 1979 ; USNTP, 1982 a, b ; Della Porta ら, 1987 ; Kociba ら, 1978 ; Van Miller ら, 1977)。他の塩化ダイオキシン類として、ヘキサクロロジベンゾ-p-ダイオキシン(HxCDD), 2,7-ジクロロジベンゾ-p-ダイオキシン(DCDD)にげっ歯類での発がん性を認めているが (USNTP, 1979a, 1980), 骨格に塩素を含まないジベンゾ-p-ダイオキシンは明らかな発がん性を示さないことが知られている (USNTP, 1979b)。2,3,7,8-TCDD は細胞に形質転換作用を示し (Abernethy ら, 1985 ; Tanaka ら, 1989 ; Wölflé ら, 1996), 8-OH-dG DNA adduct の生成を誘発するが (Tritscher ら, 1995), これらの反応は反応性の活性酸素分子の生成ないし脂質過酸化などに起因する二次的な変化と考えられ (Alsharif ら, 1994), このダイオキシンは非遺伝子傷害性発がん物質と位置づけられている。

臭化ダイオキシン類での発がん性に関連した報告として、2,3,7,8-臭化ジベンゾ-p-ダイオキシン(TBDD) に細胞形質転換作用のあることが、マウス腹腔マクロファージの *in vivo/in vitro* 評価法によって示されている (Massa ら, 1990)。また、2,3,7,8-TCDD と 2,3,7,8-TBDD の細胞形質転換作用に関する比較を NMRI マウスの腹腔マクロファージを用いて行った結果、2,3,7,8-TBDD の形質転換能は 2,3,7,8-TCDD より 7 倍弱いことが示されている (Massa ら, 1991)。一方、2,3,7,8-TBDD 処理したマウスの腹腔マクロファージから不死化細胞を樹立し、ヌードマウスにおけるこの細胞の造腫瘍性を検索した結果、皮下接種部位に腫瘍の発生を認め

ている (Massa ら, 1991, 1992a, b)。この 2,3,7,8-TBDD 投与により見られた細胞形質転換作用及び造腫瘍性には 2,3,7,8-TCDD と同様に非遺伝子傷害性の発がん機序の関与が推察される。ヒトの疫学的研究においては、臭化ダイオキシン類による癌死亡率についての報告はない。

ダイオキシン類による殆どの生化学的影響及び発がん性を含む毒性学的影響は、Ah 受容体を介した多数の遺伝子群の発現調節の変化によると考えられている。その発がん作用も Ah 受容体を介するものと考えられており、それはダイオキシン類に共通のメカニズムと考えられている (Poland と Knutson, 1982b; Goldstein と Safe, 1989; Couture ら, 1990; Denison, 1990, 1991; Whitlock, 1990, 1993; Landers と Bunce, 1991; Lucier, 1991b; Nebert ら, 1991, 1993; Safe ら, 1991; Hahn と Stegeman, 1992; Andersen ら, 1993; Birnbaum, 1993, 1994; Lucier ら, 1993a, b; Poellinger, 1993; Safe, 1993; van den Heuvel と Lucier, 1993; Whitelaw ら, 1993; Okey ら, 1994; Fernandez-Salguero ら, 1996)。臭化ダイオキシンにおいても細胞質内 Ah 受容体に対する結合性は確認されている (Denomme ら, 1985; Denomme ら, 1986; Mason ら, 1987a, b; Romkes ら, 1987)。これらの受容体結合親和性には、構造により数桁のばらつきがあるが、対応する PCDD 体と同程度であることが示されている (Mason ら, 1987a; Goldstein と Safe, 1989)。

一般に、2,3,7,8-PBDD/PBDF を用いた研究では、実験動物に対して TCDD とよく似た典型的影響を示し、短期毒性 (Ivens-Kohl ら, 1989; Löser と Ivens, 1989; Ivens ら, 1993; Fulfs, 1989; Hardy ら, 1990)、免疫毒性 (Mason ら, 1987a, b; Ivens-Kohl ら, 1989; Löser と Ivens, 1989; Ivens ら, 1993; Neubert R ら, 1990, 1991, 1992, 1993; Neubert D, 1991, 1993; Moore ら, 1979; Hardy ら, 1990)、肝臓ポルフィリ

ン蓄積 (van Birgelen ら, 1996)、細胞形質転換能 (Massa ら, 1991)、抗エストロゲン性活性 (Spink ら, 1994)、ビタミン A 貯蔵の減少 (Thunberg ら, 1984)、生物学的蓄積性 (Kedderis ら, 1991a; Nagao ら, 1995/1996)、酵素誘導 (Kedderis ら, 1991b; Birnbaum と DeVito, 1995; Schulz ら, 1996) において、対応する塩素化体とはほぼ同等ないし若干弱活性 (ないし反応) を示す。2,3,7,8-TeBDF のマウスにおける生殖発生毒性のスペクトル (口蓋裂や水腎症の誘導) も同様であるが、対応する塩素化体 (2,3,7,8-TeCDF) より作用の強いことが示されている (Birnbaum ら, 1991)。

以上を総括すると、臭化ダイオキシン類は塩化ダイオキシン類と毒性学的類似性が高く、その毒性影響の多くは Ah 受容体を介した機序が考えられる。また、臭化ダイオキシン類について長期発がん性試験による発がん性の直接的証拠は得られていず、現段階の情報量ではそのリスクアセスメントはできないが、2,3,7,8-TBDD の細胞形質転換作用とその細胞の造腫瘍性の知見から、塩化ダイオキシン類と同様の発がん性を有することが推定される

(4) 変異原性

PBDD/PBDF の遺伝毒性および関連した指標に関する情報は見あたらない。

PCDD の遺伝毒性については報告の数も限られており、また、結果も相矛盾したものである (WHO, 1989)、ただ、PCDD は他の化学物質と同時に作用したときに変異原性や組換え活性を増強する作用のあることがマウスの毛色スポットテストで報告されている (Fahring, 1993)。

十分にバリデートされた手法とは言い難いが、マウスの宿主経路法で、マクロファージに対して形質転換作用のあることが報告されている (Massa et al., 1990)。NMRI マウスの腹腔に 0.39nmol の TBDD または TCDD を投与後、耐性マクロファージを腹腔より分離し、軟寒天

中で5-6日培養した結果、TBDDの形質転換作用は弱く、TCDDの作用の1/7程度であることがわかった (Massa et al., 1991)。

(5) 免疫毒性

多種の実験動物で、TCDD曝露が、胸腺萎縮を始めとする免疫毒性をもたらすことが報告されている。PBDDs及びPBDFsに関しては、データは少ないが、ラット、モルモット、サルにおいて、類似した免疫毒性が報告されている。検討されている免疫学的指標は、リンパ系組織に対する影響、血清タンパク質レベル他の血液学的パラメーターの変化、末梢血リンパ球ポピュレーション構成比の変化等である。

1. 哺乳類実験動物への影響

1.1 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin (TBDD)

単回曝露

Wistar ラットへの単回腹腔内投与により胸腺萎縮を起こすTBDDの作用強度は、TCDDとほぼ同程度であることが報告されている (Mason et al., 1987a; Mason et al., 1987b)。

Wistar ラット (1群5匹/性) に、TBDDを10, 33, 100, 300 μ g/kg 体重の用量で単回経口投与すると、28日の観察期間中に、100および300 μ g/kg 体重投与群で、体重増加が著しく抑制され、死亡例も多く見られた。ヘモグロビン含量と血小板、白血球、赤血球の細胞数が、わずかながら用量依存的に減少し、血清タンパク質電気泳動では、 α -および β -グロブリンに弱い用量依存性の変化が認められた。また、血清中の甲状腺ホルモン濃度は用量依存的に変化した。胸腺の絶対重量と相対重量は、10から100 μ g/kg 体重まで投与量が増えるにつれて低下し、300 μ g/kg 体重で、雄雌ともに胸腺が消失することが報告されている。10および33 μ g/kg 体重で組織球によるリンパ球の貪食作用を特徴とする初期の胸腺萎縮が観察され、100 μ g/kg 体重では、重篤な萎縮が見られた。脾臓

では、33 μ g/kg 体重以上で、回腸パイエル板では、300 μ g/kg 体重で、リンパ球数の減少が観察された (Ivens et al., 1992)。

低用量 PBDD のマーマセツト免疫系への影響が検討されている (Neubert et al., 1993; Neubert, 1993)。TBDDを30 ng/kg 体重 (60 pmol/kg 体重に相当) の用量でマーマセツト (n = 3) に単回皮下投与すると、数週間後、末梢血の CD4+CDw29+ T 細胞(helper-inducer)の絶対数及び構成比は顕著に減少した。さらに、B細胞 (CD20+) の細胞数の有意な低下も観察された。一方、3 ng/kg 体重 (6 pmol/kg 体重) では、これらの変化は認められなかった

短期曝露

3ヶ月反復投与試験で (Loser and Ivens, 1989; Ivens et al., 1993)、Wistar ラット (1群10匹/性) に、0.01, 0.1, 1, 3, 10 μ g/kg 体重の用量で、TBDDを経口強制投与したデータが報告されている。1または3 μ g/kg 体重のTBDDを毎日投与したラットにおいて、ヘモグロビン含量、ヘマトクリット値、血小板数に変化が見られる。同時に、血清甲状腺ホルモンレベルの用量依存的な変化が観察された。免疫系器官に関しては、1 μ g/kg 体重/日以上で相対胸腺重量が減少する。組織病理学的検査でも、1 μ g/kg 体重/日以上で胸腺と脾臓におけるリンパ組織の重篤な萎縮が用量依存的に認められる。 (Ivens et al., 1993)。

長期曝露

TBDDの長期曝露に関係する研究はない。

1.2 その他の polyhalogenated dibenzo-p-dioxins 幾つかの臭化ダイオキシン同族体に関して、胸腺萎縮をもたらすED50値が得られている。1,3,7,8-TBDD、1,2,3,7,8-PeBDD、1,2,4,7,8-PeBDDの活性は、TCDDやTBDDより弱く、2-bromo-3,7,8-trichlorodibenzo-p-dioxin はTBDDおよびTCDDと同程度の活性であり、2,3-dibromo-7,8-dichlorodibenzo-p-dioxin は

これらの化合物中最も毒性の強い同族体であることが示されている (Mason et al., 1987a; Mason et al., 1987b)。

マーモセット (n=3) については、2,3-dichloro-7,8-dibromodibenzo-p-dioxin (TCBDD) 投与の末梢血リンパ球サブポピュレーションへの影響が調べられている。30 ng/kg 体重の TCBDD 処理により、CD24+CDw29+ T 細胞および CD20+ B 細胞の割合が有意に減少するが、細胞の絶対数では、コントロール群の基準値の範囲に留まっている。3 ng/kg 体重の単回皮下投与では、変化は認められない。これらのデータから、この同族体は、TCDD や TBDD に比べると作用が弱いと考えられる (Neubert, 1993; Neubert et al., 1993)。

1.3 2,3,7,8-tetrabromodibenzofuran (TBDF) 単回曝露

6匹のモルモットに TBDF を、0.47, 1.58, 4.74, 15.84 μ g/kg 体重 (0.3~10 μ mole/kg) の用量で単回経口投与すると、4.74 および 15.84 μ g/kg 体重で死亡した。死亡例では、胸腺皮質のリンパ球減少による胸腺の萎縮が認められた。また、骨髄細胞、脾臓リンパ系細胞、パイエル板における細胞が減少していた。30日後の生存動物で、わずかに認められた組織学的変化は胸腺における軽度のリンパ系低形成のみであった (Moore et al., 1979)。

短期曝露

Sprague-Dawley ラット (1群5匹/性) に、TBDF を、1, 10, 50, 150, 500 μ g/kg 体重の用量で、4週間 (5日/週) 経口投与した場合、150 μ g/kg 体重/日の雄および 10 と 50 μ g/kg 体重/日の雌で胸腺相対重量の減少が認められた。脾臓の平均相対重量に、顕著な差は検出されなかった。また、組織病理学的変化が、50 μ g/kg 体重/日投与群の胸腺で認められ、10 μ g/kg 体重/日投与群でも、程度は弱いながら認められた。1 μ g/kg 体重/日ではこのような変化は認められず、NOAEL であると考えられる (Hardy et al.,

1990)。

長期曝露

TBDF の長期曝露に関する研究はない。

2. ヒトへの影響

Zober らにより、臭素系難燃剤 (octabromodiphenyl ether と decabromodiphenyl ether) の使用により PBDD/PBDF に曝露された化学プラント男性作業員における免疫学的指標の変化が検討されている。曝露群 (n=21) と対照群 (n=42) について、免疫グロブリンレベル、リンパ球サブセット、免疫複合体、補体 C3 と C4、抗核抗体が測定された。対照群に比べて曝露群において有意な差が見いだされた項目は IgM レベルの軽度の上昇のみである。血清脂質 TBDD/TBDF レベルとの相関においては、補体 C4 レベルに正の相関が認められるものの、一人の高度被曝者による寄与が大きい (Zober et al., 1992)。他の臨床検査 (肝機能、血中脂質と血糖、甲状腺機能、血液学検査等) が行われているが、曝露群 (n=38~42) と対照群 (n=40~42) の間に顕著な差は認められていない (Ott and Zober, 1996)。

3. 臭化ダイオキシン類の免疫毒性のメカニズム

TCDD の毒性は複雑でありまだ完全には解明できていないが、そのうちの多くは、Ah 受容体を介するものと推定されている。化学構造と反応様式の類似性から、PBDDs/PBDFs は、PCDDs/PCDFs および他の関連ハロゲン化芳香族炭化水素の作用と共通のメカニズムを持つと考えられている。各種の PBDD に関して、AHH 誘導と胸腺萎縮の両活性がよく相関することが知られている (Mason et al., 1987a; Mason et al., 1987b)。しかし、臭化ダイオキシン類を用いた免疫毒性メカニズム研究の報告は殆どない。

(6) 生殖発生毒性

10, 33, 100, 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の 2,3,7,8-TeBDD を雄 Wistar ラット ($n=5$) に単回強制経口投与すると、33 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与量で投与 28 日後の精巣比体重重量が用量依存的に増加し、体重増加量は用量依存的に減少した (Ivens et al., 1992)。TBDD を雄 Wistar ラット ($n=10$) に 13 週間強制経口投与したところ、3 及び 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ で精巣内の精子産生能が低下し、異常精子細胞が精巣上で認められた。NOEL は、0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と推定された (Ivens et al., 1993)。

妊娠 9 日の NMRI マウスに、TBDD または TCDD を、5~90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下投与したところ、口蓋裂を有する胎児及び母体の発現頻度が TBDD および TCDD の投与量依存的に有意に増加した。いずれの投与量でも母体肝比体重重量の増加がみられたが、母体体重増加、胎児体重及び生存胎児数には投与の影響は認められなかった。モルで比較すると、口蓋裂発現に対する TBDD の効力は、TCDD の 0.6 倍であり、ED50 値は TBDD で 61.7 μg (0.124 μ)/ kg/day 、TCDD で 24 μg (0.075 μ mol)/ kg/day であった (Nagao et al., 1990a, b)。また、C57BL/6N マウスを用いて行った実験では、3-192 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の TBDD、25-4000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の TBDF、1,2,3,7,8-PeBDF 及び 2,3,4,7,8-PeBDF を妊娠 10 日の単回強制経口投与したとき、すべての化合物のすべての投与量で母体肝重量が増加し、すべての化合物が胎児に水腎症と口蓋裂を発現させた。水腎症は口蓋裂よりも低い投与量で発現し、それぞれの LOEL は TBDD で 3 及び 48 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、TBDF で 25 及び 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1,2,3,7,8-PeBDF で 500 及び 3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、2,3,4,7,8-PeBDF で 400 及び 2400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。胚/胎児死亡率は TBDF を 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上投与したときに増加した (Birnbaum et al., 1991)。さらに、臭素化同族体と塩素化同族体の相対毒性を、ED50 値に基づいて比較すると水腎症を発現させる

TBDD (4 $\mu\text{g}/\text{kg}$) は TCDD (9 $\mu\text{g}/\text{kg}$) のほぼ半分であった。しかし、モル換算して比較すると TBDD と TCDD の効力はほぼ等しくなった (Birnbaum et al., 1991)。

(7) 生化学的影響

1. ミクロソーム酵素の誘導

TCDD や他の環境汚染物質と同様、PBDD/PBDF は、特定のチトクローム P-450 (CYP) 依存性酵素の強い誘導物質であり、チトクローム CYP1A1 の活性が最もよく調べられている。

アイソザイム CYP1A2 もまた誘導が確認された。TBDD を単回経口投与したラットの肝臓で測定した酵素誘導の ED₅₀ 値は、CYP1A1 で 0.8~1 nmol/kg、CYP1A2 で 0.2 nmol/kg であった (Kedderis ら、1991b、1992a、1993)。TBDD を亜慢性的に強制経口投与したラットの肝臓 (Birnbaum LS and DeVito MJ 1995) および、TBDD を単回皮下投与したマーモセットの肝臓 (Schulz TG ら 1996) においても、CYP1A2 酵素活性の誘導が測定された。

1.1 ポリ臭素化ジベンゾ-p-ダイオキシン (PBDD)

酵素誘導は、毒性の出ない濃度でも用量依存的に起こり、pmol という低い範囲でも測定可能であった (Schulz-Schalge T ら 1990; Nagao T ら 1990c)。TBDD、TCDD、tetraXDD の単回皮下投与後、誘導は曝露の直後から起こり、1~98 日に渡って長期間持続した。最大の EROD 誘導が起きたのは、いくつかの 2,3,7,8-置換ジベンゾ-p-ダイオキシンをラットに単回皮下投与してからおよそ 7 日後であった (Schulz-Schalge T ら 1991a; Birnbaum LS 1993)。TBDD の 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ をラットに 91 日間経口投与した場合、処理の 7 日後に最大の誘導が見られた (Ivens IA ら 1993)。対照的に、マウスに低用量を経口投与した場合 (TBDD を 30~3000 ng/kg/day、13 週間)、双峰性の反応が観察され、最大酵素誘導は起こらなかった (Nagao T ら 1990c)。

TBDD を 600 μ g/kg、あるいは TCDD を 300 μ g/kg を単回投与したあとの EROD 活性低下と比較すると、90 日間にわたって同じ曲線を描いた。このことは、TBDD および TCDD が、モルを基準に比較した場合、EROD 誘導に関して同等の作用強度を有することを示している。重量を基準に考えた場合、このエンドポイントに関しては、TBDD の方が作用が弱かった (Goldstein JA and Safe S. 1989)。

酵素誘導に関して、肝臓は最も重要な臓器であるが、TBDD による EROD の誘導は、ラット (Ivens IA ら 1993) とマウス (Nagao T ら 1990c) の肺、皮膚、腎臓、およびマーモセット (Schulz TG ら 1996) の肺においても観察された。

異なる PBDD 同族体による誘導能は、数桁の範囲でばらつきがあった。例えば、*in vivo* 肝臓 AHH 誘導の活性は、4 種類の臭素化同族体の間で、4 桁の違いがあり、もっとも強かったのは 2, 3, 7, 8-TeBDD で、もっとも弱かったのは 1, 3, 7, 8-TeBDD であった。同様な構造活性相関は、他の実験系においても認められ、もっとも作用の強い化合物は、2, 3, 7, 8-置換パターンのものであった。要約すれば、*in vitro* および/または *in vivo* で AHH あるいは EROD 活性の最も強い誘導物質は、TCDD、TBDD および TBCDD であった。

モル濃度で対応する塩素化体と比較した場合、PBDD および PXDD はおおよそ同じ作用強度を持つ (Schulz-Schalge T ら 1990; Nagao T ら 1990c; Bradlaw JA and Casterline JL 1979; Thunberg T ら 1984; Denomme MA ら 1985; Abraham K ら 1988; Blankenburg G ら 1990; Nagao T ら 1990c; Schulz T ら 1993)。しかし、もっともよく研究されてきた同族体 TBDD と TCDD の間には、いくつかの明らかな違いがある。その相対的誘導能が被検組織によって変わらない TCDD と対照的に、TBDD をマウスに亜慢性曝露した場合、肝臓において誘導される EROD 活性は、皮膚および肺での活性の 5 倍も強い (Nagao T ら 1995/96)。

種特異的な変化についてのデータは非常に限

られている。TBDD による EROD 誘導の推定作用強度を TCDD と比較すると、ラットでは 0.75 から 5.3 の範囲であり (Safe S (1990) のデータから Birnbaum L ら (1993 年) が計算)、マウスでは 0.04 から 0.2 の範囲で、ラットとマウスの実験方法は異なるが、これらの違いは、種差によるものである (Nagao T ら 1995/96)。

1.2 ポリ臭素化ジベンゾフラン (PBDF)

マーモセットで、2, 3, 4, 7, 8-PeBDF とその塩素化対応物および TCDD について研究した。2, 3, 4, 7, 8-PeBDF: 420ng/kg, TCDD: 50~500ng/kg, 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF: 240~2400ng/kg の用量で単回皮下投与したところ、肝臓マイクロソーム中の EROD 活性とカフェイン *N*-脱メチル化の間に良い相関があった。化合物は 3 種類とも誘導作用を示し、酵素活性を肝臓内濃度で比較したときの順番は TCDD > 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF > 2, 3, 4, 7, 8-PeBDF であった (Denomme MA ら 1986)。

PXDF については、8-Br₁-2, 3-Cl₂DF および 8-Br₁-2, 3, 4-Cl₃DF の AHH および EROD 酵素の誘導能が *in vitro* ラット肝細胞腫 H-4-II E 細胞で試験された。その EC₅₀ 値 (mol/L) は、対応する全塩素化体とよく似たものであった (Poland A and Knutson JC 1982)。

2. 中間代謝に対する影響

2.1 ポルフィリン効果

肝臓ポルフィリン蓄積について、雌性 B6C3F₁ マウスに、2, 3, 7, 8-TeBDD および 2, 3, 7, 8-TeCDD を含む PBDD/PCDD の同族体を個別に強制経口投与し、5 日/週で 13 週間の亜慢性効果を調べたところ、TBDD および TCDD の両方とも、用量依存的に総肝臓ポルフィリン量を増加させた。標準として TCDD を用いた相対ポルフィリン形成作用強度が決定された (TCDD = 1 および TBDD = 0.4)。

2.2 ビタミン A 蓄積への影響

各種の臭素化および塩素化芳香族化合物は、

肝臓のビタミンA含有量を低減する作用がある (WHO、1989年、1993年、1994年a)。TBDDの10 μ g/kg単回経口投与すると、4週間後に、成体雄性 Sprague-Dawley ラットの肝臓中のビタミンA (レチノール) 濃度および総量が減少した。ビタミンAの濃度と総量の減少率は、それぞれ45%および51%であった(Thunbergら1984)。同研究の中で検討された TCDD の誘発効果はより明確であり、減少率はそれぞれ88%と87%であった。しかし、モル換算すれば、TCDDの方がTBDDよりわずかに作用が強いだけであった。

2.3 内分泌相互作用

ラットの甲状腺ホルモンは、2,3,7,8-TeBDDの単回(Ivensら、1992年)および亜慢性(LöserとIvens、1989年; Ivensら、1993年)曝露により影響を受けた。TBDDの10, 33, 100 μ g/kgを単回経口投与した4週間後、雄と雌のWistarラットの血清中のT₃は増加したがT₄は減少し、これらは用量依存性であった(Ivensら1992)。Wistarラットに、0.01~3.0 μ g/kgで3ヶ月間連続投与すると、0.1 μ g/kg/day以上の用量でT₄量は減少し、T₃量は増加した。ただし、最高用量の10 μ g/kg/day群については調べてされていない(Löser and Ivens1989; Ivens1993;)。

一連のPXDD/PXDFの抗エストロゲン活性を、培養MCF-7ヒト乳癌細胞(Spink 1994)で調べた。17 β -エストラジオールの代謝促進、および多細胞性病巣のエストロゲン依存性形成の阻害の2つの作用を、抗エストロゲン活性の指標として測定した。ある種の2,3,7,8-置換のtetra- (Br₁Cl₃DD, Br₂Cl₂DD) および penta- (Br₁Cl₄DD) ハロゲン化同族体は、エストラジオールの代謝を刺激し、その作用強度はTCDDと同等であった。これらPXDDのEC₅₀値は0.6~0.8nmol (TCDD: 0.8nmol)であった。同じ同族体によって病巣形成も阻害され、そのEC₅₀値は0.5~1.2nmol (TCDD: 0.3nmol)の範囲であった。他の置換パターンを持つジベンゾ-p-ダイオキシンおよびジベンゾフランは明らかに活

性が弱かった)。

3. 各種臭素化ダイオキシン類のREP(relative potency)の比較 (Table-11) (Weber L. W. D and Greim H. 1997)

3.1 Ah レセプター結合強度

in vitroのアッセイ系での2,3,7,8-TBDDのAhレセプターへの結合力は2,3,7,8-TCDDの43%あるいは66%である。臭素の置換基の数が増えるとAhレセプターとの結合強度は著しく減少するが、同じ4つの置換基(2,3,7及び8位)の中でいくつかの臭素が塩素に変わるだけでは、結合強度はほとんど変化しない。

3.2 肝臓ミクロゾーム酵素活性誘導

臭素化ダイオキシンのラット肝臓におけるアリルヒドロカーボンヒドロレース(AHH)化生の誘導は、ラット肝がん細胞を用いたin vitro系では、塩素化ダイオキシンよりも概ね弱い経口であるが、in vivo系では高くなっている。これは、培養系における臭素化ダイオキシンの安定性や細胞への取り込み量に関係していると考えられている

4. PBDD/PBDF およびそれらの毒性当量係数(TEF)との関連について

毒性学的関連情報の多くは、2,3,7,8-置換ジベンゾ-p-ダイオキシンの2種の同族体を扱っている。Table-12に要約したデータは、両方の同族体に対して同じTEF値を用いてもかまわないことを示していると考えられる。いくつかのエンドポイントでは、2,3,7,8-TeBDDの方が2,3,7,8-TeCDDよりモル基準でわずかに活性が弱かったにしても(重量基準なら、もっと差がある)、動態学的な差、特に脂肪組織での2,3,7,8-TeBDFの半減期が長いことを考えて、2,3,7,8-TeBDDおよび2,3,7,8-TeCDDに同一のTEF値を使用することが望ましいと思われる。

高ハロゲン化同族体に関するデータはほとんどなく、TEFを確定するために必要な作用強度の範囲が広いことを考えると、塩素化体につい

て報告されている様に、他の PBDD/PBDF または PXDD/PXDF 同族体に同じ TEF 値を（予備的に）使用することは正しいと思われる。

(8) 疫学

ここでは、PCDD/PCDF との類似性に基づいた PBDD/PBDF の人への影響はレビューの範囲外とした。PBDD/PBDF に関しては、一般市民への曝露や健康影響に関するデータはなく、PBDD/PBDF を原因物質として疑った癌の死亡率に関する研究報告もない。PBDD/PBDF に関しては、実験室や化学プラントにおける職業性曝露の事例が報告されているに過ぎない。したがって PBDD/PBDF の人への影響は、予防的な見地を重視して、PCDD/PCDF の研究結果から推測すべきなのかもしれない。その際、イタリア・セベソ事件 (Bertazzi と di Domenico、1994 年)、癌に関する疫学的研究 (Hardell ら、1994 年)、胎児期曝露など生殖に関する疫学的研究 (Sweeney、1994 年) などが参考となろう。

職業上、あるいは偶発的な曝露として、PBDD/PBDF が原因物質とされた症例報告が二例ある。最初の報告は米国人化学者から得られた。1956 年、2, 3, 7, 8-TBDD を 10 g 合成した後、首や手首に軽い塩素座瘡がみられ、6 ヶ月後に 2, 3, 7, 8-TCDD を 16 g 合成した後には、全身の塩素座瘡、頭痛および背中と足の痛みなど、多様な症状が顕れた (Schechter と Ryan、1992 年)。この症例を 35 年後 (1991 年) に調べた結果、血中脂質中の 2, 3, 7, 8-TBDD の濃度は 625ppt、2, 3, 7, 8-TCDD の濃度は 18ppt であった。1956 年当時の PBDD/PBDF としての体内負荷量は 13, 005ppt~146, 726ppt と推定された。

二つ目は日本における報告で、大学院学生が PCDF と PBDF の合成実験後、油症患者でみられたような座瘡様発疹が頬と顎に発症した。この学生の血液試料からは PCB や PCDF が検出されなかったため、合成実験中の化学物質の不注意な取り扱いによる直接的な皮膚刺激が原因として

疑われた (Asahi と Urabe、1987 年)。

化学プラントの男性作業員に対して、特異的免疫学的試験を含む一般健康診断が行われた (Zober ら、1992 年)。1990 年の測定時の血中脂質濃度 (TBDD+TBDF) が 20ppt を超えていた 21 人が曝露群とされた。なお、塩素座瘡のような皮膚症状は報告されていない。一方、対照群 42 人は化学プラント内での臭素系難燃剤の非使用者として定義されているが、血中脂質の測定から曝露の有無を確認したわけではなかった。免疫学的試験として、細胞性と液性のパラメータ、リンパ球サブセットの分布、免疫グロブリンの濃度、免疫複合体、補体 C3 と C4 および抗核抗体が測定された。ただし、免疫系の機能異常は調べられなかった。血中脂質測定データ (pg/g) の最高値は、それぞれ 2, 3, 7, 8-TBDD として 478ppt、2, 3, 7, 8-TBDF として 112ppt であった。この最高値を示した作業員 (54 歳、1977 年より勤務) でのみ、補体 C4 濃度の増加、総リンパ球、T 細胞、T ヘルパー細胞およびナチュラルキラー細胞において数値の減少が報告された。しかし免疫不全が原因で起こる臨床症状はなく、この作業員が示した高血圧、腰痛、高尿酸血症、肺結核の痕跡などの健康問題はダイオキシンによるものではないと考えられた。この作業員を 1991 年に再検した結果では、補体 C4 濃度の減少、前述の免疫学的パラメータにおいて数値の増加が報告された。その他の作業員でも TBDD 濃度は数百 ppt の値を示したが、免疫学的試験の成績に影響は認められなかった。さらにその他の医学的検査でも、感染症あるいは免疫に関連する疾患の有病率に曝露群と対照群間で差が認められなかった。最終的には、推定された PBDD/PBDF の曝露が免疫系に有害な影響を与えたとはいえないと結論された。

同化学プラントの作業員に対する追加的な研究として、PBDD/PBDF の潜在的な曝露者 42 人とその対照者 42 人が設定され、両群間の臨床検査成績 (肝機能、脂質代謝、糖代謝、血液凝固を含む血液学、甲状腺機能) が比較された。

その結果においても、両群間に顕著な差は認められなかった (Ott と Zober、1996 年)。

Zober らの研究の欠点として、化学プラントにおける対照群の PBDD/PBDF 濃度を測定していないこと、TCDD や TCDF など関連化合物の濃度を測定していないこと、同様の労働現場で他の同族体が多く同定されているにも関わらず、体内摂取を TBDD と TBDF のみに関連付けていることが、WHO 環境保健クライテリアでは指摘されている (WHO、1988 年)。

ダイオキシン類は発生源を減らすという予防原則により対策を展開することが第一であるが、潜在的な PBDD/PBDF の曝露環境とその環境に曝される人々のモニタリングが必要であり、PBDD/PBDF の人体への移行経路とその量、さらには健康影響を明らかにする研究が今後さらに必要である。

D. 参考文献

- Abernethy DJ, Greenlee WF, Huband JC et al: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) promotes the transformation of C3H/10T1/2 cells. *Carcinogenesis* 6: 651-653, 1985
- Abraham K, Krowke R, and Neubert D (1988) Pharmacokinetics and biological activity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: 1. Dose-dependent tissue distribution and induction of hepatic ethoxoresorufin O-deethylase in rats following a single injection. *Arch Toxicol*, 62:359-368.
- Abraham K, Wiesmuller T, Brunner H, Krowke R, Hagenmaier H, & Neubert D (1989) Elimination of various polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans (PCDDs and PCDFs) in rat faeces. *Arch Toxicol*, 63:75-78.
- Adams EM, Irish DD, Spencer HC, and Rove VK(1941) The response of rabbit skin to compounds reported to have caused acneform dermatitis. *Ind Med Surg*, 2: 1-4.
- Alsharif NZ, Schlueter WJ, Stohs SJ: Stimulation of NADPH-dependent reactive oxygen species formation and DNA damage by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rat peritoneal lavage cells. *Arch Environ Contam Toxicol* 26: 392-397, 1994
- Andersen ME, Mills JJ, Gargas ML, Kedderis L, Birnbaum LS, Neubert D, Greenlee WF: Modeling receptor-mediated processes with dioxin: implications for pharmacokinetics and risk assessment. *Risk Anal.* 13: 25-36, 1993
- Asahi M, Urabe H. A case of "Yusho"-like skin eruptions due to halogenated PCB-analogue compounds. *Chemosphere* 1987; 16: 2069-72.
- Banks YB & Birnbaum LS (1991) Absorption of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) after low dose dermal exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*, 107: 302-310.
- Bannasch P, Wayss K, and Zerban H (1985) Peliosis hepatis, rodents. In: Jones TC, Mohr U, and Hunt RD ed. *Pathology of laboratory animals, digestive system.* Springer Verlag, pp110-115 (ILSI Monograph).
- Beebe LE, Anver MR, Riggs CW et al: Promotion of N-nitrosodimethylamine-initiated mouse lung tumors following single or multiple low dose exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Carcinogenesis* 16: 1345-1349, 1995a
- Beebe LE, Fornwald LW, Diwan BA et al:

- Promotion of
N-nitrosodiethylamine-initiated
hepatocellular tumors and
hepatoblastomas by
2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin or
Aroclor 1254 in C57BL/6, DBA/2, and
B6D2F1 mice. *Cancer Res* 55:
4875-4880, 1995b
- Bertazzi PA, di Domenico A. Chemical,
environmental and health aspects of
the Seveso, Italy, accident. In: Scheter
A ed. *Dioxins and health*. New York,
London, Plenum Press, 1994,
pp587-632.
- Biegel L: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin
(TCDD) and related compounds as
antioestrogens: characterization and
mechanism of action. *Pharmacol
Toxicol.* 69: 400-409, 1991
- Birnbaum LS and DeVito MJ(1995)Use of
toxic equivalency factors for risk
assessment for dioxins and related
compounds. *Toxicology*,105:391-401.
- Birnbaum LS(1993) EPA's reassessment of
dioxin risk: Directed health research.
Chemosphere. 27:469-475.
- Birnbaum LS, DeVito MJ: Use of toxic
equivalency factors for risk assessment
for dioxins and related compounds.
Toxicology 105: 391-401, 1995
- Birnbaum LS, Morrissey RE, Harris MW:
Teratogenic effects of
2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin and
three polybrominated dibenzofurans in
C57BL/6N mice. *Toxicol Appl
Pharmacol.* 107: 141-52, 1991
- Birnbaum LS: EPA's reassessment of dioxin
risk: Detected health research.
Chemosphere 27: 469-475, 1993
- Birnbaum LS: The mechanism of dioxin
toxicity: Relationship to risk
assessment. *Environ. Health Perspect.*
102: 157-167, 1994
- Blankenburg G, Hutzinger O, and Neubert
D(1990) Preliminary assessment of the
potency of
2,3,7,8-tetra(bromo/chloro)dibenzo-p-di
oxins induce EROD activity in
primary cell of rat hepatocytes,
In:Hutzinger O and Fiedler H ed.
*Dioxin'90/EPRI-Seminar: 10th
International Symposium on
Chlorinated Dioxins and Related
Compounds.* Germany, Ecoinforma
Press, pp77-81(Organohalogen
Compounds, Volume 4).
- Bradlaw JA and Casterline JL (1979)
Induction of enzyme activity in cell
culture: A rapid screen for detection
of planar polychlorinated organic
compounds.*J Assoc Off Anal Chem,*
62:904-916.
- Brewster DW, Banks YB, Clark AM, &
Birnbaum LS (1989)
Comparative dermal absorption of
2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and
three polychlorinated dibenzofurans.
Toxicol Appl Pharmacol, 97: 156-166.
- Buchmann A: Effects of 2,3,7,8-tetrachloro-
and
1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodiabeno-p-dio
xin on the proliferation of preneoplastic
liver cells in the rats. *Carcinogenesis*
15: 1143-1150, 1994
- Buckley LA (1995) Biologically-based models
of dioxin pharmacokinetics. *Toxicology,*
102: 125-131.
- Clark GA, Tritscher A, Maronpot R et al:
Tumor promotion by TCDD in female
rats. In: Gallo, M.A., Scheuplein, R.J. &

- van der Heijden, K.A., eds, Biological Basis for Risk Assessment of Dioxins and Related Compounds (Banbury Report 35), Cold Spring Harbor, NY, CSH Press, pp. 389-404, 1991
- Couture LA, Abbott BD, and Birnbaum LS (1990) A critical review of the developmental toxicity and teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: Recent advances toward understanding the mechanism. *Teratology*, 42:619-627.
- De Haan LHJ, Bos TA, Aarts JMMJG, and Brouwer A (1993) Inhibition of gap-junctional intercellular communication by tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD): Possible role of the Ah receptor. In: Fiedler H, Frank H, Hutzinger O, Parzefall W, Riss A, and Safe S ed. *Dioxin'93: 13th International Symposium on Chlorinated Dioxins and Related Compounds*, Vienna, 20-24 September 1993. Vienna, Austrian Federal Environmental Agency, pp 157-161(Organohalogen Compounds, Volume 13).
- De Jongh J, Buser HR, & Poiger H (1992) The metabolism of 2,3,7,8-tetrabromo-dibenzodioxin in the rat. In: *Dioxin'92: 12th International Symposium on Dioxins and Related Compounds*, Tampere, Finland, 24-28 August 1992. Helsinki, Finnish Institute of Occupational Health, pp 33-36 (Organohalogen Compounds, Volume 10).
- De Jongh J, Buser HR, & Poiger H (1993) The metabolism of 2,3,7,8-tetrabromo-dibenzodioxin in the rat. *Xenobiotica*, 23: 19-26.
- Della Porta G, Dragani TA, Sozzi G: Carcinogenic effects of infantile and long-term 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin treatment in the mouse. *Tumori* 73: 99-107, 1987
- Denison MS(1991) The molecular mechanism of action of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons. *Chemosphere*, 23:1825-1830.
- Denison MS: The molecular mechanism of action of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons. In: Hutzinger O and Fiedler H ed. *Dioxin '90/EPRI-Seminar: 10th International Symposium on Chlorinated Dioxins and Related Compounds*. Bayreuth, Germany, Ecoinforma Press, pp 95-98 (Organohalogen Compounds, Volume 4), 1990
- Denison MS: The molecular mechanism of action of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons. *Chemosphere* 23: 1825-1830, 1991
- Denomme MA, Homonoko K, Fujita T, Sawyer T, and Safe S (1986) substituted polychlorinated dibenzofuran receptor binding affinities and aryl hydrocarbon hydroxylase induction potencies-A QSAR analysis. *Chem-Biol Interact*, 57:175-187.
- Denomme MA, Homonoko K, Fujita T, Sawyer T, and Safe S (1985) Effects of

- substituents on the cytosolic receptor-binding activities and aryl hydroxylase induction potencies of 7-substituted 2,3-dichlorodibenzo-p-dioxins. *Mol Pharmacol*, 27:656-661.
- Diliberto JJ, Jackson JA, & Birnbaum LS (1991) Acute pulmonary absorption of 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin (TBDD) in rats. *Toxicologist*, 11: 272.
- Diliberto JJ, Jackson JA, & Birnbaum LS (1996) Comparison of 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin (TCDD) disposition following pulmonary, oral, dermal, and parenteral exposures to rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 138: 158-168.
- Diliberto JJ, Kedderis LB, & Birnbaum LS (1990b) Acute oral exposure to 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin (TBDD). In: Hutzinger O & Fiedler H ed. *Dioxin'90/EPRI-Seminar: 10th International Symposium on Chlorinated Dioxins and Related Compounds*. Bayreuth, Germany, Ecoinforma Press, pp 309-311 (Organohalogen Compounds, Volume 1).
- Diliberto JJ, Kedderis LB, Jackson JA, & Birnbaum LS (1993) Effects of dose and routes of exposure on the disposition of 2,3,7,8-[³H]tetrabromodibenzo-p-dioxin (TBDD) in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 120: 315-326.
- Disposition of 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin and 2,3,7,8-carcinogenesis bioassay. *Fundam Appl Toxicol* 16: 525-547, 1991
- Dragan YP, Xu Y-H, Goldworthy TL et al: Characterization of the promotion of altered hepatic foci by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the female rat. *Carcinogenesis* 13: 1389-1395, 1992
- Fahring R (1993) Genetic effects of dioxins in the spot test with mice, *Environ Health Perspect*, 101 (Suppl. 3): 257-261.
- Fernandez-Salguero PM, Hilbert DM, Rudikoff S, Ward JM, Gonzalez FJ: Aryl-hydrocarbon receptor-deficient mice are resistant to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 140: 173-179, 1996
- Flödstrom S, Ahlborg U: Promotion of hepatocarcinogenesis in rats by PCDDs and PCDFs. In: Gallo, M.A., Scheuplein, R.J. & van der Heijden, K.A., eds, *Biological Basis for Risk Assessment of Dioxins and Related Compounds (Banbury Report 35)*, Cold Spring Harbor, NY, CSH Press, pp. 405-414, 1991
- Fulfs JC (1989) IRI Study 119.048.28, day range finding study 2,3,7,8-tetrabromo-
- Fulfs JC: IRI Study 119.048 28, day range finding study 2,3,7,8-tetrabromo-dibenzofuran (TBDF) in the rat. Test article: 2,3,7,8-tetrabromodibenzofuran. Fort Collins, Colorado, Inhausen Research Institute, Inc., 6 pp, 1989
- Goldstein JA and Safe S (1989) Mechanism of action and structure-activity relationship for the chlorinated dibenzo-p-dioxins and related
- initiation-promotion assay in rat liver as a potential complement to the 2-year

- compounds. In: Kimbrough RD and Jensen AA ed. Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxins and related products, 2nd ed. Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Science Publishers, chapter 9, pp 239-293.
- Golor G, Kociok O, Persaud TNV, Hinkel M, & Petrick K (1995) Toxicokinetic properties of trihalogenated dibenzo-p-dioxins in the rat. In: Bolt D, Clement R, Fiedler H, Harrison B, Ramamoorthy S, & Reiner E ed. Dioxin'95: 15th International Symposium on Chlorinated Dioxins and Related Compounds, Edmonton, Canada, 21-25 August 1995 (Short papers). Edmonton, Alberta, Dioxin'95 Secretariat, pp 269-272 (Organohalogen Compounds, Volume 25).
- Golor G, Yamashita K, McLachlan M, Hutzinger O, & Neubert D (1993) Comparison of the kinetics of chlorinated and brominated dioxins and furans in the rat. In: Fiedler H, Frank H, Hutzinger O, Parzefall W, Riss A, & Safe S ed. Dioxin'93: 13th International Symposium on Chlorinated Dioxins and Related Compounds, Vienna, 20-24 September 1993. Vienna, Austrian Federal Governmental Agency, pp 203-206 (Organohalogen Compounds, Volume 12).
- Hagenmaier H, Wiesmueller T, Golor G, Krowke R, Helge H, & Neubert D (1990b) Transfer of various polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans (PCDDs and PCDFs) via placenta and through milk in a marmoset monkey. *Arch Toxicol*, 64: 601-615.
- Hahn ME, Stegeman JJ: Phylogenetic distribution of the Ah receptor in non-mammalian species: Implications for dioxin toxicity and Ah receptor evolution. *Chemosphere* 25: 931-937, 1992
- Hardell L, Eriksson M, Axelson M, Zaham SH. Cancer epidemiology. In: Schecter A ed. Dioxins and health. New York, London, Plenum Press, 1994, pp 525-547.
- Hardy ML, Sistrunk PH, Eldan H, Hedderich R, and McFadden DJ (1990) 2,3,7,8-tetrabromodibenzofuran (TBDF): 4 week subchronic toxicity study in the rat. In: Hutzinger O, Fiedler H ed. Dioxin'90/EPRI-Seminar: 10th International Symposium on Chlorinated Dioxins and Related Compounds. Bayreuth, Germany, Ecoinforma Press, pp 313-316 (Organohalogen Compounds, Volume 1).
- Holsapple MP, Morris DL, Wood SC, and Snyder NK (1991) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin induced changes in immunocompetence: Possible mechanisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 31:73-100.
- Hornung MW, Zabel EW, and Peterson RE (1996a) Additive interactions between pairs of polybrominated dibenzo-p-dioxin, dibenzofuran, and biphenyl congeners in a rainbow trout early life stage mortality bioassay. *Toxicol Appl Pharmacol*, 140:345-355.
- Huff J (1994) Dioxins and mammalian

- carcinogenesis. In: Schechter A ed. Dioxins and health. New York, London, Plenum Press, pp389-408.
- Hébert CD, Harris MW, Elwell MR et al: Relative toxicity and tumor-promoting ability of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PCDF), and 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzofuran (HCDF) in hairless mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 102: 362-377, 1990
- Ivens I, Neupert M, Löser E, & Thies J (1990) Storage and elimination of 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin in liver and adipose tissue of the rat. *Chemosphere*, 20: 1209-1214.
- Ivens IA, Löser E, Rinke M, Schmidt U, and Neupert M (1992) Storage and elimination of 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin in rats after single oral administration. *Toxicology*, 73:53-69
- Ivens IA, Löser E, Rinke M, Schmidt U, and Mohr U (1993) Subchronic toxicity of 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxicology*, 83:181-201.
- Ivens, I., Löser, E., Rinke, M., Schmidt, U. and Mohr, U. (1993) Subchronic toxicity of 2, 3, 7, 8-tetrabromodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxicology*, 83: 181-201.
- Ivens, I., Löser, E., Rinke, M., Schmidt, U. and Neupert, M. (1992) Toxicity of 2, 3, 7, 8-tetrabromodibenzo-p-dioxin in rats after single oral administration. *Toxicology*, 73: 53-69.
- Ivens-Kohl I, Mohr U, and Loser E (1989) [2,3,7,8-Tetrabromodibenzo-p-dioxin: subchronic toxicological study on rats (oral application via stomach tube for 3 months with subsequent observation period of 3 months).] Wuppertal, Germany, Bayer AG, 1298 pp (Unpublished report No. 18668) (in German).
- Ivens-Kohl I, Rinke M, and Loser E (1990) 2,3,7,8-Tetrabromodibenzo-p-dioxin: Studies on acute oral toxicity in male and female Wistar rats. Wuppertal, Germany, Bayer AG, 205pp (Unpublished report No. 18668) (in German)
- Jackson JA, Diliberto JJ, & Birnbaum LS (1993) Estimation of octanol-water partition coefficients and correlation with dermal absorption for several polyhalogenated aromatic hydrocarbons. *Fundam Appl Toxicol*, 21: 334-344.
- Jackson JA, Diliberto JJ, Kedderis LB, & Birnbaum LS (1991) Dermal absorption and disposition of 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin (TBDD) in rats. *Toxicologist*, 11: 271.
- Jödicke B, Ende M, Helge H, & Neupert D (1992) Fecal excretion of PCDDs/PCDFs in a 3-month-old breast-fed infant. *Chemosphere*, 25:1061-1065.
- Kedderis LB, Diliberto JJ, & Birnbaum LS (1990) Disposition of intravenous 2,3,7,8-tetrabromodibenzodioxin (TBDD) in rats. *Toxicologist*, 10: 310.
- Kedderis LB, Diliberto JJ, & Birnbaum LS (1991a) Disposition and excretion of intravenous 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin (TBDD) in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*,

- 108: 397-406.
- Kedderis LB, Diliberto JJ, Jackson JA, Linko P, Goldstein JA, & Birnbaum LS (1992a) Effects of dose and route of exposure on dioxin disposition. *Chemosphere*, 25: 7-10.
- Kedderis LB, Diliberto JJ, Linko P, Goldstein JA, & Birnbaum LS (1991b) Disposition of 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat: Biliary excretion and induction of cytochromes CYP1A1 and CYP1A2. *Toxicol Appl Pharmacol*, 111: 163-172.
- Kedderis LB, Jackson JA, Patterson DG, Grainger J, Diliberto JJ, & Birnbaum LS (1994) Chemical characterization and disposition studies with 1,2,7,8-tetrabromodibenzofuran in the rat. *J Toxicol Environ Health*, 41: 53-69.
- Kedderis LB, Mills JJ, Andersen ME, & Birnbaum LS (1992b) A physiologically-based pharmacokinetic model for 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin (TBDD) in the rat. In: *Dioxin'92: 12th International Symposium on Chlorinated Dioxins and Related Compounds*, Tampere, Finland, 24-28 August 1992. Helsinki, Finnish Institute of Occupational Health, pp 113-116 (Organohalogen Compounds, Volume 10).
- Kedderis LB, Mills JJ, Andersen ME, & Birnbaum LS (1993) A physiologically based pharmacokinetic model for 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin (TBDD) in the rat: Tissue distribution and CYP1A induction. *Toxicol Appl Pharmacol*, 121: 87-98.
- Kedderis LB, Diliberto JJ, Linko P, Goldstein JA, and Birnbaum LS (1991b)
- Kedderis LB, Jackson JA, Patterson DG, Grainger J, Diliberto JJ, and Birnbaum LS (1994) Chemical characterization and disposition studies with 1,2,7,8-tetrabromo-dibenzofuran in the rat. *J Toxicol Environ Health*, 41: 53-69.
- Kende AS and Wade JJ (1973) Synthesis of new steric and electronic analogs of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Environ Health Perspect*, 5: 49-57.
- Kociba RJ and Schwetz BA (1982) Toxicity of 2,3,7,8-tetrachloro-p-dioxin (TCDD). *Drug Metab. Rev.*, 13: 387-406.
- Kociba RJ, Keeler PA, Paark CN, and Gehring PJ (1976) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo/p/dioxin (TCDD): Results of a 13-week oral toxicity study in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 35: 553-574.
- Kociba RJ, Keyes DG, Beyer JE et al: Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 46: 279-303, 1978
- Landers JP, Bunce NJ: The Ah receptor and the mechanism of dioxin toxicity. *Biochem J.* 276 (Pt 2): 273-287, 1991
- Löser E and Ivens I (1989) Preliminary results of a 3 month toxicity study on rats with 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin (2,3,7,8-TBDD). *Chemosphere*, 19: 759-764.
- Lucier GW, Clark G, Hiermath C, Tritscher A, Sewall C, and Huff J (1993b) Carcinogenicity of TCDD in laboratory

- animals: Implications for risk assessment. *Toxicol Ind Health*, 9:631-668.
- Lucier GW, Portier CJ, Gallo MA: Receptor mechanisms and dose-response models for the effects of dioxins. *Environ Health Perspect*. 101: 36-44, 1993a
- Lucier GW: Humans are a sensitive species to some of the biochemical effects of structural analogs of dioxin. *Environ Toxicol. Chem.* 10: 727-735, 1991b
- Lucier GW: Ovarian hormones enhance 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated increases in cell proliferation and preneoplastic foci in a two-stage model for rat hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 51: 1391-1397, 1991a
- Maronpot RR, Foley JF, Takahashi K et al: Dose response of TCDD promotion of hepatocarcinogenesis in rat initiated with DEN: histologic, biochemical, and cell proliferation endpoints. *Environ Health Perspectives* 101: 634-642, 1993
- Mason G, Denomme MA, Safe L, and Safe S (1987b) Polybrominated and chlorinated dibenzo-p-dioxins: Synthesis, biological and toxic effects and structure-activity relationships. *Chemosphere*, 16:1729-1731.
- Mason G, Farrell B, Keys B, Piskorska-Pilaszczynska J, Safe L, and Safe S (1986) Polychlorinated dibenzo-p-dioxin: Quantitative in vivo and in vitro structure-activity relationships. *Toxicology*, 41:21-31
- Mason G, Zacharewski T, Denomme MA, Safe L, and Safe S (1987a) Polybrominated dibenzo-p-dioxins and related compounds: Quantitative in vivo and in vitro structure-activity relationships. *Toxicology*, 44:245-255.
- Massa T, A Esmaeili, B Schlatterer, H Hagenmaier and P Chandra (1991) Carcinogenic and co-carcinogenic potential of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in a host-mediated in vivo/in vitro assay. *Chemosphere*, 23: 1855-1868.
- Massa T, Esmaeili A, Fortmeyer H, Schlatterer B, Hagenmaier H, Chandra P: Carcinogenic and co-carcinogenic potential of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin in a host mediated in vivo/in vitro assay. *Chemosphere* 25: 1085-1090, 1992a
- Massa T, Esmaeili A, Fortmeyer H, Schlatterer B, Hagenmaier H, Chandra P: Cell transforming and oncogenic activity of 2,3,7,8-tetrachloro- and 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin. *Anticancer Res.* 12(6B): 2053-2060, 1992b
- Massa T, T. Gerber, V Pfaffenholz, A Chandra, B Schlatterer and B Chandra (1990) A host-mediated in vivo/in vitro assay with peritoneal murine macrophages for the detection of carcinogenic chemicals. *J Cancer Res. Clin. Oncol.*, 116: 357-364.
- McKinley MK, Kedderis LB, & Birnbaum LS (1993) The effect of pretreatment on the biliary excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran, and 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl in the rat. *Fundam Appl Toxicol*, 21: 425-432.
- McLachlan MJ (1993) Digestive tract absorption of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls in a

- nursing infant. *Toxicol Appl Pharmacol*, 123: 68-72.
- Menear JH and Lee CC(1994)
Polybrominated dibenzo-p-dioxins and dibenzo-furans: Literature review and health assessment. *Environ Health Perspect*, 102(suppl 1):265-274.
- Moore JA, McConnell EE, Dalgard DW, and Harris MW (1979) Comparative toxicity of three halogenated dibenzofurans in guinea pigs, mice, and rhesus monkeys. *Ann NY Acad Sci*, 320:151-163.
- Nagao T, Golor G, Bittmann H, & Löser E (1990c) Induction of hepatic monooxygenases by 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin and liver tissue concentrations in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 341: R19.
- Nagao T, Golor G, Krowke R, and Neubert D (1990b) Comparative study on the teratogenic potency of 2,3,7,8-TBrDD and 2,3,7,8-TCDD in mice. *Teratology*, 42:27A.
- Nagao T, Golor G, Krowke R, and Neubert D (1990a) comparison of cleft palate frequency induced by 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in mice. In: Hutzinger O and Fiedler H ed. *Dioxin'90/EPRI-Seminar: 10th International Symposium on Chlorinated dioxins and Related compounds*. Bayreuth, Germany, ecoinforma Press, pp 317-319 (Organohalogen Compounds, Volume 1).
- Nagao T, Yamashita K, Golor G, Bittmann H, Komer W, Hagenmeier H, and Neubert D (1995/96) Tissue distribution after a single subcutaneous administration of 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-p-dioxin in comparison with toxicokinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in female Wistar rats. *Life Sci*, 58:325-336.
- Nebert DW (1994) Drug-metabolizing enzymes in ligand-modulated transcription. *Biochem Pharmacol*, 47:25-37.
- Nebert DW, Petersen DD, and Puga A (1991) Human Ah locus polymorphism and cancer: Inducibility of CYP1A1 and other genes by combustion products and dioxin. *Pharmacogenetics*, 1:68-78.
- Nebert DW, Puga A, and Vasiliou V (1993) Role of the Ah receptor and the dioxin-inducible [Ah] gene battery in toxicity, cancer, and signal transduction. *Ann NY Acad Sci*, 685:624-640.
- Neubert D (1993) Some data on the induction of monooxygenases by PHDDs/PHDFs: In *The Toxicology Forum: Current views on the impact of dioxins and furans on the human health and the environment*, Berlin, 9-12 November 1992. Washington, DC, Toxicology Forum, Inc., pp.299-315.
- Neubert D: Peculiarities of the toxicity of polyhalogenated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in animals and man. *Chemosphere* 23: 1869-1893, 1991
- Neubert D: Survey on the influence of PHDDs/PHDFs on lymphocytes in venous blood. In: *The Toxicology Forum: Current views on the impact of dioxins and furans on human health and the environment*, Berlin, 9-11 November 1992. Washington DC,