

厚生科学研究費補助金研究報告書

ダイオキシン類の健康影響
に関する総合的評価研究

厚生科学研究費補助金分担総括研究報告書

(ダイオキシン類の健康影響に関する総合的評価研究)

平成 1 2 年度厚生科学研究費
生活安全総合研究事業

主任研究者 長谷川隆一
(国立医薬品食品衛生研究所)

分担研究者一覧

- ・ダイオキシン類の健康影響に関する総合的評価に関する研究

分担研究者 長谷川隆一（国立医薬品食品衛生研究所）

- ・ダイオキシン類のリスクアセスメントに関する研究

分担研究者 黒川雄二（国立医薬品食品衛生研究所）

- ・ダイオキシン類の体内負荷量に関する評価に関する研究

分担研究者 大野泰雄（国立医薬品食品衛生研究所）

- ・ダイオキシン類の生殖・発生毒性に関する評価に関する研究

分担研究者 江馬 眞（国立医薬品食品衛生研究所）

- ・ダイオキシン類の一般毒性に関する研究

分担研究者 金子豊蔵（国立医薬品食品衛生研究所）

- ・ダイオキシン類の発癌性に関する研究

分担研究者 渋谷 淳（国立医薬品食品衛生研究所）

- ・ダイオキシン類の変異原性に関する研究

分担研究者 林 真（国立医薬品食品衛生研究所）

- ・ダイオキシン類の免疫系に関する研究

分担研究者 手島玲子（国立医薬品食品衛生研究所）

- ・ダイオキシン類の生体毒性の生化学的評価に関する研究

分担研究者 広瀬明彦（国立医薬品食品衛生研究所）

ダイオキシン類の健康影響に関する総合的評価に関する研究

主任研究者	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	江馬 眞	国立医薬品食品衛生研究所大阪支所 生物試験部室長
分担研究者	大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所・薬理部長
分担研究者	金子 豊蔵	国立医薬品食品衛生研究所・毒性部室長
分担研究者	黒川 雄二	国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター長
分担研究者	渋谷 淳	国立医薬品食品衛生研究所・病理部室長
分担研究者	手島 玲子	国立医薬品食品衛生研究所・機能生化学部室長
分担研究者	林 眞	国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部長
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 主任研究官
研究協力者	高木 篤也	国立医薬品食品衛生研究所・毒性部 主任研究官
研究協力者	中井 里史	横浜国立大学環境科学研究センター・助教授

研究要旨

本年度は、平成9年以降のダイオキシン類及びコプラナーPCBに関する最新の毒性情報を文献などから入手し、整理することにより、ヒトへの健康影響を評価する上での材料とすることを目的としている。最新情報を収集、調査することとした。

体内動態:通常の食事に含まれるダイオキシン類のヒトでの吸収率はTE_qに換算して最大で63%であった。血液中のPCDD/Fsは脳と肺を除く他の組織中のPCDD/Fs量と極めて良い相関を示していた。これらは体内負荷量を血中濃度を測定することにより推定できることを示している。非吸収性の脂肪や緑色野菜なども摂取はTCDDのラットにおける消化管吸収を抑制し、その糞中排泄を数倍増加させた。TCDDの血清中半減期のベトナム参戦兵士についての最近の報告(1999)では7.6年(95% CI: 7.0-8.2年)とされた。糞中排泄は非吸収性の脂肪や緑色野菜などを摂取することにより増加する。また、新たに構築された生理学的薬物動態理論は、他の性や動物をうまく予測できた。さらに、OCDDが生体内で生成する事があることが指摘された。

一般毒性:反応酸素種の組織濃度と産生時間との相互作用を調べるためにTCDDの0.001-100 μ g/kgの急性暴露または0.15-150ng/kg, 5日/週、13週間の亜慢性暴露により、酸化ストレスが肝臓、脾臓、肺と腎臓で特徴づけられた。TCDD, PeCDF, PCB126の亜慢性暴露後、ラット肝組織・脳組織に顕著な酸化損傷が誘導される。肝組織よりも脳組織の損傷がよりひどく、酸化ストレス誘導因子としてTCDDが最も強く、PCBが弱いことが示された。雌のSDラットにPCB混合物の2-20mg/kgとTCDDの2.5-1000ng/kgを種々の組み合わせで28日間の強制経口投与した結果、肝ミクロゾームEROD、MROD活性の増加がTCDDの250および1000ng/kgで認められたが、PCB投与により減少した。甲状腺への影響は、TCDDとPCBで共同効果はなかったが、胸腺に対しては共同効果があり、最大用量での組み合わせが強い変化を示した。血清コレステロールとTCDDの最大投与群のタンパクを除いて、血清生化学値がTCDD、PCBまたは共同投与によって影響を受けなかった。TCDDのhematologicalな共同効果は、低用量PCBによって増やされるが、高い用量のPCBによって、部分的に拮抗的であった。

このように、PCB と TCDD の共同効果は、非常に複雑であることが示された。

発がん性:コプラナーPCB のげっ歯類を用いた発がん性に関する研究では、主に肝臓に関する報告が多く、現在までのところ、長期発がん性試験の結果、肝臓と前胃に対する発がん標的性のみが報告されており、他の臓器に対する発がん性は明らかではない。PCB 類の肝発がん性に関する一連の研究により、1)この発がん作用はプロモーション作用によるものであり、PCB 類は明らかなイニシエーション作用を示さない。2)このプロモーション活性はビフェニル基の塩素化の程度に依存して強く現れる。3)作用機序の異なるPCB化合物間で、プロモーション活性に相乗作用の存在することが知られている。

変異原性:ダイオキシン類の遺伝毒性に関しては平成9年度以降ダイオキシン類の遺伝毒性に関する報告は殆どなされていないのが現状であるが、酸化ストレスを高めDNA 単鎖切断の誘発、および薬物代謝酵素の誘導によりDNA 付加体の生成を修飾するなど、一部二次的な作用を示す報告がなされている。しかし、現状においても当時の結論である「ダイオキシン類には直接的な遺伝子傷害性はないものと考えられる」を覆すような情報は得られていない

免疫毒性:ダイオキシン類(TCDD、TCDF、coplanar PCB)の免疫毒性に関しては、胸腺萎縮、抗体産生及び細胞性免疫の抑制、リンパ球サブセットの変動など、免疫系に対する作用が多数の実験動物で報告されている。TCDD 類の免疫毒性には、Ah 受容体非介在性のものもあり、Ah 受容体ノックアウトマウス等を用いた研究からより高用量で起きる傾向が示されている。マウスでは、抗体産生(抗 SRBC)の抑制が最も再現性が高い。また、B6C3F1 マウスへの 10 ng/kg/day(14 日)の経口投与により血清補体価の減少が示されている。B6C3F1 マウスにおけるウイルス感染に対する抵抗性の低下が、10 ng/kg 単回経口投与で認められ、最も感度の高い指標である。また、胎生期/新生仔期暴露によりもたらされるダイオキシン類の免疫毒性に関しては、F344 ラットの受胎後 14 日における母体への投与による研究から、雄の 0.1、雌の 0.3 μ g/kg で、生後 14 週での BSA に対する遅延型過敏症反応の低下が報告されている。モルモットは、TCDD に対する感受性が高く、胸腺萎縮の LOAEL(90 日経口投与)は、5 ng/kg/day とされている

生殖発生毒性:雌ラットに TCDD を交配前、交配中、妊娠中及び授乳中を通じて、週1回皮下投与したところ、TCDD 投与群の雄児で精巣上体精子数、1日精子産制数及び精子通過率の低下、異常精子頻度上昇、異常性行動が観察された。最小毒性量は 0.8 μ g/kg/day (25/5 μ g/kg)であった。ラット妊娠15日の単回強制経口投与実験では、0.2 μ g/kg 以上で母体体重低下、0.25 μ g/kg で精巣上体精子数低下及び前立腺重量低下、1.0 μ g/kg では出生児数減少、雄児で精巣上体及び精囊重量低下 17-hydroxylase 活性低下、精巣の 3 β -及び 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD)、5 α -reductase 活性上昇、血清中アンドロゲン濃度低下がみられた。Syrian ハムスターの妊娠 11.5 日に 2.0 μ g/kg の TCDD を強制経口投与したところ、F1 の体重増加抑制、膈開口遅延、膈性周期の変化、妊娠率低下、母体死亡増加、F2 分娩生存児数減少、離乳率低下が観察された。Co-PCB 3,4,5,3',4',5'-hexachlorobiphenyl (HCB)をラットの妊娠1日に単回強制経口投与したところ、1.8 mg/kg で母体体重増加抑制、同腹児数減、低児体重、児死亡率上昇、雌雄の児の交配率及び妊娠率の低下、0.6 mg/kg 以上で母ラット摂餌量減少がみられた。PCB-126 のラット投与実験では、妊娠 10, 12, 14, 16, 18 及び 20 日に強制経口投与したところ、20 μ g/kg で生存児数減少、10 μ g/kg 以上で母児の体重増加抑制、児の肝臓比重量増加、母児の P450 1A1 の酵素活性上昇、児の行動発達遅延、眼瞼

開裂の促進、2 µg/kg で視覚弁別学習の低下及び活動量増加が認められた。妊娠 10-16 日に強制経口投与したとき、児において 1.0 µg/kg で胸腺重量低下及び肝重量増加、0.25 µg/kg 以上で眼瞼開裂の促進、0.25 µg/kg で放射型迷路でのエラー数の低下が認められた。10 µg/kg を単回強制経口投与した結果、雄児で肛門生殖突起間距離の低値、脳重量増加、腹部前立腺重量低下、性行動の変化が認められ、雌児で膈開口遅延がみられた。雌の妊娠前から妊娠中及び授乳中に与えたところ、1.0 µg/kg で注意傷害を示唆する成績が得られた。PCB-77 のラット投与実験では、妊娠 10-16 日に強制経口投与したところ、児において 8 mg/kg で胸腺重量低下、肝重量増加及び眼瞼開裂の促進、2 mg/kg 以上でマイクロゾーム酵素活性の上昇、放射型迷路でのエラー数低下、2 mg/kg で児血清中チロキシンレベル低下が認められた。妊娠 7-18 日に 1 mg/kg を皮下投与したところ、脳におけるドーパミンレベルの変化またはドーパミンレセプターの密度の変化が示唆され、受動回避学習行動の傷害が観察された。妊娠 15 日に 100 µg/kg を投与したところ、出生児体重の増加抑制、血清テストステロン濃度低下、雄児の脳重量、精巣重量及び1日精子産制数の増加、精囊重量低下が観察された。

生化学的影響:ダイオキシン類による毒性のほとんどは、Ahレセプター(AhR)を介した遺伝子発現調節機構を開始点とした様々な生化学的なカスケード反応の結果引き起こされるものと考えられている。AhR は、リガンドを結合していないときは細胞質内に存在し、HSP 90 と結合しているが、細胞内にダイオキシン類などのリガンドが入ってくるとこれと結合して HSP90 を放し、核に移行することが知られている。最近では、AhR と Hsp90 の両方に結合する新しいタンパクとして AIP(XAP2 または Ara9 と呼ばれる)が見つかってきており、AIP-AhR-Hsp90 コンプレックスを安定化する作用のあることが明らかにされた。また、最近 TCDD の致死毒性に対して、耐性を示す H/W ラットやハムスターの Ah-レセプター遺伝子のクローニングが行われ、Ah-レセプターの C 末側転写活性化領域の構造が、ダイオキシンによる毒性の感受性に関与している可能性が示唆された。さらに、致死毒性に対して耐性ラットの系統は、肝発がん性や TDI の設定の根拠となった胎児・新生児期暴露における精巣毒性に対しても著しく耐性である。一方、TDI の設定の根拠となった胎児・新生児期暴露における生殖器官に対する影響に関するメカニズムの解析に関しては、妊娠 15 日の Long Evans ラットにダイオキシン類混合物を経口投与したところ、TCDD 単独で出た毒性が再現され、概ね TEF アプローチが、低用量の発生毒性に対しても妥当であることを示すと同時に、この低用量域での発生毒性もまた Ah レセプター依存性であることを示唆した。また、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糸形成について経時的な病理学的解析を行ったところ、TCDD の投与により、膈糸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。これは、発生過程におけるMD間の間充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いる。さらに、雄の児の前立腺の発達に対する影響については、後外側葉のアンドロゲン反応性を TCDD が特異的に阻害することが明らかされた。

疫学:近年、検討対象としている汚染レベルであるが、事故や職業曝露といったような高濃度汚染による健康被害から、一般環境レベルにおける健康被害の影響の有無、さらには影響の程度や量-反応関係を調べる研究が増えてきている。従来の研究と比較すると、体内でのダイオキシン負荷量を直接測定する研究が増えては来ているが、全般的には量的な曝露評価に関しては、精度や正確さの面で未だに多くの課題が残されていると言えよう。量-反応関係の検討に適用できる研究はまださほど多くない。セヴェンや 1990 年代はじめ頃に報告されてきたのは、

ガン発生・死亡をエンドポイントとして考えたものがほとんどであったと考えられるが、最近では、これらに加えて糖尿病をはじめ、その他の疾患に関する議論も増えてきている傾向にある。また、生殖影響や次世代影響という観点から、女性や小児を対象とした検討も増えてきており、PCDD/F に関しては小児のアトピー性皮膚炎、甲状腺ホルモンなどについて、PCB に関しては乳ガンや子宮内膜症などをエンドポイントとする研究が増えている。またベトナム退役軍人を対象とした研究も見受けられる。研究そのものが始まったばかりのものも比較的多く存在し、現段階では進行状態を示すにとどまっているものもある。検討した疫学研究は、従来見受けられていたような、一般的なコホート研究やケース・コントロール研究(ネステッド・ケースコントロール研究も含む)といった枠組みには組み込みにくい研究デザインの研究が増えてきている。ダイオキシンや PCB 問題そのものへの論点が変化してきている傾向にあること、つまり高濃度汚染から低濃度汚染へ、死亡から疾患発症へと関心が移ってきたことなどから、研究に適切な対象者を選択する事が難しくなり、従来とは異なる研究スタイルをとらざるを得ないことになってきたことによると推察されるが、選択バイアスをはじめ、その他のバイアスが生じる可能性もあることが著者からも指摘されている。一部の研究を除き、サンプルサイズが比較的小さいことも特徴の一つとして挙げられる。PCDD/F や PCB の健康影響に関しては、特に一般環境レベルの研究で健康影響は認められていない。影響が認められている研究結果であっても、上記のように曝露評価、サンプルサイズが小さいなどの理由から、必ずしも信頼できる結果とはなっていないと考えられる。結論的、と言うよりも従来は考えられてこなかった部位等への健康影響に対する第一段階的な検討結果と考える方が合理的かもしれない。従来行われてきた高濃度曝露(IARC コホート、セヴェソ、Yucheng ら)の研究では、これまで得られてきた知見と比較的合致する結果がおおよそ認められている。一般環境レベルでのダイオキシンの影響は、後向き研究が比較的多いこともあり潜在的交絡要因と考える変数の入手が困難となっていると思われる。類似の研究においても、研究で考慮されている交絡要因は異なっている場合が多く、交絡要因として何を考えているのか論文からは把握しにくい研究も存在する。研究結果の解釈や研究の比較をする際には注意が必要であろう。

国内外のダイオキシン規制状況:平成9年以降、ダイオキシンの健康影響評価に関する再評価が国内外で活発化しており、1998年には、WHOでダイオキシン類の再評価が行われ、TDIが1~4pg/kg/dayと設定された。これを受ける形で、我が国もTDIを1996年の中間報告でのTDIを見直し、1999年にTDIを4pg/kg/dayとした。また、2000年にはUS-EPAが1995年のドラフトに引き続き、「ダイオキシン類に関する再評価ドラフト」を提示するという状況になっている。本研究では、これら最近の国内外のダイオキシン類再評価内容に関して調査した。

これらの調査をもとに、平成11年の我が国におけるダイオキシンのTDI(4 pg/kg/day)が再設定されたところである。その後の平成12年の米国EPAがダイオキシン類の再評価ドラフトや、現在までの最新情報に関する追跡調査を加えた今回の研究結果は、特に、毒性発現のメカニズムに関する新知見がいくつか見られるものの、平成11年度のTDや、健康評価結果を修正する必要がある程の情報は得られていない。

A. 研究目的

ダイオキシン類は、特定の使用目的をもって生産

される化学物質ではなく、各種有機化学物質の生産工程や廃棄物の処理過程等で生成する非意図

的な化学物質で、動物を用いた試験で強い毒性を有することが明らかにされている。また、コプラナーPCBもダイオキシン類と同様の毒性を示すことが知られており、平成9年のWHO欧州事務局におけるダイオキシン類の毒性評価に用いられる毒性等価係数(TEF)の見直しでは、12種の物質についてTEFが設定された。

国際的評価では、最も毒性が強い2,3,7,8-テラクロロジベンゾ-p-ハラジオキシンに関して、平成9年2月に、国際がん研究機関(IARC)において、グループ1(人に発がん性あり)と判断され、平成10年には、WHO欧州事務局においてダイオキシンの耐容一日摂取量(TDI)が再評価された。

我が国においても、平成11年に本研究の研究結果を基に、TDIの再設定が行われたところであるが、厚生科学研究としては、ダイオキシン類及びコプラナーPCBに関する総合的な毒性調査は、平成9年の厚生科学研究「ダイオキシンのリスクアセスメントに関する研究」の後には行われていない。そこで、本年度は、平成9年以降のダイオキシン類及びコプラナーPCBに関する最新の毒性情報を文献などから入手し、整理することにより、ヒトへの健康影響を評価する上での材料とすることを目的としている。最新情報を収集、調査することとした。

略号:

(P)CDDs: (poly)chlorinated dibenzodioxins

(P)DCFs: (poly)chlorinated dibenzofurans

PCBs = polychlorinated biphenyls

PHAHs = polyhalogenated aromatic hydrocarbons

TCDD: 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin

TCDF: 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran

OCDD: octachlorodibenzo-p-dioxin

1,2,3,7,8-PCDD, PeCDD:

1,2,3,7,8-pentachlorodibenzo-p-dioxin

H6CDD, HxCDD: hexachlorodibenzo-p-dioxin

H7CDD, HpCDD: heptachlorodibenzo-p-dioxin

TBDD: tetrabromodibenzo-p-dioxin

PCDF: pentachlorodibenzofuran

SRBC: sheep red blood cells

NOAEL: No observed adverse effect level

LOAEL: Lowest observed adverse effect level

TDI: tolerable daily intake

B. 研究方法

ダイオキシン類およびコプラナーPCBに関する毒性情報を体内動態及び代謝、一般毒性、発がん性、免疫毒性、生殖発生毒性、生化学的影響、疫学および国際的な評価に関する情報に分類し、各種文献情報から最新の毒性学的知見を、収集・整理した。特に、本年度は、平成9年度の厚生科学研究報告書以降の情報に焦点を絞ったものとした。

C. 研究結果と考察

(1)体内動態及び代謝

1、序

化学物質の安全性評価を行う上で、当該物質の体内動態を知ること、毒性発現機序を理解し、毒性試験結果を適切にヒトへ外挿するために必要である。そこで、ダイオキシン類の安全性評価にあたり、ヒトを含む動物におけるダイオキシン類の体内動態について文献調査を行った。

2、吸収(表1)

CDDsのヒトでの吸収に関するデータは志願者での試験から得られているが十分では無い。しかし、化学構造およびベトナム退役軍人や事故、職業暴露者等の血中、乳汁中の値から類推すると、経口、吸入、経皮暴露によりかなり吸収されると考えて良い。

2.1 消化管吸収

TCDD (1.14ng/kg)をcorn oilに混ぜ志願者に経口投与した場合の吸収率は約87%であった(Poiger and Schlatter 1986)。Schlummer et al (1998)は7人の男女において通常食物からのダイオキシン類の摂食量と糞中への排出量を測定し、その差を吸収として解析したところ、全ての残留性ダイオキシ

ン類について血中濃度と吸収との間に負の相関があった。I-TEq で現したときの志願者のなかでの最大吸収率は 63%であった。

ダイオキシン類の消化管吸収は投与媒体や食事中の成分により大きな影響を受けることが知られており、ダイオキシン類の全身暴露量を考える上で留意する必要がある。即ち、ラット、モルモット、ハムスターでの実験では TCDD を vegetable oil に混ぜた場合の吸収率は 70-86%であるが(Piper et al 1973, Rose et al 1976, Poiger and Schlatter 1980, EPA 1985, Hebert and Birnbaum 1987)、食物と混合した場合は 50-60% (EPA 1985)、汚染された土壌からの吸収は Corn oil に溶かした場合の約半分 (Lucier et al 1986, Shu et al 1988)、soil matrix と混ぜてから時間をおくと吸収が低下すると報告されている (Poiger and Schlatter 1980)。気散灰に吸着された CDDs (2,3,7,8-TCDD, 1,2,3,7,8-PCDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD, 1,2,3,7,8,9-HxCDD)の吸収は TCDD で 0.4%で、油に溶解した場合の吸収率 45%と比較し低い (Van den Berg et al 1983, 1987a)。食物中に混ぜ、42 日間反復投与(0.35 及び 1 μ g/kg/day)した場合では、約 60%が吸収された (Fries and Marrow 1975)。

ラットでの実験では年齢(3 週、13 月、26 月令)により消化管吸収は余り変わらない (Hebert and Birnbaum 1987)。

消化管からの吸収は分子の大きさや溶解性により影響される。7 また、8 塩素化体では吸収が低下する。OCDD では油を投与媒体とした用いても経口投与での吸収は 10%以下であった (Birnbaum and Couture 1988)。なお、ICR/Ha マウスでは投与量のかなりの部分が糞中に現れ、余り吸収されない (Koshakji et al 1984)。

2.1.1 消化管吸収の抑制

小松菜、みつば、ほうれん草などの野菜は TCDD のラットにおける消化管吸収を 10.6-17.0% 抑制し、その糞中排泄を 7.6-11.6 倍増加させた。また、野菜中のクロロフィル含有量とダイオキシンの糞中排泄量には相関が見られた (Morita et al

1999)。クロレラも同様の作用を示した (Morita et al 1999)。また、プロトポルフィリンを食餌中に 0.5% 添加することによりダイオキシン類の消化管吸収を 6-23%減少させ、糞中排泄を 1.1-2.1 倍増加させた (Morita et al 1999)。

2.2 皮膚吸収

皮膚吸収に関するヒトでの定量的なデータは無いが、CDDs の蒸気圧が低いこと、脂溶性が高いことから、職業暴露のような場合の主な吸収経路は皮膚であると思われる (Kerger et al 1995)。彼らは長期にわたる職業暴露や事故による暴露者について薬物速度論的解析を行い、米国における食事からの背景摂取データと比較することにより、全身暴露において長期にわたる継続的な暴露及び短期の高濃度暴露の寄与が相当程度あることを示した。

TCDD, TCDF, PCDF (0.1 μ mol/kg)をアセトンに溶かし皮膚に適用した場合の吸収は 18-48%である。これらの内では TCDD の吸収が最も少ない。なお、1 μ mol/kg では 11-18%吸収され、皮膚からの吸収は投与用量が高くなると低下する (Brewster et al 1989)。また、消化管吸収の場合と同様に、皮膚吸収は投与媒体により影響を受け、土壌成分と混ぜた場合には吸収は 0.05-2.2%へと有意に低下する (Poiger and Schlatter 1980)。Shu et al (1988)も同様の結果を報告している。Weber et al (1991)はヒト皮膚を用いた in vitro 試験で、TCDD を鉱油に溶かして適応した場合は、アセトンの場合 (皮膚内への移行速度は 6.5 または 65ng TCDD/cm²の暴露量で 100-800pg TCDD/hr/cm²)と比べ、吸収が 5-10 倍低下すると報告している。なお、Kimbrough et al (1984)は既存のデータを評価し、皮膚吸収率として 1%を採用した。なお、皮膚に吸収されたものの多くは角質にとどまっており、真皮を通過するのは少ない (Gallo et al 1992)。上記、Weber et al (1991)の結果では、真皮を超える量は皮膚全体に残る量を含む値の 5-20 分の 1 であった。また、無毛マウスの皮膚からの吸収はヒト皮膚より1桁多く、ヒトモデルとしては適切では無いとされている

(Rahman et al 1992, Gallo et al 1992)。

2.2.1 皮膚吸収の抑制

Weber et al (1992)はヒト皮膚を用いた *in vitro* の検討により、鉱油と乾燥ふき取り剤とでふき取ることにより TCDD の角質内量を 33%減らすことができた。一方、ふき取り剤で単にふき取るだけでは無効であった。障害を受けた皮膚においては乾燥ふき取り剤等でのふき取りは TCDD を皮膚内に押し込み、皮膚の各層の濃度を高める可能性がある。一方、鉱油で処理し、乾燥ふき取り剤或いはアセトンを染み込ませたふき取り剤でふき取ったり、水と血栓で洗うことで極めて効率的に障害皮膚の汚染を除去できる。皮膚の厚さが 160 から 500 ミクロンの厚さで最も効果が高かった。

2.3 吸入による吸収

吸入によりヒトでどの程度 CDDs が吸収されるかに関する定量的データは無い。しかし、類似構造を有する化学物質の結果や職業暴露者での結果から CDDs が吸入によってもかなり吸収されることが推定される。

動物実験では土壌粒子に吸着させ気管内に注入した TCDD の約 100%が吸収されることが示されている(Nessel et al 1991)。Diliberto et al (1996)は雄ラットの気管内に投与した TCDD (0.32 μ g/kg) が3日間で 95%吸収されることを示している。

CDC (Center for Disease Control)は、吸入粒子に吸着された TCDD の吸収はほぼ 100%と推定している(Paustenbach et al 1986)。一方、EPA は気中粒子の 50%は下部気道まで吸入されないこと、また、それらの内、下部気道に残留するものは 50%であると推定し、実際に肺から吸収される量は気中粒子に吸着されたものの 25%程度であると試算している(Schaum 1983)。いずれにせよ、肺からの吸収は有意なものであると結論される。

3、代謝(図1)

TCDD で示されているように、一般的に CDDs や CDFs は代謝されにくく、肝ミクロゾームの薬物代謝

酵素によりゆっくりと極性物質に代謝される。これらは、更にグルクロン酸及びグルタチオン抱合を受ける。Van den Berg et al (1994)により示された代謝経路を図1に示した。

代謝には種差があり(Olson and Bittner 1983)、マウスでは *in vivo* 及び *in vitro* で代謝されないが(Vinopal and Casida 1973)、ラット、ハムスター、イヌでは若干代謝される(Nelson et al 1977, Olson et al 1980a, Poiger et al 1982)。

3.1 ヒトでの代謝

ヒトにおける TCDD の代謝経路に関するデータはないが、TCDD が一部糞中に代謝物として排泄されたとの証拠がある(Wendling et al 1990)。Huwe et al (1999) は比較的毒性の弱い 1,4,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)をラットに投与し、主たる糞中代謝物が水酸化された四塩化或いは三塩化物であることを示した。また、それらのグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体が尿および胆汁中から検出された。また、微量ではあるが dichlorocatechol や二水酸化された四塩化或いは三塩化物およびそれらの抱合体も検出された。

3.2 動物での代謝

モルモットでは TCDD 投与後 45 日に組織中に残存する放射活性の内 28%が代謝物によるものと報告されている(Olson 1986)。これはモルモットにおいては代謝物は排泄されにくい可能性を示している。その他の動物では代謝物は組織中に認められず、代謝物は速やかに排泄されるものと思われる。尿及び胆汁中に検出された代謝物の 90%以上が極性代謝物であり、酵素的に分解した結果ではその多くがグルクロン酸抱合体であることが示されている(Olson and Bittner 1983)。TCDD の水酸化もラット(Sawahata et al 1982)やイヌ(Poiger et al 1982)で報告されている。主代謝物は 1,3,7,8-tetrachloro-2-hydroxydibenzo-p-dioxin であったが、minor な代謝物として 3,7,8-trichloro-3-hydroxydibenzo-p-dioxin や 1,2-dichloro-4,5-hydroxybenzene (Poiger et al

1982)が報告されている。遊離肝細胞で生成した、グルクロン酸抱合体を酵素分解した結果では 1-hydroxy-TCDD、8-hydroxy-TCDD が検出された(Sawahata et al 1982)。

なお、ラット肝ミクロソーム分画における 1,2,3,4-TCDD の酸化はほぼ選択的に CYP1A1 により行われ、2,3,7,8-TCDD および 1,2,4,7,8-PECDD の酸化は主に CYP1A2 による(Hu and Bunce 1999)。

TCDD 以外の CDDs の代謝に関するデータは少ない。Wacker et al (1986)は 1,2,3,7,8-PeCDD を投与したラット胆汁中に代謝物が少なくとも3つあることを示した。完全に塩素化された OCDD については、予想どおり代謝物を検出できなかった(Birnbaum and Couture 1988, Tulp and Hutzinger 1978)。

3.3 代謝活性の自己誘導

代謝における自己誘導はラット及びイヌで認められ(Poiger and Schlatter 1985, Weber et al 1982)、TCDD の前投与は ^3H -TCDD の代謝物の胆汁中排泄を2倍に増加させた。一方、モルモット及びマウスへの TCDD 前投与は遊離肝細胞での TCDD 代謝に影響しなかったが、ラットでは代謝速度が 3.2 倍に増加し、薬物代謝酵素の誘導に種差が認められた。

4、組織分布(表2、3、4、図2)

4.1 ヒトでの分布

CDDs は主に肝臓と脂肪組織に分布する(Geyer et al 1986, Birnbaum and Couture 1988)。臓器重量あたりの分布量は肝は脂肪の約 1/10 であるが、脂肪含量当たりになるとほぼ同等である。また、図2に示したように、血清中 TCDD 量は脂肪組織中の濃度と広い濃度範囲で良く対応している(Patterson et al 1988)。投与経路や薬物の種類により、皮膚や副腎に多く分布する場合もある。血漿中では主に血清脂肪やリポ蛋白に付随して存在しており、その程度は塩素置換の程度により影響される。組織分布量は個々に類縁物質より、また、投

与経路、投与量、年齢により異なる。CDDs の中では 2,3,7,8-の塩素置換された CDDs が組織中に残存する主なものである。

事故等による特別の暴露歴の無い通常のヒトの脂肪中 CDDs 含量を表2に示した。Thoma et al (1990)の報告では脂肪重量あたり CDDs 総濃度は 1260ppt と報告されている。脂肪中 TCDD 濃度は 8ppt であった。一方、湿重量あたりでは、Ryan et al (1986)は主にカナダ人で 6.4ppt、Stanly et al (1986)は米国人で 5.0ppt と報告している。これは、血清脂肪中の TCDD の米国人における平均濃度は 5.38ppt であったとする Orban et al (1994)らの報告と良く一致している。なお、OCDD のように塩素化率の高いものでは脂肪当たりの分布量は組織間で同一ではない。例えば、OCDD の肝と脂肪組織との濃度比は 12:1 (Thoma et al 1990)、血清と脂肪との比は 2:1 (Schechter et al 1990)であった。

lida et al (1999)は我が国の6人の通常人における PCDD/Fs の組織分布について報告した。それによれば欧米の結果と同様に血液中量は OCDD が最も多く(2000pg/g lipid)、ついで、1,2,3,4,6,7,8-HpCDD (100)、3,3 ユ,4,4 ユ, 5-PeCD (79)、1,2,3,6,7,8-HxCDD (63)、3,3 ユ,4,4 ユ, 5, 5 ユ-HxCDD (47)、2,3,4,7,8-PeCDF (46)の順であった(表3)。また、Patterson et al (1988)らの報告と同様に、血液中の PCDD/Fs は脳と肺を除く他の組織中の PCDD/Fs 量と極めて良い相関を示していた。これらは体内負荷量を血中濃度を測定することにより推定できることを示している。

ヒトでは腹腔、皮下脂肪、肝、筋、腎、乳汁中から各種の CDDs や CDFs が検出されており、それらの中では OCDD が最も多く、組織重量あたりの分布量は脂肪で 596ppt、肝で 287ppt、筋で 124ppt、腎で 35 ppt であった。なお、これらの組織に含まれる脂肪含量あたりで計算すると、分布量はほぼ同等となり、CDDs は 1670ppt、CDFs は 87 ppt であった。ヒト組織中では 2,3,7,8 位の塩素置換体が多く、また、塩素が多い化合物の分布が多かった。また、ダイオキシン類の濃度と年齢の間には正の相関が認められた(Ryan 1986, Stanley et al 1986)。な

お、職業的暴露を受けたものでは脂肪中 CDDs 濃度が高い。例えば、Missouri の化学工業労働者では脂肪中含量が 42-750ppt、血清脂肪中では 61-1090ppt であった。

理由は不明であるが、OCDD は動物と比較し、ヒト組織に多く分布する(Aozasa et al 1995)。

最近の我が国のデータ(Kumagai et al 2000)によれば都市廃棄物焼却場で働いていた 30 人の労働者と対象群志願者 30 人の血中ダイオキシン類を分析したところ、それぞれ 19.2 および 22.9pg TEq/g lipid で、両者に差が無かった。しかし、1,2,3,4,7,8-HpCDF 濃度は労働者の群で有意に高く、労働期間に相関して高かった。

ヒトに TCDD を 1.14ng/kg 経口投与した場合、投与 13 日で脂肪中に 3.09ppt, 69 日で 2.86ppt 分布しており、体内量の 90%が脂肪中に存在している推定された(Poiger and Schlatter 1986)。

4.2 動物での分布

CBA, MMRI, 及び C57Bl マウスに ^{14}C -TCDD (58, 108 $\mu\text{g/kg}$, 約 1 $\mu\text{Ci/匹}$)を静脈内投与し、全身オートラジオグラフィーをとった結果では肝に最も多く分布し、24 時間までは静脈周囲にも多く分布していた。肝以外にも CBA 及び MMRI マウスでは鼻粘膜にも選択的に分布していた。C57Bl にもそれほどでも無いが分布が認められた(Appelgren et al 1983)。この他、投与 1 時間後までは副腎皮質にも肝と同程度に分布していたが、その後は肝より低くなった。副腎以外の内分泌系への分布は特に指摘されていない。胸腺、リンパ節、骨髄、前立腺への分布も少ない。妊娠 C57Bl マウスに投与した場合の胎児への移行は母動物への分布と比較しかなり、少ないが、胎児においても肝と鼻粘膜に多く分布していた(Appelgren et al 1983)。Gillner et al (1987)も同系統のマウス及び SD ラットを用いたオートラジオグラフィーにおいて同様の結果を得た。彼らは更に、組織を溶媒抽出することにより、放射活性がほぼ完全に除かれることから、肝と鼻粘膜への分布が共有結合によるものではないことを示した。

ラット(SD)では TCDD 50 $\mu\text{g/kg}$ 経口投与後 3 日後に肝では投与量の 3.18%, 脂肪中には 2.6%分布していた。7 日後ではそれぞれ 4.49%, 3.22%, 21 日後では 1.33%, 0.43%であった(Piper et al 1973)。筋肉や精巣、肺、胃、及びその他の臓器への分布ははるかに少なかった。最近の雄 Fischer ラットでの結果では 0.32 $\mu\text{g/kg}$ 経口投与 3 日後、肝、脂肪、皮膚、及び筋肉にそれぞれ投与量の 24.4%, 26.2%, 7.3%, 1.8%分布していた(Diliberto et al 1996)(表4)。妊娠ラットにおいても主に肝と脂肪中に分布し、脳への分布は少なかった(Khera and Ruddick 1973)。ハムスター(Syrian Golden hamster)では副腎にも多く分布していた(Olson 1980a)。

モルモットでは投与後 45 日において、投与量の 36%が脂肪中に残っており、肝、筋肉、残躯体にはそれぞれ約 7%残っていた(Olson 1986)。実質的に投与した TCDD は代謝されず、そのまま残っていた。OCDD では皮膚にも多く分布していた(Birnbaum and Couture 1988)。全体として、TCDD の分布には特に種差は認められないとされている。また、TCDD に感受性の Long-Evans 系ラットと耐性の Ham/Wistar 系ラットとの間にも分布に差は認められていない(Pohjanvirta et al 1990)。

雌動物での組織分布については表4に示した。Abraham et al (1988)は Wistar 系雌ラットに ^{14}C -TCDD を 3000 ng/kg 皮下投与し 7 日後の組織中濃度を測定したところ、肝には 29-30 ng/g tissue と最も多く残留していた。一方、脂肪では肝の約 1/7-1/8、卵巣中では肝の 1/40-1/30 程度であった。雌 C57Bl マウスに 20 $\mu\text{g/kg}$ を経口投与 24 時間後では肝に 444.7-839.4, 腎臓に 11.0-23.8、脂肪に 139.3-106.9, 心臓に 9.8-12.6, 肺に 16.3-18.7、消化管に 29.8-49.1 及び血漿中に 3.7-8.1 pmol eq./g 分布していた(Curtis et al 1990)。なお、TCDD を前処置すると肝への分布は増加し、他の臓器では低下した。雌 CD1 マウスを用いた Mackenzie et al (1992)の報告では 100 $\mu\text{g/kg}$ を腹腔投与後 1 日では脂肪 1g 中に投与量の 14.2%/g, 肝に 9.7%/g, 皮膚に 2.5%/g, 子宮に 1.4%/g, 卵巣に 2.1%/g, 副腎に 5.6%/g、血液に 0.09%/g、残躯

体に 0.3%/g 残留した。即ち、腹腔投与後短時間では子宮や卵巣等にも肝や皮膚の 1/5-1/10 の量が分布していた。しかし、投与 7 日では肝に 14.5%/g、脂肪組織に 0.82%/g、残躯体に 0.05%/g 残留していたのみで、子宮や卵巣中への分布は報告されていない (MacKenzie et al 1992)。

分布は投与経路によっても異なる場合がある。ラットでは TCDD を皮下投与後、肝は 3 日、脂肪は 7 日で最高になる (Abraham et al 1988)。なお、全身オートラジオグラフィの結果は肝以外に、鼻の嗅覚粘膜にも選択的に分布していることを示している (Appelgren et al 1983, Gillner et al 1987)。皮膚暴露の場合も肝中濃度が高く、 $0.32 \mu\text{g/kg}$ の TCDD を投与後 72 時間において肝及び脂肪中にそれぞれ投与量の 21% 及び 8% 分布していた。ラットに TCDD を気管内投与した場合では、肝、脂肪、皮膚、及び筋肉への分布量はそれぞれ投与量の 33%, 15%, 4.3%, 1.3% であり、経口投与の場合と比較し、肝での濃度が高かった (Diliberto et al 1996) (表 4)。

分布は CDDs の種類や用量により異なる。例えば、ラットに TCDD を皮下投与し 7 日目の分布は、用量が低いとき (10ng/kg 以下) では肝より脂肪が高いが、 30 ng/kg 以上では逆に肝の方が高くなる (Abraham et al 1988)。同様の結果は 0.1 から $10 \mu\text{g/kg}$ の TCDD を経口投与した雌マウス (B6C3F1) でも得られている (Diliberto et al 1995)。年齢の影響に関しては、老齢マウスの方が血中濃度や皮膚分布量が高いと報告されている (Pegram et al 1995)。

CDDs や CDFs の胎児移行及び乳汁分布については後に述べる。

PCBs と TCDD との分布における相互作用が報告されている。即ち、van Birgelen et al (1996) は雌マウス (B6C3F1) に TCDD は $0, 0.1, 1, \text{ or } 10 \mu\text{g/kg}$, PCB 153 は $0, 3.58, 35.8, \text{ or } 358 \text{ mg/kg}$ を単独、或いは併用投与した。その結果、低用量の TCDD と PCB 153 を併用した時には、相互作用を起こさなかったが、高用量では相互作用を起こし、TCDD 量は PCB 153 の 358 mg/kg 投与 7 日後の肝中

TCDD 量は投与量の 37.6% から 47.7% に増加した。他の多くの臓器においては、PCB 153 の用量依存的に TCDD 含量が低下した。また、TCDD $10 \mu\text{g/kg}$ を PCB 153 と併用すると、肝臓中の PCB 153 濃度が 1.06% から 1.87% に増加したが、他の組織では影響されなかった。

Arnold et al (1990) はアカゲザルとカニクイザルに PCB ($280 \mu\text{g/kg bw}$ を週 5 日投与) を投与し、血中濃度の推移を検討したところ、アカゲザルでは投与 50-54 週まで上昇し、平均 417ppb になった。カニクイザルでは 26 週で 255ppb に増加した。アカゲザルの方がより多く PCB を保持すると思われた。

$3 \mu\text{g/kg}$ 以下の投与量の TCDD は肝の中心静脈周囲に多く分布しており、門脈周囲細胞の 2.7-4.5 倍であった。これは MROD 活性の上昇や CYP1A2 および CYP1B1 mRNA 濃度と同様であった (Santostefano et al 1999)。肝は脂肪組織中より TCDD およびその類縁物質を多く蓄積するが、これは肝に特異的な結合蛋白 CYP1A2 があることによるとが示された (Diliberto et al 1997)。また、CYP1A2 をノックアウトしたマウスでは TCDD, 4-PeCDF, PCB153 の肝分布は少なく脂肪組織が分布の中心であった。野生型では TCDD と 4-PeCDF の肝への分布は多かったが、PCB153 の分布はノックアウトマウスと同様であった (Diliberto et al 1999)。

5、排泄 (表 5、6、7)

主な排泄経路は胆汁中及び糞中であり、尿中排泄は微量である。哺乳類では乳汁中への排泄が重要である。表 6 に示したように、いずれの動物においても TCDD の排泄は遅い。

5.1 ヒトでの排泄

ベトナム参戦兵士での調査では TCDD の血清中半減期のメジアンは 7.1 年であった (Pirkle et al 1989)。その後、それらの 213 人について更にデータを追加した 10 年以上のデータをもとに計算したところ半減期は 8.7 年 (95% 信頼限界: $8.0-9.5$ 年) とされた (Michalek et al 1996)。最近、Michalek and

Tripathi (1999)は15年間の追跡データをまとめ半減期は7.6年(95%信頼限界は7.0-8.2年)と報告した。報告では体脂肪量が多いものでは半減期が長かったが、年齢や体脂肪率と排泄低下との相関は認められなかった。また、BASF AG 工場の29人の労働者の平均半減期は5.8年(Ott and Zober 1996)、殺虫剤工場労働者48人のメジアン半減期は7.2年(Flesch-Janys et al 1996)、セベソの住人27人での結果では8.2年(Needham et al 1994)であった。男性志願者に TCDD (1.14ng/kg)を経口投与した場合の半減期は2120日(5.8年)と報告されている(Poiger and Schlatter 1986, Wendling et al 1990) (表5)。この場合も、TCDD の排泄半減期と体脂肪量との間に相関関係があった。Ott and Zober (1996)は体脂肪量が20%及び30%のヒトの半減期はそれぞれ5.1年及び8.9年と推定した。

CDDs の個々の類縁物質の排泄に関するヒトのデータは少ない。Flesh-Janys et al (1996)はいくつかのCDDsの血中濃度について43人の工場労働者について one compartment, first order kinetics で計算し、2,3,7,8-TCDD では7.2年、1,2,3,7,8-PeCDD では15.7年、1,2,3,4,7,8-HxCDD では8.4年、1,2,3,6,7,8-HxCDD では13.1年、1,2,3,7,8,9-HxCDD では4.9年、1,2,3,4,6,7,8-HpCDDでは3.7年、及びOCDDでは6.7年と推定している。CDFs では1,2,3,4,6,7,8-HpCDF では3.0年、2,3,4,7,8-PCDFでは19.6年であった。なお、一般に喫煙者では半減期は相対的に短い。カネミ油症患者での2,3,4,7,8-PeCDFの半減期は2-30年であった(Ryan et al 1993)

Rohde et al (1999)は化学工場に働いた履歴があり、PCDD/Fsの体内負荷量の高い6人の志願者の糞中への排泄を検討した。その結果、代謝されずに糞中に排泄されたPCDD/Fs量は試験期間中に摂取した量よりも明らかに多く、PCDD/Fsが消化管から排泄されていることを示している。血中および糞中 PCDD/Fs 量との間には高い相関があり($\gamma > 0.8$)、糞中排泄量が体内負荷量によって決ま

っていることを示している。これらの結果及び血中濃度推移から糞中排泄による半減期は10年(C₁₈DD)から33年(2,3,4,7,8-Cl₅DF)であり、また、全身クリアランスの37%(2,3,7,8-C₁₄DD)から90%(C₁₈DD)を糞からのクリアランスが占めていると計算された。

5.2 通常の曝露レベルでのヒト排泄

Wittsiepe et al (2000)の報告によればダイオキシンの排出抑制などの対策の結果、正常ドイツ人の血中ダイオキシン類は1991年の42.7 pg TEQ/g lipidから1996年には20.7 pg TEQ/g lipidに減少した。同様にヒトの母乳中ダイオキシン類の量も1989年のピーク値33.9pg TEQ/g lipidから1995年では16.0pg TEQ/g lipidに低下した。

ドイツのライン-ウェストファリア地区の24-64歳の男女7人づつについてダイオキシン類の食物からの摂取と糞中排泄について検討した。その結果、一日あたりのPCDD/Fの摂取量は49 pg I-TEQ/d (range: 23-96 pg I-TEQ/d)であり、糞中排泄量は98 pg I-TEQ/d (40-200 pg I-TEQ/d)と糞中の方が約2倍であった。OCDDの糞中排泄は摂取量の約7倍と特に多かった(range: 1.2-21 fold)。この差は体内からの排泄を反映していると思われるが、他の曝露経路の存在と体内での生成が想定される。

5.3 動物での排泄

吸入投与の場合、投与後3日間の主な排泄経路は糞中であり、3日間で投与量の26.3%が排泄される。

経口投与後の排泄は主に糞中であるが、尿、呼吸、乳汁中排泄もある。SD系ラットにおいては投与後21日間に糞中に53%、尿中に13%、呼気中に3%排泄される(Piper et al 1973)。乳汁中排泄はNMRIマウス(Nau et al 1986)及びサル(Bowman et al 1989)で報告されている。排泄速度は遅く、その速度は表に示したように、種差が大きい(表5)。なお、用量が高いと排泄速度は遅くなる(Abraham et al 1988, McNulty et al 1982)。

表6及び7に示したように、TCDDの肝からの消失

速度は、ラットでは 11-37 日 (Abraham et al 1988, Lakshmanan et al 1986, Fries and Marrow 1975)、マウスでは 7-12 日 (Birnbaum 1986)、マーモセットでは 8.3 週であった (Neubart et al 1990)。また、脂肪組織からの消失半減期はラットでは 24-53 日 (Abraham et al 1988, Lakshmanan et al 1986)、マウスでは 7-13 日 (Birnbaum 1986)、マーモセットでは 10.5 週であった (Neubart et al 1990)。アカゲザルの場合の TCDD の脂肪からの消失半減期はラット、マウスの 10-40 倍と考えられている (Bowman et al 1989)。

CDDs の半減期は塩素の数や位置などにより異なっている。TBDD のラットでの主要臓器からの消失速度は TCDD とほぼ同じであるが (Kedderis et al 1991)、OCDD は最も長く残留し、それぞれラット肝での消失半減期は 84 日、全身からの消失半減期は 3-5 ヶ月と推定されている (Birnbaum and Couture 1988)。

TCDD 以外には 1,2,3,7,8-PCDD 及び OCDD について調べられている。PCDD のラット (SD) での排泄半減期は 29.5 日 (Wacker et al 1986)、OCDD のラット (Fischer 344) での排泄半減期は 3-5 月であった (表 6)。マーモセットにおいても OECD が最も排泄されにくく肝及び脂肪からの消失半減期はそれぞれ 78 週及び 101 週であった (表 7)。

5.4 排泄の促進

ラット、マウス及びモルモットを用いた単回投与毒性試験で、2.5 または 5% の活性炭を含む食事を投与すると TCDD による死亡率が低下した (Manara et al 1984)。0.25 及び 0.5% のコール酸投与も同様の保護作用をマウスで示した (Manara et al 1984)。活性炭の作用は未吸収の TCDD のクリアランスを増加させることによると思われるが、コール酸の作用の機序は不明である。小松菜、みつば、ほうれん草などの野菜は油症の原因となったダイオキシン類を含む米糠油を投与したラットにおいて TCDD の糞中排泄を 7.6-11.6 倍増加させた。また、野菜中のクロロフィル含有量とダイオキシンの糞中排泄量には相関が見られた (Morita et al 1999)。また、

10% クロレラ食も糞中排泄を 1.3-4.4 倍に増加させた。 (Morita et al 1999)。また、プロトポルフィリンを食餌中に 0.5% 添加することによりダイオキシン類の消化管吸収を 6-23% 減少させ、糞中排泄を 1.1-2.1 倍増加させた (Morita et al 1999)。

TCDD の背景摂取量を 50pg/day と仮定し、生理学的薬物速度論モデルを用いて計算すると、10g の非吸収性の油を毎日 10g 摂取すると定常状態での脂肪中 TCDD 濃度が 7.7ppt から 3ppt に低下する (Kissel and Robarge 1988)。この食事を続けた場合、脂肪中の濃度を 50ppt とすると、TCDD の見かけの半減期を計算上 5.2 年から 2.1 年に短縮できる。実際、Moser and McLachlan (1999) はヒトでダイオキシン類の糞中排泄に対する非吸収性の脂肪 (25g の olestra を含むポテトチップを毎日 90g 摂取) の影響を検討し、これによりダイオキシン類の排泄が 1.1-11 倍 (TCDD では 2 倍以上増加) 増加することを示した。一方、6 人の油症患者でコレステラミン投与による糞中排泄促進作用が検討されたが、結果は明確では無かった (Iida et al 1991, Murai et al 1991)。

6、CDDs の経胎盤移行及び乳汁を介した新生児暴露 (表 8, 9)

Schechter et al (1996) はヒト胎児及び胎盤中 CDDs 及び CDFs 濃度について報告している。脂肪含量あたりでは、プールした 14 個の胎盤での値は 10.1 ng/kg で胎児では 5.3ng/kg でほぼ胎盤の半分であった。重量あたりではそれぞれ 0.086 ng/kg 及び 0.034 ng/kg であった。これらの結果は胎児への移行は少なく、胎盤バリアーが機能していることを示している。

CDDs は脂溶性が高く、母乳中に濃縮されることから、CDDs は母体から効率良く排泄される。193 人のドイツ女性の乳汁中 CDD 濃度は 2.5-47ng TEQ/kg milk fat (平均: 13ng/kg) であった (Furst et al 1989)。検出された CDDs の半分以上 (13-664ng/kg milk fat、平均: 195 ng/kg mil fat) は OCDD であった。その他の CDDs 含量は塩素化の割合が小さいほど低い。乳汁中 TCDD 量は

く1-7.9ng/kg (平均:2.9 ng/kg)であった。通常のドイツ女性の乳汁中 TCDD 及び OCDD 量についての報告ではそれぞれ 3.2 及び 208 ng/kg milk fat であった(Furst et al 1994)。

なお、第2子の時の乳汁中 CDDs 含量は第1子の時より 20-30%低い(Furst et al 1994)。乳汁中 CDDs は新生児に良く吸収される(多くの CDDs で 90-95%、OCDD は 23%、hepta 置換体では 61%)。同様の結果は Pluim et al (1993)も報告している。生後4週までの CDDs の平均摂取量は 132.1 pg TEQ/kg 体重であった。CDFs も含めると 257 pg TEQ/kg であった。8-12 週では乳汁中脂肪含量は低下し、それと対応して、乳汁からの暴露レベルは低下する。

動物実験の結果は TCDD が胎児にも投与後速やかに分布することを示している。投与後 30 分において母体の血液、肝臓、及び脂肪、胎盤、胎児の肝臓及び口蓋で検出された(Abbott et al 1996)。最高濃度到達時間は血中及び胎盤中では3時間、その他の組織では8時間であった。胎児の肝臓及び口蓋中濃度は8時間後から徐々に低下した。

げっ歯類においても胎児への移行は制約されており、乳汁を介した移行が新生児の暴露の主なものである。妊娠 11 日に投与した 30 µg TCDD/kg の胎児への移行は投与量の 0.5%以下であった(Weber and Birnbaum 1985)。なお、母体では肝臓で最も濃度が高いが、胎児では頭部の濃度が他の部分より高い。Van den Berg et al (1987b)は焼却場の気散灰抽出物を食事に混ぜ、妊娠 8-17 日までラット(Wistar)に投与し、胎児移行を調べたところ、胎児に検出されたものは 49 種類の tetra-, octa-CDDs の内、2,3,7,8-位が塩素置換された7種の CDD のみであった。また、投与量の 0.13% (0.0092%/g)が胎児に移行していた。HpCDDs と OCDD は検出されなかった。生後10日の新生仔の肝臓には 2,3,7,8-TCDD, 1,2,3,7,8-PCDD 及び3種の 2,3,7,8-置換 HxCDDs が高濃度に存在していた(残留量は投与量の 5.3-8.1%)。妊娠・授乳ラットでは 2,3,7,8-位が塩素置換された penta-及び hexa-置換体が最も多く肝臓に残留していた(投与

量の 53.9-80.2%)。妊娠及び授乳ラットの肝臓におけるこれらの残留量には差は無いが、脂肪組織中濃度は授乳ラットで少なかった。同様の結果は Li et al (1995)も報告している。彼らは妊娠 18 日に静脈内投与した TCDD の胎児肝への移行は2日間で 0.07%に過ぎず、TCDD の胎盤移行は少ないが、出産1日後の肝臓中濃度が投与量の 0.65%、分娩後4日間には 2.88%に達し、授乳を通じた移行が多いことを示した。

妊娠マーマーモセットに出産11週前に皮下投与した CDDs と CDFs の内 0.15%の 2,3,7,8-TCDD と 1,2,3,7,8-PCDD が生後 33 日の新生児の肝臓に検出された(それぞれ新生児では 395 及び 611pg/g、母体では 107 及び 326pg/kg)(Hagenmaier et al 1990)。その他の類縁物質量は母体(adult)の 10%以下であった。2,3,7,8-置換 CDDs の脂肪中濃度は母体の少なくとも 1/3 であったが、OCDD の濃度は母体の3倍高かった。乳汁を介した CDDs の移行はかなりあるが、物質選択的であった。アカゲザルでも TCDD に暴露された母獣から生まれた子供の離乳時脂肪中 TCDD 濃度が母獣の 4.3 倍あった(Bawman et al 1989)。彼らは母獣の体内 TCDD の 17-44%が乳汁中に排泄されたと推定している。

5人のNew York州に在住の米国人の血液、母乳、脂肪組織、胎盤、および臍帯血を 1995-96 年に集めそれらの中のダイオキシン類を測定した(Schechter et al 1998)。脂肪組織中では 352 pg/g、分娩前の血液では 526 pg/g、胎盤では 182 pg/g、臍帯血では 165 pg/g、分娩後の血液では 352 pg/g および母乳では 220 pg/g であった。全 TEQ で現すとそれぞれ 11.6 pg/g TEQ, 12., 10.5, 5.8, 10.0 および 10.2 pg/g TEQ であった。

Abraham et al (1998)は PCDD/PCDF/PCB 濃度を4人の母親および新生児から出生時および授乳期に採取した。母乳育児1年後の子供5人のうち4人に明確な蓄積が認められ、同時期に測定した母親の 1.5-3.6 倍(脂肪重量あたり)の血中濃度であった。授乳により母親のレベルは低下し、第2子の場合の血中レベルは一回目の約半分であった。Schechter et al (1998)は双子を母乳育児した母親の

母乳中 PCDD/F を測定したところそれぞれ 38 ヶ月間の授乳で 309 から 21, 173 から 9 ng/kg (ppt) に低下し、体内負荷量の約 69% 低下したと算定された。

6、ダイオキシン類の生体内生成

新生児(Abraham et al 1996)や成人(Moser et al 1996, Schrey et al 1996)におけるマスパランス研究によりダイオキシン類の排泄が摂取量より多いことが示されている。特に OCDD は摂取量の 2-5 倍排泄された。そこで Huwe et al (2000) はダイオキシン類の生体内生成についてラットで検討し、食物中に添加した technical PCP 中に含まれる nonachloro-2-phenoxyphenol から OCDD が生成することを示した。一方、pentachlorophenol からはダイオキシン類は生成しなかった。

7、生理学的薬物速度論的解析

動物やヒトの体内動態を記述するための生理学的薬物速度論モデルが構築されている。そのうちには TCDD の特異的な作用につながる細胞内蛋白との複雑な相互作用を記述するパラメーターも含まれている。

Leung et al (1988) は TCDD の分布を Ah 感受性のマウス(C57BL/6J)と非感受性のマウス(DBA/2J)とで PBPK モデルを用いて検討し、C57BL/6J マウスで肝に多く分布するのは脂肪含量が DBA2J マウスで高いためではなく、C57BL/6J マウスの肝に強い結合があることによることを示した。また、ラット(SD)での検討で TCDD の肝/脂肪組織の比は主にミクロゾームにおける結合蛋白(CYP1A2)の解離定数とその肝での定常状態及び誘導状態での存在量によって決まることが示された(Leung et al 1990)。彼らの用いたモデルは単回投与及び7週、13週の反復投与での実験結果と良く一致したが、低用量での脂肪組織中濃度を低く積算し、高用量での2年の結果を過大評価している。

Kohn et al (1993) は広い用量範囲での TCDD の組織分布、CYP1A2, CYP1A1 への作用、Ah, estrogen 及び EGF 受容体への作用を因子として

含む作用機序モデル(NIEHS mechanistic model)を考案した。

Carrier et al (1995a,b) は TCDD 及び 2,3,7,8 塩素置換関連化合物の分布に関するモデルを、いくつかのほ乳動物及びヒトについて、考案した。シミュレーションの結果は肝と脂肪組織中 CDDs 濃度と体内存在量との比が体内存在量に関して非線形になることが示され、げっ歯類、サル、ヒトでの実験データと一致した。このモデルを用いてヒトの一生の間の体内負荷量を計算した。

Wang et al (1997) も雌の SD ラットに TCDD を単回投与時の生理学的薬物速度論モデルを Ah 受容体および CYP1A2 への結合を考慮して作成した。また、このモデルが雄の SD ラットや雌 Wistar ラットおよびマウスの動態をいくつかの用量範囲で予測可能であることを示した(Wang et al 2000)。

(2) 一般毒性

1. 急性毒性

TCDD の致死投与量は動物種、系統および投与経路により著しく異なる。また、発現する毒性は典型的な遅延型で、通常は曝露数週間後に死亡する。しかし、モルモット(Schantz, et al., 1978)、ウサギ(Schwetz, et al., 1973)、ゴールデンシリアンハムスター(Olson, et al., 1980b)では投与後1週間以内に死亡が認められている。単回経口投与による LD50 値はもともと感受性の高い動物種であるモルモットの雄で $0.6 \mu\text{g/kg bw}$ (Schantz, et al., 1978) から感受性の低いハムスターの $5051 \mu\text{g/kg bw}$ (Henck, et al., 1981) まで 8000 倍以上の大きな差がある。その他の極めて高い感受性を示す動物種であるミンクの雄の LD50 値は $4.2 \mu\text{g/kg bw}$ である(Hochstein, et al., 1988)。一般の実験動物の中ではラットが二番目に高感受性であるが、LD50 値は系統間で 300 倍以上の違いがある。一方、Birnbaum ら(1990) は Ah 遺伝子座のみ異なる 2 種の雄 C57B/6J マウスの LD50 値が 159 および $3351 \mu\text{g/kg bw}$ と 20 倍以上も異なることを報告した。このことから、TCDD の急性毒性に対する感受性は Ah 遺伝子座で異なることが示されたが、平均死

亡時間は 22 日で遺伝子型には無関係で、毒性症状も 2 種の系統で同様であった。一方、Long-Evans ラットと Han/Wistar ラットの 2 系統のラットを用いた実験では腹腔内投与による LD50 値はそれぞれ $10 \mu\text{g/kg bw}$ と $3000 \mu\text{g/kg bw}$ 以上であったが、Ah 受容体の量と結合能には 2 系統間で差は認められなかった (Pohjanvirta, et al., 1988)。

毒性の発現する臓器は動物種により多くの違いがあり、ゲシ類およびウサギでは第一の標的臓器は肝臓で、モルモットでは胸腺とリンパ組織の萎縮が感受性の最も高い毒性指標と考えられている。しかし、致死に至る直接的原因となる毒性は特定されていない。ヒト以外の霊長類では皮膚への影響が最も顕著な毒性発現であるが、この病変はヒトに見られる塩素座瘡と角化症に非常に類似している。致死量の TCDD を投与したときにほとんどの動物で見られる特徴的な毒性は体重減少である。体重減少は通常投与後 2 日以内に明らかとなり、脂肪組織 (Peterson, et al., 1984) と筋肉組織 (Max, et al., 1987) の実質的減少が起きる。致死量以下の用量でも、用量に依存した体重増加の抑制が起こる。最も種差の著しい病理学的変化は肝である。たとえば、ウサギ、ラット、マウスなどで認められる TCDD による肝の病変はモルモットに致死量の TCDD を投与しても認められない (McConnell, et al., 1987b; Moore, et al., 1979; Turner, J.N. & Collins, D.N. 1983)。ハムスターでは致死量の TCDD を投与すると明かな肝病変は生じないが、肝重量増加の ED50 は $15 \mu\text{g/kg bw}$ 以下と非常に低い (Gasiewicz, et al., 1986)。胸腺萎縮は致死量の TCDD を与えた全ての動物種で認められる。マウスでは TCDD の処置により in vivo および in vitro どちらも骨髓造血が抑制されるが、これは TCDD の直接作用によって幹細胞のコロニー形成率が減少するためである (Chastain et al., 1985; Luster, et al., 1980; Luster, et al., 1985)。そのほかに多くの動物種で肝のポルフィリン症、種々の器官での出血、精巣萎縮、前立腺重量減少、子宮重量減少、甲状腺重量増加、副腎の病変、骨髓の造血抑制、血清アルブミン減少、血清中性脂肪と遊

離脂肪酸の増加が見られている (U.S. EPA, 1984; U.S. EPA, 1985; WHO/IPCS, 1989)。サルではそれに加えて、ヒトの職業曝露で見られた症状と類似した症状として眼窩周囲の浮腫、結膜炎、マイボーム腺の肥厚、さらに睫毛、顔面の毛およびつめの消失が認められた (McConnell, et al., 1987a)。

Coplanar PCB の LD₅₀ 値についてはそれぞれを比較できる程の報告は見当たらない。PCB-77 のモルモットの経口投与では 1mg/kg (McKinney et al., 1985)、PCB-169 のモルモットの経口投与では $223 \mu\text{g/kg}$ (Pergamon Ser Environ Sci. 1982)、2,3,3',4,4'-PentaCB (PCB-105) のマウスの腹腔内投与では 400mg/kg (Yamamoto et al., 1976) であると報告されている。しかし、PCB-126、2,3,4,4',5-PentaCB (PCB-114)、2,3,3',4,4',5-Hexa-CB (PCB-156)、2,3,3',4,4',5'-HexaCB (PCB-157)をはじめ、他の coplanar の LD₅₀ 値についての報告はない。

毒性発現に関する報告としてはラットに各種の coplanar PCB を腹腔内投与した実験がある (Leece B, et al., 1985)。毒性強度の比較は肝 AHH および EROD の誘導ならびに体重減少、胸腺萎縮の ED₂₅, ED₅₀ から求められ、PCB-126 および PCB-169 でその ED₅₀ は体重減少では 3.25 および $15.1 \mu\text{mol/kg}$ であった。Mono 体として PCB-105、2,3,4,4',5-PentaCB (PCB-114)、2,3',4,4',5-PentaCB (PCB-118)、2',3,4,4',5-PentaCB (PCB-123)、PCB-156、PCB-157 が試験されたが、いずれも PCB-126 あるいは PCB-169 より低毒性であった。この in vivo の quantitative structure-activity relationship (QSAR) はラットの hepatoma H-4-II E 細胞を用いた受容体親和性および AHH、EROD の誘導から得られた in vitro の QSAR と良く一致した結果を得た。最近、Safe らはこの報告を含め、602 の参考文献を引用し総説とした (Safe, 1994)。その中では、特に non-ortho coplanar である PCB-77、PCB-126、PCB-169 を取り上げているが、主として単回投与により発現する生物学的反応として CYP1A1 および CYP1A2 の誘導、その関連する

monooxygenase 酵素活性の増加、CYP2C11 の発現抑制、CYP4A1 の誘導、GST の誘導、epoxidehydrolase の誘導、aryl hydrocarbon(Ah)受容体との結合、uroporphyrinogen decarboxylase 活性の抑制、ALAS 活性の誘導、甲状腺ホルモンの減少、ビタミン A の減少、胸腺萎縮、肝肥大および脂肪肝を含む肝毒性、皮膚毒性、体重減少、ポルフィリン血症を上げている。Ah 受容体との結合率、CYP の誘導パターン、AHH の誘導から coplanar の中でも non-ortho 体が最も TCDD に類似した反応性と反応強度を示し、mono-ortho 体は 10 分の 1 以下、di-ortho 体はさらにその 10 分の 1 以下であること解析した。

また、小栗らは油症患者で高脂血症が見られることから、モルモットに PCB-126 を単回投与し、ラットと比較の上で脂質代謝への影響について検討し、ラットでは高脂血症は発現しなかったが、モルモットではヒトと類似の高トリグリセライド血症ならびに高コレステロール血症が発現することを示した (Hatsumura et al., 1995)。さらに、脂質代謝への影響として peroxisome 酵素の誘導 (Iwasaki et al., 1995)、ラット肝のセレン結合性を示す 54kDa タンパク質の誘導 (Ishii et al., 1966a; Ishii et al., 1996b)、糖新生に関わる aldolase B の著しい抑制作用を報告した (Ishii et al., 1997)。この糖新生の抑制作用は体重減少の発現機構として考えられている。

2. 反復投与毒性

a) 亜慢性毒性

全体として、亜慢性で見られた TCDD の毒性発現状況は単回投与で見られたものと一致している。

Kociba ら (1976) は一群 12 匹の雌雄 SD ラットに 0.001、0.01、0.1 および 1.0 $\mu\text{g/kg bw/day}$ を週 5 日、13 週間投与し、投与終了時に一群 5 匹を病理組織学的検査に、残りを曝露終了後の影響の観察に用いた。その結果、雌の最高用量群に 5 匹死亡が認められ、このうち 3 匹は投与中に、2 匹は投与後に死亡した。雄の最高用量群では 2 匹が投与

終了後に死亡した。0.01 $\mu\text{g/kg}$ 群では軽度の平均肝比重量の増加以外、対照群との違いは認められなかった。その他のラットの試験では、TCDD によるポルフィリン症を調べるために、一群 8 匹の雌 SD ラットに 16 週間 0.01、0.1、1.0 および 10.0 $\mu\text{g/kg bw/week}$ の TCDD を経口投与した結果、ポルフィリン症発症の無作用量は 0.01 $\mu\text{g/kg bw/week}$ であった (Goldstein, et al., 1982)。

反応酸素種の組織濃度と産生時間との相互作用を調べるために TCDD の 0.001-100 $\mu\text{g/kg}$ の急性曝露または 0.15-150 ng/kg 、5 日/週、13 週間の亜慢性曝露により、酸化ストレスが肝臓、脾臓、肺と腎臓で特徴づけられた。10-100 $\mu\text{g/kg}$ の投与で肝臓のスーパーオキシドアニオンと TBARS は増加を示した (Slezak et al., 2000)。

TCDD, PeCDF, PCB126 の亜慢性曝露後、ラット肝組織・脳組織に顕著な酸化損傷が誘導される。肝組織よりも脳組織の損傷がよりひどく、酸化ストレス誘導因子として TCDD が最も強く、PCB が弱い (Hassoun et al., 2000)。

雄 C57Bl/6 マウスに TCDD をコーン油に溶解させて 0.2、1、5 および 25 $\mu\text{g/kg bw/week}$ の用量で 4 週間投与したときの無作用量は 1 $\mu\text{g/kg bw/week}$ 群すなわち 0.1 $\mu\text{g/kg bw/day}$ であった (Harris et al., 1987; Vos, et al., 1973)。

雌雄 Hartley 系モルモットを用いた 90 日間の混餌投与試験 (飼料中に 2、10、76 および 430 ng/kg の TCDD を含む) が行われ、病理、血液、血清生化学検査を行った (DeCaprio, et al., 1986)。その結果、2 及び 10 ng/kg 群では投与に関連した変化は認められなかった。この試験結果から、0.6 ng/kg bw/day が NOAEL であると判断された。430 ng/kg 群で体重減少と死亡が認められている。76 ng/kg 群では投与による死亡は起こらなかった。

アカゲザルの妊娠 20-40 日の間に TCDD を週 3 回、合計 9 回経口投与した実験で、累積用量 0.2 $\mu\text{g/kg}$ で毒性発現は認められなかったが、累積用量 1.0 および 5.0 $\mu\text{g/kg bw}$ では体重減少、皮膚上皮の変化、貧血などの毒性徴候が認められた (McNulty, 1984)。

以上のデータから、ラット、マウス、モルモットの NOAEL はそれぞれ 0.01 μ g, 0.1 μ g, 0.6ng/kg bw/day と考えられている。全ての実験の毒性発現の比較を試みると、試験開始時の投与用量が途中で変更されていること、TCDDの半減期が長いために TCDD の体内レベルの定状態が試験終了の頃にやっと達成されると考えられること、TCDD の体内分布は曝露時間と投与量の両方に依存することなどから、直接お互いに比較をすることはできない。しかし、亜慢性毒性試験での毒性発現は、アリル炭化水素水酸化酵素(AHH)の誘導のような Ah 受容体を介した影響と同じ程度に発現しているように思われる。

一方、PCBについては、反復投与毒性試験は van Birgelen らにより、ラットでの 13 週間の混餌投与およびマウスでの 13 週間の強制経口投与の 2 つの実験が行われている。なお、ラットの試験では TCDD との相乗毒性作用を検討することを目的として行われたため、最低投与量でも毒性の発現は見られている。また、マウスの試験では porphyrin の蓄積のみが分析対象である。

PCB-126(7, 50, 180 μ g/kg diet)を 13 週間雌 SD ラットに混餌投与することにより、0.47 μ g/kg bw/day(7 μ g/kg diet)で胸腺萎縮、肝 retinoid の強い減少、CYP1A1、1A2 の強い誘導が見られた。3.18 μ g/kg bw/day (50 μ g/kg diet)では体重増加抑制、肝肥大、血漿甲状腺ホルモンの減少が見られた(Van Birgelen et al., 1994a)。PCB-156(1.2, 6, 12 mg/kg diet)を 13 週間雌 SD ラットに混餌投与することにより、365 μ g/kg bw/day(6mg/kg diet)で体重増加抑制、胸腺萎縮、肝肥大、肝 retinoid の減少、CYP2B の誘導、血漿甲状腺ホルモンの減少が見られた。81 μ g/kg bw/day では CYP1A1、1A2 の誘導が見られた(Van Birgelen et al., 1994b)。

肝 porphyrin 蓄積を測定した結果、PCB-156 および PCB-126 で用量依存的な肝 porphyrin 蓄積が認められた。最小の蓄積の認められた用量は PCB-156 で 365 μ g/kg/day、PCB-126 で 3.2 μ g/kg/day であった。TCDD との比較では potency は PCB-156 で 0.0001-0.0003、PCB-126 で

0.015-0.06 であった。CYP1A2 活性の誘導と肝 porphyrin 蓄積との相関係数は 0.808 (PCB-156)、0.483 (PCB-126)であった(Van Birgelen et al., 1996a)。

PCB-126 および PCB-156 の甲状腺ホルモン代謝に対する影響に関しては、血漿 T4 と micro-somal phase II enzyme UDP-glucuronosyl-transferase 活性の誘導に相関性があったことから Ah 受容体の関与が示された。TCDD 相対比はそれぞれ 0.008-0.1 (PCB-126)および 0.00007-0.004 (PCB-156)であり、他の Ah 受容体介在毒性と同様であった(Van Birgelen et al., 1985)。

雌 B6C3F1 マウスの 13 週間 PCB-105、PCB-118、PCB-156 および PCB-126 を強制経口投与した実験で、低用量での肝 porphyrin 蓄積は肝 CYP1A1 および CYP1A2 の誘導と同じ用量範囲であったことから Ah 受容体を介した反応と判断された。蓄積した主成分は uroporphyrin および heptacarboxylporphyrin であった。しかし、mono-ortho PCB は CYP 誘導より肝 Porphyrin 蓄積の方が大きかった。これは phenobarbital 誘導 CYP2B が mono 体により誘導されたためと考えられる。したがって、mono 体の場合は CYP1A の誘導による potency の評価だけでは判断できないことになる(Van Birgelen et al., 1995; Van Birgelen et al., 1996b)。

上記ラットの混餌投与の実験では TCDD との相乗作用が検討されている。PCB-126 を 13 週間雌 SD ラットに混餌投与し、TCDD との相乗作用を PCB-126 (7, 50, 180 μ g/kg diet)および TCDD (0.4, 5 μ g/kg diet)の投与で検討した。TCDD との同時投与では TEF は 0.01 および 0.1 であった。肝の retinol 濃度および CYP1A2 活性では拮抗作用が見られ、肝の TCDD および PCB-126 濃度も僅かに減少したが、これは CYP1A1、1A2 の最高誘導時にのみ見られたため、拮抗作用に関してはヒトには適用できないと考えられた(Van Birgelen et al., 1994a)。PCB-156 (1.2, 6, 12 mg/kg)実験では TCDD (5 μ g/kg)の投与で検討した。TCDD との同時投与では TEF は 0.001 および 0.00004 であった。