

価

交絡要因: 年齢、BMI、喫煙、飲酒

結果: ダイオキシン濃度 (TEQ 値) の中央値は 39.7pg I-TEQ/g lipid、2,3,7,8-TCDD は 3.9 pg I-TEQ/g lipid であった。ダイオキシンレベルと GGT、総蛋白、尿酸、カルシウムとの間に正の相関、鉄とは負の相関あり、ただし、年齢、喫煙、飲酒で調整するとこれらの相関は消失。PCDD/F が 100pg I-TEQ/g fat 増加した場合のオッズ比は、高脂血症が 6.08、アレルギーは 4.6 であった。

備考(考察): 症状は自己申告に基づくため、またダイオキシンレベルと血漿脂質の間には関連がみとめられなかったため、確認が必要。

Seveso Women's Health Study: A study of the effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on reproductive health. Eskenazi B, et al. Chemosphere. 2000; 40: 1247-1253.

研究目的: TCDD と、(1)子宮内膜症、(2)月経周期、(3)初潮年齢、(4)1976 年以降の妊娠による出産状況、(5)妊娠までの時間と不妊症、(6)閉経年齢、との関係を調べること (The Seveso Women's Health Study)

研究デザイン: 後向きコホート研究、およびネステッド・ケース・コントロール研究

対象者: 1976 年のセヴェソ事故の際に A あるいは B 地区に居住していた、当時 0-40 歳の女性

研究期間: 1996 年 3 月 - 1998 年 7 月 (データ収集期間)

研究方法: 出産や妊娠歴に関する聞き取り調査を行うとともに、血液サンプルを採取。婦人科検査等も実施

交絡要因: 論文中からは不明

結果: 何らかの健康影響に関する結果を出すまでには至らず、研究の概要紹介のみ

II. PCB

Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). Dorgan J, et al. Cancer Causes Control. 1999; 10: 1-11.

研究目的: 有機塩素系農薬および PCB と、乳ガンとの関係を調べること

研究デザイン: ネステッド・ケース・コントロール研究
対象者: Missouri Breast Cancer Serum Bank に献血をした女性。105 名のケース (組織学的に確認と、年齢及び採血日で 1:2 のマッチングを実施 (208 名))

研究期間: 1977-1987 年に献血し、最高で 9.5 年追跡

研究方法: 血中の DDT 5 種、他の農薬 13 種、PCB 27 種濃度を測定、年齢、身長等の属性データも入手。条件付きロジスティック回帰分析を用いて解析

交絡要因: 身長、体重、BMI、初潮年齢、月経状況、外因性エストロゲン使用、第一親等の乳ガン既往歴、教育歴、喫煙など

結果: PCB-118 と PCB-138 は血液が診断時に近い時期に採られている場合には乳ガンとの正の関係が示唆されるが、全体的には乳ガンリスクを増大させてはいなかった。

備考(考察): 検出限界以下のものが多かったため、必ずしも精確な評価とは言えない。

Mortality in male and female capacitor workers exposed to polychlorinated biphenyls. Kimbrough R, et al. JOEM. 1999; 41: 161-171.

研究目的: PCB に曝露したコンデンサー製造過程従事者について、これまで報告されている過剰がん死亡についてさらなる検討を加えること

研究デザイン: 後向きコホート研究

対象者: ニューヨーク州の 2 つの工場で、1946 年 1 月 1 日から 1977 年 6 月 15 日まで、少なくとも 90 日間上記作業に従事した時間給従業員

及び給与従業員(7075名)

研究期間:1993年末まで追跡

研究方法:死亡記録(National death index and Equifax Nationwide Death Search tapes)に基づきSMRを算出(referenceは全米人口)。また就業期間別、潜伏期間別にもSMRを算出
交絡要因:年齢、性、人種、calendar-specific

結果: 男性時間給従業員の全がんに対するSMRは81(95%CI: 68-97)、女性では110(93-129)。部位別、さらには就業期間別(20年未満、20年以上)に検討したが、有意な過剰死亡は見いだせなかった。

備考(考察):Healthy Worker Effectの示唆。

Chloracne, goiter, arthritis, and anemia after polychlorinated biphenyl poisoning: 14-year follow-up of Taiwan Yucheng cohort. Guo YL, et al. Environ Health Perspect. 1999; 107: 715-719.

研究目的:Yucheng コホートの生き残りメンバーの有病状態を調べる

研究デザイン:断面調査の枠組み

対象者:1963年1月1日以前に生まれたYucheng コホートメンバー(795名)、および1979年の油症事故当時にコホートメンバーの近所に住んでいたコントロール(性、年齢:±3歳でマッチング、事故当時ではなく後日に選択、693名)

研究期間:1993年

研究方法:構造化質問票を用いた電話による聞き取り調査、調査員は健康科学系の大学卒業生で曝露状況はblindとして実施

結果:曝露群の17%にアクネ様皮膚症状が出現、一方コントロール群では1.3%であった。その他の皮膚疾患などでも曝露群の方が有病率が高かったが、慢性疾患様の症状には差が認められなかった。

備考(考察):本研究の結果は、1979年の高濃度曝露者で、PCB/PCDFはほとんど排泄されず、その影響が残されていることを示唆する

もの

Exposure to polychlorinated biphenyls and levels of thyroid hormones in children. Osius N, et al. Environ Health Perspect. 1999; 107: 843-849.

研究目的:血中のPCB濃度が小学生の甲状腺ホルモンレベルに関与しているかどうかを調べる

研究デザイン:断面研究

対象者:産業廃棄物焼却施設周辺(比較対照地域も含む)に居住する小学校2年生(671名)

研究方法:生活環境、人口学的変数、ETS、栄養などの情報を自記式調査票で、24時間尿、血液サンプルを入手し、血液中PCB濃度の地域比較、および回帰分析により甲状腺ホルモンレベルに対する個々のPCB Congenerの寄与を検討

交絡要因:性、年齢、ETS、魚の摂取量、血中カドミウムおよび鉛濃度、尿中水銀濃度

結果:ほとんどの児童のTSH(甲状腺刺激ホルモン)、FT4(遊離チロキシン)レベルは正常範囲内、PCBレベルにはほとんど地区差なし。mono-ortho PCB 118とTSHには有意な正の相関が、またPCB 138, 153, 180, 183, 187とFT3とには負の関係が見いだされた。PCBとFT4の間には関係なし。

Breast Cancer Risk associated with Congeners of Polychlorinated Biphenyls. Zheng T, et al. Am J Epidemiol. 2000; 152: 50-58.

研究目的:乳がんリスクとPCBおよび種々のPCB Congenesの体内負荷量との関係

研究デザイン:ケース・コントロール研究

対象者:米国コネチカット州に住む40-79歳の女性(ケース304人、コントロール186人)。ケースはYale New Haven Hospitalで外科手術を受け、組織学的に確認。コントロールも同様に組織学的に確認(病院内コントロール、

良性乳疾患)。ケースもコントロールも他のがんの既往はなし。

研究期間:1994-1997 年

研究方法:乳脂肪組織中 PCB の分析(9つの Congeners:IUPAC #74, #118, #138, #153, #156, #170, #180, #183, #187)

交絡要因:出産歴、授乳歴、病歴、職業、人口学的変数(標準化、構造化質問票により)、食事記録(半定量法式質問票)、他

結果:ケースとコントロールの間に PCB 濃度(幾何平均)の有意差なし(478.6ppb vs. 494.1ppb) 種々の共変量を調整したオッズ比(下位 1/3 vs. 上位 1/3)は 0.7

備考(考察):今回対象とした Congener 以外の PCB の寄与は不明(たとえば、#77)。対象者の偏りの可能性(良性疾患をコントロール、0.4g の biopsy が可能な人のみ)。Sample size が小さい

The assessment of risk to acquired hypothyroidism from exposure to PCBs: A study among Akwesasne mohawk Women. Sukdolova V, et al. Cent Eur J Public Health. 2000; 8: 167-168.

研究目的:長期間にわたる PCB 曝露(魚食)と甲状腺機能低下との関係を調べること。

研究デザイン:(後向き)ケース・コントロール研究

対象者:ケースとしては 30 歳以上の Mohawk Nation メンバーで、Akwesasne reservation に住み、Indian Health Service Clinic の患者。コントロールは現在実施中の環境疫学研究の対象者で、甲状腺異常のない人(46 ケース、75 コントロールを分析)。

研究方法:甲状腺異常の患者(ケース)と、コントロール他の環境疫学調査に参加している人のうち、甲状腺には異常のない人の血中 PCB 濃度(93 Congener に分けて)を比較

結果:Congener ごとでは、すべての濃度は低く、ほとんどでコントロール群の濃度大。

備考(考察):研究は現在途中の段階

PCB congener profile in the serum of humans consuming Great Lakes Fish. Humphrey H, et al. Environ Health Perspect. 2000; 108: 167-172.

研究目的:ミシガン湖周辺住民について 1979-1982 年に設定したコホートの一部を用いて、Congener ごとの血液中 PCB 濃度を把握する

研究デザイン:コホート研究(?)

対象者:1992 年に 50 歳以上であったコホートメンバー(魚食者 101 人、非魚食者 78 人の血液を分析)

研究期間:1993-1995 年(採血時期)

研究方法:魚食者と非魚食者の血液中 PCB 濃度を Congener(90 種)ごとに測定し、その結果を報告。今後は PCB 濃度の変化に焦点をあて、魚中の濃度の変化と魚の消費行動の変化との関連性を調べる予定。血液サンプルは、対象者の 10%から Duplicateを得るなどにより、Quality Control を実施。

交絡要因:なし

結果:90 種の総 PCB 濃度は魚食者群で 14.26ppb、非魚食者群で 4.56ppb であった(22 種の PCB で平均的に 99%の PCB 濃度を説明)。IUPAC #138/163、180、153 が全体の 53-64%。しかし、魚食者群の濃度の方が高かったが、Congener のパターンは両者ほぼ同じ

備考(考察):どの Congenerを測定するかを選択することが、Cost-effectiveness の観点からも重要。神経心理学的機能と甲状腺機能へ影響に関する検討が進行中。

コメント:上記のように、この研究では健康影響への言及はなく、曝露評価的な位置づけ。交絡要因を含む共変量をどのように検討するつもりなのかは不明。

Risk of female breast cancer associated with serum polychlorinated biphenyls and

1,1-dichloro-2,2'-bis(p-chlorophenyl)ethyle
ne. Zheng T, et al. Cancer Epidemiol
Biomark Prev. 2000; 9: 167-174.

研究目的:PCB および DDE と乳ガン発症との関連
性

研究デザイン:ケース・コントロール研究

対象者:Connecticut で実施。ケースは Tolland
County に居住、あるいは Yale-New Haven
Hospital で何らかの手術を受けた、組織学
的に確認された乳ガン患者(475 名)。コント
ロールは同地域に居住する人の中から、ある
いは同病院で新規に良性乳腫瘍の診断を
受けた人の中から無作為に選出された人(5
歳階級ごとに分類し、頻度マッチング、502
名)。ケース、コントロールともに年齢は
30-80 歳。

研究期間:1995 - 1997 年

研究方法:10mL(以上)の採血を実施し、PCB(74,
118, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187)と
DDE を測定。ケースとコントロールの間で血
中濃度を比較(幾何平均、調整済み平均)。
ロジスティック回帰分析を用いて、交絡変数
を制御したオッズ比を算出。

交絡要因:調査票(インタビュー)を用いて、月経、
出産、授乳、既往歴、家族歴(がん)、職業、
食事(頻度調査)、人口学的変数など

結果:年齢および脂質で調整した PCB レベルはケ
ースが 733.1ppb、コントロールが 747.6ppb。
調整済みオッズ比は、PCB 濃度を3群に分
類して、もっとも高い濃度と低い濃度群で比
較した場合、0.95 であった。出産回数、授乳
期間などで層別化しても、リスクの上昇は認
められない。

備考(考察):DDE も同様の傾向。属性の中には単
純クロス表分析で関連性が認められたものも
あり。血液のみを検討対象としたこと、コント
ロールとして良性腫瘍の患者を選んだことな
どが研究の潜在的な限界点として挙げられ
ている。個々のあるいはグループ化して PCB
の影響を議論することは将来的には必要と

なろうと述べている。

Repeated measurements of organochlorine
exposure and breast cancer risk (Denmark).
Hoyer A, et al. Cancer Causes Control.
2000; 11: 177-184.

研究目的:繰り返し有機塩素化合物濃度を測定す
ることが、乳ガンのリスク測定の精度を上げる
かどうかを前向きに評価すること

研究デザイン:ネステッド・ケース・コントロール研究

対象者:Copenhagen City Heart Study (CCHS)の
参加者で、1976-1978 年、および 1981-1983
年の間に2回血液を提供した人。このうち、2
度目の採血の後にガン登録データで確認さ
れた乳ガンのケース 155 名と、年齢と診断時
の動態統計でマッチングしたコントロール
477 人のうち2度の血液データが利用可能で
あった 274 名)

研究期間:1992 年末まで

研究方法:2回の血液中濃度を平均したものと、乳
ガンの発症との関係をロジスティック回帰を
用いて分析(血液中濃度を四分位を用いて
4群に分類)

交絡要因:出産回数、体重、ホルモン補充療法の
有無、2回の測定間での体重の変化

結果:傾向性は有意ではなかったが、PCB の
Congener 118(IUPAC #、もっとも濃度の低
い群ともっとも高い群の比較において、オッ
ズ比が 1.2(95%CI: 0.7-2.2)と、138 において
(オッズ比は 1.4、95%CI:0.8-2.6)、血液中濃
度と発がんリスクの増加との間に関連性が認
められた。

備考(考察): p,p'-DDT は乳ガンと関連性が
認められ、量-反応関係が認められた。DDT
に関しては PCB と同様であった。

Organochlorine exposure and breast cancer
survival. Hoyer A, et al. J Clin Epidemiol.
2000; 53: 323-330.

研究目的:有機塩素化合物曝露による乳ガンリスク
と、予後への影響を調べる

研究デザイン: ネステッド・ケース・コントロール研究
対象者: コペンハーゲン周辺に居住し、無作為に抽出された20-80歳の女性のうち乳ガンを発症した人(195名)

研究期間: 1976-1978年と1981-1983の2回に採血、1996年7月末まで追跡

研究方法: 採血、ライフスタイル、出産歴などを調査票にて収集。ガン登録を利用して1992年まで乳ガン発症を把握(発症は第1回目の採血以降に限定)。血液中27種のコンジェナー濃度を足しあわせたPCB(四分位に基づき濃度を4カテゴリに分類)の影響(乳ガン生存率、死亡などへの)を、比例ハザードモデルを利用して調べる

交絡要因: ガンの特徴、採血から診断までの時間、診断前に収集された調査票データ(妊娠回数など)、飲酒、喫煙、収入など

結果: 診断の5年より前に採血が行われている場合には、PCBは乳ガン死亡リスクの増加と関連性が認められている。

備考(考察): 主にディルドリンに関して検討されている

Menstruation and reproduction in women with polychlorinated biphenyl (PCB) poisoning: long-term follow-up interviews of the women from the Taiwan Yucheng cohort. Yu M, et al. Int J Epidemiol. 2000; 29: 672-677.

研究目的: 台湾油症の女性と対照群の月経と出産経験を比較

対象者: 油症患者と近隣(neighborhood)コントロールからなるコホートの生存メンバーで、1993年に30歳以上である女性(該当患者は596名、うち368名を同定し、このうち356名が対象者: コントロールは329名を同定し、312名を調査)

研究期間: 1993年7月-1994年6月

研究方法: 後向きの聞き取り調査(電話あるいは家庭での面接)、曝露状況は調査員にはblind、対象者には油症あるいはPCBに関する調査であることは明言せず、出産経験および月経周期に関する質問

交絡要因: 油症患者に関しては、1979年から1981年に測定された血中PCB濃度に基づき、高低に層別化($\leq 46\mu\text{g/g}$ と $>46\mu\text{g/g}$)

結果: 曝露群では、異常な月経時出血が16%、コントロール群では8%($p<0.05$)、1979年以降の死産については、曝露群が4.2%、コントロール群が1.7%($p=0.068$)。油症患者の方が、健康上の問題により出産を断念した傾向大(7% vs. 2%, $p<0.05$)。血中PCB濃度に基づく、量反応関係は認められず。

備考(考察): PCB/PCDFが内分泌系および生殖

機能に何らかの影響を及ぼしている可能性を示唆。しかし、調査実施は事件発生より長い年月の後であり、さらにすべての対象者について検討したわけではない(バイアスの可能性)。

(9)国内外のダイオキシン規制状況:

①WHO/EURO・IPCSによるTDIの再評価

WHO/EURO・IPCSによるダイオキシン類のTDIの再評価が1998年5月にジュネーブWHO本部において行われた。1990年の最初のTDI評価・設定においては、ラットの生殖毒性・免疫毒性試験からNOEL 1000 pg/kgを求め、さらに薬物動態的にラット肝TCDD濃度540 ng/kgが、ヒト一日摂取量100 pg/kgにあたるとし、それに不確実係数10(ヒトでの生殖毒性に関する知見が充分でないこと)を適用して、10 pg TCDD/kg/dayと計算された。

1998年のTDI再評価会議の参考資料として、暴露、動物実験、疫学、毒性発現機構、定量的リスク評価、TEF・TEQ、各国の規制値等に関する11の文書が作成され討議された。その結果、ダイオキシン類による影響は、ほとんどがAhレセプターを介するものであり、その結合能・反応が直接Ahレセプターの活性化に依存していることから、ダイオキシン類への感受性はヒトと動物でほとんど同じ(生化学的変化)か、ヒトが低い(有害性影響)であろうことが、現時点での共通の認識となった。従って、この再評価会議では、1990年以降に発表された動物実験における結果を用い、さらに薬物動態学的見地に基づいたbody burden(体内負荷量: 吸収、代謝、排泄に基づいて計算した物質の平衡状態における体内蓄積量)が最も種差を比較するのに適当と考え、TDIを設定することとした。

TDI再評価に用いるため、最も低い体内負荷量(10~100 ng/kg)で発現している明らかな有害性影響として、ラット、アカゲザルでの生殖・発達への影響、アカゲザルでの子宮

内膜症、マウスでのビールス感受性増加が採り上げられた。一方、上記の毒性発現より低い体内負荷量（1～10 ng/kg）で、肝 P450 酵素等の生化学的変化が認められているが、常にそれらが有害性であることが明確でないとして、取り入れていない。従って、マウスの試験を妥当なものとして採り上げ、その NOAEL 4 ng/kg から、下記の式でヒト一日摂取量を求めると、2.4 pg TEQ/kg/day となり、総合的に範囲は 2.4～200 pg TEQ/kg/day となる。

ヒト摂取量＝体内負荷量（ng/kg）× ln(2)／
ヒト半減期（7.5 年）× ヒト吸収率（50%）

不確実係数に関しては、体内負荷量を用いたことから種差を考慮しないが、LOAEL を用いたこと、ヒトが動物より感受性が低い場合もあること、ヒトと動物の半減期の違い等を含めて、総合的に見て 1～10 が必要とされ、TDI は 1～4 pg TEQ/kg/day と計算される。なお、この数字は 1997 年の新しい WHO-TEF に基づく TEQ を用いていることから、コプラナー（ダイオキシン様）PCB をも含むものである。

現在の先進諸国におけるダイオキシン類平均ヒト一日摂取量が 2～6 pg WHO-TEQ/kg/day（体内負荷量 2～6 ng/kg/day）とされており、一部には既に TDI を上回るレベルもあることから、ダイオキシン類削減対策を今後も強力に推し進め、最終的には暴露ができる限り低いレベルになるよう、あらゆる努力を払うことが提案された。

②我が国の TDI の再評価

上記のように、WHO/IPCS が TDI を再評価し、1.4pg TEQ/kg/day と設定したことを受けて、日本でも 1999 年に厚生省と環境庁が専門家会合を設置し、その文書を基に検討を開始した。先ず前提として、Ah-レセプタ

ーによる共通の毒性発現、体内負荷量の使用及び 1997 年の WHO-TEF の採用を認めた。根拠とした毒性データに関しては、98 年以後の文献をも詳細に検討した結果、いずれも妊娠ラットを用いた単回経口投与試験において観察された精子数減少、生殖器奇形発現（雌）、免疫抑制（雄）を取り上げた。これらから、LOAEL は 100-200 ng/kg となり、実測値又は計算値から動物体内負荷量は 86 ng/kg、これをヒト体内負荷量として、ヒト一日摂取量は 43.6pg TEQ/kg/day であった。さらに、NOAEL でなく LOAEL を用いた、体内負荷量を用いたので種差を考慮しない、ヒトは動物より感受性が低い、ヒト毒性発現個体差の知見が不足等の理由から、不確実係数 10 を適用して、TDI を 4pg TEQ/kg/day とした 97 年度調査によれば、日本人のダイオキシン類及び C-PCB 平均摂取量は、総計 2.6pg TEQ/kg/day で、その内食品経由は 2.41pg TEQ/kg/day であった。従って、一部には今回設定の TDI 値を超える場合がある筈であるが、TDI とは生涯暴露に対する指標であり、一時的な超過は問題とならないであろう。また、母乳栄養児の暴露に関しては、母乳中濃度は経年的に減少しており、1 歳児の免疫機能、アレルギー、甲状腺機能についても異常が見られていない。しかし、官民一体でダイオキシン類の排出削減を押し進めることが今後の最重要課題である。

③US-EPA のダイオキシン類再評価ドラフト

US-EPA では、ダイオキシン類に関する再評価を 1994 年に行っているが、2000 年 6 月に新しい再評価ドラフトを提示した。全体は、暴露、健康影響、リスク評価に分かれている。

暴露評価の指標としては、体内負荷量（又は血中濃度）が組織中濃度に対応するものであり、現時点ではダイオキシン類による暴露の比較をヒトと動物などの種間で行い、また、リスクアセスメントを行うのに最も適切な指

標とされた。そこで、成人血中濃度の 253 pg-TEQ/g lipid から、定常状態の薬物動態モデルを用いて推定される一日あたりの摂取量は 1463 pg-TEQ/day であった。一方、米国での成人の一日あたりの PCDD/PCDFs とダイオキシン様 PCB の摂取経路（食物、土壌、および大気）からの推定値はそれぞれ 41 および 24 pg-TEQ/day であり、総摂取量は 65 pg-TEQ/day と計算され、米国におけるバックグラウンド暴露レベルは、1 pg-TEQ/kg/day となる。この相違は過去の暴露値は現在より高かったと思われることを考慮せずに、単純なモデルを当てはめたことから予想されたことである。また、暴露値の個人差は高いもので平均値の 3 倍程度であり、主として食生活の差によるものであると考えられる。

発がん性に関しては、これまで US-EPA で行ってきた疫学的研究から、不確実性は残るものの、ダイオキシン類の暴露とがんによる死亡率の増加には相関があることが認められている。特に限られた疫学データからではあるが、2,3,7,8-TCDD 及びその他のダイオキシン類は高濃度で暴露されたヒト、特に男性にとって多臓器発がん物質であるとされている。職業的に暴露されたヒトの、多臓器における発がんリスクの増加は、ダイオキシン類の作用機構や、標的臓器における遺伝子発現と細胞制御への作用レベルを考えればあり得ることであろう。また、実験的には 2,3,7,8-TCDD はラット及びマウスに対して非遺伝毒性発がん物質であることを示す多くのデータがあり、2,3,7,8-TCDD に対して毒性感受性の低いハムスターに対しても発がん性が示されている。さらに、2,3,7,8-TCDD や他のダイオキシン様化合物には発がんプロモーション作用がある。以上のことから、ある不確実性は残るものの、がんに対する疫学的結果と、ダイオキシン様化合物が多種の動物で多臓器発がん物質あるいは発がんプロモ

ーターであるとの結果は、概して一致しており、2,3,7,8-TCDD は明らかに human carcinogen（ヒトに対する発がん性がある物質）に分類できる。これは 1997 年の国際がん研究機関（IARC）における結論と同様である。また、ダイオキシン類の混合物やその他のダイオキシン様化合物はこれまでのデータから likely human carcinogen（ヒトに対する発がん性の可能性がある物質）に分類できるとしている。

リスク評価に関しては、US-EPA は発がん性上限リスク値を、疫学及び発がん性試験データから計算した、 1×10^{-3} per pg-TEQ/kg/day を用いることを勧めている。この値は、1985 年及び 1994 年の評価より、3~30 倍高く、一般の人々のリスクの最高推定値（95 パーセンタイル値以上）は、 10^{-3} から 10^{-2} の間になる。しかし、US-EPA の考察によれば、「実際のリスクは、この値を超えることはまずありえないし、それよりも低いはずであり、リスクが 0 である人々の可能性もある」としている。すなわち、がんのリスクの程度は、暴露経路と暴露レベル、総体内負荷量、標的臓器への用量、個人の感受性、ホルモン状態に依存してきまるものである。WHO/IPCS が提示した TDI： $1 \sim 4$ pg TEQ/kg/day を、US-EPA はリスクマネジメントには有用な値として結論づけている。小児への毒性影響に関しては、バックグラウンドレベルの暴露量における精神行動、甲状腺機能、免疫機能、歯の発達への影響、母乳栄養児の甲状腺機能異常などの疫学的報告がなされているが、いずれも確定的でなく、成長とともにどのような影響を生ずるかについては、今後の長期観察によるデータが必要である。一方、動物実験では、2,3,7,8-TCDD の妊娠中あるいは授乳期の単回投与実験がおこなわれており、多くの場合、生殖器の発達、精神神経系の発達、免疫機能などに明らかな影響が認められている。また、小児期におけ

る暴露と発がんの関係は、疫学的にも実験的にも明らかではない。これに関しては、ダイオキシン類が発がんプロモーター作用を持つことを考えると、一時的な高濃度暴露も体内負荷量を有意に増加させない程度であれば問題ないであろう。

また、母乳栄養児は人工栄養児に比べて、明らかにダイオキシン量が高く(20 vs. 5 ppt TEQ)、母乳栄養児の年間ダイオキシン平均摂取量は、成人の摂取量より明らかに高い(92 vs. 1 pg-TEQ/kg/day)。しかし、乳児の急速な体重増加及び脂肪の増加、母乳中のダイオキシンの経時的減少により、体内負荷量は決して大きな差を生じない。それよりも、母乳栄養の利点は WHO、米國小児アカデミーなどで認められており、その利益 (benefit) は危険 (risk) を上回るものである。

なお、2000 年 12 月に開催された厚生省ダイオキシン類健康影響評価特別部会では、以上の EPA の再評価ドラフトを検討した結果、現時点において、我が国における TDI を早急に再検討する必要性を示唆する知見はこの再評価ドラフト等からは得られないとしている。しかし、今後、我が国における TDI の再評価の必要性に係る検討に際して、ヒトの感受性の個体差を留意すべきであると考えられる。マウスではダイオキシン感受性に大きな系統差があることが知られており、ヒトでも同様の幅広い個体差があるなれば、不確実係数が 10 でよいのかが問題となるが、現時点ではヒトの感受性に 10 倍以上の個体差があることは確認されていない。また、ダイオキシンによる生物学的影響の出発点であると考えられている Ah レセプターやアリール炭化水素受容体核移行因子 (Arnt) には種差、系統差があることが動物で知られていたが、最近ヒトでもこれらの蛋白の多型が報告されている。この多型がヒトの感受性にどの程度の幅をもたらすかは今後の研究課題である。さらに、

ヒトへの影響に関しては、限られた疫学データの中で不確実性を伴って評価されているという実態があり、より確かなリスクアセスメントを行うためには、将来にわたり、より長期的観察及び適切な暴露評価の研究が必要である。

D. 参考文献

- Abbott et al (1996) Rapid distribution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- p-dioxin (TCDD) to embryonic tissues in C57BL/6N mice and correlation with palatal uptake in vitro. *Toxicol-Appl-Pharmacol.* 141(1), 256-63.
- Abernethy, D.J. et al. (1985) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) promotes the transformation of C3H/10T1/2 cells. *Carcinogenesis*, 6, 651-653
- Abraham et al (1988) Pharmacokinetics and biological activity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, 1. Dose-dependent tissue distribution and induction of hepatic ethoxyresorufin O-deethylase in rats following a single injection. *Arch. Toxicol.* 62, 359-368.
- Abraham et al (1996) Intake, fecal excretion, and body burden of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in breast-fed and formula-fed infants. *Pediatr Res* 40, 671-9.
- Abraham et al (1998) Time course of PCDD/PCDF/PCB concentrations in breast-feeding mothers and their infants. *Chemosphere* 37, 1731-41
- Alsharif, N.Z. et al. (1994) 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

- Andrews et al (1989)
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin levels in adipose tissue of persons with no known exposure and in exposed persons. *Chemosphere* 18, 499-506.
- Appelgren et al (1983) Autoradiography of 2,3,7,8-tetrachloro [¹⁴C] -dibenzo-p-dioxin (TCDD): Accumulation in the nasal mucosa. *Chemosphere* 12, 545-548.
- Arnold et al (1990) A pilot study on the effects of aroclor 1254 ingestion by rhesus and cynomolgus monkeys as a model for human ingestion of PCBs. *Food Chemical Toxicol.* 28, 847-857.
- Barsotti, D.A. et al., (1979) *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 21, 463-469.
- Beebe, L.E. et al. (1995a) 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
- Beebe, L.E. et al. (1995b) 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
- Bell, DR. and Poland A., (2000) Binding of aryl hydrocarbon receptor (AhR) to AhR-interacting protein (AIP); The role of Hsp90. *Organohalogen Compounds* 49, 310–313.
- Bernhoft A, Nafstad I, Engen P, Skaare JU. Effects of pre- and postnatal exposure to 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl on physical development, neurobehavior and xenobiotic metabolizing enzymes in rats. *Environ. Toxicol. Chem.*, 13, 1589-1597 (1994)
- Berry, D.L. et al. (1978) Lack of tumor-promoting ability of certain environmental chemicals in a two-stage mouse skin tumorigenesis assay. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 20, 101-108
- Birnbaum L.S. (1986) Distribution and excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in congenic strains of mice which differ at the Ah locus. *Drug Metab. Disp.* 14, 34-40.
- Birnbaum L.S. et al. (1990) *Fund. Appl. Toxicol.*, 15, 186-200
- Birnbaum and Couture (1988) Disposition of octachlorodibenzo-p-dioxin (OCDD) in male rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 93, 22-30.
- Bois and Eskenazi (1994) Possible risk of endometriosis for Seveso, Italy, residents: An assessment of exposure to dioxin. *Environmental Health Perspectives.* 102, 476-477.
- Bowman et al (1989) Chronic dietary intake of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) at 5 or 25 parts per trillion in the monkey: TCDD kinetics and dose-effect estimate of reproductive toxicity. *Chemosphere* 18, 243-252.
- Brewster et al (1989) Comparative dermal absorption of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and three polychlorinated dibenzofurans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 97, 156-166.
- Brown NM, Manzollilo PA, Zhang JX, Wang J, Lamartiniere CA. (1998) Prenatal TCDD and predisposition to mammary cancer in the rat. *Carcinogenesis*. 19: 1623-1629
- Buchmann, A. (1994) Effects of 2,3,7,8-tetrachloro- and 1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzo-p-dioxin on the proliferation of preneoplastic liver cells in the rats. *Carcinogenesis*, 15, 1143-1150
- Burleson GR, Lebrech H., Yang YG, Ibanes J_D, Pennington KN, Birnbaum LS (1996) Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)

- on influenza virus host resistance in mice.
Fundam. Appl. Toxicol. 29, 40-47
- Bushnell PJ, Rice DC. Behavioral assessment of learning and attention in rats exposed perinatally to 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB 126). Neurotoxicol. Teratol., 21, 381-392 (1999)
- Carrier et al (1995a) Modeling of the toxicokinetics of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in mammals, including humans. I. Nonlinear distribution of PCDD/PCDF body burden between liver and adipose tissues. Toxicol. Appl. Pharmacol. 131, 253-266
- Carrier et al (1995b) Modeling of the toxicokinetics of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in mammals, including humans. II. Kinetics of absorption and disposition of PCDDs/PCDFs. Toxicol. Appl. Pharmacol. 131, 267-276
- Chao-WY, Hsu-CC, Guo-YL (1997) Middle-ear disease in children exposed prenatally to polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans. Arch. Environ. Health 52:257-262
- Chastain J.E. et al. (1985) Int. J. Immunopharmacol., 7, 849-856
- Chen I, McDougal A, Wang F, Safe S. (1998) Aryl hydrocarbon receptor-mediated antiestrogenic and antitumorigenic activity of diindolylmethane. Carcinogenesis. 19: 1631-1639
- Chu I et al., (1999) Mixture effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and polychlorinated biphenyl congeners in rats. Organohalogen Compounds. 42, 409-412.
- Clark, G.A. et al. (1991) 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
- Coenraads P, et al. Blood lipid concentrations of dioxins and dibenzofurans causing chloracne. Br Assoc Dermatol. 1999; 141: 694-697.
- Cooke GM, Price CA, Oko RJ. Effects of *in utero* and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on serum androgens and steroidogenic enzyme activities in the male rat reproductive tract. J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 67, 347-354 (1998)
- Curtis et al (1990) 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin pretreatment of female mice altered tissue distribution but not hepatic metabolism of a subsequent dose. Fund. Appl. Toxicol. 14, 523-531.
- Davis BJ, McCurdy EA, Miller BD, Lucier GW, Tritscher AM. (2000) Ovarian tumors in rats induced by chronic 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin treatment. Cancer Res. 60: 5414-5419
- De Haan, L.H.J. et al. (1994) Inhibition of intercellular communication by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and dioxin-like PCBs in mouse hepatoma cells (Hepalcl7): involvement of the Ah receptor. Toxicol. Appl. Pharmacol., 129: 283-293
- DeCaprio AP et al (1986) Subchronic oral toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the guinea pig: comparison with a PCB-containing transformer fluid pyrolysate Fundam. Appl. Toxicol. 6, 454-463
- Della Porta, G. et al. (1987) Carcinogenic effects of infantile and long-term 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin treatment in the mouse. Tumori, 73, 99-107
- DiGiovanni, J. et al. (1977) Tumor-initiating ability

- of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and Archlor 1254 in the two-stage system of mouse carcinogenesis. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 18, 552-557
- Dienhart MK, Sommer RJ, Peterson RE, Hirshfield AN, Silbeirgeld EK. Gestational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin induces developmental defects in the rat vagina. *Toxicol. Sci.*, 56, 141-149 (2000)
- Diliberto et al (1995) Dose-response relationships of tissue distribution and induction of CYP1A1 AND CYP1A2 enzymatic activities following acute exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 130, 297-208
- Diliberto et al (1996) Comparison of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) disposition following pulmonary, oral, dermal, and parenteral exposures to rats. *Toxicol-Appl-Pharmacol.* 138, 158-68.
- Diliberto et al (1997) Role of CYP1A2 in hepatic sequestration of dioxin: studies using CYP1A2 knock-out mice. *Biochem Biophys Res Commun* 18, 236, 431-3
- Diliberto et al (1999) Effects of CYP1A2 on disposition of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran, and 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl in CYP1A2 knockout and parental (C57BL/6N and 129/Sv) strains of mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 15, 159, 52-64
- Dorgan J, et al. Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes Control.* 1999; 10: 1-11.
- Dragan, Y.P. et al. (1991) An initiation-promotion assay in rat liver as a potential complement to the 2-year carcinogenesis bioassay. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 16, 525-547
- Dragan, Y.P. et al. (1992) Characterization of the promotion of altered hepatic foci by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in the female rat. *Carcinogenesis*, 13, 1389-1395
- Ema, M., Ohe, N., Suzuki, M., Mimura, J., Sogawa, K., Ikawa, S. and Fujii-Kuriyama, Y. (1994): Dioxin binding activities of polymorphic forms of mouse and human arylhydrocarbon receptors. *J. Biol. Chem.*, 269: 27337-27343.
- Environmental Protection Agency (EPA) (1985) Health Assessment Document for Polychlorinated Dibenzo *p*-dioxin. (U.S.) EPA, Cincinnati, OH. PB86-122546.
- Eskenazi B, et al. Seveso Women's Health Study: A study of the effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on reproductive health. *Chemosphere.* 2000; 40: 1247-1253.
- Fan F., Wierda D., Rozmann KK (1996) Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on humoral and cell-mediated immunity in Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 106, 221-228
- Faqi AS, Dalsenter PR, Marker HJ, Chahoud I. Reproductive toxicity and tissue concentrations of low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in male offspring rats exposed throughout pregnancy and lactation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 150, 383-392 (1998)
- Faqi AS, Dalsenter PR, Merker HJ, Chahoud I. Effects of developmental landmarks and reproductive capacity of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl and 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl in offspring of rats exposed during pregnancy. *Human Exp. Toxicol.*, 17, 365-372 (1998)
- Fernandez-Salguero P., Hilbert DM, Rudikoff S, Ward JM, Gonzalez F (1996) Aryl-hydrocarbon receptor-deficient mice are resistant to

- 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 140, 173-179
- Fernandez-Salguero, P., Pineau, T., Hilbert, D.M., McPhail, T., Lee, S.S., Kimura, S., Nebert, D.W., Rudikoff, S., Ward, J.M., Gonzalez, F.J. (1995): Immune system impairment and hepatic fibrosis in mice lacking the dioxin-binding Ah receptor. *Science*, 268: 722-726.
- Fernandez-Salguero, P.M., Hilbert, D.M., Rudikoff, S., Ward, J.M., & Gonzalez, F.J. (1996): Aryl-hydrocarbon receptor-deficient mice are resistant to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 140: 173-179.
- Flesch-Janys et al (1996) Elimination of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and debenzofurans in occupationally exposed persons. *J-Toxicol-Environ-Health*. 47, 363-78.
- Flodstrom, S. & Ahlborg, U. (1991) 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
- Fries and Marrow (1975) Retention and excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin by rats. *J. Agric. Food Chem.* 23, 265-269.
- Furst et al (1989) PCDD and PCDF levels in human milk-dependence on the period of lactation. *Chemosphere* 18, 439-444
- Furst et al (1994) Human milk as a bioindicator for body burden of PCDDs, PCDFs, organochlorine pesticides, and PCBs. *Environ Health Perspect.* 102, 187-193
- Gallo et al (1992) In vitro dermal uptake of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in hairless mouse and human skin from laboratory-contaminated soils. *Toxicologist* 12, 80.
- Gasiewicz, T.A. et al., (1986) *Biochem. Pharmacol.*, 35, 2737-2742.
- Gehrs-BC, Riddle M.M., Williams W.C., Smialowicz-RJ (1997) Alterations in the developing; immune system of the F344 rat after perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. II. Effects on the pup and the adult. *Toxicology* 122:229-240
- Gehrs-BC; Smialowicz-RJ (1999) Persistent suppression of delayed-type hypersensitivity in adult F344 rats after perinatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicology* 134:79-88
- Geusau A, et al. Olestra increases faecal excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Lancet*. 1999; 354: 1266-1267.
- Geyer et al (1986) Bioconcentration potential of organic environmental chemicals in humans. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 6, 313-347.
- Gillesby, B. E., Stanostefano, M., Porter, W., Safe, S., Wu, Z. F. and Zacharewski, T. R. (1997b): Identification of motif within the 5' regulatory region of pS2 which is responsible for AP-1 binding and TCDD-mediated suppression. *Biochemistry*, 36, 6080-6089.
- Gillner et al (1987) Uptake and specific binding of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the olfactory mucosa of mice and rats. *Cancer Res.* 47, 4150-4159.
- Goldstein, J.A. & Safe, S. (1989) Mechanism of action and structure-activity relationships for the chlorinated dibenzo-p-dioxins and related compounds. In: Kimbrough, R.D. & Jensen, A.A., eds, *Halogenated Biphenyls, Terphenyls, Naphthalenes, Dibenzodioxins and related products*, New York, Elsevier, pp. 239-293

- Goldstein, J.A. et al., (1982) *Biochem. Pharmacol.*, 31, 1607-1613.
- Goodman, D.G. and Sauer, R.M. (1992) Hepatotoxicity and carcinogenicity in female Sprague-Dawley rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD): A Pathology Working Group Reevaluation. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 15, 245-252
- Guo YL, et al. Chloracne, goiter, arthritis, and anemia after polychlorinated biphenyl poisoning: 14-year follow-up of Taiwan Yucheng cohort. *Environ Health Perspect.* 1999; 107: 715-719.
- Hagenmaier et al (1990) 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.
- Halperin-W; Vogt-R; Sweeney-MH; Shopp-G; Fingerhut-M; Petersen-M (1998) Immunological markers among workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Occup-Environ-Med* 55: 742-9
- Hamm JT, Sparrow BR, Wolf D, Birnbaum LS. *In utero* and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters postnatal development of seminal vesicle epithelium. *Toxicol. Sci.*, 54, 424-430 (2000)
- Hanberg A (1989) "ED₅₀" values for TCDD-induced reduction of body weight gain, liver enlargement, and thymic atrophy in Hartley guinea pigs, SD rats, C57Bl/6 mice, and golden Syrian hamsters. *Chemosphere* 19, 813-816
- Hankinson, O. (1995): The aryl hydrocarbon receptor complex. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 35: 307-340.
- Harris M.W. et al., (1987) *Environ. Health Perspect. Exp.*, 5, 101-109.
- Hassoun EA, Wilt SC, Devito MJ, Van Birgelen A, Alsharif NZ, Birnbaum LS, Stohs SJ (1998) Induction of oxidative stress in brain tissues of mice after subchronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, *Toxicol Sci*, 42:23-7
- Hassoun EA, alter AC, Alsharif NZ, Stohs SJ (1997) Modulation of TCDD-induced fetotoxicity and oxidative stress in embryonic and placental tissues of C57BL/6J mice by vitamin E succinate and ellagic acid, *Toxicology* 1997, 24:27-37
- Hassoun EA, Li F, Abushaban A, Stohs S: (2000) *Toxicology* 145: 103-113.
- Hatsumura M, et al., (1995) *Fukuoka Acta Medica* 86, 144-152.
- Hebert and Birnbaum (1987) The influence of aging on intestinal absorption of TCDD in rats. *Toxicol. Lett.* 37, 47-55.
- Hebert, C.D. et al. (1990) 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
- Hemming, H. et al. (1995) Liver tumor promoting activity of 3,4,5,3',4'-pentachlorobiphenyl and its interaction with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Eur. J. Pharmacol.*, 292, 241-249
- Henck, J.M. et al., (1981) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 59, 405-407.
- Hochstein, J.R. et al., (1988) *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 17, 23-27.
- Hoffman RE, Stehr-Green PA, Webb KB, Evans RG, Knutsen AP, Schramm WRF, Staake JI, Gibson BB, Steinberg KK (1986) Health effects of long-term exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J. Am. Med. Assoc.* 255, 2031-38

- Holene E, Nafstad I, Skaare JU, Bernhoft A, Engen P, Savolden T. Behavioral effects of pre- and postnatal exposure to individual polychlorinated biphenyl congeners in rats. *Environ. Toxicol. Chem.*, 14, 967-976 (1995)
- Hossain-A; Tsuchiya-S; Minegishi-M; Osada-M; Ikawa-S; Tezuka-FA; Kaji-M; Konno-T; Watanabe-M; Kikuchi-H (1998) The Ah receptor is not involved in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- p-dioxin-mediated apoptosis in human leukemic T cell lines. *J-Biol-Chem.* 273: 19853-8
- Hoyer A, et al. Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control.* 2000; 11: 177-184.
- Hu and Bunce (1999) Metabolism of polychlorinated dibenzo-p-dioxins by rat liver microsomes. *J Biochem Mol Toxicol* 13, 307-15
- Humphrey H, et al. PCB congener profile in the serum of humans consuming Great Lakes Fish. *Environ Health Perspect.* 2000; 108: 167-172.
- Hurst C, et al (1999) 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo- p-dioxin (TCDD) disrupts early morphogenetic events that from the lower reproductive tract in female rat fetuses. *Organohalogen Compounds.* 42, 273– 276.
- Huwe et al (1998) Metabolism and disposition of 1,4,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Chemosphere* 37, 1885-93.
- Huwe et al (2000) An investigation of the in vivo formation of octachlorodibenzo-p-dioxin. *Chemosphere* 40, 957-962.
- Hóyer A, et al. Organochlorine exposure and breast cancer survival. *J Clin Epidemiol.* 2000; 53: 323-330.
- Ih Chu, et al., (1999) *Organohalogen Compounds* 42,409-411.
- Iida et al (1999) Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and related compounds: correlations of levels in human tissues and in blood. *Chemosphere* 38, 2767-74.
- Ishii Y, et al., (1966a) *Chemosphere* 32, 509-515.
- Ishii Y, et al., (1996b) *Toxicol Lett.*, 87,1-9.
- Ishii Y, et al., (1997) *Toxicology* 116: 193-9.
- Iwasaki M,et al., *Fukuoka Acta Medica* 86, 144-152,1995
- Kamath-AB, Camacho-I.,Nagarkatti-PS, Nagarkatti-M (1999) Role of Fas-Fas ligand interactions in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced immunotoxicity:increased resistance of thymocytes from Fas-deficient (lpr) and Fas ligand-defectiv3(gld)mice to TCDD-induced toxicity. *Toxicol Appl. Pharmacol.* 160: 141-155
- Kamath-AB, Xu-H., Nagarkatti-PS., Nagarkatti-M (1997) Evidence for the induction of apoptosis in thymocytes by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in vivo. *Toxicol.Appl.Phaeacol.* 142:367-377
- Keenan, R.E.et al. (1991) Pathology reevaluation of the Kociba et al.(1978) Bioassay of 2,3,7,8-TCDD: implications for risk assessment. *J. Toxicol. Environ. Health*, 34, 279-296
- Kerger et al (1995) *Organohalogen Compounds* 25, 137-141.
- Kerkvliet NI et al (1996) Inhibition of TC-1 cytokine production, effector cytotoxic T lymphocyte development and alloantibody production by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J.Immunol.* 157, 2310-2319
- Kerkvliet NI, Oughton JA (1993) Acute inflammatory response to sheep red blood cell challenge in mice treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-:phenotypic and functional analysis of

- peritoneal exudate cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 119, 248-257
- Ketchum N, et al. Serum dioxin and cancer in veterans of Operation Ranch Hand. *Am J Epidemiol.* 1999; 149: 630-639.
- Kharat, I. and Saatcioglu, F. (1996): Antiestrogenic effects of 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin are mediated by direct transcriptional interference with the liganded estrogen receptor. *J. Biol. Chem.*, 271: 10533-10537.
- Khera and Ruddick (1973)
Polychlorodibenzo-p-dioxins: Perinatal effects and the dominant lethal test in Wistar rats. *Advances in Chemistry Series 12C*, 70-84
- Kimbrough R, et al. Mortality in male and female capacitor workers exposed to polychlorinated biphenyls. *JOEM.* 1999; 41: 161-171.
- Kimbrough et al (1984) Health implications of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin (TCDD) contamination of residential soil. *J. Toxicol. Environ. Health* 14, 47-93.
- Kitamura K, et al. Health effects of chronic exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins(PCDD), dibenzofurans(PCDF) and coplanar PCB(Co-PCB) of municipal waste incinerator workers. *J Epidemiol.* 2000; 10: 262-270.
- Kobayashi, A., Sogawa, K. and Fujii-Kuriyama, Y. (1997): Cooperative interaction between AhR, Arnt and Sp1 for the drug-inducible expression of CYP1A1 gene. *J. Biol. Chem.*, 271: 12310-12316.
- Kochiba, R.J. et al., (1976) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 35, 553-574.
- Kochiba, R.J. et al., (1979) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 320, 397-404.
- Kociba, R.J. et al. (1978) 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
- Kohn et al (1993) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 120: 138-154.
- Koninckx et al (1994) Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Human Reproduction* 9, 1001-1002.
- Korkalainen, M. et al., (2000) Molecular cloning of the hamster Ah receptor reveals a unique Q-rich subdomain structure. *Organohalogen Compounds.* 49, 33 – 36.
- Koshakji et al (1984) Studies on the metabolic fate of (¹⁴C) 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 73, 69-77.
- Krishnan, V., Porter, W., Santostefano, M., Wang, X. and Safe, S. (1995): Molecular mechanism of inhibition of estrogen-induced cathepsin D gene expression by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in MCF-7 cells. *Mol. Cell. Biol.*, 15: 6710-6719.
- Kuil, C. W., Brouwer, A., Van der Saag, P. T. and Van der Burg, B. (1998): Interference between progesterone and dioxin signal transduction pathways. *J. Biol. Chem.* 273: 8829-8834.
- Kumagai et al (2000) Polychlorinated dibenzo-p-dioxin and dibenzofuran concentrations in the serum samples of workers at continuously burning municipal waste incinerators in Japan. *Occup Environ Med* 57, 204-10.
- Lakshmann et al (1986) Studies on the mechanism of absorption and distribution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 239, 673-677.
- Leece B, et al., (1985) *J Toxicol Environ Health* 16, 379-388.
- Leung et al (1988) A physiologically based pharmacokinetic model for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in C57BL/6J and DBA/2J mice. *Toxicol. Lett.* 42, 15-28.

- Leung et al (1990) A physiological pharmacokinetic description of the tissue distribution and enzyme-inducing properties of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 103, 399-410.
- Li et al (1995) Toxicokinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in female Sprague-Dawley rats including placental and lactational transfer to fetuses and neonates. *Fundam. Appl. Toxicol.* 27, 70-76.
- Liehr, J.G. (1990) Genotoxic effects of estrogens. *Mutat. Res.*, 238, 269-276
- Loeffler IK, Peterson RE. Interactive effects of TCDD and *p,p'*-DDE on male reproductive tract development in *in utero* and lactationally exposed rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 154, 28-39 (1999)
- Longneker M, et al. Serum dioxin level in relation to diabetes mellitus among air force veterans with background levels of exposure. *Epidemiology.* 2000; 11: 44-48.
- Lucier et al (1986) Ingestion of soil contaminated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters hepatic enzyme activities in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 6, 364-371.
- Lucier, G.W. (1991) 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
- Luebke-RW; Copeland-CB; Andrews-DL (1999) Effects of aging on resistance to *Trichinella spiralis* infection in rodents exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicology*. 136: 15-26
- Luebke-RW; Copeland-CB; Diliberto JJ, Akubue PI, Andrews-DL, Riddle MM, Williams WC, Birnbaum LS (1994) Assessment of host resistance to *Trichinella spiralis* in mice following pre-infection exposure to 2,3,7,8-TCDD. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 125, 7-16
- Luster, M.I. et al., (1980) *Intl. J. Immuno-pharmacol.* 2, 301-310.
- Luster, M.I. et al., (1985) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 81, 156-165.
- Maronpot, R.R. et al. (1993) Dose response of TCDD promotion of hepatocarcinogenesis in rat initiated with DEN: histologic, biochemical, and cell proliferation endpoints. *Environ. Health. Perspectives*, 101, 634-642
- Masten SA., Shiverick KT (1995) The Ah receptor recognizes DNA binding sites for B cell transcriptional factor, BSAP: a possible mechanism for dioxin mediated alteration of CD19 gene expression in human B lymphocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 212, 27-43
- Max.S.R. et al., (1987) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 87,, 523-527.
- Mayani et al (1977) Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Human Reproduction* 12, 373-375.
- McConnell EE, Moore JA, Haseman JK, Harris MW (1978b) The comparative toxicity of chlorinated dibenzo-p-dioxins in mice and guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 44, 335-356
- McConnell, E.E. et al., (1987a) *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 43, 175-187.
- McKinney JD, et al., (1985) *Environ Health Perspect.* 60,57-68.
- McNulty et al (1982) Persistence of TCDD in monkey adipose tissues. *Food Cosmet Toxicol.* 20, 985-987.
- McNulty, W.P. (1984) *Am. J. Primatol.*, 6, 41- 47, 1984.
- Michalek J, et al. (1999) Serum dioxin and immunologic response in veterans of

- Operation Ranch Hand. *Am J Epidemiol.* 149: 1038-1046.
- Michalek et al (1996) Pharmacokinetics of TCDD in veterans of operation ranch hand: 10-year follow-up. *J. Toxicol. Environ. Health* 47, 209-220.
- Michalek et al (1999) Pharmacokinetics of TCDD in veterans of Operation Ranch Hand: 15-year follow-up. *J Toxicol Environ Health A* 23, 57, 369-78.
- Michalek JE; Ketchum NS; Check IJ (1999) Serum dioxin and immunologic response in veterans of Operation Ranch Hand. *Am-J-Epidemiol.* 149: 1038-46
- Mimura, J., Yamashita, K., Nakamura, K., Morita, M., Takagi, T. N., Nakao, K., Ema, M., Sogawa, K., Yasuda, M., Katsuki, M., & Fujii-Kuriyama, Y. (1997): Loss of teratogenic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in mice lacking the Ah (dioxin) receptor. *Genes Cells*, 2: 645-654.
- Mocarelli P, Marocchi A, Brambilla P, Geethoux P, Young DS, Mantel N (1986) Clinical laboratory manifestations of exposure to dioxin in children, a six-year study of the effects of an environmental disaster near Seveso, Italy. *J.Am.Med.Assoc.* 256, 2687-2695
- Moore, J.A. et al., (1979) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 320, 151-163.
- Moos AB et al (1997) The effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on tumor necrosis factor (TNF) production by peritoneal cells. *Toxicol. Lett.* 90, 145-153
- Moos AB, Kerkvliet NI (1995) Inhibition of tumor necrosis activity fails to restore 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced suppression of the antibody response to sheep red blood cells. *Toxicol. Lett.* 81, 175-181
- Morita et al (1999) Chlorella accelerates dioxin excretion in rats. *J Nutr* 129(9):1731-6
- Morita et al (1999) Effect of green vegetable on digestive tract absorption of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans in rats. *Fukuoka Igaku Zasshi* 90, 171-83
- Morita et al (1999) Effect of protoporphyrin on digestive tract absorption of dioxins in rats, *Fukuoka Igaku Zasshi* 90, 162-70,
- Moser GA, McLachlan MS. A non-absorbable dietary fat substitute enhances elimination of persistent lipophilic contaminants in humans. *Chemosphere* 1999 Oct;39(9):1513-21
- Moser et al (1996) Human absorption of PCDDs, PCDFs and PCBs from food. *Organohalogen Compounds* 29, 385-388.
- NTP (1982) NTP technical report series No. 201.
- Nagayama J, Nagayama M, Iida T, Hirakawa H, Matsueda T (1997) Induction of micronuclei in cultured human lymphocytes with the mixture of highly toxic organochlorine compounds retained in human body, *Fukuoka Igaku Zasshi*, 88:193-9
- Narasimhan TR., Craig A., Arellano L. Harper N., Howie L., Menache M., Birnbaum L., Safe S. (1994) Relative sensitivities of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced Cyp1a and Cyp1a2 gene expression and immunotoxicity in female B6C3F1 mice. *Fundam.Appl.Toxicol.* 23, 598-607
- Nau et al (1986) Transfer of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) via placenta and milk, and postnatal toxicity in the mouse. *Arch. Toxicol.* 59, 36-40.
- Needham et al (1994) Half-life of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in serum of Seveso adults: interim report. *Organohalogen Compounds* 21, 81-85
- Nelson et al (1977)

- 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: in vitro binding to rat liver microsomes. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 18, 9-13.
- Nessel et al (1991) Evaluation of the relative contribution of exposure routes in a health risk assessment of dioxin emissions from a municipal waste incinerator. *J. Exposure Anal. Environ. Epidemiol.* 1, 283-307.
- Neubart et al (1990) Persistence of various polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans (PCDDs and PCDFs) in hepatic and adipose tissue of marmoset monkeys. *Arch. Toxicol.* 64, 431-442.
- Neuberger M, et al. Persistent health effects of dioxin contamination in herbicide production. *Environ Research Section A.* 1999; 81: 206-214.
- Neubert R., Maskow L, Delgado I., Helge H., Neubert D (1995) Chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and the human immune system. 2. in vitro proliferation of lymphocytes from workers with quantified moderately-increased body burdens *Life Sci.* 53, 1995-2006
- Neveu, M.J. et al. (1994) Multiple mechanisms are responsible for altered expression of gap junction genes during oncogenesis in rat liver. *J Cell Sci.*, 107: 83-95
- Nishizumi, M. & Masuda, Y. (1986) Enhancing effect of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran and 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzofuran on diethylnitrosoamine hepatocarcinogenesis in the rat. *Cancer Lett.*, 33, 333-339
- Olson (1986) Metabolism and disposition of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo- p-dioxin in guinea-pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 85, 263-273.
- Olson and Bittner (1983) Comparative metabolism and elimination of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Toxicologist* 3, 103.
- Olson et al (1980a) Tissue distribution, excretion, and metabolism of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the golden Syrian hamster. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 56, 78-85.
- Olson, J.R. et al., (1980b) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 55, 67-78.
- Orban et al (1994) Dioxin and benzofurans in adipose tissue of the general US population and selected subpopulations. *Am. J. Public Health* 84, 439-445.
- Osius N, et al. Exposure to polychlorinated biphenyls and levels of thyroid hormones in children. *Environ Health Perspect.* 1999; 107: 843-849.
- Ott and Zober (1996) Cause specific mortality and cancer incidence among employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after a 1953 reactor accident. *Occup. Environ. Med.* 53, 606-612.
- Patterson et al (1988) Correlation between serum and adipose tissue levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in 50 persons from Missouri. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 17, 139-143.
- Paustenbach et al (1986) A critical examination of assumptions used in risk assessments of dioxin contaminated soil. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 6, 284-307.
- Peden-Adams M., Alonso K., Godart C., Skipper S., Mashburn W., Hoover J., Charbonneau C., Henshel D., Dickerson R. (1998) Effects of environmentally relevant concentrations of 2,3,7,8-TCDD on domestic chicken immune function and cyp450 activity: F1 generation and egg injection studies. *Chemosphere* 37, 1923-1939
- Pegram et al (1995) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) distribution and cytochrome P4501A induction

- in young adult and senescent male mice. *Toxicol. Lett.* 76, 119-126.
- Pergamon Ser Environ Sci (1982) 5, 367.
- Peterson, R.E. et al., (1984) Poland, A.; kimbrough.R., eds. Cold Spring Harbor Laboratory. Plainview Vol.18, NY. pp. 291-308.
- Piper et al (1973) Excretion and tissue distribution of 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *Environ. Health Perspect.* 5, 241-244.
- Pirkle et al (1989) Estimates of the half-life of 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Vietnam veterans of operation ranch hand. *J. Toxicol. Environ. Health* 27, 165-171.
- Pitot, H.C. et al. (1987) A method to quantitate the relative initiating and promoting potencies of hepatocarcinogenic agents in their dose-response relationships to altered hepatic foci. *Carcinogenesis*, 8, 1491-1499
- Pluim et al (1993) Levels of PCDDs and PCDFs in human milk: Dependence on several parameters and dietary habits. *Chemosphere* 26, 1889-1894.
- Pohjanvirta R et al (1990) Tissue distribution, metabolism, and excretion of ¹⁴C-TCDD in a TCDD-susceptible and a TCDD-resistant rat strain. *Pharmacol. Toxicol.* 66, 93-100.
- Pohjanvirta R et al., (1998) Point mutation in intron sequence causes altered carboxyl-terminal structure in the aryl hydrocarbon receptor of the most 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-resistant rat strain. *Mol Pharmacol.* 54, 86-93.
- Pohjanvirta, R. et al., (1988) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 92, 131-140.
- Poiger and Schlatter (1980) Influence of solvents and adsorbents on dermal and intestinal absorption of TCDD. *Food Cosmet. Toxicol.* 18, 477-481.
- Poiger and Schlatter (1985) Influence of phenobarbital and TCDD on the hepatic metabolism of TCDD in the dog. *Experientia* 41, 376-378.
- Poiger and Schlatter (1986) Pharmacokinetics of 2,3,7,8-TCDD in man. *Chemosphere* 15, 1489-1494.
- Poiger et al (1982) Structure elucidation of mammalian TCDD-metabolites. *Experientia* 38, 484-486.
- Poland and Glover (1970) An estimate of the maximum in vivo covalent binding of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin to rat liver protein, ribosomal RNA, and DNA. *Cancer Res.* 39, 3341-3344.
- Poland, A.& Knutson, J.C. (1982) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons' examination of the mechanism of toxicity. *Ann. Rev. Pharmacol.Toxicol.*, 22: 517-554
- Puga A, Barnes SJ, Chang C, Zhu H, Nephew KP, Khan SA, Shertzer HG. (2000) Activation of transcription factors activator protein-1 and nuclear factor-kappaB by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochem Pharmacol.* 59: 997-1005
- Rahman et al (1992) Comparative in vitro permeation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin through hairless mouse and human skin. *Toxicologist* 12, 80
- Rao, M.S. et al. (1988) Carcinogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the Syrian golden hamster. *Carcinogenesis*, 9, 1677-1679
- Rice DC, Hayward S. Effects of exposure to 3,3',4,4',5-petachlorobiphenyl (PCB 126) throughout gestation and lactation on behavior (concurrent random interval-random interval and progressive ratio performance) in rats. *Neurotoxicol. Teratol.*, 21, 679-687 (1999)
- Rice DC, Hayward S. Lack of effect of 3,3',4,

- 4',5-petachlorobiphenyl (PCB 126) throughout gestation and lactation on multiple fixed interval-fixed ratio and DRL performance in rats. *Neurotoxicol. Teratol.*, 20, 645-650 (1998)
- Rice DC. Effects of exposure to 3,3',4,4',5-petachlorobiphenyl (PCB 126) throughout gestation and lactation on development and spatial delayed alteration performance in rats. *Neurotoxicol. Teratol.*, 21, 59-69 (1999)
- Rohde et al (1999) Clearance of PCDD/Fs via the gastrointestinal tract in occupationally exposed persons. *Chemosphere* 38, 3397-410
- Rose et al (1976) The fate of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin following single and repeated oral doses to the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 36, 209-226.
- Ryan (1986) Variation of dioxins and furans in human tissues. *Chemosphere* 15, 1585-1593.
- Ryan et al (1985) Chlorinated debenzo-p-dioxins, chlorinated dibenzofurans, and pentachlorophenol in Canadian chicken and pork samples. *J. Aggr. Food Chem.* 33, 1021-1026.
- Ryan et al (1993) Elimination of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) from human blood in the Yusho and Yu-Cheng rice oil poisonings. *Arch. Environ Contam. Toxicol.* 24, 504-512.
- Safe S, Wang F, Porter W, Duan R, McDougal A. (1998) Ah receptor agonists as endocrine disruptors: antiestrogenic activity and mechanisms. *Toxicol Lett.* 102-103:343-347
- Safe S.H. (1998) Development validation and problems with the toxic equivalency factor approach for risk assessment of dioxin and related compounds *J. Anim. Sci.* 76, 134-141
- Safe SH,. (1994) *Crit Rev Toxicol* 24, 87-149.
- Santostefano et al (1999) Dose-dependent localization of TCDD in isolated centrilobular and periportal hepatocytes. *Toxicol Sci* 52, 9-19
- Sarkar S, Jana NR, Yonemoto J, Tohyama C, Sone H. (2000) Estrogen enhances induction of cytochrome P-4501A1 by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in liver of female Long-Evans rats. *Int J Oncol.* 16: 141-147
- Sawahata et al (1982) Identification of metabolites of 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) formed on incubation with isolated rat hepatocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 105, 341-346.
- Schantz SL, Seo BW, Moshtaghian J, Amin S. Developmental exposure to polychlorinated biphenyls or dioxin: Do changes in thyroid function mediate effects on spatial learning? *Amer. Zool.*, 37, 399-408 (1997)
- Schantz SL, Seo BW, Moshtaghian J, Peterson RE, Moore RW. Effects of gestational and lactational exposure to TCDD or coplanar PCBs on spatial learning. *Neurotoxicol. Teratol.*, 18, 303-313 (1996)
- Schantz, S.L. et al., (1978) *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 48, A180.
- Schaum (1983) Risk Analysis of TCDD Contaminated Soil. (U.S.) EPA, Office of Health and Environmental Assessment, Washington, DC.
- Schechter (1998) Decrease in levels and body burden of dioxins, dibenzofurans, PCBS, DDE, and HCB in blood and milk in a mother nursing twins over a thirty-eight month period. *Chemosphere* 37, 1807-16.
- Schechter et al (1990) Partitioning of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p- dioxins and dibenzofurans between adipose tissue and plasma lipid of 20 Massachusetts Vietnam veterans. *Chemosphere* 20, 951-958.
- Schechter et al (1996) Concentrations of