

松木：Chemical が細胞に十分に取り込まれた否かという問題もありますよね。その物質が、不溶性の場合の問題も考えないといけないのでは。更に、現在お使用の dose の問題はどうか。

矢守：不溶性の Chemical は DMSO に溶解し、その後血清入りの medium に溶かしているの、一応溶けたようにはみえます。

井上：では、最後のセッションである作用機構の問題について。まず藤井先生、タイトルは、Ahr/Arnt の作用メカニズムの分子的基盤と標的遺伝子の検索です。よろしく願いいたします。

藤井：発表、研究要旨：AhR の機能を抑制する因子 AhRR(AhR repressor)の遺伝子発現機構を詳細に検討した。AhRR はマウスの染色体では 13C2、ラットでは 1p11.2、ヒトでは 5p15.3 に局在する。この遺伝子は TATA-less 遺伝子で複数の転写開始点から転写される。遺伝子の上流 1.5kb までに 3 個の GC box、3 個の XRE、1 個の NF- κ B 結合配列が存在し、これらの制御配列は各々 Sp1 または Sp3 は AhR/ Arnt、NF- κ B が結合し、協調的に働いて遺伝子の発現を活性化することを明らかにした。すなわち 3 メチルコラントレンや TPA を培養細胞に与えると相乗的に AhRR 遺伝子の発現は増強される。また 3 つ存在する GC box 配列には Sp1 または Sp3 が結合して転写を活性することも分かった。SAhR は AhR-KO マウスの解析から生殖にも関与していることが明らかになった。さらに CYP1A2 の遺伝子発現に関して発見された AhR/ Arnt の Coactivator 作用のメカニズムについて詳しい検討を行った。

井上：ありがとうございました。新しい、トピックをご紹介いただきましたが、ご質問はいかがでしょうか。

代田：AhRKO マウスを継代していくと仔を産めなくなるというのは、解剖学的には何か異常が見つかったのでしょうか。

藤井：あるということだけ申し上げておきます。

鎌滝：7代バッククロスすると産まれないのは当然じゃないのですか。

藤井：ジェネティックバックグラウンドを合わせないと検証できませんが、確かに、産まれないのは AhR が無いというだけの問題ではないのかもしれませんが。その他のいろいろなことが関与しているとも考えられますが、しかし、AhR が重要な役目をしていることも事実です。

井上：平林さんは藤井先生からこのマウスをお預かりしていますが、この点についてはどうですか。

平林：私も継代していくと産みが悪くなるので、伺おうと思っていたところです。

能美：ヒトは雑種にあたるのかもしれませんが、AhR に関してヒトは多型なのですか。

藤井：マウスやラットは AhR の多型があり、ここに変異があるなどの構造もすでに分かっています。変異のある場所により chemical の誘導が 1 桁異なるなど。しかし、ヒトでは多型は見つかっていません。ヒトはダイオキシンに対して insensitive なタイプなのです。

井上：次は、鎌滝先生で、演題は、Arylhydrocarbon receptor(AhR)の機能です。よろしくお願ひします。

鎌滝：藤田先生（代理）、発表、研究要旨：マウスに 3-メチルコランスレン(MC)を投与し、differential display 法で発現が変化している mRNA を調べた結果、肝臓において発現が変化する遺伝子が 63 クローン得られた。特に MC により低分子プレキニノーゲン遺伝子の発現が抑制されていた。この抑制は aryl hydrocarbon receptor (AhR)依存的であり、血漿中のブラジキニンの濃度も同様に推移した。これはダイオキシンなどの多環芳香族炭化水素(PAH)の毒性にみられる高血圧の原因のひとつであると考えられる。

井上：ありがとうございました。大変面白いお仕事になりつつありますが、ご質問はいかがでしょうか。高橋先生はいつお帰りですか。

藤田：3月末に戻ります。

能美：ダイオキシン投与により抑制がかかる遺伝子は、AhR と結合することにより、例えばポリメラーゼが無くなるとか、特徴はあるのですか。

藤田：マウスの上流が分かっていないので不明ですが、ラットでは、プレキニノーゲンにはブレークダウンがバインドするので、ブレークダウンが関与するのではないかと思っています。

能美：今回先生は、単回投与での結果をお示し下さいましたが、反復長期投与では単回投与とは違った遺伝子が発現するという可能性はありますでしょうか。

藤田：的確にはコメントできませんが、そうであると考えています。

井上：では、此処までを公開と致します。ご発表ありがとうございます。

Coffee の用意があります。

井上：次はダイオキシン等のリスクコミュニケーションに関する検討について、私、井上になっておりますが、菅野先生が報告の準備をしてくれております。お願いいたします。

以下「ダイオキシン類の健康影響とくにその TEF を中心としたリスク評価のための実験的研究」報告書を添付しました。

平成 13 年度厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

研究課題名：ダイオキシン類の健康影響とくにその TEF を中心としたリスク評価のための実験的研究

分担研究課題名：ダイオキシン等のリスクコミュニケーションに関する検討

分担研究者：井上 達 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

目的：本研究は、ダイオキシン類の生体作用、作用機構、などの研究成果を通じて生体障害性などに関するリスクコミュニケーションをはかる際の、必要な用件の整理、情報伝達の方法の検討、等について、背景データと進捗しつつある政策などとの関連を中心に具体的方策を検討し、提言すること目的としている。

はじめに：ダイオキシン類は、受容体原生の作用機構を持ち、必然的に低用量での影響が観察される。その通常化学物質では見られない低用量作用性は、それ自体重要な意味を持ち解明が急がれる。他方、この低用量レベルでの作用を高用量へ直線外挿することにより、ダイオキシン類の毒性を"猛毒"とする考え方が、社会不安を引き起こしている。実際には、この直線外挿は成立しないようであるが、詳細は明らかでない。すなわちここには、ダイオキシン類の毒性に関して、①低用量影響、②作用の外挿性、③そのメカニズムという、少な

くとも 3 つの異なった次元の未知の課題が基礎となっていることが明らかである。ダイオキシン類の障害性に対する方策は、それらのいずれもが明らかになる中で初めて展開されていくものであり、現段階における社会不安は、適切なリスクコミュニケーションが行われているとは言い難い。金子班の研究の内部にそうした課題を位置づける意義は、班研究との関係で、これを克服することを意図している。金子班における研究成果が、そのような立場から、有効に情報開示され、適切な行政措置、社会認識の発展へとつながるような必要な提案を行っていく方針である。

情報解析：今年度は、まず 1998 年の WHO-IPSC が行った TCDD の再評価以後、各国政府機関で行われているダイオキシン類の再評価の状況を調査し、規制当局としてダイオキシン類の健康リスクをどのように扱っているかについての現状を把握することとした。

WHO-IPCS (1998)

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 を求め、さらに薬物動態的手法を用い、ヒト一日摂取量に換算し、それに不確か率係数 10 を適用して、10 pg TCDD/kg/day と計算されたが、1998 年の専門家会合では、TCDD の半減期がヒトとげっ歯類では著しく異なることから、体内負荷量という概念をもちいてヒトへの換算を行い、ヒトの体内負荷量から 1 日摂取量を逆算した後、TDI として 1-4 pg TCDD/kg/day を勧告した。このとき、算出の基となった最も低い体内負荷量で現れる毒性としては、サルにおける子宮内膜症および神経行動学的発達への影響とげっ歯類の経胎盤および授乳暴露による次世代の生殖器官発達異常・免疫抑制であり、最低毒性発現体内負荷量としては 28~73ng/kg と見積もった。WHO-IPCS ではこれらの毒性のうちどれかを TDI 算定の根拠とするわけではなく、レンジとして捉え幅のある TDI を勧告することになった。

日本 (1999)

我が国では、厚生省と環境庁の合同専門家会合において、WHO-IPCS の考え方を基本とし、TCDD による各種毒性影響を体内負荷量を基準とし、結果として数編の経胎盤および授乳暴露による次世代の生殖器官発達異常・免疫抑制に

関する報告を TDI の算定根拠として選択した。その際、最も低い体内負荷量を示したのは Faqi ら (1998) の報告で 27 ng/kg、次に Ohsako ら (2000) ら {当時は学会発表時のデータを引用した} の 43ng/kg であったが、それらの単報での値を採用するのではなく、実験の信頼と再現性を考慮し、その他の同様の毒性を比較すると、概ね 86 ng/kg 以上で影響が現れるとすることが妥当であると判断した。また、このときサルの子宮内膜症と神経行動学的発達への影響の実験は、その実験方法に信頼性が担保できないので定量的評価には用いないこととした。その結果、体内負荷量 86 ng/kg を TDI 算定の出発点とし、不確実係数 10 を用いて、TDI を 4ng/kg とした。その際、TDI の一般的補足事項として、TDI は生涯にわたって連日摂取し続けた場合の健康影響を指標とした値であり、一時的に TDI を多少超過することはあっても健康を損なうものではない旨の留意点が付け加えられている。

US-EPA (2000)

米国 EPA の 1994 年以來の再評価ドラフトでは、ダイオキシン類の最適な毒性指標は発がん性にあるとし、動物実験およびヒトの疫学情報から導き出された体内負荷量をもとに発がん性のリスクを計算した。その結果、1pgTEQ/kg/day あたりの発がんリスクは 1000 分の 1 であるとし、現在のバックグランドレベルの暴露におけるリスクは 100~1000 分の 1 の間にあると算出した。

EC (2000)

EC の Scientific Committee on Food (SCF) が 2000 年 11 月に行ったダイオキシン類評価では、WHO-IPCA での評価と同様に、体内負荷量の概念を用い、最低体内負荷量のエンドポイントとして、サルにおける子宮内膜症および神経行動学的発達への影響とげっ歯類の経胎盤および授乳暴露による次世代の生殖器官発達異常・免疫抑制を取りあげた。このときの体内負荷量は 25~60 ng/kg と見積り (WHO-IPCS と同じデータセットを用いているが、主に体内吸収率を 60% と少し低めに設定していることや、単回投与の実験結果を亜慢性試験の実験で得られる結果と比較できるように補正 (Power model) を行っていることが、主な理由である。)、不確実係数 9.6 (=10) から TDI としては 1-3 pg/kg と計算した。Scientific Committee ではこのレンジで与えられた TDI の中から単一の値を採用する科学的根拠に乏しいことから、暫定的な TDI としては、1 pg/kg に

すべきであるとの結論になった。しかし、ダイオキシン類の長い体内残留性を考慮して、1週間単位の耐容摂取量として 7pg/kg/week (t-TWI: temporary tolerable weekly intake) を勧告することになった。

さらに、2001年5月には、新たに公表された報告も加え、暫定値の見直しを行った。新たに、Faqiら(1998)とOhsako(2000)のデータを追加し、最低毒性発現体内負荷量(Power modelを使用)として40~100 ng/kg、無毒性体内負荷量として20ng/kgをそれぞれ算出した。無毒生体内負荷量からTDIを算出すると、3pg/kg/dayとなるが、FaqiらのWistarラットを用いた方が、感受性が高いと考えられ、40ng/kgからTDIを算出すると2pg/kg/dayとなった。前回の評価ではサルの試験も感受性の高いエンドポイントとして取りあげられていたが、試験の信頼問題が解決できなかったため、今回は考慮しなかった。さらに、最終的には、前回と同様、長い体内消失半減期を考慮し、1週間耐容摂取量として14pg/kg/weekを勧告した。

JECFA (2001)

2001年6月に行われたFAOとWHOの合同食品化物専門家会議では、SFC(EC)での再評価と同様のデータセットを用いて、評価をおこなったが、耐容摂取量としては体内中の長い半減期を理由に、ECの評価より長い耐容1ヶ月許容量(TMI)を勧告した。算定根拠となる体内負荷量としてもSFCの評価と同様に最低毒性発現体内負荷量(Faqiらのデータ)と無毒性体内負荷量(Ohsakoらのデータ)を基に計算を行ったが、その際の体内負荷量の計算方法は、Linear ModelとPower Modelという2つの方法を試みている。それらの結果をもとにSFCと同様のTMIを算出すると40~100 pg/kg/monthと範囲になり、暫定TMIとしては中間値を取って、70 pg/kg/monthを勧告した。

UK (2001)

SFCおよびJECFAの考え方を基本的に採用した、最も感受性の高いエンドポイントとして、ラット雄への生殖機能の発生異常(特に精子形成への影響)を用いているが、体内負荷量の算定は、ECやJECFAとは異なり、最も感受性が高い時期を妊娠16日とし、この時期の胎児の体内負荷量と母胎の体内負荷量との比を用いて単回投与と連続投与間の補正を行った。その結果、Faqiらのデータに基づいて得られた妊娠16日の

母体の体内負荷量は 33ng/kg/day と見積もられた。この値から SFC および JECFA と同様の不確実係数 (9.6) を用いて TDI として 2pg/kg/day を勧告した。SFC や JECFA では 1 週間や 1 ヶ月あたりの耐容量として勧告しているが、TDI として表現する方が適切で、わかりやすいとする理由で、TDI での勧告値を採用しているが、仮に短期間で TDI を越える暴露があっても体内負荷量が大きく変動することはなく、長期間にわたった平均値が TDI を下回れば有害影響が現れることはないであろうということが付け加えられている。

その他、フランスの Institute for Health and Medical Research(INSERM)において 2000 年にダイオキシン類の評価が行われているが、現時点では米国 EPA の発がん性における閾値のないモデルでの評価法と WHO などの閾値を想定した評価法のどちらかを選別する科学的証拠がないとし、TDI 等のリスク計算は行っていない。しかし、今後の課題として、主に食品経由のダイオキシン類暴露の低減と暴露量測定のためのフォローアップや体内動態解析や毒性発現メカニズムの解明をあげている。特に、ダイオキシン類暴露の低減に際しては、ヒト暴露の中間値を基準にするのではなく、暴露値の分布の 95 パーセンタイルの値が、WHO—IPCS の基準値 4pg/kg/day を越えないようにすることが、リスクマネジメントの上で必要であるとしている。

まとめ：今後、国際的な動向をふまえ、情報およびその解釈についてさらに検討し、ウェブ等の媒体を用いた適切な情報開示を進める。

以上

20010887

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
別添6「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください