

厚生労働科学研究費補助金
(食品・化学物質安全総合研究事業)

平成14年度総括研究報告書

ダイオキシン類の体内動態及び生体障害性の
解明に関する研究

主任研究者 久保田 俊一郎 東京大学教授

平成 15 年 4 月

目 次

I 総括研究報告	
ダイオキシン類の体内動態及び生体障害性の解明に関する研究	P. 1～9
II 研究成果に刊行に関する一覧表	P. 10
III 研究成果の刊行物・別冊	P. 11～

厚生労働科学研究費補助金(食品・化学物質安全総合研究事業)

平成14年度総括研究報告書

ダイオキシン類の体内動態及び生体障害性の解明に関する研究

主任研究者 久保田 俊一郎 東京大学教授

研究要旨

ダイオキシン類による健康への影響が、親世代から次世代へ及ぶことが懸念されている。平成10年に、ダイオキシン類のTDIが、4pg/kg/dayと設定された。これは、齧歯類の実験結果を参考にして設定されたため、より妥当なTDIの設定およびより有効なダイオキシン対策をたてるべく、ヒトに最も近縁の霊長類であるアカゲザルを用いて本研究を遂行してきている。アカゲザルを用いて、母体に2,3,7,8-TCDD(30, 300 ng/kg)を皮下投与し母体および胎児での体内動態、さらに、F1世代の成長、生殖、神経発達、発癌を長期にわたって解析しつつある。TCDD投与群は、胎児死亡及び流産、死産および生後死亡が多いという結果を得た。これらの結果を確認するため、F1b児を誕生させた。同時に、胎児死亡、流産、死産、生後死亡の原因を遺伝子レベルで明らかにするため、TCDD投与アカゲザルの各臓器での遺伝子の変化を解析した。これまでの成果として、

1. TCDD投与群での流産、死産の増加が見られた。特に、TCDD(300 ng/kg)投与群で、生後死亡の多発が見られた。
2. CYP1A1遺伝子についてmRNA発現量は、30 ng/kg曝露において対象サル器官に較べて乳腺3.1倍、皮膚2.7倍、腎臓2.5倍、脾臓1.4倍に増加した。300 ng/kg曝露では乳腺3.8倍、皮膚3.3倍、肝臓1.8倍、脳1.6倍に増加した。心臓ではCYP1A1の小増加が見られた。肺、甲状腺、卵巣での変化は見られなかった。さらに、CYP1A1遺伝子以外の遺伝子の発現変動を解析した。遺伝子の発現量がTCDDの投与量30ng/kgと300ng/kgによってどのように変動(不変、増加、減少)するかで8つのパターン、1. 不変、増加 2. 増加、増加 3. 増加、不変 4. 増加、減少 5. 減少、増加 6. 減少、不変 7. 減少、減少 8. 不変、減少に分類できた。興味深いことに、1には、アポトーシス関連遺伝子が、2には転写因子遺伝子が見いだされている。乳腺での変化が最も大きかったため、乳腺で変動する遺伝子に特化したマイクロアレイを確立する必要がある、15年度中の確立を目指して実験中である。
3. 1の結果からは、ダイオキシン類のTDI、4pg/kg/dayは比較的妥当と考えられるが、2の結果からは、妥当性についてさらに検討する必要がある。
4. サルの遺伝子のクローニングを行った結果、サルとヒトの遺伝子の比較で、約96%のホモロジーがあった。ラット・マウスとヒトの遺伝子との比較では、約80%のホモロジーと報告されており、ヒトへの健康影響および妥当なTDIを検討する研究をアカゲザルで行う根拠がより明確となり、本研究は大きな意義があると考えられる。

分担研究者氏名・所属施設
及び職名

福利利夫・帝京大学教授

野水基義・北海道大学助教授

村田宣夫・埼玉医科大学助教授

浅岡一雄・京都大学助手

A. 研究目的

ダイオキシン類の吸収、代謝、排泄を含む体内動態を解析し、さらに、その生体への影響を解析することを本研究の目的とする。ダイオキシンのヒトでの体内動態を類推するために、ヒトに最も近縁の動物であるサル（アカゲザル）を用いて、最も毒性の強いダイオキシン類である 2,3,7,8-TCDD を皮下に投与し、経時的に各臓器、体液中の TCDD を定量測定し、その代謝動態を解析する。さらに、妊娠アカゲザルと哺育中のアカゲザルに 2,3,7,8-TCDD を皮下投与し、母動物、胎児、出生児への各組織への移行やその結果生ずる組織障害性を調べる。さらに、妊娠アカゲザルおよび哺育中のアカゲザルに 2,3,7,8-TCDD を皮下投与し、雌雄出生児（F1）の生後発育、生殖器の形態、精子形成および生殖能に及ぼす影響も調べる。影響を認めた場合には、病理組織学的、生化学的、遺伝子解析などの手法を用いてその原因を明らかにする。この研究によりダイオキシンの最も妥当な TDI の設定に有用な情報を提供し、厚生労働行政に貢献することができる。

B. 研究方法

1. ダイオキシンの調整および投与

ダイオキシンは、Wellington Lab. あるいは関東化学で 30 及び 300 ng/mL に調製済みの 2, 3, 7, 8-TCDD を使用した。投与量は、0, 30 ng/ml (0.1 ml/kg), 300ng/ml (1ml/kg) で、サルの背部皮下に投与した。対照群は、トルエン/DMSO (1:2 v/v) 1ml/kg を 2, 3, 7, 8-TCDD 投与群と同様の方法で背部皮下に投与した。³H-2, 3, 7, 8-TCDD 30 及び 300 ng/kg を妊娠 140 日目あるいは分娩後 30 日目のアカゲザルに単回皮下投与した。投与 7 日後に母動物と胎児、新生児における放射能の臓器・組織内濃度を測定した。この実験で、2, 3, 7, 8-TCDD の胎児移行と乳汁を介する新生児への移行を解析した。妊娠 20 日から分娩後 90 日まで、初回投与後 30 日毎に初回投与量の 5% 量を追加して投与する実験を行った。投与量及び投与容量は初回は 30 ng/kg ; 0.1 mL/kg, 300 ng/kg ; 1 mL/kg, 2 回目以降 ; 1.5 ng/kg ; 0.05 mL/kg, 15 ng/kg ; 0.5 mL/kg, また対照群にはトルエン/DMSO (1:2, v/v) 混合液を 1 mL/kg の投与容量で背部皮下に投与した。

2. 試験動物

アカゲザルは、China National Scientific Instruments & Materials Import/Export Corporation から購入し、株式会社新日本科学で検疫、予備飼育を行った。一般状態の観察、摂餌量測定、体重測定、血液生化学検査を行い、異常のないアカゲザル（年齢：5～7 歳，体重：4～6 kg）を用いた。妊娠動物の実験は、20 匹/群，計 60 匹

を用いた。妊娠動物は、自然分娩させて、児 (F1) を哺育させた。F1 児の実験では、対照群 18 例 (雄 6 例, 雌 13 例, うち雌 1 例は人工哺乳中), 30 ng/kg 群 15 例 (雄 8 例, 雌 7 例) 及び 300 ng/kg 群 14 例 (雄 8 例, 雌 6 例) を用いた。出生児に関しては、生後に、外生殖器の観察に加えて、肛門 - 生殖器間距離及び陰茎長を測定した。さらに例数を増やして解析するため、Fla 離乳後のメスを再交配して妊娠させ、2, 3, 7, 8-TCDD 投与を行い、F1b を得た。

3. 血漿中 TCDD 濃度測定

妊娠 80 日、140 日、分娩後 90 日、180 日、その後、120 日毎に、採血し、大腿静脈からヘパリン採血し、血漿に分離後、島津テクノロジー分析部にてガスクロマトグラフィー質量分析法にて分析した。

4. 病理組織学的解析

ペントバルビタールナトリウムを静脈注射し、放血安楽死させ、臓器の肉眼的観察および病理組織学的解析のための標本を採取した。

観察項目

母動物；一般状態 (投与日は 1 日 2 回以上, 非投与日は 1 日 1 回)

体重 (妊娠 0, 20, 40, 60, 80, 100, 120 及び 140 日ならびに分娩 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 日)

食欲状態 (毎日)

血漿中 2, 3, 7, 8-TCDD 濃度

妊娠 80 及び 140 日に測定

出生児；一般状態 [哺育期 (生後 90 日まで) は 1 日 2 回]

体重 (生後 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 110, 130, 150 及び

180 日)

形態分化

出生児 生後に、外生殖器の観察に加えて、肛門 - 生殖器間距離及び陰茎長を測定した。

5. 遺伝子解析

CYP1A の PCR による定量

(1) プライマー配列 CYP1A1、146bp

5' primer: TAGACTGATCTGGCTGCAG

3' primer: GGGAAGGCTCCATCAGCATC

プライマー配列 β Actin、153bp

5' primer: CCTCTATGCCAACACAGT

3' primer: AGCCACCAATCCACACAG

(2) RT-PCR 増幅条件

Perkin Elmer/GeneAmp RNA-PCR Kit を使用した。mRNA $1 \mu\text{g}$ を Reverse

Transcriptase により cDNA を作製後、各 $0.15 \mu\text{M}$ のプライマーを加えて PCR を実施した。

PCR 増幅条件

Pre x1, 94°C 10 秒

Cycle x40, 57°C 30 秒、 72°C 60 秒、 94°C 5 秒

Post x1, 72°C 90 秒

(3) CYP1A の定量

PCR 産物を電気泳動後、バンドをデンストメーターによりスキヤニングして数値化した。各臓器中の CYP1A 量は β Actin 量を基準にして補正した。

(4) 遺伝子クローニング法

肝臓由来の mRNA を用いた。RT-PCR により生成した PCR 産物を電気泳動により分離後、TA ベクターに組み込んだ。コンピテント大腸菌に形質転換し、クローニングした。プラスミドを精製し、上記プライマーで PCR を行ない、キャピラリー-DNA 配列解析装置を用いて塩基配列を決定し

た。全長の遺伝子を約100個クローニングし、ヒト遺伝子と比較解析を行った。その目的は、ヒトとアカゲザルの遺伝子のホモロジーの率を算出し、ダイオキシンのヒトへ影響をサルで実験する根拠を示し、サルでの実験の優位性を明らかにすることである。さらに、RT-PCR法で、2, 3, 7, 8-TCDD投与により発現が変動する遺伝子を解析した。

(倫理面への配慮)

サルは愛護的に扱い、麻酔下で、放血安楽死させた。実験関係者にダイオキシンの影響が及ばないように細心の注意をはらった。ディスポーザブルマスク、キャップ、ゴーグル、作業衣を着用し、全ての操作はクリーンベンチ内で行なった。試料、廃棄物についても、環境を汚染せぬように注意して保管し、最終的には高温焼却により無害化した。

C. 研究結果

本研究は継続した一連の実験であり、本年度の実験結果は、それ以前の実験結果を基に出されたものである。そこで、本年度の実験結果を理解し易くするため、以前の研究結果も含めて順を追って以下に示す。

1. ^3H -2, 3, 7, 8-TCDDの30 ng/kgを妊娠動物に単回皮下投与した場合、母動物における臓器・組織内濃度(臓器・組織/母体血漿中濃度比)は乳腺、胎盤、脂肪、肝臓、臍帯血及び母体血液の順に高く、胎児臓器・組織では肝臓、血液、脂肪、精巣及び血漿の順に高かった。300 ng/kg群における母動物臓器・組織では胎盤、脂肪、肝臓、乳腺、母体血液、臍帯血及び臍帯血漿の順で

あり、胎児臓器・組織では肝臓、脂肪、卵巣、血液及び血漿の順であった。

2. 2, 3, 7, 8-TCDD由来の成分は母動物の臓器・組織に血漿中より高い濃度で移行した。また、胎盤経由で胎児にも移行し、肝臓、脂肪及び精巣、卵巣などの生殖器に高濃度で分布した。

3. 投与量を30 ng/kgから300 ng/kgに増量すると、母動物及び胎児における血漿中濃度はそれぞれ約148倍及び約108倍に上昇したが、臓器・組織内濃度の上昇率は母動物、胎児いずれの場合も血漿に比べて低かった。これらの用量範囲では2, 3, 7, 8-TCDDの体内動態は非線型であり、高用量では母動物と胎児における臓器・組織への移行率は低下した。

4. ^3H -2, 3, 7, 8-TCDDを哺育中の動物に単回皮下投与した場合、放射能は30及び300 ng/kg群とも血漿中の約16倍の濃度で乳汁に移行した。母動物における臓器・組織内の放射能濃度は、いずれの群においても脂肪、肝臓、乳腺及び血液の順に高く、血漿で最も低かった。新生児では脂肪、肝臓、卵巣あるいは精巣及び血液の順であり、血漿で最も低かった。

5. 2, 3, 7, 8-TCDD由来の成分は乳汁に高濃度で移行し、乳汁を介して新生児にも移行した。新生児の臓器・組織分布の状態は母動物の場合と同様であった。

以上の結果から、2, 3, 7, 8-TCDDは妊娠動物では胎盤経由で胎児へ、また、分娩哺育動物では乳汁を介して新生児に移行することが明らかとなった。母動物、胎児及び新生児のいずれの場合も、2, 3, 7, 8-TCDDは血漿中濃度よ

りも高い濃度で臓器・組織に移行した。

6. 妊娠80日、140日、分娩後90日の母動物血漿中の2, 3, 7, 8-TCDD濃度は、対照群: 検出限界以下、30ng/kg 投与群: 0.50 ± 0.22 , 0.48 ± 0.19 , 0.40 ± 0.14 , 300ng/kg 投与群: 3.0 ± 1.0 , 2.1 ± 0.5 , 1.9 ± 1.2 (n=5, pg/g 湿重量)であった。分娩後30日、90日の乳汁中のTCDD濃度は、対照群: 検出限界以下、30ng/kg 投与群: 6.2 ± 2.6 , 3.1 ± 0.6 , 300ng/kg 投与群: 85 ± 105 , 18 ± 8 (n=5, pg/g 湿重量)であった。流産、死産が、対照群2例に対して、30ng/kg 投与群5例、300ng/kg 投与群に4例見られた。生後死亡が、対照群4例(死亡日齢98日、395日、435日、465日)、30ng/kg 投与群1例(死亡日齢160日)であったが、300ng/kg 投与群に8例(1、26、361、406、422、425、444、465日齢)見られ、この投与量で死亡が多発した。この8例のうち2例(406日と425日)に、病理組織学的解析で、腎臓の尿細管上皮の空胞化、間質組織の増生などの変化がみられ、これを裏付けるように、血液生化学検査にて、尿素窒素が45.3, 98.2 (mg/dl) (正常値: 26.9 ± 6.5) と腎臓機能不全を示した。これらの結果は、2, 3, 7, 8-TCDD 300ng/kgの母動物への負荷が、2例については、腎臓機能不全により児の死亡を引き起こしたと考えられる。他の死亡例については、その死因を解明するため、現在、病理組織学的、生化学的、および遺伝子解析により実験を行っている。流産、死産については、2, 3, 7, 8-TCDDの投与量の多少に拘わらず、対照群に比し

て増加しており、その原因を明らかにするべく、病理組織学的、生化学的、および遺伝子解析により実験を行っている。平成15年4月現在のアカゲザルF1の生存状況を表1(F1a)表2(F1b)にまとめる。

7. 2, 3, 7, 8-TCDD (300ng/kg)投与群で、生後1日のオス児の肛門-陰茎基部間距離平均値に軽度ではあるが、短縮が認められた。この解析結果から2, 3, 7, 8-TCDD (300ng/kg)を母体に負荷すると、その児の胎生期および生後の発育に悪影響を及ぼす可能性が考えられたため、例数を増やして検討するため、再交配してF1bを得る実験と妊娠サルへの2, 3, 7, 8-TCDD投与実験を行った結果、オス児の肛門-陰茎基部間距離平均値には、有意差が認められず、肛門-陰茎基部間距離の短縮は認められないと結論した。

8. 遺伝子解析の結果

CYP1A1 遺伝子のPCR法による増幅定量結果

CYP1A1 遺伝子の mRNA 発現量は、30 ng/kg 曝露サルの群は、対象サルに比べて乳腺3.1倍、皮膚2.7倍、腎臓2.5倍、膵臓1.4倍に増加した。300 ng/kg 曝露では乳腺3.8倍、皮膚3.3倍、肝臓1.8倍、脳1.6倍に増加した。心臓では僅かな増加が見られた。肺、甲状腺、卵巣での有意の変化は見られなかった。

CYP1A1 遺伝子以外の約100の遺伝子の発現変動を解析した。遺伝子の発現量がTCDDの投与量30ng/kgと300ng/kgによってどのように変動(不変、増加、減少)するかで8つのパターン(1. 不変、増加 2. 増加、増加 3. 増加、

不変 4. 増加、減少 5. 減少、増加 6. 減少、不変 7. 減少、減少 8. 不変、減少) に分類できた(添付の図を参照。図 1、図 2、図 3、図 4、図 5、図 6、図 7、図 8)。興味深いことに、1 には、アポトーシス関連遺伝子が、2 には転写因子遺伝子が見いだされている。また、乳腺での変化が最も大きかったため、乳腺で変動する遺伝子に特化したマイクロアレイを確立する必要があり、15 年度中の確立を目指して実験中である。

TCDD30 ng/kg および 300 ng/kg 投与、さらに維持量投与による TCDD の血中濃度を測定するため、TCDD 投与後の経時的採血を行ってきている。15 年度中にこれらのサンプルの血中 TCDD 濃度の測定を行う。その結果から、TCDD30 ng/kg および 300 ng/kg 投与による体内負荷量を明らかにし、その負荷量を経口摂取で達成するには、1 日あたりの摂取量がどの程度かを明らかにする。

D. 考察

平成 11 年度から継続して行って来ている一連の研究により、2, 3, 7, 8-TCDD は妊娠サルでは胎盤経由で胎児へ移行すること、さらに、分娩哺育サルでは乳汁を介して新生児に移行することを明らかにした。母動物、胎児及び新生児のいずれの場合も、2, 3, 7, 8-TCDD は血漿中濃度よりも高い濃度で臓器・組織に移行した。妊娠 20 日から分娩後 90 日までの期間、2, 3, 7, 8-TCDD を投与した実験では、母動物の死亡はみられなかったが、胎児死亡及び流産がみられた。流産あるいは死産

の頻度については明かな用量依存性は見られなかったが、2, 3, 7, 8-TCDD と胎児死亡、流産あるいは死産との関連性を明らかにする必要がある。さらに、生後死亡が 8 例に見られ、そのうち 2 例は、病理学的に腎臓の障害が見られたことから、腎機能不全がその原因であることが明らかになったが、その他では、今後その原因を解明する必要があり、生化学的、分子生物学的解析により検討を行なった。

これまでに、原因解明に繋がる実験結果として、2, 3, 7, 8-TCDD 投与により、CYP1A1 遺伝子の mRNA レベルでの有意の変化を明らかにした。30 ng/kg 投与群では、対象群に較べて乳腺 3.1 倍、皮膚 2.7 倍、腎臓 2.5 倍、脾臓 1.4 倍に増加した。300 ng/kg 投与群では乳腺 3.8 倍、皮膚 3.3 倍、肝臓 1.8 倍、脳 1.6 倍に増加した。乳腺、皮膚で CYP1A1 遺伝子の mRNA レベルでの有意の変化が 30 ng/kg および 300 ng/kg の 2 つの投与量で共通して見られたが、用量依存性は見られなかった。可能性として、遺伝子誘導の飽和状態である可能性が考えられる。すなわち、30 ng/kg 以下の投与による変化との比較が必要である。この実験は 15 年度に行う。

肺、甲状腺、卵巣での有意の変化は見られなかった。卵巣での変化は予想していたため、意外な結果であるが、可能性として、CYP1A1 以外の CYP ファミリー遺伝子に変化を引き起こしている可能性が考えられる。現在、その実験を行っている。乳腺での変化が最も大きかったため、乳腺で変動する遺伝子に特化したマイクロアレイを確立する

べく実験中である。

CYP1A1 遺伝子以外の約 100 の遺伝子の発現変動を解析した。遺伝子の発現量が TCDD の投与量 30ng/kg と 300ng/kg によってどのように変動（不変、増加、減少）するかで 8 つのパターン（1. 不変、増加 2. 増加、増加 3. 増加、不変 4. 増加、減少 5. 減少、増加 6. 減少、不変 7. 減少、減少 8. 不変、減少）に分類できた。興味深いことに、1 には、アポトーシス関連遺伝子が、2 には転写因子遺伝子が見いだされている。この結果により TCDD でサルの mRNA の変動の有無の同定および量的比較が可能になり大変有意義な結果である。しかし実験で用いたマイクロアレイは人の遺伝子の部分的情報より合成された短いオリゴをのせたヒト用のものであり、個別の遺伝子の特定についてはサルにおいてヒトと同じ遺伝子が応答をすることは保証されない。実際、マイクロアレイから示唆される遺伝子の個々についてサルにおい RT-PCR を行ったところ一致したパターン結果を与えるものは今のところ得られていない。遺伝子の特定には、サルからのクローニングや塩基配列確認を行うなどの基礎的な研究を通して異なるパターンを形成するサルの遺伝子を特定することが必要である。これらは 15 年度の研究により明らかにする予定である。サルとヒトの遺伝子の比較で、約 96% のホモロジーがあった。ラット・マウスとヒトの遺伝子との比較では、約 80% のホモロジーと報告されており、ヒトへの健康影響および妥当な TDI を検討する研究をアカゲザルで行う根拠がよ

り明確となり、本研究は大きな意義があると考えられる。また、2, 3, 7, 8-TCDD の投与で、乳腺組織で、アポトーシス関連遺伝子の変動が見られたことは、妥当な TDI を検討する上で、重要な結果と考えられる。

本年度の実験結果から、妥当な TDI に関して考察する。

マクロのレベルの研究結果（流死産および生後死亡のデータ）からは、ダイオキシン類の TDI、4pg/kg/day は妥当と考えられる。遺伝子解析の結果（CYP1A1 遺伝子発現のデータおよび約 100 の遺伝子解析結果、アポトーシス関連遺伝子の変化）、すなわち、30 ng/kg および 300 ng/kg の 2 つの投与量で共通して見られたが、用量依存性は見られなかった、という結果からは、TDI、4pg/kg/day の妥当性を検討する必要がある。検討すべき実験は、30 ng/kg 以下の投与量で、CYP1A1 遺伝子ファミリーやアポトーシス関連の種々の遺伝子に変化が起きているかどうかを検討する必要がある。15 年度中にこの点を明らかにする。また、TCDD30 ng/kg および 300 ng/kg 投与、さらに維持量投与による TCDD の血中濃度を測定するため、TCDD 投与後の経時的採血を行っている。15 年度中にこれらのサンプルの血中 TCDD 濃度の測定を行い、TCDD30 ng/kg および 300 ng/kg 投与による体内負荷量を明らかにし、その負荷量を経口摂取で達成するには、1 日あたりの摂取量がどの程度かを明らかにする。以上を総合的に解析し、ダイオキシンの最も妥当な TDI の設定に有用な情報を提供し役立てたいと考えている。

E. 結論

(1) 流死産および生後死亡のデータコントロールでは、2例の流死産が見られたのに対して、TCDD 30ng/kg 投与群で5例、300ng/kg 投与群で4例認められ、TCDDの投与量による差は見られなかったが、TCDD投与群とコントロール群に明かな差を認めた。生後死亡は、コントロール群では4例見られたのに対して、TCDD 30ng/kg 投与群で1例、300ng/kg 投与群で8例認められ、高用量投与群で生後死亡が多発した。この結果からは、ダイオキシン類のTDI、4pg/kg/dayは妥当と考えられる。

(2) CYP1A1 遺伝子発現のデータ

30 ng/kg 投与群：対象サル臓器に較べて乳腺 3.1 倍、皮膚 2.7 倍、腎臓 2.5 倍、脾臓 1.4 倍に増加
300 ng/kg 投与群：対象サル臓器に較べて乳腺 3.8 倍、皮膚 3.3 倍、肝臓 1.8 倍、脳 1.6 倍に増加。遺伝子解析の結果からは、(1)の結果から妥当であるとしたダイオキシン類のTDI 4pg/kg/dayの妥当性について総合的に検討する必要がある。

(3) サルとヒトの遺伝子の比較で、約96%のホモロジーがあった。ラット・マウスとヒトの遺伝子との比較では、約80%のホモロジーと報告されており、ヒトへの健康影響および妥当なTDIを検討する研究をアカゲザルで行う根拠がより明確となり、本研究は大きな意義があると考えられる。

F. 研究発表

論文発表

Kubota, S.

Effects of paranonylphenol on matrix metalloproteinase secretion by human leukemia cells.

Organohalogen Compounds

(2003) 65: 210-213.

Asaoka, K., Iida, H., Watanabe, K., Inoue, M., Fukusato, T., Murata, N., Nomizu, M., Nagata, R., and Kubota, S. Gene expression disorder in various tissues in Rhesus monkeys treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin via subcutaneous single injection.

Organohalogen Compounds

(2003) 64: 423- 426.

学会発表

浅岡一雄, 飯田景子, 井上稔, 福里利夫,
村田宣夫, 野水基義, 久保田俊一郎(2002)
ダイオキシン曝露のサル器官における遺
伝子発現の障害性. 第5回環境ホルモン
学会(2002年11月, 広島)要旨集: 353.

飯田景子, 釜中慶朗, 鈴木樹理, 渡辺邦
夫, 安田峯生, 久保田俊一郎, 浅岡一雄
(2002)ダイオキシン類のサル子宮内膜に
及ぼす影響のDNAチップによる解析. 第
5回環境ホルモン(2002年11月, 広島)
要旨集: 109.

G. 知的所有権の取得情報

なし

研究成果刊行一覧(雑誌)

発表者氏名	論文タイトル	発表氏名	巻号	ページ	出版年
Kubota , S	Effects of para-nonyl phenol on matrix metalloproteinase secretion by human leukemia cells.	Organohalogen Compounds	65	210-213	2003
Asaoka, K., Iida, H., Watanabe, K., Inoue, M., Fukusato, T., Murata, N., Nomizu, M., Nagata, R., Kubota, S.	Gene expression disorder in various tissues in Rhesus monkeys treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin via subcutaneous single injection.	Organohalogen Compounds	64	423-426	2003

図1. TCDD投与による遺伝子変化 (不変-増加)

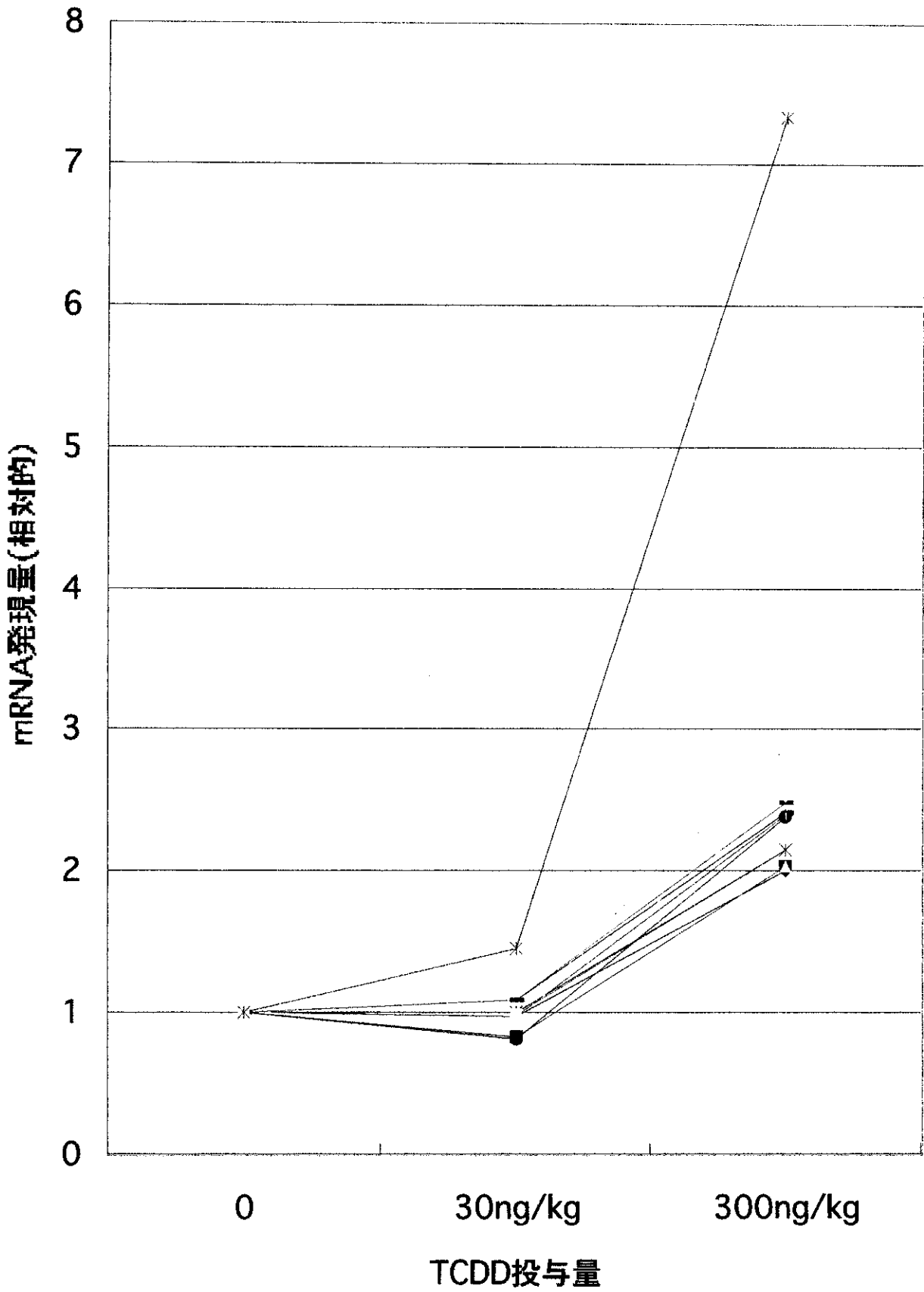


图 2. TCDD投与による遺伝子变化 (增加-增加)

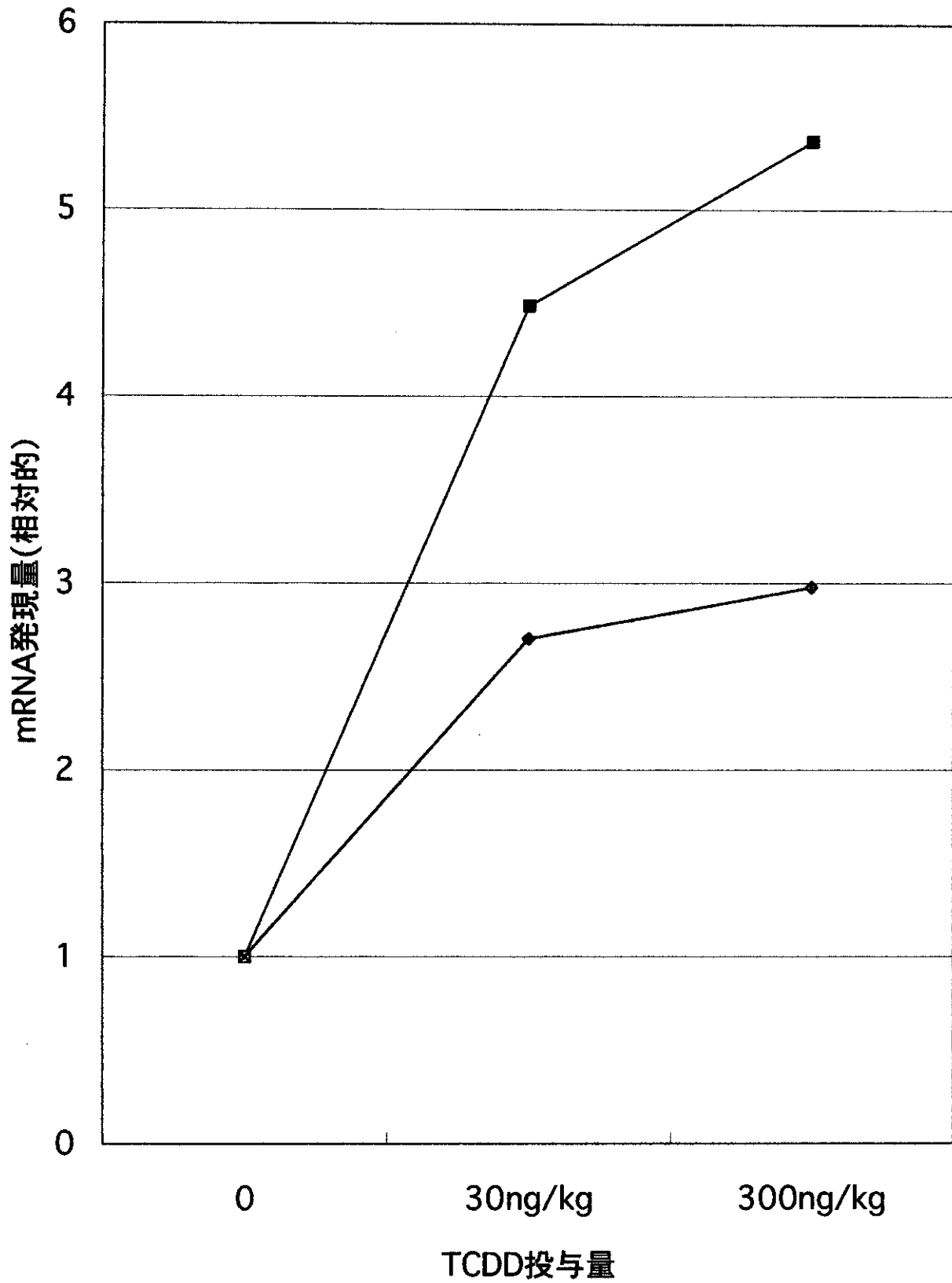


図3. TCDD投与による遺伝子変化 (増加-不変)

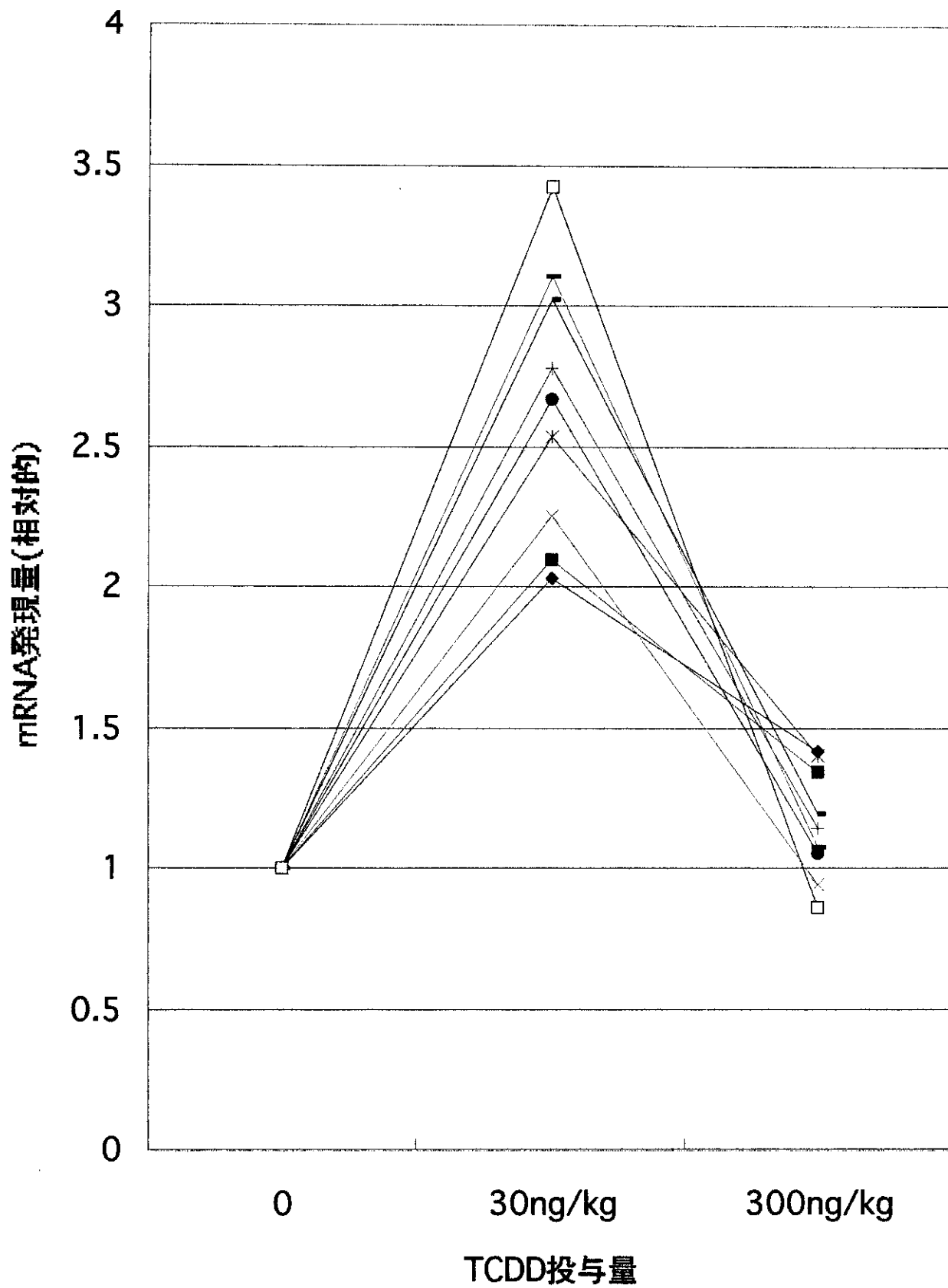


图4. TCDD投与による遺伝子变化 (増加-減少)

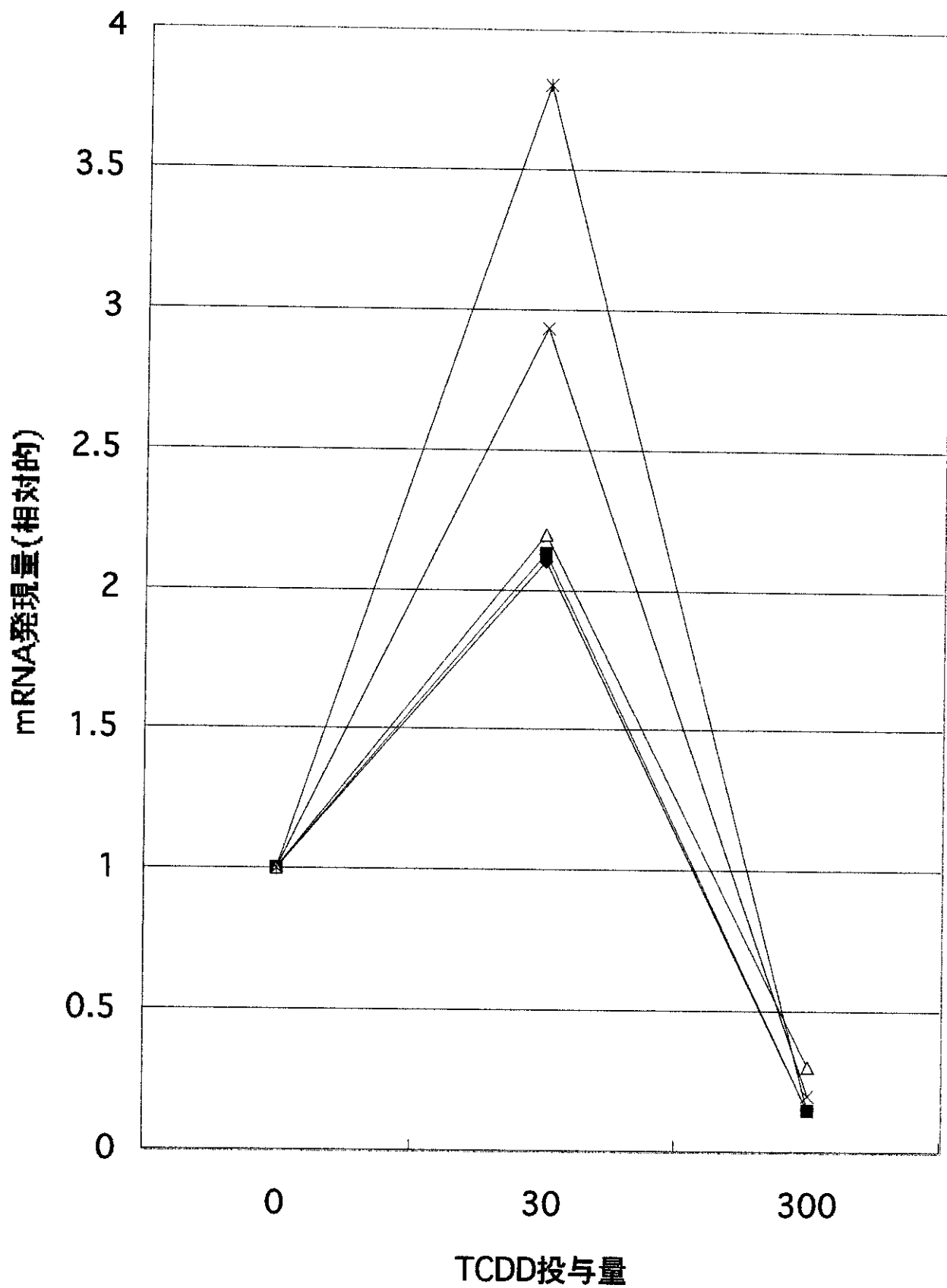


图5. TCDD投与による遺伝子变化 (減少—増加)

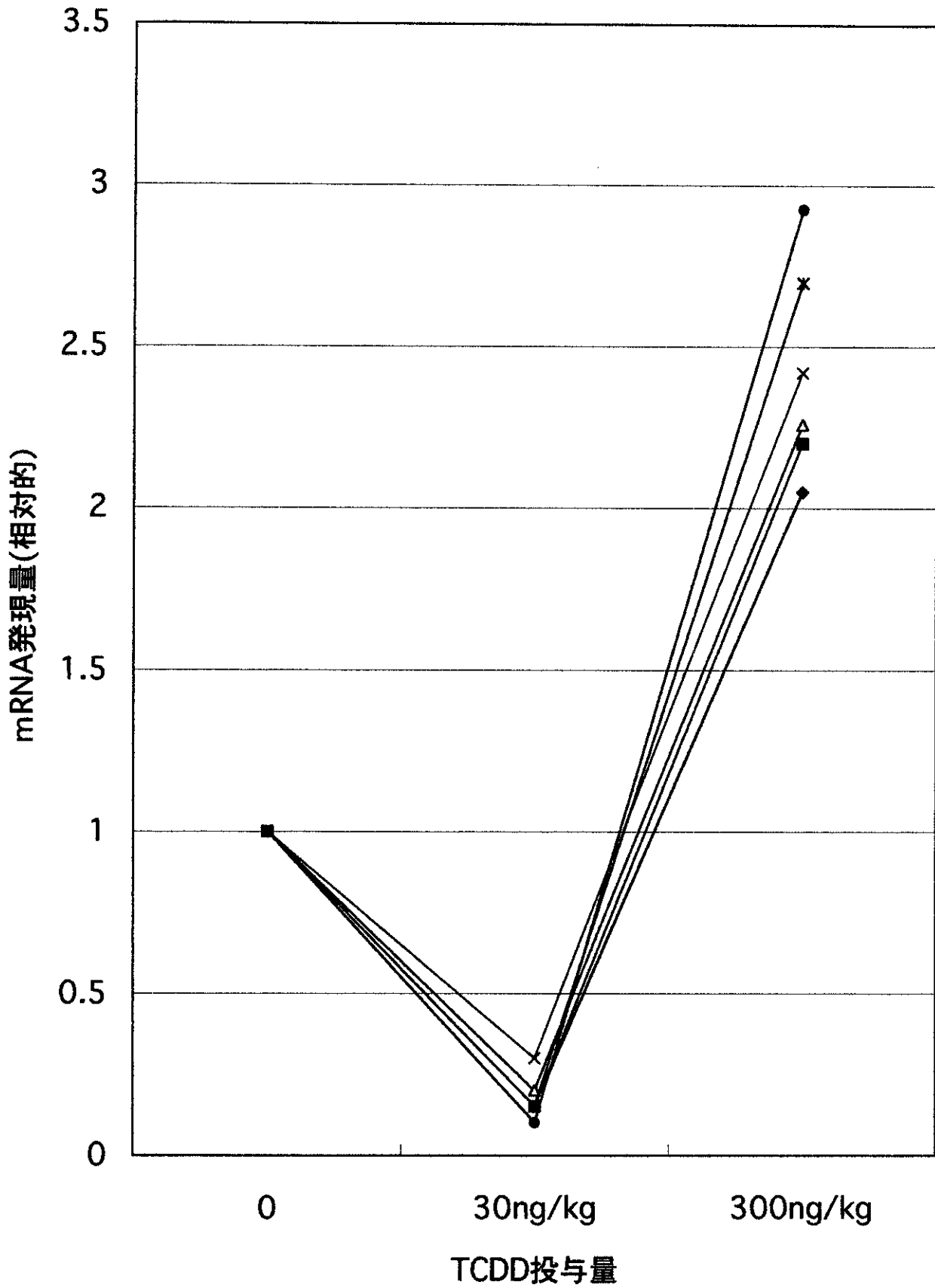


図6. TCDD投与による遺伝子変化(減少-不変)

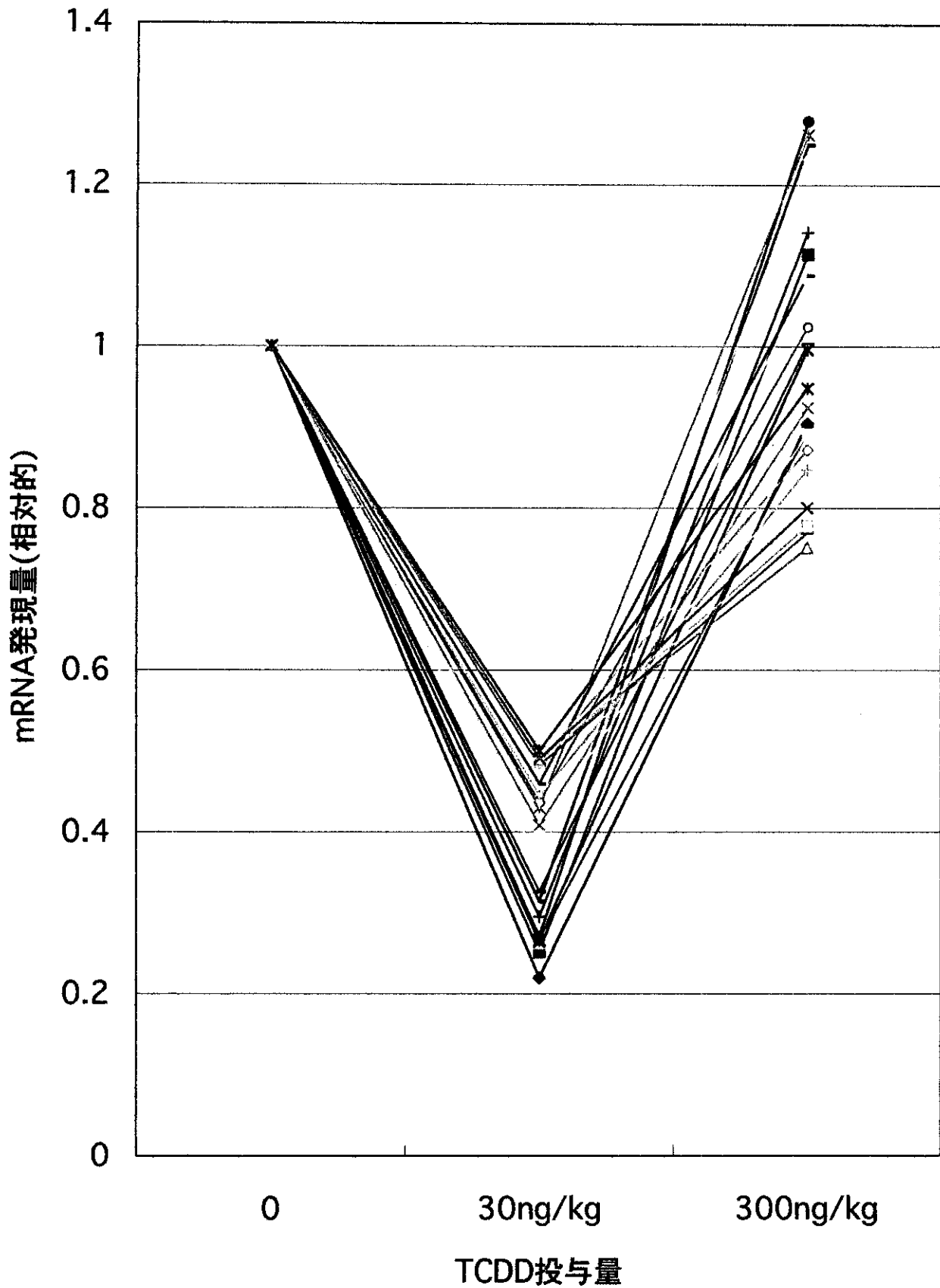


図7. TCDD投与による遺伝子変化 (減少-減少)

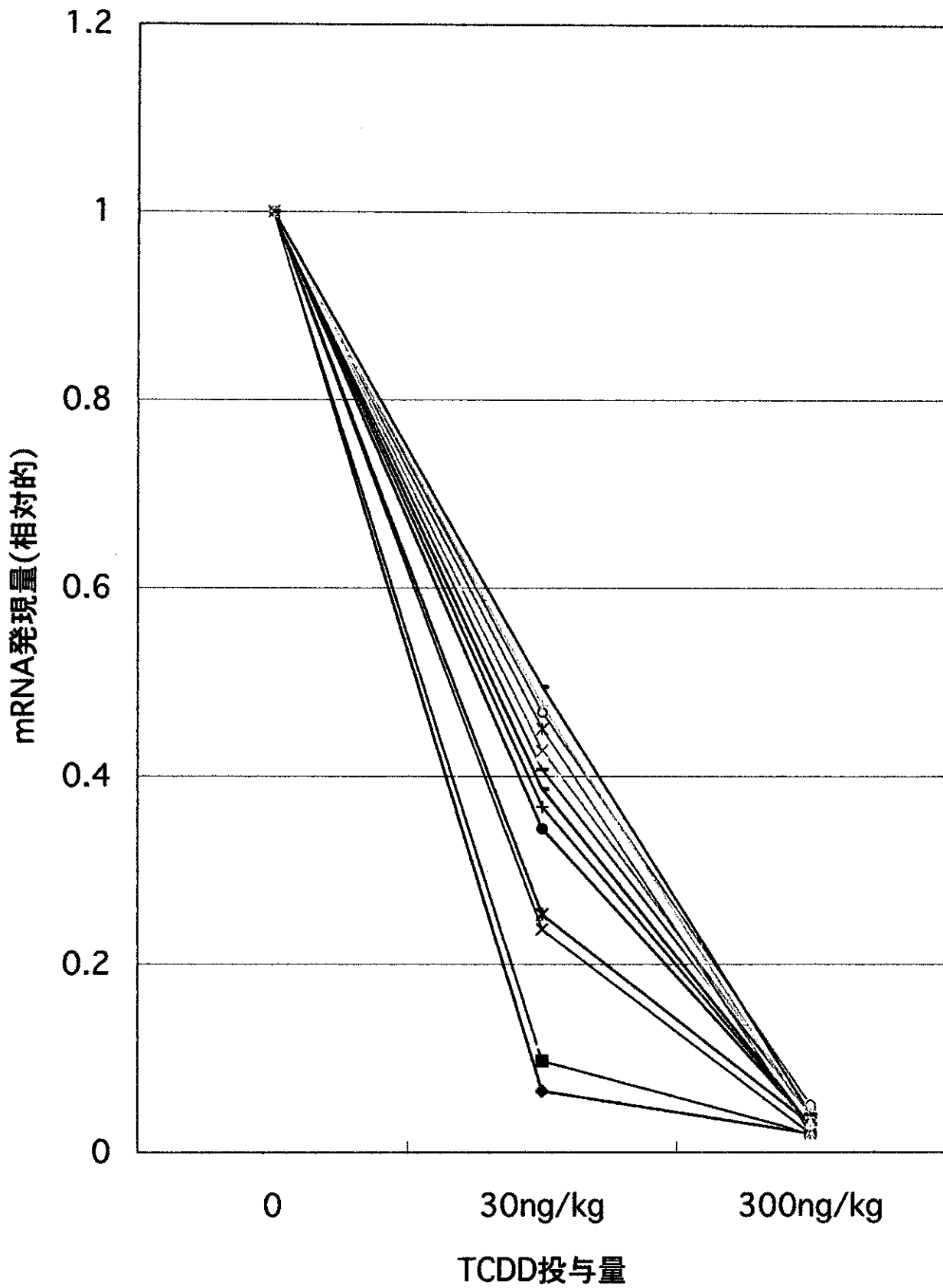


图8. TCDD投与による遺伝子変化(不変-減少)

