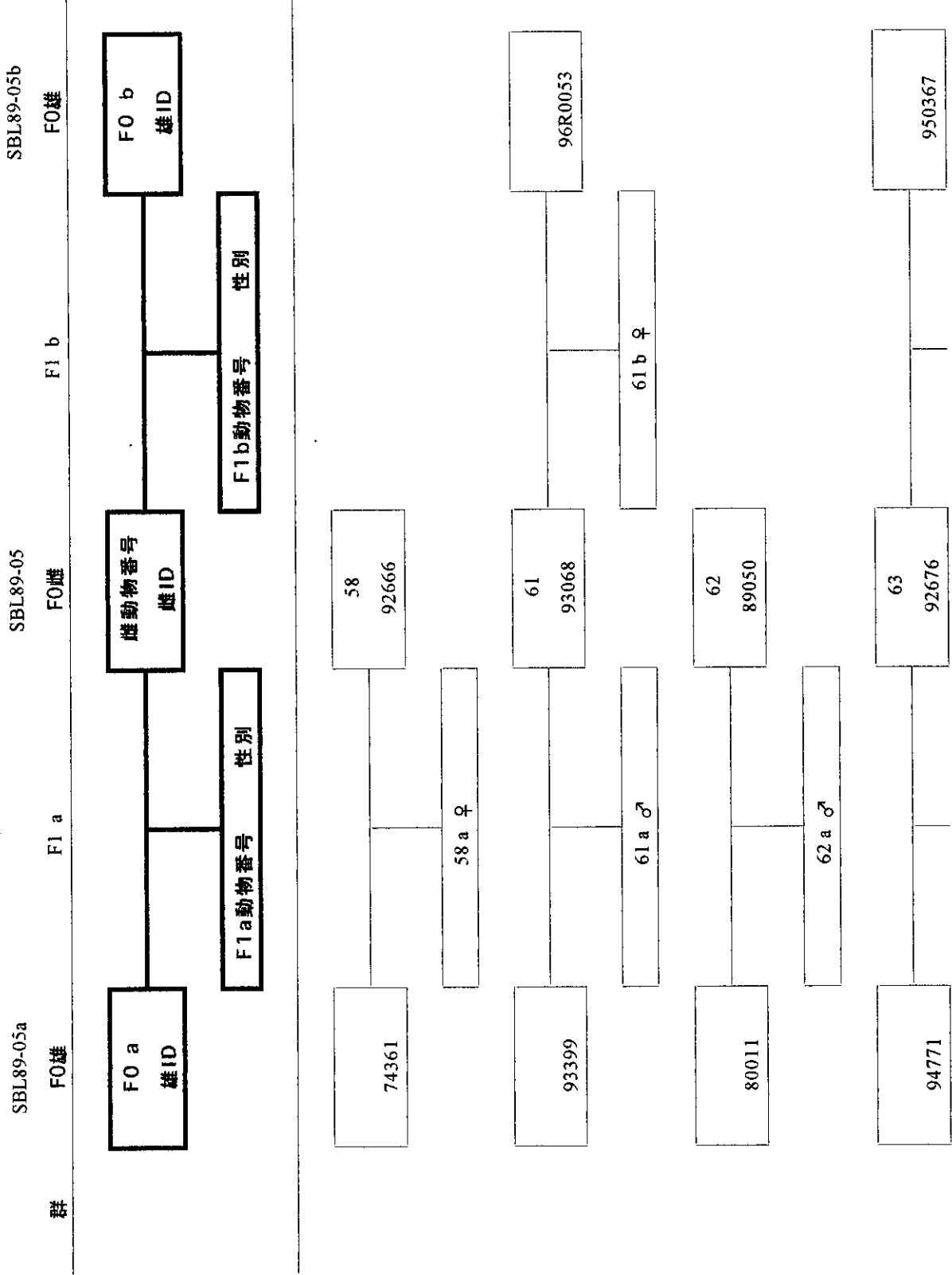


SBL89-05 血統一覽表

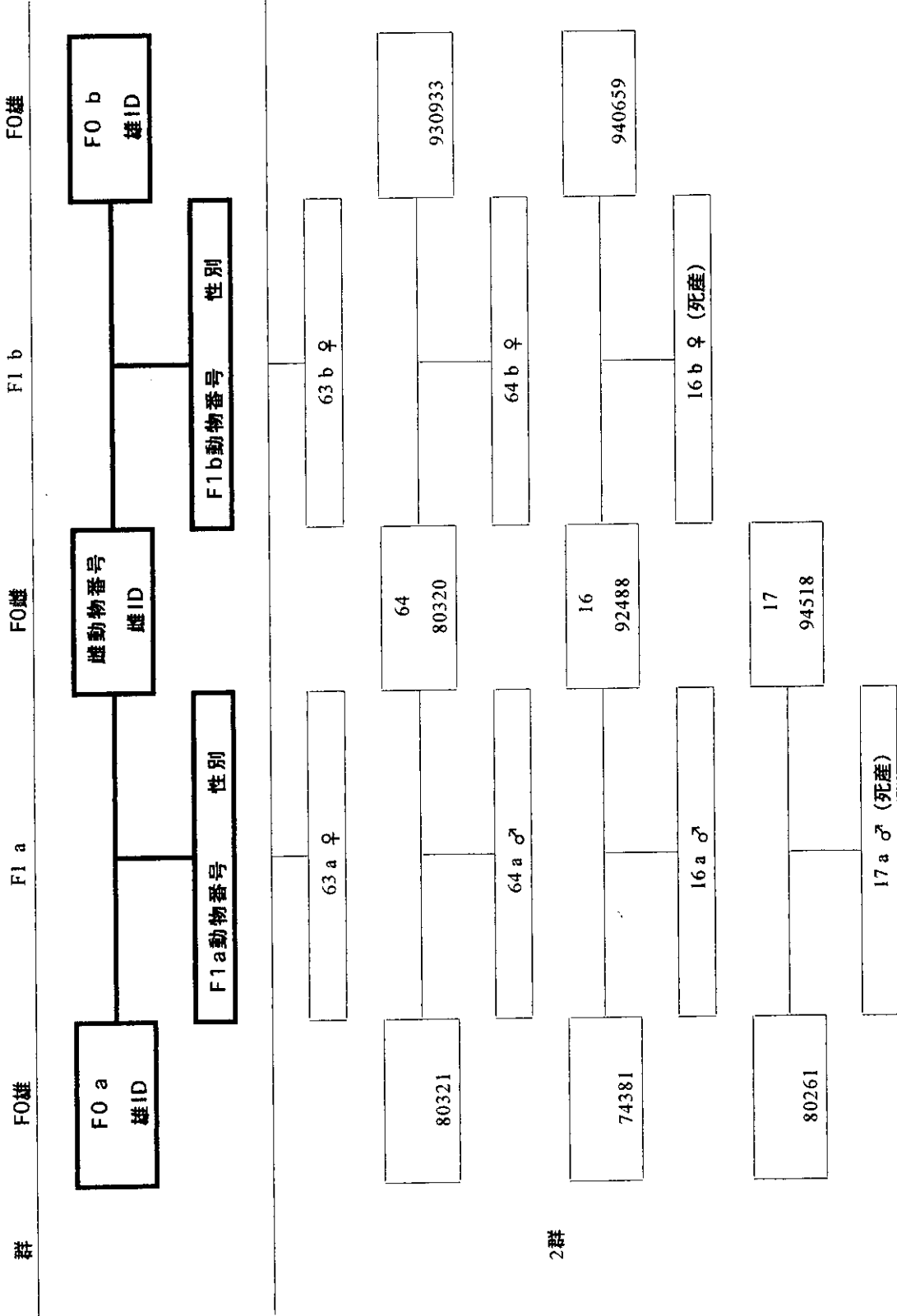


SBL89-05 血統一覽表

SBL89-05b

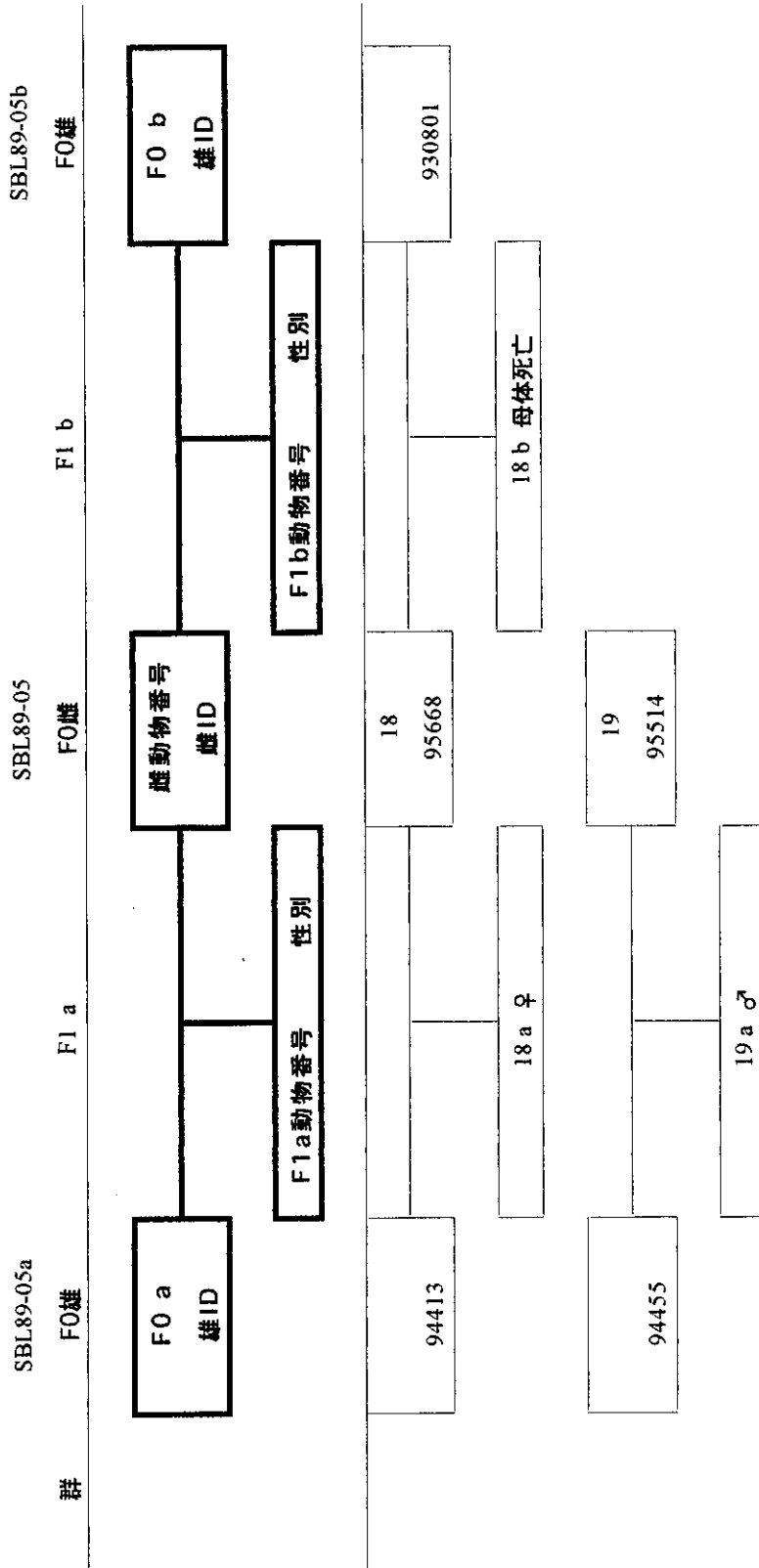
SBL89-05

SBL89-05a

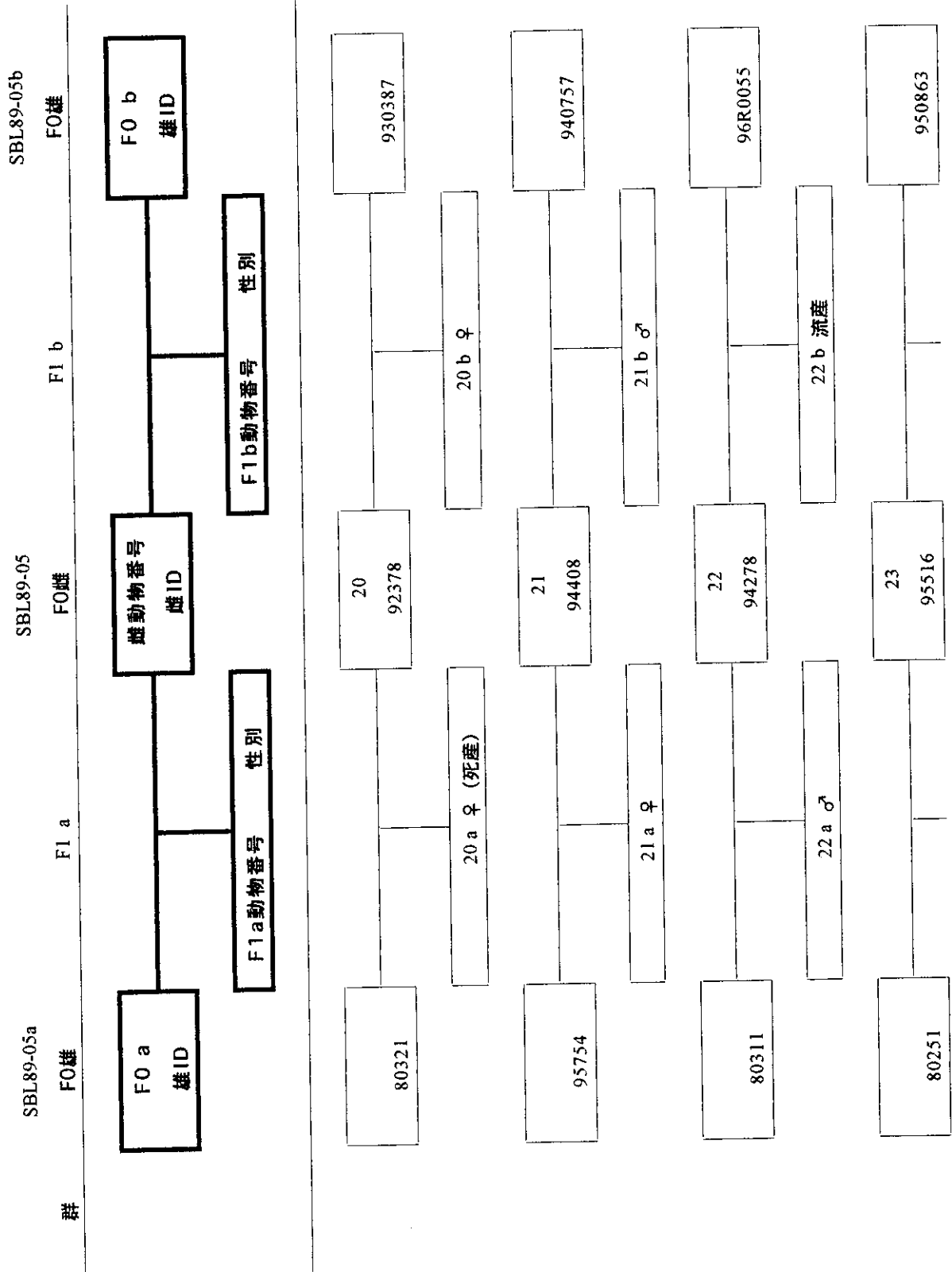


2群

SBL89-05 血統一覽表



SBL89-05 血統一覽表

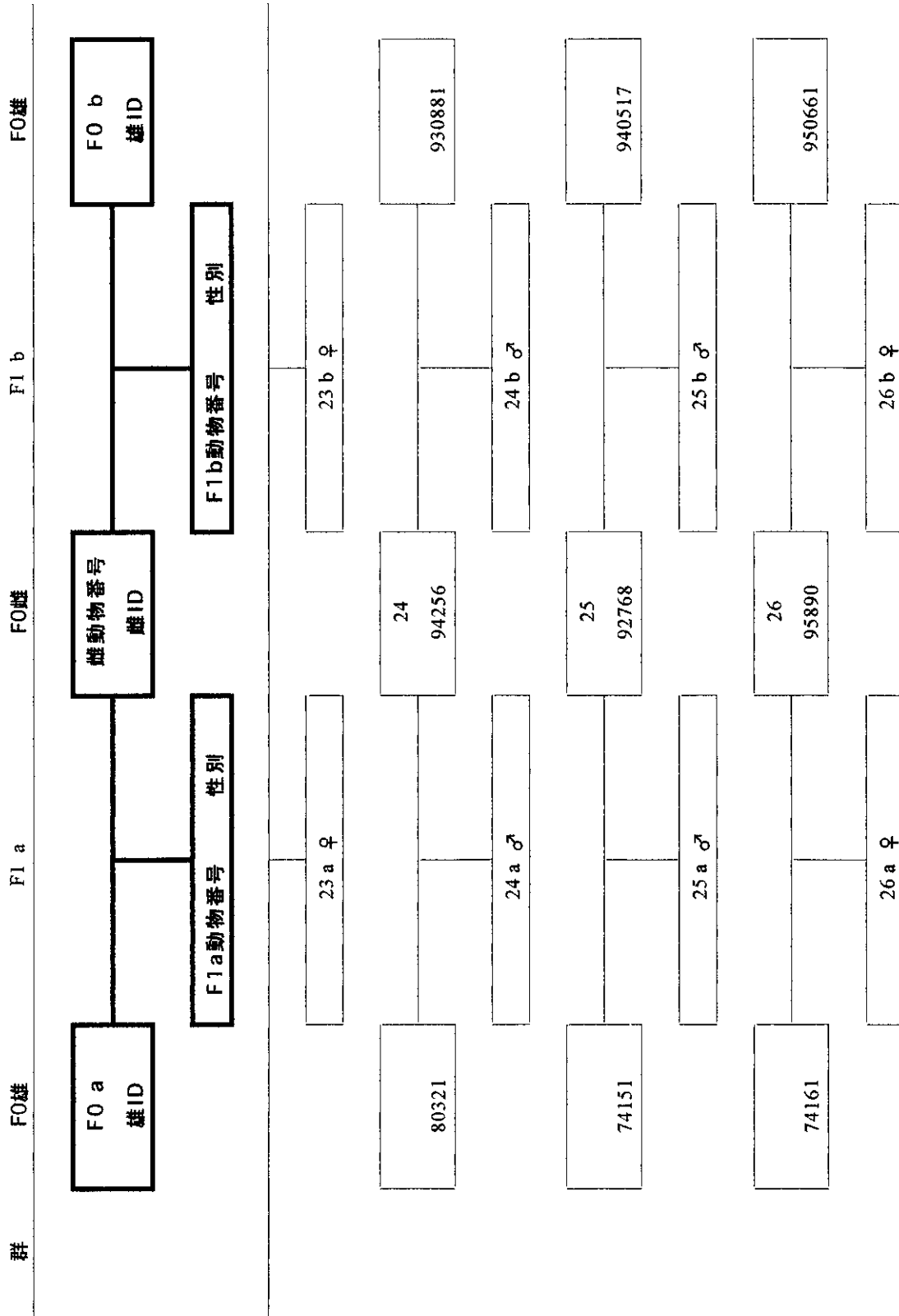


SBL89-05 血統一覽表

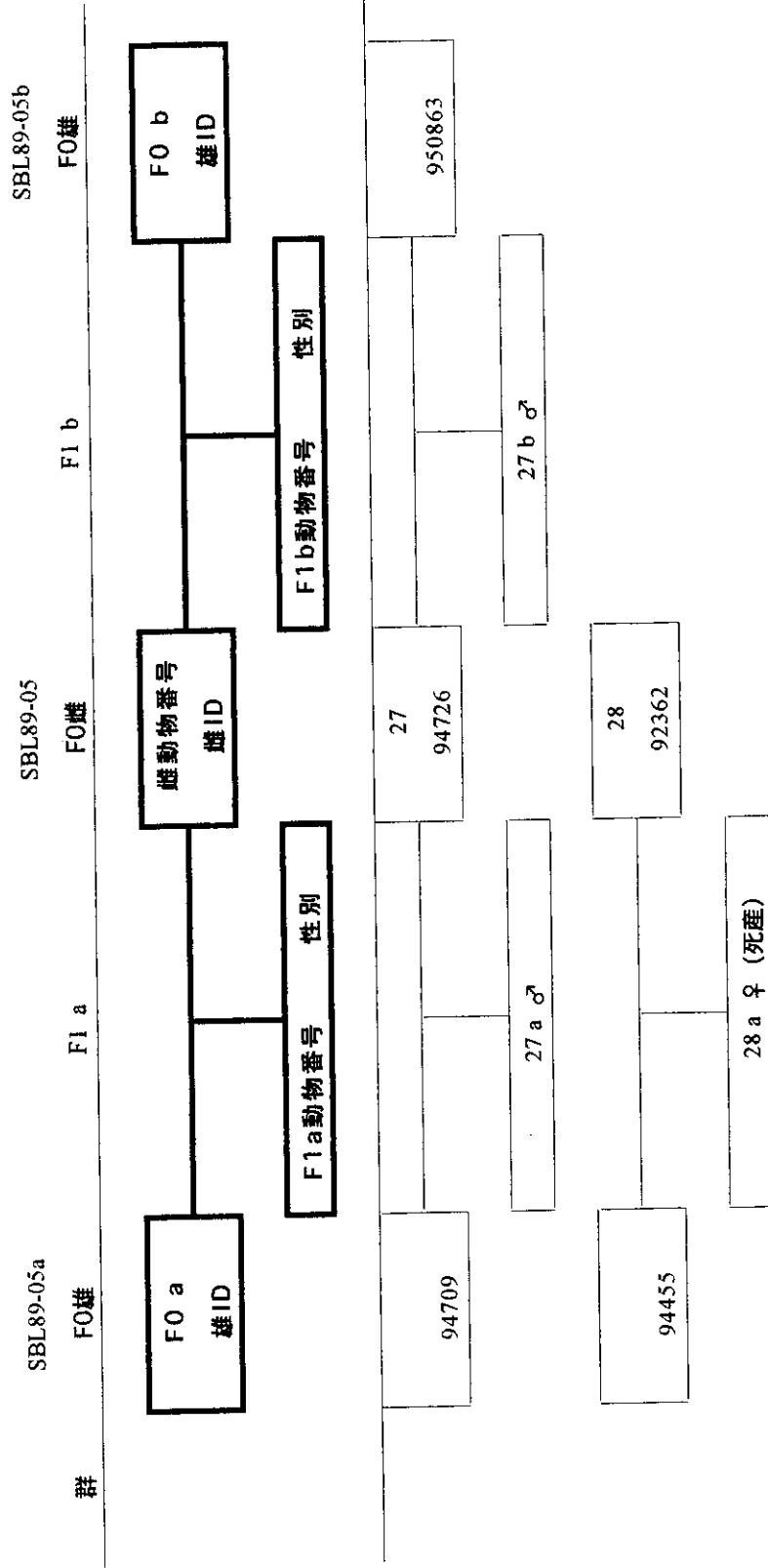
SBL89-05b

SBL89-05

SBL89-05a



SBL89-05 血統一覽表

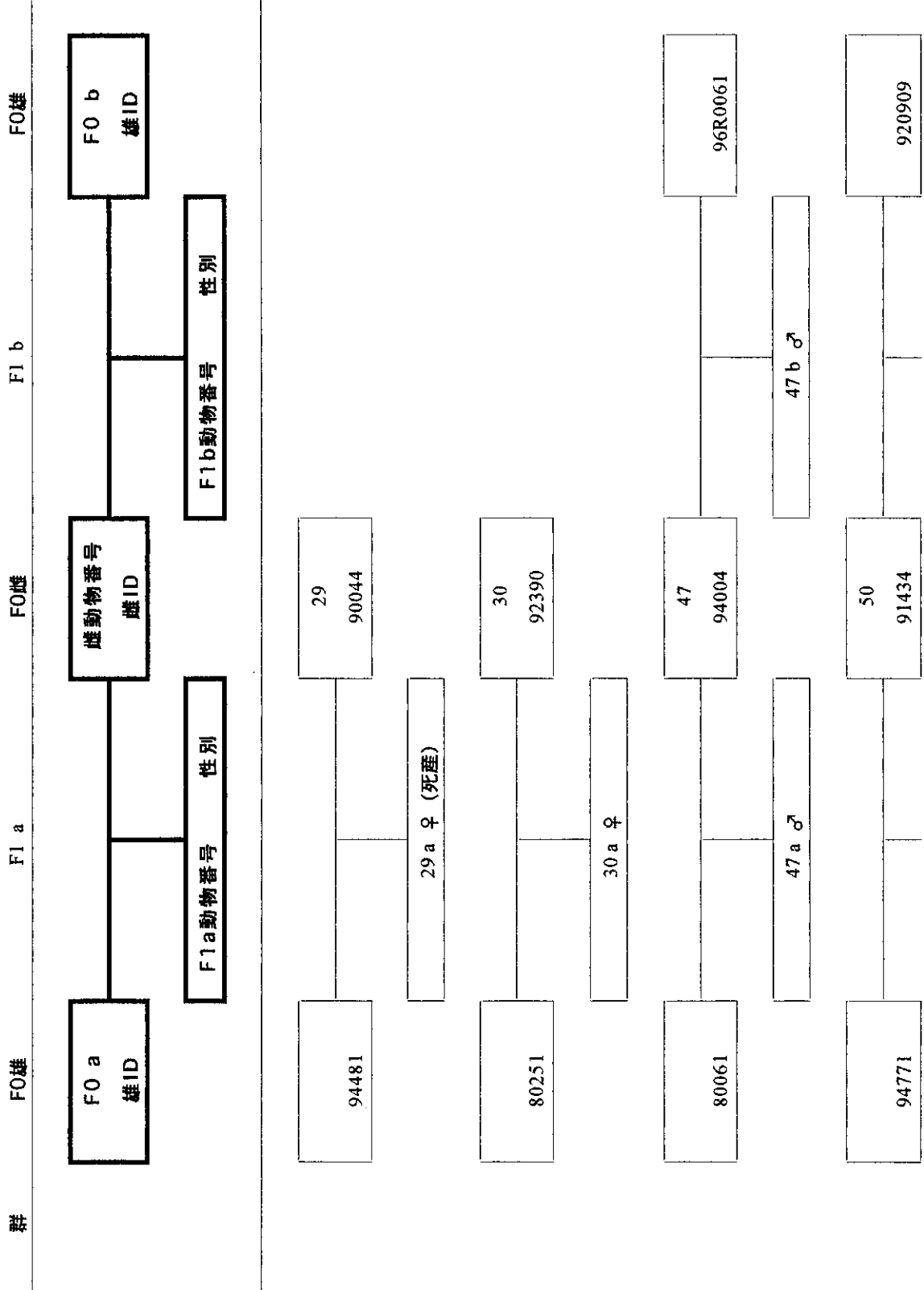


SBL89-05 血統一覽表

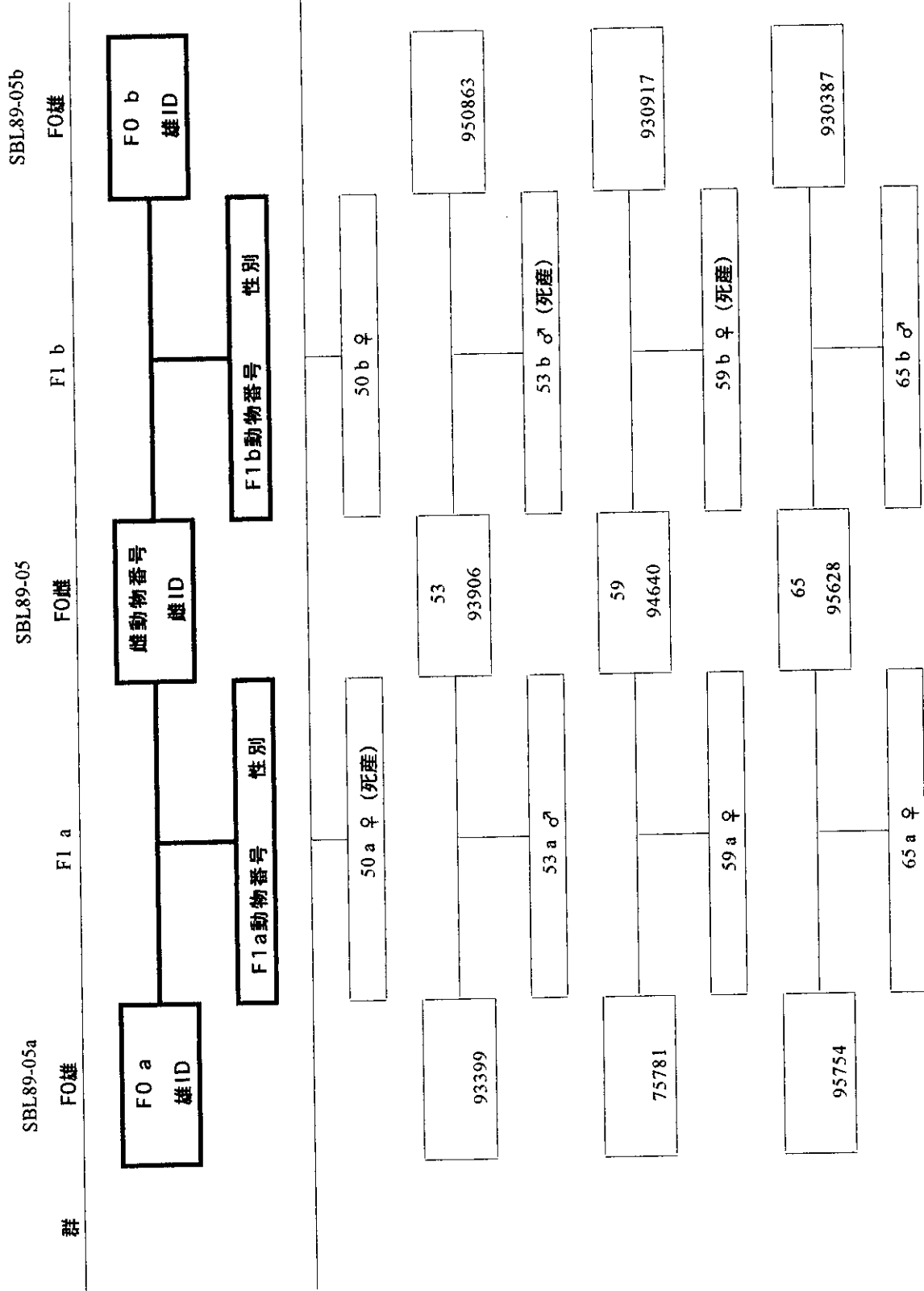
SBL89-05b

SBL89-05

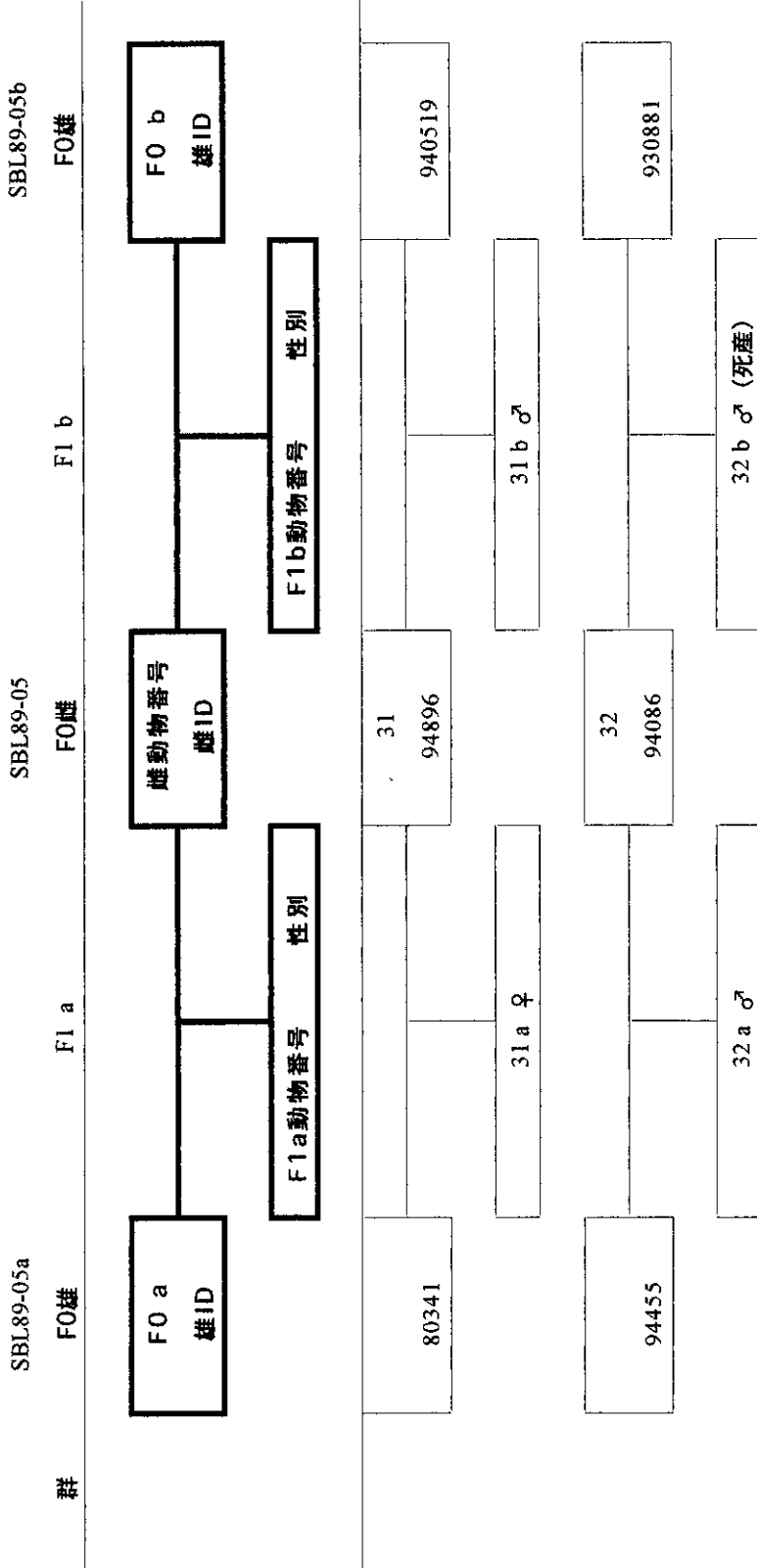
SBL89-05a



SBL89-05 血統一覽表



SBL89-05 血統一覽表

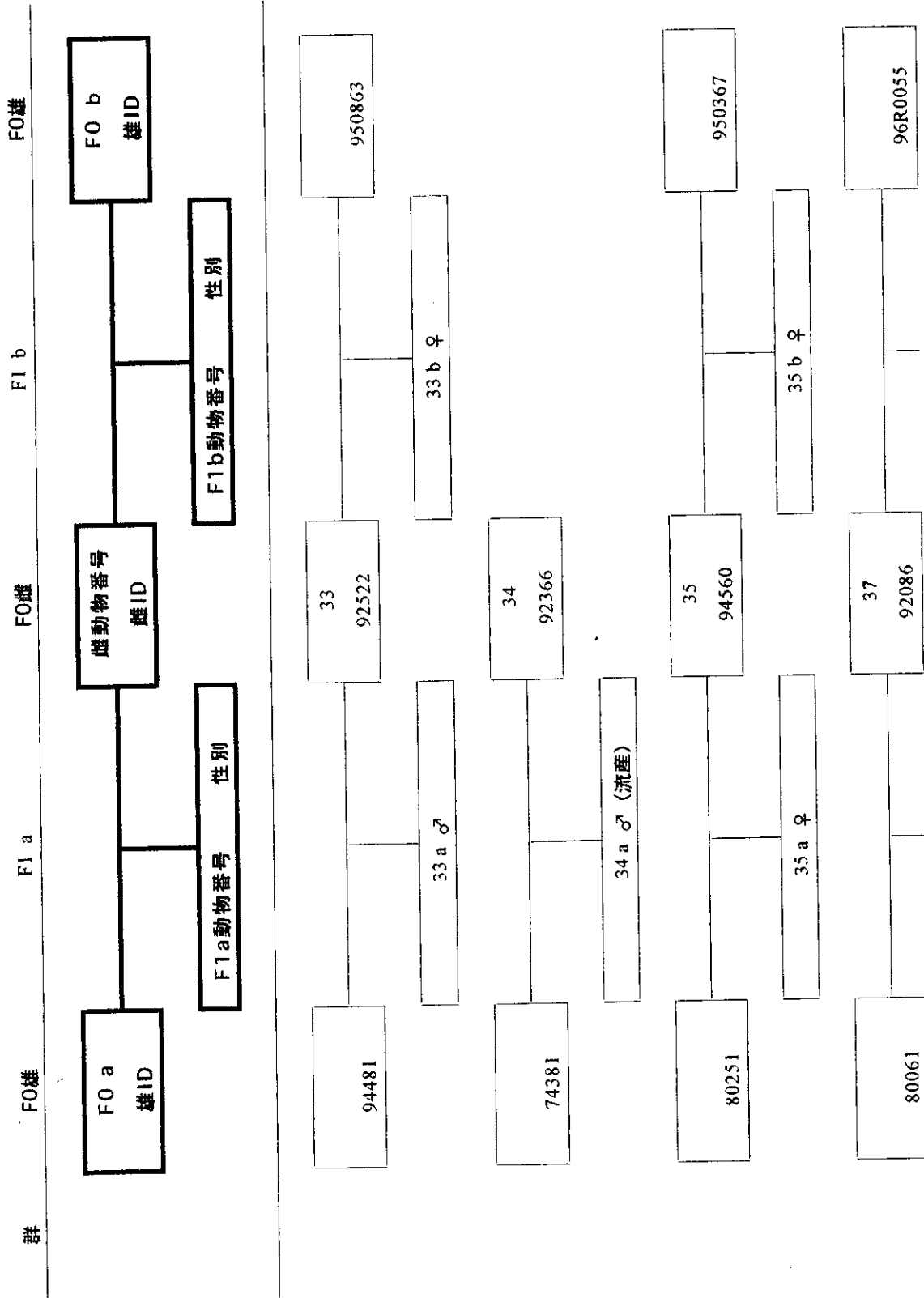


SBL89-05 血統一覽表

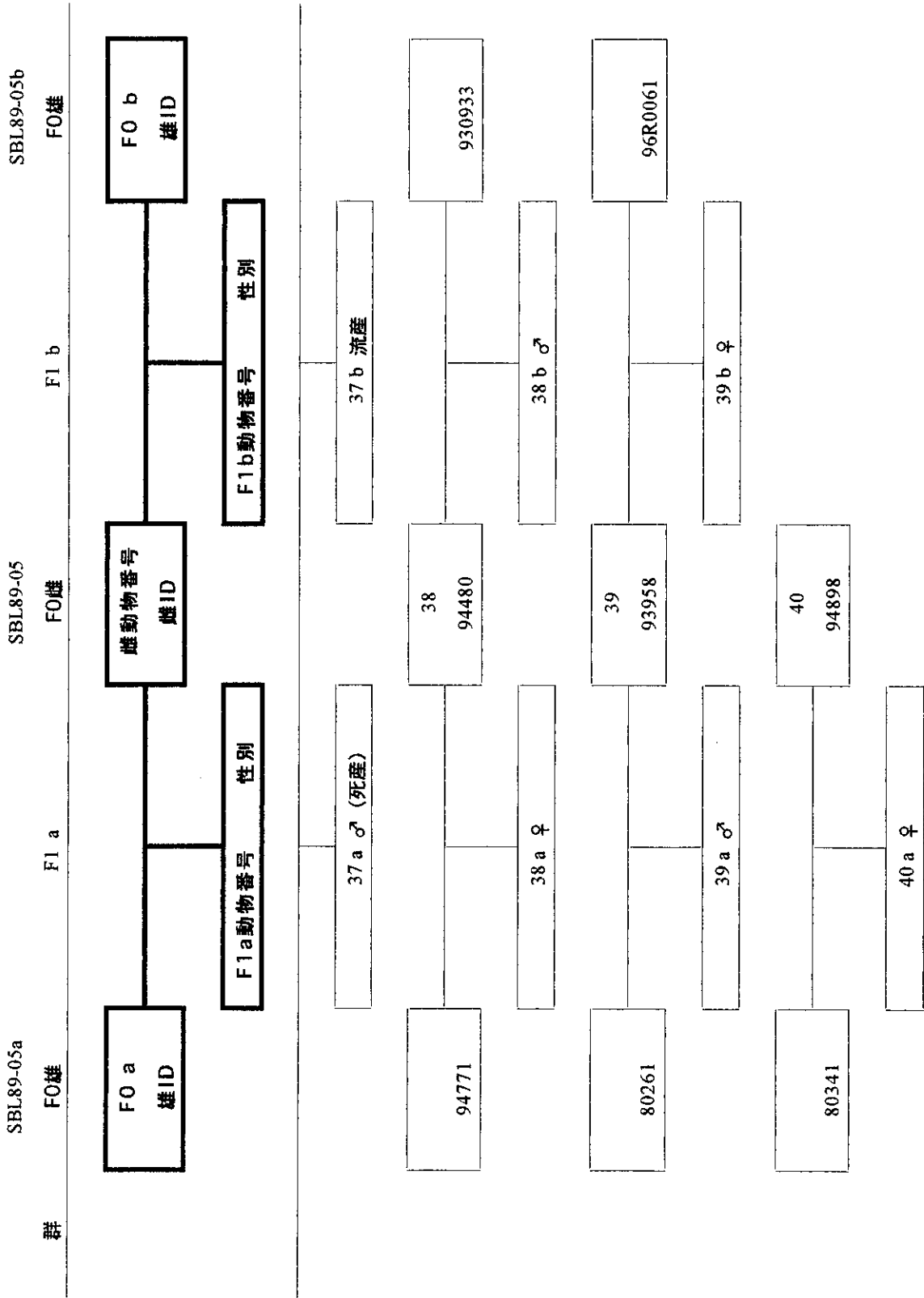
SBL89-05b

SBL89-05

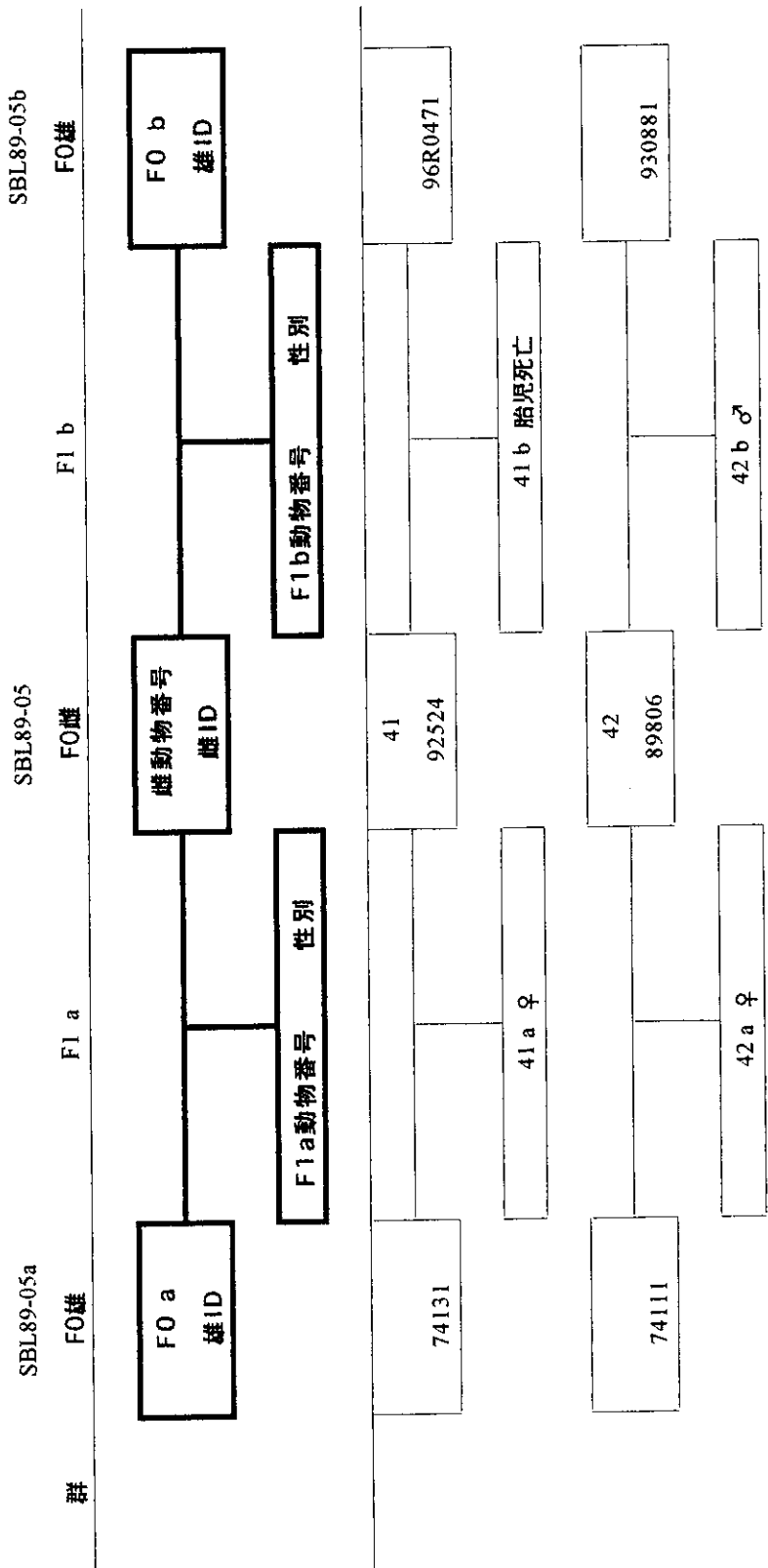
SBL89-05a



SBL89-05 血統一覽表



SBL89-05 血統一覽表

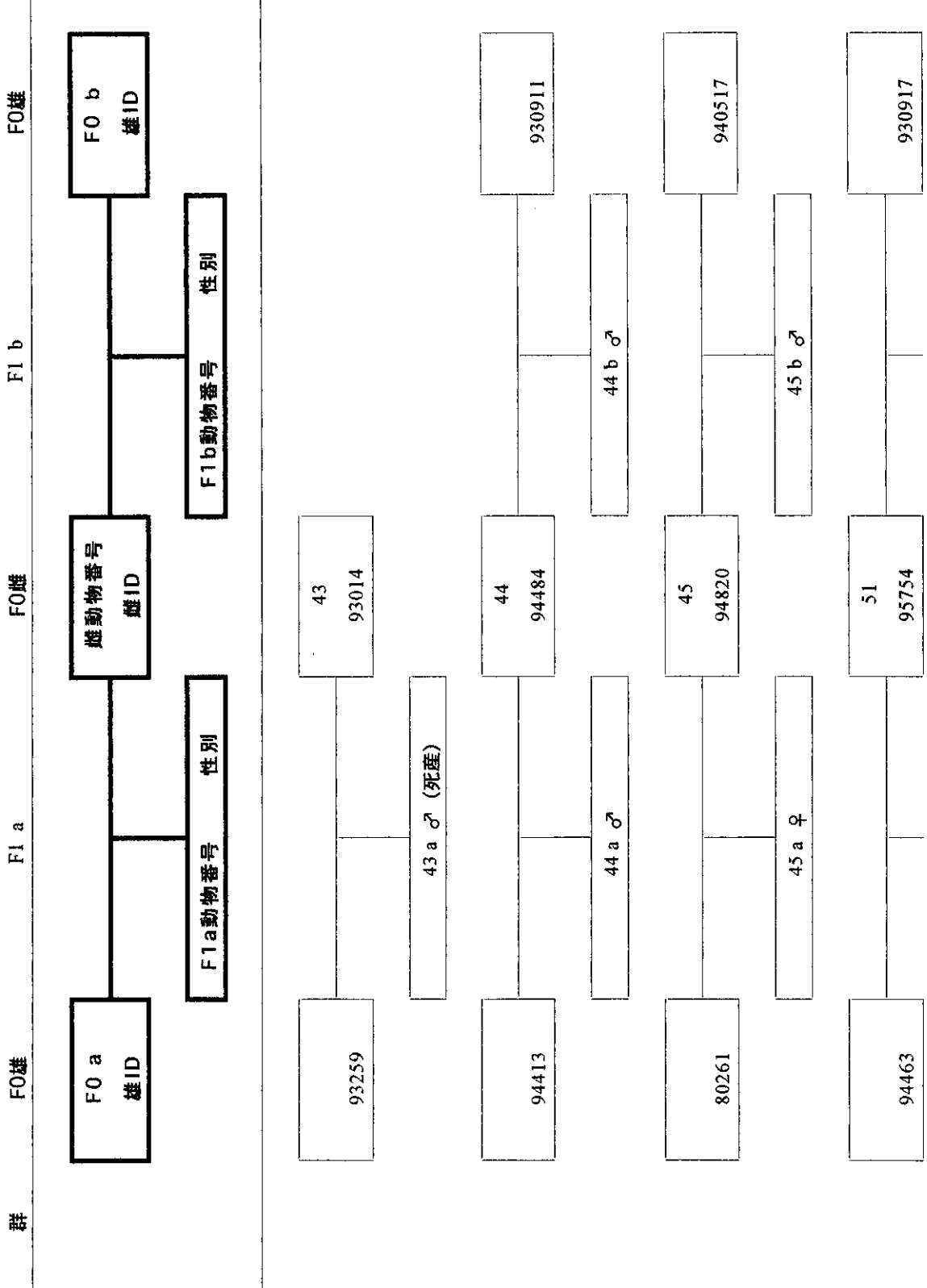


SBL89-05 血統一覽表

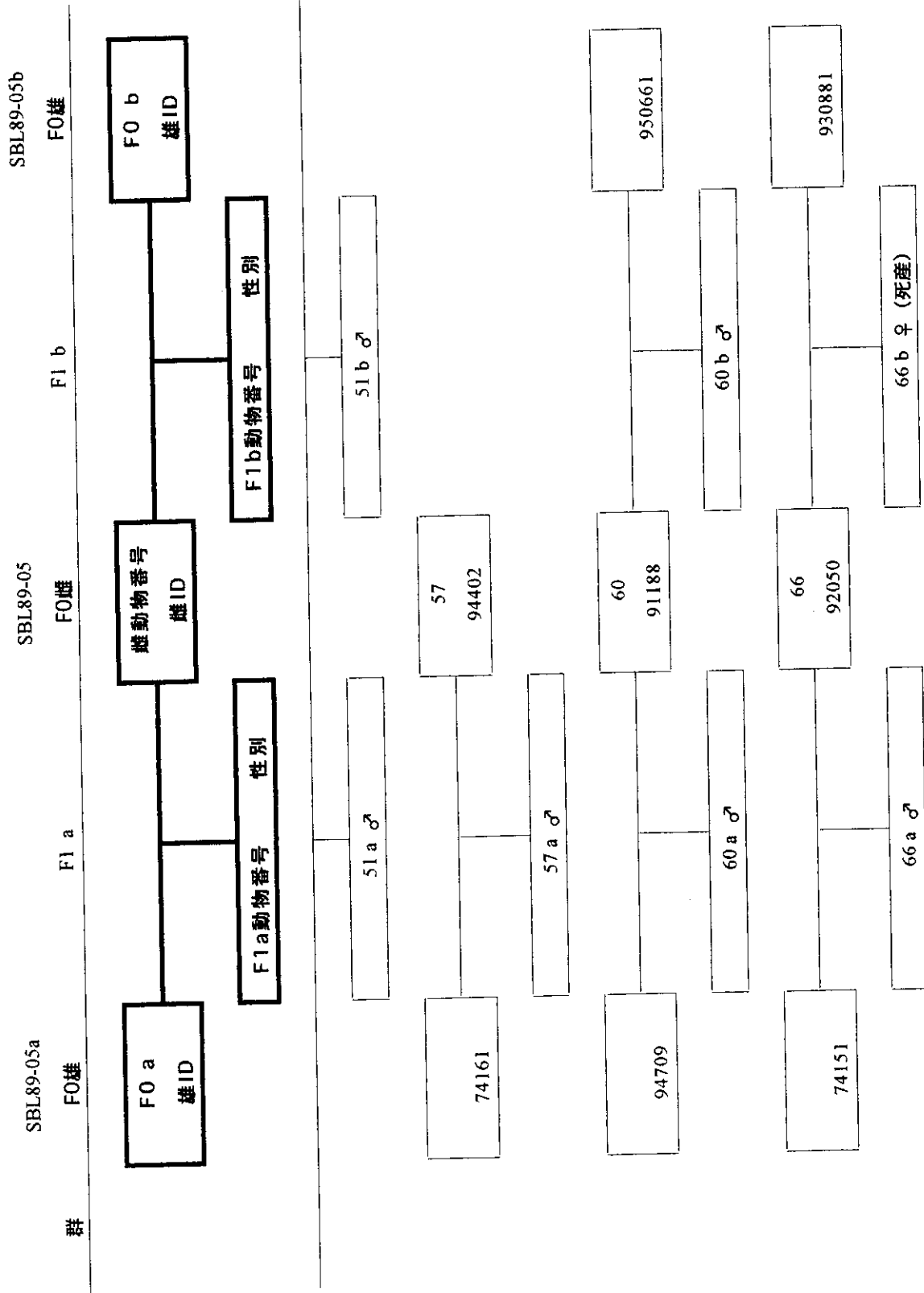
SBL89-05b

SBL89-05

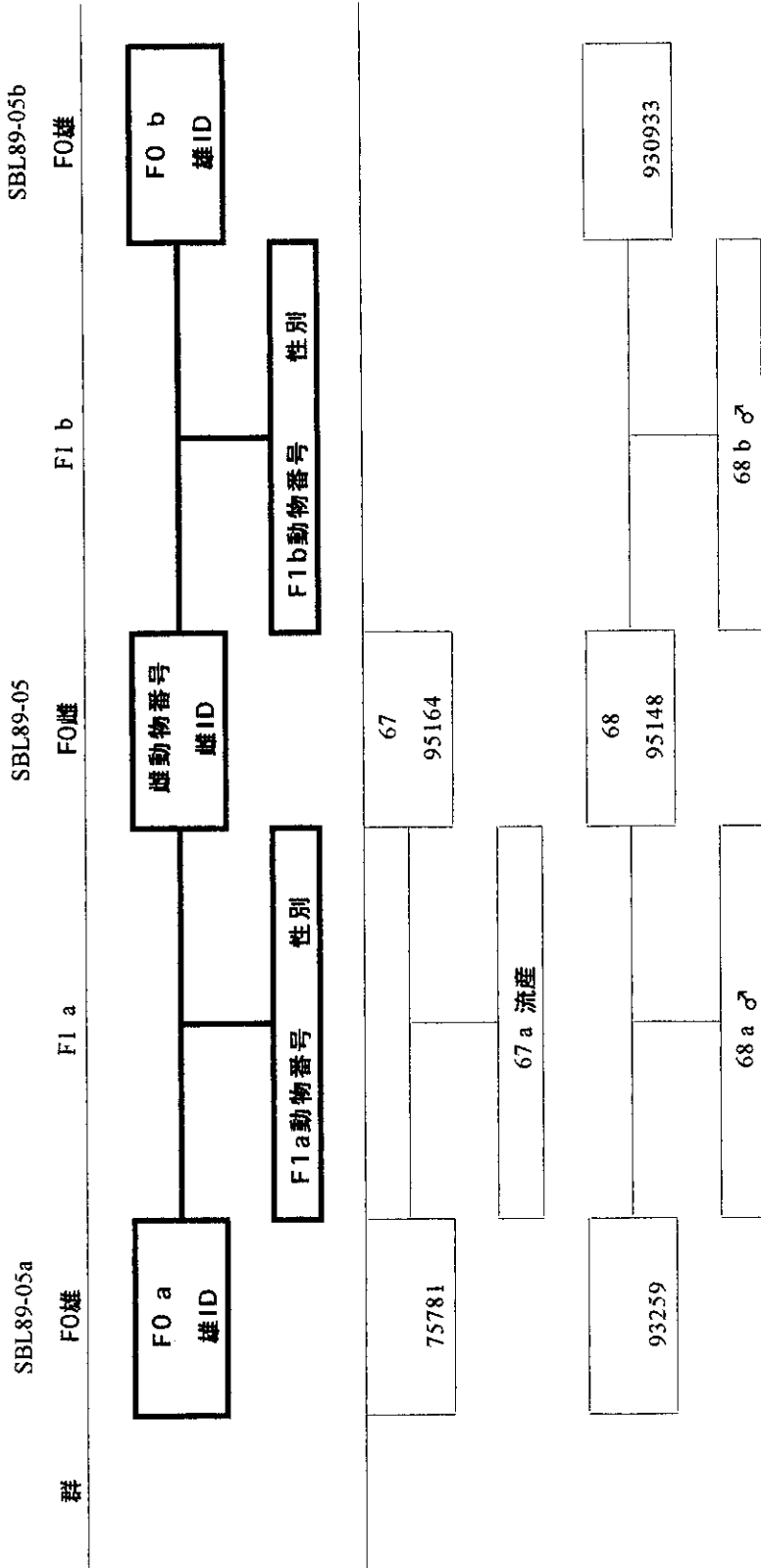
SBL89-05a



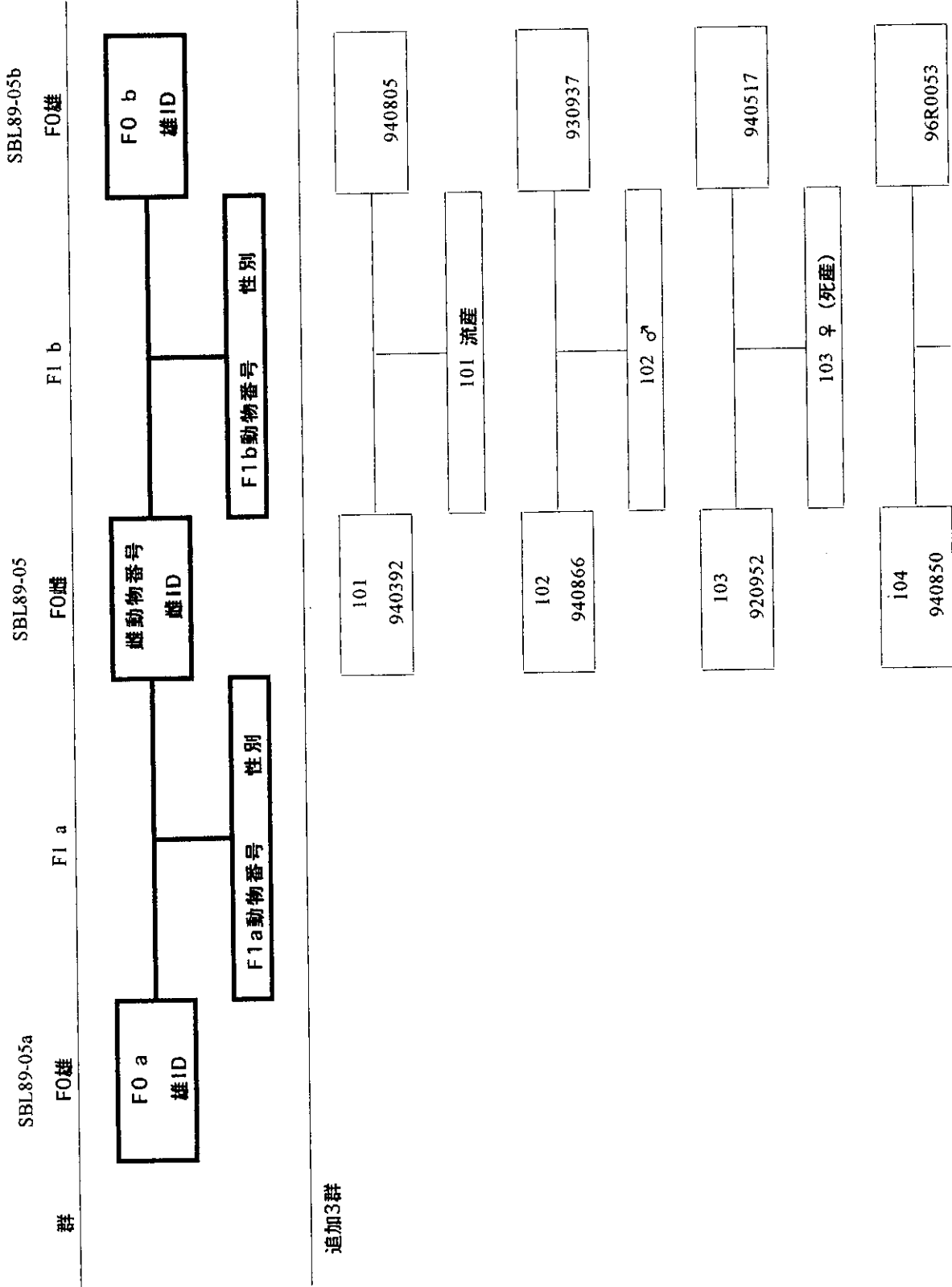
SBL89-05 血統一覽表



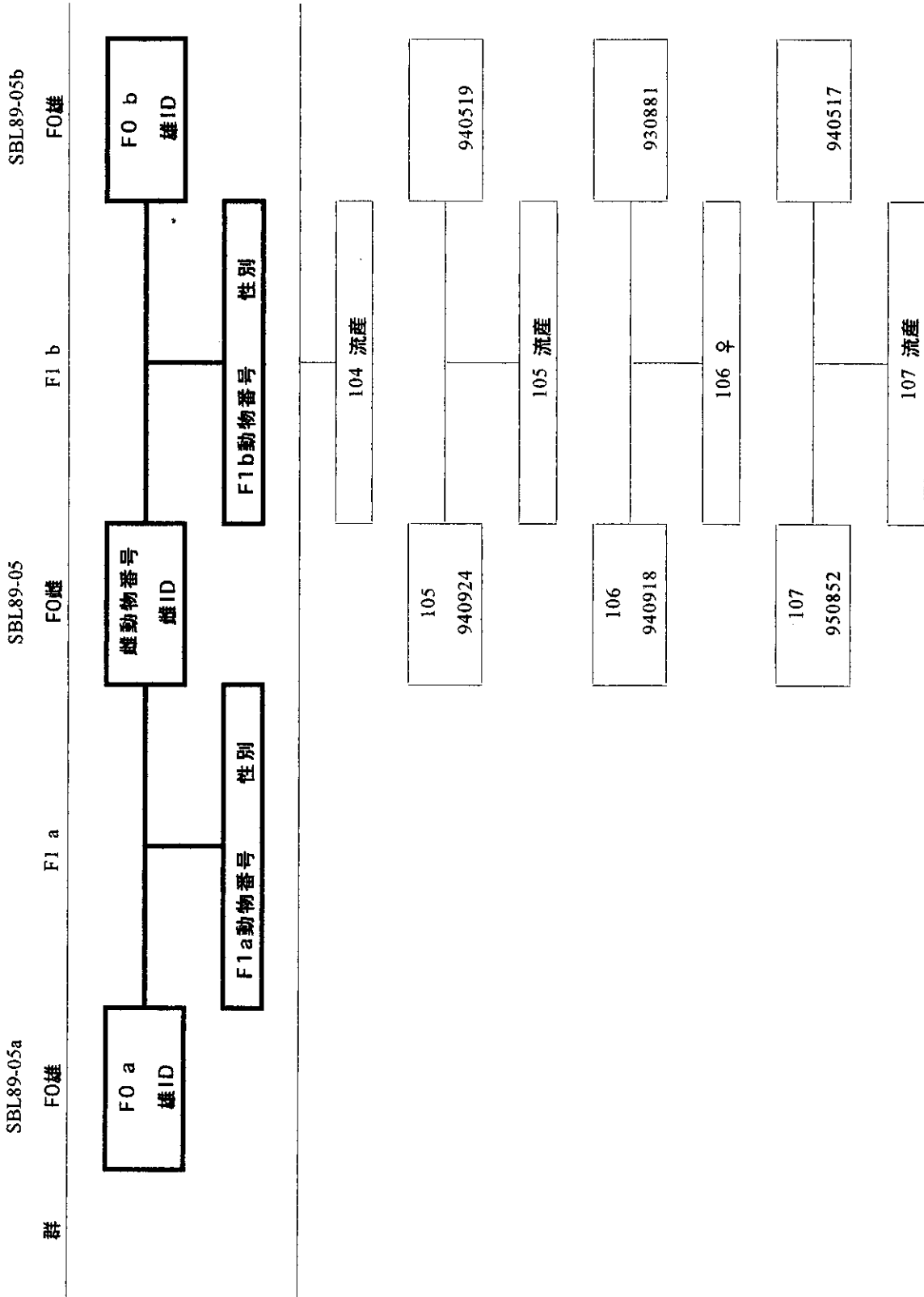
SBL89-05 血統一覽表



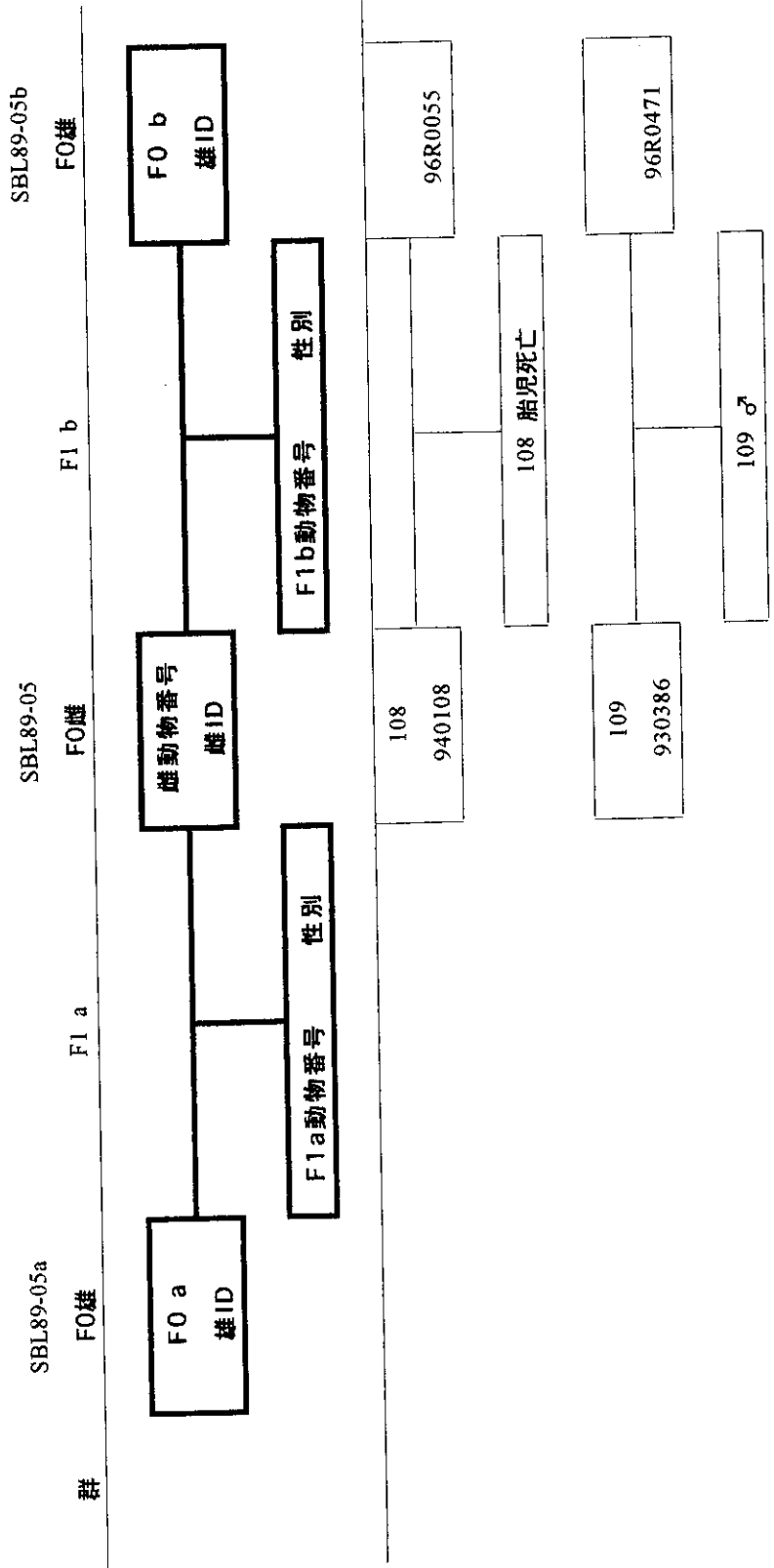
SBL89-05 血統一覽表



SBL89-05 血統一覽表



SBL89-05 血統一覽表



SBL89-05b
F0雄

SBL89-05
F0雌

SBL89-05a
F0雄

F1 b

F1 a

群

F0 b
雄ID

雄動物番号
雌ID

F0 a
雄ID

F1 b動物番号 性別

F1 a動物番号 性別

96R0055

108
940108

108 胎児死亡

96R0471

109
930386

109 ♂

平成15年度厚生労働科学研究費
分担研究報告書

ダイオキシン類の生体障害性の病理組織学的解析

分担研究者 福里 利夫 帝京大学医学部教授

久保田俊一郎 東京大学大学院 教授

研究協力者 是永 龍巳 日本食品衛生協会リサーチレジデント

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。ダイオキシン類の TDI が、 4pg/kg/day と設定された。TDI の妥当性を検討する目的でヒトに近縁のアカゲザルを用いて本研究を行なった。妊娠アカゲザル母体に 2,3,7, 8-TCDD($30, 300\text{ ng/kg}$)負荷をかけて、母獣(F0)および F1 への影響を検討した。F1 死亡例の病理組織学的解析では、2例において間質性腎炎の所見があり死因と考えた。その他死因に繋がる所見は得られなかった。ビリルビン値が上昇していた F1 を観察したところ、黄疸を認めたため、肝炎ウイルスの検査を行ったが陰性であった。そこで、TCDD による肝障害の可能性を考えて解析したところ、toxic な変化と考えられ、TCDD による影響が第1に考えられた。また、F1 の肝臓に altered cell foci (腫瘍)が見られたため、TCDD による発癌性との関連で解析中である。F0 および F1 の剖検標本を用いて、免疫染色で TCDD の受容体である AhR の発現レベルを解析したところ、TCDD 投与サル肝臓で、非投与群と比較してより強い発現が見られた。F0 サルの剖検 (計10頭) を行い、TCDD の長期間 (3年~) 投与による影響を解析する実験を行った。 30ng/kg , 300ng/kg 群の両方において、肝臓、胆管に増殖性病変および肝臓に循環障害が見られた。マクロレベルでは、TCDD 30ng/kg と比較して、 300ng/kg の影響が強く、現行の TDI は概ね妥当と考えられるが、病理組織学的解析の結果からは、 30ng/kg の影響も大きいと考えられた。TDI の妥当性は、今後の解析結果も含めて総合的な判断が必要と考えられる。

A. 研究目的

ダイオキシン類の組織障害性を主として病理組織学的に調べる。妊娠アカゲザルに TCDD を皮下投与した時の F0 および雌雄出生児 (F1) への影響を調べる。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研究目的である。

B. 研究方法

1. ダイオキシンの調整および投与

TCDD 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, 30ng/kg, 300ng/kg 体重で、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) を TCDD 投与群と同様の方法で背部皮下に投与した。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、約 20 匹/群, 計 約 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。F1a および F1b を得た (詳細は、アカゲザルの交配、分娩、生存状況表、血統一覧表を参照)。

3. 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、器官および組織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。HE 染色標本を作製し、光学顕微鏡的解析を行った。詳細な解析は、電子顕微鏡を用いて行った。

(倫理面への配慮)

サルを麻酔下で、放血安楽死させた。実験関係者に TCDD の影響が及ばないように十分な注意をはらった。

C. 研究結果

1. F1a では、流産、死産、生後死亡が、対照群、30ng/kg 投与群に比較して、300ng/kg 群で多発した (詳細は、アカゲザルの交配、分娩、生存状況表、血統一覧表を参照)。しかし、F1b では、F1a で見られた顕著な差は見られなかった。

2. F1 死亡例の解析