

剖検日リスト (SBL89-05, SBL89-59, SBL89-05-02)

2005年2月2日

剖検日	動物番号	F0 or F1	用量 (ng/kg)	性別	試験番号	備考 (死亡or切迫)
2004.1.2	31b	F1	300	♂	SBL89-05	死亡
2004.1.5	61a	F1	0	♂	SBL89-05	死亡
2004.1.7	24b	F1	30	♂	SBL89-05	死亡
2004.1.10	6	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.1.10	19	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.1.10	34	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.1.10	40	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.1.11	32	F0	300	♀	SBL89-05	切迫
2004.1.15	3b	F1	0	♀	SBL89-05	死亡
2004.1.17	65b	F1	30	♂	SBL89-05	死亡
2004.1.23	103	F0	300	♀	SBL89-05	切迫
2004.1.24	23b	F1	30	♀	SBL89-05	切迫
2004.2.2	4	F0	3	♀	SBL89-05-02	死亡
2004.2.3	7	F0	300	♀	SBL89-05-02	切迫
2004.2.22	21b	F1	30	♂	SBL89-05	死亡
2004.2.25	12	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.2.25	15	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.2.25	28	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.2.25	29	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.2.25	30	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.2.25	57	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.3.3	38b	F1	300	♂	SBL89-05	切迫
2004.3.17	27b	F1	30	♂	SBL89-05	死亡
2004.5.31	10	流出胎児	300	♂	SBL89-05-02	流産
2004.8.4	23a	F1	30	♀	SBL89-05	死亡
2004.9.6	9	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.9.6	46	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.9.6	61	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.9.6	63	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.9.6	25	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.9.6	26	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.9.6	27	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.9.6	47	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.9.6	39	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.9.6	42	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.9.6	44	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.9.6	45	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.22	2	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.10.22	3	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.10.22	4	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.10.22	21	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.10.22	23	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.10.22	24	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.10.22	31	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.22	33	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.22	35	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.25	101	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.25	102	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.25	104	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.25	105	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.25	106	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.25	107	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.25	108	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.25	109	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.11.1	5	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.11.1	7	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.11.1	62	F0	0	♀	SBL89-05	

2004.11.1	49'	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.11.2	64	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.11.2	20	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.11.2	50	F0	50	♀	SBL89-05	
2004.11.2	65	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.11.2	51	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.11.2	68	F0	300	♀	SBL89-05	

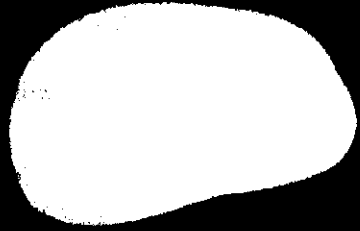
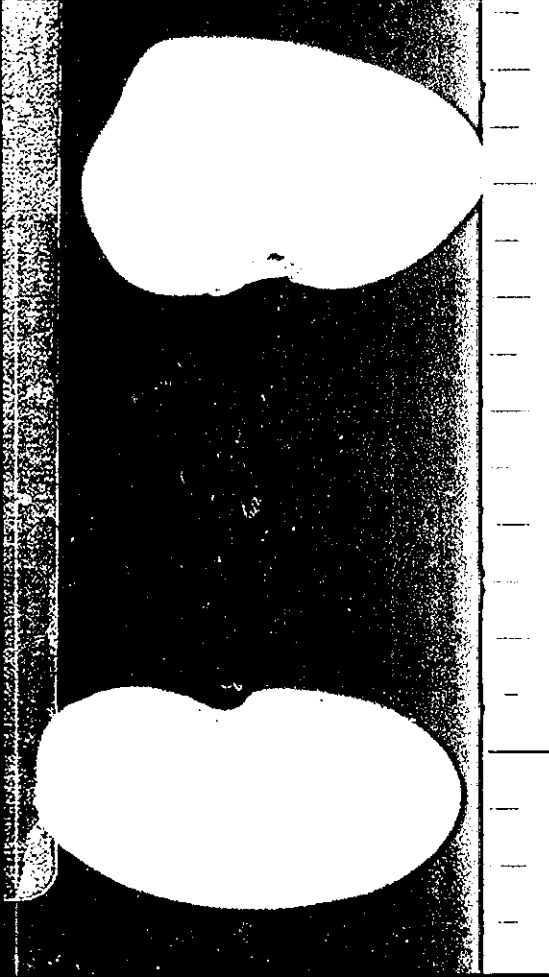
2004.11.8	1	F0	0	♀	SBL89-59	
2004.11.8	2	F0	0	♀	SBL89-59	
2004.11.8	3	F0	30	♀	SBL89-59	
2004.11.8	4	F0	30	♀	SBL89-59	
2004.11.8	5	F0	300	♀	SBL89-59	
2004.11.8	6	F0	300	♀	SBL89-59	
2004.11.9	51b	F1	300	♂	SBL89-05	死亡
2004.11.22	2b	F1	0	♀	SBL89-05	
2004.11.22	4b	F1	0	♂	SBL89-05	
2004.11.22	11b	F1	0	♂	SBL89-05	
2004.11.22	20b	F1	30	♀	SBL89-05	
2004.11.22	25b	F1	30	♂	SBL89-05	
2004.11.22	47b	F1	30	♂	SBL89-05	
2004.11.22	42b	F1	300	♂	SBL89-05	
2004.11.22	44b	F1	300	♂	SBL89-05	
2004.11.22	45b	F1	300	♂	SBL89-05	
2004.12.20	61b	F1	0	♀	SBL89-05	
2004.12.20	63b	F1	0	♀	SBL89-05	
2004.12.20	64b	F1	0	♀	SBL89-05	
2004.12.20	16	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.12.20	22	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.12.20	53	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.12.20	37	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.12.20	41	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.12.20	60	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.12.20	66	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.12.24	9b	F1	0	♀	SBL89-05	
2004.12.24	46b	F1	0	♀	SBL89-05	
2004.12.24	26b	F1	30	♀	SBL89-05	
2004.12.24	50b	F1	30	♀	SBL89-05	
2004.12.24	33b	F1	300	♀	SBL89-05	
2004.12.24	35b	F1	300	♀	SBL89-05	
2004.12.24	39b	F1	300	♀	SBL89-05	
2004.12.24	68b	F1	300	♂	SBL89-05	
2004.12.24	106	F1	300	♀	SBL89-05	
2004.12.24	109	F1	300	♂	SBL89-05	
2005.1.21	38	F0	300	♀	SBL89-05	
2005.1.21	1	F0	0	♀	SBL89-05-02	
2005.1.21	3	F0	3	♀	SBL89-05-02	
2005.1.21	5	F0	3	♀	SBL89-05-02	
2005.1.21	9	F0	3	♀	SBL89-05-02	
2005.1.21	6	F0	300	♀	SBL89-05-02	
2005.1.21	8	F0	300	♀	SBL89-05-02	
2005.1.21	10	F0	300	♀	SBL89-05-02	
2005.1.21	1	F1	0	♀	SBL89-05-02	
2005.1.21	3	F1	3	♂	SBL89-05-02	
2005.1.21	5	F1	3	♂	SBL89-05-02	
2005.1.21	9	F1	3	♀	SBL89-05-02	
2005.1.21	8	F1	300	♂	SBL89-05-02	

TCDDにより惹起された腎臓病変

まとめ

- TCDD非投与群及び30ng/kg投与群から生まれたF1（各々6頭、3頭）で1頭（軽微）を除いて腎臓病変は見られなかった。
- 300ng/kg投与群9頭中5頭でのみ特異な腎線維化が認められた。
- 本病変は間質性腎炎とは異なり、炎症細胞浸潤は軽度で、尿管周囲、糸球体周囲、および血管周囲の間質に強い線維化が認められた。腎盂・腎杯周囲の強い線維化も伴い、腎乳頭萎縮も認められた。

F1b-44



腎病変と腎機能障害

TCDD	腎病変	頭数	腎機能 検討頭数	BUN mg/dl	Creatinine mg/dl
0 ng/kg	—	6	5	29.35 ±7.39	0.72 ±0.17
30 ng/kg	—	3	2	37.17	0.97
300 ng/kg	—	4	3	15.43 ±5.41	0.70 ±0.25
300 ng/kg	+	5	3	55.27 ±38.94	1.50 ±0.75

腎病変と歯病変の関連

TCDD	検索例	PND	腎病変	歯病変陽性例
0 ng/kg	15a	723D	N	N
	58a	94D	N	N
30 ng/kg	16a	1044D	N	N
	26a	806D	N	N
300 ng/kg	40a	26D	P	P
	57a	1D	P	P
	102a	362D	N	N

血中2,3,7,8-TCDD濃度

測定分析項目		試料名	血 F0-16a 母30	血 F0-18a 母30	血 F0-19a 母30	検出下限 (湿重として)
		試料量	3.07g	3.02g	3.04g	
2,3,7,8-TCDD	湿重あたり	pg/g	0.11	0.02	N.D	0.01

測定分析項目		試料名	血 F0-31a 母300	血 F0-32a 母300	血 F0-33a 母300	検出下限 (湿重として)
		試料量	3.07g	3.03g	3.08g	
2,3,7,8-TCDD	湿重あたり	pg/g	0.03	0.23	0.05	0.01

測定分析項目		試料名	血 F0-34 母300	血 F0-40 母300	血 F0-6 母0	検出下限 (湿重として)
		試料量	3.13g	3.15g	3.04g	
2,3,7,8-TCDD	湿重あたり	pg/g	0.20	N.D	N.D	0.03

測定分析項目		試料名	血 F0-15 母0	血 F1-39b 仔300	血 F1-44b 仔300	検出下限 (湿重として)
		試料量	3.1g	3.10g	3.04g	
2,3,7,8-TCDD	湿重あたり	pg/g	N.D	0.04	0.1	0.03

測定分析項目		試料名	血 F1-26b 仔30	血 F1-50b 仔30	血 F1-9b 仔0	検出下限 (湿重として)
		試料量	3.10g	3.17g	3.11g	
2,3,7,8-TCDD	湿重あたり	pg/g	N.D	0.07	N.D	0.03

Fla 形態分化検査記録(2005年1月12日)

control

AnimalNo.	Sex	頭腎長 (c.m)	体重 (Kg)	肛門、生殖器間距離 (mm)		精巢降下(精嚢内に精巢)	備考
4	♂	43.0	3.46	精巢の大きさ	右 8.8×13.9 左 7.4×12.1	×	(生後) 1695
				陰莖長	24.4		
13	♂	46.5	5.24	精巢の大きさ	右 18.4×30.5 左 19.5×30.6	○	1697
				陰莖長	34.5		
62	♂	43.0	3.79	精巢の大きさ	右 12.3×20.2 左 11.4×20.6	△	1651
				陰莖長	25.6		
64	♂	46.5	4.86	精巢の大きさ	右 18.8×25.8 左 18.1×27.8	○	1655
				陰莖長	31.0		

30ng/kg

AnimalNo.	Sex	頭腎長 (c.m)	体重 (Kg)	肛門、生殖器間距離 (mm)		精巢降下(精嚢内に精巢)	備考
19	♂	43.5	4.09	精巢の大きさ	右 12.5×19.9 左 13.7×23.6	○	1705
				陰莖長	29.3		
22	♂	43.0	3.91	精巢の大きさ	右 10.1×16.1 左 9.5×14.9	×	1688
				陰莖長	23.2		
25	♂	46.0	4.84	精巢の大きさ	右 20.3×31.0 左 18.4×27.4	○	1693
				陰莖長	34.0		
27	♂	46.0	4.68	精巢の大きさ	右 26.1×37.6 左 26.3×39.0	○	1670
				陰莖長	38.9		
47	♂	43.0	4.14	精巢の大きさ	右 16.8×27.0 左 14.7×23.1	○	1677
				陰莖長	36.4		
53	♂	42.5	4.05	精巢の大きさ	右 8.8×14.6 左 8.4×15.1	×	1669
				陰莖長	17.9		

300ng/kg

AnimalNo.	Sex	頭腎長 (cm)	体重 (Kg)	肛門、生殖器間距離 (mm)		精巢降下(精囊内に精巢)	備考
33	♂	42.5	3.89	精巢の大きさ	右 9.3×17.5 左 10.3×20.9	○	精巢小さい 陰莖短い
				陰莖長	17.8		
39	♂	45.0	4.78	精巢の大きさ	右 25.4×41.8 左 27.3×39.6	○	1681
				陰莖長	41.8		
44	♂	45.5	4.39	精巢の大きさ	右 21.1×40.8 左 22.5×35.0	○	1686
				陰莖長	31.3		
60	♂	40.5	3.06	精巢の大きさ	右 11.8×18.4 左 10.3×18.0	○	精巢小さい 陰莖短い
				陰莖長	23.2		
66	♂	42.0	3.57	精巢の大きさ	右 9.0×16.7 左 8.9×17.6	×	1611
				陰莖長	29.6		

Fla 形態分化検査記録 (2005年1月12日)

control

脚注 △: 1月17日試料から転記

Animal No.	Sex	頭腎長 (cm)	体重 (Kg)	肛門、生殖器間距離 (mm)	月経発現: △	備考
1	♀	44.0	4.11	肛門から陰核までの距離 42.4 臍口までの距離 19.9	20050103	(生後) 1709
2	♀	43.0	3.81	肛門から陰核までの距離 39.0 臍口までの距離 16.5		1700
6	♀	41.5	4.39	肛門から陰核までの距離 40.8 臍口までの距離 17.7	20041130 20050103	1684
7	♀	42.5	3.79	肛門から陰核までの距離 42.0 臍口までの距離 20.7	20050103	1711
11	♀	44.0	3.87	肛門から陰核までの距離 42.2 臍口までの距離 19.5		1697
12	♀	41.0	3.41	肛門から陰核までの距離 38.7 臍口までの距離 19.2	20041110	1687
46	♀	39.5	2.58	肛門から陰核までの距離 29.9 臍口までの距離 15.5		1677
63	♀	45.5	4.05	肛門から陰核までの距離 37.8 臍口までの距離 22.7	20040929	1651

30ng/kg 2

Animal No.	Sex	頭腎長 (cm)	体重 (Kg)	肛門、生殖器間距離 (mm)	月経発現: △	備考
18	♀	42.0	3.19	肛門から陰核までの距離 32.3 臍口までの距離 17.6		1692
21	♀	42.5	4.18	肛門から陰核までの距離 33.2 臍口までの距離 17.9	20041010	1696
30	♀	45.0	3.92	肛門から陰核までの距離 35.6 臍口までの距離 22.7	20040928	1680
59	♀	45.5	3.99	肛門から陰核までの距離 38.6 臍口までの距離 27.2	20041106 20050102	1669
65	♀	43.0	3.88	肛門から陰核までの距離 43.2 臍口までの距離 25.0		1612

300ng/kg 3

Animal No.	Sex	頭脛長 (cm)	体重 (Kg)	肛門、生殖器間距離 (mm)		月経発現 : Δ	備考
31	♀	42.5	3.85	肛門から陰核までの距離 30.6	臍口までの距離 17.6	20040901/200411 08 /20041223	1701
35	♀	43.5	4.07	肛門から陰核までの距離 35.3	臍口までの距離 17.3	20040927/200411 19/20041226	1696
42	♀	42.0	3.98	肛門から陰核までの距離 37.4	臍口までの距離 19.8	20040928/200410 31	1686

Serum CA125 concentrations in female cynomolgus monkeys

Control	Serum concentrations (U/mL)						
	30ng/kg			300ng/kg			
Animal No.	concentration	Animal No.	concentration	Animal No.	concentration	Animal No.	concentration
2	11.3	16	10.6	31	13.9	101	12.1
3	13.2	20	11.7	33	11.7	102	12.8
4	9.6	21	10.8	35	12.8	104	13.1
5	10.5	22	10.2	37	14.8	105	12.3
7	50.5	23	11.1	38	11.8	106	12.6
9	13.3	24	9.8	39	14.8	107	9.5
46	14.3	25	13.5	41	11.5	108	9.6
49	10.5	26	10.2	42	12.3	109	9.8
61	19.6	27	12.0	44	11.1		
62	33.1	47	12.0	45	11.6		
63	11.6	50	15.9	51	15.2		
64	9.9	53	19.8	60	11.9		
		65	12.2	66	15.3		
				68	47.9		
Mean	17.3		12.3		15.5		11.5
±S.D.	12.3		2.8		9.5		1.6

F1a 雄生殖器 (写真)

F1a

コントロール群	4a
30ng/kg 群	19a
300ng/kg 群	39a
300ng/kg 群	66a

成獣 (F1 との比較対照)

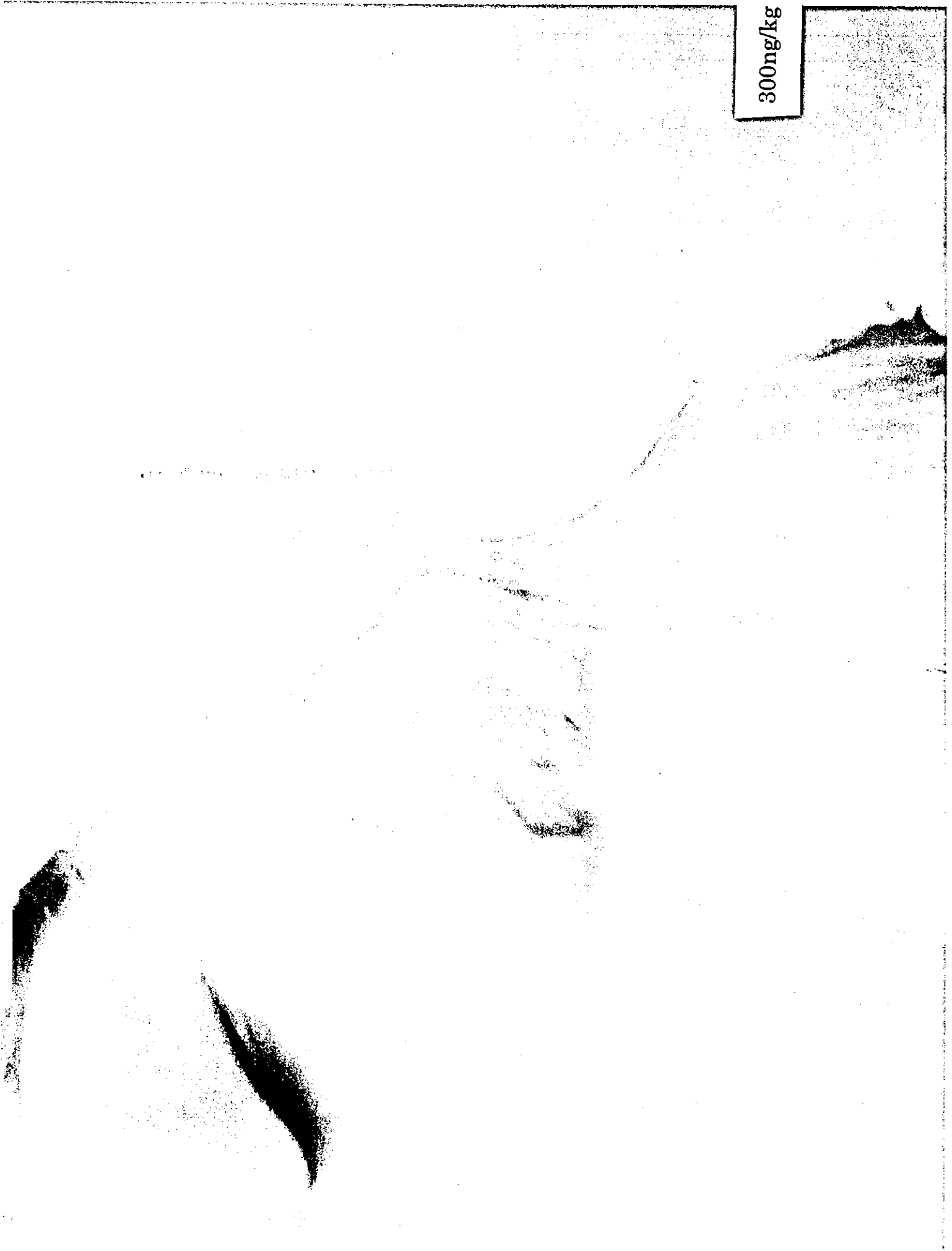
Control 4a



30ng/kg 19a



300ng/kg 39a





300ng/kg 66a



厚生労働科学研究費

総合 分担研究報告書

アカゲザルにおけるダイオキシンの臓器障害性の研究

分担研究者 福里 利夫 帝京大学 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臓器障害が種々の臓器で、しかも親世代のみでなく次世代にもみられることが問題になっている。ヒトに近い霊長類における実験的研究により TDI 値の妥当性を再検証することが研究の目的である。妊娠アカゲザルに 0, 30, 300 ng/kg TCDD を背部皮下投与し、妊娠 20 日から分娩後 90 日まで初回投与後 30 日毎に血中濃度維持量である初回投与量の 5%量を追加投与した。剖検時および屠殺時の母動物および出生仔ザルにおける諸臓器を肉眼観察、光学顕微鏡に組織学検討、電子研究鏡による超微構造の観察、免疫組織化学的検討、western blotting に蛋白の変動、microarray に網羅的遺伝子解析などによって検索した。母ザルの剖検を行い、TCDD の長期間（3年一）投与による影響を解析する実験を実施した。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。局所性の脂肪化(focal fatty change)、梗塞、出血、類洞内微小血栓形成などで、いずれも肝内の循環障害を示しており、また、その循環障害と関連する病変として、小葉内に不規則な分布で肝細胞密度の増加(small cell hypercellularity)、類洞内の α 平滑筋アクチン陽性細胞の増加が認められた。さらに、電子顕微鏡による検討で、類洞内皮細胞の変性と星細胞の活性化を示す所見が得られた。ビリルビン値が上昇していたF1 1匹を観察したところ、明瞭な黄疸を認めたため、肝炎ウイルスの検査を行い、陰性と判明した。そこで、TCDDによる肝障害の可能性を考えて、剖検を行い、解析したところ、肝炎よりも、toxic な変化と考えられ、TCDDによる影響が第1に考えられた。仔ザルにおける臓器障害で特記すべきは腎病変で、第1仔の屠殺例および第2仔の屠殺例の腎に多様な形成異常及び分化の異常が明らかとなった。腎病変のほとんどがTCDD 300 ng/kg 投与群で認められた。これらの所見は今回の所期の目的である TDI の検討にも極めて有用なデータとなると判断される。