

験動物では同じ体内負荷量で毒性が発現すると判断されている。したがって、TDIを求めるには、まず動物実験において最も低い体内負荷量で発現するエンドポイントを選定し、その体内負荷量においてはヒトでも同様の影響が現れると仮定する。その後、上記の式からその体内負荷用に相当するヒトにおける1日摂取量を算出し、この値に対して不確実係数を適用して、TDIを算定するという手順を踏むことになる。

#### ダイオキシン類による生殖発生毒性

1998年以降に公表された2,3,7,8-四塩化ジベンゾパラジオキシン(TCDD)の生殖発生毒性に関する論文の内容について検討した(Table 1)。

SDラットの妊娠15日に200または1000 ng/kgのTCDDを単回強制経口投与したところ<sup>9)</sup>、両TCDD投与群で母体体重が低下し、1000 ng/kg投与群では出生児数の減少がみられたが、雄児の成長にはTCDD投与の影響は観察されなかった。雄児の生後30日において1000 ng/kg投与群で17-ヒドロキシラーゼ活性及び精巣上体重量の低下、生後45日に精巣の $3\beta$ -及び $17\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ、 $5\alpha$ -リダクターゼ活性上昇及び血清中アンドロゲン濃度の低下が認められた。

Holtzmanラットの妊娠15日に250 ng/kgのTCDDを単回強制経口投与した<sup>9)</sup>ときには、TCDD投与の雄児に精巣上体精子数の減少、前立腺重量の低下が観察されたが、肛門生殖突起間距離(AGD)、性成熟、精巣の1日精子産生、精巣重量及び前立腺を除く副生殖器重量にTCDD投与の影響は認められなかった。

Holtzmanラットの妊娠15日に1000 ng/kgのTCDDを単回強制経口投与した<sup>9)</sup>ところ、投与後4日の雌胎児でミューラー管尾部の間充織の肥厚、ミューラー管癒合の阻害、ウラルフ管退行の阻害が観察され、これらが永久的なvaginal thread(膣糸)の原因であることが示唆された。

Long Evansラットの妊娠15日に1000 ng/kgのTCDDを単回強制経口投与し<sup>6)</sup>、雄児の精囊について調べた。雄児体重及び精囊重量には生後32日までTCDD投与群と対照群との間に差はみられなかったが、49日以降ではTCDD投与群において低下が認められた。TCDD投与群では精囊上皮の分岐及び分化を低下させることによって、精囊の発生を傷害することが示唆された。

Syrianハムスターの妊娠11.5日に2000 ng/kgのTCDDを強制経口投与した<sup>7)</sup>ところ、母体の生存率及び体重、児数にTCDD投与の影響はみられなかったが、TCDD投与群のF1児の体重増加抑制、膣開口遅延、膣性周期の変化が認められた。雌F1では陰核の完全分裂が観察されたが、vaginal threadは観察されなかった。雌F1を無処置の雄と交配させたところ、TCDD投与群で妊娠率低下し、妊娠ハムスターの死亡率上昇、分娩生存児数減少、離乳率低下が観察された。これ

らの結果から、妊娠母体に有害な作用を示さない投与量のTCDDが雌児の成長、繁殖機能、生殖器の形態に悪影響を及ぼすことが明らかになった。

雌Wistarラットに25, 60または300 ng/kgのTCDDを交配前2週に皮下投与し、交配前、交配中、妊娠中及び授乳中を通じて、5, 12または60 ng/kgのTCDDを週1回皮下投与した<sup>8)</sup>。300/60 ng/kg投与群で母ラットの妊娠率が低下し、雄児の血清中テストステロン濃度の低下が認められた。全TCDD投与群の雄児で精巣上体の精子数、精巣の1日精子産生及び精子通過率の低下、異常精子割合の上昇、性行動の異常が観察されたが、1日精子産生以外のエンドポイントに明らかな用量-反応関係はみられなかった。最小毒性量は25/5 ng/kg (0.8 ng/kg/dayに相当)であった。

Holtzmanラットの妊娠15日に12.5, 50, 200または800 ng/kgのTCDDを単回強制経口投与したときの児に対する影響の検討が国立環境研究所で行われた。50 ng/kgで生後63及び120日における雄児のAGDが短縮し、12.5 ng/kgで生後120日の腹側前立腺重量が減少した<sup>9)</sup>。生後2, 49または63日に雄児を検査したところ、800 ng/kgでADGの短縮がみられたが、1日精子産生及び精巣上体尾部の精子保有に差は認められなかった<sup>10)</sup>。生後49または120日の検査結果では、200 ng/kg以上で腹部前立腺重量の低下が観察され、50 ng/kg以上で生後120日において雄児のAGDが短縮したが、精巣の重量及び組織病理学的検査、1日精子産生、精巣上体重量、精巣上体尾部の精子保有、血清ホルモンレベルにTCDD投与の影響は認められなかった<sup>11)</sup>。また、生後49日の雄児の腹側前立腺において200 ng/kg以上で $5\alpha$ -reductase type 2 mRNAレベルの上昇、50 ng/kg以上でandrogen receptor mRNAレベルの低下が観察された<sup>11)</sup>。生後5日の雄児の胸腺のCYP1A1 mRNA inductionが200 ng/kg以上でみられている(1群3例の実験であり統計処理については不明)が、胸腺の重量及び細胞数には800 ng/kgでもTCDDの影響は観察されなかった<sup>12)</sup>。

Long Evansラットの妊娠15日に800 ng/kgのTCDDを投与したとき、雄児の交尾行動の変化が示されている<sup>13)</sup>。また、妊娠15日のLong Evansラットに100, 300または1000 ng/kgのTCDDを単回強制経口投与し、F4の離乳まで観察したところ、F1において1000 ng/kgで雄児の前立腺重量の低下及びテストステロンレベルの低下、雌児の子宮及び卵巣重量の低下がみられたが、AGD、精子指標、雌性成熟、繁殖指標にはTCDDの影響は認められず、F2以降に生殖に対する影響は観察されなかった<sup>14)</sup>。

妊娠18日に20, 60または180 ng/kgのTCDDを単回強制経口投与したHoltzmanラットの雌児における回転かごでの行動変化が180 ng/kgで認められている<sup>15)</sup>。

Table 1. Summary of the reproductive and developmental effects by TCDD (published after 1988)

Species (sexes)	Exposure method	Dose (ng/kg)	Reproductive and developmental effects in offspring (no effect)
rat (M/F)	single gavage on day 13 of pregnancy	201, 1000	decreased number of pups delivered and decreased epididymus weight at 1000 ng/kg
rat (Holtzman)	single gavage on day 13 of pregnancy	250	decreased sperm number and prostate weight (no effects on anogenital distance (AGD), testis measurement, daily sperm production, or weight of other masculine reproductive organs)
rat (Holtzman)	single gavage on day 13 of pregnancy	18, 100	altered vaginal prosthesis
rat (Long Evans)	single gavage on day 13 of pregnancy	1700	decreased seminal vesicle weight, decreased seminal vesicle epithelial branching and differentiation
hamster (Syrian)	single gavage on day 11.5 of pregnancy	2000	delayed vaginal opening, altered estrous cycles, death in the pregnant F1 female neonates, decreased numbers of anaplasia and F2 pup born live
rat (Wistar)	single s.c. injection at 2 weeks prior to mating (repeated s.c. injection once a week until end of lactation)	25, 50, 100 (5, 12, 20)	decreased daily sperm production in all dose decreased sperm number, delayed time of the sperm pass through the epididymus, increased abnormal sperm, abnormal testis behavior and some related effects
rat (Holtzman)	single gavage on day 13 of pregnancy	12.5, 50, 200, 1000	decreased AGD more than 50 ng/kg, decreased testis prostate weights more than 200 ng/kg (no effects on daily sperm production, epididymus weight, sperm number)
rat (Long Evans)	single gavage on day 13 of pregnancy	500	abnormal sexual behavior in male
rat (Long Evans)	single gavage on day 13 of pregnancy	100, 300, 1000	decreased prostate, uterus and ovary weights in F1 at 1000 ng/kg (no effects on AGD, sperm number, seminal intumescence in F1, no effects on all reproductive endpoints in F2 to F4)
rat (Holtzman)	single gavage on day 13 of pregnancy	20, 60, 180	altered open responding to ovine estradiol at 180 ng/kg

1998年以降の国際機関および各国のダイオキシン評価

1998年WHO-IPCSで行われたダイオキシン類のTDI再評価以後、我が国を始め各国政府及び国際機関でダイオキシン類の健康影響評価と耐容摂取量の勧告状況について以下にまとめた(Table 2)。

1998年のWHO-IPCS専門家会合では、上述したように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用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 TEQ/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及び神経行動学的発達への影響とげっ歯類の経胎盤/経母乳暴露による次世代の生殖器官発生異常・免疫抑制であり、最低毒性発現体内負荷量としては28~73 ng/kgと見積もられた。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<sup>1)</sup>。

我が国では1999年、厚生省と環境庁の合同専門家会合(中央環境審議会環境保健部会、生活環境審議会、食品衛生調査会)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の基準とし、結果として数編の経胎盤/経母乳暴露による次世代の生殖器官発生異常・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<sup>8)</sup>の報告で27 ng/kg、次にOhsakoら<sup>11)</sup>ら(当時は学会発表時のデータを引用した)の43 ng/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4 pgTEQ/kg/dayとした<sup>2)</sup>。

米国EPAの2000年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、動物実験及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、1 pgTEQ/kg/dayあたりの発がんリスクは1000分の1であるとし、現在のバックグラウ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。また、本来なら計算されるであろう耐容摂取量に相当するReference doseについては、ヒトのバックグラウンドレベルを大きく下回ることから算出せず、WHO-IPCSで評価した1~4 pgTEQ/kg/dayというTDIはリスクマネージメントの目的としては妥当であるとしている<sup>10)</sup>。

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-IPCS<sup>1)</sup>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及び神経行動学的発達への影響とげっ歯類の経胎盤/経母乳暴露による次世代の生殖器官発生異常・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 (WHO-IPCS<sup>1)</sup>)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しているため異なった値となっている)と見積り、不確実係数9.6からTDIとしては1~3 pgTEQ/kgと計算した。SCF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 pgTEQ/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7 pgTEQ/kg/week (t-TWI: temporary tolerable weekly intake)を勧告することになった<sup>17)</sup>。しかし、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<sup>8)</sup>とOhsakoら<sup>11)</sup>のデータを追加し、最低毒性発現体内負荷量として40~100 ng/kg、無毒性体内負荷量として20 ng/kgをそれぞれ算出した。無毒性体内負荷量からTDIを算出すると、3 pgTEQ/kg/dayとなるが、Faqiら<sup>8)</sup>のWistarラットを用いた方が、感受性が高いと考えられ、40 ng/kgからTDIを算出すると2 pgTEQ/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14 pgTEQ/kg/weekを勧告した<sup>18)</sup>。

2001年6月に行われたFAOとWHOの合同食品添加物専門家会議では、EC-SCF<sup>18)</sup>での再評価と同様のデータセットを用いて、評価を行ったが、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 SCF の評価と同様に最低毒性発現体内負荷量 (Faqi ら<sup>8)</sup> のデータと無毒性体内負荷量 (Ohsako ら<sup>11)</sup> のデータを基に計算を行ったが、その際の慢性投与に対する補正を行った体内負荷量の計算方法は、Linear fit model (直線回帰モデル) と Power fit model (べき乗回帰モデル) という2つの方法を試みている。それらの結果をもとに SCF と同様の TMI を算出すると 40~100 pg TEQ/kg/month の範囲になり、暫定 TMI としては中間値を取って、70 pgTEQ/kg/month を勧告した<sup>19)</sup>。

英国の UK-Food Standards Agency (FSA) では EC-SCF<sup>18)</sup> 及び JECFA<sup>19)</sup> 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-SCF<sup>18)</sup> や JECFA<sup>19)</sup> 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体の体内負荷量との比を用いて単回投与と反復投与で得られる体内負荷量の値の補正を行った。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 33 ng/kg/day と見積もられた。この値から EC-SCF 及び JECFA と同様の不確実係数 (9.6) を用いて TDI として 2 pgTEQ/kg/day を勧告した。EC-SCF<sup>18)</sup> や JECFA<sup>19)</sup> 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

たとえば、SCF<sup>18)</sup> には低い体内負荷量で発現する TCDD の影響として、Holtzman ラットの雄児において 64 ng/kg 以上の投与量で観察された 1 日精子産生低下及び精巣上体精子数の減少<sup>21)</sup>、Long Evans ラットの雄児において 50 ng/kg 以上の投与量で観察された開眼促進及び射精精子数減少<sup>22)</sup>、Wistar ラットの雄児において 25/5 ng/kg 以上の投与量で観察された 1 日精子産生低下及び性行動の変化<sup>8)</sup>、Holtzman ラットの雄児において 50 ng/kg 以上の投与量で観察された AGD 短縮<sup>11)</sup> が記載されている。

Gray ら<sup>22)</sup> の報告した開眼促進は 1 日程度の遅れであり、毒性学的意義は弱いと考えられる。また、射精精子数についてはこの実験結果で有意な減少は最高投与量の 800 ng/kg だけに認められたものであり、前報<sup>23)</sup> の成績と合わせて統計処理すると 50 ng/kg 以上で有意差が認められたと云う結果である。これらの成績を TDI 設定の根拠とすることは不適切と考えられる。

Faqi ら<sup>8)</sup> の報告した雄児の性行動の変化には用量-反応関係は認められない。

Ohsako ら<sup>9,11)</sup> により雄児の AGD 短縮が報告されている。AGD の体重による補正值 (AGD/cube root of body weight) は示されておらず、AGD 短縮の程度は軽度であり、児の生後 63 日<sup>9)</sup> と生後 120 日<sup>11)</sup> に断続的に認められた変化であり、毒性学的な意義は弱いと考えられる。

TCDD の精子細胞、精子に対する影響については多くの報告があるが、TCDD の精子細胞、精子に対する TCDD の影響には報告間で差がみられる。Ohsako ら<sup>9,10,11)</sup> は精子指標及び精巣の病理組織学的所見には 800 ng/kg までの TCDD 投与の影響は認められなかったとしている。米元ら<sup>14)</sup> は 1000 ng/kg の TCDD 投与でも精子検査において TCDD の影響は認められず、同様なプロトコールによる Holtzmann ラット<sup>21,24,25)</sup> 及び Long Evans ラット<sup>22,26)</sup> を用いて行われた実験結果を再現できなかったと述べている。Gray ら<sup>23)</sup> は精巣の精子産生は TCDD の鋭敏な指標ではないと述べており、また、Theobald と Peterson<sup>27)</sup> はラット、ハムスター、マウスの 3 種の動物で観察される唯一の生殖発生毒性のエンドポイントは精巣上体の精子数減少であると述べている。このように、低用量の TCDD の精子指標 (1 日精子産生、精巣上体精子数) に対する影響については実験間で整合性のある結果は得られていない。

一方、JECFA<sup>19)</sup> の評価でも Faqi ら<sup>8)</sup> や Ohsako ら<sup>11)</sup> の両報告を用いて様々な体内負荷量の計算を試みているが、結局、どちらか単一の報告を基にするのではなく、両報告から得られた体内負荷量のレンジの中央値を TDI 算定の出発点としたことから、この両報告に対する毒性学的意義付けは必ずしも確定していないと考えられる。また、Rier ら<sup>28)</sup> および Scantz & Bowman<sup>29)</sup> のアカゲザルにたいする影響も、1999 年以後、未だにその実験の信頼性に関する問題は依然解決されていなく、EC、JECFA、UK における耐容摂取量

Table 2. Summary of tolerable intake derivations for TCDD in the assessment agencies

Assessment agency	Endpoints in offspring	Body burden (ng/kg)	Equivalent human intake	Uncertainty factor	Tolerable intake
WHO/TPCS	decreased sperm count (rats), immune suppression (rats), increased postnatal malformations in female (rats), neurobehavioural effects (monkey)	28 - 73	14 pg/kg/day 23 pg/kg/day 27 pg/kg/day 21 pg/kg/day	10	1.4 pg/kg/day
Japan	decreased sperm count (rats), increased genital malformations (rats), immune suppression (rats)	86 - 43	4 pg/kg/day	18	4.2 pg/kg/day
EC-SCF	decreased sperm production (rats)	40	20 pg/kg/day	9.6	14 pg/kg/month (15 pg/kg/day)
JECFA	decreased sperm production (rats), decreased spermatid distance in static testis	28 or 42 16 or 22	432 or 430 pg/kg/month 237 or 230 pg/kg/month	9.6 3.2	20 pg/kg/month (64 - 103 pg/kg/month)
UK-FSA	decreased sperm production in rats	33	17 pg/kg/day	9.6	2.2 pg/kg/day

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<sup>20)</sup>。

## まとめ

最近の EC、JECFA、UK のダイオキシン類評価では使用されているデータセットは、1999 年に我が国で行われた再評価で用いられたものとほぼ同じであるが、Faqi ら<sup>8)</sup> の 1 日精子産生低下や Ohsako ら<sup>11)</sup> の雄児の AGD 短縮の報告が最も感受性の高いエンドポイントであるとして体内負荷量を計算し、TDI 算定のための出発点として使用している。た

算定のための定量的評価にも実質的には使用されていない。

以上のことから、TDI算定の出発点となる最低の毒性発現体内負荷量の算定のためにFaqiら<sup>8)</sup>やOhsakoら<sup>11)</sup>の両報告結果を用いる積極的な理由は現在のところなく、1999年の我が国のTDI再評価に用いたGrayら<sup>22,26)</sup>およびGehrsら<sup>30)</sup>の報告で母動物にTCDDを投与した場合に児動物に見られる開眼促進、精巢上体精子数の減少、雌性生殖器形態異常、遅延型過敏症の抑制最低の毒性発現体内負荷量：86ng/kgを出発点としてTDIを算定することは現在でも妥当であると考えられる。

#### 参考文献

- 1) WHO-IPCS(1998)WHO European Centre for Environment and Health International Programme on Chemical Safety EXECUTIVE SUMMARY Assessment of the health risk of dioxins: re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI) WHO Consultation, May 25-29 1998, Geneva, Switzerland (1998)
- 2) 日本(1999)ダイオキシンの耐容1日摂取量(TDI)について、中央環境審議会環境保健部会、生活環境審議会、食品衛生調査会、平成11年6月
- 3) Cooke, G.M., Price, C.A., Oko, R.J. (1998) 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
- 4) Loeffler, I.K., Peterson, R.E. (1999) Interactive effects of TCDD and p,p'-DDE on male reproductive tract development in utero and lactationally exposed rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 154, 28-39
- 5) Dienhart, M.K., Sommer, R.J., Peterson, R.E., Hirshfield, A.N., Silbeirgeld, E.K. (2000) Gestational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induces developmental defects in the rat vagina. *Toxicol. Sci.*, 56, 141-149
- 6) Hamm, J.T., Sparrow, B.R., Wolf, D., Bimbaum, L.S. (2000) 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
- 7) Wolf, C.J., Ostby, J.S., Gray, L.E. (1999) Gestational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) severely alters reproductive function of female hamster offspring. *Toxicol. Sci.*, 51, 259-264
- 8) Faqi, A.S., Dalsenter, P.R., Marker, H.J., Chahoud, I. (1998) 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
- 9) Ohsako, S., Miyabara, Y., Sakaue, M., Kurosawa, S., Nishimura, N., Aoki, Y., Tohyama, C., Sone, H., Ishizuka, M., Jana, N.R., Sarkar, S., Yonemoto, J. (1999a) Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on the development of male reproductive organs in the rats. *Organohalogen Compounds*, 42, 19-21
- 10) Ohsako, S., Nishimura, N., Miyabara, Y., Ishizuka, M., Aoki, Y., Tohyama, C., Sone, H., Yonemoto, J. (1999b) Changes in the reproductive organs of the male rats exposed maternally to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Toxicol. Sci.*, 48 (1-S), 148
- 11) Ohsako, S., Miyabara, Y., Nishimura, N., Kurosawa, S., Sakaue, M., Ishimura, R., Sato, M., Takeda, K., Aoki, Y., Sone, H., Tohyama, C., Yonemoto, J. (2001) Maternal exposure to a low dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) suppressed the development of reproductive organs of male rats: dose-dependent increase of mRNA levels of 5 $\alpha$ -reductase type 2 in contrast to decrease of androgen receptor in the pubertal ventral prostate. *Toxicol. Sci.*, 60, 132-143
- 12) Nohara, K., Fujimaki, H., Tsukumo, S., Ushio, H., Miyabara, Y., Kijima, M., Tohyama, C., Yonemoto, J. (2000) The effects of perinatal exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on immune organs in rats. *Toxicology*, 154, 123-133
- 13) 掛山正心, 遠山千春, 曾根秀子 (2000) 雄ラットの性行動に対する2,3,7,8-四塩化ダイオキシンの経胎盤及び経母乳曝露による影響, 第3回環境ホルモン学会研究発表会要旨集, p. 225
- 14) 米元純三, 遠山千春, 尾根田暁, 永田良一 (2001) 妊娠期2,3,7,8-TCDD投与ラットの多世代影響, 第4回環境ホルモン学会研究発表会要旨集, p. 347
- 15) Markowski, V.P., Zareba, G., Stern, S., Cox, C., Weiss, B. (2001) Altered operant responding for motor reinforcement and the determination of benchmark doses following perinatal exposure to low-level of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Environ. Health Perspect.*, 109, 621-627
- 16) US Environmental Protect Agency (EPA) (2000) Dioxin reassessment (draft documents on "Exposure and human health reassessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds". September 2000
- 17) EC Scientific Committee (SCF) (2000) Opinion of the SCF on the risk assessment of dioxin and dioxin-like PCBs in food. SCF/CS/CNTM/DIOXIN/8 Final, 23 November, 2000.
- 18) EC Scientific Committee (SCF) (2001) Opinion of the SCF on the risk assessment of dioxin and dioxin-like PCBs in food ?update based on new scientific information available since the adoption of the SCF opinion of 22nd November 2000-. SCF/CS/CNTM/DIOXIN/20 Final, 30 May 2001.
- 19) JECFA (2001) Summary of the fifty-seventh meeting of the

- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Rome, 5-14 June 2001.
- 20) UK Food Standards Agency (2001) Statements on the tolerable daily intake for dioxins and dioxin-like polychlorinated biphenyls. Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment. October 2001, COT/2001/7.
- 21) Mably, T.A., Bjerke, D.L., Moore, R.W., Gendron-Fitzpatrick, A., Peterson, R.E. (1992c) In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin 3. Effects on spermatogenesis and reproductive capability. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 114, 118-126
- 22) Gray, L.E., Ostby, J.S., Kelce, E.R. (1997a) A dose-response analysis of the reproductive effects of a single gestational dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male Long Evans hooded rat offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 146, 11-20
- 23) Gray, L.E., Kelce, W.R., Monosson, E., Ostby, J.S., Birnbaum, L.S. (1995) Exposure to TCDD during development permanently alters reproductive function in male Long Evans rats and hamsters: reduced ejaculated and epididymal sperm numbers and sex accessory glands weights in offspring with normal androgenic status. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 131, 108-118
- 24) Mably, T.A., Moore, R.W., Goy, R.W., Peterson, R.E. (1992b) In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin 2. Effects on sexual behavior and the regulation of luteinizing hormone secretion in adulthood. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 114, 108-117
- 25) Mably, T.A., Moore, R.W., Peterson, R.E. (1992a) In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin 1. Effects on androgenic status. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 114, 97-107
- 26) Gray, L.E., Wolf, C., Mann, P., Ostby, J.S. (1997b) In utero exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters reproductive development of female Long Evans hooded rat offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 146, 237-244
- 27) Theobald, H.M., Peterson, R.E. (1997) In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: effects on development of the male and female reproductive system of the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 145, 124-135
- 28) Rier, S. E., Martin, D. C., Bowman, R. E., Dmowski, W. P., Becker, J. L. (1993) Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 21, 433-441
- 29) Schantz, S. L., Bowman, R. E. (1989) Learning in monkeys exposed perinatally to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Neurotoxicol. Teratol.*, 11, 13-19
- 30) Gehrs, B.C., Riddle, M.M., Williams, W.C., Smialowicz, R.J. (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 adult. *Toxicology*, 122, 229-24