

結果から、TCDD による生殖毒性には、ターゲット因子として LH が挙げられ、このシグナルの攪乱による性ホルモンバランスの崩壊、特に精巣におけるステロイドホルモン合成能の低下が主な要因の一つである可能性が示唆された。

5) 2, 2', 3, 4', 5, 5', 6-七塩素化ジフェニル (CB187) のモルモットにおける *in vivo* 代謝

ヒトを含む哺乳動物の血液中において、PCB 代謝物のうち、4-hydroxy (OH)-2, 2', 3, 4', 5, 5', 6-heptaCB (CB187) が最も高濃度で検出されている。そこで CB187 の代謝をラット、モルモットおよびハムスター肝ミクロゾーム (Ms) を用いて、上記代謝物が CB187 から生成されるかどうかを調べた。その結果、モルモット肝 Ms により、3 種の代謝物が生成され、それらは 4'-OH-2, 2', 3, 5, 5', 6-hexaCB (CB151)、4'-OH-2, 2', 3, 3', 5, 5', 6-heptaCB (CB178) および上記の 4-OH-CB187 であることが明らかとなった。また、これらは、PB 前処理 Ms で増加したことから、PB 誘導性のチトクロム P450 (CYP2B18) の強い関与が示唆された。なお、ラットでは PB 前処理 Ms でのみ、4'-OH-CB178 と 4-OH-CB187 の生成が見られたが、この活性はモルモットに比べ、低かった。また、ハムスターでは PB 前処理 Ms で 4'-OH-CB178 が生成されただけであった。以上の結果から、4-OH-CB187 はモルモットおよびラット肝により CB187 から生成されることが明らかとなった。また、CB187 は主に肝で代謝されるが、生成された 3 種類の代謝物のうち、M-3 (4-OH-CB187) は選択的に血中へ、また M-1 (4'-OH-CB151) は糞中へ、さらに、主代謝物である M-2 (4'-OH-CB178) は、肝をはじめとし、血中と糞中の両方へと分布す

ることが明らかになった。またフェノバルビタール (PB) 前処理では肝、腎ともに未処理とは有意な差異は認められなかった。ところが、3-メチルコラントレン (MC) 前処理では、肝の M-2 量、腎の M-2 および M-3 量はいずれも有意に半減していた。なお、実験期間中の体重増加曲線を調べたところ、MC 前処理群でのみ、有意な体重増加抑制がみられた。これらの結果は、モルモットが MC に対して毒性が発現しやすく、結果として CB187 の *in vivo* 代謝全般が低下したことを示唆している。

6) ダイオキシンが消化管に与える影響について

2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) の小腸に及ぼす影響に注目し、形態および機能の両面から検討を行った。TCDD 曝露 C57BL/6J マウスの小腸内腔粘膜形態に対する影響を観察した結果、小腸絨毛の上皮細胞における核/細胞比が増加する傾向にあることが明らかとなった。また、小腸の生理的機能の一つであるグルコース吸収能に対する TCDD の影響を検討したところ、TCDD 曝露 C57BL/6J マウスでは、小腸におけるグルコース吸収能が増加することが明らかとなった。その機構として、小腸における糖輸送担体 sodium glucose co-transporter (SGLUT) 1 および glucose transporter 2 mRNA の増加並びに SGLUT1 タンパク質の増加、さらに小腸上部における二糖類分解酵素ラクターゼおよびマルターゼ活性の増加が関与する可能性が示唆された。これらの変化は、TCDD 曝露 DBA/2J マウスでは観察されなかったことから、arylhydrocarbon receptor 依存的な機構により惹起されている可能性が示唆された。グルコース吸収促進はダイオキシンによる体内の糖利用効率低下を相補するための生体応答

と考えられた。

7) 小腸、腎での PCB メチルスルホン体生成酵素の検索

4-メチルチオ (MeS)-CB70 および

4-MeS-CB101 を用いて、ラットおよびモルモットの小腸および腎における S-酸化活性を調べ、肝 Ms と比較した。その結果、4-MeS-CB70 はラットおよびモルモット小腸 9000xg 上清により 4-メチルスルホキシド (MeSO) 体へと酸化されたが、4-メチルスルホン (MeSO₂) 体の生成は全く認められな

かった。しかしながら、4-MeS-CB101 は MC 前処理モルモット小腸で活性は低いもの

の、4-MeSO₂ 体まで酸化された。一方、腎

9000xg 上清では、ラットとモルモットいずれでも 4-MeSO 体の生成が CB70 および

CB101 の両方で見られた。なお、4-MeSO₂

体の生成は小腸の場合と同様に、MC 前処理モルモットにおいて、4-MeS-CB101 で見られ、活性は小腸の 4 倍高いものであった。

免疫染色により、モルモット腎における

4-MeSO₂ 体の生成酵素として、チトクロム

P450 である CYP1A1 あるいは CYP1A2 が重要であることが示唆された。

D. 結論

2004 年から、血液中 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF を診断基準に加え、従来の診断基準では認定し得なかった 25 名が新たに認定された。検診項目、検査項目と血液中 PCB, PCDF 濃度の相関を検討した結果、PCB, PCDF は複数の検査項目や検診所見と強い相関を示しており、油症が PCB と PCDF の混合中毒であることが改めて、明らかとなった。また、2002 年度から導入した油症相談員制度により、検診を受診していない患者の聞き取り調査を行うことができ、多くの情報を得ることができた。体内のダイオキシン濃度の正確な定量が可能となったいま、症状の軽快をもたらす薬剤や、ダイオキシン類の排泄を促進するような治療法が求められており、2005 年度から症状緩和を目指して、漢方薬による臨床試験を開始した。このように、本研究を通して PCB/ダイオキシン類による健康障害は相当部分が明らかになりつつある。これらの事項については最大限公表し、さらに未解決な事項、特にダイオキシン排泄に関する治療法について、更なる検討を加え、臨床試験を継続して、治療法を確立することで、患者の健康増進に務める必要がある。