ー学会学術年会（東京）、講演要旨集、p. 144、2005年6月30日

5. 加藤善久： 環境ホルモンに対する感受性の動物種差 ： PCBを中心として. 第36回中部化学関係学協会支部連合秋季大会（静岡）、講演予稿集、p. 9、2005年9月23日

6. Yoshikazu Emi, Shin-ichi Ikushiro, Hiroshi Suzuki and Yoshihisa Kato : Thyroid hormone-controlled thyroxine glucuronidation by rat UDP-glucuronosyl- transferase 1A7(UGP1A7). 第78回日本生化学会大会（兵庫）、発表抄録集、p. 834、2005年10月20日

7. 久保田万紀子、加藤善久、滝口理恵、山田静雄： 4-OH-2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobiphenylによる血中甲状腺ホルモン濃度の低下作用機構の解明. 平成17年度日本水環境学会中部支部学術集会（静岡）、講演要旨集、p. 27、2005年10月20日

8. 衣斐義一、加藤善久、生城真一： チロキシン代謝に関与するラットUGT1A7の甲状腺ホルモンによる発現制御. 第28回日本分子生物学会年会（福岡）、講演要旨集、p. 428、2005年12月8日

9. 鈴木　寛、滝口理恵、大西真央、生城真一、山田静雄、加藤善久：フェノバルビタールによる血清中サイロキシン濃度低下作用機構：動物種差. 日本内分泌撹乱化学物質学会第7回研究発表会（名古屋)、講演要旨集、P296、2004年12月15日

10. 大西真央、鈴木　寛、生城真一、原口浩一、山田静雄、加藤善久：PCBの血中甲状腺ホルモン濃度低下作用におけるTCDD様作用と非TCDD様作用の識別. 日本内分泌撹乱化学物質学会第7回研究発表会（名古屋)、講演要旨集、P293、2004年12月14日

11. Mao Onishi, Yoshihisa Kato, Koichi Haraguchi, Shinichi Ikushiro, Hiroshi Suzuki, Ryohei Kimura and Shizuo Yamada : Mechanistic study for the decrease in serum thyroxine level in PCB-treated mice. 第19回日本薬物動態学会年会（金沢）、講演要旨集、p. 186、2004年11月17日

12. Hiroshi Suzuki, Yoshihisa Kato, Rie Takiguchi, Mao Onishi, Shinichi Ikushiro, Ryohei Kimura and Shizuo Yamada: Species difference among mice, hamsters, rats, and guinea pigs in phenobarbital-induced alteration of serum thyroxine level. 第19回日本薬物動態学会年会（金沢）、講演要旨集、p. 185、2004年11月17日

13. 太田千穂、原口浩一、金丸知代、加藤善久、山田静雄、古賀信幸： 2,2',3,4',5,5',6-七塩素化ビフェニル(PCB187)のin vitro代謝の動物種差. フォーラム2004：衛生薬学・環境トキシコロジー（千葉)、講演要旨集、p. 91、2004年10月25日

14. 大西真央、加藤善久、鈴木　寛、生城真一、木村良平： PCBによる血清中甲状腺ホルモン濃度低下の作用機構. 第31回日本トキシコロジー学会学術年会（大阪)、講演要旨集、p. 303、2004年7月7日

15. 鈴木　寛、加藤善久、滝口理恵、大西真央、生城真一、木村良平： Phenobarbitalによる血清中サイロキシン濃度低下作用機構とその動物種差. 第31回日本トキシコロジー学会学術年会（大阪)、講演要旨集、p. 237、2004年7月7日

16. 古賀信幸、原口浩一、金丸知代、加藤善久、木村良平： 2,2',3,4',5,5',6-七塩

素化ビフェニル(PCB187)の動物肝ミクロゾームによる代謝. 日本薬学会第124年会(大阪)、講演要旨集、p.182、2004年3月29日

17. 加藤善久：PCB類による甲状腺ホルモンかく乱作用とその作用機構:動物種差. 第32回日本環境変異原学会大会シンポジウム（津)、講演要旨集、p.54、2003年11月26日

18. 濱地勇希、宮島省治、根本清光、加藤善久、原口浩一、木村良平、出川雅邦： PCB類投与時による Gunn ラットでの肝臓ステロイドホルモン代謝酵素遺伝子の発現変動. 第32回日本環境変異原学会大会（津)、講演要旨集、p.133、2003年11月27日

19. Kelly J. Gauger, Yoshihisa Kato, Koichi Haraguchi, Hans-Joachim Lehmler, Larry W. Robertson and R. Thomas Zoeller: Paradoxical effects of PCBs on thyroid hormone action. Neuroscience 33rd Annual Meeting (New Orleans, USA), Abstract, p.18, 2003, November 9

20. 加藤善久、鈴木　寛、伊藤由里子、出川雅邦、木村良平： Kanechlor-500 のラット血中サイロキシン濃度低下作用とその機序. 第18回日本薬物動態学会年会（札幌)、講演要旨集、p.196、2003年10月8日

21. 加藤善久、大西真央、伊藤由里子、出川雅邦、木村良平： Kanechlor-500 の血清中甲状腺ホルモン濃度低下作用とその動物種差. 第18回日本薬物動態学会年会（札幌)、講演要旨集、p.197、2003年10月8日

22. 加藤善久、伊藤由里子、山崎友朗、藤井亜紀、生城真一、原口浩一 、井柳　尭、出川雅邦、木村良平： Kanechlor-500 (KC500) の血清中甲状腺ホルモン濃度低下作用における動物種差と血中甲状腺ホルモン濃度低下作用機序. 第30回日本トキシコロジー学会学術年会（相模原)、講演要旨集、p.209、2003年7月19日

23. 加藤善久、藤井亜紀、原口浩一、生城真一、山崎友朗、伊藤由里子 、井柳　尭、出川雅邦、木村良平： 2,2',4',5,5'-pentachlorobiphenyl (PentaCB) 及び 2,2',3',4',5,6-hexachlorobiphenyl (HexaCB)の血中甲状腺ホルモン濃度低下作用における動物種差. 第30回日本トキシコロジー学会学術年会（相模原)、講演要旨集、p.210、2003年7月19日

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

　　なし

2. 実用新案登録

　　なし

3. その他（データベース等)

　　なし

10. 受容体シグナルを介する毒性評価に関するリスクコミュニケーション

分担研究者　井上　達

国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター

研究要旨　本研究は、内分泌かく乱化学物質（ダイオキシン類を含む）の生体作用及びその作用機構に関する新たな科学的知見を一般社会にリスク情報として還元してゆくための要件を整理し、化学物質危害情報に対する適切な一般社会への対応、すなわち適切な危機管理と同時に適切な安心感を醸成する方途を提供するものであり、これまでの２年間と同様、１．生体と異物の相互作用からみた毒性についての考察、２．リスクの質に関する考察、３．生体の機構研究からみたリスクコミュニケーションの３点について、ダイオキシン研究に関する考察を行った。

A. 研究目的

本研究は、内分泌かく乱化学物質（ダイオキシン類を含む）の生体作用及びその作用機構に関する新たな科学的知見を一般社会にリスク情報として還元してゆくための要件を整理し、適切な危機管理と同時に適切な安心感を醸成する方途を提供しようとするものである。

B. 研究方法

国際機関や各国政府機関で採用している化学物質の安全性評価に関する情報を収集し、また化学物質の生体影響に関する基礎研究成果をトランスレーショナルに社会に対して公表するなど、情報の質に応じた開示を進めるべく戦略的に考察した。リスクコミュニケーションに必要な事柄の考察点として、３点、すなわち１．生体と異物の相互作用についての考え方を整理すること、２．リスク情報そのものの質を高めつつ、それらのヒトへの影響について考察すること、および、３．科学の新しい知見によって進展するリスクコミュニケーションについて、その都度、例をあげて認識の深化について論ずることとしてきた。

C，D．結果と考察

2005 年は、1980 年 10 月 22-24 日、ローマで第１回の国際ダイオキシン会議が開催されて以来 25 周年を迎えた節目の年であった。その 25 周年記念出版のまえがきでは、編集にあたったカナダの３人の研究者、M. Alaee、E. Reiner、および Ray Clement は、このダイオキシン会議が、1983 年を除いて毎年、欧州、アジア、米国の回り持ちの形で継続的に開催されてきたことが、Otto Hutzinger のリーダーシップ、そしてその後、彼の役割を引き継いだ Heidi Fiedler や Mice Denison らの献身的な努力に負うところが大であると

特筆している。ここでこの間のダイオキシン研究のまとめをするワケにはゆかないが、リスクコミュニケーションの一環として、こうした節目の年を期して、その経過と研究の発展を一般社会に周知する努力をすることは意義がある。尚、わが国は福岡(1986)と京都(1994)の2回を主催している。

1. 生体と異物の相互作用から見た考察

この項で本年度、取り上げる点は、生体と異物の相互作用を観察する上で果たす DNA チップ、マイクロアレイなどの遺伝子発現手法が与える情報についての考え方についてである。

生体には、様々の個体差があることは知られており、その中でも Single nucleotide polymorphism (SNP)は、薬物代謝酵素の活性の差異にもとづく薬物効果の個体差の原因となる。しかし、生体の異物反応にはそうした個体差と別に「反応の uncertainty に根ざした多様性」が存在する(個体差にもとづく多様性と区別)。

DNA チップで観察すると、多くの場合、一匹一匹の個体がエピジェネティックな影響を受けつゝ、同じ群の同じロットの動物といえども個々には非常に異なった遺伝子発現を示すことが少なくない。遺伝子型(ジェノタイプ)が同一であっても、その表現型(フェノタイプ)や、確率論的な結果としての演出型(ドラマタイプ)が多様な形をとって見えてくることは、ポストゲノム時代の解析の際に念頭に置かなければならない大きな課題でもある。従って定常状態と云えども必ずしも同じパターンの遺伝子発現をとるとは限らないという、このことの生物学的な反映は、グローバルに遺伝子発現を観察する際の留意点である。それはまさにエピジェネティックな生物の可塑性変化の発現であり、個々別々の確率論的な生体の機能発現過程そのものなのであるが、意外に誤解されがちなことは、このことは生物学的な形質が揃った純系動物のような対象ほど、明瞭に観察されるということである。純系動物だからドラマタイプが揃うのではなく、形質が揃っている動物ほど、確率論的な個別の差異が明瞭に見出されるのである。生体と異物の相互作用については、以上の他、2万～3万次元のデータからなるアレイデータの次元の逓減法に関する原則的な考え方、生物学における重要な役割をする弱い遺伝子発現にとどまる遺伝子の動きのとらえ方、などが重要な論点であるが、ここでは、詳細は省略する。

2. リスクの質に関する考察

昨年は BSE を例にして「安全」と「安心」という二つの命題を対比して取り上げた。丁度1年を経て、昨年、本稿でまとめた安全と安心の相互関係の考察が考察すべき論点を満たすものであったことが明らかになった。BSE のリスクが落雷被爆よりも低いことに疑義を持つヒトはいないであろう。しかし例えそのように低いリスクだからといって、杜撰な管理が行われていたことに直面しても「理性」をもって、安心の要件は依然として崩れていないと考える人々はいるのだろうか。リスクが低いのだから安心しろという論理を強弁す

るのは無理なのではないか？今回の事件は、リスクコミュニケーションのもっとも基本的な命題を理論面で踏み外した事例が辿った運命として教訓的であり、リスクコミュニケーションの生きた教材であったと考えるべきであろう。

さて、本年この項で取り上げたい点は、福里ら(帝京大)によって研究されているサルを用いたダイオキシンの生殖への影響研究である。ダイオキシンの生体影響に関するサルのデータが揃ったことにより、ヒトとサルのデータの相互の外挿性が問題になっている。新たに実験結果が出てみると、これまでの結果と種々の点で異なっていた。

すなわち今回の実験では、TCDD を 0, 30, 300ng/Kg の投与後に得た 23, 20, および 20 匹のマウスを解析したところ（内、肺炎死１匹、腎不全死１匹を含む)、腎間質・腎盂の線維化（尿細管障害を含む）が見出された。他方、子宮内膜症のマーカーとして CA125 を用いて測定したが、３群での有意な差は見られなかった。また、停留精巣についても頻度に差は見られなかった。精細管(Seminiferou tubules)の area %は、有意に低下していた。発生期の精巣がより鋭敏であることも見出された。これらの結果は、いずれも従来のサルにおける結果と異なっている。以上により、福里は、ヒトの LOAEL を改訂する必要があるかもしれない旨を強調している。この種の実験では外挿性に先入観を持たず、虚心坦懐に観察することの肝要なことを意味している。

３．生体の機構研究の進展とリスクコミュニケーション

ダイオキシンの毒性発現は、アリール炭化水素受容体（AhR）を介する毒性として認識されている。多くの食品の中には、この AhR と相互作用を起こすものがあることが、松井ら(京大)によって指摘されている。

様々な野菜、果物中にはAhRリガンドが大量に含まれているという報告がある。これらのリガンドの同定はまだなされていない。既知のAhRのアゴニスト、アンタゴニストにはキナーゼ類の阻害活性を持つものが多く、両者には何らかの関係があると推測される。AhRリガンドは３種類に分類される。AhRリガンドのリスクを評価するためには、リガンド活性および代謝のされやすさを同じ系で比較する必要がある。すなわち、AhRリガンドは、ダイオキシン型、B(a)P型、インディルビン型の３種類に分類できる。ダイオキシン型のリガンドは代謝されにくく、長期間体内に残存し、AhRを直接介して細胞周期、アポトーシス、催奇形性、内分泌撹乱を引き起こす。B(a)P型のリガンドは代謝活性化され、DNA損傷を引き起こし、主にDNA損傷を介した細胞周期の停止、アポトーシス、催奇形性を示し、また、突然変異や発癌を引き起こす。他方、インディルビン型のリガンドは、自らが誘導したCYP1Aにより容易に分解され、そのリガンド活性を失うため毒性は低い。松井らは、このタイプのリガンドは、生体内でホルモンやビタミンのように、なにか役割を果たしている可能性を推測しており、食品中に含まれるこれらの物質を単に分解するためにAhR－

CYP 1 Aの機能が発達したのかもしれない、と推論している。

E．結論

受容体シグナルを介する毒性評価に関するリスクコミュニケーションについて、最近の三つの論点について検討し、その考え方を考究した。

F．健康危惧情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

1）原著

Yoshida K, Hirabayashi Y, Watanabe F, Sado T, Inoue T. Caloric restriction prevents radiation-induced myeloid leukemia in C3H/HeMs mice and inversely increases tumor-free Deaths: Implications with respect to changes in number of hemopoietic progenitor cells. Exp. Hematol, in press

Yoon BI, Kaneko T, Hirabayashi Y, Imazawa T, Nishikawa A, Kodama Y, Kanno J, Yodoi J, Han JH, Hirose M, Inoue T. Electron microscopical evidence of the protective function of thioredoxin (Trx/ADF) transgene against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced cellular toxicity in the liver and brain. J Toxicol Pathol. 2005, 18:41-46.

Hirabayashi Y, Li GX, Yoon BI, Fujii-Kuriyama Y, Kaneko T, Kanno J, Inoue T. Benzene-induced hematopoietic toxicity transmitted by AhR in the wild-type mouse was negated by repopulation of AhR deficient bone marrow cells. Organohalogen Compounds 2005, 67: 2280-2283.

Hirabayashi Y, Yoon B-I, Li G-X, Kanno J, and Inoue T. Mechanism of benzene-induced hematotoxicity and leukemogenicity: Current review with implication of microarray analyses. Toxicologic Pathology 2004, 32 (suppl. 2): 12-16.

Tsuboi I, Morimoto K, Hirabayashi Y, Li G-X, Aizawa S, Mori KJ, Kanno J, and Inoue T. Senescent B lymphopoiesis is balanced in suppressive homeostasis: decrease in interleukin-7 and transforming growth factor-beta levels in stromal cells of senescence-accelerated mice. Exp. Biol. Med. 2004, 229:494-502.

Yoon B-I, Hirabayashi Y, Kawasaki Y, Tsuboi I, Ott T, Kodama Y, Kanno J, Kim D-Y, Willecke K, Inoue T. Exacerbation of benzene

pneumotoxicity in connexin 32 knockout mice: enhanced proliferation of CYP2E1-immunoreactive alveolar epithelial cells. Toxicol. 2004, 195: 19-29.

Hirabayashi Y, Li G-X, Yoon B-I, Fujii-Kuriyama Y, Kaneko T, Kanno J, Inoue T. AhR suppresses hemopoiesis during steady state but accelerates cell cycle as an early response: a study of AhR-knockout mice. Organohalogen Compounds, 2003, 64: 270-273.

Yoon B-I, Li G-X, Kitada K, Kawasaki Y, Igarashi K, Kodama Y, Inoue T, Kobayashi K, Kanno J, Kim D-Y, Inoue T, Hirabayashi Y. Mechanisms of benzene-induced hematotoxicity and leukemogenicity cDNA microarray analyses using mouse bone marrow tissue. Env. Health Perspect. (Toxicogenomics) 2003, 111:1411-1420

Hirabayashi Y, Yoshida K, Aizawa S, Kodama Y, Kanno J, Kurokawa Y, Yoshimura I, Inoue T. Evaluation of nonthreshould leukemogenic response to methyl nitrosourea in p53-deficient C3H/He mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2003, 190 : 251-261.

2）総説

Inoue T. Potential applications of toxicogenomics in risk assessment. In: Evolving Genetics and Its Global Impact. (The Fifth Princess Chulabhorn International Science congress), Amarin Printing and Publishing Public Company Limited, Bangkok, Thailand, 2004, pp. 255-257.

Hirabayashi Y, Yoon BI, Kawasaki Y, Li GX, Kanno J, and Inoue T. On the mechanistic differences of benzene-induced leukemogenesis between wild type and p53 knockout mice. In: K. Tanaka, T. Takabatake, K. Fujikawa, T. Matsumoto, and F. Sato (eds.), Molecular Mechanisms for Radiation-induced Cellular Responseand Cancer Development, pp. 110-116. Aomori: Institute for Environmental Sciences, 2003.

Inoue T. Hormonally active agents and plausible relationships to adverse effects on human health. Pure Appl. Chem. 2003, 75: 2555-2561.

Inoue T, Igarashi K, Sekizawa J. Health hazards of endocrine-disrupting chemicals on humans as examined from the standpoint of their mechanism of action. Japan

Med Assoc J. 2003, 46: 97-102.

井上　達第４章健康医学「環境ストレス応答と生体ホメオスターシス」：淀井淳司／松尾禎之編　別冊医学のあゆみ「レドックスーストレス防御の医学」医薬出版（株）、東京(2005)、194-199.

井上　達環境生体応答ーToxicogenomics「はじめに」医学のあゆみ(2005) 213(4): 221.

井上　達／井口泰泉編：「生体防御システムと内分泌攪乱」シュプリンガーフェアラーク東京、東京、2005、pp321.

井上　達：医薬品の毒性評価、その未来ー実験動物と動物試験の展望ー Biophilia, 2005, 1(1), 51-57

３）書籍

井上　達，井口泰泉編：『生体統御システムと内分泌攪乱』シュプリンガー・フェアラーク東京、東京，2005，pp321.

２．学会発表

Inoue T: Views of the state of art in inter-ministries and international collaboration of Japanese endocrine disrupter research. European Commission "Enhanced international Collaboration in the Field of Endocrine Disrupters: How to Do It in Practice?" (2005.1.26)

井上　達：医薬品の環境影響について.
平成16年度試験検査センター技術講習会(2004.12.16)

井上　達：「トキシコロジーの国際潮流 "Animal Welfare Issue"」動物実験と科学 ー討論の序にかえてー.
第27回日本学術会議　トキシコロジー研究連絡委員会シンポジウム (2004.11.25)

Inoue T: The Use of Toxicogenomics data in risk assessment- Potential applications of Toxicogenomics in risk assessment-. The 5th Princess Chulabohrn International Science Congress (2004.8.22)

Inoue T: Toxicogenomics as a tool of predictive toxicology.
10th International Congress of Toxicology. (2004.7.13)

Inoue T: Symposium 5 Pharmaco- & Toxicogenomics Symposium: Strategy of predictive toxicogenomics - a reverse toxicogenomics.
The 61st Annual meeting 2004 of the Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology. (2004.5.27)

Inoue T: Strategy of toxicogenomics with respect to toxicologic endpoints, pathodiagnostics and risk assessment.
2004 Spring Symposium and slide conference on Korean Society of Toxicologic Pathology. (2004.5.14)

H．知的財産所有権の出願・登録状況

１．特許取得　　なし

２．実用新案登録　なし

３．その他　　なし

11. 受容体シグナルを介する毒性物質の有害性評価法および一般化スクリーニング試験スキームの国際動向に関する研究

分担研究者　広瀬　明彦　国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室

研究要旨

海外における最新の内分泌かく乱化学物質（ダイオキシン類を含む）のヒトへの健康影響評価、特に胎児・新生児暴露によるリスク予測に関する研究の国際的な進展状況に関する情報を収集し、本基盤研究の実験部分や事実上情報が不足している低用量効果の毒性評価のための背景的な支援を行うことを目的としている。17 年度は、2005 年 8 月にトロントで行われた第 24 回ハロゲン化有機環境汚染物質と POPS に関する国際シンポシウム「DIOXIN' 2005」に参加し、最新の内分泌かく乱物質の、ダイオキシン類の毒性評価上重要な TEF 評価および同時に暴露している非ダイオキシン様 PCB、芳香族炭化水素（PAH）および近年暴露量の増大が懸念されている臭素化難燃剤の一つであるポリ臭化ジフェニルエーテル（PBDE）の健康影響に関する最新の国際動向について情報収集した。

A．研究目的

海外における最新の内分泌かく乱化学物質（ダイオキシン類を含む）のヒトへの健康影響評価、特に胎児・新生児暴露によるリスク予測に関する研究の国際的な進展状況に関する情報を収集し、本基盤研究の実験部分や事実上情報が不足している低用量効果の毒性評価のための背景的な支援を行うことを目的としている。本研究は、国際学会やシンポジム等に参加し最新の内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する国際動向について情報収集すると共に、内分泌かく乱化学物質を評価するために重要であると考えられる受容体シグナルを介するスクリーニング試験法の確立に関する国際動向を調査・整理する。

B．研究方法

17 年度は、2005 年 8 月にトロントで行われた第 25 回ハロゲン化有機環境汚染物質と POPS に関する国際シンポシウム「DIOXIN' 2005」に参加し、最新の内分泌かく乱物質の健康影響に関する国際動向について情報収集した

C．研究結果

本国際シンポジウムは、第 25 回を数え、第 20 回の多環芳香族化合物国際シンポジウム (International Symposium on Polycyclic Aromatic Compounds) との合同のシンポジウムとして開催された。発表分野に関しても、多環芳香族化合物に関わる問題も含み多岐にわたるセッションが開催された。ダイオキシン類やそのリスク評価に関するに関するセッションとしては、

"RISK ASSESSMENT, MANAGEMENT AND REGULATORY ASPECTS"、"DIVERSITY OF TOXIC EFFECTS OF DIOXIN-LIKE CHEMICALS"、"METABOLIC PATHWAYS INVOLVED IN TOXICITY OF DIOXIN AND RELATED COMPOUNDS"、"AH RECEPTOR AND AH-RECEPTORDEPENDENT

SIGNALING"、"IMPACT OF DIOXIN-LIKE CHEMICALS ON REPRODUCTION AND DEVELOPMENT"、"GENERAL – TOXICOLOGY" が行われた。また近年暴露量の増加が問題となっている臭素化難燃剤に関しては "BROMINATED FLAME RETARDANTS I～V" として5つのセッションの他、Lunch セッションとして関係研究者らによる現状の問題点や今後の展開について討論が行われた。また、WHO/IPCS では現在 TEF の再評価プロジェクトが行われているところで、本シンポジウムの開催アナウンスの段階では、6月に行われたワークショップに関する報告が行われる予定であったが、報告の最終化が間に合わないようで、このプロジェクトの中心的研究者である Martin van den Berg 氏による POPs リスク評価の概況に関する講演が行われた。以下に、ダイオキシン様化合物による受容体シグナルを介した影響発現解析に関する報告と臭素化難燃剤および、ダイオキシン様化合物の TEF を含めたリスク評価に関する問題点や研究動向について報告する。

<u>血管内皮細胞における PCB77 の PPAR シグナル撹乱</u>

PCB77（3,3'4,4'-テトラクロロビフェニル）は血管内皮細胞に酸化ストレスを引き起こし、炎症に関わる IL-6 や VCAM-1 などの遺伝子を誘導することが知られているが、そのメカニズムとしての PPAR シグナリング系の関与について検討した報告では、PPAR アゴニストは PCB-77 による AhR と NF-kB 依存的な活性発現を阻害することがブタの肺動脈から単離した内皮細胞で確認された。逆に PCB-77 は PPAR の DNA 結合能と遺伝子発現活性化作用を減少されることも示された。

<u>神経細胞におけるダイオキシンの標的分子としての PKC-βⅡの可能性</u>

ダイオキシン類による胎児期および授乳期暴露による次世代の神経発達異常のメカニズム解析の一環としてニューロンの機能や発達に中心的な役割を持つと考えられる PKC（protein kinase C）との相互作用について研究した報告では、Long Evans Hood ラットの小脳顆粒細胞への TCDD 処理により細胞質中の PKC-βの減少と細胞膜 PKC-βの増加が用量依存的に観察され、ダイオキシン類による神経障害発生機序としての PKC-βのトランスロケーションが関わっていることが示唆された。

<u>in vitro 系の PBDE による TCDD 依存的 CYP1A1 誘導の拮抗作用</u>

PBDE はその PCB などとの構造的類似性より AhR アゴニスト作用が推測されていたが、in vitro 系の解析では典型的な PBDE は CYP1A1 誘導能を指標とした AhR アゴニスト作用を持たないことが示されてきている。そこで、主要な PBDE に関して TCDD 依存的 CYP1A1 誘導作用との相互作用に解析した研究報告によると、MCF-7, HepG2, H4IIE などの細胞系では、TCDD による EROD 活性誘導は、同時に添加した PBDE によって濃度依存的に抑制されることが示された。PBDE47 と 77 はカニクイザルの肝細胞においても 5－10 μM の濃度で TCDD 依存的 CYP1A1 の誘導を阻害することも示された。

TCDD による遺伝子発現誘導の ER-α依存的制御

AhR と ER とのクロストークに関する研究のうち、ER による AhR シグナリングの抑制メカニズムの解析を行った報告では、ER アゴニスト依存的な TCDD による CYP1A1 誘導の抑制作用が MCF-7 の細胞系を用いて明らかにされた。しかし、PAH（多環方族炭化水素）による CYP1A1 および CYP1B1 の遺伝子発がんをエストロゲン（E2）は抑制しなかった。ER を介した抑制機構としては、ER が、AhR/ARNT ヘテロダイマーと CYP1A1 エンハンサー領域との結合への直接結合することにより、コリプレッサー的に CYP1A1 誘導を抑制することが示された。

AHR による TCDD 依存的／非依存的遺伝子発現の網羅的解析

近年 AhR は様々な核内タンパクとの相互作用が明らかにされており、その役割は多岐にわたっていることが示されつつあるが、ダイオキシン類の毒性評価上、標的分子である AhR の生理学的役割を解明することは重要な問題である。その一つとして、AhR ノックアウトマウスと野生型マウスによる TCDD 投与における遺伝子発現の比較解析からのアプローチを用いた報告がなされた。1000μg/kg TCDD 単回投与 19 時間後の肝臓 RNA を用いた初期解析によると、TCDD 未処理でのノックアウトマウスと野生型マウスの解析では、392 遺伝子が TCDD 投与に関係なく AhR に依存して発現量が影響を受けていることが示された。その中身としては、Serpina12 などのプロテアーゼインヒビターを始め電子伝達系や薬物代謝・解毒酵素が関係していることが示され、恒常的な AhR の発現が様々な生理作用に影響していることが示された。また、AhR による TCDD 依存的に影響を受ける遺伝子としては、従来から知られている遺伝子の他に、フラビン-モノオキシゲナーゼの TCDD による誘導が明らかになった。また、アミノ酸代謝に関する遺伝子の TCDD によるダウンレギュレーションも示された。さらに AhR 非依存的に TCDD により影響を受ける遺伝子は 32 遺伝子とかなり少ないことも示され、TCDD による生体影響には AhR を介するのが大部分を占めることも示唆した。一方、AhR を介した遺伝子発現ネットワークの解析のために、AhR 依存的に影響をうける遺伝子の 5‘側の発現制御域に対する解析では、意外にもほとんどの遺伝子において AhR 結合配列を持っていないことが示され、AhR で誘導された遺伝子による 2 次的な発現制御を受けている可能性を示唆した。また、TCDD 依存的に抑制される遺伝子の上流には p53 結合配列に富んでいることも示され、TCDD-AhR 依存的な発がんプロモーションとの関係の深さが示された。

臭素化難燃剤を取り巻く現状

臭素化難燃剤に関しては、近年その暴露量の増加が懸念されているところであるが、今後どういった方向で研究、対策されていくかについてのデスカッションが行われた。指摘された現状の問題点としては、以下のような意見が示された。

- 疫学調査特に経胎盤暴露や乳幼児に対する研究の必要性

- PK study やメカニズム研究の必要性　特に生理学的作用が強いと考えられる代謝物による影響の検討
- 環境動態、環境での脱臭素化反応等の検証
- 規制当局では no concern とされているが、MOE（margin of exposure）をもとめるためのデータは不足している。ある種の同族体では MOE はほとんどない。←どのエンドポイントが有害性に関わるかを検討する必要がある
- Dust からの暴露の寄与、室内濃度測定の必要性
- HBCD や TBBPA による環境影響も見る必要があるのでは？

ダイオキシン類ほどの強い有害作用が示唆されている状況ではないが、汚染の広がりを考慮した総合的な研究の必要性が提案されたものであったと考えられる。

ダイオキシン様化合物の TEF を含めたリスク評価に関する問題点（Martin van den Berg 氏）

近年ダイオキシンのリスク評価が様々な国や国際機関で行われてきた現状ではあるが、その中の基本的な問題として、発がん性の評価については、未だに米国（EPA）とその他の国々では大きな隔たり（閾値を想定した評価かそうでないか）が存在しており、国際的な調和の必要性が指摘された。また PCB のリスク評価に関しては、ダイオキシン様 PCB に関しては MOS（margin of safety:安全域）は 5 よりも小さいが、非ダイオキシン様 PCB に関する MOS は 100－1000 と大きく、TEQ コンセプトで十分に安全性を確保できるのではないかという見解であった。その一方で、TEF の概念には根本的な問題もあり、新しい TEF 評価法の開発が必要であることも示した。

（その一例として、フィンランドのグループによる以下の研究発表が報告されていた。）

Ｍａｔｒｉｘ specific TEq

TEF の算定は基本的には各種毒性エンドポイントの REP(relative potency)に基づいており、In vivo データと長期試験を優先的に採用して求めている。つまり、吸収・分布なの体内動態因子を含んでおり、TEF には２つの変数を強制的に１つの値に変換するという根本的な問題点を含んでいる。そのため TEF を排出ガスや低質、汚染土壌などの汚染マトリックスに対して適用することは、異なった同族体組成が同様に人に摂取されることがないという事実を無視していることを示している。より適切なリスク管理のためには、これらの汚染源からの各々の同族体のヒトへの摂取を記述する同族体特異的摂取配分（intake fraction：iF）を使用することが有用であろうと考えられる（iF はヒトに対して吸入あるいは経口摂取される排出の割合として定義される）。そこである汚染源マトリックスから別のマトリックスへの同族体組成の変化を調べるために、例としてバルト海のニシンを多く摂取する漁師におけるデータを用いて検証した。焼却場などからの排出、魚（ニシン）および漁師における、各々の同族体の濃度を評価したところ、以下の結果が得られた。

- 多くの漁師の同族体の濃度の、大気への

排出濃度に対する比率は、TCDD を 1 とした時最大で 1/60 (2-4) と低くなっている

- 同様にニシンの濃度の大気濃度に対する相対比率もほとんど同族体で低く、特に高ハロゲン化物で顕著である
- 一方、ニシンから漁師への移動においては、高ハロゲン化物の方が高い相対濃度比率になっている。→魚油からの高い摂取効率と生体内での長い半減期に依存していると考えられる。

これらの結果から、各々のマトリックスに対する TEq は、各々のマトリックス中の同族体濃度に、TEF の他に同族体特異的摂取配分（iF）と体内動態の因子を考慮して算出すべきであると考えられた。

MS-Teq = iF * B * iTEF * A

MS-Teq : matrix-specific TEq
iF: intake fraction specific to the matrix and congener
iTEF: interanl TEF
A: the amount of the congener

D. 考察

本シンポジウムでは、多環芳香族化合物国際シンポジウムとの合同で開催されたためであるかもしれないが、例年に比べて毒性評価関係の発表が少ない傾向ではあったが、TCDD の毒性発現解析としては AhR を介した遺伝子発現や各種核内受容体との相互作用の解析がより重要なものであることが明らかになってきたと考えられる。また、リスク評価として TEF 評価法も新たな手法を用いるべきであることやダイオキシン類ほどの強い有害作用が示唆されている状況ではないが、臭素環難燃剤による汚染の広がりを考慮した総合的な研究の必要性が提案されたものであったと考えられる。

E. 参照文献

Arzuaga, X., Reiterer, G., Majkova, Z., Kilgore, MW., Toborek, M., Hennig, B. 3,3'4,4'-tetrachlorobiphenyl disrupts PPAR signaling in vascular endothelial cells. *Organohalogen Compounds* (2005) **67**, 2373-2375.

Beischlag, T., and Perdew, GH. ER-alpha-dependent regulation of dioxin inducible gene transcription. *Organohalogen Compounds* (2005) **67**, 2284-2286.

Boutros, P., Tijet, N., Moffat, ID., Okey, AB., Tuomisto, J., Pohjanvirta, R., Characterizing TCDD-Dependent and TCDD-Independent Modes of AHR Transactivation: Enhancer Analysis in an AHR-Null System. *Organohalogen Compounds* (2005) **67**, 2325-2328.

Peters, AK., Nijmeijer, S., Zhao, B., Denison, MS., Bergman A., Sanderson, T., Van Den Berg M., Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) antagonize or inhibit TCDD induced CYP1A1 activity in various in vitro systems. *Organohalogen Compounds* (2005) **67**, 2290-2293.

Tijet, N., Boutros, PC., Moffat, ID., Okey, AB., Tuomisto, J., Pohjanvirta, R. The Aryl Hydrocarbon Receptor Regulates

Distinct Ligand-Dependent and Ligand-Independent Gene Batteries. *Organohalogen Compounds* (2005) **67**, 2314-2317.

Tuomisto, J., Jantunen, MJ., Tuomisto, JT. Is TEF outdated in the present form? *Organohalogen Compounds* (2005) **67**, 2516-2517.

Van Den Berg, M. What happens nowadays with the dose-effect relationship beyond the scientific community? *Organohalogen Compounds* (2005) **67**, 15-16.

Yang, J, Kim, S, Lee, H, Lee, J, Choi, E, Park, K. PKC-betaII is a possible intracellular target molecule for dioxin in neuronal cells. *Organohalogen Compounds* (2005) **67**, 2382-2385.

F.健康危惧情報

なし

G. 研究発表

論文発表

Hamamura M, Hirose A, Kamata E, Katoku K, Kuwasaki E, Oshikata T, Nakahara Y, Ema M, Hasegawa R. Semi-quantitative immunohistochemical analysis of male rat-specific alpha(2u)-globulin accumulation for chemical toxicity evaluation. J Toxicol Sci., 31: 35-47, 2006.

Ema M, Kimura E, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. Reproductive and developmental toxicity screening test of basic rubber accelerator, 1,3-di-*o*-tolylguanidine, in rats. Reprod Toxicol (in press)

Hayashi M, Kamata E, Hirose A, Takahashi M, Morita T, Ema M. In silico assessment of chemical mutagenesis in comparison with results of Salmonella microsome assay on 909 chemicals. Mutat. Res., 588:129-135, 2005

Ema M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. Evaluation of Developmental Toxicity of Ultraviolet Absorber 2-(3′,5′-Di-tert-butyl-2′-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole in Rat. Drug Chem Toxicol (in press)

Ema M, Hirose A. Reproductive and developmental toxicity of organotin compounds. Golub MS, Ed. Metals, Fertility, and Reproductive Toxicity, CRC Press, Boca Raton, 2006, pp. 23-64.

Ema M, Hara H, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. Evaluation of developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy. Food Chem Toxicol, 43, 325-331, 2005.

学会発表

Ema M, Kimura E, Hirose A, Kamata E. Reproductive and developmental toxicity screening test of 1,3-di-o-tolylguanidine in rats. EUROTOX 2005.

江馬 眞、福西克弘、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一、紫外線吸収剤 2-(3,5-di-tert-butyl -2-hydroxyphenyl)-5-

chlorobenzotriazoleのラットにおける発生毒性、第32回日本トキシコロジー学会学術年会、2005.

江馬　眞、原　洋明、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一、ブタノールのラットにおける発生毒性の検討、第45回日本先天異常学会学術集会、2005.

Hirose A, Aisaki K, Hara H, Takahashi M, Igarashi K, Kanno J, Ema M. DNA Micro-Array Analysis of Gene Expressions in Mice Uterus Exposed with Dibutyltin Chloride during Implantation. The 25th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN 2005). Toronto, Canada, Aug, 2005.

Hirose A, Kanno J, Tokunaga H, Nakazawa K, Honma M, Inoue T. Initial investigation on the assessment of nanomaterial safety by the Japanese MHLW. 2nd International Symposium on Nanotechnology and Ocupational Health, Minneapolis, USA, Oct. 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
   （該当なし）
2. 実用新案登録
   （該当なし）
3. その他
   （該当なし）

別添 5.
III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出 版 年	ページ
Ema M. and Hirose, A	Reproductive and developmental toxicity of organotin compounds	Mari S. Golub	Metal, Fertility, and Reproductive Toxicity	Taylor & Francis	英国	2005	24-64
加藤善久	甲状腺ホルモン撹乱物質の生体作用の動物種差	井上達 井口泰泉	『生体統御システムと内分泌撹乱』	シュプリンガー・フェアラーク東京	日本	2005	123-129

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kanno, J., Aisaki, K., Igarashi, K., Nakatsu, N., Ono, A., Kodama, Y. and Nagao, T.	"Per cell" normalization method for mRNA measurement by quantitative PCR and microarrays	BMC Genomics	7	64-77	2006
Shiina H, Matsumoto T, Sato T, Igarashi K, Miyamoto J, Takemasa S, Sakari M, Takada I, Nakamura T, Metzger D, Chambon P, Kanno J, Yoshikawa H, Kato S.	Premature ovarian failure in androgen receptor-deficient mice	Proc Natl Acad Sci U S A	103	224-229	2006
Ema, M., Kimura E., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E.	Reproductive and developmental toxicity screening test of basic rubber accelerator, 1,3-di-o-tolylguanidine, in rats	Reprod Toxicol	22	30-36	2006
Ema, M., Hara, H., Matsumoto, M., Hirose, A. and Kamata, E.	Evaluation of developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy	Food Chem Toxicol	43	325-331	2005
Hasegawa, R., Hirata-Koizumi, M., Takahashi, M., Kamata, e. and Ema, M.	Comparative susceptibility of newborn and young rats to six industrial chemicals	Congenital Anomalies	45	137-145	2005

Hirata-Koizumi, M., Hamamura, M., Furukawa, H., Fukuda, N., Ito, Y., Wako, Y., Yamashita, K., Takahashi, M., Kamata, E., Ema, M. and Hasegawa, R.	Elevated susceptibility of newborn as compared with young rats to 2-*tert*-butylphenol and 2,4-di-*tert*-butylphenol toxicity	Congenital Anomalies	45	146-153	2005
Yasuda, I., Yasuda M., Sumida H., Tsusaki H., Arima A., Ihara T., Kubota S., Asaoka K., Tsuga K., and Akagawa Y.	In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) affects tooth development in rhesus monkeys	Reprod Toxicol	20	21-30	2005
Sumida, H., Yasuda, M., Arima, A., Fukusato, T. and Kubota, S.	Testes of rhesus monkeys exposed in utero and lactational period to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin	Organohalogen Compounds	67	2537-2539	2005
Kubota, S., Fukusato, T., Sumida, H., Asaoka, K. Murata, N., Arima, A., and Yasuda M.	Effects of TCDD in utero on reproductive development of rhesus monkey offspring	Organohalogen Compounds	67	2362-2365	2005
Fukusato, T., Korenaga, T., Ohta, M., Asaoka, K., Sumida, H., Yasuda, M. Arima H., Toida, S., Murata, N. and Kubota, S.	Prenatal and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) impairs renal development in offspring of rhesus monkeys	Organohalogen Compounds	67	2540-2542	2005
Yasuda, M., Yasuda, I., Sumida, H., Arima, A. and Kubota, S.	Defects of the third molar teeth in rhesus monkeys prenatally and lactationally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)	Organohalogen Compounds	67	2543-2545	2005
Takagi, A., Hirabayashi, Y., Ema, M. and Kanno, J.	Attenuation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced cleft palate by dimethyl sulfoxide	Organohalogen Compounds	67	2552-2555	2005
Nakatsu, N., Yoshida, Y., Yamazaki, K., Nakamura, T., Dan, S., Fukui, Y., and Yamori, T.	Chemosensitivity profile of cancer cell lines and identification of genes determining the chemosensitivity by an integrated bioinformatical approach using cDNA arrays	Mol Cancer Ther	4	399-412	2005

Negishi, T., Kato, Y., Ooneda, O., Mimura, J., Takada, T., Mochizuki, H., Yamamoto, M., Fujii-Kuriyama, Y., and Furusako, S.	Effects of aryl hydrocarbon receptor signaling on modulation of Th1/Th2 balance	J Immunol	175	7348-7356	2005
Baba, T., Mimura, J., Nakamura, N., Harada, N,, Yamamoto, M., Morohashi, K. and Fujii-Kuriyama, Y.	Ah (dioxin) receptor as a key factor in the regulation of female reproduction	Mol Cell Biol	25	10040-10051	2005
Tauchi, M., Hida, A., Negishi, T., Katsuoka, F., Noda, S., Mimura, J., Hosoya, T., Yanaka, A., Aburatani, H., Fujii-Kuriyama Y., Motohashi, H., and Yamamoto, M.	Constitutive expression of aryl hydrocarbon receptor in keratinocytes causes inflammatory skin lesions	Mol Cell Biol	25	9360-9368	2005
Fujii-Kuriyama, Y. and Mimura, J.	Molecular Mechanisms of AhR Functions in the Regulation of Cytochrome P450 Genes	Biochem Biophys Res Commun	338	311-317	2005
Tanaka, G., Kanaji, S., Hirano, A., Arima, K., Shinagawa, A., Goda, C., Yasunaga, S., Ikizawa, K., Yanagihara, Y., Kubo, M., Kuriyama-Fujii, Y., Sugita, Y., Inokuchi, A. and Izuhara, K.	Induction and activation of the aryl hydrocarbon receptor by IL-4 in B cells	Int Immunol	17	797-805	2005
Nishimura, N., Yonemoto, J., Miyabara, Y., Fujii-Kuriyama, Y. and Tohyama, C.	Altered thyroxin and retinoid metabolic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in aryl hydrocarbon receptor-null mice	Arch Toxicol	79	260-267	2005
Nohara, K., Pan, X., Tsukumo, S., Hida, A., Ito, T., Nagai, H., Inouye, K., Motohashi, H., Yamamoto, M., Fujii-Kuriyama, Y. and Tohyama C.	Constitutively active aryl hydrocarbon receptor expressed specifically in T-lineage cells causes thymus involution and suppresses the immunization-induced increase in splenocytes	J Immunol	174	2770-2777	2005
Kuroda, M., Oikawa, K., Ohbayashi, T., Yoshida, K., Yamada, K., Mimura, J., Matsuda, Y., Fujii-Kuriyama, Y. and Mukai K.	A dioxin sensitive gene, mammalian WAPL, is implicated in spermatogenesis	FEBS Lett	579	162-172	2005
Iwano, S., Asanuma, F., Nukaya M., Saito T. and Kamataki, T.	CYP1A1-mediated mechanism for atherosclerosis induced by polycyclic aromatic hydrocarbons	Biochem Biophys Res Commun	337	708-712,	2005

Iwano, S., Nukaya, M., Saito, T., Asanuma, F. and Kamataki, T.	A possible mechanism for atherosclerosis induced by polycyclic aromatic hydrocarbons	Biochem Biophys Res Commun	335	220-226	2005
Kitamura, S., Jinno, N., Suzuki, T., Sugihara, K., Ohta, S., Kuroki, H., Fujimoto, N.	Thyroid hormone-like and estrogenic activity of hydroxylated PCBs in cell culture.	Toxicology	208	377-387	2005
Suzuki, T., Kitamura, S., Khota, R., Sugihara, K., Fujimoto, N., Ohta, S.	Estrogenic and antiandrogenic activities of 17 benzophenone derivatives used as UV stabilizers and sunscreens.	Toxicol. Appl. Pharmacol.	203	9-17	2005
Koichi Haraguchi, Nobuyuki Koga and Yoshihisa Kato	Comparative metabolism of polychlorinated biphenyls and tissue distribution of persistent metabolites in rats, hamsters and guinea pigs	Drug Metab. Dispos	33	373-380	2005
Koichi Haraguchi, Yoshihisa Kato, Nobuyuki Koga and Masakuni Degawa	Species differences in tissue distribution of catechol and methylsulphonyl metabolites of polychlorinated biphenyls in rats, mice, hamsters, and guinea pigs	Xenobiotica,	35	85-96	2005
Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y. and Koga, N.	*In vitro* metabolism of 2,2',3,4',5,5',6-hepta-chlorobiphenyl (CB187) by liver microsomes from rats, hamsters and guinea pigs	Xenobiotica,	35	319-330	2005
Kato, Y., Suzuki, H., Ikushiro, S., Yamada, S. and Degawa, M.	Decrease in serum thyroxine level by phenobarbital in rats is not necessarily dependent on increase in hepatic UDP-glucuronosyltransferase	Drug Metab. Dispos	33	1608-1612	2005
Kato, Y., Haraguchi, K. Yamazaki, T. Kimura, R. Koga, N., Yamada, S. and Degawa, M	The decrease in level of serum thyroxine by 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl in rats and mice: No correlation with formation of methyl- sulfonyl metabolites	*Drug Metab. Dispos*	33	1661-1665	2005
太田千穂、原口浩一、加藤善久、古賀信幸	2,3',4,4',5-五塩素化ビフェニル (CB118) のモルモット肝ミクロゾームによる代謝	福岡医学雑誌	96	232-240	2005
Yoon, BI/, Kaneko, T., Hirabayashi. Y., Imazawa, T., Nishikawa, A., Kodama, Y., Kanno, J., Yodoi, J., Han, JH., Hirose, M. and Inoue, T.	Electron microscopical evidence of the protective function of thioredoxin (Trx/ADF) transgene against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced cellular toxicity in the liver and brain	J Toxicol Pathol	18	41-46	2005
Hirabayashi, Y., Li, GX., Yoon, BI., Fujii-Kuriyama, Y., Kaneko, T., Kanno, J. and Inoue, T.	Benzene-induced hematopoietic toxicity transmitted by AhR in the wild-type mouse was negated by repopulation of AhR deficient bone marrow cells	Organohalogen Compounds	67	2280-2283	2005

Metals, Fertility, and Reproductive Toxicity

Edited by
Mari S. Golub

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group
Boca Raton London New York

A CRC title, part of the Taylor & Francis imprint, a member of the Taylor & Francis Group, the academic division of T&F Informa plc.