

損マウスの血中PCB水酸化体濃度は、野生型マウスの場合と比較して著しく低下した。

また、KC500 及び PentaCB を処置した両マウスに $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ を静脈内投与した時、血中から $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ の消失は、両 PCB を投与した野生型マウスにおいて著しく促進したが、TTR 遺伝子欠損マウスではその促進はわずかであった。この時、野生型マウスでは、両 PCB の投与により $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ の Vd は有意に増加した。一方、TTR 遺伝子欠損マウスでは KC500 においてのみ Vd が増加した。

更に、両マウスに KC500 及び PentaCB を処置した場合、 $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ の肝臓への移行量及び $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ の肝臓における Kp 値は顕著に増加した。この時、両マウスに KC500 を投与した時、相対肝臓重量は有意に増加したが、PentaCB を投与した場合、相対肝臓重量は変化しなかった。

また、野生型マウスにおいて、KC500 を処置した場合、 $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ と TTR との結合率は変化しなかったが、PentaCB を処置した場合、 $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ と TTR との結合率は減少した。一方、TTR 遺伝子欠損マウスでは、KC500 処置により、 $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ とアルブミンとの結合率は増加したが、PentaCB 処置により、 $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ と血清タンパクとの結合率は変化しなかった。

② 4-OH-CB187 による検討

C57BL/6 系マウス及び DBA/2 系マウスに 4-OH-CB187(1 mg/kg)を、また C57BL/6 系マウスに CB126(2.5 mg/kg)を投与した時に、血清中総 T_4 及び遊離 T_4 濃度はいずれも有意に低下したが、DBA/2 系マウスに CB126 を投与した時には、それらは変化しなかった。一方、C57BL/6 系マウスに CB126 を投与した場合には、肝臓の UGT1a の発現量、 T_4 -UDP-GT 活性及び胆汁中 $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ のグル

クロン酸抱合体の排泄量は有意に増加したが、両マウスに 4-OH-CB187 を投与した場合には、それらの変化は認められなかった。これらの結果から、CB126 による血清中 T_4 濃度の低下には、AhR を介した T_4 -UDP-GT 活性の増加が関与しているが、4-OH-CB187 による血清中 T_4 濃度の低下には、 T_4 -UDP-GT 活性の関与はほとんどないことが示唆された。

次に、4-OH-CB187 及び CB126 を処置した両マウスに $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ を静脈内投与し、血中からの $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ の消失について検討した。 $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ の血清クリアランスは、両マウスに 4-OH-CB187 の投与により、顕著に増加した。また、C57BL/6 系マウスに CB126 の投与により、 $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ の消失半減期は有意に低下し、 $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ の血清クリアランスは有意に増加した。一方、 $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ の Vd は、両マウスに 4-OH-CB187 を投与した時に顕著に増加した。また、両マウスに 4-OH-CB187 を投与した場合には、 $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ の肝臓における Kp 値及び肝臓単位重量当たりの $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ の分布量は顕著に増加したが、CB126 を投与した時にはそれらの変化は認められなかった。更に、血中 $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ と血清タンパクとの結合率について検討を加えた。両マウスに 4-OH-CB187 を投与することにより、 $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ と TTR との顕著な結合阻害が起こり、代わって $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ とアルブミン及びサイロキシン結合グロブリンとの結合率が増加した。一方、C57BL/6 系マウスに CB126 を投与することにより、 $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$ と TTR との結合率はわずかに増加した。

さらに、野生型マウス及びヘテロジェニックマウス(TTR+/-)に 4-OH-CB187 を投与することにより、血清中総 T_4 及び遊離 T_4 濃度

は有意に低下したが、TTR 遺伝子欠損マウスに 4-OH-CB187 を投与してもそれらは全く変化しなかった。また、いずれのマウスに 4-OH-CB187 を投与した場合にも T₄-UDP-GT 活性は変化しなかった。

TTR 遺伝子欠損マウスに KC500 あるいは PentaCB を投与し、血清中甲状腺ホルモン濃度を測定した *in vivo* の実験結果から、血中 T₄ 濃度の低下に、KC500 投与では TTR を介する作用機序以外の存在が示唆され、PentaCB 投与では TTR を介する作用機序を含むことが示唆された。また、TTR 遺伝子欠損マウスに両 PCB を投与した時の肝臓の Ugt1a1 の発現量の結果を考え合わせると、PCB による血中 T₄ 濃度の低下と T₄-UDP-GT 活性の増加に定量的関連性は見られないことが示された。

TTR 遺伝子欠損マウスを用いた *in vivo* と *ex vivo* の実験結果を考え合わせると、野生型マウスにおいて、KC500 及び PentaCB 投与による血清中 T₄ 濃度の低下は、血中 T₄ の肝臓への速やかな移行量の増加が主因であることが示された。また、PentaCB では、この肝臓への移行量の増加に加えて、T₄ と TTR との結合阻害も血中 T₄ 濃度の低下に関与していることが示唆された。また、KC500 投与による血中 T₄ の肝臓への移行量の増加には、肝肥大による血中 T₄ の肝臓への輸送の増加の可能性が示唆される。一方、PentaCB 投与では、血中 T₄ の肝臓への能動輸送の増加が原因である可能性が示唆された。

4-OH-CB187 は、低用量(1 mg/kg)投与により血清中 T₄ 濃度を低下させる作用のあること、その作用は CB126 よりも強力であることが明らかになった。CB126 による血清中 T₄

濃度の低下は、主に AhR を介した T₄-UDP-GT 活性の増加によって起こるが、4-OH-CB187 による血清中 T₄ 濃度の低下は、主に血中 T₄ の肝臓への移行量の亢進、また血中 T₄ と TTR との結合阻害によって起こることが示唆された。

3) 甲状腺ホルモントランスポーター遺伝子の発現への影響

Wistar 系ラットでは、KC500 投与により、肝臓の有機アニオン輸送ポリペプチド(Oatp2)、L 型アミノ酸トランスポーター(LAT1)及び多剤耐性タンパク質(Mrp3)の mRNA の発現量が有意に増加したが、Na⁺/タウロコール酸共輸送ペプチド(Ntcp)、L 型アミノ酸トランスポーター(LAT2)、モノカルボン酸トランスポーター(MCT8)、Mrp2 の mRNA の発現量は変化しなかった。ddY 系マウスでは、KC500 投与により、肝臓の LAT1 及び Mrp3 の mRNA の発現量が有意に増加したが、Oatp2、MCT8、Mrp2 の mRNA の発現量は変化しなかった。さらに、ラット、マウスに KC500 を投与し、肝臓の LAT1 タンパクを、抗マウス LAT1 抗体を用いてウエスタンブロット法により測定した。両動物の肝臓では、KC500 投与の有無に関わらず、LAT1 タンパクは検出されなかった。

KC500 投与により、ラットでは肝臓の Oatp2 及び LAT1 の mRNA の発現量が、マウスでは LAT1 の mRNA の発現量が、有意に増加した。これらの結果から、これらトランスポーターの発現量の増加が肝臓の T₄ の蓄積量の増加、そして、血中 T₄ 濃度の低下をもたらす要因になっている可能性が考えられる。

また、KC500 投与により、ラット、マウスともに Mrp3 の mRNA の発現量が増加した。こ

の結果から、KC500 を投与したラット及びマウスにおいて T_4 のグルクロン酸抱合体の排泄が亢進している可能性も考えられる。

4) 肝実質細胞への $[^{125}I]T_4$ の取り込み量に及ぼす影響

KC500 を投与したラット肝実質細胞への $[^{125}I]T_4$ の取り込み量は有意に増加したが、 $[^{125}I]T_4$ の輸送の半飽和濃度(Km)、最大輸送速度(Vm)及び輸送活性(Vm/Km)は変化しなかった。一方、KC500 を投与したマウスでは Vm/Km が 1.5 倍に増加した。

肝臓への T_4 の移行の特徴について、検討するため、肝実質細胞への $[^{125}I]T_4$ の取り込み量について検討を加えた。KC500 を投与したラットの肝臓から単離した肝実質細胞において、 $[^{125}I]T_4$ の濃度の増加に伴って肝実質細胞への $[^{125}I]T_4$ の取り込み量は、 T_4 の存在下、非存在下で有意に増加したが、Km、Vm、Vm/Km には変化が見られなかった。これらの結果から、KC500 を投与したラットの肝実質細胞への $[^{125}I]T_4$ の取り込み量の増加は、肝実質細胞の膜透過性が変化したため、 $[^{125}I]T_4$ の受動輸送(単純拡散)が亢進した可能性が示唆される。一方、マウスにおいては KC500 投与により、Vm/Km が 1.5 倍に増加し、肝実質細胞への $[^{125}I]T_4$ の取り込み量の増加は、トランスポーターなどが関与する能動輸送の増加による可能性が示唆された。

5) ヒト肝及び腸における T_4 の代謝に関与する UGT 分子種の解析

昆虫細胞発現系ヒト UGT 分子種、UGT1A1、UGT1A3 及び UGT1A8 の T_4 -UDP-GT 活性は、高値を示した。ヒト肝ミクロソームの T_4 -UDP-GT 活性における個人間変動の大きさは、UGT1A1、UGT1A3 の

発現量と相関していた。また、ヒト肝ミクロソームの T_4 -UDP-GT 活性は、ST232 (UGT1A3 の特異的基質)及び bilirubin (UGT1A1 の特異的基質)により阻害された。また、ヒト腸ミクロソームにおいて T_4 -UDP-GT 活性が認められ、ヒト腸 UGT1A の発現量はヒト肝よりも高かった。昆虫細胞発現系ヒト UGT 分子種、ヒト肝ミクロソーム及びヒト小腸ミクロソームを用いた実験結果から、ヒト肝臓における T_4 のグルクロン酸抱合は、主に UGT1A1 及び UGT1A3 により触媒されること、またヒトの T_4 -グルクロン酸抱合には、肝臓に加え小腸の UGP-GT も関与していることが示唆された(加藤)。

【リスクコミュニケーション・国際動向等調査】

当研究課題の遂行された 3 年間の中で 2005 年が 1980 年 10 月 22 日～24 日ローマで第 1 回のダイオキシン会議が開催されて以来 25 周年という節目の年を経過した。この 3 年間の研究は従ってダイオキシン研究の約 4 半世紀の到達点を考察することでもある。本リスクコミュニケーション研究では、1) 生体と異物の相互作用としてのダイオキシン類の生体影響に関する考察、2) リスクの質の面にかかる一般社会への情報の発信、並びに、3) ダイオキシン受容体をめぐる先進科学の発展のこの課題に対する影響、の 3 点から検討を行ってきた。以下はそれぞれの項目に即してこの間に検討した内容を縦断的に整理して総合報告の参考文書とする。

1) 生体と異物の相互作用としてのダイオキシン類の生体影響に関する考察

生体と異物の相互作用について初年度の報告では次のように述べている。生体に対する外来物質や環境の作用は、その生物が

その対象物質やその環境と「遭遇」することにあたって、どれだけそれに対応した生理機能を備えているかに掛っている。自らの腸内細菌の産生するテロドトキシンの毒性影響を回避するフグ自身のナトリウムチャンネルの特異な適応や、高温の温泉に生息する耐熱菌の存在は、そのことを示すよく知られた例のひとつである。おそらく生物は悠久の昔から蓄積した体験をもとにして、外界・周囲に適応した機能を発揮しているのであるが、他方そこに備わった機能を越えた負荷に堪えることはできない。

そうした考え方に基いて次年度にはこれに対して 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考察した。すなわちここでは「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」と記載した。これらの普遍的な認識に即して今後の情報発信に努めることは一般社会の様々の危惧の情報に対する正確な理解を促す一助となるものと考えられる。

2) リスクの質の面にかかる一般社会への情報の発信

この項に関して初年度本研究課題では次のように記述している。すなわち「プロ野球の中日球団がリーグ優勝をする頻度は低いが、それらの年に台風、地震等の天災の被害が高頻度に集中していることはよく知られている。そこには球団のそれに比べて頻度は高くとも何らの因果関係はない。(リスク情報には不明の要素が含まれるので、否定されことなくこうした情報が流布されることが希でない。) 他方、英国における BSE の発症頻度から類推した本邦におけるバリエーション型 CJ の発症頻度は、 10^{-9} に数件であり無視しうる確率とする考え方があるが、ここでは因果関係がある。すなわち確率の高低は安全性を担保せず、とりわけ情報が不確定な場合、そのリスクの因果関係と質が重要になる。フグ毒に大きな恐怖感が一般にないことと合わせて、リスクコミュニケーションでは、社会の認識によって動向が大きく変動することを念頭に置いて、リスクコミュニケーションにこの点を理論化して導入することが肝要である。」と述べている。幸いダイオキシン関連物質の安全性の問題では焼却炉の改善や廃品の分別回収の進展、鯨脂やマグロなどをはじめとする食品類への積極的な忌避行動の進展などとあいまって母乳をはじめとする人々の TCDD 類の蓄積も劇的に低下したことが

明らかになっておりリスクコミュニケーションが大きく進展した成果と考えられる。尚この経過中比較的高濃度のダイオキシンを含む鮫の肝油が健康食品として流通したことは、これらの課題に対して常に監視の体制がとられる必要性を物語っている。

3) ダイオキシン受容体をめぐる先進科学の発展のこの課題に対する影響

環境化学物質をめぐる生体異物応答研究で、ダイオキシンとダイオキシン受容体の相互作用機構の占める位置は、ダイオキシン対応研究という応用研究の中で基礎研究の果たす役割の意義を明らかにした点で特筆される。ダイオキシン受容体は、シトクローム p450 の 1A1 の発現を促すモデルとしてリガンドを探索する中で藤井ら(東北大・理、当時)によってクローニングされた転写因子であり、芳香族炭化水素受容体(AhR)として見いだされた。惹起される CYP1A1 はダイオキシンを水解できないし、AhR が 20 世紀の非意図的生成物としてのダイオキシンを想定して数 10 万年かけて分子進化を遂げてきたとは考えにくいので、この結合関係は偶発性のものと考えられる。しかし藤井教授も強調するように、AhR の変異や欠失により、ダイオキシンによって誘発される毒性の発現の修飾はかなりよく説明されるので、AhR の生物機能とその発現機構の研究は、生体の異物相互作用研究にとって重要な鍵になるものと考えられる。

このダイオキシン受容体研究の発展はその後のエストロゲン非依存性のエストロゲン受容体との結合・転写活性化などの核内受容体相互作用への理解、未分化な組織幹細胞での特異的な AhR の発現などの関連した組織・細胞特異的な作用への理解の進

展、さらには AhR の抑制遺伝子としての生体作用の発見などにつながり、リスクに対する認識が大きく変化しつつある。本稿ではこのまとめと考察の最後に当研究者自身が明らかにしてきた AhR の抑制遺伝子としての最終年度の報告を再掲する。

抑制遺伝子としての AhR とその生物作用かくして AhR のノックアウト状態や低発現状態の動物を参照することによって様々の AhR の生物学的機能が分かってきたのであるが、こうした実験を進めてゆく内に筆者らは AhR の意外な機能に気がついた。無処置の各種 AhR 遺伝型、つまりホモ及びヘテロの AhR 欠失マウス (AhR^{-/-}, AhR^{+/-}) 及び野生型 (AhR^{+/+}) の死亡曲線を比較すると、AhR の欠失群の寿命が明らかに短かった。AhR の欠失が何らかの欠失病を惹起して AhR 欠失動物を短命化している可能性を想起させるわけであるが、結果としては野生型における死因スペクトラムの早期発現、もしくはその頻度上昇以外の特徴は見出されなかった。ゴンザレスらの作製した AhR 欠失マウスでは原因不明の肝内胆管炎が観察されているが、当系統ではそうした胆管炎も、その結果として発症の想定されるリトコル酸のような胆汁酸による内因性発がん、胆管癌も肝胆管癌も認められない。そして何よりも、①このものでの主要な死因である非胸腺リンパ腫や肝癌の発症とこれによる死亡が、生後約2年を経て発症に至る遅発性の腫瘍であること、②そしてそのゴンペルツ表現による発症函数をグラフ化すると、エビジェネティックな促進加齢型を示すことが注目された。誘発がんへの影響はまだ確かめられていないが、AhR はがん抑制遺伝子である可能性が高い。

実は AhR にそうした機能が認められることには矛盾がない。いずれも AhR-KO マウスを参照しつつ明らかになったことであるが、前項でも述べたとおり、AhR は幹細胞、特に造血幹細胞の抑制などに発現していて、未分化な造血幹細胞の細胞周期を緩徐化し、より大きな休止期細胞分画 (quiescent / dormant fraction) を維持しているという事実がある。その結果、AhR が機能していると幹細胞分画の健康な状態が保持され、遺伝学的な安定性の維持に寄与するものと推測される。

今回見出された、同じ AhR が一方で発がんを促進し、他方で抑制する事象は、環境科学における生体異物応答の研究の複眼的視点の必要性を教えており、そのことはとりもなおさず、リスクコミュニケーションが新しい科学と密接な連関をもって進められるべきことを示唆しているように思われる(井上)。

この 3 年間に行われたハロゲン化有機環境汚染物質と POPS に関する国際シンポジウム(第 24 回から第 26 回)では、ダイオキシン類やダイオキシン様 PCB の TEF の評価や、非ダイオキシン様 PCB、PBDE などの臭素化難燃材等に関して、以下に示すような知見が発表され、今後の評価に関して重要であると考えられた。

【第 24 回】

TEF 評価の妥当性と再評価の必要性

TEF 手法は、AhR との結合に始まる共通の毒性メカニズムに基づくダイオキシン様化合物の混合物による生体影響や暴露評価を行うための相対力価を基本としており、TEQ を見積もるための力価の相加性についてもいくつかの実験モデルによって検証されているが、発がんリスクに対する検証は未だ

なされていない。そこで、最近 NTP で行われた TCDD、PCB126、2,3,4,7,8-PeCDF の実験からは、Hepatocellular adenoma については、極めて TEF と一致した発症率と相加性を示したが、PeCDF における肝腫瘍 (Hepatocellular adenoma + Cholangiocarcinoma) の発症率を基にした TEF:0.5 の妥当性については、現状の TEF 値は高過ぎるものであること示唆された。(Walker ら 2004)。現在の TEF は 1999 年の WHO エキスパート会議において、スウェーデンの Karolinska 研究所のデータベースにある様々な *in vivo* と *in vitro* の研究で得られた REP に基づいて評価されたものであるが、TEF の可変性や不確実性についての理解を行うために、定量的な解析が必要であると共に、基となるデータベースをこの目的のために再構築が必要であると考えられた。そこで、Karolinska データベースの中から、同じ実験結果らの重複、溶解度など実験条件から適切でないもの、非哺乳類のデータ、同じエンドポイントを示すための重複した REP、QSRA で得られた REP、混合物に対する REP、入手できない未公表データ、最終査読で除外されたものなどを取り除き、より定量的で、評価の透明性も高く再現性のあるデータベースを作成した(Haws ら 2004)。

芳香族炭化水素(PAH)と Ah レセプター

多環芳香族炭化水素化合物 (PAHs) も AhR に結合し、ダイオキシン類などのハロゲン化芳香族炭化水素 (HAHs) と同様な生物学的影響を引き起こすことが知られているが、HAH 様の毒性は引き起こさない。その理由として、AhR への結合親和性、代謝物の安定性や遺伝子発現の違いなどが考えられている。PAH の AhR への親和性は TCDD

より低く、体内で P450 等によって容易に代謝されることに加えて、TCDD はラットの AhR の熱安定性を増強し、持続的に AhR に結合していること考えられている。(Bohonowych & Denison, 2004)。

非ダイオキシン様 PCB の評価

PCB による健康影響には、免疫毒性、ホルモンレベルの変化、生殖毒性、神経発達毒性、発がん性などが知られているが、ダイオキシン様、非ダイオキシン様 PCB 影響を区別することは困難である。そこで、PCB による影響で最も感受性が高いとされている神経発達毒性について非ダイオキシン様 PCB による影響を検討した。ダイオキシン様 PCB および非ダイオキシン様 PCB 共に神経細胞に直接影響を与えるが、非ダイオキシン様 PCB のみがドーパミンレベルを下げることを示唆された。また、非ダイオキシン様 PCB の方がカルシウムバランス障害、活性酸素による細胞毒性、アポトーシス、アラキドン酸有利の促進の程度が強いことが示されているが、内分泌系への影響による神経発達毒性はダイオキシン様 PCB の方が強いようであった。(Schoeters & Birnbaum 2004)

【第 25 回】

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。1000

$\mu\text{g/kg}$ 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。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。(Boutros, P., et. al., 2005)

臭素化難燃剤を取り巻く現状

(“Brominated flame retardants”セッション)

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ィ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
氏講演)

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。

【第 26 回】

TCDD の SD ラット 2 年間慢性実験結果の比
較

70 年代半ばにダウ化工 (株) によって行わ
れた TCDD の発がん性試験が TCDD へのヒ
ト暴露のがんの量的リスクアセスメントを行う
ために広く利用されている。近年では、NTP
(米国家毒性プログラム) がダイオキシン毒
性換算係数の評価の一環として同様のデザ
インの発がん性試験を行っている。これら 2
種類の発がん性試験の結果を比較したとこ
ろ、肝臓、肺、及び口腔粘膜での新生物の
発生の増加は、両方の試験において見られ
たが、NTP の試験でのみ肝臓の胆管癌の発
生増加認められた。また、NTP の試験では
すべての催腫瘍性で非線形性が示され、こ
れらの差異は、用いられた Sprague-Dawley
ラットの種の生物学的挙動が異なるのと同様、
試験プロトコールの違いから生じた可能性が
ある。(Walker NJ, et. al., 2006)

ダイオキシン用化合物 (PCB 126 および
2,3,4,7,8-PeCDF) の REP 加重分布に基づい
た TEF 設定のための代替法

近年、Haws らはアップデート版 REP デー
タベースとして REP₂₀₀₄ database を公表した。
このデータベースは定量分析を容易に実施
することが可能な方法で構造化された。これ
を用い 1997 年のレビューで WHO 専門家パ
ネルによって使用されたオリジナルの基準に
基づいて、再現性のある定量的重み付けス
キームの開発に努めている。この研究では、
PCB 126 と 2,3,4,7,8-PeCDF に提案した重み
付けスキームを適用したが、結論として、こ
の予備的評価により、全体的 REP_s 分布に
対する重み付けの影響は小さいことが示さ
れた。(Staskal DF, et. al., 2006)

【JECFA 会議 (2005 年 2 月)】

芳香族炭化水素 (PAH) の評価

2005 年の 2 月に行われた JECFA 会議で

は、PAH のクリティカルな影響は発がん性であると結論し、いくつかの PAH は遺伝毒性があるので、閾値を仮定した PTWI の設定は不可能であると結論した。この評価では JECFA が遺伝毒性ありと同等した 13 の PAH に焦点を当てたが、これらの化合物の影響評価を行うためにベンゾ[a]ピレンを暴露マーカーとした代理アプローチ手法をとることに決定した。代表的な PAH 混合物経口投与に基づく発がん実験の結果に基づいて、ベンゾ[a]ピレンとして $100 \mu\text{g/kg bw/day}$ という BMDL が求められ、暴露推定値とのマージン(MOE: Margin of Exposure)がリスク評価として使用された JECFA 会議は、平均推定摂取量として 4 ng/kg bw /day 、高レベル推定摂取量として 10 ng/kg bw /day が評価に使用可能であると結論し、平均及び高レベル摂取における MOE は各々 25,000 と 10,000 になることが示された。JECFA 会議はこれらの MOE に基づいて、PAH のこれら推定摂取量による健康影響懸念は低いものであるが、PAH による食品の汚染を減少させる努力を継続すべきであることを結論した。(JECFA 2005)。

ポリ臭化ジフェニルエーテル(PBDE)の評価

ポリ臭素化ジフェニルエーテル(PBDE)は、難燃剤としてプラスチックやウレタンフォーム、織物など様々な製品に添加されている。商業的には、PentaBDE、OctaBDE と DecaBDE の3つの主要な製品が主に生産されている。理論的には PCB などのように 209 の同族体が存在するが、各々の商品には互いに類似した限られた種類の同族体しか含んでいない。過去 30~40 年に亘って保存されていたサンプルの最近の解析では、環境中や欧州アメリカのヒトの試料中の PBDE 汚

染が増加してきていることが示されている。こうした PBDE 汚染に対しては、現在内分泌かく乱影響に基づくと考えられている神経発達毒性が最も懸念された健康影響の一つと考えられている。

限られた毒性データではあるが、おおよそ $100 \mu\text{g/kg bw/day}$ 以下の PBDE 同族体用量では、げっ歯類に有害影響は示さないと考えられた。一方暴露に関しては、現在の食品からの推定摂取量はおおよそ $0.004 \mu\text{g/kg bw/day}$ で、母乳による乳児の摂取量は、 $0.1 \mu\text{g/kg bw/day}$ までになるであろう。結論として、適切でない毒性及び摂取量データはあるが、かなり大きい MOE があるように考えられ、重要なヒト健康影響に対する懸念はなさそうである。ダイオキシン類や PCB などのような生体蓄積性の高い化合物であるので、体内用量などのような指標での比較がより適切であるかもしれないが、実験動物のデータやヒト組織中の濃度に関して比較できるだけの十分な情報がない。JECFA 会議は、ヒト由来の試料(母乳を含む)における PBDE の更なる研究が、食品と他の可能性のある汚染源における総合的 PBDE 暴露評価にとって有益であると考察した。

【ダイオキシン及びダイオキシン様 PCB のヒト及び哺乳動物における TEF の WHO 2005 再評価】

WHO-IPCS 専門家会議が 2005 年 6 月にスイスの Geneva で開催され、PCBs を含むダイオキシン様化合物の毒性換算係数(TEFs)の再評価が行われた。この再評価の基礎となるのは Haws らによって近年公表された TEF データベースである。

既存 WHO-TEF 値の評価と新たな値の決定は、重み付けのない REP 分布、専門家の

判断、そして、点推定値を組み合わせて行った。2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PnCDF)、octachlorodibenzo-p-dioxin (OCDD)、octachlorodibenzofuran (OCDF) の TEF 値、そして、関連する全てのモノ-オルト置換 PCBs のための単一値の変更は専門家パネルによって決定された。新たな 2005 WHO-TEF 値に基づき、変更案は全 TEQ にほとんど影響しないことが結論付けられ、また、ヒトの摂取に関連している食品基質にとって TEQ の総体的な減少は 10-25% であった。

WHO パネルは、そもそも TEF/TEQ 値や関連した方法は食事からの摂取による曝露量の推定のために作られているので、土壌や沈殿物などのような非生物的環境マトリックスへの TEF/TEQ アプローチの応用については、代替案や付加的 TEFs を決定するための多くの将来的アプローチの必要性が指摘された。(Martin Van den Berg, et. al., 2006)

【飼料と食物中の非ダイオキシン様 PCB (NDL-PCB) に関する欧州食品安全局の見解】

PCB には理論的に 209 の PCB 同族体があり、それらは生化学的毒性学的特性に基づき、ダイオキシン様 PCB (DL-PCB) と非ダイオキシン様 PCB (NDL-PCB) の 2 種類に分けられる。PCB の製造や使用は多くの国で 1980 年代に中止されたが、電気設備やプラスチック製品、建築材料として大量に残存している。PCB は難分解性であり、過去に環境中に放出されてもいまだに残存する。ひとたび環境中に放出されると、NDL-PCB は脂肪組織に蓄えられ半減期も長いので、食物連鎖に従って蓄積する。DL-PCB 同様に

NDL-PCB も食品や飼料中に見つかることがある。欧州食品安全局 (EFSA) の食物連鎖汚染物質パネル (CONTAM Panel) は食品や飼料中 NDL-PCB のリスク評価を行うことを欧州委員会 (EC) に依頼された。ダイオキシンと DL-PCB については、EFSA が設立される以前に EC 科学委員会がリスク評価を行っている。

結論として、NDL-PCB とダイオキシン様化合物への同時曝露が毒性試験や疫学調査の結果の解釈を妨げるので、NDL-PCB についてヒトの健康影響基準値は設定できなかった。また、個々の NDL-PCB 同族体の影響に関するデータベースはかなり限定的である。しかしながら、母親の体内蓄積量がヨーロッパ各国での平均 1 日摂取量から推定される体内蓄積量よりわずかに多いだけで NDL-PCB や DL-PCB に起因する、あるいは PCDD/PCDF の単体または組合せに起因する弱い発達影響が生じる可能性がある、という兆候がある。個人やヨーロッパの特定地域の住民において平均的摂取量がかかなり多い場合があるので、食物中の NDL-PCB レベルを低減させる継続的な取り組みが必要である。(Heppner C, et.al., 2006)

【欧州における PCDD/F, PCB, PBDE and HBCDD の現在の曝露量に対するリスク評価の試み】

本研究の目的は、ヨーロッパで報告された 2~3 の POPs について現在のヒト曝露量の概要を報告し、これらの値をリスクアセスメントの展望に加えることである。結論として、現在のヨーロッパにおけるヒト TEQ 値(つまり、PCDD/Fs の曝露量)には懸念があることが示された。毒性影響の閾値と PCDD/F TEQ 曝露量との間の比率は欧州委員会が要求

する MOS より小さい。ヨーロッパ人口における PBDE/HBCDD の平均値には今のところ懸念がないと推定されるが、95 パーセントイル摂取量の人にとっては現在の MOS では小さい。US 人口の多くは PBDEs の MOS を超えている。HBCDD データは脆弱すぎて US における評価はできない。

この予備的リスク評価は、共同及び拮抗の特性をもつ種々の POPs のいわゆるカクテル効果を考慮していないが、この複合効果により MOS がかなり下がる可能性がある。(Weiss J and Bergman Å., 206)

WHO-IPCS 専門家会議(2005)が PCBs を含むダイオキシン様化合物の毒性換算係数(TEFs)の再評価が、Hawsらの TEF データベースに基づき、重み付けのない REP 分布と専門家の判断、及び点推定値の組み合わせ手法を用いることによって、より科学的に透明性の高い手法によって行われた。改訂した TEF を用いることによって、ヒトの摂取に関連している食品を例にとると、総 TEQ がおよそ 10-25% の範囲で減少することが試算された。また、非ダイオキシン様 AhR アゴニスト/アンタゴニストが TCDD 及び関連化合物の総合的な毒性に影響する可能性も認識されたが、予備的な曝露評価が推奨された。一方、Polybrominated diphenylethers (PBDEs)については TEF/TEQ アプローチに含めないことが結論づけられた。更に、TEF/TEQ 値や関連した方法は食事からの摂取による曝露量の推定のために作られているので、土壌や沈殿物などに対する TEF/TEQ アプローチの応用については、代替案や付加的 TEFs を決定するための将来的アプローチの必要性が示された。欧州の評価では、NL-PCB や PBDE、HBCDD などに

ついでにの曝露評価を通じて、平均的な曝露では懸念は小さいとされていると考えられるが、高用量曝露のケースによっては MOS 少ないとされているが、データの不足も指摘されている。曝露データの充実も必要であるが、これらの物質に対する生体影響のクライテリアを設定する意味においても、生物学的影響をより正確に説明できる受容体原性等に基づく生体影響評価手法の開発がますます求められていることが感じられた。

E. 結論

1. マウス胎児口蓋の遺伝子発現のマイクロアレイ解析技術を確立し、解析を行った結果、新たな TCDD の標的遺伝子及び口蓋裂誘導の候補遺伝子を得、本奇形発生メカニズム解明の端緒とすることが出来た。
2. 霊長類での TCDD の次世代に与える影響を視点として総合的に判断した結果、現在の耐容一日摂取量は一応妥当であると思われた。例数の問題で明確な結論を提示することは困難であるが、低曝露量影響が示唆されたため、今後の再検討が必要かも知れない。
3. ES 細胞培養系では、TCDD が細胞増殖に対し抑制的に作用し、EB においては促進的に作用することから、両者の特性に差があることが示された。一方、ES 細胞及び EB のマイクロアレイによる解析法を確立し、発現遺伝子変動を解析した結果、TCDD を含む EDC の胚・胎児毒性メカニズム解析に有用であることが示された。
4. Tg.AC 雄マウス、或いはこれを C57BL/6 に戻し交配して得られた雌雄マウスを用いた TCDD 経口投与実験を実施したが、

- TCDD による腫瘍誘発作用は認められなかった。一方、TCDD によりマウス肝で変動する癌関連遺伝子群が抽出されたことから、肝発がんメカニズム解明に遺伝子解析が有用であることが示唆された。
5. ヒトがん細胞パネルによる「Cancer Cell Informatics」は、ターゲット既知物質をレファレンスとすることによって、生理作用未知の化合物の分子メカニズム予測に有用であると考えられた。これに、マイクロアレイによる遺伝子発現解析を加えることにより EDCs の分子メカニズムに関する情報がさらに得られることが期待された。
 6. AhR は卵巣においてアロマターゼ (CYP19) の遺伝子発現制御を介して生殖サイクルの制御に関わっていること、AhR/Arnt ヘテロ 2 量体が Cul4B や DDB1 などとユビキチン化複合体を形成して ER α 、ER β 、AR のステロイドホルモン受容体の分解に関与すること、AhR 欠失マウスで見られた盲腸発癌が β -カテニンの異常蓄積によること、AhR/Arnt ヘテロ 2 量体がユビキチン化複合体として β -カテニンの分解促進を介して癌抑制因子として働いていること等が明らかになり、ダイオキシンや PAH 類の生体影響を分子メカニズムレベルで理解するために重要な知見が得られ、毒性評価の基盤固めに大きく貢献した。
 7. LXR α 標的遺伝子の mRNA 発現を PAHs が濃度依存的に抑制した。これは AhR、CYP1A1 及び p53 依存的であった。LXR α のヘテロ二量体のパートナーである RXR α のタンパク質の分解はプロテアソームを介して PAHs によって促進される可能性が示唆され、PAHs を多く含むタバコによる動脈硬化誘発機序解明に繋がることが期待された。
 8. マウス前立腺の分泌機能の全容が解明された。これらの分泌蛋白の発現を指標にすることで、EDC の新生児暴露により、前立腺機能が不可逆的に障害されることが明らかになり、この手法が、EDCs の雄性生殖器に対する影響を高感度に検出する系として利用可能であることが示された。
 9. PCB 連続投与による血中 T₄ 濃度低下には、T₄ の血中から肝臓への移行量の増加が大きく寄与していることが示唆された。その移行には、特定の輸送担体が関与していると考えられた。また、ヒト肝に於いて、T₄ の代謝に関わる UGT 分子種が同定されるなど、PCB による甲状腺ホルモン低下のメカニズムを分子レベルで明らかにした。
 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について、AhR をめぐる最近の知見に即して、主にダイオキシン研究関連の事象について考察するとともに海外の情報を収集した。
- F.健康危惧情報**
なし
- G. 研究発表**
1. 論文
Ema M, Fujii S, Ikka T, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. (2007) Early pregnancy failure induced by dibutyltin dichloride in mice. *Environ Toxicol*, 22, 44-52.
Ema M, Fukunishi K, Matsumoto M,

Hirose A, Kamata E, Ihara T. (2007) Developmental toxicity of dibutyltin dichloride in cynomolgus monkeys. *Reprod Toxicol*, 23,12-19.

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, Fujii S, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. (2006) Prenatal developmental toxicity study of basic rubber accelerator, 1,3-di-*o*-tolylguanidine, in rats. *Reprod Toxicol*, 22, 672-678.

Ema M, Kimura E, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. (2006) Reproductive and developmental toxicity screening test of basic rubber accelerator, 1,3-di-*o*-tolylguanidine, in rats. *Reprod Toxicol*, 22, 30-36.

Ema M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E.(2006) Evaluation of Developmental Toxicity of Ultraviolet Absorber 2-(3',5'-Di-*tert*-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole in Rat. *Drug Chem Toxicol* 29, 215-225.

Takahashi M, Hirata-Koizumi M, Nishimura N, Ito Y, Sunaga M, Fujii S, Kamata E, Hasegawa R, Ema M. Susceptibility of newborn rats to 3-ethylphenol and 4-ethylphenol compared with that in young rats. *Congenit Anom*

Kyoto, 46,26-33, 2006.

高橋美加、松本真理子、川原和三、菅野誠一郎、菅谷芳雄、広瀬明彦、鎌田栄一、江馬 眞、OECD 化学物質対策の動向(第8報)ー第16回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議(2003年パリ)、化学生物総合管理学会誌

松本真理子、高橋美加、平田睦子、広瀬明彦、鎌田栄一、長谷川隆一、江馬 眞、OECD 高生産量化学物質点検プログラム:第18回初期評価会議までの概要、化学生物総合管理学会誌

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.

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.

Hirata-Koizumi, M., Hamamura M, Furukawa H, Fukuda N, Ito Y, Wako Y, Yamashita K, Takahashi M, Kamata E, Ema M, Hasegawa R. Elevated susceptibility of newborn as compared with young rats to 2-*tert*-butylphenol and 2,4-di-*tert*-butyl phenol toxicity. *Congenit Anom Kyoto*, 45, 146-153, 2005.

Hasegawa R, Hirata-Koizumi, M.,

Takahashi M, Kamata E, Ema M. Comparative susceptibility of newborn and young rats to six industrial chemicals. *Congenit Anom Kyoto*, 45, 137-145, 2005.

松本真理子、鈴木理子、川原和三、菅谷芳雄、江馬 眞、OECD 高生産量化学物質点検プログラム:第20回初期評価会議概要、化学生物総合管理学会誌 1, 445-453, 2005.

高橋美加、平田睦子、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一、長谷川隆一、江馬 眞、OECD 化学物質対策の動向(第7報)ー第15回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議(2002年ボストン)、衛研報告、123, 46-52, 2005.

松本真理子、田中里依、川原和三、菅谷芳雄、江馬 眞、OECD 高生産量化学物質点検プログラム:第19回初期評価会議概要、化学生物総合管理学会誌 1, 280-288, 2005.

Hirata-Koizumi, M., Nishimura, N., Enami, T., Wada, H., Ogata, H., Yamamoto, Y., Ito, Y., Kamata, E., Ema, M. and Hasegawa, R. Susceptibility of new born rats to the hepatotoxicity of 1,3-dibromopropane and 1,1,2,2-tetrabromoethane, compared with young rats. *J. Toxicol. Sci.*, 30, 29-42, 2005.

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.

高橋美加、平田睦子、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一、長谷川隆一、江馬 眞、OECD 化学物質対策の動向(第6報)ー第14回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議(2002年パリ)、化学生物総合管理学会誌、1, 46-55, 2005.

高橋美加、平田睦子、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一、長谷川隆一、江馬 眞、OECD 化学物質対策の動向(第5報)衛研報告、122, 37-42, 2004.

広瀬明彦、江馬 眞、生殖発生毒性を指標としたダイオキシンの耐容1日摂取量(TDI)算定の考え方について、衛研報告、122, 56-61, 2004.

Hirose A, Hasegawa R, Nishikawa A, Takahashi M, Ema M. Revision and establishment of Japanese drinking water quality guidelines for di(2-ethylhexyl) phthalate, toluene and vinyl chloride-Differences from the latest WHO guideline drafts- *J Toxicol Sci*, 29, 535-539, 2004.

Takahashi M, Ogata H, Izumi H, Yamashita K, Takechi M, Hirata-Koizumi M, Kamata E, Hasegawa R, Ema M. Comparative toxicity study of 2,4,6-trinitrophenol (picric acid) in newborn and young rats. *Congenit Anom Kyoto*, 44, 204-214, 2004.

Fukuda N, Ito Y, Yamaguchi M, Mitsumori K, Koizumi M, Hasegawa R, Kamata E,

Emma M. Unexpected nephrotoxicity induced by tetrabromobisphenol A in newborn rats. *Toxicol Lett*, 150, 145-150, 2004.

Emma M, Hrazono A, Fujii S, Kawashima K. Evaluation of developmental toxicity of β -thuyaplicin (hinokitiol) following oral administration during organogenesis in rats. *Food Chem Toxicol*, 42, 465-470, 2004.

2. 学会発表

Emma M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E, Arima A, Ihara T. (2006) Teratology study of dibutyltin in cynomolgus monkeys given during organogenesis. The 45th Annual Meeting of the Society of Toxicology, San Diego

江馬 眞、福西克弘、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一、伊原敏夫 (2006) カニクイザルにおけるジブチルスズの発生毒性試験、第 46 回日本先天異常学会学術集会(山形、6/29-30)

江馬 眞、松山隆史、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一 (2006) 紫外線吸収剤 2-(3',5'-di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole のラット新生児における毒性、第 46 回日本先天異常学会学術集会(山形、6/29-30)

江馬 眞 (2006) 生殖毒性、第 7 回日本トキシコロジー学会生涯教育講習会 (名古屋、7/3)

江馬 眞、藤井咲子、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一 (2006) 加硫促進剤

1,3-di-o-tolylguanidine のラットにおける出生前発生毒性、第 33 回日本トキシコロジー学会学術年会 (名古屋、7/5)

Hirose A, Aisaki H, Oh K, Matsumoto M, Kamata E, Igarashi K, Kanno J, Emma M. Gene Expression analysis in uterus and ovary of mice treated dibutyltin dichloride during implantation. The 26th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN 2006, Oslo, 8/24).

Emma M, Fujii S, Ikka T, Matsumoto M, Hirose, Kamata E. Pre- and post implantation embryonic loss induced by dibutyltin given to mice during early pregnancy The 26th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN 2006, Oslo, 8/21-25, 8/24).

Emma M, Arima A, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E, Ihara T. (2006) Prenatal developmental toxicity of dibutyltin in cynomolgus monkeys given on consecutive three days during organogenesis. EUROTOX 2006 (9/20-24, Dubrovnik/Cavtat) 9/22

Hasegawa R, Hirata-Koizumu M, Dourson M, Hirose A, Nakai S, Kamata E, Emma M. (2006) Comprehensive evaluation on pediatric susceptibility to 18 chemical. EUROTOX 2006 (9/20-24, Dubrovnik/Cavtat) 9/23

- Hirose A, Kamata E, Akiyama H, Takahashi M, Ema M, Hayashi M. (2006) Development in silico genotoxicity predictory system on chromosomal aberration for existing chemicals. EUROTOX 2006 (9/20-24, Dubrovnik/Cavtat) 9/21
- Ema M, Fujii S, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. (2006) Teratogenic effects of rubber accelerator, 1,3-di-o-tolylguanidine (DTG), in rats. 27th Annual meeting of American College of Toxicology (10/5-8, Palm Springs)
- Ema M. (2006) Introduction of Division of Risk Assessment. NIHS/NCBSR-KFDA/NITR Workshop on Regulatory Science and Information in Toxicological Evaluation of Potential High Risk Materials. November 29, 2006, Mita Conference Center.
- Ema M. (2006) OECD high production volume chemicals programme NIHS/NCBSR-KFDA/NITR Workshop on Regulatory Science and Information in Toxicological Evaluation of Potential High Risk Materials. November 29, 2006, Mita Conference Center.
- Ema M, Hara H, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. (2006) Developmental neurotoxicity of polysorbate 80 in rats. International Conference on Food Contamination and Neurodevelopmental Disorders (12/3-5, 2006, Valencia)
- Ema M, Matsumoto M, Takahashi M, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Kamata E, Hasegawa R, Yamamoto N. The Contribution of the Japanese Government to the OECD High Production Volume Chemicals Programme: Summary of 1st to 21st SIDS Initial Assessment Meetings. First U.S. Conference on Characterizing Chemicals in Commerce: Using Data on High Production Volume (HPV) Chemicals. (12/12-14, 2006. Radisson Inn, Austin, Texas)
- Ema M, Matsuyama T, Matsumoto M, Hirose A, Hirata-Koizumi M, Kamata, E. (2007) Toxicity study of ultraviolet light absorber 2-(3',5'-di-tert-butyl-2'-hydroxy phenyl)-5-chlorobenzotriazole (DBHCB) in rats during the pre-weaning period. The 46th Annual Meeting of the Society of Toxicology
- Fukunishi K, Hirose A, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Kamata E, Ema M. (2007) Combined repeated dose toxicity with the reproductive/developmental toxicity screening test of ultraviolet absorber 2-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxy phenyl)-5-chloro-2H-benzotriazole (DBHCB) in rats. The 46th Annual Meeting of the Society of Toxicology.
- Hirose A, Yamazoe Y, Ema M, Kawamura Y. (2007) Toxicity testing schema for the initial risk assessment of food contact

plastics based on the concept of ttc and usage probabilistic factors. The 46th Annual Meeting of the Society of Toxicology.

江馬 眞、OECD 発生神経毒性試験ガイドラインについて、第 17 回神経行動毒性研究会、2005.

江馬 眞、藤井咲子、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一、有機スズ化合物の生殖発生毒性：ジブチルスズのマウスにおける胚致死作用、第7回環境ホルモン学会研究会、2005.

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

Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Takahashi M, Kamata E, Ema M. Susceptibility of new born rats to six chemicals, compared with young rats. EUROTOX 2005

Hirose A, Aisaki H, Hara H, Takahashi M, Igarashi K, Kanno J, Ema M. DNA micro-array analysis of gene expressions in mice uterus exposed to dibutyltin dichloride during implantatio. The 25th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN 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.

平田睦子、楠岡 修、西村信雄、和田 肇、緒方英博、福田苗美、伊藤義彦、鎌田栄一、江馬 眞、長谷川隆一、化学物質に対する新生児の感受性に関する研究：1,3-ジブチロプロパン及び 1,1,2,2-テトラブromoエタン、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.

江馬 眞、OECD 神経発生毒性試験ガイドライン 426 (ドラフト) の進捗状況、第 45 回日本先天異常学会学術集会 BT シンポジウム、2005.

Ema M, Hara H, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. Developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy. The 44th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2005.

Tahara M, Kubota R, Nakazawa H, Hirose A, Ema M, Tokunaga H, Nishimura T. Evaluation for the additive toxic influence of organophosphorus pesticides The 44th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2005.

Ema M, Fukunishi K, Nagata R, Matsumoto M, Hirose A, Kamato E. Developmental toxicity study of ultra violet light absorber 2-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)-5-chloro-2H-benzotiazole in rats. The 25th Annual Meeting of the American College of Toxicology, 2004.

広瀬明彦、鎌田栄一、高橋美加、江馬眞、有機スズの水生动物と実験動物における生殖発生毒性、環境ホルモン学会第7回研究発表会、2004

Hirose A, Takagi A, Nishimura T, Kanno J, Ema M. Review of reproductive and developmental toxicity induced by organotins in aquatic and experimental animals. The 24th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN 2004).

Ema M, Harazono A, Fujii S, Kawashima K. Developmental toxicity of β -thujaplicin (TP) in rats. The 43th Annual Meeting of the Society of Toxicology, 2004.

Hirata-Koizumu M, Fukuda N, Ito Y, Yamaguchi M, Mitsumori K, Hasegawa R, Kamata E, Ema M. Unzpected nephrotoxicity induced by tetrabromobisphenol A in newborn rats. 10th International Congress of Toxicology, 2004.

Hirose A, Takahashi M, Kamata E, Ema M, Hayashi M. Development of genotoxicity

prediction QSAR system for resistered and existing industrial chemicals in Japan. 10th International Congress of Toxicology, 2004.

Yamaguchi Y, Nishimura N, Yahara M, Edamoto H, Ikezaki S, Kasahara K, Tamura K, Kamata E, Hasegawa R, Ema M. Renal damage in newborn rats treated with p-Cumylphenol. International Federation of Societies of Toxicologic Pathology, 2004.

江馬眞、原園 景、藤井咲子、川島邦夫、ヒノキチオールの子ラットにおける発生毒性の検討、第44回日本先天異常学会学術集会、2004.

Ema M. Decreased anogenital distance and increased incidence of undescended testes in fetuses of rats given monobenzyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate. Congress of the 5th Royan International Research Award, 2004.

H. 知的所有権の取得状況

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 4.
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 |
|------|-----------------------|-------------|------------------|----------------|-----|------|---------|
| 加藤善久 | 甲状腺ホルモン攪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攪乱』 | シュブリンガー・フラーク東京 | 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 |
|---|--|-----------------------------------|-----|---------|------|
| Ohtake F, Baba A, Takada I, Okada M, Iwasaki K, Miki H, Takahashi S, Kouzmenko A, Nohara K, Chiba T, <u>Fujii-Kuriyama Y</u> and Kato S, | Dioxin receptor is a ligand-dependent E3 ubiquitin ligase. | Nature | 446 | 562-66 | 2007 |
| <u>Emm M</u> , Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E, Ihara T. | Developmental toxicity of dibutyltin dichloride in cynomolgus monkeys. | Reprod Toxicol | 23 | 12-19 | 2007 |
| <u>Emm M</u> , Fujii S, Ikka T, Matsumoto M, <u>Hirose A</u> , Kamata E | Early pregnancy failure induced by dibutyltin dichloride in mice. | Environ Toxicol | 22 | 44-52 | 2007 |
| Goryo K, Suzuki A, Carpio CA, Siizaki K, Kuriyama E, Mikami Y, Kinoshita K, Yasumoto K, Rannug A, Miyamoto A, <u>Fujii-Kuriyama Y</u> , Sogawa K. | Identification of amino acid residues in the Ah receptor involved in ligand binding. | <i>Biochem Biophys Res Commun</i> | 354 | 396-402 | 2007 |
| Mitani Y, Lezhava A, Kawai Y, Kikuchi T, Oguchi-Katayama A, Kogo Y, Itoh M, Miyagi T, Takakura H, Hoshi K, Kato C, Arakawa T, Shibata K, Fukui K, Masui R, Kuramitsu S, Kiyotani K, Chalk A, Tsunekawa K, Murakami M, <u>Kamataki T</u> , Oka T, Shimada H, Cizdziel PE, Hayashizaki Y. | Rapid SNP diagnostics using asymmetric isothermal amplification and a new mismatch-suppression technology. | Nat Methods | 4 | 257-62 | 2007 |

| | | | | | |
|--|--|---|------|---------|------|
| Uno Y, Kumano T, Kito G, Nagata R, <u>Kamataki T</u> , Fujino H | CYP2C76-mediated species difference in drug metabolism: A comparison of pitavastatin metabolism between monkeys and humans. | Xenobiotica | 37 | 30-43 | 2007 |
| Hiroshi Yamazaki, Haruka Fujita, Takaaki Gunji, Jun Zhang, <u>Tetsuya Kamataki</u> , John R. Cashman, Makiko Shimizu | Stop codon mutations in the flavin-containing monooxygenase3 (FMO3) gene responsible for trimethylaminuria in Japanese population. | Mol. Genet. Metab. | 90 | 58-63 | 2007 |
| Akashi T, Nishimura Y, Wakatabe R, Shiwa M, <u>Yamori T</u> . | Proteomics-based identification of biomarkers for predicting sensitivity to a PI3-kinase inhibitor in cancer. | Biochem Biophys Res Commun | 352 | 514-21 | 2007 |
| 菅野純、北嶋聡、相崎健一、五十嵐勝秀、中津則之、 <u>高木篤也</u> 、小川幸男、児玉幸夫、 | Percellome Project による毒性トランスクリプトミクスの新しい試み | 細胞工学 | 26 | 71-77 | 2007 |
| <u>Ena M</u> , Fukunishi K, Matsumoto M, <u>Hirose A</u> , Kamata E. | Evaluation of Developmental Toxicity of Ultraviolet Absorber 2-(3', 5'-Di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole in Rat. | Drug Chem Toxicol | 29 | 215-225 | 2006 |
| <u>Ena M</u> , Fujii S, Matsumoto M, <u>Hirose A</u> , Kamata E. | Prenatal developmental toxicity study of basic rubber accelerator, 1,3-di- <i>o</i> -tolylguanidine, in rats. | Reprod Toxicol | 22 | 672-78 | 2006 |
| <u>Ena M</u> , Kimura E, Matsumoto M, <u>Hirose A</u> , Kamata E. | Reproductive and developmental toxicity screening test of basic rubber accelerator, 1,3-di- <i>o</i> -tolylguanidine, in rats. | Reprod Toxicol | 22 | 30-36 | 2006 |
| Tokuda N, Arudchelvan Y, Sawada T, Adachi Y, Fukumoto T, <u>Yasuda M</u> , <u>Sumida H</u> , Shioda S, Fukuda T, Arima A, Kubota S | PACAP receptor (PAC1-R) expression in rat and rhesus monkey thymus. | The Annals of the New York Academy of Sciences, | 1070 | 581-85 | 2006 |
| <u>Kanno. J.</u> , 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, <u>Kanno J</u> , Yoshikawa H, Kato S. | Premature ovarian failure in androgen receptor-deficient mice. | Proc Natl Acad Sci U S A | 103 | 224-229 | 2006 |