

DHPN と乳腺発癌物質である DMBA による処置を行った結果、2.5%群において腎間葉性腫瘍と甲状腺濾胞上皮細胞腺腫/腺癌の発生が抑制された。今後その原因について検討する必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Ota, Y., Hasumura, M., Okamura, M., Takahashi, A., Ueda, M., Onodera, H., Imai, T., Mitsumori, K., Hirose, M.: Chronic toxicity and carcinogenicity of dietary administered ammonium sulfate in F344 rats. Food Chem. Toxicol., 44, 17-27 (2006)
- (2) Takizawa, T., Imai, T., Ueda, M., Onodera, H., Hirose, M.: Comparison of enhancing effects of different goitrogen treatments in combination with β -estradiol-3-benzoate for establishing a rat two-stage thyroid carcinogenesis model to detect modifying effects of estrogenic compounds. Cancer Sci., 97, 25-31 (2006)
- (3) Onose, J., Imai, T., Hasumura, M., Cho, Y.M., Hirose, M.: A new medium-term rat colon bioassay applying neoplastic lesions as endpoints for detection of carcinogenesis modifiers-validation with known modifiers. Cancer Lett., 232, 272-8 (2006)
- (4) Imai, T., Onose, J., Hasumura, M., Takizawa, T., Hirose, M.: Indomethacin induces small intestinal damage and inhibits amitrole-associated thyroid carcinogenesis in

rats initiated with *N*-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine. Toxicol. Lett., 164, 71-80 (2006)

(5) Cho, Y.M., Onodera, H., Ueda, M., Imai, T., Hirose, M.: A 13-week subchronic toxicity study of dietary administered morin in F344 rats. Food Chem. Toxicol., 44, 891-897 (2006)

(6) Cho, Y.M., Imai, T., Hasumura, M., Hirose, M.: Lack of enhancement of susceptibility to mammary and thyroid carcinogenesis in rats exposed to DMBA and DHPN following prepubertal iodine deficiency. Cancer Sci., 97, 1031-1036 (2006)

(7) Imai, T., Hasumura, M., Cho, Y.M., Onose, J., Hirose, M.: Depression of T cell-mediated immunity reduces sulfadimethoxine-induced capsular inflammation and inhibits associated development of invasive thyroid follicular cell carcinomas in rats. Cancer Sci., 98, 294-298 (2007)

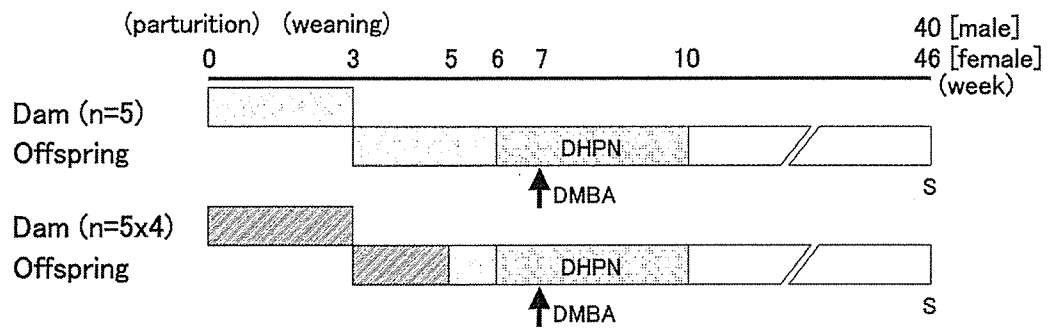
(8) Hasumura, M., Ueda, M., Onose, J., Imai, T., Hirose, M.: Lack of a significant effect of arctiin on development of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in ovariectomized Sprague-Dawley rats. Nutr. Cancer (In press)

2. 学会発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

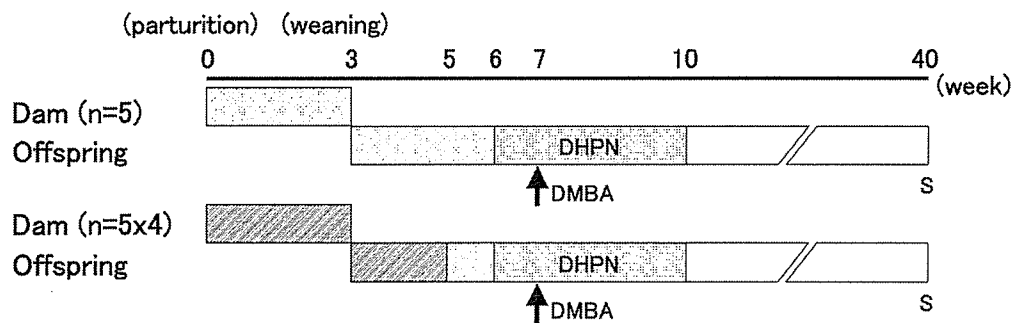
該当なし。



Animals : F344/DuCrj rats

- : no treatment (soybean-free diet and tap water)
- : no treatment (basal diet and tap water)
- ▨ : 0.001, 0.01, 0.25 and 2.5% decabromodiphenyl ether (DBDE) in soybean-free diet
- ▤ : *N*-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine (males: 0.08%, females: 0.2% in drinking water)
- ↑ : 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (females only, 50mg/kg b.w., i.g.)

Figure 1 Experimental design (1)



Animals : F344/DuCrj rats

- : no treatment (soybean-free diet and tap water)
- : no treatment (basal diet and tap water)
- ▨ : 0.01, 0.1 and 1% hexabromocyclododecane (HBCD) in soybean-free diet or 0.0006% propylthiouracil (PTU) in drinking water
- ▤ : *N*-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine (males: 0.08%, females: 0.2% in drinking water)
- ↑ : 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (females only, 50mg/kg b.w., i.g.)

Figure 2 Experimental design (2)

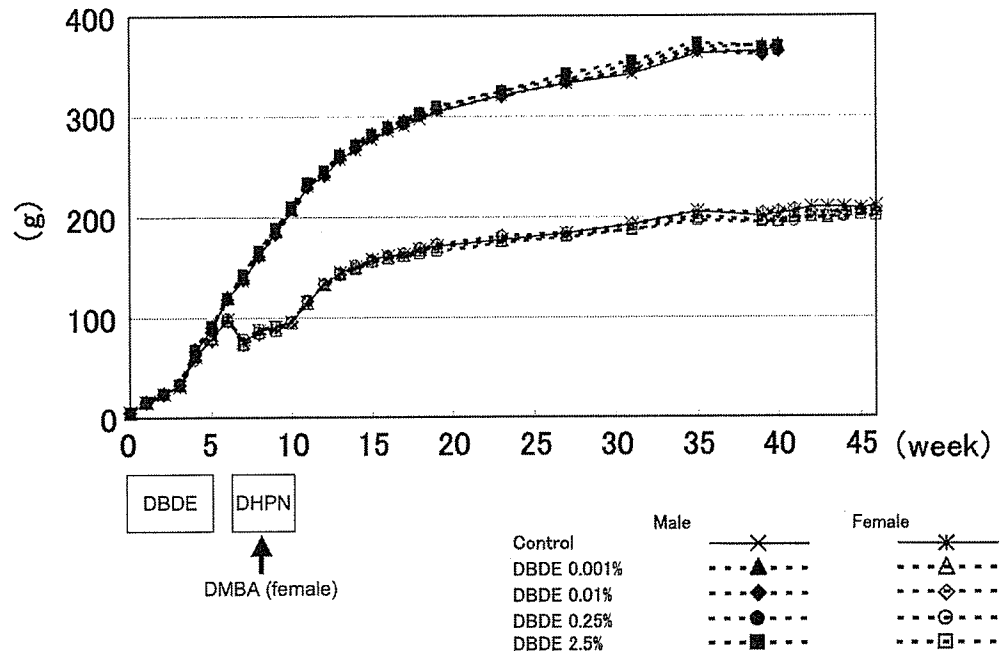


Figure 3 Body weight curves of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal DBDE treatment

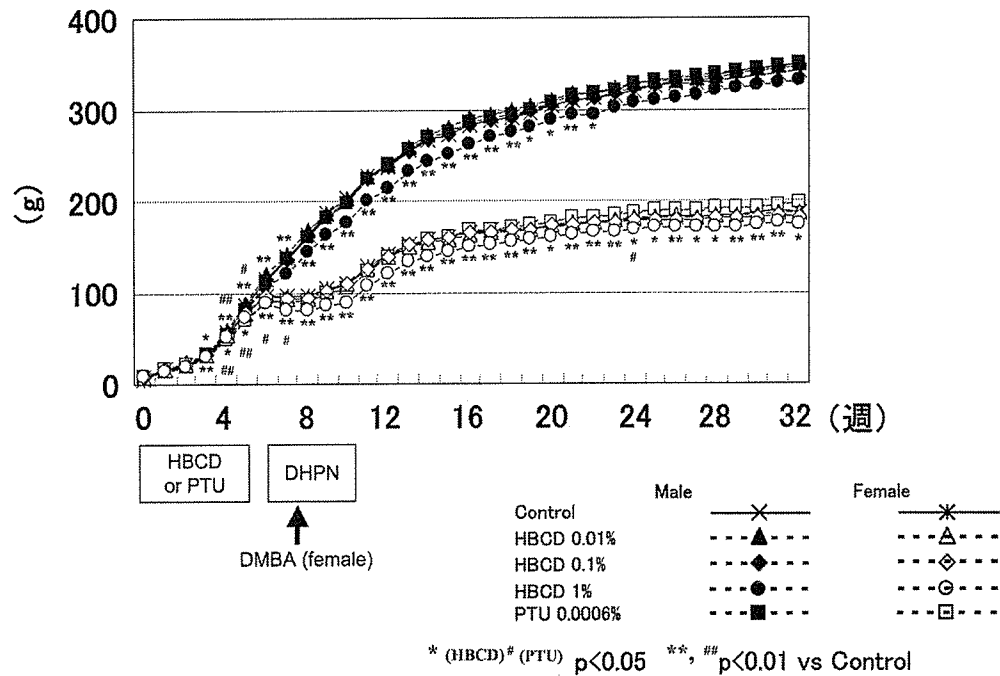


Figure 4 Body weight curves of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal HBCD or PTU treatment

Table 1
Final body and organ weights of dams fed diet containing DBDE

Dose(%)	0 (Control)	0.001	0.01	0.25	2.5
No. of animals	4	5	5	5	5
Final body weight (g)	199±8	213±11	201±13	206±5	201±8
Absolute organ weights					
Liver (g)	8.5±0.9	9.2±0.8	8.6±0.6	9.2±0.5	9.6±0.8
Kidneys (g)	1.4±0.1	1.5±0.0	1.5±0.0	1.5±0.1	1.5±0.1
Thyroids (mg)	14±2	14±2	12±1	14±2	14±2
Relative organ weights					
Liver (g%)	4.3±0.3	4.3±0.2	4.3±0.2	4.5±0.2	4.8±0.3
Kidneys (g%)	0.7±0.0	0.7±0.0	0.7±0.0	0.7±0.0	0.7±0.0
Thyroids (mg%)	7±1	6±1	6±1	7±1	7±1

Each value represents the mean±S.D.

Table 2 Final body and organ weights of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal DBDE treatment

Dose(%)		0 (Control)	0.001	0.01	0.25	2.5
Male	No. of animals	16	20	20	20	20
	Final body weight (g)	361±26	367±22	359±26	364±19	370±17
Absolute organ weights						
	Liver (g)	9.6±1.0	10.0±0.7	9.5±0.9	9.5±0.8	9.9±0.7
	Kidneys (g)	7.5±13.0	6.0±16.8	9.7±19.6	3.6±5.2	2.4±0.8
	Thyroids (mg)	58±49	49±34	60±90	88±180	33±26
Relative organ weights						
	Liver (g%)	2.7±0.2	2.7±0.1	2.7±0.2	2.6±0.2	2.7±0.1
	Kidneys (g%)	2.3±4.3	1.9±5.7	3.0±6.4	1.0±1.6	0.7±0.2
	Thyroids (mg%)	16±14	13±9	17±26	25±53	9±7
Female	No. of animals	15	18	17	20	19
	Final body weight (g)	203±17	195±33	202±17	193±34	197±17
Absolute organ weights						
	Liver (g)	5.4±0.6	5.3±1.3	5.5±0.5	5.0±1.3	4.9±0.8
	Kidneys (g)	4.7±9.6	5.9±13.6	8.7±16.3	6.2±10.9	1.9±1.9
	Thyroids (mg)	27±18	20±10	23±16	38±80	19±11
Relative organ weights						
	Liver (g%)	2.7±0.4	2.7±0.4	2.7±0.2	2.5±0.4	2.5±0.5
	Kidneys (g%)	2.4±5.0	2.6±4.8	4.5±8.7	3.2±5.2	1.0±1.0
	Thyroids (mg%)	14±10	10±5	11±7	20±44	10±5

Each value represents the mean±S.D.

Table 3-1

Incidence and multiplicity of renal mesenchymal tumor and nephroblastoma in kidneys of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal DBDE treatment

	Dose	No. of rats	Renal mesenchymal tumor (RMT)		Nephroblastoma (NB)	
			Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity
Male	Control	15	10 (67)	1.07±1.03	3 (20)	0.27±0.59
	0.001%	19	7 (37)	0.53±0.77	0 (0)	0
	0.01%	20	8 (40)	0.55±0.83	7 (35)	0.35±0.49
	0.25%	20	15 (75)	0.90±0.64	1 (5)	0.05±0.22
	2.5%	20	4 (20)**	0.20±0.41*	0 (0)	0
Female	Control	15	10 (67)	1.07±1.28	4 (27)	0.33±0.62
	0.001%	18	10 (56)	1.11±1.28	7 (39)	0.39±0.50
	0.01%	15	8 (53)	0.73±0.88	5 (33)	0.40±0.63
	0.25%	20	8 (40)	0.60±0.82	6 (30)	0.30±0.47
	2.5%	19	4 (21)**	0.32±0.67	2 (11)	0.16±0.50

Each multiplicity value represents the mean±S.D.

Table 3-2

Incidence and multiplicity of proliferative/neoplastic lesions of tubule epithelial cell in kidneys of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal DBDE treatment

	Dose	No. of rats	Renal cell							
			Hyperplasia		Adenoma		Carcinoma		Ad+Ca	
			Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity
Male	0%	15	9 (60)	1.20±1.21	5 (33)	0.40±0.63	3 (20)	0.20±0.41	7 (47)	0.60±0.74
	0.001%	19	14 (74)	1.26±1.19	4 (21)	0.21±0.42	4 (21)	0.26±0.56	7 (37)	0.47±0.70
	0.01%	20	8 (40)	0.50±0.69	3 (15)	0.30±0.80	4 (20)	0.35±0.81	7 (35)	0.65±1.04
	0.25%	20	13 (65)	1.15±0.99	9 (45)	0.60±0.75	0 (0)	0	9 (45)	0.60±0.75
	2.5%	20	9 (45)	0.45±0.51	1 (5)*	0.05±0.22	1 (5)	0.05±0.232	2 (10)*	0.10±0.31
Female	0%	15	8 (53)	0.67±0.72	2 (13)	0.13±0.35	0 (0)	0	2 (13)	0.13±0.35
	0.001%	18	10 (56)	0.83±0.99	7 (39)	0.56±0.78	2 (11)	0.11±0.32	9 (50)*	0.67±0.77
	0.01%	15	8 (53)	0.67±0.72	2 (13)	0.20±0.56	0 (0)	0	2 (13)	0.20±0.56
	0.25%	20	6 (30)	0.45±0.76	6 (30)	0.30±0.47	1 (5)	0.05±0.22	7 (35)	0.35±0.49
	2.5%	19	12 (63)	1.16±1.34	6 (32)	0.42±0.69	0 (0)	0	6 (32)	0.42±0.69

Each multiplicity value represents the mean±S.D.

Table 3-3

Incidence and multiplicity of proliferative/neoplastic lesions of transitional cell in kidneys of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal DBDE treatment

Dose	No. of rats	Transitional cell								
		Hyperplasia		Papilloma		Carcinoma		Pa+Ca		
		Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	
Male	0%	15	9 (60)	0.87±0.92	1 (7)	0.07±0.26	3 (20)	0.20±0.41	4 (27)	0.27±0.46
	0.001%	19	5 (26)	0.37±0.68	2 (11)	0.11±0.32	2 (11)	0.11±0.32	4 (21)	0.21±0.42
	0.01%	20	6 (30)	0.40±0.75	7 (35)	0.45±0.69	6 (30)	0.30±0.47	12 (60)	0.75±0.72*
	0.25%	20	5 (25)*	0.35±0.67	2 (10)	0.10±0.31	5 (25)	0.25±0.44	7 (35)	0.35±0.49
	2.5%	20	7 (35)	0.55±1.00	3 (15)	0.15±0.37	4 (20)	0.20±0.41	6 (30)	0.35±0.59
Female	0%	15	6 (40)	0.87±1.30	1 (7)	0.13±0.52	1 (7)	0.07±0.26	2 (13)	0.20±0.56
	0.001%	18	8 (44)	0.83±1.34	1 (6)	0.06±0.24	2 (11)	0.11±0.32	3 (17)	0.17±0.38
	0.01%	15	6 (40)	0.53±0.74	3 (20)	0.20±0.41	1 (7)	0.07±0.26	4 (27)	0.27±0.46
	0.25%	20	5 (25)	0.35±0.67	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0
	2.5%	19	3 (16)	0.21±0.54	0 (0)	0	2 (11)	0.11±0.32	2 (11)	0.11±0.32

Each multiplicity value represents the mean±S.D.

Table 3-4

Incidence and multiplicity of follicular cell proliferative/neoplastic lesions in thyroids of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal DBDE treatment

Dose	No. of rats	Focal hyperplasia		Adenoma		Adenocarcinoma		
		Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	
Male	Control	16	15 (94)	2.94±1.88	11 (69)	1.00±0.97	12 (75)	1.38±1.09
	0.001%	20	20 (100)	4.25±1.71	17 (85)	1.85±1.31	13 (65)	2.00±2.29
	0.01%	20	18 (90)	3.65±1.93	14 (70)	1.50±1.28	13 (65)	1.05±1.19
	0.25%	20	19 (95)	3.40±2.46	13 (65)	1.00±0.92	13 (65)	1.10±1.12
	2.5%	20	20 (100)	3.30±1.17	13 (65)	1.05±1.00	12 (60)	0.90±0.97
Female	Control	15	14 (93)	2.47±1.41	8 (53)	0.80±0.94	12 (80)	1.00±0.65
	0.001%	18	16 (89)	2.39±1.75	10 (56)	0.67±0.69	10 (56)	0.89±1.23
	0.01%	17	14 (82)	1.88±1.41	10 (59)	0.88±0.86	5 (29)**	0.47±0.87*
	0.25%	19	16 (84)	2.26±1.56	10 (53)	0.89±0.99	8 (42)*	0.74±1.15
	2.5%	19	14 (74)	1.63±1.42	8 (42)	0.53±0.70	5 (26)**	0.32±0.58*

*, **: Significantly different from corresponding 0% group at p<0.05, 0.01, respectively

Each multiplicity value represents the mean±S.D.

Ad/Ca	
Incidence	Multiplicity
14 (88)	2.38±1.31
19 (95)	3.85±2.68
18 (90)	2.55±1.99
18 (90)	2.10±1.52
18 (90)	1.95±1.54
13 (87)	1.80±1.15
15 (83)	1.56±1.62
12 (71)	1.35±1.27
14 (74)	1.63±1.46
9 (47)*	0.84±1.07

Table 3-5

Incidence and multiplicity of liver tumors of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal DBDE treatment

	Dose	No. of rats	Adenoma		Carcinoma	
			Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity
Male	Control	16	3 (19)	0.19±0.40	0 (0)	0
	0.001%	20	1 (5)	0.05±0.22	0 (0)	0
	0.01%	20	1 (5)	0.05±0.22	0 (0)	0
	0.25%	20	2 (10)	0.15±0.49	1 (5)	0.05±0.22
	2.5%	20	1 (5)	0.05±0.22	0 (0)	0
Female	Control	15	9 (60)	1.33±1.59	0 (0)	0
	0.001%	18	13 (72)	1.22±1.22	0 (0)	0
	0.01%	17	11 (65)	1.65±1.77	2 (12)	0.12±0.33
	0.25%	20	14 (70)	1.60±1.47	0 (0)	0
	2.5%	19	10 (53)	1.21±1.40	1 (5)	0.05±0.23

Each multiplicity value represents the mean±S.D.

Table 3-6

Incidence and multiplicity of proliferative/neoplastic lesions in esophagus of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal DBDE treatment

	Dose	No. of rats	Basal cell hyperplasia		Squamous cell hyperplasia		Papilloma	
			Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity
Male	Control	15	5 (33)	0.33±0.49	9 (60)	1.07±1.16	5 (33)	0.40±0.63
	0.001%	20	5 (25)	0.30±0.57	14 (70)	0.80±0.62	5 (25)	0.25±0.44
	0.01%	20	5 (25)	0.25±0.44	12 (60)	1.05±1.39	7 (35)	0.40±0.60
	0.25%	20	4 (20)	0.25±0.55	16 (80)	1.10±0.79	2 (10)	0.10±0.31
	2.5%	20	3 (15)	0.15±0.37	13 (65)	1.15±1.50	3 (15)	0.15±0.37
Female	Control	15	4 (27)	0.33±0.62	8 (53)	1.00±1.25	6 (40)	0.47±0.64
	0.001%	18	2 (11)	0.17±0.51	8 (44)	0.50±0.62	6 (33)	0.39±0.61
	0.01%	17	3 (18)	0.24±0.56	8 (47)	0.71±0.85	9 (53)	0.76±0.97
	0.25%	20	8 (40)	0.55±0.83	15 (75)	1.05±0.76	7 (35)	0.45±0.69
	2.5%	19	8 (42)	0.47±0.61	6 (32)	0.47±0.77	5 (26)	0.32±0.58

Each multiplicity value represents the mean±S.D.

Table 4

Final body and organ weights of dams fed diet containing HBCD

Dose (%)	0 (Control)	0.01	0.1	1	PTU
No. of animals	5	5	5	5	5
Final body weight (g)	204±2	206±2	207±5	216±8 *	215±9 *
Absolute organ weights					
Liver (g)	8.7±0.3	8.4±0.2	9.3±0.5 *	11.3±0.9 ***	8.8±0.5
Thyroids (mg)	12±3	10±1	11±1	13±3	37±2 ***
Relative organ weights					
Liver (g%)	4.3±0.1	4.1±0.1 *	4.5±0.2	5.2±0.3 ***	4.1±0.1 *
Thyroids (mg%)	6±1	5±1	5±0	6±1	17±1 ***

Each value represents the mean±S.D.

* p<0.05 *** p<0.001 vs Control

平成 18 年度 厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)

分担研究報告書

研究課題名:胎児期・新生児期化学物質暴露による新たな毒性評価手法の確立とその
高度化に関する研究

分担研究課題名:各種毒性指標の用量反応評価手法における耐容量等の設定に関する
調査研究

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
研究協力者	高橋 美加	国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室
	松本 真理子	国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室
	原田 友昭	国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室
	上杉 恭子	国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室

研究要旨

今後の定量的な有害性影響評価手法の開発に寄与することを目的とし、国際的な評価機関や米国における耐容摂取量の設定方法や、不確実性係数の配分、各種数理モデルの適用状況を収集、エンドポイント及び不確実性因子ごとに取扱状況について調査研究を行った。18年度は、17年度の米国 EPA の IRIS と、WHO の水質ガイドライン第 3 版に引き続き、米国の ATSDR、WHO/JMPR の評価文書における耐容摂取量の設定方法や、不確実性係数の配分に関する情報について、情報収集整理を行った。その結果、約770評価文書のうち、約440評価文書の中に、種差・個体差に関わる不確実係数以外の係数を使用していることが明らかとなった。その採用理由の 90%以上は、(NOAEL が求められなかったことによる)LOAEL の使用と(評価可能な慢性影響試験が無かったことによる)短期試験結果の使用、及び評価試験データ不足(主に生殖発生試験データの不足)によるもので占められていることが示された。

A. 研究目的

国際的な評価機関や米国における耐容摂取量の設定方法や、不確実性係数の配分、各種数理モデルの適用状況を収集し、データベース化すると共に、それらをエンドポイント及び不確実性因子ごと、特に評価の難しい(発達期の)神経毒性や免疫毒性の取扱状況について整理を行い、今後の定量的な有害性影響評価手法の開発に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

18年度は17年度の米国 EPA の IRIS と、WHO の

水質ガイドライン第 3 版に引き続き、米国の ATSDR、WHO/JMPR の Monograph における耐容摂取量の設定方法や、不確実性係数の配分に関する情報について、情報収集整理を行った。ATSDR については、該当する化合物リストを示した WEB ページ (<http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>)より、WHO/JMPR の評価文書については、200X 年までの ADI 設定値が示されている WEB ページ (<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpeval/jmpr2002.htm>)より、評価の基となった評価文書を INCHEM データベース(<http://www.inchem.org>)より評価文書を抽出し収集作業を行った。各々の文書の

有害性評価にあたる部分より、NOAEL または LOAEL とその設定根拠となった毒性とその臓器、更に個人差、種差の不確実係数及びその他の不確実性因子とその理由、評価の結果得られた耐用摂取量について、化合物毎に情報を収集整理した（データ収集のイメージ: Table 1）。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヒト個別の症例や個別の試料を用いたり実験動物を使用したりした研究ではなく、主に調査研究を行なったものであるため、特に倫理的に配慮すべき事項はないと考えられた。

C. 研究結果

昨年度の米国 EPA の IRIS と WHO の水質ガイドライン評価文書の情報収集に今年度は、米国の ATSDR, WHO/JMPR を加え、合計で約 770 の評価文書について情報整理を行った。収集した項目は、化合物数、CASRN, NO(A)EL, LO(A)EL, NOAEL の根拠、標的器官、その根拠文献、総合不確実係数、個人差の係数、種差の係数、その他の係数、不確実係数の設定理由、RfD また RfC (Reference Concentration: 吸入暴露の場合)、最終評価年月、用量換算などの補足情報に従って整理した。また、今年度は、その他の係数を使用した理由を、その使用頻度から、LOAEL の使用、短期試験の使用、発がん性の考慮、データベース不足に分類して整理を行った。

エンドポイントは、一つの NOAEL (または LOAEL) の設定に複数の所見を用いることもあり、総数としては約 900 項目になり、Fig. 1 に示すように 37 種類に分類した。その結果、肝臓に対する所見が約 200 件と最も多く、次に腎臓への影響と血液生化学的パラメータの変化がそれぞれ約 100 件となり、これらのエンドポイントで約半数を占める結果となった。これらについて多いものとして体重変化、中枢・末梢の神経系への影響、生殖発生影響、甲状腺への影響などがみとめられ、本研究の目的である発達期毒性との関連

が比較的高いと思われる生殖発生毒性や甲状腺への影響については各々約 40 件であった。また、発達期での影響ではないが、関連あるエンドポイントとしての神経系への影響も約 40 件認められている。一方、免疫系への影響をエンドポイントとした例は 4 件しか見られなかった。

不確実係数 (UF) の適用状況としては、実験動物の慢性影響の NOAEL から基本的に算用されるのは“100”が最も多く、約 770 件中の約半数の 357 件で使用されていた (Fig. 2)。その次に多いのは“UF:1000”の約 170 件で、“UF:300 (70 件)”と“UF:3000 (45 件)”がこれに次ぎ、約 30 の“UF:10”と“UF:30”を加え、これら 6 種類の UF の使用が 90% 以上を占めていた。

これらの不確実係数の意義を解析するために、使用された総合不確実係数を構成する因子についての解析を行った (Fig. 3)。なお、評価時期が古い場合や使用説明がなく使用された“UF:100”については、個人差:10 及び種差 10 で構成されているものとし、また、使用されていない場合は、解析上便宜的に“UF:1”とした。まず個人差に使用された不確実係数としては、約 95% がデフォルトの 10 を使用している。これは、個人の感受性や代謝に関する定量的な解析が少ないことに依存しているものと考えられる。一方、10 以下の係数が採用された例では、NOAEL の設定がヒトの高感受性集団におけるデータに基づいており、デフォルトの 10 は必要ないという判断がなされているためである。また、1 件、“UF:6.32”という値が使用されているが、これはヒトにおける PBPK 解析を行ったデータに基づき算定されたものである。

種差に関しては、約 4 分の 3 においてデフォルトの 10 が採用されている。約 90 件で“UF:1”になっているが、これはほとんどがヒトにおける NOAEL を TDI 設定のために採用していることによるものである。その他、約 1 割の 77 件で“UF:3”が採用されていた。それらの多くは、吸入実験による、実験動物からヒトへの摂取量換算による外挿として用いられたもので

あるが、そのうちの一部と“UF:10.428”としているケースでは、動物とヒトでの体内動態解析データに基づいた判断によって決定されていた。

種差と個体差に加えてUFが追加された例として443件が認められ、その理由としては、約3分の1が“短期間試験結果の使用“によるもので、それに続く“データベース不足”と約100件の“LOAELの使用”を合計すると約90%を占めていた。また、26件は“発がん性の考慮”に関してUFが追加されていた (Fig. 4)。

また、上記の各々の理由で、UFの使用状況を解析してみると (Fig. 5)、“短期間試験結果の使用”と“LOAELの使用”では、殆どがUF:10を使用していたが、約2割程度は、UF:3を使用していた。一方、“データベース不足”に関しては、主に生殖発生試験データの不足によるものであるが、上記理由とは、逆にほとんどが、UF:3を使用し、約4分の1において、UF:10を使用していた。また、“発がん性の考慮”に関しては、殆どがUF:10を使用していた。その他、これらの理由に分類できないUFが約30件認められるが、“UF:3“または”UF:10“がそれぞれ半数であったが、その多くは上記の理由に近いものあるいは、いくつかの理由の組み合わせで総合的に判断されたというものであった。

D. 考察

本年度は、昨年度の米国EPAのIRISとWHOの水質ガイドライン評価文書の情報収集に加え、米国のATSDR, WHO/JMPRに対する評価文書の情報整理を行った。更に、個人差及び種差に対する不確実係数に追加されて使用されている不確実係数の理由とその適用状況について解析を行った。多くは、デフォルトの最大10が使用されているが、2-3割のケースでUF:3が使用されている。これらは、実際にはケースバイケースの判定で使用されているが、“短期間試験結果の使用”と“LOAELの使用”においては、用量反応性や経験的知見が使用されていると考えられ、

定量的評価手法による置き換えが可能な領域かもしれない。しかし、データベース不足による不確実係数に関して、特に何故UF:3が多く使用されているについては、どんな因子が寄与しているかを明らかにするために、更なる解析が必要であると考えられた。

E. 結論

米国EPAのIRISと、WHOの水質ガイドライン第3版に引き続き、米国のATSDR, WHO/JMPRの評価文書における耐容摂取量の設定方法や、不確実性係数の配分に関する情報及び化学構造式について、情報収集整理を行った。その結果、約770評価文書のうち440事例で、種差・個体差に関わる不確実係数以外の係数を使用していることが明らかとなった。その採用理由の90%以上は、NOAELが求められなかったことによるLOAELの使用と、評価可能な慢性影響試験が無かったことによる短期試験結果の使用、及び評価試験データ不足（主に生殖発生試験データの不足）によるもので占められていることが示された。

F. 研究発表

論文発表

Ema M, Fujii S, Ikka T, Matsumoto M, Hirose A,

Kamata E. Early pregnancy failure induced by dibutyltin dichloride in mice. *Environ Toxicol*, 22, 44-52, 2007.

Ema M, Fujii S, Matsumoto M, Hirose A, Kamata

E. Prenatal developmental toxicity study of basic rubber accelerator, 1,3-di- σ -tolylguanidine, in rats. *Reprod Toxicol*, 22, 672-678, 2006.

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* 29, 215-225, 2006.

Ema M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A,
Kamata E, Ihara T. Developmental toxicity of
dibutyltin dichloride in cynomolgus monkeys.
Reprod Toxicol, 23, 12-19, 2007.

学会発表

Hirose A, Aisaki H, Oh K, Matsumoto M, Kamata
E, Igarashi K, Kanno J, Ema M. Gene
Expression s 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), 2006.

Hirose A, Kamata E, Akiyama H, Takahashi M,
Ema M, Hayashi M. Development in silico
genotoxicity predictory system on
chromosomal aberration for existing
chemicals. EUROTOX 2006 (9/20-24,
Dubrovnik/Cavtat) 9/21, 2006.

Hirose A, Yamazoe Y, Ema M, Kawamura Y. 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, 2007.

G. 知的財産権の出願・登録状況

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)

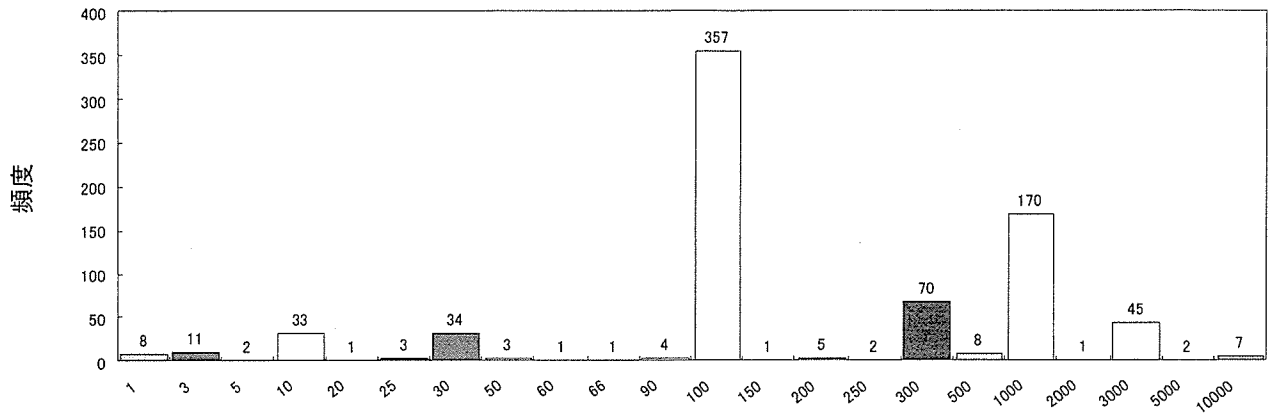


Fig. 2. 総合不確か係数の分布

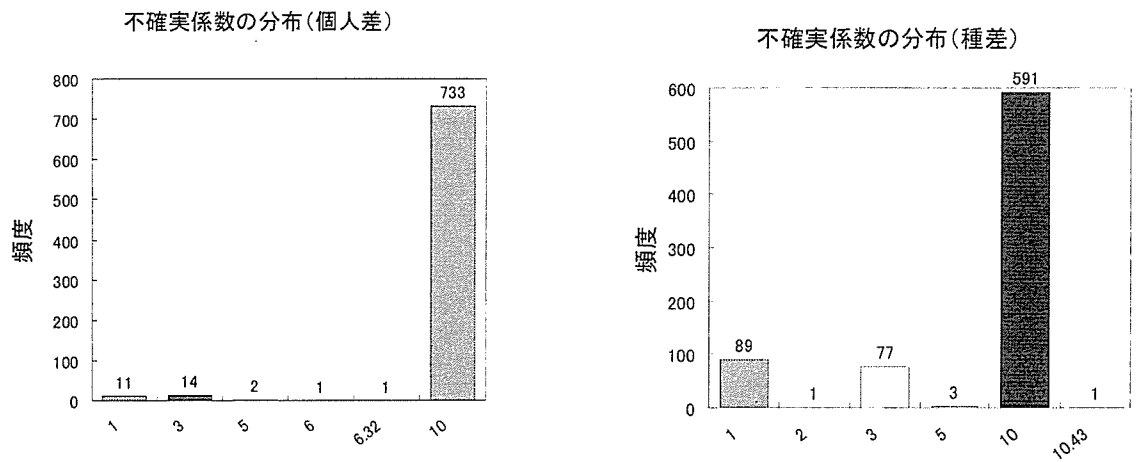


Fig. 3. 個人差・種差に関する不確か係数の分布

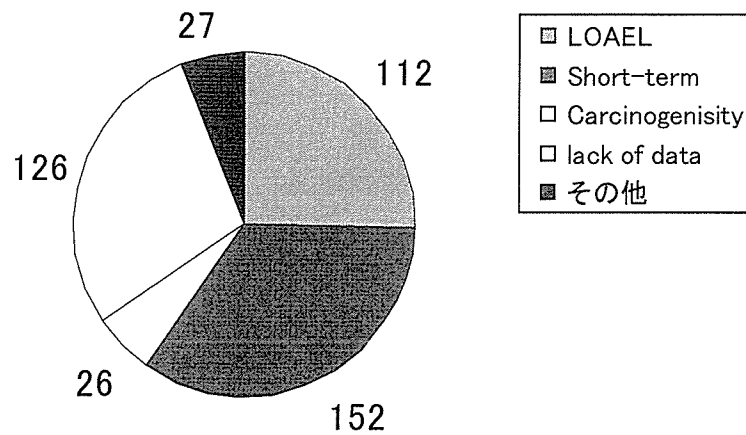


Fig. 4. 追加不確か係数の理由

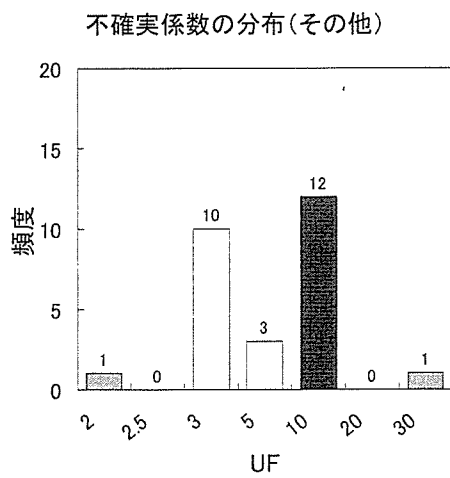
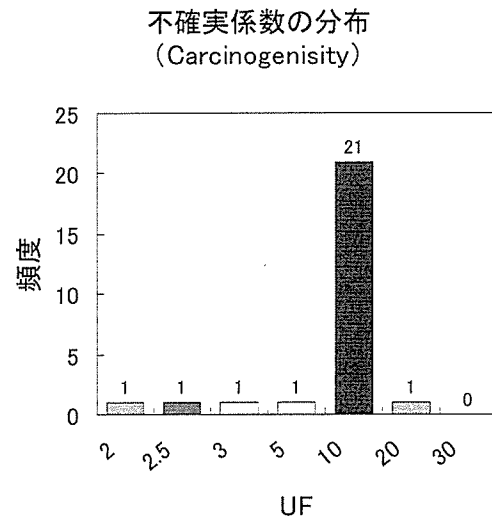
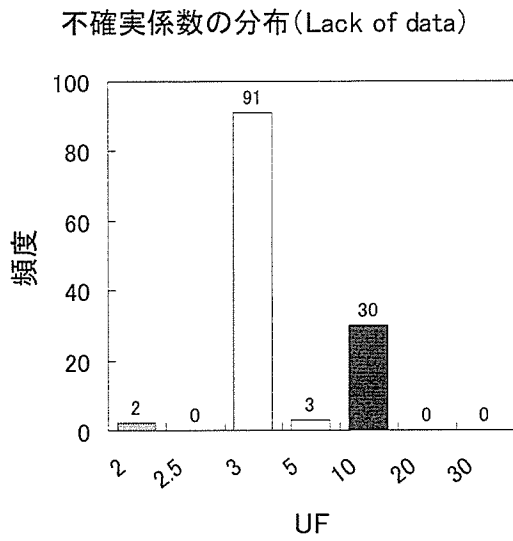
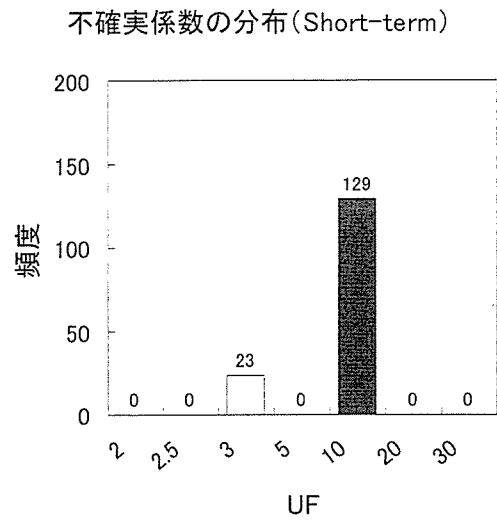
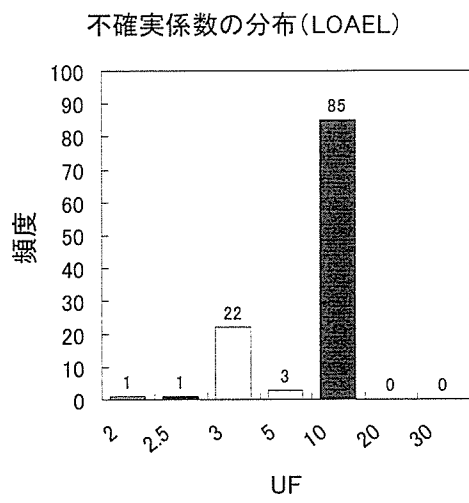


Fig. 5. 追加不確実係数の各理由ごとの適用状況

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
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shibutani, M., Lee, K-Y., et al.	Hypothalamus region-specific global gene expression profiling in early stages of central endocrine disruption in rat neonates injected with estradiol benzoate or flutamide.	Dev. Neurobiol.	67	253-269	2007
Lee, K-Y, Shibutani, M., et al.	Methacarn fixation – Effects of tissue processing and storage conditions on detection of mRNAs and proteins in paraffin-embedded tissues.	Anal. Biochem.	351	36-43	2006
Takizawa, T., Imai, T., et al.	Comparison of enhancing effects of different goitrogen treatments in combination with β -estradiol- 3-benzoate for establishing a rat two-stage thyroid carcinogenesis model to detect modifying effects of estrogenic compounds.	Cancer Sci.	97	25-31	2006
Onose, J., Imai, T., et al.	A new medium-term rat colon bioassay applying neoplastic lesions as endpoints for detection of carcinogenesis modifiers–validation with known modifiers.	Cancer Lett.	232	272-278	2006
Cho, Y.M., Imai, T., et al.	Lack of enhancement of susceptibility to mammary and thyroid carcinogenesis in rats exposed to DMBA and DHPN following prepubertal iodine deficiency.	Cancer Sci.	97	1031-1036	2006
Ema, M., Fujii, S., Hirose, A., et al.	Early pregnancy failure induced by dibutyltin dichloride in mice.	Environ. Toxicol.	22	44-52	2007
Ema, M., Fukunishi, K., Hirose, A., et al.	Developmental toxicity of dibutyltin dichloride in cynomolgus monkeys.	Reprod. Toxicol.	23	12-19	2007
Ema, M., Fujii, S., Hirose, A., et al.	Prenatal developmental toxicity study of basic rubber accelerator, 1,3-di- <i>o</i> -tolylguanidine, in rats.	Reprod. Toxicol.	22	672-678	2006
Ema, M., Fukunishi, K., Hirose, A., et al.	Evaluation of developmental toxicity of ultraviolet absorber 2-(3',5'-di- <i>tert</i> -butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole in rat.	Drug Chem. Toxicol.	29	215-225	2006

研究成果の刊行物・別刷