

Animals : F344/DuCrj rats

- : no treatment (soybean-free diet and tap water)
- : 0.01 and 2.5% decabromodiphenyl ether (DBDE) in diet
- S : sacrifice

Fig. 3. Experimental design (3)

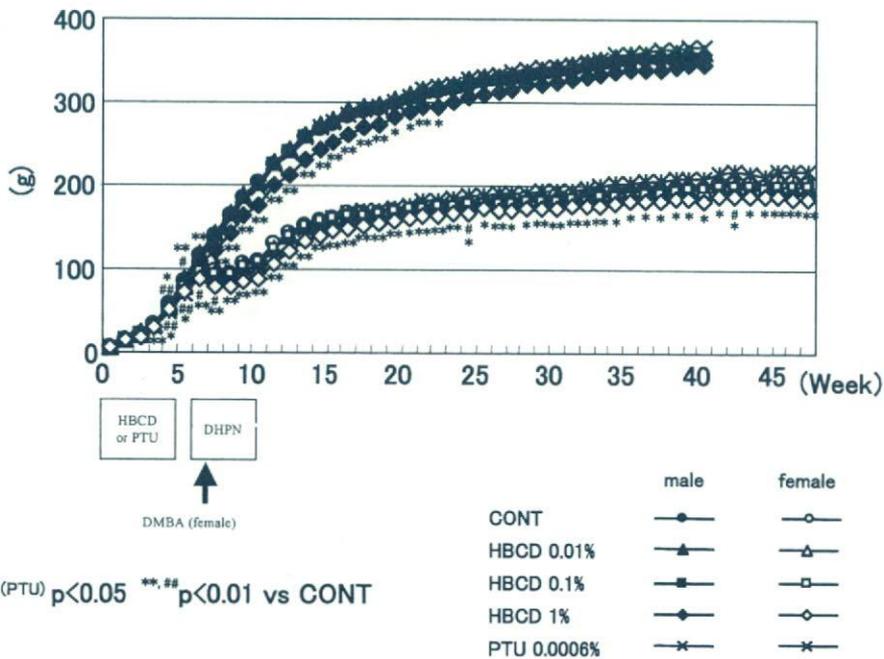


Fig. 4. Body weight curves of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal HBCD or PTU treatment

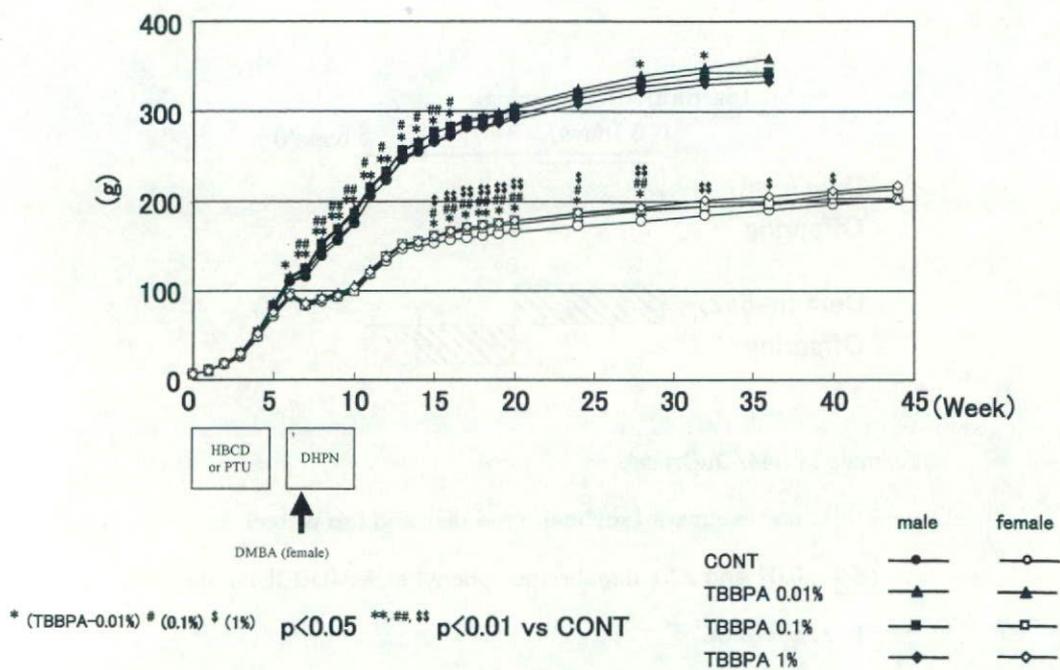


Fig. 5. Body weight curves of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal TBBPA treatment

Table 1

Final body and organ weights of dams fed diet containing HBCD or PTU

Dose (%)	0 (CONT)	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 CONT

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

Dose (%)		0 (Control)	0.01	0.1	1	PTU
Male	No. of animals	20	20	24	25	25
	Final body weight (g)	353±25	358±19	353±31	345±22	366±20
	Absolute organ weights					
	Liver (g)	9.3±1.0	8.9±0.7	8.9±1.3	8.8±0.9	9.2±0.8
	Kidneys (g)	3.4±3.1	4.2±4.8	4.0±4.4	4.0±7.5	2.8±1.4
	Thyroids (mg)	68±82	66±64	112±205	41±17	47±19
	Relative organ weights					
	Liver (g%)	2.6±0.1	2.5±0.1*	2.5±0.2*	2.6±0.2	2.5±0.1*
	Kidneys (g%)	1.0±0.9	1.2±1.4	1.1±1.3	1.2±2.2	0.8±0.4
	Thyroids (mg%)	19±23	18±17	34±67	12±5	13±5
Female	No. of animals	17	19	15	12	14
	Final body weight (g)	202±18	199±14	201±16	185±19*	217±15*
	Absolute organ weights					
	Liver (g)	5.6±1.2	5.5±0.7	5.3±0.5	4.5±0.5**	5.4±0.7
	Kidneys (g)	3.5±6.7	2.9±4.1	3.3±5.2	3.1±3.1	3.6±4.3
	Thyroids (mg)	33±14	29±12	31±31	26±7	36±5
	Relative organ weights					
	Liver (g%)	2.8±0.4	2.8±0.3	2.5±0.7	2.4±0.3**	2.5±0.2*
	Kidneys (g%)	1.7±3.2	1.5±2.2	1.6±2.2	1.7±1.6	1.7±2.2
	Thyroids (mg%)	17±7	14±6	16±15	14±4	17±2

Each value represents the mean±S.D.

* p<0.05 ** p<0.01 vs CONT

Table 3 Proliferative lesions in liver of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal HBCD or PTU treatment

Group	No. of rat	Focus of cellular alteration		Hepatocellular adenoma		Hepatocellular carcinoma		Hepatocellular adenoma + carcinoma		
		Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	
Male	Basal diet	22	20 (91)	10.18 ± 7.14	0	0	0	0	0	
	PTU 0.0006%	24	22 (92)	5.71 ± 5.73 *	0	0	0	0	0	
	HBCD 0.01%	20	14 (70)	2.60 ± 2.91 **	1 (5)	0.05 ± 0.22	0	1 (5)	0.05 ± 0.22	
	HBCD 0.1%	25	21 (84)	3.20 ± 2.87 **	0	0	0	0	0	
	HBCD 1%	25	25 (100)	5.48 ± 4.44	1 (4)	0.04 ± 0.20	0	1 (4)	0.04 ± 0.20	
Female	Basal diet	24	21 (88)	6.50 ± 4.75	1 (4)	0.04 ± 0.20	0	1 (4)	0.04 ± 0.20	
	PTU 0.0006%	18	16 (89)	14.67 ± 11.20 *	5 (28)	0.33 ± 0.59 *	0	5 (28)	0.33 ± 0.59 *	
	HBCD 0.01%	23	19 (83)	12.22 ± 9.44	10 (43)**	0.70 ± 1.06 **	2 (9)	0.09 ± 0.29	10 (43)**	0.78 ± 1.24 **
	HBCD 0.1%	23	18 (78)	9.74 ± 8.36	4 (17)	0.35 ± 0.88	2 (9)	0.09 ± 0.29	5 (22)	0.43 ± 1.04
	HBCD 1%	16	11 (69)	6.06 ± 7.89	3 (19)	0.25 ± 0.58	0	3 (19)	0.25 ± 0.58	

*, ** Significantly different from corresponding basal diet group at p<0.05, 0.01, respectively

Table 4 Proliferative lesions in kidney of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal HBCD or PTU treatment

Group	No. of rat	Basophilic tubules		Renal cell hyperplasia		Renal cell adenoma		Renal cell carcinoma		Renal cell adenoma + carcinoma		
		Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	
Male	Basal diet	22	14 (64)	0.77 ± 0.69	9 (41)	0.45 ± 0.60	4 (18)	0.27 ± 0.63	0		4 (18)	0.27 ± 0.63
	PTU 0.0006%	24	16 (67)	0.92 ± 0.78	15 (63)	0.79 ± 0.88	5 (21)	0.25 ± 0.53	7 (29)**	0.33 ± 0.56	12 (50)	0.58 ± 0.65
	HBCD 0.01%	20	9 (45)	0.45 ± 0.51	6 (30)	0.40 ± 0.68	5 (25)	0.35 ± 0.67	6 (30)	0.30 ± 0.47	10 (50)	0.65 ± 0.75
	HBCD 0.1%	25	15 (60)	0.60 ± 0.50	5 (20)	0.20 ± 0.41	6 (24)	0.24 ± 0.44	5 (20)	0.32 ± 0.69	10 (40)	0.56 ± 0.82
	HBCD 1%	25	12 (48)	0.60 ± 0.71	7 (28)	0.28 ± 0.46	5 (20)	0.20 ± 0.41	3 (12)	0.12 ± 0.33	8 (32)	0.32 ± 0.48
Female	Basal diet	24	4 (17)	0.25 ± 0.61	11 (46)	0.67 ± 0.87	2 (8)	0.08 ± 0.28	0		2 (8)	0.08 ± 0.28
	PTU 0.0006%	18	4 (22)	0.39 ± 0.85	9 (50)	0.67 ± 0.84	3 (17)	0.22 ± 0.55	0		3 (17)	0.22 ± 0.55
	HBCD 0.01%	23	8 (35)	0.61 ± 0.94	8 (35)	0.65 ± 1.03	3 (13)	0.13 ± 0.34	3 (13)	0.13 ± 0.34	6 (26)	0.26 ± 0.45
	HBCD 0.1%	23	7 (30)	0.35 ± 0.57	3 (13)*	0.17 ± 0.49	2 (9)	0.09 ± 0.29	1 (4)	0.04 ± 0.21	3 (13)	0.13 ± 0.34
	HBCD 1%	16	3 (19)	0.31 ± 0.79	7 (44)	0.63 ± 0.89	3 (19)	0.31 ± 0.79	0		3 (19)	0.31 ± 0.79

*, ** Significantly different from corresponding basal diet group at p<0.05, 0.01, *respectively

Table 5 Proliferative lesions in kidney of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal HBCD or PTU treatment

Group	No. of rat	Transitional cell hyperplasia		Transitional cell papilloma		Transitional cell carcinoma		Transitional cell papilloma + carcinoma		Nephroblastoma		
		Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	
Male	Basal diet	22	10 (45)	0.50 ± 0.60	0		7 (32)	0.36 ± 0.58	7 (32)	0.36 ± 0.58	19 (86)	1.32 ± 0.72
	PTU 0.0006%	24	7 (29)	0.33 ± 0.56	4 (17)	0.17 ± 0.38	9 (38)	0.42 ± 0.58	10 (42)	0.58 ± 0.78	17 (71)	1.00 ± 0.78
	HBCD 0.01%	20	7 (35)	0.40 ± 0.60	3 (15)	0.15 ± 0.37	6 (30)	0.35 ± 0.59	8 (40)	0.50 ± 0.69	15 (75)	1.15 ± 0.81
	HBCD 0.1%	25	7 (28)	0.28 ± 0.46	3 (12)	0.12 ± 0.33	12 (48)	0.52 ± 0.59	14 (56)	0.64 ± 0.64	18 (72)	0.96 ± 0.73
	HBCD 1%	25	7 (28)	0.28 ± 0.46	1 (4)	0.04 ± 0.20	5 (20)	0.20 ± 0.41	6 (24)	0.24 ± 0.44	17 (68)	0.76 ± 0.60
Female	Basal diet	24	2 (8)	0.08 ± 0.28	2 (8)	0.08 ± 0.28	3 (13)	0.13 ± 0.34	4 (17)	0.21 ± 0.51	12 (50)	0.67 ± 0.76
	PTU 0.0006%	18	4 (22)	0.22 ± 0.43	2 (11)	0.11 ± 0.32	0		2 (11)	0.11 ± 0.32	16 (89)*	1.11 ± 0.58*
	HBCD 0.01%	23	2 (9)	0.09 ± 0.29	2 (9)	0.09 ± 0.29	3 (13)	0.13 ± 0.34	5 (22)	0.22 ± 0.42	15 (65)	0.91 ± 0.79
	HBCD 0.1%	23	4 (17)	0.17 ± 0.39	1 (4)	0.04 ± 0.21	1 (4)	0.04 ± 0.21	2 (9)	0.09 ± 0.29	14 (61)	0.87 ± 0.81
	HBCD 1%	16	2 (13)	0.19 ± 0.54	0		2 (13)	0.13 ± 0.34	2 (13)	0.13 ± 0.34	13 (81)	1.25 ± 0.77

* Significantly different from corresponding basal diet group at p<0.05

Table 6 Proliferative lesions in thyroid of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal HBCD or PTU treatment

Group	No. of rat	Focal follicular cell hyperplasia		Follicular cell adenoma		Follicular cell carcinoma		Follicular cell adenoma + carcinoma		
		Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	
Male	Basal diet	22	18 (82)	2.55 ± 1.79	13 (59)	0.91 ± 0.97	15 (68)	1.27 ± 1.24	18 (82)	2.18 ± 1.76
	PTU 0.0006%	24	6 (25)**	0.42 ± 1.06**	7 (29)	0.42 ± 0.72	8 (33)*	0.50 ± 0.93*	12 (50)	0.92 ± 1.10*
	HBCD 0.01%	19	18 (95)	3.37 ± 2.03	15 (79)	1.63 ± 1.16	15 (79)	1.47 ± 1.12	18 (95)	3.11 ± 1.66
	HBCD 0.1%	25	22 (88)	2.64 ± 2.10	19 (76)	1.44 ± 1.29	19 (76)	1.00 ± 0.87	24 (96)	2.44 ± 1.36
	HBCD 1%	25	18 (72)	1.12 ± 0.97*	15 (60)	0.92 ± 0.95	11 (44)	0.60 ± 0.91	18 (72)	1.52 ± 1.53
Female	Basal diet	24	13 (54)	0.92 ± 1.35	11 (46)	0.79 ± 1.10	4 (17)	0.17 ± 0.38	13 (54)	0.96 ± 1.23
	PTU 0.0006%	18	2 (11)**	0.11 ± 0.32**	2 (11)*	0.11 ± 0.32*	0		2 (11)**	0.11 ± 0.32**
	HBCD 0.01%	23	14 (61)	1.09 ± 1.08	11 (48)	0.83 ± 1.11	3 (13)	0.17 ± 0.49	13 (57)	1.00 ± 1.24
	HBCD 0.1%	22	12 (55)	0.91 ± 1.19	8 (36)	0.45 ± 0.67	4 (18)	0.18 ± 0.39	9 (41)	0.64 ± 0.90
	HBCD 1%	16	8 (50)	0.69 ± 0.79	7 (44)	0.63 ± 0.89	2 (13)	0.19 ± 0.54	7 (44)	0.81 ± 1.11

*, ** Significantly different from corresponding basal diet group at p<0.05, 0.01, respectively

Table 7 Proliferative lesions in thyroid of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal HBCD or PTU treatment

Group	No. of rat	C-cell hyperplasia		C-cell adenoma		C-cell carcinoma		C-cell adenoma + carcinoma		
		Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	
Male	Basal diet	22	0		1 (5)	0.05 ± 0.21	0		1 (5)	0.05 ± 0.21
	PTU 0.0006%	24	2 (8)	0.08 ± 0.28	2 (8)	0.08 ± 0.28	2 (8)	0.08 ± 0.28	4 (17)	0.17 ± 0.38
	HBCD 0.01%	19	3 (16)	0.16 ± 0.37	0		1 (5)	0.05 ± 0.23	1 (5)	0.05 ± 0.23
	HBCD 0.1%	25	3 (12)	0.12 ± 0.33	1 (4)	0.04 ± 0.20	3 (12)	0.12 ± 0.33	4 (16)	0.16 ± 0.37
	HBCD 1%	25	4 (16)	0.16 ± 0.37	3 (12)	0.12 ± 0.33	1 (4)	0.04 ± 0.20	4 (16)	0.16 ± 0.37
Female	Basal diet	24	2 (8)	0.08 ± 0.28	1 (4)	0.04 ± 0.20	1 (4)	0.04 ± 0.20	2 (8)	0.08 ± 0.28
	PTU 0.0006%	18	2 (11)	0.11 ± 0.32	1 (6)	0.06 ± 0.24	2 (11)	0.11 ± 0.32	3 (17)	0.17 ± 0.38
	HBCD 0.01%	23	2 (9)	0.09 ± 0.29	3 (13)	0.13 ± 0.34	2 (9)	0.09 ± 0.29	4 (17)	0.22 ± 0.52
	HBCD 0.1%	22	1 (5)	0.05 ± 0.21	1 (5)	0.05 ± 0.21	1 (5)	0.05 ± 0.21	2 (9)	0.09 ± 0.29
	HBCD 1%	16	0		1 (6)	0.06 ± 0.25	1 (6)	0.06 ± 0.25	2 (13)	0.13 ± 0.34

Table 8 Proliferative lesions in lung of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal HBCD or PTU treatment

Group	No. of rat	Alveolar cell hyperplasia		Adenoma		Adenocarcinoma		Adenoma + Adenocarcinoma		Squamous cell carcinoma		
		Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	
Male	Basal diet	21	21 (100)	1.00 ± 0.00	21 (100)	1.00 ± 0.00	19 (90)	0.90 ± 0.30	21 (100)	1.90 ± 0.30	5 (24)	0.24 ± 0.44
	PTU 0.0006%	23	23 (100)	1.00 ± 0.00	23 (100)	1.00 ± 0.00	19 (83)	0.83 ± 0.39	23 (100)	1.83 ± 0.39	2 (9)	0.09 ± 0.29
	HBCD 0.01%	19	19 (100)	1.00 ± 0.00	19 (100)	1.00 ± 0.00	19 (100)	1.00 ± 0.00	19 (100)	2.00 ± 0.00	2 (11)	0.11 ± 0.32
	HBCD 0.1%	24	24 (100)	1.00 ± 0.00	24 (100)	1.00 ± 0.00	22 (92)	0.92 ± 0.28	24 (100)	1.92 ± 0.28	3 (13)	0.13 ± 0.34
	HBCD 1%	24	24 (100)	1.00 ± 0.00	24 (100)	1.00 ± 0.00	20 (83)	0.83 ± 0.38	24 (100)	1.83 ± 0.38	0	
Female	Basal diet	22	22 (100)	1.00 ± 0.00	20 (91)	0.91 ± 0.29	16 (73)	0.73 ± 0.46	20 (91)	1.64 ± 0.66	4 (18)	0.18 ± 0.39
	PTU 0.0006%	17	16 (94)	0.94 ± 0.24	13 (76)	0.76 ± 0.44	5 (29)	0.29 ± 0.47	13 (76)	1.06 ± 0.75	0	
	HBCD 0.01%	22	22 (100)	1.00 ± 0.00	22 (100)	1.00 ± 0.00	18 (82)	0.82 ± 0.39	22 (100)	1.82 ± 0.39	3 (14)	0.14 ± 0.35
	HBCD 0.1%	22	22 (100)	1.00 ± 0.00	22 (100)	1.00 ± 0.00	18 (82)	0.82 ± 0.39	22 (100)	1.82 ± 0.39	0	
	HBCD 1%	15	15 (100)	1.00 ± 0.00	15 (100)	1.00 ± 0.00	12 (80)	0.80 ± 0.41	15 (100)	1.80 ± 0.41	1 (7)	0.07 ± 0.26

*, **: Significantly different from corresponding basal diet group at p<0.05, 0.01, respectively

Table 9 Proliferative lesions in esophagus of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal HBCD or PTU treatment

Group	No. of rat	Epithelial hyperplasia		Papilloma		Squamous cell carcinoma		Papilloma + Squamous cell carcinoma		
		Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	
Male	Basal diet	22	6 (27)	0.45 ± 0.86	4 (18)	0.18 ± 0.39	1 (5)	0.05 ± 0.21	5 (23)	0.23 ± 0.43
	PTU 0.0006%	24	12 (50)	0.63 ± 0.71	13 (54)*	0.71 ± 0.75*	4 (17)	0.21 ± 0.51	15 (63)*	0.92 ± 0.83**
	HBCD 0.01%	20	16 (80)**	1.25 ± 1.02	3 (15)	0.15 ± 0.37	3 (15)	0.15 ± 0.37	5 (25)	0.30 ± 0.57
	HBCD 0.1%	25	13 (52)	1.16 ± 1.49	7 (28)	0.28 ± 0.46	3 (12)	0.12 ± 0.33	10 (40)	0.40 ± 0.50
	HBCD 1%	25	19 (76)**	1.28 ± 1.17	6 (24)	0.24 ± 0.44	0		6 (24)	0.24 ± 0.44
Female	Basal diet	24	14 (58)	1.04 ± 1.08	6 (25)	0.29 ± 0.55	0		6 (25)	0.29 ± 0.55
	PTU 0.0006%	18	11 (61)	1.06 ± 1.11	5 (28)	0.39 ± 0.00	2 (11)	0.11 ± 0.32	6 (33)	0.50 ± 0.86
	HBCD 0.01%	23	13 (57)	1.30 ± 1.49	11 (48)	0.61 ± 0.72	2 (9)	0.09 ± 0.29	11 (48)	0.70 ± 0.88
	HBCD 0.1%	22	13 (59)	1.00 ± 1.07	6 (27)	0.36 ± 0.73	0		6 (27)	0.36 ± 0.73
	HBCD 1%	16	9 (56)	1.31 ± 1.35	6 (38)	0.50 ± 0.73	0		6 (38)	0.50 ± 0.73

*, **: Significantly different from corresponding basal diet group at p<0.05, 0.01, respectively

Table 10 Proliferative lesions in urinary bladder of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal HBCD or PTU treatment

Group	No. of rat	Transitional cell hyperplasia		Papilloma, transitional cell		Carcinoma, transitional cell		Papilloma + carcinoma		
		Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	
Male	Basal diet	22	6 (27)	0.36 ± 0.73	5 (23)	0.27 ± 0.55	2 (9)	0.09 ± 0.29	7 (32)	0.36 ± 0.58
	PTU 0.0006%	24	9 (38)	0.50 ± 0.72	1 (4)	0.04 ± 0.20	2 (8)	0.08 ± 0.28	3 (13)	0.13 ± 0.34
	HBCD 0.01%	20	8 (40)	0.55 ± 0.83	1 (5)	0.05 ± 0.22	1 (5)	0.05 ± 0.22	2 (10)	0.10 ± 0.31
	HBCD 0.1%	25	4 (16)	0.20 ± 0.50	2 (8)	0.08 ± 0.28	3 (12)	0.12 ± 0.33	5 (20)	0.20 ± 0.41
	HBCD 1%	25	2 (8)	0.08 ± 0.28	4 (16)	0.20 ± 0.50	1 (4)	0.04 ± 0.20	5 (20)	0.24 ± 0.52
Female	Basal diet	24	0		0		0		0	
	PTU 0.0006%	18	4 (22)*	0.33 ± 0.69	4 (22)*	0.22 ± 0.43	1 (6)	0.06 ± 0.24	5 (28)*	0.28 ± 0.46
	HBCD 0.01%	23	4 (17)*	0.17 ± 0.39	2 (9)	0.09 ± 0.29	1 (4)	0.04 ± 0.21	2 (9)	0.13 ± 0.46
	HBCD 0.1%	22	2 (9)	0.09 ± 0.29	3 (14)	0.14 ± 0.35	0		3 (14)	0.14 ± 0.35
	HBCD 1%	16	0		1 (6)	0.06 ± 0.25	2 (13)	0.19 ± 0.54	3 (19)	0.25 ± 0.58

*: Significantly different from corresponding basal diet group at p<0.05

Table 11 Proliferative lesions in mammary gland of female rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal HBCD or PTU treatment

Group	No. of rat	Adenoma		Adenocarcinoma		Fibroma		Fibroadenoma		All lesions	
		Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity	Incidence	Multiplicity
Basal diet	24	1 (4)	0.04 ± 0.20	3 (13)	0.21 ± 0.66	3 (13)	0.13 ± 0.34	4 (17)	0.21 ± 0.51	6 (25)	0.58 ± 1.14
PTU 0.0006%	18	0		1 (6)	0.06 ± 0.24	0		0		1 (6)	0.06 ± 0.24
HBCD 0.01%	23	0		6 (26)	0.26 ± 0.45	1 (4)	0.04 ± 0.21	4 (17)	0.17 ± 0.39	8 (35)	0.48 ± 0.73
HBCD 0.1%	23	0		1 (4)	0.04 ± 0.21	2 (9)	0.09 ± 0.29	3 (13)	0.17 ± 0.49	6 (26)	0.3 ± 0.56
HBCD 1%	17	0		0		0		1 (6)	0.06 ± 0.24	1 (6)	0.06 ± 0.24

Table 12

Final body and organ weights of dams fed diet containing TBBPA

Dose (%)	0 (CONT)	0.01	0.1	1
No. of animals	6	6	6	6
Final body weight (g)	209±9	208±6	203±9	208±4
Absolute organ weights				
Liver (g)	9.0±0.7	8.5±0.6	8.4±0.7	8.2±0.5
Kidneys (g)	1.5±0.1	1.4±0.1	1.4±0.1	1.5±0.1
Thyroids (mg)	9.8±0.8	11.8±0.8*	10.8±1.5	13.2±0.8**
Relative organ weights				
Liver (g%)	4.3±0.2	4.1±0.2	4.1±0.2	3.9±0.3
Kidneys (g%)	0.7±0.0	0.7±0.0	0.7±0.0	0.7±0.0
Thyroids (mg%)	4.7±0.4	5.7±0.2	5.4±1.0	6.3±0.4**

Each value represents the mean±S.D.

* p<0.05 ** p<0.01 vs CONT

Table 13 Final body and organ weights of rats exposed to DHPN and DMBA following prepubertal TBBPA treatment

Dose (%)		0 (Control)	0.01	0.1	1
Male	No. of animals	13	12	15	15
	Final body weight (g)	315±49	350±53	349±36	332±31
Absolute organ weights					
	Liver (g)	9.2±1.4	9.5±1.5	10.0±0.9	8.9±1.5
	Kidneys (g)	9.0±14.1	9.6±14.3	10.4±16.0	3.5±1.7
	Thyroids (mg)	125±112	75±105	53±55	43±23
Relative organ weights					
	Liver (g%)	3.0±0.5	2.7±0.2	2.8±0.2	2.7±0.2
	Kidneys (g%)	3.1±5.0	2.8±3.8	3.2±5.1	1.0±0.5
	Thyroids (mg%)	42±35	22±30	15±16**	15±7**
Female	No. of animals	23	13	17	14
	Final body weight (g)	200±30	204±17	205±21	199±38
Absolute organ weights					
	Liver (g)	6.3±1.0	6.8±0.9	6.6±1.4	6.5±0.9
	Kidneys (g)	5.3±9.8	6.3±8.2	10.4±16.6	14.0±18.8
Relative organ weights					
	Liver (g%)	3.1±0.3	3.3±0.5	3.2±0.8	3.1±0.3
	Kidneys (g%)	2.6±4.6	3.1±4.0	5.4±8.3	6.9±9.2

Each value represents the mean±S.D.

** p<0.01 vs CONT

Table 14 Final body and organ weights of rats treated with DBDE

Male	Age at sacrifice	3 week			6 week		
	Dose (%)	0 (CONT)	0.01	2.5	0 (CONT)	0.01	2.5
	No. of animals	5	5	4	8	5	5
Final body weights (g)		35.2±2.2	33.7±1.7	33.8±1.7	117±6	108±7	100±10**
Absolute organ weights							
Liver (g)		1.2±0.1	1.2±0.1	1.8±0.1**	4.2±0.5	4.2±0.7	4.4±0.8
Kidneys (g)		0.4±0.0	0.4±0.0	0.4±0.0	1.0±0.0	0.9±0.1	0.9±0.1*
Thyroids (mg)		4.6±0.4	4.6±0.5	4.7±0.3	8.8±0.6	8.1±0.7	9.0±1.3
Relative organ weights							
Liver (g%)		3.4±0.2	3.6±0.0	5.5±0.2*	3.6±0.3	3.9±0.5	4.4±0.4*
Kidneys (g%)		1.1±0.0	1.1±0.0	1.1±0.0	0.9±0.0	0.9±0.1	0.9±0.0
Thyroids (mg%)		13.1±0.6	13.7±1.3	13.9±1.5	7.5±0.5	7.5±0.2	8.9±0.9**
Female	No. of animals	4	4	5	5	4	5
Final body weight (g)		33.2±1.7	33.3±2.8	31.2±1.2	98±4	91±3*	92±3
Absolute organ weights							
Liver (g)		1.1±0.1	1.2±0.2	1.7±0.1**	3.6±0.3	3.3±0.3	4.1±0.3
Kidneys (g)		0.4±0.0	0.4±0.0	0.4±0.0	0.9±0.1	0.8±0.1	0.8±0.0
Thyroids (mg)		4.9±0.6	5.2±0.5	5.2±0.6	8.1±0.6	7.3±0.8	9.0±0.9
Relative organ weights							
Liver (g%)		3.4±0.1	3.5±0.2	5.6±0.2**	3.7±0.2	3.6±0.2	4.4±0.2**
Kidneys (g%)		1.1±0.0	1.1±0.0	1.1±0.0	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1
Thyroids (mg%)		14.7±1.9	15.5±0.4	16.7±1.6	8.3±0.9	8.0±0.9	9.8±0.8*

* p<0.05 ** p<0.01 vs CONT

Table 15 Serum hormone levels of rats treated with DBDE

		Dose (%)	0 (CONT)	0.01	2.5
Male	No. of animals		8	5	5
T4 (ng/mL)			4.0±0.4	4.1±0.3	2.7±0.2**
T3 (ng/mL)			1.1±0.1	1.1±0.1	1.0±0.1
TSH (µg/dL)			4.6±0.6	4.5±0.4	4.0±0.4
Female	No. of animals		5	4	5
T4 (ng/mL)			3.1±0.5	3.0±0.5	2.2±0.3*
T3 (ng/mL)			1.0±0.1	1.0±0.1	0.9±0.1
TSH (µg/dL)			4.0±0.4	4.4±0.4	5.1±1.2

* p<0.05 ** p<0.01 vs CONT

Table 16 Proliferative activity of thyroid follicular cells of rats treated with DBDE

Male	Age at sacrifice	3 week			6 week		
	Dose (%)	0 (CONT)	0.01	2.5	0 (CONT)	0.01	2.5
	No. of animals	5	5	4	8	5	5
BrdU-labeling index (%)		5.0±1.5	5.4±1.1	4.8±1.8	1.6±1.0	1.8±1.9	0.8±0.9
Female	No. of animals	4	4	5	5	4	5
BrdU-labeling index (%)		4.1±0.9	4.3±1.1	4.8±2.0	1.3±0.6	1.1±1.0	2.7±2.1

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 主任研究官
研究協力者 平田 睦子 国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室 主任研究官
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 研究員
研究協力者 松本 真理子 国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室 研究員
研究協力者 原田 友昭 国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室 研究員
研究協力者 赤羽 道子 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、17 年度より収集している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、適用状況、エンドポイントおよび不確実性因子ごとに取扱状況に関する情報をデータベース化し、Web ベースの検索ツールを作成した。また、本研究班の各分担研究からえられ定量結果に関して、ベンチマークドースの計算を行い、定量的な指標としての妥当性について検証した。その結果、いくつかの測定指標において、低用量域にベンチマークドースを設定できることが示された。

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およ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

19年度は、17年度より収集している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、適用状況、エンドポイントおよび不確実性因子ごとに取扱状況に関する情報をデータベース化し、Web ベースの検索ツールを作成した。

また、本研究班の各分担研究から得られた定量結果に関して、ベンチマークドースの計算を行い、定量的な指標としての妥当性について検証した。ベンチマークの計算ソフトは、米国 EPA の NCEA(National Center for Environmental Assessment)により作成配付されている BMDS Ver.1.4.1.を使用した。

(<http://www.epa.gov/NCEA/bmds/index.html>)

C. 研究結果

昨年度までの国際機関や米国評価機関など約 770 の評価文章についての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整理結果を Web ベースで検索を可能にするデータベース化した。図1および図2にその検索画面を示すが、任意のキーワードによる検索の他、化合物名、CAS 番号、NO(A)EL または LO(A)EL の値(mg/kg)、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、TDIやの値($\mu\text{g}/\text{kg}$)などの項目毎に値やキーワードを限定して検索できるように作成した。図3には、検索の結果得られた画面のサンプルを示した。化合物名やCAS番号などや評価文章の作成機関名に続いて、根拠となった文献情報が表示される。詳細表示”さらに詳細”を選択すると、図4に示すように、調査に従って得られた詳細な情報の一覧が表示される。また、この画面からは、”編集”を選択することにより、各情報の修正を行うことが可能になる。さらに、図1から図3の上部に示される”エントリー追加”からは、新規の評価文章の情報(図5)を追加できるように設定されている。

本データベースの中から、発生毒性をTDI等の設定の指標としている評価書を22報抽出することができ、その中からメチル水銀とダイオキシン類の評価書を除いた20報について、UFの適用状況とそれぞれの係数の理由を分類した(表1)。催奇形性に伴う重篤性に対するUFを適用した例は一例(UF:3)であったが、いくつかの例では、データベース不足を追加の理由としてUF:10を適用している例が6例、UF:3を適用している例が3例認められた。

今年度は、定量的な有害性影響評価のために、各分担研究から得られた定量結果に関して、ベンチマークドースの計算を試みた。計算に用いたエンドポイントとしては、以下示すものを用いた。

- ラットへの胎生授乳期 HBCD 暴露による児動物 (11 週齢)の
 - 1). 血清 T3 値
 - 2). 甲状腺重量
- ラットへの胎生授乳期 DBDE 暴露による児動物 (11 週齢)の脳形態計測において
 - 3). 白質の脳梁面積(mm²)
 - 4). 白質の CNPase 陽性細胞 (/mm²)
 - 5). 海馬:ベースラインからの平均距離 (um)
 - 6). 海馬:移動が異常な神経細胞数(/mm

baseline)

- 7). 海馬:移動が異常な神経細胞数/CA1 神経細胞数(%)
- ラットへの胎生授乳期 DBDE 暴露による児動物(3 週齢)の脳形態計測において
 - 8). 海馬左右歯状回の抗 reelin 抗体陽性細胞数 ÷ 左右歯状回の面積(mm²)
- ラットへの胎生授乳期 DBDE、HBCD、TBBPA 暴露による児動物(11 週齢)の脳形態計測において
 - 9). DBDE 投与による Vimentin 陽性細胞 (/mm²)
 - 10). HBCD 投与による Vimentin 陽性細胞 (/mm²)
 - 11). TBBPA 投与による Vimentin 陽性細胞 (/mm²)
- ラットへの胎生授乳期 DBDE 暴露による児動物の
 - 12). Methamphetamine による報酬効果 (CPPscore)
- ラットへの胎生授乳期 DBDE 暴露による児動物の
 - 13). 3 週齢肝臓比重量(g/100gBW)
 - 14). 3 週齢脾臓活性化 B 細胞率(%)
 - 15). 3 週齢血清 T3 値(ng/ml)
 - 16). 11 週齢末梢 NK 細胞率(%)
 - 17). 11 週齢血清 T4 値(ng/ml)
- ラットへの胎生授乳期 HBCD 暴露による児動物の
 - 18). 3 週齢肝臓比重量(g/100gBW)
 - 19). 3 週齢脾臓活性化 T 細胞率(%)
 - 20). 3 週齢脾臓 NK 細胞率(%)
 - 21). 3 週齢血清 T3 値(ng/ml)
 - 22). 3 週齢血清 TSH 値(ng/ml)
 - 23). 3 週齢血清アルブミン値(g/dl)
 - 24). 11 週齢血清 T3 値(ng/ml)
 - 25). 11 週齢血清アルブミン値(g/dl)
- ラットへの胎生授乳期 TBBPA 暴露による児動物の
 - 26). 11 週齢脾臓 CD4+T 細胞率(%)
 - 27). 11 週齢脾臓不活化 T 細胞率(%)
- マウスへの胎生授乳期 DBDE 暴露による児動物の
 - 28). 肺組織中の Virus 感染価(PFU/ml)
 - 29). 肺洗浄液中のインターフェロン γ (pg/ml)

- マウスへの胎生授乳期 HBCD 暴露による児動物の
 - 30). 肺洗浄液中のインターフェロン γ (pg/ml)
- マウスへの胎生授乳期 TBBPA 暴露による児動物の
 - 31). 肺組織中の Virus 感染価 (PFU/ml)
 - 32). 肺洗浄液中のインターフェロン γ (pg/ml)
- ラットへの胎生授乳期 DBDE 暴露による児動物の
 - 31). 雌の甲状腺ろ胞上皮 carcinoma 誘発率
 - 32). 雌の甲状腺ろ胞上皮 adenoma と carcinoma の合計誘発率
 - 33). 雄の腎細胞腺腫・腎細胞癌の合計誘発率
 - 34). 雌の腎芽腫誘発率

以上の用量反応データに基づき、ベンチマークドースの算定を行った。エンドポイント番号 31-34 以外のデータについては、連続値データであり、Linear、Polynomial(Degree Poly: 2)、Power、Hill の各モデルによるフィッティングを行い、Toxicology Excellence for Risk Assessment (TEAR) の基準 (<http://www.tera.org/Tools/TERA%20tools.pdf>) に従って、ベンチマークドースの選定を行った。エンドポイント 31-34 については、投与による影響が腫瘍発生の抑制作用であったため、対象とする腫瘍を発生しない動物数の増加数に対してフィッティングを行った。その結果、以下の表に示すエンドポイントについてベンチマークドース(BMDL)を設定することができた。

No	化合物	BMD (ppm)	BMDL (ppm)	参照グラフ
1)	HBCD	119.98	51.83	図6
3)	DBDE	9.37	2.05	図7
4)	DBDE	10.37	2.87	図8
8)	DBDE	12.88	2.66	図9
10)	HBCD	107.21	37.64	図 10
14)	DBDE	13.10	1.76	図 11
15)	DBDE	408.56	83.96	図 12
17)	DBDE	889.62	145.02	図 13
18)	HBCD	91.47	44.02	図 14

20)	HBCD	718.80	121.44	図 15
21)	HBCD	223.95	84.62	図 16
23)	HBCD	768.19	130.73	図 17
25)	HBCD	135.38	12.97	図 18
28)	DBDE	177.81	57.38	図 19

これらの計算結果を化合物に整理してみると、DBDE による影響では、低いところでは 1.76~2.87 ppm から 145 ppm という値が得られ、HBCD に関しては、13~121 ppm という値が得られた。

D. 考察

本年度作成したデータベースの中から、発生毒性を TDI 等の設定の指標としている評価書を 22 報抽出し、それぞれの係数の理由を分類した結果、催奇形性に伴う重篤性に対する UF を適用した例は一例 (UF:3) であったが、いくつかの例では、データベース不足を追加の理由として UF:10 を適用している例が 6 例、UF:3 を適用している例が 3 例認められた。前者の場合の UF10 には、証拠はないが、理由を記した文章からは重篤性をいくらか加味した値であるように思われた。傾向としては、児動物の体重減少や出生率の低下のみに影響のみに対しては、追加の UF を適用していないと考えられた。少ない例からの解析ではあるが、催奇形性などを示唆するような発生毒性に関しては、追加の UF として "3" を適用している現状が示されたと考えられる。しかし、これらのデータベース不足による不確実係数に関して、明確な科学的根拠は示されておらず、さらなる解析が必要であると考えられた。

また、本研究班の定量結果から得られたデータを基に、近年 NOAEL/LOAEL の代替として使用されてきているベンチマークドースを求めたところ、DBDE では、感受性の高い影響として 1.76~2.87 ppm (ラットでは約 0.2-0.3mg/kg 相当) から、HBCD に関しては、13~121 ppm (ラットでは約 1~12mg/kg 相当) という値が得られた。BDE においては最近、Viberg et al. (2007) と Rice et al. (2007) らの報告において、新生児期での 6.7 あるいは 6mg/kg 以上の投

与により、70日齢での行動異常が検出されている他、HBCDに関してもECのFIRE projectで実施された生殖毒性試験(Lelienthal et al. 2006; Wistar ラットに、交配前より、妊娠、授乳期間を通して、さらに児動物には離乳後から混餌投与(HBCD: 0.1-100 mg/kg bw/day))において、児動物の成熟後に聴覚性誘発電位検査異常による最も低いBMDL(0.2 mg/kg)と、Erikssonら(2006)の生後10日でのHBCD単回経口投与によるLOAEL 0.9mg/kg(自発運動試験(歩行運動および立ち上がり運動の低下))が報告されている。これらの最近の報告と当研究班における定量結果を比較すると、HBCDにおいては、ほぼ同レベルの感受性を示す指標を捉えているが、DBDEにおいては、さらに高感度な指標を捉えることができたと考えられる。今回は、いくつかの指標についてベンチマークドースの算定が不可能な例が認められたが、今後、最高高用量群を除外した解析や、各実験の用量設定を再考することにより、より多くの指標についてベンチマークドースを算定することが可能になり、定量評価におけるベンチマークドースの信頼性を増すことができると考えられる。

E. 結論

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、17年度より収集している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、適用状況、エンドポイントおよび不確実性因子ごとに取扱状況に関する情報をデータベース化し、Webベースの検索ツールを作成し、発生毒性における不確実係数について、さらなる解析がひつようであることが示された。また、本研究班の各分担研究から得られた定量結果に関して、ベンチマークドースの計算を行い、定量的な指標としての妥当性について検証した。その結果、いくつかのパラメータにおいて、低用量域にベンチマークドースを設定できることが示された。

F. 研究発表

論文発表

Ema M, Fujii S, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Kamata E (2008) Two-generation reproductive toxicity study of the rubber accelerator N,N-dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide in rats. *Reprod Toxicol*, 25, 21-38.

Ema M, Hara H, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Kamata E (2008) Evaluation of developmental neurotoxicity of polysorbate 80 in rats. *Reprod Toxicol* 25, 89-99.

Hirata-Koizumi M, Matsuyama T, Imai T, Hirose A, Kamata E, Ema M (2008) Gonadal influence of 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole in rats. *Drug Chem Toxicol*, 31, 115-126.

Hirata-Koizumi M, Matsuyama T, Imai T, Hirose A, Kamata E, Ema M (2008) Lack of Gender-related difference in the toxicity of

2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole in preweaning rats. *Drug Chem Toxicol*, 31, 275-287.

Hirata-Koizumi M, Noda A, Hirose A, Kamata E, Ema M (2008) Reproductive and developmental toxicity screening test of tetrahydrofurfuryl alcohol in rats. *Reprod Toxicol*, 25, 231-238.

学会発表

Hirata-Koizumi M, Hasegawa R, Hirose A, Ema M (2008) Proposal for safety exposure level of nitrobenzene through foods and drinking water.

The 47th Annual Meeting of the
Society of Toxicology.

Hirose A, Kato H, Ise R, Oneda S,
Hirata-Koizumi M, Ihara T, Ema M
(2008) Early response in gene
expression profiles in monkey
embryos following maternal
exposure to thalidomide during the
susceptible period for
malformations. The 47th Annual
Meeting of the Society of
Toxicology.

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)

表1 発生毒性をTDI設定の指標とした場合のUFの理由

指標となった影響	合計UF	種差	個体差	LOAEL の使用	短期試験 の使用	毒性の 重篤性	DBの 不足	不明	追加のUFの理由(詳細)
Reduced pup weight	100	10	10						
cleft palate	300	10	10			3			severity of the effects at the LEL dose observed in the critical study, and 2) maternal toxicity (mortality) and developmental toxicity (cleft palate) observed in the mouse teratology studies
decrease pup survival	1000	10	10					10	
Reduced pup weight	100	10	10						
Reduced pup weight	100	10	10						
Neurodevelopmental effects	100	10	10						
decrease in the size of the litters	1000	10	10		10				
Reduced pup weights	300	3	10					10	database deficiencies
Reduced body weight	100	10	10						
slightly dilated ureters in fetuses; reduced offspring weight	300	10	10					3	lack of multigeneration
Delayed fetal ossification	300	3	10					10	no multigeneration reproductive study and no definitive developmental toxicity studies
Increased incidence of renal tubular dilation	100	10	10						
Reduced fertility in the F1/F2b generation	100	10	10						
Excessive loss of litters	1000	10	10					10	poor quality of the database on chronic toxicity.
Decreased pup body weight	1000	10	10					10	deficiencies in the available database.
skeletal variations	300	3	10					10	database deficiencies
Reduced fetal body weight, skeletal variations, and increased fetal death;	300	3	10					10	lack of developmental neurotoxicity data and definitive neurotoxicity data in general, and any chronic toxicity data.
reduction in the number of viable fetuses	100	10	10						
Decreased body weight	300	10	10					3	the lack of a chronic feeding study in a second species
Reduced weight	3000	10	10	10				3	equivocal evidence of developmental effects and data gaps

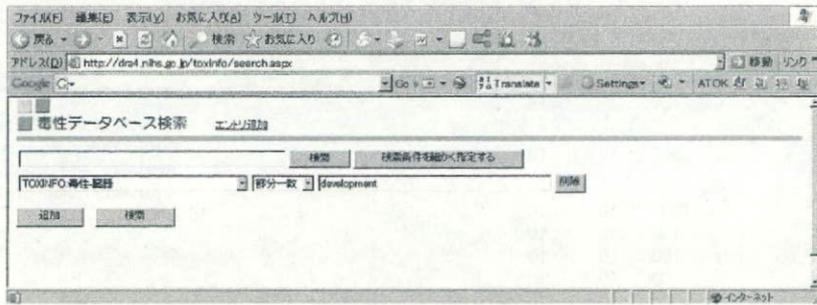


図1 検索画面

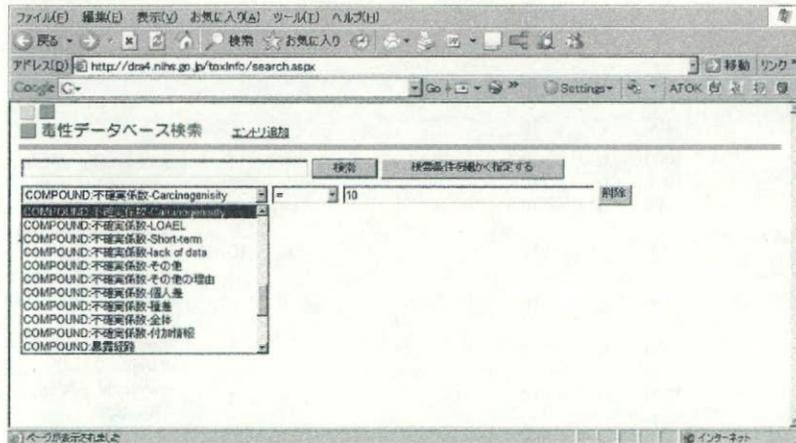


図2 項目選択画面

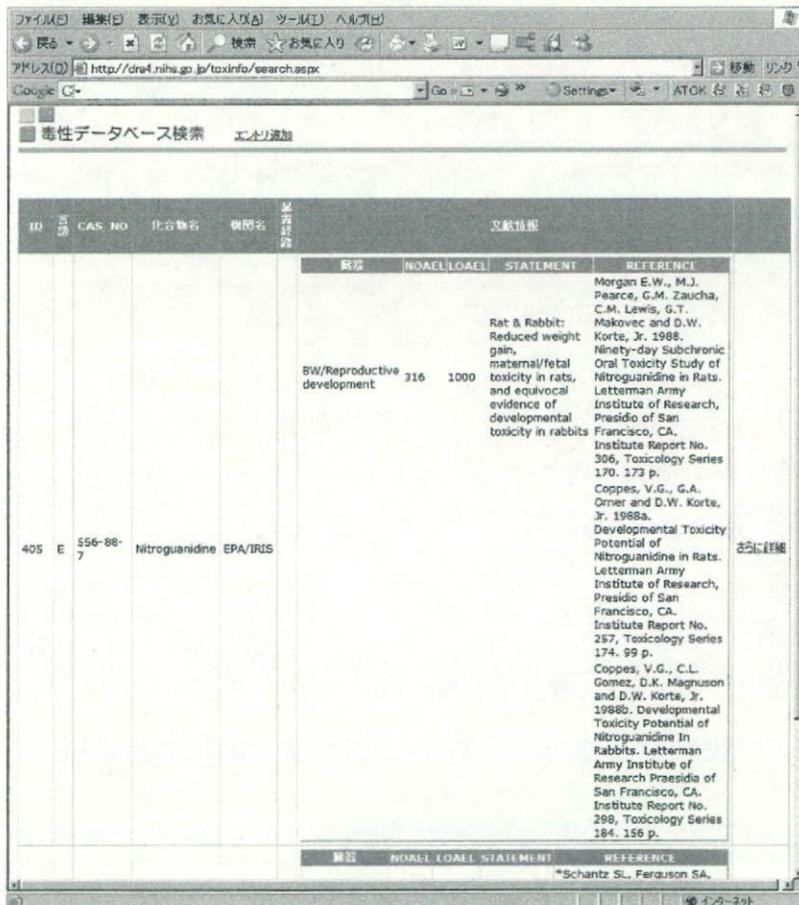


図3 検索結果画面

ファイル(F) 編集(E) 表示(V) お気に入り(A) ツール(T) ヘルプ(H)

アドレス(D) http://dra4.nihs.go.jp/toxinfo/entry.aspx?cid=405

Google C=

基本情報 遷延

COMPOUND_ID 3053

CAS_NO 556-86-7

化合物名 Nitroguanidine

識別名 EPA/IRIS

基質経路

不確実係数

全体	個人差	種差	LOAEL	Short-term	Carcinogenicity	lack of data
3000	10	10	10			

その他 理由 付加情報

10X3 10 for less-than-lifetime NOAEL, 3 for equivocal evidence of developmental effects and data gaps

ADI($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) TDI($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) 経口RfD($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) 吸入RfC($\mu\text{g}/\text{cu.m}$)

100

Oral Slope Factor [Air Unit Risk Extrapolation Method]

File1

File2

Last Revised 02/01/1993

NOAEL(LOAEL)換算値

SML

SML(T)

コメント

文献情報追加

文献情報 (1) 文献情報 (2) 文献情報 (3)

遷延

議題	Bw/Reproductive development
NOAEL(LOEL) mg/kg体重/日	316
LOAEL(LOEL) mg/kg体重/日	1000
原文	Rat & Rabbit: Reduced weight gain, maternal/fetal toxicity in rats, and equivocal evidence of developmental toxicity in rabbits
文献情報	Morgan E.W., M.J. Pearce, G.M. Zauha, C.M. Lewis, G.T. Makovec and D.W. Korte, Jr. 1988. Ninety-day Subchronic Oral Toxicity Study of Nitroguanidine in Rats. Letterman Army Institute of Research, Presidio of San Francisco, CA. Institute Report No. 306, Toxicology Series 170. 173 p.

ページが表示されました インターネット

図4 詳細表示画面

ファイル(F) 編集(E) 表示(V) お気に入り(A) ツール(T) ヘルプ(H)

アドレス(D) http://dra4.nihs.go.jp/toxinfo/addentry.aspx

Google C=

CAS番号

化合物名

言語 E J

データの有無 あり なし

識別名

基質経路

不確実係数

全体	個人差	種差	その他
LOAEL	Short-term	Carcinogenicity	lack of data

理由 付加情報

ADI($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)

TDI($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)

経口RfD($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)

吸入RfC($\mu\text{g}/\text{cu.m}$)

Oral Slope Factor

Air Unit Risk

Extrapolation Method

Last Revised

NOAEL(LOAEL)換算値

その他

ページが表示されました インターネット

図5 新規登録画面

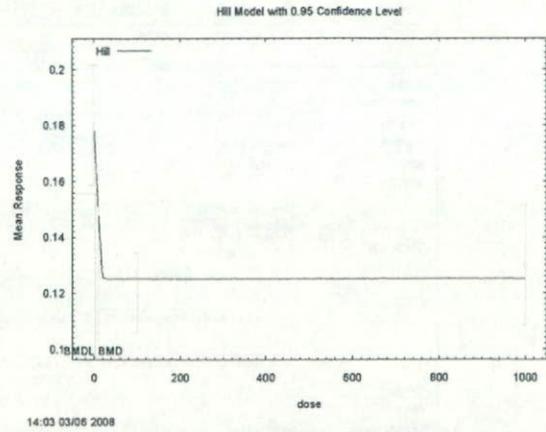
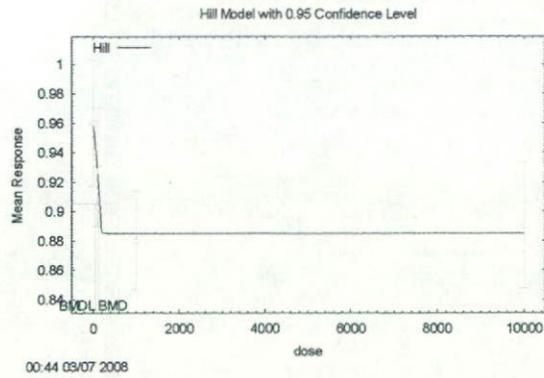


図6(左) ラットへの胎生授乳期 HBCD 暴露による児動物 (11 週齢) の血清 T3 値
 図7(右) ラットへの胎生授乳期 DBDE 暴露による児動物 (11 週齢) の脳の白質の脳梁面積 (mm²)

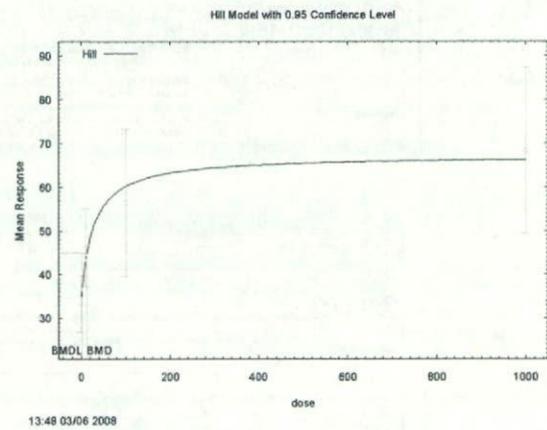
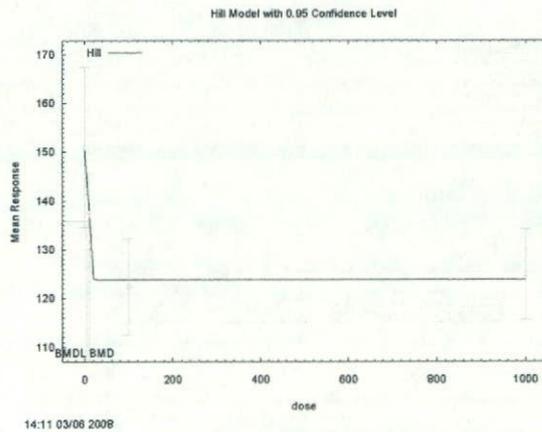


図8(左) ラットへの胎生授乳期 DBDE 暴露による児動物(11 週齢)の脳の白質の CNPase 陽性細胞 (/mm²)
 図9(右) ラットへの胎生授乳期 DBDE 暴露による児動物 (3 週齢) の脳
 左右歯状回の抗 reelin 抗体陽性細胞数 ÷ 左右歯状回の面積 (mm²)

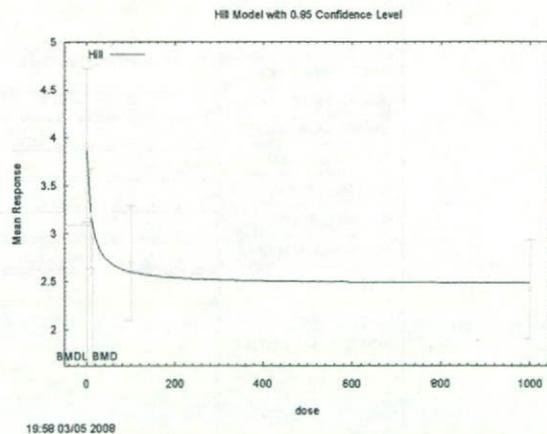
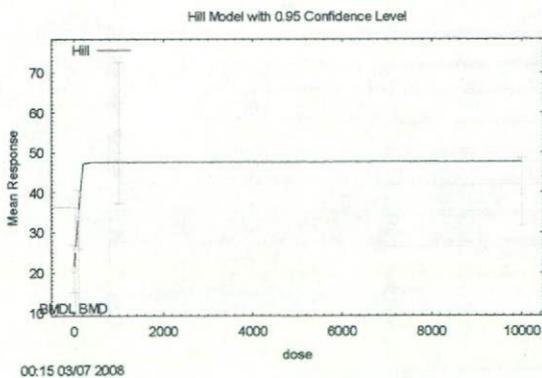
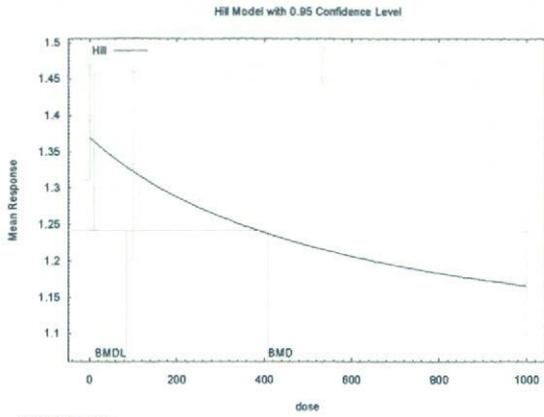
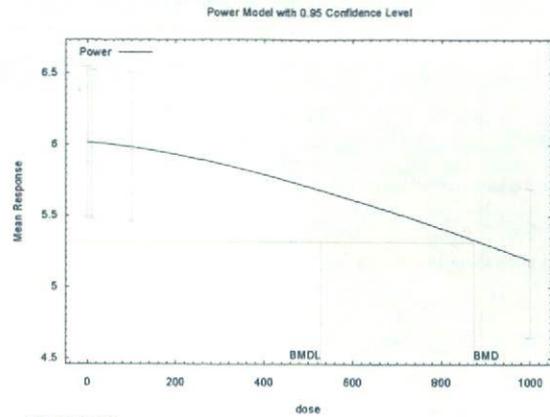


図10(左) ラットへの胎生授乳期 HBCD 暴露による児動物(11 週齢)の脳の Vimentin 陽性細胞 (/mm²)
 図11(右) ラットへの胎生授乳期 DBDE 暴露による児動物の 3 週齢脾臓活性化 B 細胞率 (%)



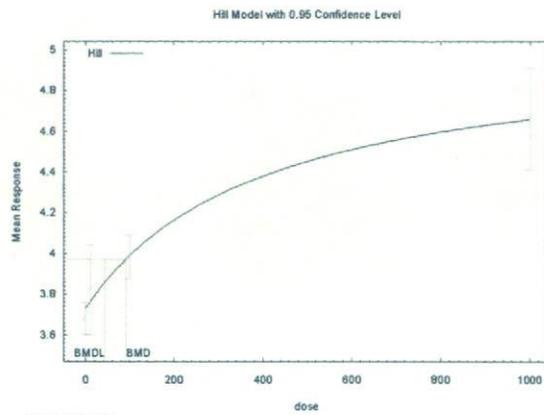
20:08 03/05 2008



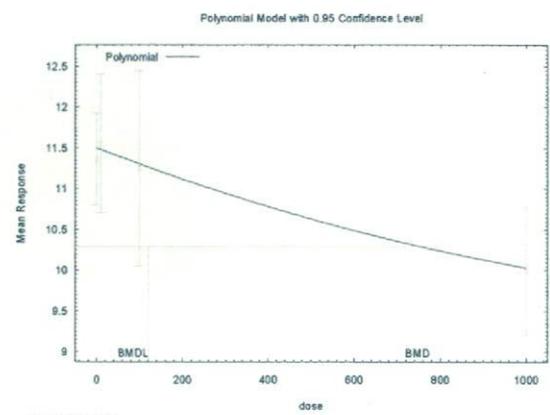
20:27 03/05 2008

図 12(左) ラットへの胎生授乳期 DBDE 暴露による児動物(3 週齢)の脾臓活性化 B 細胞率(%)

図 13(右) ラットへの胎生授乳期 DBDE 暴露による児動物(3 週齢)の血清 T3 値(ng/ml)



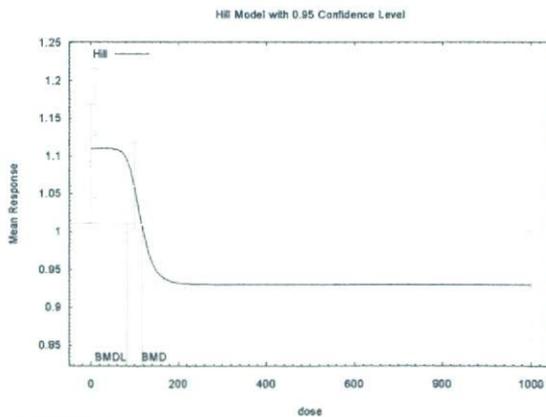
20:51 03/05 2008



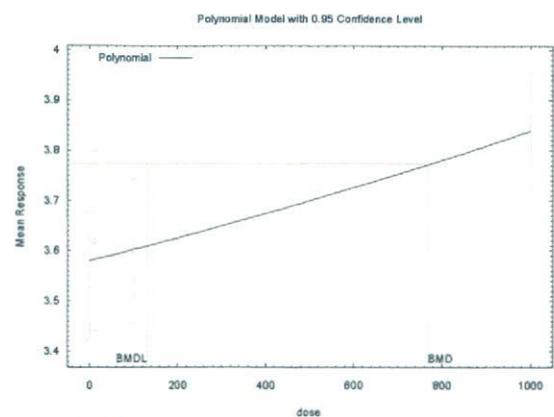
21:18 03/05 2008

図 14(左) ラットへの胎生授乳期 HBCD 暴露による児動物(3 週齢)の肝臓比重量(g/100gBW)

図 15(右) ラットへの胎生授乳期 HBCD 暴露による児動物(3 週齢)の脾臓 NK 細胞率(%)



10:37 03/06 2008



10:52 03/06 2008

図 16(左) ラットへの胎生授乳期 HBCD 暴露による児動物(3 週齢)の血清 T3 値(ng/ml)

図 17(右) ラットへの胎生授乳期 HBCD 暴露による児動物(3 週齢)の血清アルブミン値(g/dl)

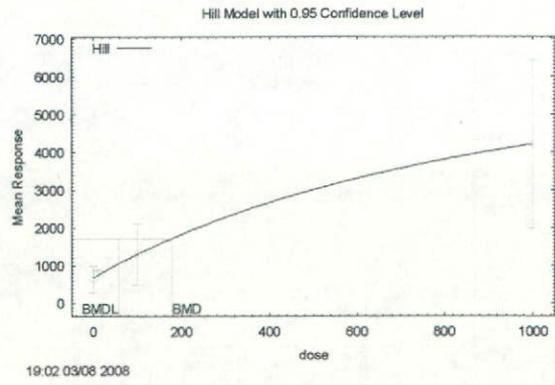
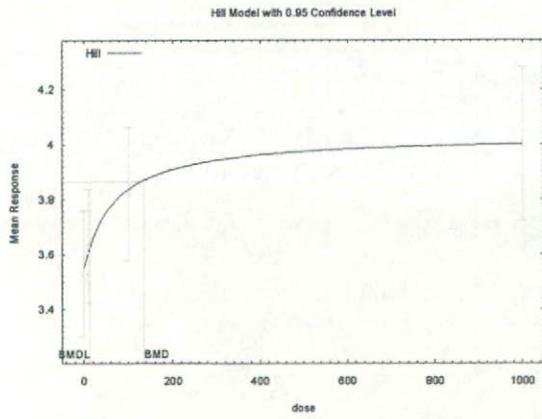


図 18(左) ラットへの胎生授乳期 HBCD 暴露による児動物(11 週齢)の血清アルブミン値(g/dl)
 図 19(右) マウスへの胎生授乳期 DBDE 暴露による児動物の肺組織中の Virus 感染価(PFU/ml)