

ダイオキシンの健康影響

Health Effects of Dioxins

安田 峯 生*

Mineo Yasuda

1. はじめに

通称ダイオキシン（日本化学会の化合物命名字訳規準によるカナ表記はジオキシン）類の中でも2, 3, 7, 8-四塩化ジベンゾパラジオキシン（2, 3, 7, 8-tetrachloro-dibenzo-*p*-dioxin, 以下TCDDと略）は極めて毒性の強い物質である。ここではTCDDを中心にダイオキシン類の一般毒性、発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性、免疫毒性、内分泌攪乱作用など健康への影響の概要を述べる。特に、筆者が専門とする発生毒性については、毒性発現機序の分子機構に関するわれわれの最近の研究成果を紹介したい。ダイオキシン類には多くの種類があり、その毒性にも大きな幅があるが、以下に出てくる数値は、特に断わらない限り、TCDDのものである。なお、1990年以前の文献はWHOの報告書¹⁾によくまとめられており、また、1996年ころまでの文献は環境庁の報告書²⁾にまとめられている。本論文の記述で引用文献を特定しなかった所見はこれらの報告書に記載されているものである。

2. 一般毒性

ダイオキシン類に暴露された実験動物やヒトにみられる症状としては、体重減少、衰弱、胸腺萎縮、肝臓機能障害、心筋障害、皮膚症状（塩素ざ瘡）、学習能力低下などがある。致死量には種差が大きい。感受性の最も高い雄モルモットの経口投与によるLD₅₀（半数致死量）は0.6 μg/kg、最も感受性の低いとされる雄ハムスターのそれは5,000 μg/kgで、一万倍近い差がある。同一種でも系統差があり、マウスでは感受性の高いC57BL/6系雄での経口投与によるLD₅₀は182 μg/kgであるのに対して、感受性の低いDBA/2系雄でのそれは2570 μg/kgと10倍以上の差が見

られている。この系統差は後に述べるアリアル炭化水素受容体分子の違いによるとされる。青酸カリのように飲むとすぐ死ぬような毒物とは異なり、ダイオキシンの致死作用はゆっくりしたもので、どの動物でも、投与から死亡まで数日から数週間を要する。

3. 発がん性

ラット、マウス、ハムスターなどの実験動物で発がん性が認められている。がんの発生部位としては、肝臓、肺、鼻、舌、甲状腺などが多い。ラットでの長期投与実験結果から、肝臓がん誘発に関する最小毒性量（Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL）は10ng/kg/日とされている。一方、TCDD暴露により、睪臓、副腎、子宮、乳腺、下垂体などの腫瘍が減少するとの報告もある。

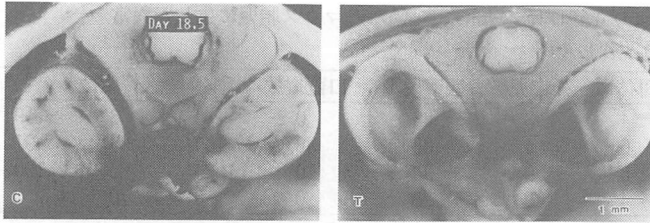
ヒトでの発がん性についても、多くの疫学調査があり、ダイオキシン類への暴露と軟部組織肉腫ほかいくつかの種類 of 悪性腫瘍との関連が示唆されている。これらのデータから国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer, IARC）は1997年2月に開催された作業委員会でTCDDをヒトに対して発がん性があるもの（グループ1）として分類した³⁾。

ダイオキシン類の発がん作用機序については、TCDDはDNAと直接的な結合が認められず、各種の変異原性試験でも陰性の結果が多いところから、イニシエーション作用というよりはプロモーション作用によると考えられている。

4. 生殖発生毒性

ダイオキシン類は、実験動物で妊娠率の低下、流産、出生子の体重低下、性周期の変調、精子数の減少などを引き起こすが、とくに妊娠動物が暴露を受けた場合に胎児の発生を障害する催奇形作用が社会的な注目を集めている。ダイオキシン類を妊娠マウスに投与する

* 広島大学医学部第1解剖学教室教授
〒734-8551 広島市南区霞1-2-3



C: 正常対照。腎盂は狭いすき間。
T: TCDDにより誘発された水腎症。腎盂が著しく拡大。

図-1 妊娠末期胎児の腎臓横断

ことにより、胎児に水腎症や口蓋裂が誘発される(図-1、図-2)。水腎症は腎臓と膀胱をつなぐ尿管の上皮が異常に増殖して内腔が狭くなり、尿の通過が悪くなって、腎臓に尿がたまるためにおこる。口蓋は左右の口蓋突起が正中で癒合してつくられるが、ダイオキシンは口蓋突起の発育を抑制すると考えられている。マウスへの妊娠6~15日投与での水腎症のLOAELは500 ng/kg/日、口蓋裂のそれは3,000ng/kg/日と報告されている。しかし、ヒトでの催奇形作用を明確に示す信頼するに足る疫学データはない。

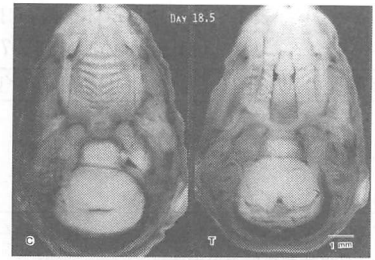
TCDDを含む飼料で長期間飼育したサルで、投与終了後数年を経て子宮内膜症が増加し、そのLOAELが0.126ng/kg/日と極めて低いことが報告された。しかし、これには追試がなく、わが国の厚生省が1996年6月に耐容一日摂取量(Tolerable Daily Intake, TDI)を10pg/kgと定めた際にはこのLOAELは採用されていない⁴⁾。一方環境庁が1997年5月に定めた健康リスク評価指針値を5pg/kg/日とした際には、この実験結果も毒性評価の参考にされている²⁾。

5. 遺伝毒性

細菌、酵母、哺乳類培養細胞など、いろいろな試験管内の系でTCDDの変異原性が試験され、中には陽性とするものもあるが、多くの結果は陰性である。ラットでの優性致死試験でも変異原性は認められなかった。姉妹染色分体交換や小核試験による染色体への影響検査結果も概して陰性である。しかし、1995年に出されたベトナム戦争退役軍人の子どもの調査から、男性の枯葉剤への暴露とその子どもでの二分脊椎の発生に関連があることが示唆されており、ダイオキシン類の遺伝毒性についてはさらに追求が必要である。

6. 免疫毒性

実験動物ではTCDDが免疫系に悪影響を及ぼすこ



C: 正常対照。口蓋は閉じている。
T: TCDDにより誘発された口蓋裂。
口蓋の正中中部が開き、口腔と鼻腔が交通。

図-2 妊娠末期胎児の口蓋

とは確立されている。マウスへのTCDD連続投与により、100ng/kg/日量で胸腺細胞数の減少がみられた。また、マウスでのウイルス、細菌、寄生虫による感染はTCDD投与により増悪し、そのLOAELは10 ng/kgであった。ダイオキシン類は細胞性免疫、液性免疫ともに障害するとされている。

ヒトではダイオキシン類の免疫への影響を明確に示した疫学データは乏しいが、最近わが国で母乳中のダイオキシン類の濃度と乳児の血液中のリンパ球の変化に相関があるとの報告がなされ、注目されている。

7. 内分泌攪乱作用

ダイオキシン類の生殖毒性の一部は、その内分泌攪乱作用によると考えられている。妊娠15日のラットにTCDDを1回経口投与すると、その母から生まれた雄仔の血漿テストステロン値が低下し、生殖器や性行動の女性化が認められたとの報告がある。このような作用は64ng/kgというきわめて低レベルから認められており、胎生期には内分泌攪乱作用に対する感受性が高いことを示している。TCDDは性ホルモンの他、甲状腺ホルモンにも影響することが知られている。ラットではTCDD投与によりチロキシン量が減少することが認められ、雌ラットへの13週連続混餌投与実験では、そのLOAELは47ng/kg/日であった。甲状腺ホルモンは脳の発達にも重要な役割を果たしており、ダイオキシン類の神経学的影響は内分泌攪乱を介している可能性がある。

8. 毒性発現機序

ダイオキシン類は細胞内のアリアル炭化水素受容体(Arylhydrocarbon Receptor, AhR)に結合し、この複合体が核内で転写活性因子として、いくつかの遺伝子の発現を変化させることにより、毒性を現わす

表1 妊娠12日母体へのTCDDにより*Ahr*+/*t*, *Ahr*+/*-*, *Ahr*-/*-*-マウス胎児に生じた異常 (Mimura et al. 1997⁶⁾より改変)

胎児の <i>Ahr</i> 遺伝子型 ^a	TCDD量(μ /kg)	母体数	死亡児数	観察児数	口蓋裂数	(%) ^b	水腎症数	(%) ^b
+/+	0	4	3	23	0	0	3	19
+/+	40	6	5	38	38	100	33	91
+/-	40	5	0	35	10	24	35	100
-/-	40	4	9	28	0	0	0	0

a: +/+はC57BL/6雌雄, +/-は*Ahr*-/-雄とC57BL/6雌, -/-は*Ahr*-/-雌雄の交配による胎児

b: 各母体での%の平均値

とされる⁵⁾。わが国では、AhR遺伝子の塩基配列を決定した東北大学の藤井らのグループと、種々の遺伝子ノックアウトマウスを作った東京大学の勝木らのグループの協力により、AhR遺伝子のノックアウトマウスが作られた。われわれはこのマウスを用いて、TCDDの催奇形作用がAhRを介することを直接証明することを試みた⁶⁾。図-3に実験方法の概略を示す。正常のAhR遺伝子を持っているマウス(野生型, *Ahr*+/*t*)あるいはAhR遺伝子ノックアウトホモ(*Ahr*-/*-*)の雌雄を交配し、水腎症、口蓋裂が生じやすい妊娠12日にTCDD40 μ g/kgを経口投与し、妊娠18日に母体を屠殺して、胎児を観察した。その結果を表1に示す。野生型ではほぼ100%の胎児に口蓋裂、水腎症が誘発されたが、ノックアウトホモ胎児では、奇形は全く生じなかった。これにより、少なくともダイオキシンの発生毒性はAhRを介して発現することが明らかになった。おもしろいことに、ヘテロ胎児(*Ahr*+/*-*)では口蓋裂の頻度が野生型よりかなり低く、AhR遺伝子の量が正常の半分であるとTCDDに対する感受性が低くなる単数機能不全(haploinsufficiency)がみられた。水腎症は40 μ g/kgの投与ではヘテロ胎児でも100%に誘発されたが、これは水腎症の誘発閾値が口蓋裂のそれよりも低いため、TCDDの用量を下げると、水腎症についてもやはり野生型胎児よりもヘテロ胎児の感受性が低いことが確認された。

9. おわりに

AhR遺伝子ノックアウトマウスはダイオキシンの毒性発現機序の解明にはきわめて有力な武器となる。現在、免疫毒性や精巣毒性など、他の種類の毒性についても、このノックアウトマウスを用いて、AhRの関与を検討している。このような毒性発現機序の解明により、実験動物で得られたデータをより合理的にヒトに外挿し、より信頼性の高い毒性評価が行われるようになることを期待したい。

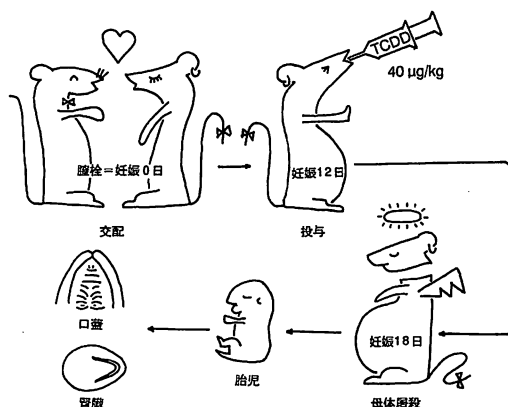


図-3 マウスでのTCDDの催奇形作用検討実験の概略

引用文献

- 1) WHO: Polychlorinated Dibenzo-para-dioxins and Benzofurans. (1989), WHO.
- 2) ダイオキシンリスク評価検討会: 報告書. (1997), 環境庁.
- 3) International Agency for Research on Cancer: Polychlorinated Dibenzo-para-dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 69 (1997), IARC.
- 4) ダイオキシンのリスクアセスメントに関する研究班: 中間報告書. (1996), 厚生省.
- 5) 十川和博, 藤井義明: PAS蛋白質の構造と機能-AhレセプターとArntを中心として. 蛋白質, 核酸, 酵素, 41 (1996), 1288-1296.
- 6) Mimura, J., et al: Loss of teratogenic response to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in mice lacking the Ah (dioxin) receptor. *Genes to Cells*, 2 (1997), 645-654.