

く、妊娠動物への 100 ng/kg 以上の単回投与により、その児動物の遅延型過敏反応の抑制や抗体産生能の抑制がみられている。

1.2.3 生殖および発生毒性

約 500g/kg 以上の連続投与量では、マウスにおいて口蓋裂、水腎症等の催奇形性が報告されており、その他ラット・ハムスターでも水腎症、ウサギでは過剰肋骨が報告されている。また、Murray らのラットの実験によれば、100 ng/kg の連続投与で受胎率が低下し、10 ng/kg では子宮内胎児死亡、同腹胎児数の減少、生後の体重増加抑制が認められている (Murray et al, 1979)。しかし、免疫毒性と同様に胎児や新生児に対する感受性は高く、ラットの妊娠 15 日前後に単回あるいは交配～授乳期間中に数回、25～100 ng/kg の 2,3,7,8-TCDD を母動物に投与することにより、児動物に精子数の減少や肛門生殖突起間距離の短縮、生殖器官重量の減少、臍系形成などの生殖器官の発生異常を引き起こす。さらに、アカゲザルの母動物に 4 年間、0.15 ng/kg の 2,3,7,8-TCDD を投与したところ、数年後に子宮内膜症発生率が増加し、同じ研究機関で妊娠前 7 カ月から離乳期まで 0.15 ng/kg の 2,3,7,8-TCDD を投与したアカゲザルの児動物において学習行動テスト成績が低下するという報告もあるが、この一連の報告には実験技術的な不備が指摘されている。

1.2.4 発がん性

2,3,7,8-TCDD はラットとマウスにおいて発がん作用のあることが知られており、100 ng/kg 以上の 2 年間連続投与により肝細胞がん、甲状腺濾胞腺腫、口蓋・鼻甲介・舌および肺の扁平上皮がん、リンパ腫などの広範な多臓器発がん性を示すことが報告されている。また、2 段階発がん試験系においては、遺伝子障害を引き起こした後の発がんのプロモーション作用のあることも証明されている。しかし、遺伝子障害性を検出する多くの試験系では陰性を示し、2,3,7,8-TCDD による発がん作用は、DNA を直接傷つけるのではなく、その後の発がん過程をプロモートすることによって引き起こされるものであると考えられている。

1.3 毒性発現メカニズム

本稿の冒頭でも触れたように、ダイオキシン類の毒性のほとんどは Ah レセプターを介したものであると考えられている。Ah レセプターは、ステロイドホルモンレセプター等と同様に細胞質内でリガンドと結合した後、細胞核内に運ばれて、各種遺伝子の発現を増強したり抑制したりする調節因子の役割を果たしている (図-2)。最もよく研究されているところでは、2,3,7,8-TCDD などの芳香族炭

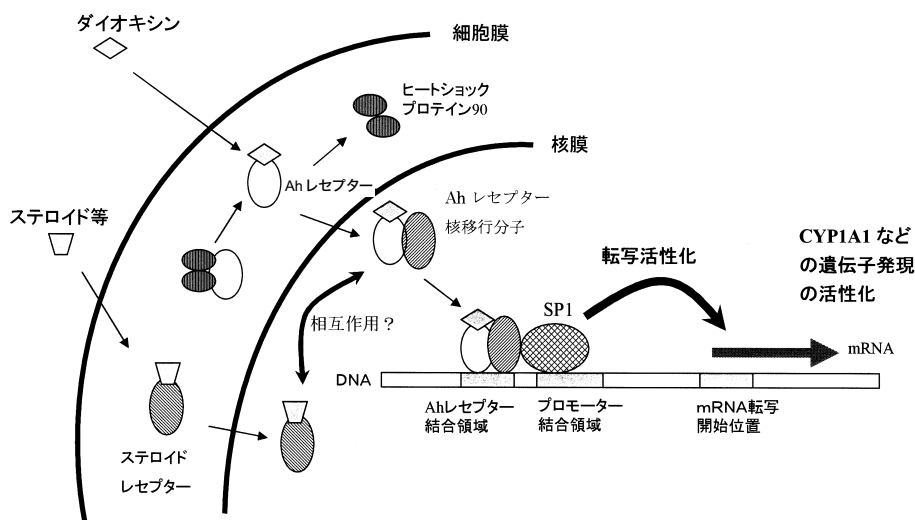


図-2 ダイオキシン類の Ah レセプターを介した転写活性化機構