

ダイオキシン類の生殖毒性と後世代への影響並びに その機構

石田, 卓巳
九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野

益崎, 泰宏
九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野

西村, 嘉雄
九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野

山田, 英之
九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野

<https://doi.org/10.15017/18758>

出版情報 : 福岡醫學雑誌. 94 (5), pp.183-195, 2003-05-25. 福岡医学会
バージョン :
権利関係 :

ダイオキシン類の生殖毒性と後世代への影響並びにその機構

九州大学大学院 薬学研究院 分子衛生薬学専攻分野
石田 卓巳, 益崎 泰宏, 西村 嘉雄, 山田 英之

Effects of Dioxins on the Reproduction and Development in Mammals and the Mechanism : Up-to-date Progress of Study

Takumi ISHIDA, Yasuhiro MASUZAKI, Yoshio NISHIMURA and
Hideyuki YAMADA

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582

Abstract In the Seveso episode, increase of female offsprings from the parents exposed with dioxins has been demonstrated, although the same has not been seen in Yusho and Yu-cheng patients. However, delay of cognitive development in the children born from Yu-cheng patients has been reported. This has been recently supported by animal studies in which acquirement of cognitive capacity such as working memory and social behavior was examined in rats and monkeys treated in utero with dioxins. In this review, we summarize the prenatal and postnatal effects of dioxins on reproduction and development. In addition, dioxin-induced alteration of gene expression and of the function of estrogen-estrogen receptor system which may play a role in dioxin toxicity is discussed.

はじめに

セブソでの化学プラント事故被害者の追跡調査から、男児出生率の低下が報告されたことはまだ記憶に新しい⁶⁹⁾⁷⁰⁾。同様な性比の変動はオーストリアの事例でも報告されている⁷³⁾。これらのケースでは、父親へのダイオキシン暴露が性比の変動に反映されている可能性が高いという。これが真実としても、父親への暴露がより重大であることの理由は解明されておらず、幾つかの推定機構が提案されているが⁵²⁾、まだ想像の域を出ていない。一方、polychlorinated biphenyl (PCB) や polychlorinated dibenzofuran (PCDF) 類を主な原因物質とする日本と台湾における油症の場合は、患者から出生した子供の性比には有意な偏りは認められていない⁸³⁾¹⁰⁵⁾。セブソ事件等との不一致が何に起因するのかはよく理解されていないが、単純には暴露された異性体、同族体の成分内容が違うことによる可能性もある。ダイオキシン類の後世代への影響は、性比の問題だけにとどまらず、胎児期や新生児期の暴露が出生後の生殖や知能に影響することを示唆する結果も出てきている。一般人の健康管理や油症等の被害者の適正な処置のためには、性比の偏りを含めた生殖や後世代に与える影響とその機構を精密に把握することが望まれる。本総説では、ダイオキシン類の生殖に与えるこれまでの知見をまとめると共に、後半には細胞や分子レベルでの機構解析研究の成果を概説したい。

ダイオキシン類の生殖毒性

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) が実験動物に対して消耗症、免疫機能失調および発ガン性などの多面的障害を惹起することはよく知られている⁴²⁾。母獣ないし父獣に TCDD ないし関連物質を投与することにより引き起こされる胎児や後世代への影響を Table 1 にまとめて示す。鳥類の胚等もちいた研究例も多いが、Table 1 にはマウス、ラットおよびサルにおける in vivo での結果に限定して掲載している。TCDD がマウスに口蓋裂と水腎症の奇形を発生させることは 1971 年に Courtney と Moore によって初めて報告されて以来、多くの研究者によって確認されている。これらは母体や胎児に体重減少な

どの一般的毒性を引き起こす用量よりも低用量で発生し、ダイオキシン類の毒性を検出するには感度のよい指標となっている。ラットでも種々の異常は観察されているが (Table 1), 口蓋裂と水腎症のような明らかな組織学的な形態異常はほぼマウスに限定されている。このような種差の要因はまだよく分かっていない。サルでの長期投与実験では、流産や死産の増加が報告されている⁶⁷⁾⁸⁷⁾。胎児への影響ではないが、アカゲザルでの実験において、極めて低用量の TCDD が子宮内膜症を惹起することが示されたのは広く知られている⁷⁹⁾。ヒトとマウス胚を用いた組織培養実験で TCDD の影響を電子顕微鏡による形態変化等で観察した結果から、ヒト胚組織はマウスよりも TCDD に対する感受性が低いと推定されている²⁾。

マウスの水腎症は口蓋裂より低用量で発現することが明らかにされている¹¹⁾²⁶⁾²⁸⁾。また、水腎症は妊娠のどの期間に投与するかにより影響されないが、口蓋裂は妊娠後期での暴露が重要であることも分かっている²⁸⁾。出生後の新生児に母乳を介した TCDD 暴露を行って水腎症発生を観察した研究もなされており、それによると出生日の TCDD 摂取でも水腎症が惹起され、それよりもあとの暴露では発生頻度が著しく低下するという³⁰⁾。従って、催奇形性発現は胎児期のみならず、極く短期間とは言え出生直後の暴露でも引き起こされることになる。

雄親への暴露が生殖や後世代に及ぼす影響についても研究が行われている。TCDD 処理の雄ラットでは精子数の減少等が観察されているが²⁰⁾、高用量の TCDD で処理した雄と未処理雌との交配では胎児数や着床率などに変化は認められていない²¹⁾。しかし、頻度は少ないものの死産の増加や指や頬骨の異常が認められている²¹⁾。低用量 TCDD (0.001~0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) を雌雄ラットに持続して与え、後世代への影響を3世代に渡って観察した研究では、0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上の用量で着床率の減少、死産率増加、出生後の成長抑制等が F0~F2 において認められている⁷⁴⁾。

TCDD 以外の高毒性 PCDF およびコプラナー PCB も催奇形性を含めた後世代毒性を示し (Table 1), これらの併用では、相加的効果が認められている⁹⁾。低毒性の同族体や異性体は後世代影響についても弱いことが多いが、TCDD 等の生殖毒性を修飾する場合が知られている。例えば、2,3,3',4,4',5-Hexachlorobiphenyl はそれ自体は、マウス口蓋裂発生作用を持たないが、TCDD の効果を 10 倍促進する¹¹⁾。逆に、2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl は TCDD の口蓋裂誘起作用に対して無影響か、または減弱作用を示すという¹¹⁾⁷²⁾。従って、ダイオキシン類混合物の有害性は、単一化合物の成績を単純に加算して種々の議論をすることに問題があることを承知しておかなければならない。これとの関連で、PCB 混合物による毒性データも有用な側面があるが、Table 1 に示すように口蓋裂の形成を始め種々の生殖毒性が報告されている。

ダイオキシン類による後世代の中樞神経障害

台湾の油症 (Yu-Cheng) の患者から生まれた子供 118 名の調査の結果、精神的発育に遅滞が認められるという⁵⁷⁾。このケースでは、被害者母親の平均的 PCDF/PCB 濃度は事件 13 年経過後でも一般人の 7 倍に達すると報告されており⁸⁵⁾、胎児期や乳児期に母親を経由して摂取した PCDF/PCB 類による障害と推定されている。ラットでの学習記憶獲得やサルでの社会的行動に胎児期ないし母乳経由のダイオキシン類が障害的に作用することが報告されており⁸⁸⁾⁹¹⁾⁹⁴⁾、これらの知見は Yu-Cheng 事例の結果と符合すると考えてよいであろう。ラットでの記憶障害は低毒性のオルト置換型 PCB にも認められており⁹⁰⁾、一般毒性や催奇形性とは違う構造-活性相関が存在する可能性もある。PCB 混合物にも胎児期や乳児期の摂取を介した中枢機能障害が報告されている⁸²⁾。

中枢機能の発育に及ぼすダイオキシン類の影響は、油症等の被害者に限らず、一般の食事由来のダイオキシン類によっても惹起されることが危惧されている。多くの疫学的調査が行われており、胎児期の暴露が重要と考えている研究者が多いように思われる¹²⁾⁵⁹⁾。母乳経由の摂取を重要視する報告もなされているが¹⁰⁰⁾、これには批判的な見解も多い²²⁾⁵¹⁾⁵⁶⁾。母乳による育児の可否は繊細な問題を包含するが、母乳の汚染状況と栄養素としての有用性を総合的に考察して、これを直ちに停止すべきとの結論は得られないとする意見があることを付記するに留めておきたい⁹⁶⁾。

Table 1 Effects of maternal exposure with dioxins on the reproduction and fetal development in the mouse, rat and monkey

Compounds	Species	Dose	Impairment in offsprings	Reference
2,3,7,8-Tetrachloro-dibenzo- <i>p</i> -dioxin	Mouse (CD-1)	1 or 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Cleft palate and kidney malformation	Courtney & Moore (1971) [26]
	Mouse (C57BL/6N)	3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	“	
	Mouse (DBA/2J)	3 $\mu\text{g}/\text{kg}$	“	
	Mouse (NMRI)	>1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Cleft palate	Nuebert & Dillman (1972) [76]
	Mouse (C57BL/6N)	3 or 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Cleft palate and hydronephrosis	Birnbaum et al. (1985) [11]
	Mouse (C57BL/6N)	12-24 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Cleft palate	Couture et al. (1990) [28]
	“	3-24 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Hydronephrosis	
	Mouse (C57BL/6N x C3H,F1)	3 and/or 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Increase of endometriotic lesions	Cummings et al. (1999) [31]
	Mouse (C57BL/6N)	3, 6 or 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (via breast milk)	Hydronephrosis	Couture-Haws et al. (1991) [29]
	“			Couture-Haws et al. (1991) [30]
	Mouse (C57BL/6N)	6-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Increase in cell depth of the ureteric and bladder epithelia	Abbott & Birnbaum (1990) [1]
	Mouse (C57BL/6N x C3H, F1)	1,5 or 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ x 4	Death (70%) of offsprings Bone marrow toxicity Depletion of immunoprotective response against mitogen stimulation Increase in susceptibility to bacterial and tumor challenge	Luster et al. (1980) [62]
	Mouse (C57BL/6N)	5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Decrease in cellular immunity	Vos & Moore (1974) [99]
	Rat (F344)	1 or 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Decrease of body and organ (thymus and spleen) weights	Vos & Moore (1974) [99]
	“	“	Decrease in cellular immunity	
	Rat (F344)	1,5 or 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ x 4	Decrease of body and thymus weights	Faith & Moore (1977) [35]
	Rat (SD)	10 ng/kg	Prenatal mortality Decrease in fetus number	Murray et al. (1979) [74]
	“	100 ng/kg	Decrease in body weight gain after birth	“
	Rat (Holtzman)	1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Effect on fetal growth, spermatogenesis, testicular histology, sexual behavior, and fertility	Mably et al. (1992) [63]
	Rat (Wistar, male)	75 (25) $\mu\text{g}/\text{kg}$ x 1 and	Increase of stillbirth	Chahoud et al. (1991) [21]
“	15 (5) $\mu\text{g}/\text{kg}$ / week	Incompletely ossified fingers Incompletely ossified zygomatic		
Rat (Long-Evans)	1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Impairment for mammary development	Fenton et al. (2002) [37]	
Rat (Long-Evans)	“	Effect on Mullerian ducts (reproductive tract)	Hurst et al. (2002) [50]	
Rat (Long-Evans)	“	Impaired growth of the seminal vesicles	Hamm et al. (2000) [46]	

Table 1 continued

Compounds	Species	Dose	Impairment in offsprings	Reference
	Rat (Long-Evans)	"	Reduction of sperm counts Involution of sex accessory glands Impairment of sex behaviour	Gray Jr et al. (1995) [44]
	Rat (Long-Evans and Holtzman)	"	Decrease of ovarian weight, clefting of the phallus, and vaginal thread	Gray Jr & Ostby (1995) [45]
	Rat (SD)	0.025 or 0.1 µg/kg	Decrease in saccharin preference in female (masculinization in female)	Amin et al. (2000) [5]
	Rat (SD)	0.1 µg/kg/day	Deficits in learning and memory Faster acquisition of the working memory	Seo et al. (1999) [94] Schantz et al. (1996) [91]
	Rhesus monkey	50 ppt in diet for 7 months	Abortion and stillbirth	Schantz et al. (1979) [87]
	"	5 or 25 ppt in diet for four years	Change in social behaviour	Schantz et al. (1992) [88]
2,3,7,8-Tetrabromo-dibenzo- <i>p</i> -dioxin	Mouse (C57BL/6N)	>3 µg/kg	Cleft palate and hydronephrosis	Birbaum et al. (1991) [10]
2,3,7,8-Tetrabromo-dibenzofuran	Mouse (C57BL/6N x DBA/2N, F1)	600 µg/kg	Cleft palate and hydronephrosis	Hassoun et al. (1984) [47]
2,3,7,8-Tetrabromo-dibenzofuran	Mouse (C57BL/6N)	>25 µg/kg	Cleft palate and hydronephrosis	Birbaum et al. (1991) [10]
2,3,4,7,8-Pentachloro-dibenzofuran	Mouse (C57BL/6N)	36 µg/kg (EC ₅₀) 6 µg/kg (EC ₅₀)	Cleft palate Hydronephrosis	Birbaum et al. (1987) [9]
	Mouse (NMRI)		Cleft palate	Nagao et al. (1993) [75]
	Rat (Fischer 344)	10-300 µg/kg 300 µg/kg	Decrease of fetal weight Prenatal mortality and cleft palate	Couture et al. (1989) [27]
1,2,3,7,8-Pentabromo-dibenzofuran	Mouse (C57BL/6N)	>400 µg/kg	Cleft palate and hydronephrosis	Birbaum et al. (1991) [10]
1,2,3,4,7,8-Hexachloro-dibenzofuran	Mouse (C57BL/6N)	>144 µg/kg (EC ₅₀) >24 µg/kg (EC ₅₀)	Cleft palate Hydronephrosis	Birbaum et al. (1987) [9]
1,2,3,7,8-Pentabromo-dibenzofuran	Mouse (C57BL/6N)	>500 µg/kg	Cleft palate and hydronephrosis	Birbaum et al. (1991) [10]
1,2,3,4,7,8-Hexachloro-dibenzofuran	Mouse (C57BL/6N)	>360 µg/kg (EC ₅₀) >60 µg/kg (EC ₅₀)	Cleft palate Hydronephrosis	Birbaum et al. (1987) [9]
3,3',4,4'-Tetrachloro-biphenyl	Mouse (CD-1)	>4 mg/kg	Cleft palate and hydronephrosis	Marks et al. (1989) [65]
	Rat (SD)	2 or 8 mg/kg/day	Decrease in saccharin preference in female (masculinization in female)	Amin et al. (2000) [5]
	"	"	Faster acquisition of the working memory	Schantz et al. (1996) [91]
3,3',4,4',5-Pentachloro-biphenyl	Mouse (C57BL/6N)	783 or 1044 µg/kg	Cleft palate	Zhao et al. (1997) [107]
	Rat (SD)	0.25 or 1 µg/kg/day	Decrease in saccharin preference in female (masculinization in female)	Amin et al. (2000) [5]
	"	"	Faster acquisition of the working memory	Schantz et al. (1996) [91]
2,4,4'-Trichloro-biphenyl	Rat (SD)	32 mg/kg/day	Slower acquisition of spatial learning memory	Schantz et al. (1995) [90]

Table 1 continued

Compounds	Species	Dose	Impairment in offsprings	Reference
2,3',4,4',5-Pentachloro-biphenyl	Rat (SD)	16 mg/kg/day	Slower acquisition of spatial learning memory	Schantz et al. (1995) [90]
2,2',3,5',6-Pentachloro-biphenyl	Rat (SD)	8 or 32 mg/kg/day	Faster acquisition of the working memory	Schantz et al. (1997) [92]
2,2',4,4',5,5'-Hexa-chlorobiphenyl	Mouse (C57BL/6N)	500 or 1000 mg/kg	Hydronephrosis and hydroureter	Morrissey et al. (1992) [72]
	Rat (SD)	64 mg/kg/day	Slower acquisition of spatial learning memory	Schantz et al. (1995) [90]
Kanechlor-500	Mouse (DDY)	10-50 mg (total)/ Mouse	Cleftpalate, cleftlip, brachydactyly and syndactyly	Watanabe & Sugahara (1981) [103]
Aroclor1254	Rat (Long-Evans)	6 mg/kg/day	Spatial learning deficits	Widholm et al. (2001) [104]
	"	"	Male specific deficits in spatial learning and memory	Roegge et al. (2000) [82]
Aroclor1248	Rhesus monkey	2.5 and 5 ppm	Facial acne and edema Swelling of the eyelids Loss of facial hair including eyelashes Hyperpigmentation of the skin Decrease of infant weight	Allen & Barsotti (1976) [3]
	"	2.5 and 5 ppm	Decrease of infant weight	Allen et al. (1980) [4]
	"	2.5 ppm	Effect on learning memory	Schantz et al. (1989) [89]
	"	"	Cognitive deficit	Levin et al. (1988) [61]
Aroclor1016	Rhesus monkey	0.25 or 1 ppm	Effect on learning memory	Schantz et al. (1989) [89]
Fire Maser FF-1 (Polybrominated biphenyl mixture)	Rhesus monkey	1.5 and 25 ppm	Decrease of infant weight Hyperplastic gastritis	Lambrecht et al. (1978) [58]

ダイオキシン類による毒性発現機構

ダイオキシン類が生体内で毒性を発現する機構として、細胞質に存在する arylhydrocarbon receptor (AhR) との選択的結合を発端とする機構が知られている⁴³⁾⁷⁸⁾⁸⁶⁾。AhR は basic helix-loop-helix (bHLH) および PAS ドメインをもつ受容体型転写因子の一種である¹⁶⁾³⁴⁾。AhR は細胞の可溶性分画において 2 分子の heat shock protein 90 (HSP90), AhR activated 9 (hepatic B virus X-associated protein 2 もしくは AhR-interacted protein と呼ばれている) および p23 と複合体を形成し、不活性状態で存在している¹⁸⁾³²⁾⁵³⁾⁵⁴⁾⁶⁰⁾。TCDD 等のリガンドが AhR に結合すると AhR 複合体は核内へ移行し、HSP90 などが解離したのち、bHLH および PAS ドメインをもつパートナータンパク質である AhR nuclear translocator (ARNT) とヘテロダイマーを形成する。この過程におけるリガンド結合の役割、AhR 核移行の機構および HSP90 等のタンパク質の解離のタイミング等についての詳細は不明な点が多い。しかし、このような過程で形成された AhR-ARNT ヘテロダイマーは、標的遺伝子のプロモーター領域に存在する外来性異物応答配列 (xenobiotic response element; XRE) と結合して転写を調節し、種々のタンパク質を誘導/抑制することが明らかとなっている。マウスやラットでの AhR を介した酵素誘導能の強さが、毒性の強さによく相関することから、ダイオキシン類の毒性は AhR との結合による本レセプター活性化によって惹起されると考えられている⁸⁾⁷⁸⁾⁸⁶⁾¹⁰⁶⁾。これを支持する一つの事実として、Ah-応答性の C57BL マウスと Ah-弱応答性の DBA マウスの応答性の違いは、AhR の一次構造の違いに起因していることが明らかにされてい

る⁴⁰⁾。さらに、AhRのノックアウトマウスも作製され³⁸⁾⁶⁸⁾⁹³⁾、それを用いた研究から、催奇形性などの毒性はAhRノックアウトマウスにおいて消失することなども明らかとなっている⁶⁸⁾。しかし、どの機能性タンパク質のAhR依存的な誘導や抑制が、毒性発現への主要因となるのかについては解明されていない。

生殖機能の発達機構

17 β -Estradiol (E₂)のestrogen receptor (ER)を介した作用は、生殖機能の発達に重要な役割を果たしていると考えられている。その一例として、雌における子宮の発達過程が挙げられる。E₂による子宮重量増加には、子宮内膜上皮細胞が重要な役割を果たしており、水分吸収の増加、上皮細胞の細胞分裂促進および分泌タンパク質合成促進を経て子宮重量増加に至る¹⁵⁾。この生理反応はE₂刺激によって開始され、子宮内膜間質細胞のER α がE₂と結合して上皮細胞の分裂増殖を制御すると言われている²⁵⁾。また、E₂は上皮細胞内のER α を介して分裂増殖作用を促進するサイクリンA₂発現を増強し、分裂増殖を抑制するサイトカインTGF- β の発現を抑制することも報告されている³⁶⁾⁹⁸⁾。

一方、雄の性行動の制御にもERは関わっている。胎仔期から新生仔期間のアンドロゲンとエストロゲンのバランスが脳の視床下部・視索前野の神経細胞構造の性的二型と呼ばれる形態的雌雄差を規定し、これによって成熟後の性行動の雄型が決定される⁶⁴⁾⁶⁶⁾。成熟したあとも性行動制御は視床下部・視索前野でアンドロゲンとエストロゲンが相乗的に機能することで制御されており²³⁾²⁴⁾⁸⁰⁾、特にER α は雄特有の行動制御を担っていることが明らかにされている⁷⁷⁾。

ダイオキシン類による生殖毒性発現機構

ダイオキシン類による生殖毒性は、抗エストロゲン作用が主要な機構として指摘されている。抗エストロゲン作用の具体的内容としては、(1)エストロゲンによって誘導されるタンパク質の誘導抑制¹⁰¹⁾；(2)エストロゲンが調節する生体反応の抑制⁴¹⁾；および(3)エストロゲン合成と分泌の阻害⁷¹⁾が確認されている。これらの抗エストロゲン作用を引き起こす機構としては、エストロゲン-ER経路とTCDD-AhR経路に着目した研究が進められており、i)TCDD-AhR複合体がERの応答配列(estrogen response element；ERE)への結合を阻害⁵⁵⁾、ii)TCDD処理によるエストロゲンと結合した活性型ERの核内移行の阻害¹⁰²⁾、iii)TCDD依存的なER mRNA量減少に基づくERリガンド結合減少³³⁾⁸⁴⁾⁹⁷⁾、iv)TCDD結合型AhRとER遺伝子プロモーター領域中の結合配列(XRE)との結合に基づくER遺伝子の転写開始阻害¹⁹⁾、およびv)エストロゲン代謝を触媒するcytochrome P450の誘導⁶⁾⁹⁵⁾の5つの可能性が挙げられている。

ダイオキシン類の抗エストロゲン作用の発現機構を考える際、前述の子宮におけるE₂応答型上皮細胞分裂増殖は興味深い。なぜなら、子宮内膜間質細胞が制御するE₂応答型子宮内膜上皮細胞の分裂増殖促進と、分泌タンパク質の合成促進はTCDD処理で抑制されるが、このE₂シグナル阻害は子宮内膜上皮細胞のAhRは関与せずに子宮内膜間質細胞のAhRを介して起こることが示唆されている¹⁴⁾。また、E₂誘導性の上皮細胞増殖促進因子であるサイクリンA₂の合成はTCDD処理によって阻害され、増殖抑制作用を示すサイトカインTGF- β の発現抑制が解除される¹³⁾。以上の事実から、E₂の子宮重量増加作用を抑制するTCDDの機構の一部は、TCDDがAhRと結合して子宮内膜間質細胞と上皮細胞においてE₂で活性化されたERシグナル経路を阻害することが考えられる。

一方、脳では生殖機能の制御に働いている視床下部と下垂体にAhRが存在し、これにTCDDが結合して標的遺伝子であるCYP1A1の誘導を起こすことが報告されている⁴⁹⁾。このことは、AhRに依存的なER抑制が生殖中枢で起こる可能性を示している。この可能性を支持する情報として、脳内でのER分布は性行動を制御する視床下部・視索前野周辺で多いと言う⁷⁾。これらのことから、新生仔期に曝露したTCDDがERシグナルが関与する性分化機構を攪乱して性行動不全を起こす可能性は十分に考えられる。

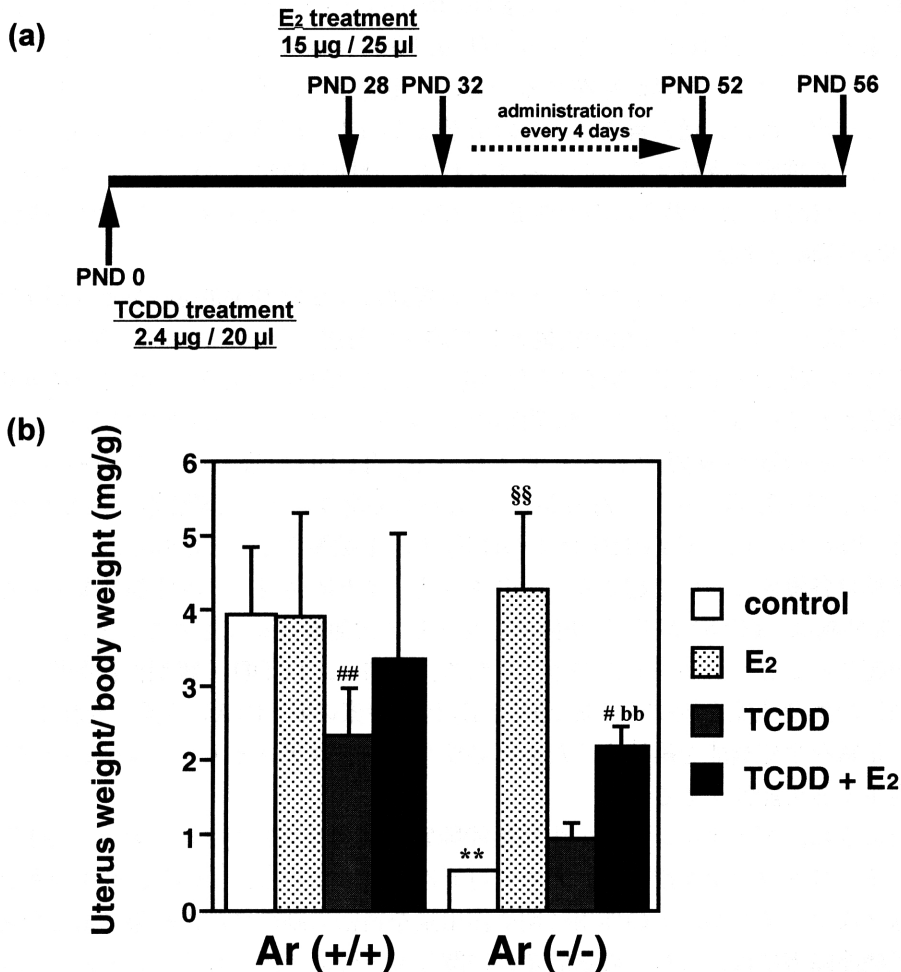


Fig. 1 Schematic representation of dose and dosing schedule of TCDD and 17β-estradiol (E₂) for newborn Ar (-/-) female mice (a) and the effect of TCDD on E₂-mediated reversion of uterus atrophy (b).

(a) The number attached to "PND" means the age (day) of mice after birth (birth day=PND 0). Following the treatment, uterus weights were estimated at the PND 56. (b) Each bar represents the mean ± S. D. of 4-8 mice. The numbers of mice used were: control Ar (+/+), n=8; E₂-treated Ar (+/+), n=7; TCDD-treated Ar (+/+), n=4; E₂/TCDD-treated Ar (+/+), n=5; control Ar (-/-), n=4; E₂-treated Ar (-/-), n=5; TCDD-treated Ar (-/-), n=5; E₂/TCDD-treated Ar (-/-), n=4. Significant difference: ** and ## (*p*<0.01) from control Ar (+/+), §§ (*p*<0.01) from control Ar (-/-), bb (*p*<0.01) from TCDD-treated Ar (-/-).

ダイオキシン類による毒性と E₂ レベルとの関連性

既に述べたように、ダイオキシンの抗エストロゲン作用の機構の一つとして、E₂ 水準を低下させることが挙げられている⁷¹⁾。これに関連して、当研究室では最近、E₂ 合成酵素である aromatase を欠損したマウス [Ar (-/-)] での解析を行った。Ar (-/-) マウスは内因性 E₂ 欠如のため、雄成獣では性行動不全の形質を有しており、また雌では子宮の著しい萎縮が起こる³⁹⁾⁴⁸⁾⁸¹⁾。雌の子宮萎縮は幼若期より E₂ を継続的に投与することにより (処理条件は Fig. 1(a) 参照)、完全に野生型マウスと同レベルにまで回復する。しか

し、出生日に TCDD を単回投与しておく、外部 E_2 依存的な子宮重量回復は起こるもののその程度は E_2 のみで処理した場合と比べて明らかに少なかった (Fig. 1(b)). 従って、TCDD による子宮萎縮は E_2 が十分に補給されても抑制できない機構が存在する一方、一定の水準の E_2 が存在することにより部分的には回避できるものと推定された。逆に言えば、この結果は TCDD の生殖毒性の少なくとも一部が E_2 水準の低下に起因するとする推定を支持するものと考えられる。同様な傾向は Ar (+/+) マウスでの実験でも観察されるが (Fig. 1(b)), この場合は内因性 E_2 の存在により、上記の Ar (-/-) での検討に比べると E_2 や TCDD の効果が明瞭ではなかった。

上記の我々の成績も含めて、エストロゲンレベルの変動による障害性発現の可能性が示唆されているが、これには TCDD の抗エストロゲン作用の機構として述べた前述の i~v) の5つの機構のうち、v) が関連してくる。マウスの実験で血漿中 E_2 濃度に変化が起こらない用量の TCDD 処理で ER 発現量の減少と子宮重量減少が確認されている³³⁾。従って、循環血中のエストロゲンレベル低下ではなく、各組織中の E_2 代謝機能を亢進させる機構が重要であると考えられる。TCDD 処理によって誘導される酵素として CYP1A1, 1A2 および 1B1 等が挙げられるが¹⁰⁸⁾、これらの酵素は E_2 代謝酵素としても働き、CYP1A1, 1A2 は 2-OH E_2 生成に関与し、CYP1B1 は 4-OH E_2 生成を触媒することが知られている¹⁷⁾。TCDD による代謝酵素の誘導は各臓器において起こり、その誘導期間は ER 発現レベル抑制効果よりも長い³³⁾。従って、子宮重量増加抑制は、TCDD が E_2 代謝酵素を誘導して代謝機能を亢進することにより、活性型エストロゲンの枯渇が起こることによる可能性が考えられる。同様に、TCDD の雄型性行動抑制は、雄の脳の視床下部とその周辺の生殖機能を制御する領域内で E_2 代謝酵素の CYP1A1 が誘導されるので⁴⁹⁾、 E_2 代謝が促進されて、正常な生殖機能を維持するために必要なアンドロゲンとエストロゲンのバランスが崩壊することにより発生する可能性がある。

論述してきたように、ダイオキシン類の生殖機能障害の機構を ER シグナル経路と AhR シグナル経路の相互作用によるエストロゲン作用障害に求める可能性は残っている。しかし、発生過程における生殖機能の発達には、様々なホルモンが、その作用時期や作用量を精密に制御された結果であるため、ダイオキシン類における生殖機能障害には、これらの量的変動の関与も十分に予想される。ダイオキシン類の毒性はむしろ複数の異なる機構によって構成されていると考えるほうが自然であろう。毒性発現機構の全貌を解明するには、様々なホルモンとの関連を含め、今後も多くの研究が必要であると考えられる。

文 献

- 1) Abbott BD and Birnbaum LS: Effects of TCDD on embryonic ureteric epithelial EGF receptor expression and cell proliferation. *Teratology* 41: 71-84, 1990.
- 2) Abbott BD and Birnbaum LS: TCDD exposure of human embryonic palatal shelves in organ culture alters the differentiation of medial epithelial cells. *Teratology* 43: 119-132, 1991.
- 3) Allen JR and Barsotti DA: The effects of transplacental and mammary movement of PCBs on infant rhesus monkeys. *Toxicology* 6: 331-340, 1976.
- 4) Allen JR, Barsotti DA and Carstens LA: Residual effects of polychlorinated biphenyls on adult nonhuman primates and their offspring. *J. Toxicol. Environ. Health* 6: 55-66, 1980.
- 5) Amin S, Moore RW, Peterson RE and Schantz SL: Gestational and lactational exposure to TCDD or coplanar PCBs alters adult expression of saccharin preference behavior in female rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 22: 675-682, 2000.
- 6) Badawi AF, Cavalieri EL and Rogan EG: Effect of chlorinated hydrocarbons on expression of cytochrome P450 1A1, 1A2 and 1B1 and 2- and 4-hydroxylation of 17beta-estradiol in female Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis* 21: 1593-1599, 2000.
- 7) Balthazart J and Ball GF: New insights into the regulation and function of brain estrogen synthase (aromatase). *Trends Neurosci.* 21: 243-239, 1998.
- 8) Bigelow SW and Nebert DW: The Ah regulatory gene product. Survey of nineteen polycyclic aromatic compounds' and fifteen benzo[a]pyrene metabolites' capacity to bind to the cytosolic receptor. *Toxicol. Lett.* 10: 109-118, 1982.

- 9) Birnbaum LS, Harris MW, Barnhart ER and Morrissey RE : Teratogenicity of three polychlorinated dibenzofurans in C57BL/6N mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 90 : 206-216, 1987.
- 10) Birnbaum LS, Morrissey RE and Harris MW : Teratogenic effects of 2,3,7,8-tetrabromodibenzo-*p*-dioxin and three polybrominated dibenzofurans in C57BL/6N mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 107 : 141-152, 1991.
- 11) Birnbaum LS, Weber H, Harris MW, Lamb JC 4th, and McKinney JD : Toxic interaction of specific polychlorinated biphenyls and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin : increased incidence of cleft palate in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 77 : 292-302, 1985.
- 12) Boersma ER and Lanting CI : Environmental exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins : consequences for longterm neurological and cognitive development of the child lactation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 478 : 271-287, 2000.
- 13) Buchanan DL, Ohsako S, Tohyama C, Cooke PS and Iguchi T : Dioxin inhibition of estrogen-induced mouse uterine epithelial mitogenesis involves changes in cyclin and transforming growth factor-beta expression. *Toxicol. Sci.* 66 : 62-68, 2002.
- 14) Buchanan DL, Sato T, Peterson RE and Cooke PS : Antiestrogenic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in mouse uterus : critical role of the aryl hydrocarbon receptor in stromal tissue. *Toxicol. Sci.* 57 : 302-311, 2000.
- 15) Buchanan DL, Setiawan T, Lubahn DB, Taylor JA, Kurita T, Chunha GR and Cooke PS : Tissue compartment-specific estrogen receptor-alpha participation in the mouse uterine epithelial secretory response. *Endocrinology* 140 : 484-491, 1999.
- 16) Burbach KM, Poland A and Bradfield CA : Cloning of the Ah-receptor cDNA reveals a distinctive ligand-activated transcription factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89 : 8185-8189, 1992.
- 17) Cai XM, Conney AH and Zhu BT : 17 β -Estradiol metabolism by selectively-expressed human cytochrome P450. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 39 : 2626, 1998.
- 18) Carver LA and Bradfield CA : Ligand-dependent interaction of the aryl hydrocarbon receptor with a novel immunophilin homolog in vitro. *J. Biol. Chem.* 272 : 11452-11456, 1997.
- 19) Chaffin CL, Peterson RE and Hutz RJ : In utero and lactational exposure of female Holtzman rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin : modulation of the estrogen signal. *Biol. Reprod.* 55 : 62-67, 1996.
- 20) Chahoud I, Hartmann J, Rune GM and Neubert D : Reproductive toxicity and toxicokinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. 3. Effects of single doses on the testis of male rats. *Arch. Toxicol.* 66 : 567-572, 1992.
- 21) Chahoud I, Krowke R, Bochert G, Burkle B and Neubert D : Reproductive toxicity and toxicokinetics of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. 2. Problem of paternally-mediated abnormalities in the progeny of rat. *Arch. Toxicol.* 65 : 27-31, 1991.
- 22) Cicchetti DV and Kaufman AS : Effect of polychlorinated biphenyls on psychodevelopment. *Lancet* 359 : 1438, 2002.
- 23) Clancy AN, Zumpe D and Michael RP : Intracerebral infusion of an aromatase inhibitor, sexual behavior and brain estrogen receptor-like immunoreactivity in intact male rats. *Neuroendocrinology* 61 : 98-111, 1995.
- 24) Clancy AN, Zumpe D and Michael RP : Estrogen in the medial preoptic area of male rats facilitates copulatory behavior. *Horm. Behav.* 38 : 86-93, 2000.
- 25) Cooke PS, Buchanan DL, Young P, Setiawan T, Brody J, Korach KS, Taylor J, Lubahn DB and Cunha GR : Stromal estrogen receptors mediate mitogenic effects of estradiol on uterine epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 94 : 6535-6540, 1997.
- 26) Courtney KD and Moore JA : Teratology studies with 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 20 : 396-403, 1971.
- 27) Couture LA, Harris MW and Birnbaum LS : Developmental toxicity of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran in the Fischer 344 rat. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12 : 358-366, 1989.
- 28) Couture LA, Harris MW and Birnbaum SL : Characterization of the peak period of sensitivity for the induction of hydronephrosis in C57BL/6N mice following 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Fundam. Appl. Toxicol.* 15 : 142-150, 1990.
- 29) Couture-Haws L, Harris MW, Lockhart AC and Birnbaum LS : Evaluation of the persistence of

- hydronephrosis induced in mice following in utero and/or lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 107 : 402-412, 1991.
- 30) Couture-Haws L, Harris MW, McDonald MM, Lockhart AC and Birnbaum LS : Hydronephrosis in mice exposed to TCDD-contaminated breast milk : identification of the peak period of sensitivity and assessment of potential recovery. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 107 : 413-428, 1991.
 - 31) Cummings AM, Hedge JM and Birnbaum LS : Effect of prenatal exposure to TCDD on the promotion of endometriotic lesion growth by TCDD in adult female rats and mice. *Toxicol. Sci.* 52 : 45-49, 1999.
 - 32) Denis M, Cuthill S, Wikstr A, Poellinger L and Gustafsson J : Association of the dioxin receptor with the Mr 90,000 heat shock protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 155 : 801-807, 1988.
 - 33) DeVito MJ, Thomas T, Martin E, Umbreit TH and Gallo MA : Antiestrogenic action of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin : tissue-specific regulation of estrogen receptor in CD1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 113 : 284-292, 1992.
 - 34) Ema M, Sogawa K, Watanabe N, Chujoh Y, Matsushita N, Gotoh O, Funae Y and Fujii-Kuriyama Y : cDNA cloning and structure of mouse putative Ah receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 184 : 246-253, 1992.
 - 35) Faith RE and Moore JA : Impairment of thymus-dependent immune functions by exposure of the developing immune system to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *J. Toxicol. Environ. Health* 3 : 451-464, 1977.
 - 36) Feng XH, Filvaroff EH and Derynck R : Transforming growth factor-beta (TGF-beta) -induced down-regulation of cyclin A expression requires a functional TGF-beta receptor complex. Characterization of chimeric and truncated type I and type II receptors. *J. Biol. Chem.* 270 : 24237-24245, 1995.
 - 37) Fenton SE, Hamm JT, Birnbaum LS and Youngblood GL : Persistent abnormalities in the rat mammary gland following gestational and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Toxicol. Sci.* 67 : 63-74, 2002.
 - 38) Fernandez-Salguero P, Pineau T, Hilbert DM, McPhail T, Lee SS, Kimura S, Nebert DW, Rudikoff S, Ward JM and Gonzalez FJ : Immune system impairment and hepatic fibrosis in mice lacking the dioxin-binding Ah receptor. *Science* 268 : 722-726, 1995.
 - 39) Fisher CR, Graves KH, Parlow AF and Simpson ER : Characterization of mice deficient in aromatase (ArKO) because of targeted disruption of the *cyp19* gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95 : 6965-6970, 1998.
 - 40) Fujii-Kuriyama Y, Ema M, Mimura J and Sogawa K : Ah receptor : a novel ligand-activated transcription factor. *Exp. Clin. Immunogenet.* 11 : 65-74, 1994.
 - 41) Gallo MA, Hesse EJ, Macdonald GJ and Umbreit TH : Interactive effects of estradiol and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on hepatic cytochrome P-450 and mouse uterus. *Toxicol. Lett.* 32 : 123-132, 1986.
 - 42) Gasiewicz TA : TCDD and other acnegenic materials. Heyes WJ Jr and Laws ER Jr ed., *Handbook of Pesticide Toxicology* Vol. 3, pp. 1217-1269, Academic Press, San Diego, 1991.
 - 43) Gonzalez FJ and Fernandez-Salguero P : The aryl hydrocarbon receptor : studies using the AHR-null mice. *Drug Metab. Dispos.* 26 : 1194-1198, 1998.
 - 44) Gray LE Jr, Kelce WR, Monosson E, Ostby JS and Birnbaum LS : Exposure to TCDD during development permanently alters reproductive function in male Long Evans rats and hamsters : reduced ejaculated and epididymal sperm numbers and sex accessory gland weights in offspring with normal androgenic status. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 131 : 108-118, 1995.
 - 45) Gray LE Jr and Ostby JS : In utero 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) alters reproductive morphology and function in female rat offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 133 : 285-294, 1995.
 - 46) Hamm JT, Sparrow BR, Wolf D and Birnbaum LS : In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin alters postnatal development of seminal vesicle epithelium. *Toxicol. Sci.* 54 : 424-430, 2000.
 - 47) Hassoun E, d'Argy R, Dencker L, Lundin L-G and Borwell P : Teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran in BXD recombinant inbred strains. *Toxicol. Lett.* 23 : 37-42, 1984.
 - 48) Honda S, Harada N, Ito S, Takagi Y and Maeda S : Disruption of sexual behavior in male aromatase-deficient mice lacking exons 1 and 2 of the *cyp19* gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 252 : 445-449, 1998.

- 49) Huang P, Rannug A, Ahlbom E, Hakansson H and Ceccatelli S : Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on the expression of cytochrome P450 1A1, the aryl hydrocarbon receptor, and the aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator in rat brain and pituitary. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 169 : 159-167, 2000.
- 50) Hurst CH, Abbott B, Schmid JE and Birnbaum LS : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) disrupts early morphogenetic events that form the lower reproductive tract in female rat fetuses. *Toxicol. Sci.* 65 : 87-98, 2002.
- 51) Jacobson JL and Jacobson SW : Postnatal exposure to PCBs and childhood development. *Lancet* 358 : 1568-1569, 2001.
- 52) Jongbloet PH, Roeleveld N and Groenewoud HMM : Where the boy's aren't : dioxin and the sex ratio. *Environ. Health Perspect.* 110 : 1-3, 2002.
- 53) Kazlauskas A, Poellinger L and pongratz I : Evidence that the co-chaperone p23 regulates ligand responsiveness of the dioxin (aryl hydrocarbon) receptor. *J. Biol. Chem.* 274 : 13519-13542, 1999.
- 54) Kazlauskas A, Poellinger L and Pongratz I : The immunophilin-like protein XAP2 regulates ubiquitination and subcellular localization of the dioxin receptor. *J. Biol. Chem.* 275 : 41317-41324, 2000.
- 55) Klinge CM, Bowers JL, Kulakosky PC, Kamboj KK and Swanson HI : The aryl hydrocarbon receptor (AHR)/AHR nuclear translocator (ARNT) heterodimer interacts with naturally occurring estrogen response elements. *Mol. Cell. Endocrinol.* 157 : 105-119, 1999.
- 56) Lackman G-M : Effect of polychlorinated biphenyls on psychodevelopment. *Lancet* 359 : 1437-1438, 2002.
- 57) Lai TJ, Guo YL, Guo NW and Hsu CC : Effect of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls on cognitive development in children : a longitudinal study in Taiwan. *Brit. J. Psychiat.* 178 : s49-52, 2001.
- 58) Lambrecht LK, Barsotti DA and Allen JR : Responses of nonhuman primates to a polybrominated biphenyl mixture. *Environ. Health Perspect.* 23 : 139-145, 1978.
- 59) Landrigan PJ : Pesticides and polychlorinated biphenyls : an analysis of the evidence that they impair children's neurobehavioral development. *Mol. Genet. Metabol.* 73 : 11-17, 2001.
- 60) LaPres JJ, Glover E, Dunham EE, Bunger MK and Bradfield CA : ARA9 modifies agonist signaling through an increase in cytosolic aryl hydrocarbon receptor. *J. Biol. Chem.* 275 : 6153-6159, 2000.
- 61) Levin ED, Schantz SL and Bowman RE : Delayed spatial alternation deficits resulting from perinatal PCB exposure in monkeys. *Arch. Toxicol.* 62 : 267-273, 1988.
- 62) Luster MI, Boorman GA, Dean JH, Harris MW, Luebke RW, Padarathsingh ML and Moore JA : Examination of bone marrow, immunologic parameters and host susceptibility following pre- and postnatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Internatl. J. Immunopharmacol.* 2 : 301-310, 1980.
- 63) Mably TA, Moore RW and Peterson RE : In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. 1. Effects on androgenic status. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 114 : 97-107, 1992.
- 64) MacLusky NJ and Naftolin F : Sexual differentiation of the central nervous system. *Science* 211 : 1294-1303, 1981.
- 65) Marks TA, Kimmel GL and Staples RE : Influence of symmetrical polychlorinated biphenyl isomers on embryo and fetal development in mice. II. Comparison of 4,4'-dichlorobiphenyl, 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl, 3,3',5,5'-tetrachlorobiphenyl, and 3,3',4,4'-tetramethylbiphenyl. *Fundam. Appl. Toxicol.* 13 : 681-693, 1989.
- 66) McEwen BS : Neural gonadal steroid actions. *Science* 211 : 1303-1311, 1981.
- 67) McNulty WP : Toxicity and fetotoxicity of TCDD, TCDF, and PCB isomers in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Environ. Health Perspect.* 60 : 77-88, 1985.
- 68) Mimura J, Yamashita K, Nakamura K, Morita M, Takagi TN, Nakao K, Ema M, Sogawa K, Yasuda M, Katsuki M and Fujii-Kuriyama Y : Loss of teratogenic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in mice lacking the Ah (dioxin) receptor. *Genes Cells* 2 : 645-654, 1997.
- 69) Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, Patterson DG Jr and Needham LL : Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 348 : 409, 1996.
- 70) Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG Jr, Lieszak SM, Brambilla P, Vincoli N, Signorini S, Tramacere P, Carreri V : Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offsprings. *Lancet* 355 :

- 1858-1863, 2000.
- 71) Moran FM, Conley AJ, Corbin CJ, Enan E, VandeVoort C, Overstreet JW and Lasley BL: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin decreases estradiol production without altering the enzyme activity of cytochrome P450 aromatase of human luteinized granulosa cells in vitro. *Biol. Reprod.* 62: 1102-1108, 2000.
 - 72) Morrissey RE, Harris MW, Diliberto JJ and Birnbaum LS: Limited PCB antagonism of TCDD-induced malformations in mice. *Toxicol. Lett.* 60: 19-25, 1992.
 - 73) Moshammer H and Neuberger M: Sex ratio in the children of the Austrian chloracne cohort. *Lancet* 356: 1271-1272, 2000.
 - 74) Murray FJ, Smith FA, Nitschke KD, Humiston CG, Kochiba RJ and Schetz BA: Three-generation reproduction study of rats given 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in the diet. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50: 241-252, 1979.
 - 75) Nagao T, Golor G, Hagenmaier H and Neubert D: Teratogenic potency of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran and of three mixtures of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in mice. Problems with risk assessment using TCDD toxic-equivalency factors. *Arch. Toxicol.* 67: 591-597, 1993.
 - 76) Neubert D and Dillman I: Embryonic effects in mice treated with 2,4,5-trichloroacetic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 272: 243-264, 1972.
 - 77) Ogawa S, Lubahn DB, Korach KS and Pfaff DW: Behavioral effects of estrogen receptor gene disruption in male mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 94: 1746-1481, 1997.
 - 78) Poland A, Glover E and Kende AS: Stereospecific, high affinity binding of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin by hepatic cytosol. Evidence that the binding species is receptor for induction of aryl hydrocarbon hydroxylase. *J. Biol. Chem.* 251: 4936-4946, 1976.
 - 79) Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP and Becker JL: Endometriosis in rhesus monkey (*Mecca mulatta*) chronically exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Fundam. Appl. Toxicol.* 21: 433-441, 1993.
 - 80) Rissman EF, Harada N and Roselli CE: Effect of vorozole, an aromatase enzyme inhibitor, on sexual behavior, aromatase activity and neural immunoreactivity. *J. Neuroendocrinol.* 8: 199-210, 1996.
 - 81) Robertson KM, O'Donnell L, Jone MEE, Meachen SJ, Boon WC, Fisher CR, Graves KH, McLachlan RI and Simpson ER: Impairment of spermatogenesis in mice lacking a functional aromatase (*cyp 19*) gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 96: 7986-79891, 1999.
 - 82) Roegge CS, Seo BW, Crofton KM and Schantz SL: Gestational-lactational exposure to Aroclor 1254 impairs radial-arm maze performance in male rats. *Toxicol. Sci.* 57: 121-130, 2000.
 - 83) Rogan WJ, Gladen BC, Guo YL and Hsu CC: Sex ratio after exposure to dioxin-like chemicals in Taiwan. *Lancet* 353: 206-207, 1999.
 - 84) Romkes M and Safe S: Comparative activities of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and progesterone as antiestrogens in the female rat uterus. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 92: 368-380, 1988.
 - 85) Ryan JJ, Hsu CC, Boyle MJ and Guo YL: Blood serum levels of PCDFs and PCBs in Yu-Cheng children peri-natally exposed to a toxic rice oil. *Chemosphere* 29: 1263-1278, 1994.
 - 86) Safe SH: Comparative toxicology and mechanism of action of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 26: 371-399, 1986.
 - 87) Schantz SL, Barsotti DA and Allen JR: Toxicological effects produced in nonhuman primates chronically exposed to fifty parts per trillion 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 48: A180 (360), 1979.
 - 88) Schantz SL, Ferguson SA and Bowman RE: Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on behavior of monkeys in peer groups. *Neurotoxicol. Teratol.* 14: 433-446, 1992.
 - 89) Schantz SL, Levin ED, Bowman RE, Heironimus MP and Laughlin NK: Effects of perinatal PCB exposure on discrimination-reversal learning in monkeys. *Neurotoxicol. Teratol.* 11: 243-250, 1989.
 - 90) Schantz SL, Moshtaghian J and Ness DK: Spatial learning deficits in adult rats exposed to ortho-substituted PCB congeners during gestation and lactation. *Fundam. Appl. Toxicol.* 26: 117-126, 1995.
 - 91) Schantz SL, Seo BW, Moshtaghian J, Peterson RE and Moore RW: Effects of gestational and lactational exposure to TCDD or coplanar PCBs on spatial learning. *Neurotoxicol. Teratol.* 18: 305-313, 1996.

- 92) Schantz SL, Seo BW, Wong PW and Pessah IN : Long-term effects of developmental exposure to 2, 2',3,5',6-pentachlorobiphenyl (PCB 95) on locomotor activity, spatial learning and memory and brain ryanodine binding. *Neurotoxicol.* 18 : 457-467, 1997.
- 93) Schmidt JV, Su GH, Reddy JK, Simon MC and Bradfield CA : Characterization of a murine Ahr null allele : involvement of the Ah receptor in hepatic growth and development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 93 : 6731-6736, 1996.
- 94) Seo BW, Sparks AJ, Medora K, Amin S and Schantz SL : Learning and memory in rats gestationally and lactationally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Neurotoxicol. Teratol.* 21 : 231-239, 1999.
- 95) Spink DC, Lincoln DW, Dickerman HW and Gierthy JF : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin causes an extensive alteration of 17 beta-estradiol metabolism in MCF-7 breast tumor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 87 : 6917-6921, 1990.
- 96) 多田 裕 : 外因性内分泌攪乱物質と周産期の保健指導, *周産期医学* 29 : 443-447, 1999.
- 97) Tian Y, Ke S, Thomas T, Meeker RJ and Gallo MA : Transcriptional suppression of estrogen receptor gene expression by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 67 : 17-24, 1998.
- 98) Tong W and Pollard JW : Progesterone inhibits estrogen-induced cyclin D1 and cdk4 nuclear translocation, cyclin E- and cyclin A-cdk2 kinase activation, and cell proliferation in uterine epithelial cells in mice. *Mol. Cell. Biol.* 19 : 2251-2264, 1999.
- 99) Vos JG and Moore JA : Suppression of cellular immunity in rats and mice by maternal treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Internatl. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 47 : 777-794, 1974.
- 100) Walkowiak J, Wiener J-A, Fastabend A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, Steingruber H-J, Wundram S and Winneke G : Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment : effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet* 358 : 1602-1607, 2001.
- 101) Wang F, Samudio I and Safe S : Transcriptional activation of cathepsin D gene expression by 17 beta-estradiol : mechanism of aryl hydrocarbon receptor-mediated inhibition. *Mol. Cell. Endocrinol.* 172 : 91-103, 2001.
- 102) Wang X, Porter W, Krishnan V, Narasimhan TR. and Safe S : Mechanism of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)-mediated decrease of the nuclear estrogen receptor in MCF-7 human breast cancer cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 96 : 159-166, 1993.
- 103) Watanabe M and Sugahara T : Experimental formation of cleft palate in mice with polychlorinated biphenyls (PCB). *Toxicology* 19 : 49-53, 1981.
- 104) Widholm JJ, Clarkson GB, Strupp BJ, Crofton KM, Seegal RF and Schantz SL : Spatial reversal learning in Aroclor 1254-exposed rats : sex-specific deficits in associative ability and inhibitory control. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 174 : 188-198, 2001.
- 105) 吉村健清, 金子 聰, 早瀬仁美 : 油症における出生性比. 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆編, 油症研究—30年の歩み—, pp.312-315, 九州大学出版会, 福岡, 2000.
- 106) Yoshimura H, Yoshihara S, Ozawa N and Miki M : Possible correlation between induction modes of hepatic enzymes by PCBs and their toxicity in rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 320 : 179-192, 1979.
- 107) Zhao F, Mayura K, Harper N, Safe SH and Phillips TD : Inhibition of 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl-induced fetal cleft palate and immunotoxicity in C57BL/6 mice by 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl. *Chemosphere* 34 : 1605-1613, 1997.
- 108) Zhu BT and Conney AH : Functional role of estrogen metabolism in target cells : review and perspectives. *Carcinogenesis* 19 : 1-27, 1998.

(受付 2003-3-24)