

第5章 PCBs, PCDFs, PCDDs ならびに 関連化学物質の毒性

西住昌裕

油症発生の初期の頃から、K 会社で製造されたある種の米ぬか油が、油症の発症に係わっているのではないかとの疑いがもたれていたが、数ヵ月後にカネクロール (KC) 400 (PCBs の一商品名) が、この米ぬか油に含まれていたことが判明した。従って、油症に関連した初期の毒性研究としては、油症患者が摂取していたと考えられる米ぬか油ないし KC400 を鶏のヒナ、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、サルなどに投与して、油症患者にみられる皮膚や肝臓の病変がみられるかどうかの試験が行なわれた。その後、米ぬか油には KC400 のほかにも KC300, KC500, KC600, さらに微量ながらポリ塩化ジベンゾフラン (PCDFs) などの新たな関連化学物質が含まれていることが判明するにつれ、これら多くの汚染物質の毒性研究が、毒性学、病理組織学、毒化学の立場から行なわれるようになった。

これら毒性研究の一部は、化学的に精製された化合物を使用したものもあるが、PCBs に関連した毒性研究の多く、特に初期の研究では、ポリ塩化ビフェニールのうち三～六塩化物の混合物を使用している。従って、ある毒性の発現を特定の塩化ビフェニール化合物と関連づけることは困難である。この章では、油症発症に関連した PCBs, PCDFs, その他の関連物質の実験動物に対する毒性研究の概略を述べることにする。

5.1. 急性・亜急性ならびに慢性毒性

油症患者の臨床像を PCBs, PCDFs, その他の関連物質それぞれの毒性に区分して説明することは困難であるが、患者の症状と血液、組織中のこれら化学物質の定量的分析結果を対比させつつ、一定量の PCBs ないし関連化学物質を実験動物に投与した場合の毒性学的変化をみることにより、発症に関与した物質を推定する研究が行なわれた。

油症関連の研究が進むにつれ、工業用製品としての PCBs 中には微量ではあるが、PCBs から変化したと考えられる PCDFs が含まれ、しかもこの化学物質は PCBs よりも毒性が強いと考えられるようになってきた。これら一連の関連化学物質の毒性の比較で、同じ種類の動物にその化合物のクラスの中で最も毒性の強い異性体を投与した場合、*dibenzo-p-dioxin* > *dibenzofuran* >> *biphenyl* ~ *naphthalene* の順だと報告されている (1)。

油症に関連した初期の研究で、KC400 (主成分は四塩化物で、三および五塩化物を含む) の経口 LD₅₀ 値は、CF-1 マウスで雄雌共に約 2.0 g/kg (2)、ポリ塩化ジベンゾフラン (主成分は五塩化および四塩化ジベンゾフラン) の経口 LD₅₀ 値は、CF-1 マウスの雄で 200 mg/kg, 雌で 400 mg/kg と報告された (3)。

これら化学物質の毒性に対する感受性は、動物によりかなり相違があると言われ、一般に感受性は雌および若い動物に高いとされている。ニワトリ、モルモット、ヒト以外の霊長類は毒性が現れ易い。実際に、わが国でも 1968 年に数百万羽のヒナが被害を受けたダーク油事件 (4) が発生し、そ

表 5.1. PCBs および関連物質による傷害

傷 害	急性期	慢性期	備 考
1. 胸腺(萎縮)	+++	+++	若い動物
2. 脾臓(萎縮)	+	±	死亡例で
3. 骨髄(萎縮)	+++	++	死亡例で
4. 肝臓			
壊死	±~+++	±~++	動物種で異なる
過形成	±	±~++	動物種で異なる
5. 胆嚢(過形成)	-	±~++	動物種で異なる
6. 胃・大腸(過形成)	-~±	-~++	動物種で異なる
7. 腎臓(過形成)	-~++	-~++	動物種で異なる
8. 皮膚・皮脂腺(過形成・異形成)	-	-~+++	動物種で異なる
9. 甲状腺(肥大)	-	+	動物種で異なる
10. 副腎(萎縮)	++	+	死亡例で
11. 睪丸(萎縮)	±~++	±~++	死亡例で

注: -: 変化なし, ±: 僅かな変化, +: 軽度の変化, ++: 中等度の変化, +++: 高度の変化

の後調査の結果, ヒナ餌の原料としての油は油症の原因となった油の製造所で製造され, 汚染時期も一致することが判明した。また, 類似のヒナの中毒 Chick edema disease が米国でも既に 1957 年に発生 (5) している。

PCBs および関連化学物質の臓器に対する傷害は, その投与量, 期間のほか動物種, 性, 年齢などによって異なるが, 投与条件を同一にし, 相対的毒性面も考慮して比較すれば, 同一動物種では比較できると思われる(表 5.1)。

致死的な急性中毒例では, 体重減少が共通の変化である。マウス, ラット, モルモットでは, 体重減少と共に活動性が低下し, 死に至る。鳥類, 特に鶏ヒナでは, 細胞外の体液増加(皮下の水腫, 腹水, 胸水, 心嚢水腫)のため, 死亡時には体重増加を来す。興味深いのは, これら化学物質の中で, PCDFs ないし PCDDs の小動物への 1 回投与では, 死亡までに 2~3 週, イヌやサルなど大きい動物ではもっと長い期間を要することである。マウス, ラットなどで急性中毒例でも死に至らない PCBs 中毒の症状は, ただ体重減少ないし体重増加の抑制がみられることで, もちろん摂餌量および飲水量の減少を伴う。鶏ヒナに対し, 油症患者使用の米ぬか油を飼料の 5% の割合で混じて与えた実験では, 17 日目に努力呼吸, 腹部膨満で死亡し, KC400 を 400 ppm の濃度で含む飼料を与えても, 同じ症状を示し, 腹水, 心嚢水腫, 腎水腫を認めている (6)。

KC400 を 0.1 g/kg 体重の割合で 1~3 ヶ月投与した場合, マウス (7), ラット (2) 共に体重増加の抑制, 飼料摂取の減少, 活動の不活潑化, 眼瞼の腫脹が起こる。サルでは, KC400 の 0.5 mg/kg 体重の 3 ヶ月の投与で, 体重減少, 脱毛, 眼瞼腫脹, 眼脂の出現を見ている (8, 9)。亜急性中毒実験での死亡例では, 胸腺の萎縮に伴う重量減少, 肝腫大に伴う重量増加が顕著で(図 5.1), 脾臓, 腎臓, 睪丸の重量低下も時にみられる(表 5.2)。

肝腫大は実験動物のすべてにみられ, 肝重量の増加は PCBs および関連化学物質の毒性の指標とみなし得る。肝の腫大は組織学的には, 肝細胞の肥大ないし過形成であり, 超微形態学的には, 小胞体, 殊に滑面小胞体の増殖が主体で(図 5.2), これは肝ミクロゾーム酵素活性増加の形態的裏付け



図 5.1. PCDFs 投与マウス(0.5 g/kg, 経口1回投与)の死亡例
 左: 腹水と腫大肝による腹部の膨隆
 右: 腹部を開放して, 著明に腫大した肝, 皮下脂肪の欠如, 腹水残存を示す.

表 5.2. PCBs による臓器重量の変化

脳	↔	
心臓	↑	死亡例(心/体重比で)
肺臓	↔	
肝臓	↑↑	死亡例, 非死亡例とも
脾臓	↑	少量投与で
	↓	大量投与で
胸腺	↓↓↓	
腎臓	↓	死亡例(絶対重量で)
副腎	↑	死亡例(副腎/体重比で)
睪丸	↓	死亡例で, 動物種に関連

注: ↔: 変化なし, ↑: 軽度増加, ↑↑: 中等度増加, ↓: 軽度減少, ↓↓↓: 著明減少.

となっている(10,11)。この他, 肝細胞には脂肪小滴の出現, ライソゾームの増加も認められる。マウス, ラット, 鳥類の中毒に際して, ポルフィリン蓄積の指標として, 長波長(366 nm)の紫外線を肝臓などの組織に当て, 赤味がかかった蛍光を確認することも使用できる。

胸腺の縮小, 重量減少は幼弱の動物で顕著であり, 顕微鏡的には皮質部のリンパ球層が菲薄化している(図 5.3)。この傷害は臨床面では, 後に述べるように, 免疫系の異常として現れてくる。3-メチルコラントレン型の肝酵素誘導作用を持つ PCB 同族体は, 体重増加の抑制, 肝腫大ばかりでなく, 胸腺や脾の萎縮などの急性毒性が強いという(11)。

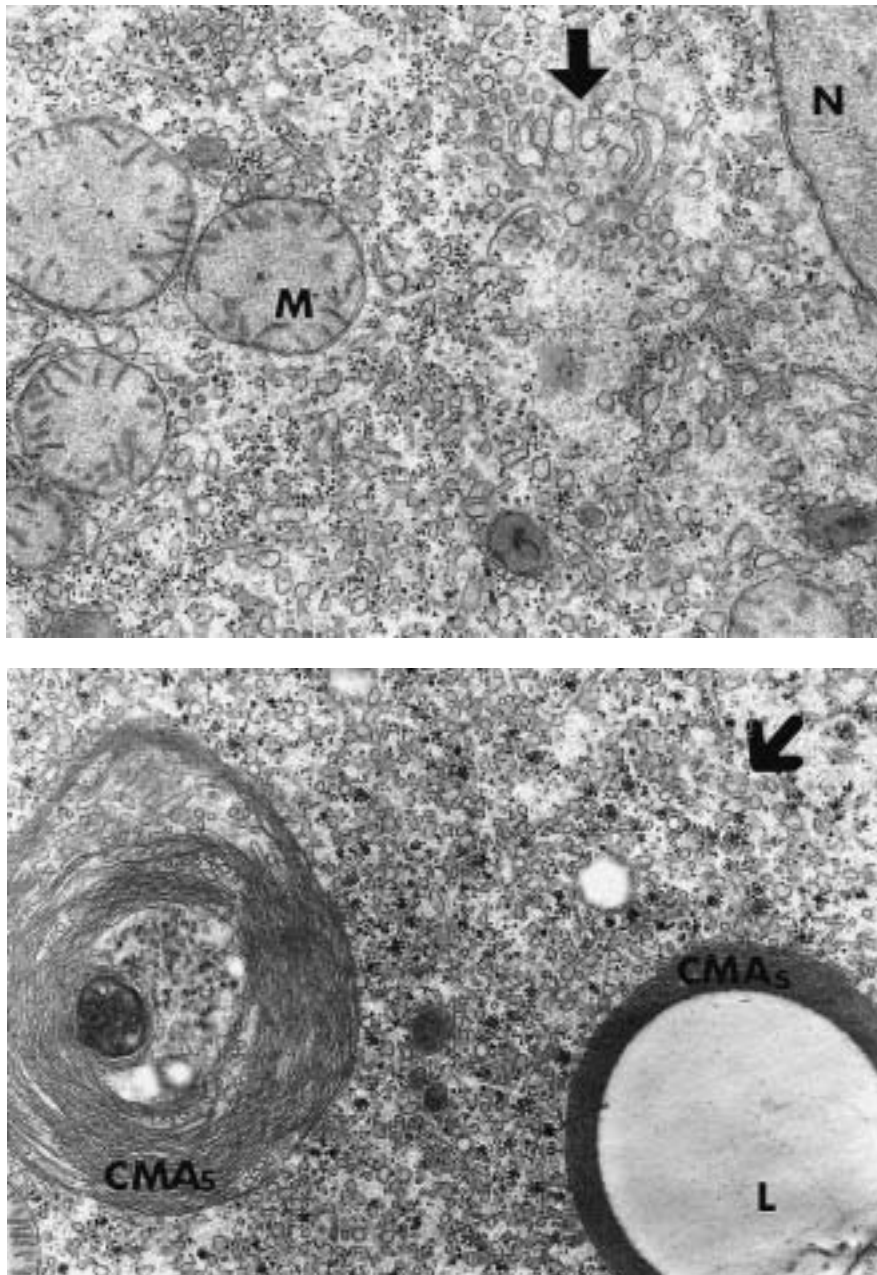


図 5.2. カネクロール 400 を 8 週間にわたり総量 2.0 g/kg 体重を経口投与したマウス肝の電顕像
滑面小胞体(矢印)の著明な増殖と拡張に注目されたい。また、同心円状に配列した膜構造物 (CMA) の出現にも注目。脂肪小滴 (L) も所々に出現。
N: 細胞核, M: ミトコンドリア, 倍率 30,000 倍(上), 17,000 倍(下)。

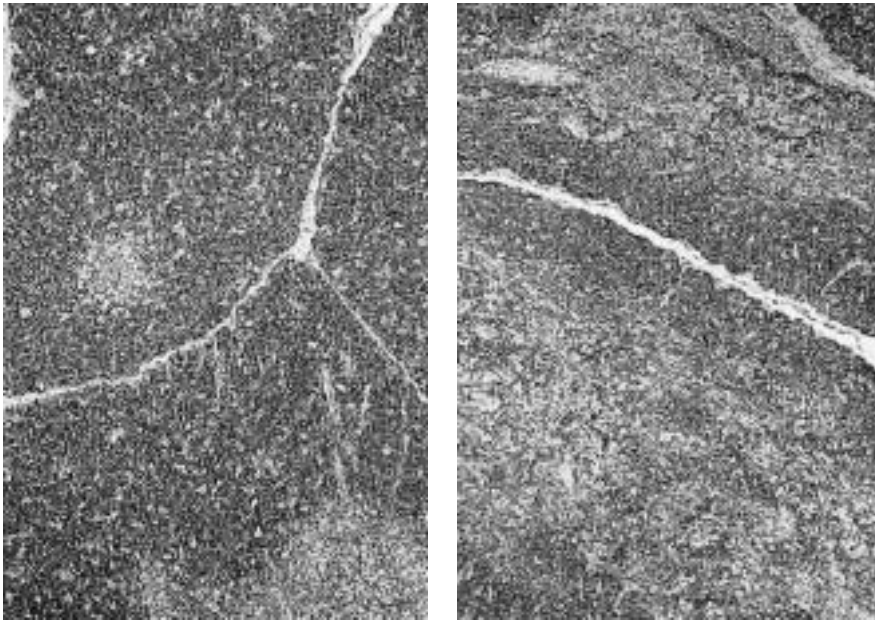


図 5.3. 胸腺組織の光顕像. 左は正常ラット, 右はカネクロール 400 を 2.5 g/kg 体重経口投与したラット. 細胞の密度の高い皮質を持つ正常ラットに比較し, PCBs 投与ラットでは, 細胞密度の低下と皮質の菲薄化に注目. ヘマトキシリン・エオジン染色. 倍率 65 倍.

血液学的に, 赤芽球系は白血球成分よりも鋭敏に反応し, 曝露量ならびに曝露時間に依存性がある (12)。アカゲザルの実験で KC400 (0.25 mg/kg/日) ないし PCDFs (0.625 μ g/kg/日) の 175 日間の投与で, 両群共に軽度の貧血がみられた。これらの化合物の投与で死亡した動物では, 骨髄の瀰漫性萎縮がみられた。

油症患者では, 数カ月の曝露で症状としては比較的早く皮膚に変化がみられ, 瘡瘡様変化については次節で触れるが, 牛のようなある種の動物では変化が認められ易く, 診断的価値があるといわれる (12)。

胃粘膜の変化はサルで起こり易く, PCBs 投与での光顕, 電顕上の変化 (13) のほか, TCDD の長期投与で炎症, 潰瘍もみられるという。

呼吸器系では, PCBs のマウス, ラット, ビーグル犬への投与で, 非繊毛細気管支上皮細胞(クララ細胞)の壊死を報告 (14) したものがあり, PCDFs は細気管支クララ細胞に強い傷害を惹起するという。

腎, 尿路系の変化としては, 腎髄質の集合管の終末部から腎盂にかけての移行上皮の過形成が指摘されている。光顕上の腎変化は大きくないが, 電顕的に近位尿細管上皮細胞でミトコンドリアの変形・破壊, 滑面小胞体の集合が認められる。

甲状腺の PCBs 投与後の変化として, ラットでは比較的小さい甲状腺濾胞の出現があり, 超微形態学的には濾胞上皮の変化がみられるという (15)。

睪丸では, dioxins の投与により精細管の萎縮から異常多核細胞の出現までの多くの変化 (16) が

報告されている。しかし、これらの変化は一時的な中毒作用によるのか全身的な衰弱の一現象なのかは明らかではない。

PCBs の神経系での毒性として、ラットで運動神経伝導速度の低下と節状脱髓の初期徴候が認められる (17)。他方、中枢神経機能の変化はみられていない。

PCBs ならびに関連化合物の投与後に起こる血液化学面での変化の程度は、投与する量や期間、サンプル採取の時期によりかなり異なる。油症患者での最も明瞭な所見は血清トリグリセライド値の上昇であったが、ラット、ウサギでも同様に異常値が確認された (2, 18)。高トリグリセライド血症の機序としては、ヘパリン後血漿リポ蛋白リパーゼ活性の低下と血漿トリグリセライド除去能の傷害が想定されている。多くの研究でトリグリセライドと遊離脂肪酸は増加するが、他方、総コレステロールは一定の結果を示していない。また、血清蛋白、トランスアミナーゼ値の異常は死亡例で認められる。これらの値は肝機能の異常と共に動物の全身の機能衰退を表しており、その程度は動物の種差によっても異なる。

PCBs によるポルフィリン代謝異常は、ヒナ鶏に PCBs の経口投与で肝性ポルフィリアが報告 (19) されている。PCBs, TCDD は実験動物や人で、ポルフィリン代謝異常を惹起する事実は知られていたが、油症患者についての検査は数少ない。これは油症患者の尿中ポルフィリンが増加していなかったことにもよるが、これは中毒発症後 10 年も経過した時期のことである (20)。台湾で発生した油症例では、1979 年の発生直後に 69 症例でウロポルフィリンが 3 倍ほどに増加していた (21)。しかし、齧歯類ではポルフィリアの発症、ウロポルフィリンの蓄積も遅れるのが特徴だと言われている。KC400 を dd-k マウスに投与した実験では、生じた肝性ポルフィリンの蓄積は 0.1% のグリセオフルピンで助長された。また、赤血球での ALA-D 活性は上昇したが、肝の ALA-D 活性は変化がなかったという (22)。これらのことから、PCBs 中毒の際の ALA-D 活性の異常は肝ポルフィリンの蓄積で起こる 2 次的なものだとみられている。佐野ら (23) は、化学的構造が明瞭な合成 PCB を用い、ヒナ鶏胎児期の肝培養細胞を使った実験を行なった結果、PCB がウロポルフィリンノーゲン脱炭酸酵素を抑制し、ヘムの欠乏を来すが、これにはアポチクローム P-450 の誘導もこの現象を助長しており、結果として ALA 合成酵素の生成が増加し、肝のウロポルフィリンが蓄積するのであると結論付けている。

5.2. 造アクネ性

油症患者の初期症状として、痤瘡様皮疹、色素沈着、過角化が知られている。実験的にも、痤瘡様皮疹が生ずるかどうかが試験された。PCDFs の投与でラットの耳に生じた変化の報告 (24) はあるが、齧歯類では痤瘡様皮疹は通常は生じない。ヘアレスマウスに対して、油症患者が使用した米ぬか油を 10% 含む飼料を 10 週与えると過角化を伴う皮疹が生じた (25)。これは、7 週後、腹部下方に出現し他部位にも拡大した。PCBs を投与されたマウス、ラットの実験で眼瞼の組織学的変化として、一般的に毛嚢の嚢腫状拡張と過角化が認められている。

PCBs および関連化合物に対してウサギ耳介内面皮膚が鋭敏だとの報告 (26) があるが、3, 4, 3',

4'-四塩化ビフェニルによるウサギ耳介内面皮膚の変化は、過角化、毛嚢の拡大、角質様物質を含む嚢腫形成として現れ(27)、KC400による変化と同等と確認されている。また、ウサギ耳介の変化は、PCDD ≫ PCDFs > PCBs の順に強く現れた(28)。耳介内面皮膚の変化は塗布のみでなく、経口的に0.1%の割合でKC400を含む飼料の3ヵ月摂取でも生じている(18)。

皮膚の変化については、サルを使つての実験も行なわれている(8, 9, 29)。眼瞼結膜におけるマイボーム腺の変化が最も鋭敏な形態学的指標とされている。即ち、眼瞼の腫脹、マイボーム腺の角化性嚢腫形成による腫大はPCBs中毒の早期の変化である。PCBs投与中止後3年経っても、マイボーム腺の変化は軽度になってはいるが、なお残存している(30)。クロール瘡瘡、眼瞼や耳介の変化は、皆、皮脂腺および毛嚢における変化が主体である。

KC400投与サルの口腔内組織では、過角化、歯肉上皮増殖、固有層への嚢腫形成がみられた(8, 9)。PCBs, PCQ, PCDFsのサルへの影響を比較した実験では、PCDFs投与のみでマイボーム腺の貯溜嚢腫、顔面での瘡瘡様皮疹、背部の皮膚に毛孔部の角化、毛根部の変性がみられたという(31)。

ビーグル犬にPenCB(0.05 mg/kg体重を2回)を投与して50日後にもマイボーム腺では導管管腔の拡大、腺房細胞の扁平上皮化生がみられた(32)。

動物でのハロゲン化芳香族化合物の瘡瘡生成能は、その化合物のTCDD受容体との親和性と関連性があるといわれている(33)。

5.3. 内分泌系への影響

油症患者で甲状腺、副腎、性腺の機能障害がかなり早期から報告されている(34, 35, 36, 37)。

実験的には、PCBsのエストロゲンに対する作用は卵巣摘除ラットでの子宮湿重量の測定により、PCBs自体はエストロゲン様作用はみられなかったが、エストラジオールの子宮への作用を強める作用がある(38)。TCDD投与により生殖機能失調状態にあるアカゲザルでは、血清中エストラジオールおよびプロゲステロンが減少する(39)。TCDDの影響として外因性エストラジオールの影響の低下はエストロゲン受容体レベルの低下を反映しており、その結果、組織でのエストラジオールの反応性が低下するものと説明されている。

PCBsあるいはTCDD投与によりラット血中サイロキシンの低下が起こる(15, 40)。また、PCBs投与ラットの甲状腺では超微形態学的に濾胞上皮で胞体の濾胞内への突出像がみられ、これがサイロキシンの低下に対応した代償性肥大像と説明されている。2, 3, 7, 8-TCDDおよびPCBsによって、グルクロン抱合サイロキシンの胆汁への排泄増加や血清サイロキシンの低下、血清TSHの増加、甲状腺による I^{131} 摂取の増加、甲状腺重量の増加が報告されている(40, 41)。

飲料水(250 ppm)で10週間PCBsを与えたラットで、副腎の束状帯の機能亢進を示す血中コルチコステロン値の増加の報告がある一方、KC400の飼料添加では、コルチコステロイドホルモン合成能の低下がみられるという。2, 3, 7, 8-TCDDは血清コルチコステロン値を抑制し、コルチコステロンやプロラクチンの日内リズムを変える(42)。

5.4. 免疫抑制作用

PCBs が免疫系に影響を与える可能性は、鶏ヒナ、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、サルなどで、PCBs 投与により胸腺の皮質部の萎縮を伴う重量減少、脾臓にも時に変化が報告されていることで (43)、早くから想定されていた。2, 3, 7, 8-TCDD や 2, 3, 7, 8-TCDF 投与での胸腺の変化も、PCBs による変化と類似している。

PCBs 投与による液性免疫の抑制効果はアロクロールやクロフェン投与で確認されている (43)。油症に関連した研究では、日本および台湾の油症発生に関与した PCBs, PCQ, PCDFs の抗ヒツジ赤血球抗体 (SRBC) 反応への関与が報告 (31) されている。この研究では、ラットへの PCBs (1 mg) の 22 日間経口投与、サルへの PCBs (5 mg) の 20 週経口投与で SRBC への抗体反応が抑制されているが、PCQ では抑制がみられず、PCDFs (10 μ g) の 22 日間の投与ラット、PCBs (5 mg) と PCDFs (20 μ g) の混合投与サルでは強い免疫抑制作用がみられた。

胎児期の PCBs 曝露の研究では、KC500 を経口投与された C3H マウスの幼マウスでヘルパー T 細胞活性の抑制がみられた (44)。交叉飼育により、胎児期の曝露と哺乳期の曝露の区別をした実験では、ヘルパー T 細胞活性は出生前に曝露した仔マウスでは生後 4 週で対照群の 20% に抑制されたが、生後哺乳時に曝露した仔マウスでは 50% まで抑制されていた。また、生後 4, 7, 11, 15 週の仔マウスで B 細胞活性は抑制がみられなかった。一般的に、PCDFs は胸腺への選択的抑制作用を惹起する。C3H の雌マウス腹腔内に 5 μ g の PCDFs を投与して、4 週後の血液の T 細胞サブセットを解析すると、PCBs 投与の場合と比べて、抗 Thy-1, 2 陽性細胞の低値、Thy1/2 比の低下がみられた (45)。この抑制は漸次、常態に回復する傾向がみられている。

KC500 を投与した場合、生体のビールス感染に対する抵抗性に関しては 100, 200, ないし 400 mg/kg 体重を 3 週間投与したマウスでは、単純ヘルペスに感染し易くなり、エクトロメリア・ビールス感染による死亡は 200 および 400 mg/kg 投与で増加した (46)。

日本および台湾の油症患者の症状として、呼吸器感染症に罹り易いこと、血清 IgA, IgM など血清免疫グロブリン値の低下、IgG 上昇、遅延型高感受性の抑制などは、これまでの動物実験結果と符合している。

PCBs 曝露後の免疫毒性の機作に関しては、抗体生成の抑制は Ah レセプターによって影響を受け、TCDD, TCDF, PCBs の免疫毒性は、Ah レセプターないし TCDD レセプターに特異的に結合することに関連しているとされ、Poland ら (47) により、肝細胞質ばかりでなく、その他の組織や細胞にもレセプターの存在が示されている。

5.5. 発 癌 性

油症患者には、PCBs, PCDFs が長期に残存することから、これら化合物の発癌性の有無は重大な関心事である。

今日までの研究で、発癌性がみられないとの報告もあるが、マウス、ラットへの長期経口投与で肝臓に小結節の生成ないし肝細胞性肝癌を生じるとの報告 (48, 49, 50, 51, 52, 53, 54) がある。肝癌のほかには線維性結合組織ならびに胆管の増殖を伴う腺線維症を生じたとの報告 (48, 54) もある。KC の肝腫瘍の生成能は塩素数の多い化合物で高いともいわれる (50, 52)。

PCBs は肝腫瘍の発生を促進するプロモーターの働きがあることも報告 (53, 55, 56, 57, 58, 59, 60) されている。即ち、BHC, 3'-methyl-4-DMBA, 2-FAA, DENA, DMNA などの発癌物質投与後に PCBs を投与することで、発癌物質単独投与より短い期間で多数の腫瘍を生じることがマウスないしラットで示され、また PCDFs などの不純物を含まない PCBs でも、プロモーターとしての作用がみられる (59)。このプロモーターとしての効果は雄より雌に、成熟ラットより離乳期のラットに著明だといわれる (61)。

肝発癌に関しては、弱い発癌作用を有する物質と強い発癌促進作用を有する物質を区別するのが困難な場合がある。PCBs は、DNA 付加体を形成し得る中間代謝物である arene oxide を経て代謝されるとの報告 (62) があるが、一方 PCBs は肝ホモジェネートの有無に関係なく、サルモネラ系での突然変異原性がないとの報告 (63) もある。

興味あることには、PCBs を 3'-methyl-4-DMBA, 2-FAA, DENA のような肝発癌物質の投与前に投与しておくこと、発癌抑制作用がみられる (56, 64) という事実である。この抑制作用は、胎児期ならびに母乳を通じて PCBs に曝露した幼弱ラットに DENA を投与する実験でも観察された (65)。20-methylcholanthrene による皮膚癌発生でも、PCBs による抑制がみられる (66)。これらの結果の説明の一つとして、PCBs が肝ミクロゾーム系酵素を誘導し、これらの酵素が多くの癌原性物質を癌原性の低い代謝物に代謝するのではないかと考えがある。PCBs の肝以外の臓器に対する癌原性は未だ報告がない。

今日まで、PCDFs の発癌性の報告は 2, 3 あるに過ぎない。2, 3, 4, 7, 8-PenCDF の総量 200 mg を経口投与し、104 週後まで生存した 8 匹のラットから、胆管肝癌を有する 1 匹と肝小結節を有する骨肉腫の 1 匹が報告され、同様に 1, 2, 3, 4, 7, 8-Hexa CDF を投与した 9 匹のラットから、肝小結節を有する 2 匹が観察されている (67) (図 5.4)。また、これら PCDFs を皮下に投与した場合の約 1/3 のラットで、皮下ないし肝に腫瘍の発生がみられている (68)。2, 3, 4, 7, 8-PenCDF については、マウスで 20-MC による皮膚癌発生の促進作用が 0.5 ppm の濃度で観察されている (69)。

ダイオキシン、特に TCDD によるラットやマウスでの肝発癌も報告されている (70, 71)。この他、甲状腺、肺、鼻腔上皮での腫瘍発生にも関連性が指摘され、DENA 肝発癌の際のプロモーターとしての役割も論じられている (72)。

油症患者に関しては、中間的な報告ではあるが、男性の肝癌、肺癌の死亡率が期待死亡率より有

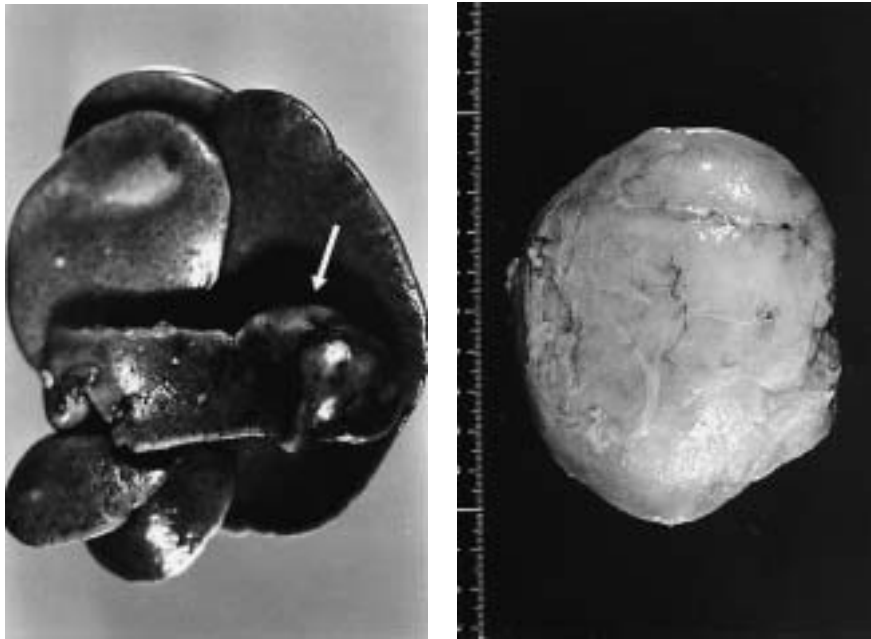


図 5.4. PCDFs投与ラットに生じた腫瘍

左：2, 3, 4, 7, 8-PeCDF を経口投与したラットの肝(右葉)に生じた黄褐色の腫瘍(矢印).
 右：1, 2, 3, 4, 7, 8-HCDF を皮下投与したラットの側胸部皮下に発生した巨大な線維肉腫.

意に高いといわれている (73)。

5.6. 遺伝毒性, 変異原性

PCBs の遺伝毒性の研究の大多数で, アロクロールないしカネクロールが使用されている。主として, アロクロールを使った PCBs のサルモネラ菌に対する突然変異原性試験では, ほとんど否定的結果である。KC300 ないし 500 を使った試験でも陰性であった (74, 75)。しかし, 一塩化, 二塩化, 三塩化ニトロビフェニル・エーテル, またこれに対応したニトロソ, アミノ誘導体は, 2, 4, 6-三塩化-4-ニトロビフェニル・エーテルを除いてサルモネラ菌に変異原性を示している (76)。

KC500 は, サルモネラ菌を使った umu 試験で陽性 (75), 枯草菌の rec assay では陰性であった (74)。KC500 を皮下投与したマウス骨髄での小核試験では陰性であったが, 経口投与では僅かに陽性を示した (77)。

KC300 と 500 のカイコでの突然変異はみられなかった (74)。

PCDFs の突然変異原性については, 2, 8- および 3, 6-dichlorodibenzofuran, 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzofuran, octachlorodibenzofuran いずれも突然変異原性がなかった(78)。PCDFs の pUC18 プラスミド DNA への影響が調べられ, PCDFs は pUC18 と反応することが示唆されている (79)。

TCDD に関しては, 初期の報告でサルモネラ試験で陽性とされたものもあるが, その後の報告で

は突然変異原性がなく、ニトロソ基で置換されたジベンゾ-p-ジオキシン類でサルモネラに対して変異原性を示す(80)。2,3,4,7,8-PenCDF, 3,4,5,3',4'-PenCB, 2,3,7,8-TCDD は、培養ヒトリンパ球を使った小核誘発試験ではいずれも TCDD 等価毒性に基づく毒性濃度に応じて小核の頻度が増加した(81)。

健康な人の体内に残存している PCBs ならびに、その関連物質の濃度比での混合物のヒト全血培養系で、7,8-benzoflavone を添加しての姉妹染色体交換誘発試験を行なった結果、混合物の濃度と姉妹染色体交換誘発の頻度がよく関連していた(82)。

結論的に述べると、PCBs, PCDFs および関連化学物質の動物に対する毒性研究が油症の原因解明のために進められたが、その過程で多くの関連化学物質の予測しない広範囲の毒性が明らかにされてきた。しかし、それらの毒性の発現機作が十分に判明しているとは言い難い現状にある。

文 献

- 1) McConnell, E. E., McKinney, J. D. (1978) Exquisite toxicity in the guinea pig to structurally similar halogenated dioxins, furans, biphenyls, and naphthalenes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45, 298.
- 2) 田中 潔, 藤田節治, 小松富美子, 等 (1969) 塩化ビフェニル亜急性中毒実験——ことにラット血清脂質に及ぼす影響——. *福岡医誌* 60, 544–547.
- 3) Nishizumi, M. (1978) Acute toxicity of polychlorinated dibenzofurans in CF-1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 45, 209–212.
- 4) Shoya, S., Kawasaki, M., Tsushio, Y., et al. (1969) Pathological changes of poisoning in chickens due to dark oil, an oily by-product of rice bran. *Nat. Inst. Anim. Hlth. Quart.* 9, 229–240.
- 5) Sanger, V. L., Scott, L., Handy, A., et al. (1958) Alimentary toxemia in chickens. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 133, 172–176.
- 6) 五島応安, 坂口謙徳, 小川清文 (1969) 油症患者使用ライスオイルならびにカネクロール 400 の鶏における毒性試験. *福岡医誌* 60, 533–538.
- 7) 西住昌裕, 河内清司, 倉恒匡徳 (1969) 油症の実験病理学的研究. *福岡医誌* 60, 539–543.
- 8) 吉原新一, 小沢直記, 吉村英敏, 等 (1979) サルの PCB 中毒症に関する予備的研究. *福岡医誌* 70, 135–171.
- 9) 吉村英敏, 吉原新一, 古賀信幸, 等 (1981) サルの PCB 中毒症に関する研究(第2報). *福岡医誌* 72, 155–184.
- 10) Nishizumi, M. (1970) Light and electron microscope study of chlorobiphenyl poisoning. *Arch. Environ. Health* 21, 620–632.
- 11) Yoshimura, H., Yoshihara, S., Ozawa, N., et al. (1979) Possible correlation between induction modes of hepatic enzymes by PCBs and their toxicity in rats. *N. Y. Acad. Sci.* 320, 179–192.
- 12) McConnell, E. E. (1989) Acute and chronic toxicity and carcinogenesis in animals. In: Kimbrough, R. D., Jensen, A. A. eds., *Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxins and related products*. pp. 161–193, Elsevier, Amsterdam.
- 13) Becker, G. M., McNulty, W. P., Bell, M. (1979) Polychlorinated biphenyl-induced morphologic changes in the gastric mucosa of the rhesus monkey. *Lab. Invest.* 40, 373–383.
- 14) 永田忍彦, Sham Lal, 重松信昭 (1989) 3,4,5,3',4'-Pentachlorinated Biphenyl 投与犬肺組織の形態学的検討. *福岡医誌* 80, 255–257.
- 15) Collins, W. T., Capen, C. D., Kasza, L., et al. (1977) Effect of polychlorinated biphenyl (PCB) in the thyroid gland of rats — ultrastructural and biochemical investigation. *Am. J. Pathol.* 89, 119–136.
- 16) McConnell, E. E., Moore, J. A., Haseman, J. K., et al. (1978) The comparative toxicity of chlorinated dibenzo-p-

- dioxins in mice and guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 44, 335–356.
- 17) 小川道子 (1971) 塩化ビフェニールによるニューロパチーの電気生理学的ならびに形態学的研究. 福岡医誌 62, 74–78.
 - 18) 鵜沢春生, 伊東靖夫, 納富昭光, 等 (1971) 塩化ビフェニールによる高グリセライド血症の臨床的および実験的研究. 福岡医誌 62, 66–73.
 - 19) Vos, J. G., Koeman, J. H. (1970) Comparative toxicologic study with polychlorinated biphenyls in chickens with special reference to porphyrin, edema formation, liver necrosis and tissue residues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 17, 656–668.
 - 20) 石本進士 (1983) 油症患者のポルフィリン代謝異常の予備的検討. 福岡医誌 74, 269–271.
 - 21) Lü, Y. -C., Wong, P. -N. (1984) Dermatological, medical, and laboratory findings of patients in Taiwan and their treatments. *Amer. J. Ind. Med.* 5, 81–115.
 - 22) 野中薫雄, 大神太郎, 山下和徳, 等 (1985) PCB のポルフィリン代謝に及ぼす影響——低濃度 Griseofulvin 投与マウスに対する KC400, glutathione の影響. 福岡医誌 76, 215–220.
 - 23) Sano, S., Kawanishi, S., Seki, Y. (1985) Toxicity of polychlorinated biphenyl with special reference to porphyrin metabolism. *Environ. Health Perspect.* 59, 137–143.
 - 24) Oishi, S., Morita, M., Fukuda, H. (1978) Comparative toxicity of polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 43, 13–22.
 - 25) 稲神 馨, 古賀友英, 菊池昌弘, 等 (1969) ヘアレスマウスにおける油症患者使用油投与実験. 福岡医誌 60, 548–553.
 - 26) Jones, E. L., Krizek, H. A. (1962) A technic for testing acnegenic potency in rabbits applied to the potent acnegen, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *J. Invest. Dermatol.* 39, 511–517.
 - 27) 小松富美子, 菊池昌弘 (1972) 結晶 Tetrachlorobiphenyl の塗布によるウサギ皮膚の変化. 福岡医誌 63, 384–386.
 - 28) 西住昌裕, 倉恒匡徳, 増田義人 (1975) Polychlorinated Biphenyls, Polychlorinated Dibenzofuran および Polychlorinated Dibenzo-dioxin のウサギ耳塗布による過角化作用の比較. 福岡医誌 66, 600–604.
 - 29) Allen, J. R. (1975) Response of the nonhuman primates to polychlorinated biphenyl exposure. *Fed. Proc.* 34, 1675–1679.
 - 30) 向野利彦, 大西克尚 (1987) 慢性化した実験的 PCB 中毒サルのマイボーム腺病変の組織学的研究. 福岡医誌 78, 254–258.
 - 31) Kunita, N., Hori, S., Obana, H., et al. (1985) Biological effect of PCBs, PCQs and PCDFs present in the oil causing Yusho and Yucheng. *Environ. Health Perspect.* 59, 79–84.
 - 32) 向野利彦, 大西克尚 (1989) スクアランを投与した実験的 PenCB 中毒ビーグル犬におけるマイボーム腺病変の病理組織学的研究. 福岡医誌 80, 258–262.
 - 33) Greenlee, W. F., Osborne, R., Dola, K. M., et al. (1985) Toxicity of chlorinated aromatic compounds in animals and humans: *in vitro* approach to toxic mechanisms and risk assessment. *Environ. Health Perspect.* 60, 69–76.
 - 34) 渡辺 斌, 入江慎二, 中島敏郎, 等 (1971) 油症の内分泌機能. 福岡医誌 62, 159–162.
 - 35) 永井諄爾, 古川ミチヨ, 東城朱実, 等 (1971) 尿 17 ケトステロイドの比色定量とガスクロマトグラフィーによるその分別定量——油症患者への応用——. 福岡医誌 62, 51–65.
 - 36) 楠田雅彦, 永田行博, 中村正彦 (1975) 油症患者の下垂体の前葉機能. 福岡医誌 66, 635–639.
 - 37) 村井宏一郎, 辻 博, 梶原英二, 等 (1985) 油症患者の甲状腺機能. 福岡医誌 76, 233–238.
 - 38) 小松富美子 (1972) 塩化ビフェニール (PCB) の女性ホルモン増強作用. 福岡医誌 63, 374–377.
 - 39) Barsotti, D. A., Abrahamson, L. J., Allen, J. R. (1979) Hormonal alterations in female rhesus monkeys fed a diet containing 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 21, 463–469.
 - 40) Bastomsky, C. H. (1977) Enhanced thyroxine metabolism and high uptake goitres in rats after a single dose of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Endocrinology* 101, 292–296.
 - 41) Bastomsky, C. H. (1977) Goitres in rats fed polychlorinated biphenyls. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 55, 288–292.
 - 42) Jones, M. K., Weisenburger, W. P., Sipes, I. G., et al. (1987) Circadian alteration in prolactin, corticosterone and thyroid hormone levels and down-regulation of prolactin receptor activity by 2, 3, 7, 8-TCDD. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 87, 337–350.

- 43) Vos, J. G., Luster, M. I. (1989) Immune alterations, In: Kimbrough, R. D., Jensen, A. A. eds., Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxins and related products. pp. 295–322, Elsevier, Amsterdam.
- 44) Takagi, Y., Aburada, S., Otake, T., et al. (1987) Effect of polychlorinated biphenyls (PCBs) accumulated in the dam's body on mouse filial immunocompetence. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 16, 375–381.
- 45) 中西洋一, 栗田幸男, 鐘ヶ江秀明, 等 (1985) 油症における呼吸器系ならびに免疫系の障害——経過ならびに発病機序について. *福岡医誌* 76, 196–203.
- 46) Imanishi, J., Nomura, H., Matsubara, M., et al. (1980) Effect of polychlorinated biphenyl on viral infections in mice. *Infect. Immun.* 29, 275–277.
- 47) Poland, A., Glover, E., Kende, A. S. (1976) Stereospecific, high affinity binding of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin by hepatic cytosol. *J. Biol. Chem.* 251, 4936–4945.
- 48) Kimbrough, R. D., Linder, R. E., Gaines, T. B. (1972) Morphologic changes in livers of rats fed polychlorinated biphenyls. *Arch. Environ. Health* 25, 354–364.
- 49) Kimura, N. T., Baba, T. (1973) Neoplastic changes in the rat liver induced by polychlorinated biphenyl. *Gann* 64, 105–108.
- 50) Ito, N., Nagasaki, H., Makiura, S., et al. (1974) Histopathological studies on liver tumorigenesis in rats treated with polychlorinated biphenyls. *Gann* 65, 545–549.
- 51) Kimbrough, R. D., Squire, R. A., Linder, R. E., et al. (1975) Induction of liver tumors in Shermann strain female rats by polychlorinated biphenyl Aroclor 1260. *J. Natl. Cancer Inst.* 55, 1453–1459.
- 52) Nagasaki, H., Tomii, S., Mega, T., et al. (1972) Hepatocarcinogenicity of polychlorinated biphenyls in mice. *Gann* 63, 805.
- 53) Ito, N., Nagasaki, H., Arai, M., et al. (1973) Histopathologic studies on liver tumorigenesis induced in mice by technical polychlorinated biphenyls and its promotive effects on liver tumor induced by benzene hexachloride. *J. Natl. Cancer Inst.* 51, 1637–1646.
- 54) Kimbrough, R. D., Linder, R. E. (1974) Induction of adenofibrosis and hepatoma of the liver in Balb/cd mice by polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254). *J. Natl. Cancer Inst.* 53, 547–552.
- 55) Anderson, L. M., Ward, J. M., Fox, S.D., et al. (1986) Effects of a single dose of polychlorinated biphenyls to infant mice on N-nitrosodimethylamine-initiated lung and liver tumors. *Int. J. Cancer* 38, 109–116.
- 56) Kimura, N. T., Kanematsu, T., Baba, T. (1976) Polychlorinated biphenyl(s) as a promoter in experimental hepatocarcinogenesis in rats. *Z. Krebsforsch.* 87, 257–266.
- 57) Nishizumi, M. (1979) Effect of phenobarbital, dichlorodiphenyltrichloroethane, and polychlorinated biphenyls on diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis. *Gann* 70, 835–837.
- 58) Tatematsu, M., Nakanishi, K., Murasaki, G., et al. (1979) Enhancing effect of inducers of liver microsomal enzymes on induction of hyperplastic liver nodules by N-2-fluorenylacetamide in rats. *J. Natl. Cancer Inst.* 63, 1411–1416.
- 59) Preston, B. D., Van Miller, J. P., Moore, R. W., et al. (1981) Promoting effects of polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254) and polychlorinated dibenzofuran-free Aroclor 1254 on diethylnitrosamine-induced tumorigenesis in the rat. *J. Natl. Cancer Inst.* 66, 509–515.
- 60) Pereira, M. A., Herren, S. L., Britt, A. L., et al. (1982) Promotion by polychlorinated biphenyls of enzyme-altered foci in rat liver. *Cancer Lett.* 15, 185–190.
- 61) Oesterle, D., Deml, E. (1983) Promoting effect of polychlorinated biphenyls on development of enzyme-altered islands in livers of weanling and adult rats. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 105, 141–147.
- 62) Norback, D. H., Seymour, J. L., Knieriem, K. M., et al. (1976) Biliary metabolites of 2, 5, 2', 5'-tetrachlorobiphenyl in the rat. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 14, 527–533.
- 63) Shahin, M. M., Andrillon, P., Goets, N., et al. (1979) Studies on the mutagenicity of p-phenylene diamine in *Salmonella typhimurium*, Presence of PCBs in rat liver microsomal fraction induced by Aroclor. *Mutat. Res.* 68, 327–336.
- 64) Makiura, S., Aoe, H., Sugihara, S., et al. (1983) Inhibitory effect of polychlorinated biphenyl on liver tumorigenesis in rats treated with 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene, N-2-fluorenylacetamide and diethylnitrosamine. *J. Natl. Cancer Inst.* 53, 1253–1257.

- 65) Nishizumi, M. (1980) Reduction of diethylnitrosamine-induced hepatoma in rats exposed to polychlorinated biphenyls through their dams. *Gann* 71, 910–912.
- 66) 堀 真, 藤田和夫, 山城一純, 等 (1985) 多塩素化芳香族化合物及びその類似物質の Methylcholanthrene-induced Mouse Skin Cancer の発生に及ぼす影響について. *福岡医誌* 76, 208–214.
- 67) 西住昌裕 (1991) 2, 3, 4, 7, 8-五塩化ジベンゾフランおよび 1, 2, 3, 4, 7, 8-六塩化ジベンゾフランのラットへの経口投与による発癌性. *福岡医誌* 82, 240–250.
- 68) 西住昌裕 (1989) Carcinogenicity of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran and 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzofuran in rats. *Fukuoka Acta Med.* 80, 240–245.
- 69) 広瀬寮二, 堀 真, 豊島弘行, 等 (1989) 実験的動物発癌に及ぼす PCDF の影響——その濃度差の検討——. *福岡医誌* 80, 246–254.
- 70) Kociba, R. J., Keyes, D. G., Beyer, J. E., et al. (1978) Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 46, 279–303.
- 71) National Toxicology Program. (1982) Carcinogenesis bioassay of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in Osborne-Mendel rats and B6C3F1 mice (gavage study) Tech. Rep. Ser. No.209; NIH Publ. No. 82–1765, Bethesda, MD.
- 72) Pitot, H. C., Goldsworthy, T., Campbell, H. A., et al. (1980) Quantitative evaluation of the promotion by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin of hepatocarcinogenesis from diethylnitrosamine, *Cancer Res.* 40, 3616–3620.
- 73) Ikeda, M., Kuratsune, M., Nakamura, Y., et al. (1987) A cohort study on mortality of Yusho patients — a preliminary report. *Fukuoka Acta Med.* 78, 297–300.
- 74) Kawachi, T., Yahagi, T., Kada, T., et al. (1980) Cooperative programme on long-term assays for carcinogenicity in Japan. In: Montesano, R., Bartsch, H., Tomatis, L. eds., *Molecular and cellular aspects of carcinogen screening tests*. IARC Scientific Publication No. 27, Lyon, IARC, 323–330.
- 75) Oda, Y., Nakamura, S., Oki, I., et al. (1985) Evaluation of the new system (umu-test) for the detection of environmental mutagens and carcinogens. *Mutat. Res.* 147, 219–229.
- 76) Miyauchi, M., Haga, M., Takou, Y., et al. (1983) Mutagenic activity of chlorinated 4-nitrobiphenyl ethers and their nitroso- and amino-derivatives. *Chem. -Biol. Interact.* 44, 133–141.
- 77) Watanabe, M., Honda, S., Hayashi, M., et al. (1982) Mutagenic effects of combinations of chemical carcinogens and environmental pollutants in mice as shown by the micronucleus test. *Mutat. Res.* 97, 43–48.
- 78) Schoeny, R. (1982) Mutagenicity testing of chlorinated biphenyls and chlorinated dibenzofurans. *Mutat. Res.* 101, 45–56.
- 79) 堀 真, 鵜殿雅子, 豊島弘行, 等 (1959) PCDF の pUC18 Plasmid DNA に及ぼす影響. *福岡医誌* 82, 228–231.
- 80) Zeiger, E. (1989) Genetic toxicity. In: Kimbrough, R. D., Jensen, A. A. eds., *Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxins and related products*. pp. 227–237, Elsevier, Amsterdam.
- 81) Nagayama, J., Nagayama, M. (1993) Frequency of micronuclei induced in cultured lymphocytes by highly toxic organochlorine congeners. *Fukuoka Acta Med.* 84, 189–194.
- 82) 長山淳哉, 長山真弓, 和田健一, 等 (1991) ヒトリンパ球の姉妹染色分体交換誘発性に対する有機塩素系化学物質の作用. *福岡医誌* 82, 221–227.