

見出した。外側葉の AR タンパク質発現はアンドロゲンに依存しないが、腹側および背側葉の AR タンパク質発現はアンドロゲン依存性である。成熟動物におけるエストロゲン暴露では腹側前立腺の AR 発現を抑制するが、他の前立腺葉への影響は認められない。プロラクチンは、外側葉の ARs を特異的に亢進させ、外側葉の肥大と分泌活動を亢進させる。

**5.1.6.5.3 前立腺炎** 細菌が原因ではないとわかっている前立腺炎(非細菌性前立腺炎)は、一般によくみられるが、ヒトでは解明が進んでおらず、受精能に影響する可能性があるため若年および中年の男性においては特に問題となっている(Mearns, 1998)。前立腺の炎症性浸潤も、良性の前立腺肥大や前立腺がんの多くの症例に認められる(McClinton et al., 1990)。組織学的に見ると、いくつかの系統の老齢ラットにおいて、外側葉の前立腺炎が自然発生し、内腔に好中球が、間質に単核細胞が蓄積するものがある(Aumuller et al., 1987)。1988年にRobinetteは、去勢1週間後に2週間E<sub>2</sub>を投与した雄成熟ラットにおいて、前立腺外側葉に炎症反応を引き起こす可能性があることを報告した。ホルモン誘発性の炎症が長期間続くと、上述した老齢ラットの前立腺外側葉に見られた変化に類似した、筋線維性の間質の肥厚がみられた。この炎症は、血清プロラクチンの増加と相関していた(Tangbanluekal and Robinette, 1993)。これらのE<sub>2</sub>で処置した雄にプロモクリプチンを投与すると、血清プロラクチン値と前立腺外側葉の炎症反応が抑制され、プロラクチンが炎症反応を誘発することが示唆された(Tangbanluekal and Robinette, 1993)。同じ研究者らにより、外因性プロラクチンの投与量と誘発される炎症の重症度に用量反応関係があることがわかり、この作用の特徴がさらに明らかになった。

出生後のラットにエストロゲンを投与しても、成長後に腹側の前立腺炎を起こすことが報告された(Rajfer and Coffey, 1978; Prins, 1997; Naslund et al., 1988)。新生児期にエストロゲン投与した場合、成熟後の前立腺でみられる他の組織学的変化とは、上皮の発育不全と形成異常、および間質成分の増加などがある(Rajfer and Coffey, 1978; Prins, 1997)。

最近、出生前後、哺乳期あるいは成熟前期にある種の農薬や環境化学物質に暴露すると、雄成熟ラットに前立腺外側葉の炎症または前立腺炎を引き起こす可能性がわかった(Stoker et al., 1999a, 1999b, 1999c)。この時期の暴露では、成熟前にプロラクチンの分泌が亢進すると考えられ、結果として雄成熟ラットの前立腺炎程度と関連があるものと思われる。

**5.1.6.5.4 前立腺重量と低用量問題** DESなどのエストロゲン作用をもつとされる環境化学物質の子宮内暴露が、雄マウスにおいて発達中の生殖器官の構造と機能に永続的な変化を誘導する可能性があることが報告されている(Santti et al., 1998)。最近、妊娠後半期の環境中エストロゲンへの低用量暴露と、毒性を示す高用量暴露を比較した議論が盛んである。子宮内での低用量のビスフェノールAやDES暴露が、成熟後の前立腺重量を増加させる

一方、高用量では逆に重量を減少させた((Gupta, 2000; vom Saal et al., 1995, 1997; Nagel et al., 1997)(表5.5)。しかし、追試では、両物質とも低用量では有害作用は確認できなかった(Cagen et al., 1999; Ashby et al., 1999)。

**5.1.6.6 雄の生殖器奇形についての結論** 尿道下裂と停留精巣の発生率の時間的傾向に関するデータは慎重に解釈しなければならない。長期継続研究が欠落し、これらの定義、確認、記録などがかなり異なると思われる試験データを比較するのは困難だからである。ホルモンなどの内分泌系に作用する化学物質が、前立腺の発達に影響を与える可能性があるという実験的証拠はかなり存在するが、ヒトの場合、前立腺の病理学のおよび内分泌を介した障害の傾向に関するデータは、がん以外では不足している。

環境化学物質に関する研究は農薬に集中している。しかし、ヒトの調査研究のほとんどは、職業的に農薬に暴露した少数の症例しか含まれておらず、適切な暴露データに欠けている。いくつかの調査研究では、泌尿生殖器の奇形の増加は、両親が農薬に暴露した場合にみられる先天奇形増加の一部でしかない。農薬暴露との因果関係、あるいは内分泌の関与については結論を出すことはできない。しかし、いくつかのEDCsと性ホルモンに関する動物のデータ、およびDESに関するヒトと動物のデータは、雄の生殖器奇形の病因にホルモンのメカニズムが関与している可能性を明確に示しており、環境化学物質の影響について更なる研究が必要とされることは明白である。

## 5.1.7 子宮内膜症

**5.1.7.1 病理生物学とエストロゲンの役割** 子宮内膜症は、子宮内膜と間質が子宮腔外にあるのを特徴とするエストロゲン依存性の疾患で、不妊の主な原因となる一般的な婦人科の障害(Chedid et al., 1995)として、生殖可能年齢の女性の約14%にみられる(Vercillini et al., 1995)。これは内膜性の前駆幹細胞の増殖(Meyer, 1897, 1925)、あるいは子宮内膜細胞の逆行的月経(Sampson, 1927, 1940)、さらには腹膜由来の未分化細胞を子宮内膜へと分化させるような、子宮膜由来の物質などによって、子宮内膜細胞が子宮外で異所性に増殖することで引き起こされるものと考えられている。現時点においては、これらの臨床症状をすべて確認し、説明できる単独の説はないと考えられる。逆行性月経と月経期の腹膜腔への出血が、この疾患の主な原因であると一般に認められているが、これは子宮内膜症のない女性にもよくみられる現象である(Halme et al., 1984)。したがって、子宮内膜症の発生と進行には、逆行性月経以外の要因の関与が考えられる。

子宮内膜症と、内因性および体外から投与されたエストロゲンとプロゲステロンの用量-反応関係は臨床で明らかである。エストロゲンの投与はこの疾患を悪化させることが報告されており、エストロゲンとプロゲステロンのバランスの悪さが病因および病態生理学に関与すると推測されている。経口避妊薬の服用により子宮内膜症の

発生率が低下したという証拠があり、これは明らかにプロゲステロンが含まれていることと子宮内出血量の減少が関係している。経口避妊薬のエストロゲン含有量を着実に減らすことにより、プロゲステン作用が増大する結果、子宮内膜症の発生率が低下すると推測される。子宮内膜症の発生および進行と、月経機能の継続には関連があり、妊娠すると症状が軽減することがあるが、月経の再開でしばしば再発する。閉経で月経機能が停止すると、この疾患は事実上消失する。すなわち、重症度とエストロゲンには明らかに関連があり、エストロゲンが無ければ決して起こらないことも明確であるが、この疾患はエストロゲンによって特異的に引き起こされるのではなく、エストロゲンの存在によって刺激されるものであると一般に考えられている(Guarnaccia and Olive, 1998)。

**5.1.7.2 ヒトにおける化学物質暴露の根拠** 一連の臨床的観察や動物実験研究の結果から、病理生理学的に見て子宮内膜症には汚染化学物質が関与するとされた。さらに、月経周期を通してヒトの子宮内膜にAhRが発現するという報告がある(Igarashi et al., 1999)。ヒトでは、子宮内膜症とPCBs(Gerhard and Runnebaum, 1992)およびダイオキシン(Koninckx, 1999)暴露の関係が指摘されている。子宮内膜症の女性44人と、対照として同年齢で卵管性不妊症の女性35人を比較した唯一の症例対照研究でも、疾患とダイオキシン暴露とに正の相関が報告されている(Mayani et al., 1997)。症例群の女性のほうが血清中にダイオキシンを検出する割合が{8(18%)対1(3%)}と有意に高かったが( $p=0.04$ )、疾患の重症度とダイオキシンの濃度には相関関係はなかった。7.6のオッズ比が得られたが、95%信頼区間(0.87~169.7)は1.0を含んでいた。もう一つの症例対照研究では子宮内膜症の女性86人と、腹腔鏡検査により選んだ70人の対照女性とを比較しているが、血漿中有機塩素濃度と子宮内膜症の関連は見られなかった(Lebel et al., 1998)。骨盤痛、不妊症、高周波療法による卵管不妊法などのため来院した、子宮内膜症患者と非子宮内膜症患者で、血漿中有機塩素濃度を比較する調査研究が実施された。疾患の有無で結果に相違はみられなかったが、この結果の信頼性を左右する検出力に関する考察は行われていない(Lebel et al., 1998)。セブソできわめて大量に暴露した女性も、症例対照研究で子宮内膜症の評価を受けたが、ダイオキシン濃度と子宮内膜症の有無あるいは重症度との間に関連性は示さなかった(Mocarelli et al., 1999)。同様に、子宮内膜症の女性15人と対照15人の予備的研究においても、PCBsまたはダイオキシンの血清中濃度とに統計的に有意な相関は認められなかった(Boyd et al., 1995)。これらの研究は比較的小規模であるため、実際に差があってもそれを検出する統計力はないと思われる。有病率10%、有意水準0.05、検出水準90%とすると、2倍の子宮内膜症発生率を検出するには、被験者として症例群286人、対照者286人のサンプル規模が必要である(Mayani et al., 1997)。イソフラボンやフラバノンなどの植物エストロゲンがヒトの異所性子宮内膜に与える影響の直接のデータはないが、

大豆のイソフラボンがアカゲザルで $E_2$ に誘発された子宮内膜の増殖を抑制することを考えると、影響があるとの推察も可能であろう。したがって、現時点でのヒトのデータは、環境汚染物質が病理学的にみた子宮内膜症に関与するという仮説に対し確認も反論もしていない。

**5.1.7.3 動物試験からの根拠** 子宮内膜症の病理学的所見で示唆されるダイオキシンの役割は、さまざまな動物実験からも推論できる。もっとも注目すべき動物実験は、4年間アカゲザルの食餌にTCDDを混入した生殖試験である(Rier et al., 2001)。2匹に重症の子宮内膜症が認められたため剖検が必要になり、残りの動物についても腹腔鏡検査によりこの疾患の有無を調査した。最終的に、0、5、25pptのTCDDを投与されたサルの子宮内膜症の有病率は、それぞれ33%、43%、71%と判明した。このデータからは内膜症の発生機序は解明されなかったが、TCDDの子宮内膜症への関与が示唆される。しかし、この研究はGoldenら(1998)から痛烈な批判を受け、McCannとMyers(1970)は、この疾患の研究にアカゲザルを使用したために複雑になったと指摘した。たとえば、子宮内膜症の有病率はヒトよりアカゲザルのほうが高い。また、この研究では、子宮内膜症のバックグラウンドの割合は、過去の剖検記録で確認されているが、被験群の発病率は腹腔鏡で決定されている。アカゲザルの子宮内膜症の発生率を増加させた帝王切開の比率など、他の要素によっても結果が紛らわしくなったと考えられる。免疫メカニズムの関与が提唱されているが(本章5.4参照)、これらの動物が免疫を抑制されているとみなすデータは提示されていない。以上のような限界はあるものの、病理学において子宮内膜症へのTCDDの関与の可能性は無視できない。Rierら(2001)が独自の試験でサルに関して発表した詳細な情報によると、TCDD暴露から13年後、子宮内膜症をもつ対象動物でTCDDとダイオキシン様PHAH類の血清中濃度が上昇していた。3,3',4,4'-テトラクロロビフェニルと3,3',4,4',5-ペンタクロロビフェニル同族体の血清中濃度が高く、血清中総TCDD当量量(TEQ)の高かった動物では、子宮内膜症の有病率が高く、その重症度は3,3',4,4'-テトラクロロビフェニルの血清中濃度と相関していた。子宮内膜症発症におけるさまざまな汚染化学物質の役割を解明すべく、他の研究者もRierら(2001)の当初の研究に従い同様の研究を行った。

生殖および発生毒性学的研究では、アカゲザルにおける子宮内膜症の発生率と、アラクロール1254投与には関連性はみられなかった(Arnold et al., 1996)。カニクイザル(Yang et al., 2000)を用いた別の研究では、TCDD(0, 1, 25ng/kg体重/日)を投与すると、移植された子宮内膜片の生着と大きさに二峰性の影響が認められた。循環血液中の生殖腺ステロイド濃度と月経周期に変化はみられず、子宮内膜や免疫機能へのTCDDの直接の影響についてのデータは提示されていない。

げっ歯類では子宮内膜症が自然に発生することはないが、TCDDに暴露すると外科的に誘発した子宮内膜症が亢進される(Johnson et al., 1997)。この研究のヒトに対す

重要性は明らかではない。特に、このような影響が比較的高用量のTCDDによって起きていることに注意する必要がある。妊娠8日目における出生前TCDD投与(3または10 $\mu$ g/kg体重、強制経口)、さらに成長後、子宮内膜症の外科的誘発前にTCDD投与(3または10 $\mu$ g/kg体重、強制経口)した場合も、マウスでは子宮内膜病変の拡大が認められたが、ラットでは認められなかった(Cummings et al., 1999)。

卵巣を摘出しエストロゲンの補充を抑制した同様のラットでのモデル実験では、エストロゲン様化合物4-クロロジフェニルを投与したところ、子宮内膜嚢胞の増大した(Yang et al., 1997)。対照的に、YangとFoster(1997)は、TCDDを投与するとエストロゲンが存在しても子宮内膜嚢胞の増大が抑制されると発表した。実験モデルでは実際にはTCDDはエストロゲン反応性組織に影響を与え得る物質であることを指摘した。TCDDは強力なAhRリガンドである。病理学的にはAhRリガンドの結合は、子宮内膜症で重要な多くの遺伝子に影響を与えるが、特にEGF、インターロイキン-1 $\beta$ 、TGF- $\alpha$ およびTGF- $\beta$ に影響を及ぼす(Madhukar et al., 1984; Sutter et al., 1991; Gaido et al., 1992)。さらにTCDDは、ラットではE<sub>2</sub>による子宮の湿重量の増加を(Gallo et al., 1986)、マウスではE<sub>2</sub>による子宮のEGF mRNAの増加を抑制する。ラットの子宮のER濃度がTCDDにより抑制されたとの報告があるが(Romkes et al., 1987; Astroff et al., 1990)、マウスでは影響がなかったという報告もあり(De Vito et al., 1992)、TCDDの影響や子宮のER濃度について矛盾した報告がある。しかし、TCDDを投与したマウスの卵巣と子宮における、ER mRNAの発現の減少が最近示されている(Tian et al., 1998)。

ヒトの子宮内膜組織を移植したヌードマウスの実験モデルで、TCDDの作用についての分子メカニズムが検討された(Bruner et al., 1997)。E<sub>2</sub>下で組織培養したヒトの子宮内膜片は、間質および上皮特異性のマトリクス・メタロプロテナーゼを分泌し、ヌードマウスに注射すると子宮内膜に異所性病変を誘発することがわかった。しかし、E<sub>2</sub>にプロゲステロンを加えると*in vitro*のマトリクス・メタロプロテナーゼの分泌と、*in vivo*の病変形成が抑制された(Bruner et al., 1997; Bruner-Tran et al., 1999)。E<sub>2</sub>とTCDDを組み合わせると、E<sub>2</sub>単独の場合と比較し子宮内膜病変の数と大きさが増すのに対し、TCDDはプロゲステロンのマトリクス・メタロプロテナーゼ分泌抑制と*in vivo*の病変形成抑制を阻害した(Bruner et al., 1997; Bruner-Tran et al., 1999)。

5.1.7.4 子宮内膜症についての結論 結果として、エストロゲンの内因性および治療量で、子宮内膜症に影響を与える可能性のあることが証拠から示唆されている。しかし、おもに研究されている環境化学物質のTCDDには抗エストロゲン作用があり、またげっ歯類による実験で用いた高用量と比較し、環境からの暴露量はきわめて少ないため、TCDDがこの疾患を亢進させるという説の生物学的蓋然性は極めて限定される。低濃度のTCDDがこの

疾患の悪化に関わるとした霊長類による研究には、更なる検証が必要である。高濃度のTCDDに暴露したセブンの生存者の調査研究では関連性が認められていないが、これを含めたヒトの研究はすべて小規模で、さらに詳細な解析が求められる。この疾患において内分泌および免疫系に関連すると考えられるメカニズムについても、更なる研究が必要である。

#### 5.1.8 EDCsに関連する可能性のある生殖への有害な影響

環境化学物質は、思春期開始の低年齢化、多嚢胞性卵巣症候群、乳汁分泌期の短縮などの原因因子である可能性もあると考えられている。

5.1.8.1 思春期早発症 8歳未満の少女および9歳未満の少年に第二次性徴が認められることは、思春期早発症の診断基準に合致すると考えられている。この障害の現行の分類は、1) 中枢性思春期早発症、2) 末梢性思春期早発症、3) 異性化思春期早発症となっている(Bates, 1998)。これらの異常状態は正常な生理的発達と類似しているため、ホルモンのメカニズムについては比較的良好に理解されている。地域住民を対象にした研究では思春期年齢の中央値の低下が示されており、この傾向の原因調査が求められる。

中枢性の思春期早発症を誘発すると想定される外部因子は、視床下部からのゴナドトロピン放出ホルモンの拍動性分泌を早期に開始させることにより、一連のホルモン反応をカスケード的に誘発し、思春期を開始させると考えられる。しかし、文献を検討すると、中枢性思春期早発症と環境化学物質との関連性は確立されていない。

末梢性思春期早発症の場合、少女におけるメカニズムは、エストロゲンまたはエストロゲン様化合物に反応する末梢組織のホルモン受容体を介したものである。乳房の早熟とDES(Hertz 1979)、エチニルエストラジオール、およびメストラノールへの暴露との関係を示したいくつかの報告がある。この知見は、汚染した肉への暴露との関連で報告されている(Fara et al., 1979; Kimball et al., 1981)。DESは、子牛の肉や鶏肉入りのベビーフードに混入していた(Hoffmann, 1982)。プエルトリコでは、思春期早発症の多発が報告され、環境に原因があるのではないかと懸念されている(Mills et al., 1981; Nizzoli et al., 1986; Freni-Titulaer et al., 1986; Hannon et al., 1987; Van Winter et al., 1990)。たとえば、1980年代初期にプエルトリコで、少女の乳房の早熟な発達(早発乳房)と少年の女性化乳房の傾向が見られ、これらが環境に増加するエストロゲン様化合物が原因ではないかという懸念が高まった(Mills et al., 1981; Bongiovanni, 1983; Saenz de Rodriguez et al., 1985; Freni-Titulaer et al., 1986)。発生源としては食品に加え、この地域の薬剤生産量が高水準であったことから、製薬会社からの廃棄物も考えられた。最近の報告(Colon et al., 2000)によれば、早発乳房の少女41人と対照の35人について血清中の農薬とフタル酸エステル分析が行なわれ、農薬あるいはその代謝産物はいずれの血清中からも検出されなかったが、フタル酸エステル(フタル酸ジメチル、フタル酸ジエチル、フタル酸

ジブチル、フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル))は、対照の6人(17%)に比較し、早発乳房の少女では28人(68%)の血清に測定可能な濃度が検出された。これらのデータは、可塑剤に用いられるフタル酸エステルとこの母集団の早発乳房との関係を示唆しているが、血清中のフタル酸のジエステルは、通常吸収される前にモノエステルに速やかに代謝されるので血清中に検出されるとは考えにくい。このこととサンプル数が少ないことから、解釈は慎重にする必要がある。別の調査では、思春期早発症の少女の血漿中の農薬を調べたところ、ベルギー生まれの特発性または器質性思春期早発症の少女には *p,p'*-DDE が検出されないのに対し、開発途上国からベルギーに移住してきた少女では *p,p'*-DDE 濃度が高く、この物質の早期暴露との関連性が示された(Krstevska-Konstantinova et al., 2001)。

PBBs への子宮内暴露が性的成熟に及ぼす影響を、食事により暴露した母親をもつミシガン州の少女で評価した(Blanck et al., 2000)。1973年、不注意により家畜の餌に栄養補助剤 NutriMaster ニュートリマスターの代わりに難燃剤のファイアマスター FireMaster が添加されたため、ミシガン州の住民は PBBs に汚染された肉類や乳製品を摂取した。最初の暴露の数年後に集められた母親の血液から暴露量を推定し、18歳未満の少女とその母親に別々にアンケートを求め、思春期に関する指標への影響を評価した。データによれば、出生前後に高度に暴露した少女で、初潮と陰毛の生長が有意に早期化していることが判明した[未補正の OR および CI はそれぞれ、0.9, 0.4-1.8(非母乳)および 2.1, 0.9~5.3(母乳)、0.6, 0.1~2.7(非母乳)および 8.4, 1.4~50.5(母乳)；補正済みの OR および CI はそれぞれ、0.8, 0.3~1.9(非母乳)および 3.4, 1.2~9.0(母乳)、0.9, 0.2~4.3(非母乳)および 19.5, 2.8~138.2(母乳)であった]。乳房発達に基づくタナー段階との関連は認められなかった。初潮と乳房発達がエストロゲン依存性であるのに対し、陰毛の生長は非依存性であるので、これらの知見は興味を引かれると同時に当惑させられる。この調査研究には多くの限界があり、特に暴露評価は不十分で誤分類を招きかねないので注意を要する。この研究結果からは、確実な結論を引き出すことはできない。

げっ歯類における性的早熟については、実験動物を用いて雄では包皮分離、雌では陰の早期開口を調べることで研究が行われた。たとえば、Long-Evans ラットの陰開口日齢は、エストロゲン様化学物質の経口暴露によって早まった(Laws et al., 2000b)。特に、陰開口日齢低下は、生後 21~35 日にエチニルエストラジオール(0.01 mg/kg)、メトキシクロル(50 mg/kg)、4-t-オクチルフェノール(200 mg/kg)、または 4-ノニルフェノール(50 mg/kg)を経口投与した場合に認められた。エストロゲン様化合物への暴露は、必ずしもビスフェノール A の投与で示されたように思春期早発症を誘発するわけではない。ビスフェノール A は子宮肥大試験でエストロゲン様反応を誘発したが、400 mg/kg までは陰の開口を促進しなかった(Laws et al., 2000a)。

**5.1.8.2 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)** PCOS はまだよく理解されておらず、持続する慢性的無排卵状態と説明されている。臨床所見は典型的なスタインレベンタル症候群からはるかに軽度の無排卵までさまざまである(Stein and Leventhal, 1935; Ben Shlomo et al., 1995)。この症候群は通常、思春期の開始と関係がある。月経は最初排卵性であるが、その後すぐに希発月経または無月経になる。軽度から中等度の多毛症が見られ、肥満が一般的である。経口避妊薬を服用すると、症状の発現を遅らせるか軽減する。症状の現れ方が多様で、診断で見落とされる可能性もあるため、実際の発生率は不明であるが、Polson ら(1988)は超音波診断により、多嚢胞性卵巣が若い女性の 22%にみられると指摘している。この症候群を環境化学物質と関連付ける考え方は、動物での文献に基づいたものである。テストステロン暴露は、性周期異常や無排卵の誘発など、雌の発達中の脳にかなりの影響を与えるという科学的根拠がある(第3章 3.3.5 参照)。多嚢胞性卵巣は、エストロゲンの投与によってもさまざまな動物モデルに誘発することができる(Convery and Brawer, 1991)が、PCOS の病態生理に関して一般に受け入れられる動物モデルは存在しない。女性の PCOS 発病率の動向を示すデータもない。

**5.1.8.3 乳汁分泌期間の短縮** 乳汁分泌は、栄養を新生児に与えるきわめて重要なプロセスである。乳汁分泌には、排乳と射乳という2つの生理学的プロセスがあり、脳下垂体前葉および後葉から出る一連の神経伝達物質のカスケードにより制御される。内分泌かく乱による理論上の問題は、1)母体の内分泌かく乱化学物質の乳児への移行と、その結果の健康への有害作用、2)乳汁の産生または放出における異常の誘発、の2点である。

女性の乳汁分泌はエストロゲンとプロゲスタゲンの混合型経口避妊薬の薬理的用量でも影響を受けることがあり、これらの薬剤は離乳が完了するまでは禁忌である。農業に DDT が多量に使用され、母乳と脂肪に高濃度の DDE が報告されているメキシコ北部の一地方における調査で、母乳中の DDE 濃度が乳汁分泌期間と相関していることが分かった。母乳中の *p,p'*-DDE 濃度が最低の 2.5 ppm 未満の女性で乳汁分泌期間の中央値が 7.5 ヶ月であるのに対し、12.5 ppm 以上の場合には 3.0 ヶ月であった(Gladen and Rogan, 1995)。明らかに外部事情により授乳を中止した女性を除外した後でも、統計学的にこの差は有意のままであった。げっ歯類の場合では、農薬のアトラジン暴露によりプロラクチンが阻害され、乳汁分泌が損なわれることがわかった(Kniewald et al., 1987; Cooper and Kavlock, 1997; Stoker et al., 1999a, 1999b, 1999c)。しかし、これらのヒトと動物の乏しいデータから結論を導くことはできない。

### 5.1.9 生殖についての結論と勧告

ヒトの生殖機能への影響および想定される EDCs との関連性に関し、結論に限界があるのは暴露データの不足が大きな原因となっている。暴露データはあったにしても

非常に少なく、多くの調査研究で暴露は推測されているだけであって実際に測定されているわけではない。ヒトの調査研究に共通した別の重要な問題点は、影響を検出するにはサンプル数が非常に少な過ぎることである。すなわち、ヒトの生殖能が EDCs 暴露によって有害作用を受けているという結論を裏付けるには、現在入手できるヒトのデータでは不十分である。同様に、ヒトの生殖能のある面で地域差や時間的傾向がみられるにしても、変化の背後にあるメカニズムに内分泌系経路が関与している証拠を探る系統だった試みはなされていない。

このような欠点はあるが、1)内因性および外因性ホルモンが、それらの関与する多くの過程に影響を与えることがわかっている、2)EDCs に暴露された野生生物や実験動物で、生殖能に対する有害作用についての検証がある、などの背景を踏まえると、EDCs 暴露がヒトの生殖能に障害を与えるという説の生物学的蓋然性は高いと思われる。その上で、ヒトの特定の生殖能がある地域で顕著な変化を示す傾向があれば、注意を怠らずにその地域で研究を優先させるべきである。

化学物質が女性の生殖に与える影響についてのデータは、ヒトの文献でも実験的文献でも非常に少ない。女性に関する問題は、環境化学物質の研究からではなく、むしろ性ホルモンが発育および成熟後の生殖機能に及ぼす影響についての生物学的知見から生じたものである。EDCs との関連性が性比率の経時的な動向と地域差によって評価できる一方、子宮内膜症の一般的発生率に関しては、他のエンドポイントで必要とされるより少ない対象者数でヒトの研究を行うことができる。妊娠までの期間は、環境化学物質が雌雄の生殖機能に及ぼす影響を幅広く調べるのにもっとも適した指標になりうる。

男性への影響に関して、数件のメタアナリシスと1件の後ろ向き研究で、いくつかの地域でみられる精子の質の経時的な低下に対する懸念が示されているが、低下がみられなかった調査研究もある。これまで得られた証拠では、世界的に精子の質が低下しているという仮説を確実に裏付けることはできない。各個人あるいは個人相互にみられるヒトの精液の多様性、調査研究対象集団の不均質性、調査研究対象集団を定義する情報の欠如、多くの調査研究でのサンプル数の少なさ、公表されたほとんどの調査研究の質と標準化の不確実性などにより、精子の形成と生殖能の地域的な低下の問題は未解明のままである。精子の数と濃度の地域差はさらに現実的な現象である。健康な男性の類似性が高い大規模集団間でみられる相違は、方法論や交絡因子だけでは簡単に説明できない。環境要因や遺伝要因も関連する可能性がある。将来的には、精巣機能が現実に変化しており、それが一般に拡大しているのかどうかを確認するため、明確に定義された集団と同一地域で異なる種類の集団での前向き研究が必要である。既知の EDCs に暴露された男性に関する研究も非常に少ない。男性の健全な生殖の阻害要因を考慮に入れたものであれば、問題の化合物に暴露した男性の縦断的研究あるいは症例対照研究も参考になるであろう。

停留精巣や尿道下裂などの生殖器系疾患の有病率についても、特に多くの国々で著しく増加している精巣がんに関連する可能性があるのにさらに慎重な研究が必要である。動物実験のデータから、成熟した生体でも発育中の生体でも、前立腺は内分泌作用をもつ化学物質の影響を受けやすいことが示唆されている。今日まで、早期または成熟期暴露によるヒト前立腺異常の情報はなく、前立腺の肥大や微妙な細胞の変化などを詳細に研究する難しさを過小評価してはならない。

ヒト精子の質の時間的傾向は EDCs に関する大きな論争を引き起こしてきており、大規模集団の中で生殖能の低いあるいは生殖能のない男性の占める割合をかなり左右する可能性があるため、この分野の研究は優先順位が高い。

## 5.2 神経行動

### 5.2.1 緒言

第3章で述べたように、神経系は内分泌や免疫系とともに、身体の重要な生理機能の調整に統合的な役割を担っている。この統合的機能は正常な発達、認知機能、行動などにとって不可欠である。多くの環境中化学物質(潜在的 EDCs を含む)が神経毒性を引き起こすことが報告されている(IPCS, 1986; NRC, 1992; IPCS, 2001b)。運動機能障害や記憶喪失から行動の微妙な変化に至るまで、健康へのさまざまな有害影響が観察されている(Spencer and Schaumburg, 2000)。発達中の神経系への暴露で起こりうる影響が特に懸念されるのは、化学物質への暴露によりもたらされる特性や有害性が暴露の起こった時期に左右され、将来における不可逆的な神経行動学的変化につながると思われるからである。(Tilson, 1998)。

神経系は複雑で調整能力をもち、内分泌かく乱などのさまざまなメカニズムによってかく乱される可能性が高い標的部位が多い。化学物質による誘発作用には、物質または代謝産物が神経系内部に直接作用する場合と、おもに神経系以外の部位と相互作用することによって影響を現す間接的な場合とがある。ホルモンに影響を与えるとわかっている化学物質でも、作用メカニズムがわからないと、その影響が直接的か間接的かの見極めが困難なことが多い(第3章, 3.15 参照)。多くの場合、神経行動学的機能は化学物質の影響を直接受けるのではなく、化学物質による多様な神経内分泌経路での形態学的変化や機能的変化に起因する。本節では、神経毒性を有する化学物質への暴露後に起こる神経行動の変化が、内分泌かく乱メカニズムにどの程度関連しているかについて検討する。ここで取り上げるのは、内分泌系への影響が神経行動学的変化によると思われる神経毒性化学物質についてのみで、DDT やその代謝産物の DDE などの有機塩素系農薬、クロルデコン(ケボン)、クロルデン、防かび剤(メトキシクロルやフェナリモル)、および PHAH 類のポリ塩化ジベンゾジオキシン(PCDD)、ポリ塩化/臭素化ビフェニル(PCB, PBB)、およびポリ塩化ジベンゾフラン(PCDFs)が含まれる。

## 5.2.2 ヒトでのデータ

### 5.2.2.1 発達過程での神経行動

**5.2.2.1.1 PHAHs** 1995年までに発表されたPCBsの神経発達影響に関する疫学的文献については、Schantz (1996)が概説している。汚染された米ぬか油により1000~2000人の成人が高濃度のPCBs(やその他のPHAHs)に暴露された、1968年の日本(油症)と1979年の台湾(台湾油症: Yu-Cheng)の大規模な中毒事件のほか、現在までに別の4件のコホート研究が行なわれ、測定した体液中のPCB濃度が環境バックグラウンドレベルであっても、発生や神経行動的結果と関連することが示された。

日本および台湾での油症事故は、いずれも暴露が高濃度(Guo et al., 1995aによると台湾油症では母体の血清PCB濃度の中央値は26.8 ng/ml)である。PCDFsなど他のPHAHsも関与した可能性はあるが、Schantz(1996)が解説しているように、神経発達に関し分析を進めるのに十分な情報を提供している。油症事故においては、顕著な皮膚影響(痤瘡性病変や褐色皮膚色素沈着)の他に、罹患した成人には中枢および末梢神経に関連した頭痛、記憶障害、感覚鈍麻または四肢の神経痛などの症状が多く認められた。妊娠中に暴露された女性は、暗褐色の皮膚などの異常がある低体重児を出産した。数年間追跡した小児の一部には、持続性の成長遅延、運動障害、全般的な緩慢、IQの大幅な低下(IQ平均値は約70)などが認められた。台湾油症では、妊娠中に暴露された女性が出産した子どもは、より長期にわたり慎重に追跡調査が行なわれ、厳密に選択された対照群と比較された(Rogan and Gladen, 1992)が、全体像は日本の油症と類似していた。行動異常や活動性の亢進の証拠以外に、IQの小幅ながら系統的な低下(標準偏差の1/3)、P<sub>300</sub>潜時の延長、P<sub>300</sub>潜時振幅の低下(P<sub>300</sub>は決定や認知のプロセスに続いて脳に遅れて発現する事象関連の陽性電位で、潜時は刺激発生後約300ミリ秒である)などが報告されている。しかし、異常の程度と母体のPCB濃度とは相関しなかった(Schantz, 1996)。妊婦は医師から母乳を与えぬように忠告されていたため、影響が見られたPCB暴露はおもに出産前までと考えられる。

現在の4件のコホート研究、すなわち米国ミシガン州とノースカロライナ州で行なわれた2件と、ヨーロッパの研究2件(オランダの母乳に関する研究とヨーロッパのPCBを対象とした調査研究)では、体内取り込み量は、出生後のさまざまな年齢で神経行動学的影響と関連していた。ミシガン州での研究では、ミシガン湖の魚の摂取量が異なる家族の中から健康な母親と乳児のペアを募り、他の3研究では一般地域住民を対象とした。すべての研究は、異なった指標、すなわち母体の血清、臍帯血清や初乳などでPCBのバックグラウンドレベルが異なる。ミシガン州の研究(Jacobson et al., 1990)では、健康児を出産した8000人以上の母親の中から、過去6年間に異なる量の魚を摂取したと報告した群と、ミシガン湖の魚を食べていないと自己申告した対照群からなる計313人を研究のために集めた。母体および臍帯の血清のほか、授乳中の母親の母乳からのPCBs測定が試みられたが、臍帯血清で

PCB値が得られたのは約30%に過ぎなかった。平均臍帯血清中濃度は3±2 ng/ml、平均母乳中濃度は841±386 ng/g脂肪であった(Jacobson and Jacobson, 1996)。神経行動検査は、出生から11歳までのさまざまな年齢で行なわれた。結果は次のとおりである(Schantz, 1996)：(1)出生時には、魚の摂取が運動機能の発達、反射低下、不安定性と負の相関関係を示したが、臍帯血清中および母乳中PCB濃度とは関連性を示さなかった、(2)生後5ヵ月では、魚の摂取にも臍帯血清中や母乳中のPCB濃度にも、精神または精神運動の発達との関連性は見られなかった、(3)生後7ヵ月では、視覚認識記憶が臍帯血清中のPCB濃度と負の関連性を示したが、母乳中のPCB濃度とは関連性を示さなかった、(4)4歳児では、臍帯血清中および母乳中のPCB濃度が高いほど、McCarthyの言語と数字の記憶小テストの成績が低下した、(5)11歳では、総合IQと言語IQは、母親、臍帯血清中と母乳中のPCB濃度から作成した暴露総合指標と負の相関を示した(Jacobson and Jacobson, 1996)。まとめると、出生後の神経行動の発達はPCBの子宮内暴露とは負の相関を示すが、出生後のPCB暴露とは相関しない。

ノースカロライナ州研究では(Gladen et al., 1988)、一般住民から880組の母親と乳児を集め、このうち700組以上の子供が5歳になるまで追跡調査が可能であった。PCBsが臍帯血清から検出できなかったため、生後間もない時期から12ヵ月後までの、さまざまな時点の授乳中の母親の母乳を測定した(出産直後の中央値は1,770 ng/g脂肪、最大値は16,000 ng/g脂肪)。乳児の神経行動の発達は、出生時から5歳までの間、6または12ヵ月ごとに定期的に測定し、身体測定(身長、体重、頭囲など)も行った。出生時における反射低下と緊張低下および24ヵ月までの運動機能発達の遅れは、初期の母乳試料中のPCBsを指標とした出産前の母体のPCB体内蓄積量と関連があったが、24ヵ月を過ぎると関連性はみられなかった。どの年齢でも認識発達への影響は認められなかった。ここでも神経発達遅延は、ミシガン研究の場合と同様に、出生後ではなく子宮内のPCB暴露と関連があった。

オランダにおける母乳研究では(Huisman et al., 1995; Koopman-Esseboom et al., 1996)、グローニンゲンおよびロッテルダムの大学病院で、それぞれ200組の健康な母親と乳児を集めた。母親の半数は母乳を与え、残りの半数は人工栄養であった。4種類のPCB同族体を母体と臍帯の血漿から、別のPCBsと多数のダイオキシン類を初期の母乳試料から測定した。PCB濃度の中央値(118、138、153、180同族体の合計)は、臍帯血漿で0.43 ng/ml、母体の血漿で2.2 ng/ml、母乳で366 ng/g脂肪であった。神経学的状態、精神運動性および精神発達は生後2週間目と、3、7、18ヵ月において評価した。さらに、生後7ヵ月で視覚認識記憶を測定した。神経学的状態(反射低下ではなく緊張低下)は生後2週間および7ヵ月において母体の血漿中のPCBsと負の関連性を示したが、母乳中のPCBやダイオキシンとの関連性は認められなかった。精神運動遅延は、生後3ヵ月と7ヵ月において母体血漿中のPCBsと関連性を示していたが、精神発達に

は関連が見られず、臍帯血漿や母乳の PCBs との関連も認められなかった。18 ヶ月では、全般的な神経学的状態と動作円滑性は、臍帯血漿の PCBs と負の関連を示した (Huisman et al., 1995)。3 ヶ月と 7 ヶ月では、新生児 PCBs と関連した視覚認識記憶障害はみられなかった。これら 2 つのコホートに対する生後 42 ヶ月時点での追跡調査が、以下に述べるヨーロッパでの PCB 研究で実施されている。

ヨーロッパの PCB 研究では、上述したオランダにおける 2 つのコホートに加え、健康な母親と乳児約 170 組からなる 2 つ、すなわちフェロー諸島のデンマークコホートとデュッセルドルフのドイツコホートが行われた。この 2 つの新たなコホートでは、生後 2 週目と 7 および 18 ヶ月における神経発達と精神運動性や精神の発達が研究され、オランダでの 2 つのコホートでは、生後 42 ヶ月における神経発達、言語発達、認識発達が再評価された。新生児 PHAH 暴露の共通点は、初期の母乳試料だけでなく、臍帯や母体の血漿中の PCBs である。PCB 濃度(オランダのコホートについては、上記参照)は、フェロー諸島コホートでは臍帯血漿中濃度は測定されず、母乳中が 874 ng/g 脂肪(中央値)、デュッセルドルフコホートでは、臍帯血漿中で 0.41 ng/ml(中央値)、母乳では 405 ng/g 脂肪(中央値)であった。以上の結果から以下の所見が示された。(1)生後 7 ヶ月から 42 ヶ月までの精神および運動性の発達は、母乳中の PCBs と負の相関を示すが、臍帯血漿の PCBs とは相関しなかった。また、30 ヶ月からは相関の程度は有意となった(Walkowiak et al., 2001)。(2)生後 7 ヶ月では、視覚認識記憶は新生児 PCB とは関連しない(Winneke et al., 1998)。(3)生後 42 ヶ月では、認知発達と言語発達が母体の血漿中 PCBs と負の相関を示したが、臍帯血漿の PCBs とは相関がなかった(Patandin et al., 1999)。(4)生後 42 ヶ月の神経発達への影響は、新生児 PCBs と関係がなかった(Lanting et al., 1998)。

要約すると、PCBs は神経行動の発達に対し負の影響を与えると報告されている。関連する PCB の指標が研究毎に異なっている(母体血漿、臍帯血漿、初期の母乳など)ものの、認知発達だけでなく新生児の精神運動や神経学的発達の遅延は、新生児 PCB 暴露 (指標同族体は 118、138、153、180)と関連することがわかった。発達遅延の持続の程度については意見が分かれており、このような影響の機構的根拠は不明である。PCBs の甲状腺機能低下の作用機序(おそらく内分泌かく乱に関連する)について以下に述べる。

**5.2.2.1.2 甲状腺機能障害の予想される役割** 甲状腺ホルモンは発達全般、特に脳の発達(第3章参照)において組織的役割を果たしているため、発達期に PHAHs の甲状腺機能低下作用により、神経行動の機能障害が誘発される可能性がある (Porterfield, 1994)。新生児期における環境バックグラウンドレベルの PCBs / PHAHs への暴露と関連した甲状腺機能低下の変化は、ほぼ一貫して乳児における発達研究で報告されている。オランダにおける母乳の研究では、乳児臍帯血漿中の  $T_4$  および  $T_3$  と母体の(非臍帯)血漿中の PCB / PCDD の TEQ と負の関係にあり、生後

2週間および3カ月の血漿中の TSH とは正の関係にあった (Koopman-Esseboom et al., 1995)。ヒトの母乳中の毒性等価指数(TEQ)に換算した暴露の程度は、総 PCB / ダイオキシンに対して 30.85~154.21 pg/g 脂肪であった。別のオランダの研究では、幼児期の PCDF / PCDD への暴露と関連して TSH の増加と予期せぬ  $T_4$  の増加がみられ、ダイオキシン TEQ が乳脂肪 1 kg あたり 8.7~28 ng の場合を“低濃度”群、29.2~62.7 ng の場合を“高濃度”群として 2 群を比較した (Pluim et al., 1993)。日本の研究では、1歳児の血清  $T_4$  値は、産後 3 ヶ月目に測定した母乳中 TCDD の TEQ (脂肪重量換算で 15.2~48.5 ppt) と負の相関を示したが、他の甲状腺機能の指標には変化はなかった (Nagayama et al., 1997)。これらすべての研究で、甲状腺ホルモン濃度は正常範囲内であった。このような無症状の変化が、後に神経行動の異常や遅延を引き起こすか否かは、まだ不明である。別の研究 (Koopman-Esseboom, 1997)によれば、神経学的な正常児(394人)と少数の異常児(23人)の間では、甲状腺機能指標に差はみられなかった。しかし、妊娠初期の暴露が重要であるならば、これらの研究から該当する時期の甲状腺の状態についての情報は得られない。

## 5.2.2.2 成人の神経系

**5.2.2.2.1 PHAHs: 神経行動と甲状腺への影響** 成人の神経行動や甲状腺への PHAHs の影響を、職業性または高濃度の環境暴露との関連から検討した研究は少ない。台湾油症の患者は、神経伝導速度の低下および記憶障害や感覚鈍麻などの多様な神経症状を示し、血液中の PCB 濃度は  $39.3 \pm 16.6$  ng/ml であった (Chen et al., 1985)。4~20 年間 PCB に暴露された 3 人の蓄電器修理工では、長期にわたる末梢神経障害と脳障害が認められたが、体内暴露量のデータはない (Altenkirch et al., 1996)。おもに外的暴露状況から高濃度 PCBs 暴露したと判定された消防士 (PCB の体内暴露量は、アロクロール 1248 に換算して血清中濃度の中央値で表され、6.0  $\mu$ g/g 脂肪であった) は、さまざまな心理検査 (短期記憶、視覚運動能、反応時間) において対照群と異なる結果を示したが、障害の程度と個々の血清 PCB 濃度との間に相関関係は認められなかった (Kilburn et al., 1989)。変圧器の修理工では、甲状腺への影響はなかったが、脂肪組織の PCBs と 17-ヒドロキシコルチコステロイド分泌に正の相関性が認められた (Emmett et al., 1988)。PCB 製造工場の元従業員あるいは周辺汚染地域居住の青年層では、対照群と比較して甲状腺容積が増加したが、他の甲状腺機能指標には変化はなかった (Langer et al., 1998)。

**5.2.2.3 性ホルモンと性依存性行動** 発達期における性腺ホルモンがヒトの性による行動の相違に果たす役割に関し、包括的かつ仮説から導く形で検討した総説が、最近発表された (Collaer and Hines, 1995)。この総説は、DES および プロゲステン (流産を防ぐ目的で投与された) への計画的な出生前暴露とともに、ホルモン平衡異常による臨床的症状を対象とする。DES を投与された母親から生まれた女兒では、性徴と言語の側性の面で男性化も

しくは脱女性化しているように見えるが、他の面(根本的性同一性、小児期の遊び、認識力など)では影響がみられない。DESを服用した母親が産出した男児の場合は、特徴的な行動の変化や、男性的行動が変化したという証拠は少ない。アンドロゲンを基にしたプロゲステロンに出生前暴露された女児では、男性的行動(例えば、男勝りな傾向、男児に特有な玩具や男友達を好む傾向)やより攻撃的であることと関連があった。男児では、影響があったにしても軽微で、例えば、肉体的な攻撃性のわずかな増加と男児に特有な遊びの減少傾向が見られた。プロゲステロンを基にしたプロゲステロンへの出生前暴露による影響は、弱くて一貫性がない。この情報は現在のテーマと関係がある。というのは、性ホルモンとの相互作用およびその結果起こる行動変化の観点からみて、環境中のEDCsへの低用量暴露から予想できることとできないことの枠組みがこの情報により得られるからである。合成エストロゲン(DESなどの)またはアンドロゲンを基にしたプロゲステロンに出生前暴露されると、男児より女児において、より強く特徴的な性行動の影響がみられるようである。

**5.2.2.3.1 PHAHs** PHAHsと性ステロイドとの相互作用およびその結果行動の混乱が起こることは、実験的にげっ歯類では明らかにされているが、ヒトのデータはほとんどない。PHAHsのエストロゲン様作用については近年報告がある(Lanting, 1999)。この研究では、授乳中の母親の母乳量および脂肪含有量と、母体のPCB蓄積量とは正の相関関係を示した。台湾の油症事故に関連して、陰茎の短小化が報告されている。このコホート中の子どもにおける行動異常を、出生前のPHAH暴露のアンドロゲン様あるいは抗エストロゲン様作用を示すものと解釈できるか否かには、さらに詳細な考察が必要である。

台湾の油症事故コホートの子どもに、性依存的な行動

へのPCBの影響が認められた。段階的に難易度を上げて迷路の問題を解く一般知能試験のための非言語テストで、暴露群の6~9歳の男児の点数は、対照群と比較して有意に低かったが、女児では差が見られなかった(Guo et al., 1995b)。この結果は、出生前のPCB/PCDF暴露が性ホルモンをかく乱することを示唆している。ノースカロライナのコホートを思春期まで追跡調査研究したところ、思春期の開始時期や経過および思春期に現れる行動に関し、影響を示す証拠は見当たらなかった(Gladen et al., 1996)。

**5.2.2.3.2 農薬** 農薬への職業暴露が、男性においてはホルモン平衡異常を介して不妊症と生殖不能の原因となることが知られている(Strohmer et al., 1993; Straube et al., 1999)。しかし、多くの農薬について既知の神経毒性とホルモンの影響との関連性については、あったとしてもほとんど知られていない。

Gladenら(1988)の報告によれば、母乳中のPCBとDDEの濃度(中央値が1.77µg/g脂肪、最高値で16µg/g)は、両方とも出生時の異常反射および反射減弱と関連を示したが、緊張低下はPCBsに関してのみ報告されている。これを真のDDEの影響と考えるとよいか、あるいはPCBsとDDEが同一直線上にあることによる見せかけの相関関係であるのかは不明である。

### 5.2.3 動物でのデータ

内分泌かく乱化学物質の神経行動への影響に関する疫学的調査研究は、実験研究の結果から裏付けることができる。本書では、内分泌作用をもつ外因性異物による神経行動影響の範囲と、暴露に対し感受性の強い時期とに重点を置く。しかし、内分泌への影響が報告されていても、神経行動への影響は検討されていない物質が多いことも忘れてはならない。

表5.6 内分泌系活性化学物質に発生期暴露したラットでの神経行動に及ぼす影響:性別に依存する影響

化合物名	投与量と期間	影響	LOAEL	NOAEL	参考文献
クロルデン	GD4~PND80に0.1、0.5、5 mg/kg	雌の児動物において空間学習能力(シンシナティ迷路)の向上	0.1 mg/kg	-	Cassidy et al., 1994
クロルデコン	PND4に(児)1匹につき1 mg	成熟後の雄の児動物においてハルミン投与後の聴覚性驚愕反応の低下、雌の児動物において同反応の上	1 mg/児	-	Mactutus and Tilson, 1985
ニコチン	GD12~20に浸透圧小型ポンプにより1時間に0.25 mg/kg	成熟後の雄の児動物において甘味嗜好性が上昇	0.25 mg/kg	-	Lichtensteiger and Schlumpf, 1985
PCB 28	GD10~16に8または32 mg/kgをPO	雌の児動物における空間変更時間差記憶試験(Delayed Spatial Alternation: DSA)での成績低下	32 mg/kg	8 mg/kg	Schantz et al., 1995
PCB 118	GD10~16に4または16 mg/kgをPO	雌の児動物における空間変更時間差記憶試験(Delayed Spatial Alternation: DSA)での成績低下	16 mg/kg	4 mg/kg	Schantz et al., 1995
PCB 153	GD10~16に16または84 mg/kgをPO	雌の児動物における空間変更時間差記憶試験(Delayed Spatial Alternation: DSA)での成績低下	64 mg/kg	16 mg/kg	Schantz et al., 1995
PCB 77	GD7~18に1.5 mg/kgをSC	雌の児動物での網膜電位図検査でb波振幅の低下	1.5 mg/kg	-	Kremer et al., 1999
PCBs*	交尾の50日間前~PNDに1日4 mg/kg BW等量として飼料1 kgあたり40 mg添加	雄の児動物の出生時に視床下部視索前野におけるアロマターゼ活性が低下、成熟後の雄の児動物において甘味嗜好性が増加、同用量の工業用混合物アロクロール1254ではこれらの評価項目に対する明確な影響は確認できず	4 mg/kg	-	Hany et al., 1999

\*組成に準じた混合物(母乳中)。PO 経口。SC 皮下注射。bw 体重。