

2-1. 胎生期・授乳期ダイオキシン暴露のアカゲザル歯形成・発育に及ぼす影響に関する研究

分担研究者 隅田 寛
研究協力者 安田 峯生

広島国際大学保健医療学部 教授
広島国際大学保健医療学部 顧問

研究要旨

妊娠 20 日から生後 90 日まで、母体に 2, 3, 7, 8-四塩化ジベンゾパラジオキシン (TCDD) 0 (対照)、30 または 300 ng/kg の体内負荷をかけたアカゲザル母体の児について、生後約 5 年まで発育を観察したところ、300 ng/kg 群で 8 例中少なくとも 2 例に第 3 大臼歯の欠如が発見され、これに加えて他の 2 例でも欠如の可能性が示唆された。30 ng/kg 群および対照群では異常は認められなかった。第 3 大臼歯欠如の自然発生率を知るために、実験に用いた母体 60 例 (観察時推定年齢 7~14 歳) の上・下顎を精査したが、全例で第 3 大臼歯は認められ、今回発見された第 3 大臼歯欠如は TCDD 暴露の影響と考えられる。

A. 研究目的

PCB やダイオキシンの胎生期暴露がヒトの歯の形成、発育に悪影響を及ぼしているとの疫学調査報告がある。本研究は、胎生期・授乳期にダイオキシン暴露を受けたアカゲザル児の歯の形成と発育を調べ、ヒトでの影響評価に資することを目的とする。

B. 研究方法

アカゲザルを交配し、約 70 匹を 3 群に分け、妊娠 20 日に 2, 3, 7, 8-四塩化ジベンゾパラジオキシン (以下 TCDD) 0 (溶媒のみ、以下対照)、30 または 300 ng/kg を皮下投与し、その後 30 日毎に初回投与量の 5% 量を維持量として投与した。妊娠動物は自然分娩させ、児を哺育させた。母体への TCDD 投与は分娩後 90 日まで続けた。児は母体に哺育させ、約 1 年後に離乳した。生後約 200 日から 5 歳まで、軽麻酔下で児の歯を口腔内デジタルカメラおよび X 線により観察した。また、第 3 大臼歯欠如の自然発生率を知るために、実験に用いた母体 60 例 (推定年齢 7~14 歳) の頭部を解剖して、上下顎の歯を肉眼的に精査した。

(倫理面への配慮)

実験動物は愛護的に扱い、また実験者が TCDD からの悪影響を受けないように配慮した。

C. 研究結果

前年度に報告した異常に加えて、今年度は約 5 歳児の口腔 X 線観察で、300 ng/kg

負荷群の 8 例中少なくとも 2 例に第 3 大臼歯の欠如が発見された (図 1)。1 例では上顎左側、下顎両側で明らかに欠如していたが、上顎右側での欠如の有無は確認できなかった。他の 1 例では下顎右側での欠如と上顎左側での存在が確認できた。この他にも 2 例で欠如の可能性が示唆されたが、確定はできていない。第 3 大臼歯欠如の自然発生率を知るために、実験に用いた母体 (観察時推定年齢 7~14 歳) 対照群 14 例、30 ng/kg 群 19 例、300 ng/kg 群 27 例 60 例の上下顎を精査したが、全例で上・下顎とも第 3 大臼歯は認められた。

D. 考察

アカゲザル 5 歳児での第 3 大臼歯部 X 線観察は容易ではなく、今後の観察で異常例が増加する可能性がある。対照群および 30 ng/kg 負荷群では明らかな第 3 大臼歯欠如は発見されず、また、剖検された 60 母体の観察でも、全例で上・下顎とも第 3 大臼歯は認められているので、今回発見された第 3 大臼歯欠如は TCDD 暴露の影響と考えられる。ヒトでは第 3 大臼歯 (智歯、いわゆる親知らず) は退化の傾向にあり、自然欠如もかなりの頻度で見られるが、アカゲザルでは自然欠如はきわめて稀なものであることが確認された。

E. 結論

TCDD の胎生期・授乳期暴露は児の第 3 大臼歯の形成を阻害する。

F. 健康危惧情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yasuda I, Yasuda M, Sumida H, Tsusaki H, Arima A, Ihara T, Kubota S, Asaoka K, Tsuga K, Akagawa Y: *In utero* and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-*p*-dioxin (TCDD) affects tooth development in rhesus monkeys. *Reprod Toxicol*, 20, 21-30, 2005.
- 2) S. Kubota, T. Fukusato, H. Sumida, K. Asaoka, N. Murata, A. Arima, M. Yasuda: Effects of TCDD in utero on reproductive development of rhesus monkey offspring. *Organohalogen Compounds* 67: 2362-2365, 2005.
- 3) H. Sumida, M. Yasuda, A. Arima, T. Fukusato, S. Kubota: Testes of rhesus monkeys exposed in utero and lactational period to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Organohalogen Compounds* 67: 2537-2539, 2005.
- 4) T. Fukusato, T. Korenaga, M. Ohta, K. Asaoka, H. Sumida, M. Yasuda, A. Arima, S. Toida, N. Murata, S. Kubota: Prenatal and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) impairs renal development in offspring of rhesus monkeys. *Organohalogen Compounds* 67: 2540-2542, 2005.
- 5) M. Yasuda, I. Yasuda, H. Sumida, A. Arima, S. Kubota: Defects of the

third molar teeth in rhesus monkeys prenatally and lactationally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). *Organohalogen Compounds* 67: 2543-2545, 2005.

2. 学会発表

- 1) 徳田信子 (共同)
ダイオキシン胎生期・授乳期暴露のアカゲザル母児胸腺とリンパ球への影響。解剖学雑誌 80 巻 181、2005。
(第 110 回日本解剖学会全国学術集会 2005 年 3 月 29-31 日 富山)
- 2) 安田峯生、安田以久、隅田寛、有馬昭宏、久保田俊一郎: TCDD の胎児・授乳期暴露を受けたアカゲザル児にみられた第 3 大臼歯欠如。第 45 回日本先天異常学会全国学術集会要旨集、115、2005。(第 45 回日本先天異常学会学術集会、2005 年 7 月 14-16 日、東京)
- 3) 隅田 寛、安田峯生、有馬昭宏、福里利夫、久保田俊一郎: TCDD の胎児・授乳期暴露を受けたアカゲザル児精巣の変化。第 45 回日本先天異常学会全国学術集会要旨集、132。
(第 45 回日本先天異常学会全国学術集会 2005 年 7 月 14-16 日、東京)
- 4) N. Tokuda, Y. Arudchelvan, T. Sawada, Y. Adachi, T. Fukumoto, M. Yasuda, H. Sumida, S. Shioda, T. Fukuda, A. Arima, S. Kubota: PACAP receptor (PAC1-R) expression in rat and rhesus monkey thymus. *Regulatory Peptides* 130, 177-178, 2005. (Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides, September 11-14, 2005, Rouen, France)
- 5) T. Fukusato, T. Korenaga, S. Toida, H. Sumida, M. Yasuda, K. Asaoka, A.

- Arima, S. Kubota: Abnormal renal development induced in offspring of rhesus monkeys by gestational and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). 第8回日本内分泌錯乱化学物質学会要旨集、62. (第8回日本内分泌攪乱化学物質学会 2005年9月27-29、東京)
- 6) 久保田俊一郎、福里利夫、隅田寛、浅岡一雄、有馬昭宏、安田峯生: Reproductive development of offspring of rhesus monkeys exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) during gestational and lactational periods. 第8回日本内分泌錯乱化学物質学会要旨集、229. (第8回日本内分泌攪乱化学物質学会 2005年9月27-29、東京)
- 7) S. Kubota, T. Fukusato, H. Sumida, K. Asaoka, N. Murata, A. Arima, M. Yasuda: Effects of TCDD in utero on reproductive development of rhesus monkey offspring. Organohalogen Compounds, 67, 2362-2365, (short paper), 2005. (25th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs, August 21-26, 2005, Toronto, Canada)
- 8) H. Sumida, M. Yasuda, A. Arima, T. Fukusato, S. Kubota: Testes of rhesus monkeys exposed in utero and lactational period to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. Organohalogen Compounds, 67, 2537-2539, (short paper), 2005. (25th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs, August 21-26, 2005, Toronto, Canada)
- 9) T. Fukusato, T. Korenaga, M. Ohta, K. Asaoka, H. Sumida, M. Yasuda, A. Arima, S. Toida, N. Murata, S. Kubota: Prenatal and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) impairs renal development in offspring of rhesus monkeys. Organohalogen Compounds, 67, 2540-2542, (short paper), 2005. (25th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs, August 21-26, 2005, Toronto, Canada)
- 10) M. Yasuda, I. Yasuda, H. Sumida, A. Arima, S. Kubota: Defects of the third molar teeth in rhesus monkeys prenatally and lactationally exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD). Organohalogen Compounds, 67, 2543-2545, (short paper), 2005. (25th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs, August 21-26, 2005, Toronto, Canada)
- H. 財産所有権の出願、登録状況
なし