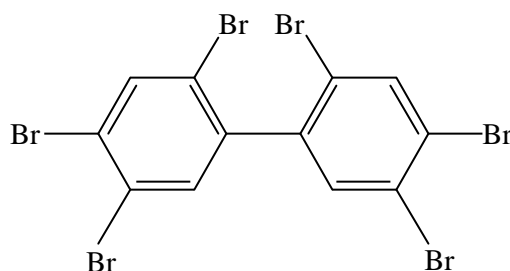


## ポリ臭化ビフェニルの有害性評価

[Polybrominated biphenyls, PBB, CAS No. 67774-32-7, 59536-65-1 等]

ポリ臭化ビフェニル (PBB)には臭素数が 1-10 のものがあり、各々の臭素数に対して臭素の置換位置により異性体が合計 209 存在する。本評価書に掲げた PBB 化合物は巻末の附表-1 に示したが、物理化学性状としては、2,4,5,2',4',5'-ヘキサブロモビフェニル (CAS 番号 : 59080-40-9) の内容を記載する。

名 称 : 2,4,5, 2',4',5'-ヘキサブロモビフェニル  
 別 名 : HBB  
 分 子 式 :  $C_{12}H_4Br_6$   
 分 子 量 : 627.59  
 構 造 式 :



外 観 : 白色の固体<sup>1)</sup>  
 融 点 : 72 °C<sup>1)</sup>  
 沸 点 : 報告なし  
 比 重 : 2.6 g/cm<sup>3</sup> (25 °C)<sup>1)</sup>  
 蒸 気 圧 : 0.01 Pa (90 °C)<sup>1)</sup>  
 分 配 係 数 : Log Pow = 7 以下 (計算値)<sup>1)</sup>  
 分 解 性 : 加水分解性 報告なし  
           生分解性 報告なし  
 溶 解 性 : 水 11 µg/L (25 °C)<sup>1)</sup>  
           有機溶媒 アセトン、ベンゼンに可溶<sup>1)</sup>  
 製 造 量 等 : PBB の国内の製造・輸入は、現在行われていない。  
 用 途 : PBB は、ABS 樹脂、ポリウレタンフォームなどの難燃剤として用いられてきた<sup>1)</sup>。  
 適 用 法 令 : 労働安全衛生法

<sup>1)</sup> HSDB,2001.

## 1. 有害性調査結果

ポリ臭化ビフェニル (PBB) には構造異性体が数多く存在する。難燃剤製品としてかつて流通していたものは、臭素数が6のヘキサブロモビフェニル (HBB) を主体とする臭素数5-7のPBBの複数混合物であるファイアマスター BP-6 (FM BP-6) 及びファイアマスター FF-1 (FM FF-1)である。また、臭素数8のオクタブロモビフェニル(OBB) 及び10のデカブロモビフェニル(DBB)も製造され、流通していた。本文書中で扱う PBB 化合物を付表-1 に、試験した PBB 混合物の組成が文献中で既知のものである場合にはその組成を付表-2 に示す。

有害性に関する情報は、FM BP-6、FM FF-1 を含む臭素数6-10のPBBに関する報告が大半であり、1973年に米国ミシガン州で起きた汚染事故後、膨大な研究報告がなされている。IPCS/WHO が PBB の評価文書として、1994年に環境健康クライテリア (Environmental Health Criteria, EHC) を発行しており、本報告書は EHC の内容を中心に記述した。

### 1) ヒトの健康に関する情報

1973年に米国ミシガン州で、家畜の飼料にPBBが混入するという事故が発生した。最も高濃度に暴露された人では、牛乳を介して230日間にわたり、5-15 gのPBBを摂取したと推定されている。牛乳、肉を介して合せて800-900 mg 暴露された人もいたが、州内の多くの人の平均全暴露量は9-10 mg/人と推定されている。記憶力の減退、集中能力の欠如、抑うつ、過敏症など広範な中枢神経症状、骨格筋系の症状が観察されたが、血清及び脂肪中PBB濃度と症状の関連性は明確にできなかったとされている。小児においても、呼吸器系疾患、発育不全、知能低下等の症状のあるものが報告されたが、PBB 暴露との関連性は客観的に立証できていない (IPCS, 1994)。以下には、特に記述のない限り、ミシガン州でのこれらの暴露例について詳述する。一方、件数は少ないが、職業暴露の報告もあり、以下の記述は標的器官ないし機能別に整理したため、職業暴露の報告も併せ記載することとする。

#### (皮膚への影響)

ミシガン州での事故後3年経過時に畜産農家498人を対象に皮膚疾患の疫学調査が行われている。自覚症状としては、畜産製品を摂取した消費者と畜産農家の32%が原因不明の皮膚の痒みを訴えた(比較対照群は22%)。皮膚の乾燥が32%に(比較対照群は24%)、皮膚の剥離、落屑が17%(対照群:9%)、紅斑が12%(対照群:5%)にみられた他、爪の伸張が8%(対照群:0%)、異常な発汗が22%(対照群:13%)、脱毛が12%(対照群:5%)にみられ、いずれの所見も発生頻度は対照群に比して統計的に有意に増加している。一方、同じ被験者に対して医師が行った客観的な診断で、統計的有意差のあった所見は、原因不明の脱毛症が4%(対照群0%)だけであったとされて

いる(IPCS, 1994)。

職業暴露に関する報告として、PBB の製造工場従業員で暴露を受けた 53 例中 7 例 (13%) にハロゲン坐瘡 (対照群 : 0%) が認められている (IPCS, 1994)。

#### (肝機能への影響)

PBB の暴露を受けたミシガン州の住民 614 人及び対照群としてウィスコンシン州の住民 141 人に対して、血清 GOT、GPT、LDH 及びアルカリホスファターゼ活性を測定した結果、ミシガン州の住民 (男女全体) は血清 GOT 及び GPT 活性の有意に高い値をもつことが認められ、男性の血清 GPT 及び LDH 活性値は、女性と比べて有意に高かった。なお、ミシガン州の男性の血清 GOT 及び GPT 活性値は、ウィスコンシン州の男性と比べて有意に高かった。しかし、血清 PBB の値と肝機能検査値との間には相関はない (IPCS, 1994)。

#### (ポルフィリン尿症)

PBB に汚染した畜産製品を摂取した PBB 暴露群 142 人の尿検査と病气診断で、47% の人に非遺伝性コプロポルフィリン症又は慢性肝性 A 型ポルフィリン症が見出され、ポルフィリン代謝異常が確認されている (対照群では 6%) (IPCS, 1994)。

#### (甲状腺への影響)

デカプロモビフェニル (DBB) の製造工程に 6 週間以上従事した男性労働者 35 人中 4 人 (11.4%) に甲状腺機能の低下 (対照群 : 0%) がみられ、血清中に 0.5-1350 ng/mL の DBB が検出されたと報告されている。また、4 年以上 (240 時間以上) DBB 又は DBB oxide に暴露された工場労働者 18 人のうち、3 年以上暴露を受けた 3 人に甲状腺の結節が認められている (IPCS, 1994)。

#### (生殖器系への影響)

DBB とデカプロモビフェニルオキシドに暴露された工場労働者を対象とした研究で、雇用期間の長さや血中卵胞刺激ホルモン (FSH) 濃度との間に相関がみられたが、FSH の異常値 (異常高値例とみられるが、原文に記載なし) を示したものは 1 人であった。暴露を受けた従業員のうち、1 人の精巣に、他の 2 人の精巣上体に結節が認められ、対照群にはこれらの所見がないとされたが、一般人でのこの所見の発生率が明らかでなく、暴露との関係は明らかではない (IPCS, 1994)。

#### (精子形成への影響)

ミシガン州の PBB 暴露群 52 人と非暴露群 52 人の精液検査を行ったが、精子数、運動性及び形態に異常はみられなかった (IPCS, 1994)。

## (子供の病気及び次世代への影響)

ミシガン州農村部の子供 292 人の調査で、13-16 歳の男児で血清 PBB 値が僅かに高い値を示したが、それ以外には症状、血清 PBB 濃度に年齢、性による差はみられていない。症状は多く訴えられたが、健康診断で PBB に起因すると考えられる変化は認められず、むしろ、症状の発生頻度と血清 PBB 濃度との間には有意な負の相関があったと報告されている (IPCS, 1994)。

PBB 汚染に対する検疫を受けた農家から畜産物を購入、摂取した親から生まれた子供(1973 年 9 月から 1975 年 12 月までの間の出生児)33 人及び PBB 非暴露児 20 人についての調査において、親による訴えでは暴露群の児に呼吸器系疾患など疾病発症数が多いとしているが、児の成長、健康診断、神経学的検査で PBB の影響は確認されなかった。脂肪中 PBB 濃度と成長指標成績との間に負の相関があったとされている (IPCS, 1994)。

2 歳 5 ヶ月-3 歳 11 ヶ月の子供 19 人に子供の発達を調べるテスト (McCarthy Scale of Children's Ability) 5 種類を行った結果、4 種類のテストの成績と脂肪組織中 PBB 濃度との間に相関が得られ、PBB 濃度が高いほど発達能は低い結果であった。この同一児がその後 4 歳-6 歳になった時に、追跡調査として同様のテストと知能テストが行われたが、統計的な差は認められていない。但し、研究の時間的制約からテストを 19 人のうち 5 人の子供だけに限定したということが判明している (IPCS, 1994)。

ミシガン州の汚染地区における胎児死亡率は、PBB 汚染後も、非汚染地区との差はなかったが、妊娠初期に自発的に中絶した例数が不明なため、PBB 汚染がヒトの生殖に及ぼす影響に関して、正確には評価できないとされている (IPCS, 1994)。

## (神経学的及び精神疾患)

PBB に暴露され、長く症状を訴えている 21 人に対して記憶、運動能力、運動協調性、知覚等を検査した結果、いずれの検査成績も脂肪組織の PBB 濃度と相関しなかった。PBB の暴露を受けた人の短期記憶能力、集中力、認識の柔軟性が対照群に比し低下していたが、この差は群間で教育水準、性格面を考慮し統計的に補正すると消失した (IPCS, 1994)。

重度の健康被害で職場復帰が困難と訴えていた PBB 暴露群 46 人を対象とした神経行動学的な研究で、筋電図の異常が 6 人 (13%) に、知覚神経の伝導潜伏時間の遅延が 19 人 (41%) にみられている。知覚神経の伝導潜伏時間は正常者では 3.9 ミリ秒以内であるが、19 人の平均値は 4.7 ミリ秒であった。しかし、これらの異常所見と血清又は脂肪組織中 PBB 濃度との間に相関はない (IPCS, 1994)。

精神面への PBB の影響の評価が広範に実施されたが、異常の報告例は少なく、共通してみられた所見は刺激反応性の亢進、軽度の抑うつであった。また、運動機能及び種々の感覚に関する検査でも異常はなく、自覚症状として大半の患者が記憶障害を訴

えていたが、客観的な検査で記憶の悪化は認められていない (IPCS, 1994)。

職業暴露に関する報告として、脂肪組織中に高濃度の PBB が検出された工場労働者 25 人に対して行った記憶テストで異常は認められていない (IPCS, 1994)。

#### (免疫系)

PBB に汚染した食品を 3 ヶ月-3 年摂取したミシガン州の酪農地域の住民 45 人と PBB 汚染のないウィスコンシン州の酪農地域住民 46 人、及びニューヨーク住民 76 人の疫学調査が行われ、ミシガン州酪農地域の住民には他の対照 2 群と比べて免疫学的なパラメータに変化がみられている。ミシガン州の 45 例中 18 例で、T 細胞マイトジェンのフィトヘマグルチニン (PHA) 及びコンカナバリン (ConA) 刺激並びに B 細胞マイトジェンのポークウィードマイトジェン (PWM) 刺激に対する細胞分裂応答性がいずれも低下しており、T 及び B 細胞の機能低下が認められた。また、全員のリンパ球で、混合白血球培養系における T 細胞増殖抑制が認められた。T 細胞又は B 細胞の生存細胞数をヒツジ赤血球のロゼット形成能又は抗体及び補体で感作したヒツジ赤血球により計測した。T 及び B 細胞の機能低下がみられた 18 人では T 細胞数が有意に減少しており、細胞膜表面マーカーを持たないヌル細胞 (null cell) が顕著に増加していた。同一対象者に対して 5 年後に再調査した結果、T 細胞の比率及び絶対数の減少並びにヌル細胞の増加、一部に T 細胞の機能低下がみられ、持続的な免疫抑制作用が確認された (IPCS, 1994)。しかし、PBB の高濃度暴露群 41 人 (平均血清濃度: 787 µg/L) と低濃度暴露群 57 人 (同 3 µg/L) に対して T 及び B 細胞の数と 3 種のマイトジェン刺激に対する細胞分裂応答性をみた別の報告では、前述の報告と異なり、T 及び B 細胞数の比率及びマイトジェン刺激に対する応答性はいずれの暴露濃度でも対照群と差はなく、血清 PBB 濃度とリンパ球の数及び機能との間に相関のないことが示されている (IPCS, 1994)。

ミシガン州酪農地域の成人 336 人と比較対照の集団を対象にした研究で、ミシガン州酪農地域群には高 IgG 血症、連鎖球菌に対する感受性反応の亢進、T 及び B 細胞の数及びリンパ球比率の低下とヌル細胞比率の上昇が認められた。末梢血リンパ球の IgG 産生及び機能に関する *in vitro* 実験で、低濃度 ( $10^5$  細胞当たり 0.001 µg) の PBB 添加でポークウィードマイトジェン刺激に対する細胞分裂応答性低下が起こり、高濃度では IgG の産生及び遊離を促進した。IgG の産生促進はミシガン州で PBB 暴露を受けた畜産農民の血液から採取したリンパ球の培養実験でも証明されているが、この作用は PBB の毒性によるリンパ球の非特異的活性化であるとされている (IPCS, 1994)。

職業暴露による報告でも、製造工場の労働者 10 人中、血漿中 PBB 濃度が高い 4 人にリンパ球の機能低下が示された (IPCS, 1994)。

## (発がん)

1935-1976年にPBBの製造工場に従事し、PBBを含む臭素系化合物の暴露を受けた可能性がある男性従業員3500人のコホート疫学研究がなされている。定量的なデータ不足のため、PBB暴露を受けた人を「日常的暴露」と「非日常的暴露」の2つのカテゴリに分類しており、前者に分類された91人には研究期間内の死亡例はなく、後者に分類された237人中に2例の死亡例が確認され、うち1例の死因は大腸癌であったと報告されている(IARC, 1986)。この報告以外に、PBBのヒトの発がん性に関する研究報告はない。

関連する報告として腫瘍マーカーを測定した報告がある。ミシガン州の農民611人及びウィスコンシン州の農民138人について、癌胎児性抗原(CEA)の抗体価を測定比較した研究で、高抗体価例の割合はミシガン州群で若干高かったが、統計的有意差はない。血清PBB濃度とCEA抗体価との間には相関が認められたが、CEA抗体価を上昇させる要因は別にあり、PBB暴露は付加的な影響を及ぼしたに過ぎないと著者は考察している(IPCS, 1994)。

なお、IARCはPBBの発がん性に関して、グループ2B(ヒトに対して発がん性がある可能性のある物質)に分類している(IARC, 1987)。

## 2) 内分泌系及び生殖系への影響

(1) レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果 (付表-3)

4,4'-ジブromoビフェニル(CAS:92-86-4)は、受容体結合試験ではヒトエストロゲン受容体(ER)に対して $10^{-4}$ Mまで結合性を示さない(CERI, 2001)。レポーター遺伝子アッセイではERを介するエストロゲン応答配列(ERE)依存的な転写活性化が $10^{-11}$ - $10^{-5}$ Mの範囲で認められていない(CERI, 2001)。

## (2) ほ乳動物の内分泌系及び生殖系に及ぼす影響 (付表-4)

## (甲状腺への影響)

雌雄のF344/Nラット(7-8週齢)にファイアマスターFF-1(FMFF-1)0、0.3、1.0、3.0、10 mg/kg/dayの用量で6ヵ月間経口投与した実験において、血清トリヨードチロニン(T3)及びチロキシン(T4)の用量依存的な低下がみられた。T4値は雄の0.3 mg/kg/day以上、及び雌の1 mg/kg/day以上では有意な低下を示し、T3値の低下の程度はT4よりやや少なく、統計的な有意差は雌の3及び10 mg/kg/day群にのみ認められている。原因は、T3、T4の排泄亢進によると考えられる(Gupta et al., 1983a)。

FMFF-1の0、1、3、6 mg/kg/dayを雄のSDラットに10日又は20日間、強制経口投与した実験においても、経時的かつ用量依存的な血漿T4値の低下が認められている。20日間投与では、血漿T4値の低下と共に甲状腺刺激ホルモン(TSH)値の上昇が認められ、6 mg/kg/dayではさらに甲状腺における $^{131}\text{I}$ の取込み及びヨウ素含量の増

加がみられている (Allen-Rowlands et al., 1981)。

ヘキサブロモビフェニル (HBB) の 0、1、5、10、50 ppm を雌 SD ラットに 7 ヶ月間混餌投与した実験で、甲状腺への直接作用による血清 T3 及び T4 値の低下がみられた (Sepkovic & Byrne, 1984; Byrne et al., 1987) が、0、50 ppm のオクタブロモビフェニル (OBB) の混餌投与では血清 T3 の低下はみられていない (Sepkovic & Byrne, 1984)。

雄の幼若 Wistar ラットに 3,3',4,4',5,5'-HBB を 0、20、40 mg/kg/day 単回腹腔内投与後 28 日間観察した実験で、血清 T4 値は用量に依存し低下したが、T3 値の変化はみられていない (Spear et al., 1990)。血中甲状腺ホルモン濃度の低下はブタでも報告されており、ファイアマスター BP-6 (FM BP-6) を 0、10、100、200 ppm 含有する飼料を妊娠後半期と授乳期 (4 週間) を通して摂餌した母ブタと生まれた仔ブタのいずれにおいても、200 ppm で血清 T3 及び T4 値の低下が認められたと報告されている (Werner & Sleight, 1981)。

#### (性腺系、副腎皮質への影響)

性ホルモン、副腎皮質ホルモンに対する影響としては以下のような報告がある。雌 Balb/c マウス (6 週齢) に FM BP-6 を 0、1、10、100 ppm の濃度で 24 日又は 30 日間混餌投与した実験で、100 ppm で血漿コルチコステロン値の軽度の上昇がみられている (Fraker, 1980)。

妊娠 8 日-生後 9 週齢までの間、FM BP-6 を 0、100 ppm の濃度で含む飼料を与えた雌 SD ラットでは、血漿黄体形成ホルモン (LH)、プロラクチン及びコルチコステロン値に影響はみられていない (Johnston et al., 1980)。

FM FF-1 の 0、1、3、6 mg/kg/day を 20 日間、雄 SD ラットに投与した実験で、血漿コルチコステロン及びテストステロン値に変化はないものの、6 mg/kg/day で血漿プロラクチン値の低下が認められている (Castracane et al., 1982)。

FM BP-6 を 5-7 ヶ月間、低用量 (1、5、10、50 ppm) で雌 SD ラットに混餌投与した実験で、血清コルチコステロン値の用量依存的な低下及びデヒドロエピアンドロステロン値の低下がみられている (Byrne et al., 1988)。

雌のアカゲザルに FM FF-1 を 0.3 ppm 含む飼料を 7 ヶ月間 (総投与量で約 10 mg/匹) 投与した結果、月経周期の延長と血清プロゲステロン値の低下が認められたと報告されている (Allen et al., 1978; Lambrecht et al., 1978)。

#### (生殖・発生への影響)

妊娠 Swiss/ICR マウスに PBB 混合物 (FM BP-6) を 0、50、100、1,000 ppm (0、8.8、17.5、175 mg/kg/day 相当) の飼料中濃度で妊娠 7-18 日に混餌投与し、分娩前日に帝王切開して胎子を観察した実験で、投与各群に胎仔体重の低値及び奇形 (100 ppm 以上で外脳症、1000 ppm で口蓋裂) が認められている (Corbett et al, 1975)。

妊娠 SD ラットに PBB 混合物 (FM BP-6) を 0、50、100、1,000 ppm (0、2.5、5、50 mg/kg/day 相当) の飼料中濃度で妊娠 7-20 日に混餌投与し、分娩前日に帝王切開して胎子を観察した実験で、100 ppm 以上の用量で胎子体重の低値がみられたものの、奇形の発生は認められていない (Corbett et al, 1975)。

妊娠 Wistar ラットに PBB 混合物 (FM BP-6) を 0、40、200、400、800 mg/kg/day の用量で妊娠 6-14 日のいずれかの日に単回経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開して胎子を観察した実験で、40 mg/kg/day では胎子体重、胎盤重量に影響はなく、奇形も認められていない。しかし、200 mg/kg/day 以上の用量群では着床過程にある妊娠 6 日に投与した場合、吸収胚の比率が非常に高く、400 mg/kg/day では生存胎子は存在しなかった。妊娠 7 日以降の着床後に本物質を投与した場合でも、200 mg/kg/day 以上では胚の死亡、吸収例が多く、胚致死作用は妊娠 7-12 日のいずれの日に投与した群でも観察された。400 mg/kg/day 以上を投与した母動物の胎子には、口蓋裂、横隔膜ヘルニア等の奇形が一腹当たり 1 例以上観察され、妊娠 11-13 日のいずれかの日に投与された場合に、奇形の発生が最も顕著であった (Beaudoin, 1977)。

SD ラットを用いた 3 世代繁殖試験において、PBB 混合物が次世代の成長及び肝機能に対して影響を及ぼすことが報告されている。妊娠ラットに PBB (FM BP-6) の 0、10、100 ppm を妊娠 8 日から分娩後 28 日まで混餌投与した。F<sub>1</sub> 仔は離乳後、基礎飼料を与えられ、生後 28 日以降は PBB 含有飼料に切り替えて 10-12 週間給餌された。F<sub>2</sub> 世代を得るため、性成熟した同腹仔の雌雄を交配させた。F<sub>1</sub> 世代への PBB の投与は成長、交配、妊娠期間を通して分娩後 28 日まで継続した。F<sub>2</sub> 世代も F<sub>1</sub> 世代と同様の繁殖サイクルで投与し、F<sub>3</sub> の成長期まで試験を継続した。この結果、F<sub>0</sub> 母動物の妊娠期間、同腹仔数には影響はみられていない。F<sub>1</sub> 仔への影響として、100 ppm 群では離乳時までの新生仔死亡率の増加がみられ、生時体重は対照群と同程度であったが、成長及び身体発達指標 (耳介開展、眼瞼開裂、腔開口等) の遅延が認められた。また、F<sub>1</sub> 世代では 10 ppm 以上で肝臓相対重量の増加、肝臓及び腎臓ミクロソームの代謝酵素 (アリールヒドロカーボンヒドロキシラーゼ、エポキシドヒドラーゼ) の誘導、肝臓ビタミン A 含量の低下がみられている。F<sub>2</sub> 世代の成長及び身体発育に影響はなく、臓器への影響も 10 ppm 群で肝臓ミクロソーム代謝酵素の誘導がみられたのみで、肝臓相対重量の増加等 F<sub>1</sub> 世代における 10 ppm 群の影響が 100 ppm 群で認められ、F<sub>1</sub> 世代に比し影響は軽減した。F<sub>3</sub> 世代では F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> 世代にみられたような影響は認められていない (McCormack et al., 1981)。

アカゲザルの雌 (7頭) に PBB 混合物 (FM FF-1) を 0.3 ppm、6 カ月間 (総投与量として約 10.5 mg/頭) 混餌投与した実験で、体重減少、血清エストラジオール値及びプロゲステロン値の低下、月経周期の延長 (前述) が認められた。6 カ月後に雄と交配させた結果、全例とも妊娠したが、うち 2 頭は流産した (Allen et al., 1978; Lambrecht et al., 1978)。なお、残りの 5 頭は出産し、新生仔は外見上に異常はないが、対照群に比し低



体重であった (Allen et al., 1979)。

オクタプロモビフェニル (OBB) の生殖・発生毒性に関して次の報告がある。妊娠 SD ラット (各群 23-27 匹) に OBB (組成は付表-2 に示した) を 0、100、1,000、10,000 ppm の飼料中濃度で妊娠 6-15 日に混餌投与し、妊娠 20 日目に帝王切開して胎子を観察した実験で、OBB 投与各群で母動物に体重増加の抑制がみられているが、胎子毒性、奇形の発生は認められていない (Waritz et al., 1977)。

### 3) 一般毒性に関する情報

#### (1) 急性毒性 (表-1)

PBB 混合物 (成分の詳細不明) 又は FM BP-6、オクタプロモビフェニル (OBB)、ノナプロモビフェニル (NBB)、デカプロモビフェニル (DBB) のマウス、ラット及びウサギにおける各経路での LD<sub>50</sub>、LC<sub>50</sub> 値を表-1 に記載する (IPCS, 1994; Di Carlo et al., 1978; Aftosmis et al., 1972; Momma, 1986; Millischer et al., 1979)。

表-1 急性毒性試験結果

	マウス	ラット	ウサギ
経口LD <sub>50</sub>	> 15,000 mg/kg (NBB)	21,500 mg/kg (FM*) 2,000 mg/kg (OBB*) > 20,000 mg/kg (DBB*)	-
吸入LC <sub>50</sub>	-	-	-
経皮LD <sub>50</sub>	-	> 5,000 mg/kg (DBB*)	> 5,000 mg/kg (FM BP-6) > 10,000 mg /kg (OBB) > 8,000 mg/kg (DBB)

\* 付表-1,2 参照

#### (2) 反復投与毒性 (付表-5,6)

雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (8 週齢) に FM FF-1 (組成は付表-2 に示した) の 0、0.03、0.3、3、30 mg/kg/day を 30 日間に、22 回強制経口投与し、その後 90 日間経過観察した実験で、30 mg/kg/day で体重増加の抑制が雄に、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び赤血球数の減少が雌に、血小板数の減少が雌雄にそれぞれ認められている。また、同群には血清 -GTP 値の上昇が雌雄に、血糖値の低下傾向が雌にみられた。30 mg/kg/day では肝臓重量の増加及び肝細胞の腫大、巣状壊死、脂質沈着が雌雄に、胸腺重量の減少が雄に観察されている (Gupta et al., 1981)。

雌雄の F344 ラット (8 週齢) に FM FF-1 (組成は B6C3F<sub>1</sub> マウスの実験と同一: 付表-2) の 0、0.03、0.3、3、30 mg/kg/day を 30 日間強制経口投与し、その後 90 日間観察した実験で、30 mg/kg/day で体重増加の抑制が雌雄に (雌でより顕著)、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数の減少が雄に、リンパ球数減少が雌に、血小板数の減少が雌雄にそれぞれ認められたが、いずれも投与終了後 1 ヶ月以内に回復した。血清 -グロブリン画分の増加及び血糖値の低下が雌雄にみられ、前者は投与停止後 90 日

まで影響が持続した。以上の所見のうち、一部は 3 mg/kg/day でもみられている。臓器への影響としては、3 及び 30 mg/kg/day の雌雄に肝臓相対重量の増加がみられ、組織学的には肝細胞の腫大、白血球、リンパ球の浸潤を伴った壊死、限局性の膿瘍、細胞質内に中性脂肪の沈着が認められた。電顕観察により肝細胞内にミトコンドリアの膨化、脂質滴の増加、粗面小胞体の増加、グリコーゲンの枯渇がみられた。肝臓障害は投与停止 1 ヶ月後には若干軽減したが、なお影響を持続していた。この他、全群に胸腺相対重量の減少が認められている。ラットとマウスにおける FM FF-1 の毒性は HBB より顕著であった (Gupta et al., 1981)。

雄のビーグル犬 (11-13 ヶ月齢 : 6 頭/群) に、PBB 混合物 (FM BP-6) を 0、0.0625、0.25、1.0 及び 4.0 mg/kg/day の用量で 61 日間経口投与した実験で、最高投与群では 1 頭が痙攣誘発 (50-52 日目) 後に視力を喪失したと思われる。他の 1 頭が 58 日目に死亡した。本死亡例の剖検で胃腸管出血が認められている。PBB 投与各群の数頭に末梢血中幼若リンパ球の増加がみられ、4 mg/kg/day 群では骨髓に造血の抑制、泡沫状大型網内皮系細胞の増加、リンパ節の T 細胞領域におけるリンパ球数の著減、脾臓に髄外造血の亢進及び白脾髄におけるリンパ球数の減少、膝窩リンパ節に形質細胞数の減少が認められている。1 mg/kg/day 群においても、骨髓、脾臓に同様の変化が軽度に見られた。この他、PBB 投与全群に胸腺の萎縮が認められている (Farber et al., 1978)。

雌雄のアカゲザルに PBB 混合物 (FM FF-1) を 0、0.3、1.5 及び 25 ppm の飼料中濃度で混餌投与した。0.3 ppm 投与群 (雌) では、1 年間投与後、体重減少、血清エストラジオール及びプロゲステロンの低下、月経周期の延長、流産がみられた (2/7 例)。1.5 ppm 投与群 (雌) では、5 ヶ月間経過時に体重減少と眼窩周囲の浮腫がみられ、38 週経過時に血清コレステロール値の低下、肝臓の脂肪浸潤が認められている。25 ppm 投与群 (雄) では、10 週間投与までに体重減少、腹部膨満、下痢がみられ、25 週経過時に進行性胃腸炎及び潰瘍性大腸炎に似た潰瘍が認められている。(Allen et al., 1978; Lambrecht et al., 1978; Allen & Lambrecht, 1979)。

臭素数が 8 以上の PBB に関する反復投与毒性の結果を付表-6 に示した。

雄の SD ラット (11 週齢) に OBB (組成は付表-2 に示した) の 0、1、10、100、1,000 ppm を 28 日間混餌投与した実験では、100 ppm 以上の群に肝臓の相対重量の増加がみられ、病理組織学的には肝細胞の肥大、細胞質内好塩基性顆粒の細胞周辺の偏在、並びに肝臓グリコーゲンの枯渇が認められた。本試験では肝臓以外に影響は認められておらず、無影響量 (NOEL) は 10 ppm と推定されている (Waritz et al., 1977)。

雄の SD ラットに OBB (組成は付表-2 に示した) の 0、100、1,000、10,000 ppm (0、8、80、800 mg/kg/day 相当) を 30 日間混餌投与した実験で、全群に肝臓の腫大、小葉中心性の肝細胞肥大及び空胞化、腎臓細胞質の硝子様変性、甲状腺に過形成が認められた。これらに加えて、1,000 ppm 群には腎臓重量の増加が、10,000 ppm 群には赤血球

数及びヘマトクリット値の減少がそれぞれ認められている (Norris et al., 1975)。

雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス (5 週齢) にノナプロモビフェニル (NBB) の 0、100、300 ppm を 15 ヶ月間まで混餌投与した実験で、投与各群に体重の増加抑制及び摂餌量の減少がみられ、300 ppm の雄では 51 週目以降に死亡例が生じ、57 週目で全例が死亡した。15 ヶ月経過時に 100 ppm 群では、ヘマトクリット値の減少(雌雄)、白血球の減少及び血小板数の増加 (雄) 血清中グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) 活性の上昇及び中性脂肪 (TG) 値の低下(雌雄)、アルブミン/グロブリン (A/G) 比の低下(雄)、遊離脂肪酸 (NEFA) 値の低下 (雌) に加えて、肝臓重量の増加及び肝細胞の肥大 (雌雄) 等が認められている。300 ppm 群の雌でも同様の変化がみられた (Momma, 1986)。なお、NBB の短期反復投与毒性の報告はない。

雌雄の SD ラットにデカプロモビフェニル (DBB) の 0、100、500、2,000 ppm を 13 週間 (90 日) 混餌投与した実験において、100 及び 500 ppm の群に毒性変化はみられなかった。2,000 ppm 群で肝臓相対重量の増加と組織学的に肝細胞の肥大、空胞化及びグリコーゲン量の著減がみられている (Millischer et al., 1979)。このように、PBB の毒性は臭素数の増加とともに弱くなる。

### (3) 神経行動毒性

雌雄の F344/N ラット (5-6 週齢) に PBB 混合物 (FM FF-1) の 0、3、10 mg/kg/day を週 5 回 130 回 (26 週) 強制経口投与し、神経行動学的な影響について検討した実験で、主に 10 mg/kg/day 投与群に行動抑制と筋力低下 (自発運動の抑制 (雄より雌に顕著)、握力の低下 (雌より雄に顕著)、後肢伸展反射の減少 (雌雄同程度)、驚愕反応の減少 (雌より雄に顕著)) が認められたが、雄の電気刺激回避の学習能力に FF-1 投与による変化はなかった。FF-1 の 30 mg/kg/day を計 30 日間投与した群では、体重増加の抑制がみられ、行動抑制及び筋力の低下は顕著に認められている。このように、神経行動毒性の指標は、回避行動の学習という高次神経活動を除いて全て抑制されたが、これらの所見から、FM FF-1 の神経系への作用というよりは、骨格筋の機能低下をもたらす PBB の毒性発現に由来することが示唆されている (Tilson & Cabe, 1979)。一方、音と光刺激によるオペラント条件付け学習行動法を用いた雄の SD ラット (3 ヶ月齢以上) の学習能、弁別成績に及ぼす FM FF-1 の 20 日間投与 (投与量: 0、1.0、3.0、6.0 mg/kg/day) の影響を調べた実験で、6 mg/kg/day 以下の用量では学習能及び弁別成績に影響は認められていない。しかし、条件提示のない間に示す過剰の応答回数を調べると、1 mg/kg/day では応答回数の増加が、6 mg/kg/day では逆に応答回数の減少がみられた。脳組織に含まれる PBB 量が測定されたところ、投与量に依存した PBB 量が検出された。学習能力への効果が見られないのは、試験法の感受性が低い、または、神経系が十分に発達した試験動物を用いたために、PBB 混合物投与の効果が表れなかったのではないかと考えられている。一方、過剰応答の変化は、脳に蓄積した PBB 混

合物が脳神経に低用量では興奮的に、高用量では抑制的に作用しているかもしれないといった可能性が考察されている (Geller et al., 1979)。

PBB を投与された母ラットから生まれた仔の身体発育、神経行動学的な影響を検討した報告がある。妊娠 SD ラット (7-9 週齢) に PBB 混合物 (FM BP-6) の 0、0.2、2 mg/kg/day を妊娠 6 日から分娩後 24 日まで強制経口投与し、母動物の毒性症状並びに仔の身体発育及び神経行動への影響を検討した実験で、いずれの投与群でも母動物に対する毒性兆候は観察されず、仔の死亡率にも影響はない。哺育 0 日に雄新生仔では、2 mg/kg/day で体重の僅かな低値が、0.2 及び 2 mg/kg/day で頭臀長の短縮が認められ、生後 4 週まで 2 mg/kg/day 投与群の雌雄では、対照群に比し体重は低値で推移した。しかし、F<sub>1</sub> 新生仔の眼瞼開裂、精巣下降及び膈開口の日齢に影響はみられていない。一方、新生仔の行動学的な検査で、雌雄の 2 mg/kg/day 投与群では体と頭部を起こした前進運動を獲得するに至る日数及び生後 60 日目に測定された、暗所に設置したケージから卓上に出る (cage emergence behavior) までにかかる時間の遅延並びに生後 12-24 日に行ったオープンフィールド検査で行動抑制が認められている。すなわち、PBB を投与した母動物から生まれた仔で成長遅延及び神経行動毒性がみられたと報告されている (Henck et al., 1994; IPCS, 1994)。

#### 4) 変異原性・遺伝毒性及び発がん性に関する情報

##### (1) 変異原性・遺伝毒性(表-2,3)

PBB の変異原性に関して、臭素数 4 以下と 5 以上に分けてそれぞれ表-2 及び表-3 に示した。臭素数 5 以下の PBB に関する報告は少ない。4-プロモビフェニルがネズミチフス菌 TA1538 株のラット肝臓ミクロソームによる代謝活性化系で陽性を示したとの報告もある (Kohli et al., 1978) が、後に行われた試験では陰性であった (Haworth et al., 1983)。

臭素数 5 以上の PBB の変異原性に関しては、FM FF-1、FM BP-6、HBB で *in vitro* 試験として、細菌を用いた復帰突然変異 (Tennant et al., 1966; Haworth et al., 1983)、哺乳類細胞を用いた突然変異 (Kavanagh et al., 1985; Williams et al., 1984)、DNA 修復合成 (Williams et al., 1984)、DNA 付加体形成 (Dannan et al., 1978) の各試験が、また、*in vivo* 試験として小核 (Shelby et al., 1993) 及び染色体異常 (Wertz & Fisco, 1978; Ficsor & Wertz, 1976; Garthoff et al., 1977) 及び伴性劣性致死 (Foureman et al., 1994) の各試験が行われており、総じて PBB の変異原性は陰性であると判断される。

表-2 変異原性・遺伝毒性試験結果  
臭素数 4 以下の PBB

試験法	試験条件	結果*	文献	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、S9(+/-)、2-プロモビフェニル (濃度記載なし)	-	Haworth et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、S9(+/-)、3-プロモビフェニル (濃度記載なし)	-	Haworth et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、S9(+/-)、4-プロモビフェニル (濃度記載なし)	-	Haworth et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA1538、S9(-/+), 4-プロモビフェニル, 0、50、100、150µg/plate (S9+の系で陽性)	+	Kohli et al., 1978
	突然変異試験	チャイニーズハムスター-V79 細胞 (HGPRT locus), S15(+/-) 3,3',4,4'-テトラプロモビフェニル 0、1、2.5、10µg/mL	-	Kavanagh et al., 1985

\* - : 陰性, +: 陽性.

表-3 変異原性・遺伝毒性試験結果  
臭素数 5 以上の PBB(FM FF-1, FM BP-6 を含む)

試験法	試験条件	結果**	文献	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、S9(+/-)、FM FF-1 (濃度記載なし)	-	Tennant et al, 1986
		ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、S9(+/-)、HBB* (濃度記載なし)	-	Haworth et al, 1983
	突然変異試験	チャイニーズハムスター-V79 細胞 (HGPRT 及び Na-K ATPase loci), S15(+/-) FM BP-6* 0、1、10、40µg/ml	-	Kavanagh et al., 1985
		ラット肝臓上皮細胞 (HGPRT locus), ヒト線維芽細胞 D-550・ラット肝細胞共培養系 (HGPRT locus), FM FF-1* 0、10、100、1000 µM	-	Williams et al., 1984
		チャイニーズハムスター-V79 細胞及び WB ラット肝細胞 (HGPRT locus), 2,2',4,4',5,5'-HBB* 0、20、40、50µg/ml	-	Kavanagh et al., 1985
		チャイニーズハムスター-V79 細胞及び WB ラット肝細胞 (HGPRT locus), 3,3',4,4',5,5'-HBB* 0、7、10、12 µg/ml	-	Kavanagh et al., 1985
	DNA 修復合成試験	マウス、ラット及びハムスターの初代培養肝細胞、FM FF-1* 0、10、100、1000 µM	-	Williams et al., 1984
	DNA 付加体試験	2,2',4,4',5,5'-HBB* と 2,2',3,4,4',5,5'-ヘプタプロモビフェニルとの <sup>14</sup> C-標識混合物 ( <sup>14</sup> C-PBB) のサケ DNA への共有結合、ラット肝ミクロソーム添加、50 µg <sup>14</sup> C-PBB/20 mg DNA	-	Dannan et al., 1978

試験法		試験条件	結果**	文献
<i>in vivo</i>	小核試験	雄 B6C3F <sub>1</sub> マウス、PBB(詳細不明)0、500、1,000、2,000 mg/kg/day を3日間連日腹腔内投与、48時間後の骨髓中の赤血球	-	Shelby et al, 1993
	染色体異常試験	雄 Swiss マウス(35±2g)、FM(詳細不明)0、50、500mg/kg 単回経口投与、コルヒチン処理5時間後の12、24、48時間目に骨髓細胞を調製	-	Wertz and Ficsor, 1978
		妊娠ラット、PBB(詳細不明)0、100 mg/kg/day を妊娠6日目から隔日6回強制経口投与、19日目にコルヒチン処理5時間後、骨髓細胞を調製	- ***	Ficsor and Wertz, 1976
		ラット(250g)、FM BP-6* 0、5、50、500 ppm を5週間混餌投与、骨髓及び精原細胞	-	Garthoff et al., 1977
	伴性劣性致死試験	キイロショウジョウバエ、PBB は臭素数5-7の混合物、1,000 ppm 混餌	-	Foureman et al., 1994

\* 付表-1,2 参照    \*\* - : 陰性

\*\*\* : 骨髓の細胞分裂の停止がみられたが、染色体異常は明らかではなかった。

## (2) 発がん性(表-4)

PBB 混合物のげっ歯類における発がん性の検討に関しては、NTP が行った発がん性試験の報告がある。雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス(7-8 週齢)に PBB 混合物(FM BP-6 に 2.0% 三ケイ酸カルシウムを含む)0、0.1、0.3、1.0、3.0、10.0 mg/kg/day、6 カ月間経口投与(5 回/週)した後、24 カ月飼育した実験で、10.0 mg/kg PBB 投与群では肝細胞癌の発生率が雄で 95%、雌で 88%であり、対照群の雄 48%、雌 0%に比して明らかに増加している(NTP, 1983; Gupta et al, 1983b)。

雌雄の F344 ラット(7-8 週齢)に PBB 混合物(同上)0、0.1、0.3、1.0、3.0、10.0 mg/kg/day、6 カ月間経口投与(5 回/週)した後、23 カ月飼育した実験で、10.0 mg/kg PBB 投与群では、肝細胞癌、胆管癌が雌雄ともに、及び肝臓の腫瘍性結節が雌に顕著に認められ、いずれの発生率も対照群と比べて統計的に有意に増加している(NTP, 1983; Gupta et al, 1983b)。

雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウス(5 週齢)にノナプロモビフェニル(NBB)を主成分とする PBB 混合物を 0、100、300 ppm で 18 カ月間混餌投与した試験で、肝細胞癌の発生率が対照群では、雄で 14%、雌で 0%に対し、100 ppm 群では、77.6%(雄)及び 17.4%(雌)、300 ppm 群では 28.3%(雄)及び 75.5%(雌)であり、投与群で有意な増加がみられている。また、100 ppm 以上の群では、肝臓の腫瘍性結節の有意な発生率の増加が雌雄に、肝芽腫が雄にそれぞれ認められた。一方、雌の 300 ppm 群では大半の動物に甲状腺肥大がみられており、組織学的には濾胞の肥大及び乳頭状過形成を呈していた(Momma, 1986)。

胎仔期から継続して本物質 0、3、10、30 ppm に 8 週間と更に 2 年間暴露された F<sub>1</sub> げっ歯類動物を、8 週齢から 2 年間暴露された動物と比べて、腫瘍発生率が増加するか否かの検討が行われた。雌雄の B6C3F<sub>1</sub> マウスの実験では、8 週齢から投与を開始した群で肝臓腫瘍（肝細胞癌又は腺腫）の発生率が 10 ppm 以上の投与で雌雄ともに 84-98% に達しており、胎仔期からの暴露による腫瘍増強作用の有無は評価できなかった。一方、雌雄の F344/N ラットの实验では、胎仔期、新生仔期は母動物に 0、1、3、10 ppm を、離乳後は 3、10、30 ppm を混餌投与されることで、胎児期から継続暴露を受けた雌の群は、8 週齢から投与を開始した雌の群と比べて肝臓腫瘍（肝細胞癌又は腺腫）の発生率が 10 ppm 以上の投与で有意に増加しており、胎児期からの暴露により発がんが増強されることが示されている。一方、雄では、胎児期からの暴露により発がんが増強されていない（Chhabra et al., 1993）。

臭素数 6-10 の PBB に関して、IARC で 2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質）、NTP で b（合理的にヒトに発がん性があることが予想される物質）に分類されている（IARC, 1987; NTP, 2000）。

表-4 国際機関等での発がん性評価

機 関	分 類	分 類 基 準	出 典
EPA	グループ D*	ヒト発がん性に関して分類できない物質。	IRIS, 2002
EU	-	発がん性について評価されていない。	ECB, 2000
NTP(1983)	R**	合理的にヒト発がん性があることが予想される物質。	NTP, 2000
IARC(1987)	グループ 2B**	ヒトに対して発がん性がある可能性がある。	IARC, 2001
ACGIH	-	発がん性について評価されていない。	ACGIH, 2001
日本産業衛生学会	-	発がん性について評価されていない。	日本産業衛生学会, 2001

\*：ヘキサプロモビフェニルエーテルとして

\*\*：ポリ臭化ビフェニル（ファイアマスター BP-6 及び FF-1、臭素数 6,8,10 の PBB）として

### 5) 免疫系への影響（付表-7）

ヒト免疫系への PBB の影響については、1)ヒトへの影響の頁に詳述した。実験動物における免疫系組織への影響に関しては、3)-(2)の反復投与毒性の頁に記述した。胸腺の萎縮性変化がマウス、ラット及びイヌに、また、脾臓（白脾髄）、骨髓、リンパ節におけるリンパ球数の減少がイヌに認められ、同時に末梢血のリンパ球数の減少も認められている。この章では、これら以外の免疫毒性に関して記述し、結果を付表-7 に示す。

PBB 混合物 (FM FF-1) を短期 (30 日間) ないし長期 (6 ヶ月間) に亘り 30 mg/kg を週 5 回胃内投与したマウスで、血清 IgG と IgM 値の低値がみられている (Luster et al., 1978; Loose et al., 1981)。マウスに FM を 30 日間投与した実験 (Luster et al., 1978; Fraker,

1980; Loose et al., 1981) 及びラットに 6 ヶ月間投与した実験 (Luster et al., 1980) で、ヒツジ赤血球又はウシの  $\gamma$ -グロブリンに対する抗体反応の抑制が認められた。リステリア菌に感染させたマウスの死亡率は、FM FF-1 の長期投与によっても影響を受けないが、死亡に至るまでの時間が短縮したことから、リステリア感染に対する感受性の増加が示唆された (Luster et al., 1980)。マウスに 5 及び 167 ppm で 3-6 週間混餌投与した後、げっ歯類マラリア原虫の *Plasmodium berghei* に感染させたが、感染抵抗性と平均生存時間に影響はみられない (Mudzinski et al., 1979; Loose et al., 1981)。一方、マウスに FM FF-1 を 3-6 週間投与した実験 (Mudzinski et al., 1979; Loose et al., 1981) 及び出生期暴露による実験 (Luster et al., 1980) ではエンドトキシン感受性の増加が認められた。しかし、マウスに 6 ヶ月間投与した実験では、エンドトキシン感受性の増加は認められなかった (Luster et al., 1980)。

臭素数が 4 の 3,3',4,4'-テトラプロモビフェニルでは、150  $\mu\text{mol/kg}$  をラットに単回腹腔内投与後 1-2 日にエンドトキシン感受性の増加が認められているが、20 日後では増加は認められていない (Shedlofsky et al., 1991)。

FM FF-1 はマウス、ラット (Luster et al., 1978; Luster et al., 1980) 及びブタ (Howard et al., 1980) において、マイトジェン (細胞分裂促進物質) 刺激に対する T 及び B 細胞の分裂増殖反応を抑制する。遅延型過敏反応 (DHR) は、ラットに PBB を 10mg/kg/day で 6 ヶ月間投与した実験で抑制されたが、マウスでは DHR 反応の変化はみられていない (Luster et al., 1980)。

## 6) 生体内運命

ヒトの暴露経路としては、化学工場の労働者では、通常、吸入及び皮膚接触が想定されるが、ミシガン州の一般住民の場合には、PBB の家畜用飼料への混入事故により、肉やミルク中の脂肪中に溶解した PBB を経口摂取した (IPCS, 1994)。

ヒト、ウシ、ブタ、イヌ、ミンク、モルモット、ラット、マウス、ウズラ、ニワトリ、魚類など数多くの動物種で PBB が消化管から吸収されることが知られている。しかし、ヒト及び実験動物において、経皮及び吸入経路での吸収に関する報告はない。PBB のヒトにおける吸収に関しての定量的な分析を行ったデータはない (IPCS, 1994)。

$^{14}\text{C}$  で標識した 2,2',4,4',5,5'-HBB を雄の SD ラット (200-250 g) に 1、2.5、7.5 mg/kg/day、4 日間強制経口投与した結果、放射能の 90% 以上が吸収された (Di Carlo et al., 1978; Matthews et al., 1977)。PBB 汚染に対する検疫を受けた畜産農家の子供と大人の血中 BP-6 濃度は 2  $\mu\text{g/ml}$  であったが、3g のカプセルを単回経口投与したウシでは、27-47  $\mu\text{g/mL}$  と血中濃度ははるかに高い (Di Carlo et al., 1978)。OBB の吸収は HBB に比べると低い。 $^{14}\text{C}$ -OBB を雌雄の SD ラットに 1.0 mg OBB/kg の用量で単回経口投与した実験で、投与後 24 時間以内に投与放射能総量の 62% が糞中に排泄されたことから、雌雄ともに OBB の経口吸収性は低いとされている (Norris et al., 1975)。



NBB 及び DBB の吸収に関する情報はない。

$^{14}\text{C}$ -2,2',4,4',5,5'-HBB を雄の SD ラットに静注後 6 週間にわたり皮膚、筋肉、脂肪組織及び肝臓中の放射能分布が検討されている。投与 1 日後に、筋肉及び肝臓中には各々、投与放射能総量の 40% 及び 10% が検出されたが、7 日後には各々 5% 及び 2% と減少した。この減少した放射能の大半が脂肪組織に再分布し、脂肪組織から回収された放射能は投与 1 日及び 7 日後に各々 25% 及び 60% で、1 週間の間に増加した。その後、5 週間に亘り筋肉及び肝臓中放射能は徐々に減衰し、逆に、脂肪組織中放射能はその間継続的に増加している。皮膚の放射能分布は 6 週間を通して 15-20% の範囲内で一定していた (Matthews et al., 1977)。

$^{14}\text{C}$ -2,2',4,4',5,5'-HBB を雄の SD ラットに経口投与した後に臓器への分布を調べた実験でも、本物質の臓器への初期分布とその後脂肪組織への再分布が認められ、経口投与でも同様の現象の起こることが確認された (Matthews et al., 1977)。 $^{14}\text{C}$ -OBB の単回経口投与 16 日後に脂肪組織、副腎、心臓及び皮膚の放射能残存率 (投与放射能の 0.14-0.25%) は、肝臓、膵臓、脾臓の放射能残存率 (投与放射能の 0.01-0.06%) に比べて多い (Norris et al., 1975)。非放射性 OBB を雄の SD ラットに 6 ヶ月混餌投与 (0.1 mg/kg/day) し、脂肪組織及び肝臓中の臭素濃度を測定すると、いずれの組織でも臭素濃度はプラトーに達することなく 6 ヶ月間増加したが、腎臓、骨格筋、精巣中には検出されないことが示されている (Di Carlo et al., 1978; Norris et al., 1975)。

ホルスタイン乳牛の研究で、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中の PBB 濃度は用量依存的に増加し、特に 10-100 mg/kg/day の用量でこれらの組織への明白な蓄積が認められた。また、泌乳牛で PBB が骨髄に用量依存的に分布すること、PBB がウシ及びヤギの副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、乳腺、筋肉、脾臓及び甲状腺から、更にこの他、ウシの胆汁、肺、リンパ節、卵巣、胃壁、脊髄、髄液、胸腺、舌及び子宮からと、ほぼ全組織から検出されたことが報告されている (Di Carlo et al., 1978; IPCS, 1994)。

PBB のヒトでの分布に関する研究は、ファイアマスターによる直接ないし間接的な暴露例に限定される。ミシガン州で高濃度に暴露された人の死亡例 15 例による研究から、PBB (2,2',4,4',5,5'-HBB 濃度として測定) は人の体のほぼ全器官に分布し、とりわけ脂肪及び脂肪の豊富な組織で高濃度に検出されており、腎周囲脂肪で平均 475 ng/g の値であった。副腎、アテローム性大動脈、胸腺の HBB 濃度は腎周囲脂肪の約半分であり、他の組織中 HBB 濃度はその 1/10 以下であったと報告されている (IPCS, 1994)。生存例における分布の研究の大半は、血清、皮下脂肪、母乳を対象試料としている。皮下脂肪中 HBB 濃度が血中濃度の何倍になるかという倍率は、異なる対象集団の間で異なり、授乳中の女性と妊婦で最も低い値が示されている。ミシガン州の一般人の平均倍率 (皮下脂肪 / 血清) が 340 倍であったのに対して、妊婦で 140-180 倍、授乳中の女性で 100 倍であった (IPCS, 1994)。一方、授乳中の女性における血清 HBB に対する乳汁中 HBB 倍率は約 100 倍であり、母乳脂肪中 HBB と母親の体脂肪中

HBB の比率は 0.7-0.9 : 1 であった。胎盤組織、臍帯及び胎児血清中 HBB 濃度は母親の血清 HBB 濃度の 1/6-1/10 であったと報告されている (IPCS, 1994)。

PBB を血液に添加した *in vitro* 実験の結果、PBB は血漿、赤血球、白血球に分布し、その分布比は 89 : 9 : 2 未満となった。しかし、細胞 1 個当りの PBB 量で比較すると、白血球には赤血球の 100 倍多い PBB が含まれる計算になる。暴露を受けたヒトの血液中で、タンパク 1mg 当りの PBB 量で表すと、赤血球よりもリンパ球でより高濃度となる。このように比較的白血球に多く分布することと、被暴露者に免疫系の機能低下のみられることとの関連性が示唆されている。血清中における PBB の存在形式としては、約 20% がタンパクと結合せず、遊離状態で、約 80% がアポリポタンパク B 及び A と 3 : 1 の割合で結合している (IPCS, 1994)。

PBB の代謝について *in vitro* と *in vivo* 実験の結果が報告されている。フェノバルビタール (PB) または PBB で誘導された SD ラットの肝臓ミクロソームを用いて行った *in vitro* 実験で、ファイアマスターに含まれる 12 の PBB 成分のうち、2,4,5,2',5'-ペンタブロモビフェニルと 2,3,6,2',4',5'-HBB の 2 成分だけが代謝される。非処理のミクロソーム及び 3-メチルコランスレン (3-MC) で誘導したミクロソームを添加しても代謝されない (Dannan et al., 1978; IPCS, 1994)。

ファイアマスター以外の PBB 構成成分の代謝に関して、以下のような構造活性相関が想定されている。少なくとも一方のベンゼン環上でビフェニルの架橋に隣接したメタ位とパラ位の炭素に臭素が付いていない PBB の構成成分はフェノバルビタール (PB) 誘導型のミクロソームにより代謝される。臭素数が 4 以下の PBB が 3-MC 誘導型のミクロソームにより代謝を受けるには、少なくとも一方のベンゼン環上でオルト位とメタ位に臭素が入らないことが必要である。しかし、臭素数が 5 又は 6 の PBB ではこの条件を満足しても代謝されない。臭素数の少ない PBB の主な代謝産物として、モノ又はジヒドロキシ体が同定されている (IPCS, 1994)。

しかしながら、<sup>3</sup>H-2,2',4,4',5,5'-HBB (純度 98% 以上) に無処置又は PBB で誘導した肝ミクロソームを添加した *in vitro* 実験で、僅かであるが極性のある脂溶性代謝物が認められている。臭素数の少ない PBB の *in vitro* 条件下での代謝物はモノ又はジヒドロキシ体である。いくつかの PBB 構成物質はそれ自体及び他の PBB 構成物質の代謝を促進するが、ミクロソームの酵素を誘導する PBB 構成物質は必ずしも代謝されない (IPCS, 1994)。

臭素数が 4 以下の PBB をラット、ウサギ、ブタに投与した *in vivo* 実験で、尿中代謝物はモノ又はジヒドロキシ体である。臭素数が 6 の 2,2',4,4',5,5'-HBB をラットに投与した *in vivo* 実験で、尿、糞、胆汁中に明確な代謝物は同定されていない。ウシに 3g の FM BP-6 を単回経口投与したが、尿中及び乳汁中に水酸化体は検出されなかった。イヌに FM BP-6 を経口投与した後、糞中に 6-ヒドロキシ-2,2',4,4',5,5'-HBB が代謝物として同定されたが、イヌの肝臓中には HBB の水酸化体が検出されていないので、

この代謝は腸内細菌によるものとされている。それゆえ、イヌでは 2,2',4,4',5,5' 位に塩素が置換された PCB は代謝できるが、PBB は代謝できないと報告されている (IPCS, 1994)。

哺乳動物の体内からの PBB の排泄は HBB 及び DBB で検討されている。PBB の排泄は、胆汁及び腸を介して糞中にする糞中排泄が主であり、時間をかけて徐々に排泄される。PBB の尿中への排泄は、PBB が不溶性であるため殆どないが、臭素数の少ない PBB 及びその代謝物は尿中へ僅かであるが、排泄される (IPCS, 1994)。

<sup>14</sup>C-2,2',4,4',5,5'-HBB のラットにおける排泄は極めて遅い。単回静脈内投与後 6 週間で、投与した総放射能のわずか 6.6% が糞中に、0.1% 以下が尿中に排泄される。このデータを数学的に無限時間に外挿することにより、PBB の総投与量の 9.5% が糞中に排泄されると推定されている (Di Carlo et al., 1978)。OBB は HBB に比べてラットではもっと速く排泄される。<sup>14</sup>C-OBB の単回経口投与後、投与した総放射能の 65% が 1 日以内に、同様に 73% が 16 日以内に糞中に排泄される。24 時間以内の排泄量が多いのは吸収が不十分なためと考えられている (Di Carlo et al., 1978)。ブタでは、FM BP-6 を単回腹腔内投与しても、7 日以内には尿及び糞中にわずか 1% しか排泄されない。ウシは PBB を尿中より糞中に多く排泄し、投与した PBB の 50% 以上を 7 日以内に糞中に排泄する。また、投与した PBB の 24% を 95 日間に乳汁中に排泄する (Di Carlo et al., 1978)。

PBB の胆汁中への排泄がラット、アカゲザル及びウシで認められている。ラットでは、静脈内投与後 4 時間の間に投与した HBB 量の 0.68% が胆汁中に回収され、この量があまりに少ないので、ラットの場合には腸肝循環は重要な排泄経路ではないと示唆する報告がある。一方、ウシの場合には、血漿中の 2-3 倍の HBB 濃度が胆汁中に検出されている (IPCS, 1994)。

ヒトの胆汁及び糞中 PBB 濃度は暴露量に比してごく僅かであることがミシガン州の畜産農家及び化学工場労働者で HBB を測定した結果から推測されている。胆汁及び糞中の HBB 濃度は血清中の約 1/2-7/10 であり、脂肪組織の約 0.5% と推定されている (IPCS, 1994)。

PBB がヒトの母乳中に移行することはよく知られているが、尿や糞中への排泄に関するデータはない。また、脂質やハロゲン化炭化水素は皮脂腺から排泄されるので、PBB の皮膚からの排泄が考えられるが、皮膚からの排泄に関するデータはない (Di Carlo et al., 1978)。

## 2. 現時点での有害性評価

PBB に関する有害性情報は、臭素数が 6 以上の混合物に関するものが大半であり、代表的なものに、臭素数が 5-8 の PBB の混合物である FM BP-6、FM FF-1 がある。ヒトに関する情報は、米国における家畜用飼料への PBB 混入事故による消費者暴露からもたら

されている。

ヒトの内分泌系への影響として、DBB 又は DBB オキシド製造工場の従業員で、雇用期間の長さに関連した卵胞刺激ホルモン (FSH) 濃度の上昇、甲状腺機能の低下及び甲状腺の結節が認められている。一方、PBB 暴露を受けた一般人では、精子の数、運動性及び形態に異常はないと報告されている。また、ヒトの生殖、次世代への影響も研究されたが、PBB 暴露との関連は明らかにされていない。

動物実験では、主にラットに PBB 混合物 (ファイアマスター) を投与した実験で、甲状腺ホルモン (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>) の低下と、TSH の上昇が、一部の実験で甲状腺腫の発生が認められており、ヒトでの影響と符合する。また、雌のサルに FM を長期投与した実験で、総量約 10mg/匹の用量で、月経周期の延長、流産、血清プロゲステロン値の低下等が報告されている。

また、PBB 混合物 (主に FM) はマウス、ラットによる妊娠期暴露実験で、数 mg/kg/day の低用量から、胎仔毒性、新生仔奇形を発現することが知られている。ラットを用いた 3 世代繁殖試験で、PBB 混合物が次世代の成長及び肝機能に影響をもたらす。しかし、影響は世代を重ねるごとに軽減することが報告されている。なお、OBB では、妊娠ラットの実験で母動物に毒性発現する用量まで増量しても、胎仔毒性、奇形を誘発しないと報告されている。

なお、本物質の有害性に関連する情報は以下のとおりである。

PBB 暴露を受けたヒトでは T 細胞及び B 細胞の機能低下、リンパ球比率の変動、高 IgG 血症、連鎖球菌感受性の亢進等の所見が報告されている。また、皮膚への影響 (ハロゲン坐瘡) がみられている。

動物実験では、PBB の急性毒性は、臭素数 6-10 の PBB ではいずれも弱い。反復投与毒性では、マウス及びラットで、FM 投与により、肝臓への影響 (重量増加、肝細胞の肥大、巣状壊死、脂肪沈着等)、血液系への影響 (赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値、並びに血小板数の減少) に加え、胸腺重量の減少がみられている。イヌの実験では、骨髄における造血抑制、脾臓に髄外造血亢進、白脾髄及び種々のリンパ節におけるリンパ球著減がみられた。これらの変化は、げっ歯類、イヌいずれも、数 mg/kg/day の用量から発現することが示されている。なお、OBB、NBB でもラット又はマウスの実験で同様の変化が認められる。しかし、DBB は 13 週間混餌投与で、500ppm の濃度まで毒性変化を生じず、他の PBB に比して明らかに毒性が弱い。

ラットにおける神経行動学的な実験で、1-6 mg/kg/day の用量で、FM を 20 日間経口投与したが、ラットの学習能に影響はみられなかったが、条件提示に対する応答回数に、低用量 (1 mg/kg/day) で増加、高用量 (6 mg/kg/day) で減少傾向がみられたとの報告がある。また、FM の 0.2-2 mg/kg/day の低用量を妊娠ラットに投与した実験で、母動物に毒性兆候がみられないにもかかわらず、F<sub>1</sub> の成長遅延、行動検査で行動抑制が観察されたと報告されている。これらは、ヒトで記憶力、集中力の減退、抑うつ等、また、小児におけ

る知能低下、発育不全の懸念が高まったため、検討された動物実験であるが、広範な臨床研究の結果、ヒトの神経系、精神機能に対し、懸念された影響は客観的な検査では、大部分の例で異常がなく、統計学的に PBB 暴露との関係は立証できていない。

変異原性・遺伝毒性に関しては、PBB 混合物の FM では、*in vitro* 及び *in vivo* の実験で、陰性の結果がほとんどである。発がん性に関しては、PBB 混合物 (FM) でマウス及びラットに、NBB でマウスに肝臓腫瘍発生率の有意な増加が認められている。国際機関による発がん性評価では、臭素数 6-10 の PBB に対して、IARC が 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある物質) に、NTP が R (合理的にヒト発がん性があることが予想される物質) にそれぞれ分類している。

実験動物においても、免疫系に対する影響がみられ、末梢血、骨髄、脾臓等リンパ系諸臓器において、リンパ球数の減少、機能低下 (T 及び B 細胞のマイトジェン刺激応答性の低下、抗体産生の低下) を生じ、一部の実験で、細菌由来のエンドトキシン感受性の亢進、リステリア感染に対する死亡率増加 (感受性の亢進) 遅延型過敏反応の抑制等、総じて免疫抑制の所見が認められており、ヒトでの影響を裏付ける。

### 3. リスク評価等今後必要な対応

PBBの内分泌系への影響として、受容体結合等メカニズムに関連する知見はない。ヒトでの影響は不明確な部分も多いが、動物実験では、PBBが甲状腺、生殖器官に影響を及ぼし、次世代にも悪影響を及ぼすとの証拠が十分にある。また、肝臓、免疫系への影響の報告も豊富であり、臭素数6以上のPBBに関しては有害性の評価は既に十分になされていると言える。臭素数5のPBBに関しては十分な情報がなく、さらに臭素数4以下のPBBに関しては有害性に関する情報は現状ではほとんどない。

PBBについては、製造、輸入、使用の実態がないことから、緊急対応の必要性はないものと考えられる。なお、臭素数6以上のPBBは国内では化学物質審査規制法における新規化学物質であり、届出がない限り製造、輸入を行えない。また、臭素数5以下のPBBは既存化学物質であるが、現時点では製造、輸入、使用の実態はない。

## 参考文献

- ACGIH (2001) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Seventh Edition, Cincinnati, Ohio, 200.
- Aftosmis, J.G., Culik, R., Lee, K.P., Sherman, H., and Waritz, R.S. (1972) Toxicology of brominated biphenyls. I. Oral toxicity and embryotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 22, 316.
- Allen, J.R., Lambrecht, L.K., and Barsotti, D.A. (1978) Effects of polybrominated biphenyls in nonhuman primates. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 173, 1485-1489.
- Allen, J.R., Barsotti, D.A., Lambrecht, L.K., and Van Miller, J.P. (1979) Reproductive effects of halogenated aromatic hydrocarbons on nonhuman primates. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 320, 419-425.
- Allen, J.R., and Lambrecht, L. (1979) Responses of rhesus monkeys to polybrominated biphenyls. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 45, 295-296.
- Allen-Rowlands, C.F., Castracane, V.D., Hamilton, M.G., and Seifter J. (1981) Effect of polybrominated biphenyls (PBB) on the pituitary-thyroid axis of the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 166, 506-514.
- Beaudoin, A.R. (1977) Teratogenicity of polybrominated biphenyls in rats. *Environ. Res.*, 14, 81-86.
- Byrne, J.J., Carbone, J.P., and Hanson E.A. (1987) Hypothyroidism and abnormalities in the kinetics of thyroid hormone metabolism in rats treated chronically with polychlorinated biphenyl and polybrominated biphenyl. *Endocrinology*, 121, 520-527.
- Byrne, J.J., Carbone, J.P., and Pepe, M.G. (1988) Suppression of serum adrenal cortex hormones by chronic low-dose polychlorobiphenyl or polybromobiphenyl treatments. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 17, 47-53.
- Castracane, V.D., Allen-Rowlands, C.F., Hamilton, M.G., and Seifter, J. (1982) The effect of polybrominated biphenyl on testes, adrenal and pituitary function in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 169, 343-347.
- Chhabra, R.S., Bucher, J.R., Haseman, J.K., Elwell, M.R., Kurtz, P.J., and Carlton, B.D. (1993) Comparative carcinogenicity of polybrominated biphenyls with or without perinatal exposure in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 21, 451-460.
- Corbett, T.H., Beaudoin, A.R., Cornell, R.G., Anver, M.R., Schumacher, R., Endres, J., and Szwabowska, M. (1975) Toxicity of polybrominated biphenyls (Firemaster BP-6) in rodents. *Environ. Res.*, 10, 390-396.
- Dannan, G.A., Moore, R.W., and Aust, S.D. (1978) Studies on the microsomal metabolism and binding of polybrominated biphenyls (PBBs). *Environ. Health Perspect.*, 23, 51-61.
- Di Carlo, F.J., Seifter, J., and Decarlo, V.J. (1978) Assessment of the hazards of polybrominated biphenyls. *Environ. Health*, 23, 351-365.
- ECB (2000) Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and

- administrative provisions relating to the classification, packaging and labeling of dangerous substances : ANNEX I (<http://ecb.jrc.it/>).
- Farber, T., Kasza, L., Giovetti, A., Carter, C., Earl, F., and Balazs, T.(1978) Effect of polybrominated biphenyls (Firemaster BP-6) on the immunologic systems of the beagle dog. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 45, 343.
- Ficsor, G., and Wertz, G.F. (1976) Polybrominated biphenyl non teratogenic, c-mitosis synergist in rat. *Mutat. Res.*, 38 (Abstr. 29), 388.
- Foureman, P., Mason, J.M., Valencia, R., and Zimmering, S. (1994) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mol. Mutagen.*, 23, 208-227.
- Fraker, P.J. (1980) The antibody-mediated and delayed type hypersensitivity response of mice exposed to polybrominated biphenyls. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 53, 1-7.
- Garthoff, L.H., Friedman, L., Farber, T.M., Locke, K.K., Sobotka, T.J., Green, S., Hurley, N.E., Peters, E.L., Story, G.E., Moreland, F.M., Graham, C.H., Keys, J.E., Taylor, M.J., Scalera, J.V., Rothlein, J.E., Marks, E.M., Cerra, F.E., Rodi, S.B., and Sporn, E.M. (1977) Biochemical and cytogenetic effects in rats caused by short-term ingestion of Aroclor 1254 or Firemaster BP6. *J. Toxicol. Environ. Health*, 3, 769-796.
- Geller, I., Hartman, R.J., Garcia, C., and Seifter, J. (1979) Effects of polybrominated biphenyl on a discrimination task in rats. *Neurobehav. Toxicol.*, 1, 263-267.
- Gupta, B.N., McConnell, E.E., Harris, M.W., and Moore, J.A. (1981) Polybrominated biphenyl toxicosis in the rat and mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 57, 99-118.
- Gupta, B.N., McConnell, E.E., Goldstein, J.A., Harris, M.W., and Moore, J.A. (1983a) Effects of a polybrominated biphenyl mixture in the rat and mouse. I. Six-month exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 68, 1-18.
- Gupta, B.N., McConnell, E.E., Moore, J.A., and Haseman, J.K. (1983b) Effects of a polybrominated biphenyl mixture in the rat and mouse. II. Lifetime study. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 68, 19-35.
- Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W., and Zeiger, E. (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen. Suppl.*, 1, 3-38.
- Henck, J.W., Mattsson, J.L., Rezabek, D.H., Carlson, C.L., and Rech, R.H. (1994) Developmental neurotoxicity of polybrominated biphenyls. *Neurotoxicol. Teratol.* 16, 391-399.
- Howard, S.K., Werner, P.R., and Sleight, S.D. (1980) Polybrominated biphenyl toxicosis in swine: effects on some aspects of the immune system in lactating sows and their offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 55, 146-153.
- HSDB (2001) Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>).
- IARC (1986) IARC Monographs, 41, 261-292.
- IARC (1987) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Suppl.*, 7, 321.

- IARC (2001) IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. ホームページ上 (<http://www.iarc.fr>) の最新リスト
- IPCS (1994) International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria (EHC) 152, Polybrominated Biphenyl.
- IRIS (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine, (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>).
- Johnston, C.A., Demarest, K.T., McCormack, K.M., Hook, J.B., and Moore, K. E. (1980) Endocrinological, neurochemical, and anabolic effects of polybrominated biphenyls in male and female rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 56, 240-247.
- Kavanagh, T.J., Rubinstein, C., Liu, P.L., Chang, C.C., Trosko, J.E., and Sleight, S.D. (1985) Failure to induce mutations in Chinese hamster V79 cells and WB rat liver cells by the polybrominated biphenyls, Firemaster BP-6, 2,2',4,4',5,5'-hexabromobiphenyl, 3,3',4,4',5,5'-hexabromobiphenyl, and 3,3',4,4'-tetrabromobiphenyl. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 79, 91-98.
- Kohli, J., Wyndham, C., Smylie, M., and Safe, S. (1978) Metabolism of bromobiphenyls. *Biochem. Pharmacol.*, 27, 1245-1249 .
- Lambrecht, L.K., Barsotti, D.A., and Allen, J.R. (1978) Responses of nonhuman primates to a polybrominated biphenyl mixture. *Environ. Health Perspect.*, 23, 139-145.
- Loose, L.D., Mudzinski, S.P., and Silkworth, J.B. (1981) Influence of dietary polybrominated biphenyl on antibody and host defense responses in mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 59, 25-39.
- Luster, M.I., Faith, R.E., and Moore, J.A. (1978) Effects of polybrominated biphenyls (PBB) on immune response in rodents. *Environ. Health Perspect.*, 23, 227-232.
- Luster, M.I., Boorman, G.A., Harris, M.W., and Moore, J.A. (1980) Laboratory studies on polybrominated biphenyl-induced immune alterations following low-level chronic or pre/postnatal exposure. *Int. J. Immunopharmacol.*, 2, 69-80.
- Matthews, H.B., Kato, S., Morales, N.M., and Tuey, D.B. (1977) Distribution and excretion of 2,4,5,2',4',5'-hexabromobiphenyl, the major component of FireMaster BP-6. *J. Toxicol. Environ. Health*, 3, 599-605.
- McCormack, K.M., Lepper, L.F., Wilson, D.M., and Hook, J.B. (1981) Biochemical and physiological sequelae to perinatal exposure to polybrominated biphenyls: a multigeneration study in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 59, 300-313.
- Millischer, R., Girault, F., Heywood, R., Clarke, G., Hossack, D., and Clair, M. (1979) Decabromobiphenyle: étude toxicologique. *Toxicol. Eur. Res.*, 2, 155-161.
- Momma, J. (1986) Studies on the carcinogenicity and chronic toxicity of nonabromobiphenyl (NBB) in mice in comparison with those of polychlorinated biphenyl (PCB). *J. Jpn. Pharmacol. Ther.*, 14, 11-33 (in Japanese).



- Mudzinski, S., Silkworth, J.B., Wilson, N.M., and Loose, L.D. (1979) Influence of polybrominated biphenyl on immunological and host defense parameters. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 49, A87.
- Norris, J.M., Kociba, R.J., Schwetz, B.A., Rose, J.Q., Humiston, C.G., Jewett, G.L., Gehring, P.J., and Mailhes, J.B. (1975) Toxicology of octabromobiphenyl and decabromodiphenyl oxide. *Environ. Health Perspect.*, 11, 153-161.
- NTP (1983) NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of a polybrominated biphenyl mixture (Firemaster FF-1) (Cas No. 6774-32-7) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (gavage studies), NTP-81-32, NIH Publ. No. 83-1800, National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC, June 1983.
- NTP (2000) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, 9th Report on Carcinogens.
- Sepkovic, D.W., and Byrne, J.J. (1984) Kinetic parameters of L-[<sup>125</sup>I] triiodothyronine degradation in rats pretreated with polyhalogenated biphenyls. *Food Chem. Toxicol.*, 22, 743-747.
- Shedlofsky, S.I., Hoglen, N.C., Rodman, L.E., Honchel, R., Robinson, F.R., Swim, A.T., McClain, C.J., and Robertson, L.W. (1991) 3,3',4,4'-Tetrabromobiphenyl sensitizes rats to the hepatotoxic effects of endotoxin by a mechanism that involves more than tumor necrosis factor. *Hepatology*, 14, 1201-1208.
- Shelby, M.D., Erexson, G.L., Hook, G.J., and Tice, R.R. (1993) Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: results with 49 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, 21, 160-179.
- Spear, P.A., Higuieret, P., and Garcin, H. (1990) Increased thyroxine turnover after 3,3',4,4',5,5'-hexabromobiphenyl injection and lack of effect on peripheral triiodothyronine production. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 68, 1079-1084.
- Tennant, R.W., Stasiewicz, S., and Spalding, J.W. (1986) Comparison of multiple parameters of rodent carcinogenicity and in vitro genetic toxicity. *Environ. Mutagen.*, 8, 205-227.
- Tilson, H.A., and Cabe, P.A. (1979) Studies on the neurobehavioral effects of polybrominated biphenyls in rats. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 320, 325-336.
- Waritz, R.S., Aftosmis, J.G., Culik, R., Dashiell, O.L., Faunce, M.M., Griffith, F.D., Hornberger, C.S., Lee, K.P., Sherman, H., and Tayfun, F.O. (1977) Toxicological evaluations of some brominated biphenyls. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 38, 307-320.
- Werner, P.R., and Sleight, S.D. (1981) Toxicosis in sows and their pigs caused by feeding rations containing polybrominated biphenyls to sows during pregnancy and lactation. *Am. J. Vet. Res.*, 42, 183-188.
- Wertz, G.F., and Ficsor, G. (1978) Cytogenetic and teratogenic test of polybrominated biphenyls in rodents. *Environ. Health Perspect.*, 23, 129-132.
- Williams, G.M., Tong, C., and Telang, S. (1984) Polybrominated biphenyls are nongenotoxic and

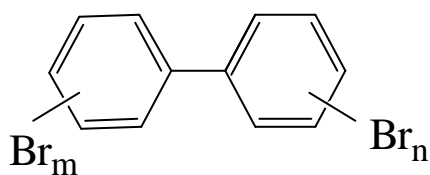
produce an epigenetic membrane effect in cultured liver cells. Environ. Res., 34, 310-320.

CERI (化学物質評価研究機構) (2001) 平成 12 年度経済産業省環境対応技術開発等委託調査  
研究、環境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書 .

日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度等の勧告, 産業衛生学雑誌, 43, 95-119.

付表-1 本評価で対象とした PBB 化合物

PBB の種類	本文書中で対象とした PBB	CAS	特記事項
PBB 混合物	FireMaster BP-6 (FM BP-6)	59536-65-1	臭素数 5-7 の PBB の混合物
PBB 混合物	FireMaster FF-1 (FM FF-1)	67774-32-7	FM BP-6 に 2% の Calcium poly- silicate を添加 (anti-caking)
Monobromobiphenyl (C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> Br)	2-bromobiphenyl 3-bromobiphenyl 4-bromobiphenyl	2052-07-7 2113-57-7 92-66-0	異性体数:3
Dibromobiphenyl (C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> Br <sub>2</sub> )			異性体数:12
Tribromobiphenyl (C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> Br <sub>3</sub> )			異性体数:24
Tetrabromobiphenyl (C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> Br <sub>4</sub> )	3,3',4,4'-bromobiphenyl	77102-82-0	異性体数:42
Pentabromobiphenyl (C <sub>12</sub> H <sub>5</sub> Br <sub>5</sub> )	2,2',4,5,5'-pentabromobiphenyl	67888-96-4	異性体数:46
Hexabromobiphenyl (C <sub>12</sub> H <sub>4</sub> Br <sub>6</sub> )	2,2',4,4',5,5'-HBB 2,2',3,4',5',6'-HBB 3,3',4,4',5,5'-HBB	59080-40-9 69278-59-7 60044-26-0	異性体数:42
Heptabromobiphenyl (C <sub>12</sub> H <sub>3</sub> Br <sub>7</sub> )	2,2',3,4,4',5,5'-heptabromobiphenyl	67733-52-2	異性体数:24
Octabromobiphenyl (C <sub>12</sub> H <sub>2</sub> Br <sub>8</sub> )	OBB の Commercial は、 臭素数 8-9 の混合物	61288-13-9	異性体数:12
Nonabromobiphenyl (C <sub>12</sub> HBr <sub>9</sub> )	NBB の commercial は、 混合物 (詳細不明)	27753-52-2	異性体数:3
Decabromobiphenyl (C <sub>12</sub> Br <sub>10</sub> )	DBB : 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-DBB Commercial は NBB を含む	13654-09-6	異性体数:1



$m = 0,1,2,3,4,5; n = 0,1,2,3,4,5; m = n ? 0$

付表-2 試験に使用した PBB の組成 (文献中に記載のあるもの)

PBB の種類	組成	文献
FM BP-6	Hexabromobiphenyl, 62.6% (うち、2,2',4,4',5,5'-HBB: 56.0% Heptabromobiphenyl, 33.4% Pentabromobiphenyl, 4.0%)	Gupta et al., 1981
	Hexabromobiphenyl 含量が、>60% - 90%、 その他、Hepta-, Penta- biphenyl を含む	Di Carlo et al., 1978
FM FF-1	FM BP-6 に 2% calcium trisilicate を添加	Gupta et al., 1981
OBB (Octabromobiphenyl)	Octabromobiphenyl, 33.0% Nonabromobiphenyl, 60.0% Decabromobiphenyl, 6.0% Heptabromobiphenyl, 1.0%	Waritz et al., 1977
	Octabromobiphenyl, 45.2% Nonabromobiphenyl, 47.4% Decabromobiphenyl, 5.7% Heptabromobiphenyl, 1.8%	Norris et al., 1975
DBB(Decabromobiphenyl)	Decabromobiphenyl, 96.8% Nonabromobiphenyl, 2.9% Octabromobiphenyl, 0.3%	Di Carlo et al., 1978

付表-3 レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果

項目	試験方法及び条件	結果	結論	文献
ER に対する結合試験	方法：ヒト ER に対する結合試験 (組換えER リガンドドメイン)	4,4'-ジプロモビフェニル: IC50値: $>10^{-4}$ M (E2: $1.2 \times 10^{-9}$ M)	ER 結合性を示さない	CERI, 2001
組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞：ヒトER 発現遺伝子及びER 応答配列を導入したHeLa細胞 暴露濃度: $10^{-11}$ - $10^{-5}$ M	4,4'-ジプロモビフェニル: $10^{-11}$ - $10^{-5}$ M の範囲でアゴニスト活性陰性 (E2: PC50: $<10^{-11}$ M)	ER を介する転写活性化を示さない	CERI, 2001

ER: エストロゲン受容体; E2: 17 $\beta$ -エストラジオール; PC50: E2 による最大活性値の 50% に相当する濃度; IC50: E2 による 50% 阻害に相当する濃度

付表-4 ほ乳動物の内分泌系及び生殖系に関する試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (F344/N、雌雄、週齢/体重の記載なし)	強制経口	6ヵ月 (投与開始時期不明)	FM FF-1* 0、0.3、1.0、3.0、10 mg/kg/day	0.3 mg/kg/day以上の雄、1.0 mg/kg/day以上の雌：血清T4の用量依存的な低下 3 mg/kg/day以上の雌：血清T3の低下	Gupta et al., 1983a
ラット (SD、雄、300-400 g)	強制経口	10-20日 (投与開始時期不明)	FM FF-1* 0、1、3、6 mg/kg/day	1 mg/kg/day以上：血漿T4の低下、TSHの上昇(20日) 6 mg/kg/day：甲状腺における <sup>131</sup> I取込み及びヨウ素含量の増加	Allen-Rowlands et al., 1981
ラット (SD、雌、225 g)	混餌	7ヵ月 (投与開始時期不明)	HBB* (市販品) 0、1、5、10、50 ppm	血清T3、T4の低下(用量依存的) 5及び10 ppm：外因性TSHに対する血清T3及びT4の上昇反応低下(5-7ヵ月)	Sepkovic and Byrne, 1984 Byrne et al., 1987
ラット (SD、雌、225 g)	混餌	7ヵ月 (投与開始時期不明)	OBB* (市販品) 0、50 ppm	血清T3値に影響なし	Sepkovic and Byrne, 1984
ラット (Wistar、雄、幼若)	腹腔内投与	単回 28日まで採血(投与開始時期不明)	3,3',4,4',5,5'-HBB* 0、20、40 mg/kg	20及び40 mg/kg：血清T4の低下、血清T3は変化せず	Spear et al., 1990
ブタ (雌、200 kg)	混餌	妊娠期間後半及び授乳期間中	FM BP-6* 0、10、100、200 ppm	母ブタ：200 ppm で血清T3、T4の低下 仔ブタ(出産時)：200 ppm で血清T3、T4の低下 仔ブタ(生後4週時)：100 ppm 以上で血清T3、T4の低下	Werner & Sleight, 1981
マウス (Balb/c、雌、6週齢)	混餌	24-30日	FM BP-6* 0、100 ppm	血漿コルチコステロン値の軽度上昇	Fraker, 1980
ラット (SD、妊娠雌及びF <sub>1</sub> 、週齢/体重の記載なし)	混餌	妊娠8日-生後9週まで F <sub>1</sub> は4週齢で離乳し、混餌	FM BP-6* 0、100 ppm	100 ppm のF <sub>1</sub> 雌雄：血漿コルチコステロン、プロラクチン及びLH値には影響なし	Johnston et al., 1980
ラット (SD、雄、300-500 g)	強制経口	20回投与 5日/週 26日に屠殺	FM FF-1* 0、1、3、6 mg/kg/day	6 mg/kg/day：血漿プロラクチン値の低下、血漿コルチコステロン及びテストステロン値は変化せず 副腎、精巣重量は変化なし	Castracane et al., 1982
ラット (SD、雌、225-250 g)	混餌	5-7ヵ月	FM BP-6* 0、1、5、10、50 ppm	血清コルチコステロン値及びテストステロン値の低下(用量依存的) 副腎重量減少	Byrne et al., 1988
サル (アカゲザル、雌、6.0 kg)	混餌	7ヵ月間	FM FF-1* 0、0.3ppm (総投与量として約10.5 mg/頭)	月経周期の延長(4/7頭：対照群28日 vs 投与群31日)、血清プロゲステロン値の低下	Allen et al., 1978 Lambrech et al., 1978

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス (Swiss/ICR、 妊娠雌、週齢 /体重の記載 なし)	混餌	妊娠7-18日	FM BP-6* 0、50、100、1,000 ppm	50 ppm 以上：胎仔体重の低下 100 ppm 以上：外脳症 1,000 ppm：口蓋裂	Corbett et al, 1975
ラット (SD、妊娠雌、 週齢/体重の 記載なし)	混餌	妊娠7-20日	FM BP-6* 0、50、100、1,000 ppm	100 ppm以上：胎仔体重の低下 外表奇形なし	Corbett et al, 1975
ラット (Wistar、妊娠 雌、週齢/体 重の記載なし)	強制経口	妊娠 6-14 日 のいずれか 1日(単回)  妊娠 20日 に 剖検	FM BP-6* 0、40、200、400、 800 mg/kg	40 mg/kg：胎仔の体重、奇形なし 200 mg/kg：妊娠6-12日のいずれか1日 の投与により、吸収胚の増加 400 mg/kg：妊娠6-12日のいずれか1日 の投与で全胚ないし大半の胚が 死亡、吸収された；妊娠11日以降 の投与で胎仔に口蓋裂、横隔膜へ ルニアの奇形	Beaudoin , 1977
ラット (SD、妊娠雌、 週齢/体重の 記載なし)  多世代繁殖 試験	混餌 F <sub>0</sub> ：妊娠8日-分娩後28日 F <sub>1</sub> ：生後28日-交配-妊娠 -F <sub>2</sub> 分娩後28日まで投与 F <sub>2</sub> ：F <sub>1</sub> と同様にF3を分娩 後28日まで投与		FM BP-6* 0、10、100 ppm	F <sub>0</sub> ：妊娠期間、同腹仔数、F <sub>1</sub> 仔の生時 体重に影響なし 100 ppmでF <sub>1</sub> 仔の離乳までの死亡率 増加 F <sub>1</sub> ：10 ppm以上：肝臓相対重量の増加、 肝及び腎ミクロソーム代謝酵 素の誘導、肝臓中ビタミンA含 量低下 100 ppm：成長、身体発達指標の 遅延 F <sub>2</sub> ：10 ppm以上：肝ミクロソーム代謝 酵素の誘導 100 ppm：肝臓相対重量の増加、 肝腎ミクロソーム代謝酵素の 誘導、肝臓中ビタミンA含量低 下 F <sub>3</sub> ：影響なし	McCormack et al., 1981

\* 付表-1,2 参照

付表-5 反復投与毒性試験結果

HBB\* (FM FF-1\*, FM BP-6\* を含む)

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス (B6C3F <sub>1</sub> /N、雌雄、8週齢)	強制経口	30日間	FM FF-1 0、0.03、0.3、3、30 mg/kg/day	30 mg/kg/day : 体重増加抑制(雄)、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数の減少傾向(雄)、血小板数の減少(雌雄)、 $\gamma$ -GTPの増加(雌雄) 肝臓重量増加(雌雄)、胸腺重量減少(雄)、肝臓の組織学的変化(肝細胞の腫大、巣状壊死、脂質沈着)	Gupta et al., 1981
ラット (F344、雌雄、8週齢)	強制経口	30日間	FM FF-1 0、0.03、0.3、3、30 mg/kg/day	30 mg/kg/day : 体重増加抑制(雌雄)、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数の減少(雄)、リンパ球数減少(雌)、血小板数の減少(雌雄)、血清-グロブリン画分増加及び血糖値低下(雌雄) 肝臓重量増加、胸腺重量減少(雌雄) 肝臓の光顕所見(肝細胞の腫大、巣状壊死、脂質沈着) 肝臓の電顕所見(ミトコンドリアの膨化、細胞質内脂質滴増加、粗面小胞体増加、グリコーゲン減少)  3 mg/kg/day : リンパ球数減少(雌)、血清-グロブリン画分増加(雌雄) 肝臓重量増加、胸腺重量減少(雌雄) 肝臓の光顕所見及び電顕所見  NOAEL= 0.3 mg/kg/day	Gupta et al., 1981



動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
イヌ (ビーグル、11-13月齢)	経口	61日間	FM FF-1 0、0.0625、0.25、1.0、 4.0 mg/kg/day	4.0 mg/kgday : 死亡 (1/6 例: 消化管出血) 視力喪失 (1/6 例) 0.25-4.0 mg/kg/day : 末梢血の幼若リンパ球、骨髄に造血抑制、細胞質内泡沫状大型網内系細胞増加、脾臓に髄外造血の亢進及び白脾臓におけるリンパ球著減、リンパ節 T 細胞領域にリンパ球の枯渇、胸腺萎縮 0.0625 mg/kg/day : 末梢血の幼若リンパ球、胸腺萎縮	Farber et al., 1978
サル (アカゲザル、雌 6kg、雄 9kg)	混餌	10週間-1年間	FM FF-1 0、0.3、1.5、25 ppm (0、0.01、0.07、0.16 mg/kg/day 相当)	0.3 ppm (1年間投与): 体重減少、血清エストラジオール及びプロゲステロンの低下、月経周期の延長、流産 (2/7 例)  1.5 ppm (5カ月以上投与): 体重減少、眼窩周囲浮腫、血清コレステロール減少、肝臓に脂肪沈着  25 ppm (10週間投与): 体重減少、腹部膨満、下痢、進行性胃腸炎と大腸潰瘍性病変 (2/7 例)	Allen & Lambrecht, 1979  Allen et al., 1978

\* 付表-1,2 参照

付表-6 反復投与毒性試験結果

OBB\*, NBB\*及び DBB\*

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (SD、雄、 11週齢)	混餌	28日間  回復期間 18 週間	OBB、 0、1、10、100、1,000 ppm (0、0.06、0.6、6、67 mg/kg 相当)	100 ppm 以上の群： 肝臓相対重量増加、肝細胞 の肥大、細胞質内好塩基性 顆粒の偏在、グリコーゲン の枯渇  NOEL=10 ppm(0.6 mg/kg相 当)	Waritz et al, 1977
ラット (SD、雄、 週齢/体重 の記載なし)	混餌	30日間	OBB 0、0.01、0.1、1% (0、8、 80、800 mg/kg相当)	0.01% 以上の群：肝臓の腫 大、肝細胞の肥大、空胞化、 腎臓の出血、腎臓細胞質の 硝子様変性、甲状腺の過形 成  0.1% 以上の群：腎臓重量の 増加  1% 群：赤血球数、ヘマトク リット値の減少	Norris et al, 1975
マウス (B6C3F <sub>1</sub> 、 雌雄、5週 齢)	混餌	15カ月間	NBB 0、100、300 ppm	100 ppm 以上：体重増加抑 制、摂餌量の軽度減少  300 ppm(雄)：死亡(57週で全 例)  100 ppm：ヘマトクリット値 の減少(雌雄)、白血球数減少 及び血小板数増加(雄)、 MCHC**の増加(雌)、 GPTの上昇、TG低下(雌雄)、 ALP、GOTの上昇、A/G比 の低下(雄)、NEFA低下(雌)、 肝臓重量の増加及び肝細胞 肥大(雌雄)  300 ppm(雌のみ)：MCHCの 増加、GPTの上昇、NEFA 及びTGの減少、肝臓重量 の増加及び肝細胞肥大、心 臓相対重量の増加	Momma, 1986
ラット (SD、雌雄、 週齢/体重 不明)	混餌	13週間	DBB 0、100、500、2,000 ppm	100及び500 ppm 群：毒性変 化なし  2,000 ppm 群：肝臓相対重量 の増加、肝細胞の肥大、空 胞化、グリコーゲンの枯渇	Millischer et al., 1979

\* 付表-1,2 参照

\*\* MCHC:平均ヘモグロビン濃度; GPT: グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ; TG:中性脂肪;

ALP:アルカリ性ホスファターゼ; GOT:グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ;

A/G: アルブミン/グロブリン; NEFA:遊離脂肪酸.

付表-7 免疫毒性関連実験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
マウス (B6C3F <sub>1</sub> 、 雌、週齢/ 体重の記 載なし)	強制経口	30 日間、 5 回/週 × 22 回	FM FF-1 0、0.03、0.3、3、30mg/kg/day	3.0 mg/kg/day：脾臓リンパ球 の T 細胞マイトジェン (PHA, ConA)刺激応答 性低下 30 mg/kg/day：脾臓リンパ球 の T 細胞マイトジェン (PHA, ConA)刺激応答 性低下、B 細胞 マイト ジェン (大腸菌の LPS) 刺激応答性低下、ヒツ ジ赤血球に対する抗体 産生低下、血清 IgM 及 び IgG2 レベルの低下	Luster et al., 1978
マウス (B6C3F <sub>1</sub> 、 雌雄、週齢 /体重の記 載なし)	強制経口	6 カ月間 、5 回/週 × 122 回	FM FF-1 0、0.1、0.3、1、3、10mg/kg/day	0.3 mg/kg/day でのみ：血清 IgA の増加 1.0mg/kg/day でのみ：血清 IgG の増加 1.0 mg/kg/day 以上：骨髓細 胞の CFU 数増加(雌の み) 10 mg/kg/day：血清 IgG、 IgM、IgA の減少、T 及 び B 細胞のマイトジェ ン (PHA, ConA, 大腸 菌の LPS) 刺激応答性 低下、リステリア菌感 染に対する感受性の増 加	Luster et al., 1980
マウス (Balb/c、 雌、7 週齢)	混餌	30 日間	FM BP-6 0、1、10、100、1000 ppm	10 ppm 以上：ヒツジ赤血球 に対する抗体産生(IgM 及び IgG)能の低下 100 ppm 以下：遅延型過敏 反応は変化なし	Fraker., 1980
マウス (Balb/c、 雄、雌、 18-20 g)	混餌	3 週間又は 6 週間	FM FF-1 0、5、167 ppm	5 ppm：血清 IgM の低下(3 週及び6 週時) 167 ppm：エンドトキシン (サルモネラ菌の LPS)に 対する感受性増加、ヒツ ジ赤血球に対する一次 抗体産生の低下(3 週時 のみ) マラリア原虫 Plasmodium berghei 感染後死亡に 至るまでの平均時間 には影響なし。	Loose et al., 1981
妊娠マウ ス (B6C3F <sub>1</sub> 、 雌、週齢/ 体重の記 載なし)	強制経口	妊娠 0 日-F <sub>1</sub> 離乳まで 5 日/週	FM FF-1 0、0.3、1、3、10 mg/kg/day	1 mg/kg/day：骨髓細胞の CFU 数の増加	Luster et al., 1980

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
ラット (Fisher、雄、週齢/体重の記載なし)	強制経口	30日間、 5回/週×22回	FM FF-1 0、0.03、0.3、3、30mg/kg/day	3.0 mg/kg/day：脾臓リンパ球の T 細胞マイトジェン (PHA)刺激応答性低下 30 mg/kg/day：T 細胞マイトジェン (PHA, ConA) 刺激応答性低下	Luster et al., 1978
ラット (Fisher、雌、週齢/体重の記載なし)	強制経口	6カ月間 5日/週×122回	FM FF-1 0、0.1、0.3、1、3、10 mg/kg/day	1 mg/kg/day 以上：T 細胞マイトジェン刺激 (PHA, ConA) 応答性低下 3 mg/kg/day 以上：遅延型過敏反応抑制 10 mg/kg./day：B 細胞マイトジェン刺激 (PWM) 応答性低下、ウシγグロブリンに対する抗体反応抑制	Luster et al., 1980
妊娠ブタ (雌、月齢/体重の記載なし)	混餌	妊娠期間の後半(8週間)及び哺乳期間(4週間)の12週間	FM BP-6 0、100、200 ppm	200 ppm：末梢血リンパ球のマイトジェン (PHA, PWM) 刺激応答性の低下	Howard et al., 1980
仔ブタ	混餌 母動物への投与	妊娠期間の後半(8週間)及び哺乳期間(4週間)	FM BP-6 0、100、200 ppm 母動物に対する投与量	出生時：末梢血リンパ球のマイトジェン (PHA, PWM)刺激応答性は影響なし。 4週齢：200ppm 群でマイトジェン (PWM) 刺激応答性の低下	Howard et al., 1980

CFU：colony forming unit、コロニー形成単位; ConA：コンカナバリン A; LPS：リポ多糖;

PHA：フィトヘマグルチニン(植物性血球凝集素); PWM：ポークウィードマイトジェン