

い研究分野における成果の発表やディスカッションが行われ、特に、ダイオキシンの毒性発現メカニズムや TEF を用いたリスク評価に関して、以下の内容に関する発表が行われた。

"Toxicology"セッション

ー経胎盤及び授乳中の TCDD 反復投与による性行動および性比に及ぼす影響ー

TCDD による妊娠期単回投与による次世代の生殖器官発達異常は TDI 算定の根拠の一つとされているが、本研究ではその影響を反復投与により再現できるかについて検討した。TCDD を交配前2週の雌に 400ng/kg 投与し、その後毎週 80ng/kg を維持投与量として授乳期終了まで投与した（ダイオキシンの半減期に基づき、体内負荷量が平衡状態になったところで 400ng/kg とするように設定）。また、F1 の雄についてはその後、未投与の雌と交配させて F2 の性比や体重、AGD、出産児数について検査した。その結果、サッカリンの嗜好性に関して雌ラットは雄ラットに比べて、サッカリン嗜好性が高く、性差があることが知られており、サッカリン嗜好性試験結果から F1 雄の女性化と F1 雌の男性化の傾向が示唆された。また、F1 雄の精巣、精巣上体、精嚢腺および精巣上体尾の精子数に影響は認められなかったが、前立腺の相対重量は TCDD 投与群で有意に減少していた。さらに、F2 の性比において雄の割合が TCDD 投与群において有意に減少した。(Ikeda et al., 2002)。

ーダイオキシシン様および非ダイオキシシン様 PCB の TCDD との比較ー

環境経路によるダイオキシシン類の暴露は常にダイオキシシン様および非ダイオキシシン様 PCB の混合物として暴露されており、実際のリスク評価を行うためには、混合物による暴露を検証する必要がある。本研究では、TCDD のみ暴露とダイオキシシン類混合物 (Mix A) または非ダイオキシシン様 PCB の混合物 (Mix B)、あるいはこれら混合物を同時 (Mix C) に1週間投与したときの毒性強度に比較を行った。それぞれの混合比は、食品あるいは環境検出実態を参考に決定され、TEQ として 0.001~10mg/kg/day 投与した。その結果、すべての投与群において体重や肝臓以外の臓器重量に影響は認められなかったが、肝重量の増加や Total T3 レベルの減少効果において、Mix C 群はダイオキシシン類混合物のみ及び非ダイオキシシン様 PCB の混合物のみの投与による相加効果以上影響を示した。(Burgin et al., 2002)

"The Ah Receptor and AhR mechanism of action"セッション

ーAh レセプターとシグナル伝達経路の間のクロストークへの NF- κ B の関与ー

Ah レセプター伝達経路と他のシグナル伝達経路はクロストークすることが最近報告されているが、その中でも最もよく知られているのは protein kinase C (PKC) シグナル伝達系である。PKC 経路のアクチベーターである PMA (phorbol-12-myristate-13-acetate) は、TCDD による Ah レセプター依存性遺伝子発現を増強することが知られているが、PMA は核内タンパクである NF- κ B のアクチベーターでもある。本研究では、マウス肝がん由来 HIL1.lc2 細胞に DRE-luciferase 発現系を導入し、NF- κ B inhibitor を用いて Ah レセプター伝達系への NF- κ の関与を検討した。その結果、PKC 伝達系の関与は否定できないが、NF- κ B inhibitor が TCDD による DRE-luciferase 発現を抑制することから、Ah レセプター伝達系への NF- κ の直接的な関与が示唆された。(Khan and Denison, 2002)。

ーダイオキシシン-Ah レセプターの活性化による cell cycle arrest の誘発ー

ダイオキシシン-Ah レセプター活性化は cell cycle arrest や細胞増殖、分化およびアポトーシスを引き起こすことが知られているが、このことは Ah レセプターの役割が、薬物代謝のフェーズ I に関与する酵素の誘導のみならず、細胞周期の制御にも関わっていることを示唆している。本研究では、Ah レセプターのアミノ酸配列の検索結果より、cell cycle arrest に関与する RB タンパクと結合モチーフがあることを根拠に、酵母の two-hybrid 発現系や pull-down アッセイ、免疫共沈降の手法を用いて、Ah レセプターと RB タンパクとの直接的な相互作用について検討した。その結果、Ah レセプターの RB 結合モチーフを含む領域が RB タンパクとの結合に必要であることが示された。また、AhR は RB による E2F 依存的な遺伝子発現や cell cycle arrest を増強することが示された。これらのことは、Ah レセプターが細胞へのある種の化学物質の暴露に対するセンサーとしての役割を持つことを示していると考えられた。(Puga et al., 2002)。

"Risk Assessment"セッション

ー発生期における TCDD による用量-発現関係を予想するツールとしての PBPK モデルー

TCDD による妊娠期単回投与による次世代の生殖器官発達異常は最も懸念される影響ではあるが、そのリスク評価を行う上で必要な、妊娠期における TCDD の胎児移行に関する体内動態的研究はほとんど行われていないのが現状である。本研究では、妊娠期における TCDD の胎児への移行に関する PBPK モデルの開発に焦点を置いた。このモデルは Wang ら(1997)と Hurst ら(2000)の研究を基に最適化された。このモデルは、Hurst ら(2000)による 0.2 及び 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与時の血中、肝臓、胎盤、胎児の TCDD 濃度を適切に予想すると共に、親から胎児への TCDD の移行は単純拡散に従うことが示唆された。このモデルは、次世代の生殖器官発達異常を引き起こす際のクリティカルウィンドウ時における TCDD の体内動態を予想する強力なツールになるであろうと考えられた。(Emond et al., 2002)

—ヒトの疫学知見に基づくダイオキシンの提案 RfD : 1-10pg/kg/day—

米国 EPA ヒトにおける発がん性の知見をもとにダイオキシンのリスク評価を最近行ったが、それに基づく RfD (reference dose) は、現状の暴露レベルよりかなり低くなり現実的でないとして設定しなかった。本報告では、発がん性以外の毒性に関する RfD の算定を試みた。その結果、子供に対するクロルアクネの発症に関する LOAEL が RfD 設定のためのエンドポイントの一つであると考えられ、ピーク時の体内負荷量 166ng/kg を基に、NOAEL の代わりに LOAEL を用いたことによる不確実係数 : 10 と吸収率 80%を適用して RfD は 5 pg/kg/day と求められた。個人差に関しては高感受性である子供のデータを使用したことにより不確実係数は用いていない。同様の RfD はラットによる生殖器官発達異常を基に求められた。この解析は、ヒトへの暴露が TCDD だけであることを仮定している。実際には、ヒトでは TCDD 以外のダイオキシン類にも暴露されているはずであるが、その他の同族体暴露量を定量化することは不可能であり、この疫学知見に基づいて算出された RfD は TEQ として 10~50%過剰評価していると考えられる。従って、レンジとして 1-10pg TEQ/kg/day がより適切な非発がん影響に関する RfD として適切であると考えられた。(Greene and Paustenbach, 2002)

なお、我が国の 1999 年の評価では、クロルアクネは、局所的な暴露の影響であり、体内負荷量の算定は不相当としているが、ヒトでの最小の体内負荷量のレベルは、95 ng/kg で

あるとも述べられている。ヒトの疫学データには、上述したように TCDD 以外のダイオキシン類の暴露やその他の塩素化合物の暴露などの交絡因子が多く、TDI (や RfD) の設定に対して適切なものであるかどうかについては議論のあるところであるが、ヒト疫学知見に基づいた本研究結果の内容は、我が国の TDI 評価の基となった動物実験での最小体内負荷量 : 86 ng/kg をサポートするものとして捉えることができるかもしれない。

C. 参考文献

- Ikedo M, Tamura M, Suzuki C, Yamashita J, Setani K, Tohyama C, and Tomita T. Effects of repeated in utero and lactational TCDD exposure on sexual behavior and sex ratio of offspring. *Organohalogen Compounds* (2002) **55** : 371-373.
- Burgin D, Diliberto J, Birnbaum LS. Comparing mixtures of dioxin-like and non dioxin-like PCBs to TCDD. *Organohalogen Compounds* (2002) **55** : 375-378.
- Khan EM and Denison MS. Nf-kB is involved in cross-talk between Ah-receptor and signal transduction pathways. *Organohalogen Compounds* (2002) **59** : 441-444.
- Puga A, Marlowe J, Chang X. and Puga A. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by dioxin induces cell cycle arrest. *Organohalogen Compounds* (2002) **59** : 445-448.
- Emond C, DeVito MJ. and Birnbaum LS. Physiologically based pharmacokinetic modeling as a tool for predicting dose response relationship for tcdd during development. *Organohalogen Compounds* (2002) **59** : 119-122.
- Wang, X., Santostefano, M. J., Evans, M. V., and Richardson, V. M. (1997). *Toxicology and Applied Pharmacology* **147**, 151-168.
- Hurst, C. H., DeVito, M. J., Setzer, R. W., and Birnbaum, L. S. (2000). *Toxicol.Sci.* **53**, 411-420.
- Greene JF. and Paustenbach D. A proposed reference dose for dioxin of 1-10 pg/kg-day: a weight-of-evidence evaluation of the human studies *Organohalogen Compounds* (2002) **59** : 123-126.

D. 研究発表

Niho,-N; Shibutani,-M; Toyoda,-K; Sato,-H; Hirose,-A;
Imaida,-K; Takahashi,-M; Hayashi,-Y; Hirose,-M
(2002) Dose- and time-response studies of sodium o-
phenylphenate urinary bladder carcinogenicity in rats.
Food-Chem-Toxicol. **40**: 715-722.

E. 知的所有権の取得状況
なし

平成 14 年度 厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）
分担研究報告書

研究課題名：「ダイオキシン類の健康影響、特にその TEF を中心としたリスク評価の為
の実験的基礎研究」

分担研究課題名：「ダイオキシン類のリスクコミュニケーション及び試験スキームの開発に関する基礎的研究」

分担研究者 井上 達 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター長

本研究は、ダイオキシン類の生体作用、作用機構、などの研究成果を通じて生体障害性などに関するリスクコミュニケーションをはかる際の、必要な用件の整理等について、背景データと進行しつつある政策などとの関連を中心に具体的方策を検討することが目的である。本年度は、最近の国際機関や各国政府機関で行われていたダイオキシン類の健康リスク評価の状況をうけて、国際食品規格委員会 (CODEX alimentarius commission) の食品添加物汚染物質部会 (CCFAC : CODEX committee on food additives and contaminants) で討議されてきているダイオキシンの Position paper の現状について調査した。

A. 研究目的

本研究は、ダイオキシン類の生体作用、作用機構、などの研究成果を通じて生体障害性などに関するリスクコミュニケーションをはかる際の、必要な用件の整理等について、背景データと進行しつつある政策などとの関連を中心に具体的方策を検討することが目的である。

B. 研究方法

本年度は、最近の国際機関や各国政府機関で行われていたダイオキシン類の健康リスク評価の状況をうけて、国際食品規格委員会の食品添加物汚染物質部会 (CCFAC) で討議されてきているダイオキシンの Position paper の現状について調査した。

C. 研究結果と考察

CCFAC における "position paper on dioxins and dioxin-like PCBs" の策定の経緯

1999 年(第 31 回)と 2000 年(第 32 回)の CCFAC において、オランダが、ダイオキシン類およびダイオキシン様 PCB に関するリスクアセスメントを主体とした discussion paper を提出した。第 32 階の会議では、この "discussion paper" は、各食品中へのダイオキシンの汚染レベルレンジや分析法の情報と最大許容濃度(Maximum Levels)設定の可否を探るた

めの "position paper" を作成するための土台とすることになった。

2001 年(第 33 回)の会議では、最近の摂取量調査やいくつかの国における規制状況を追加した "position paper" が提出された。この "position paper" は第 34 回会議に向けて、各国に回覧すると共に、コメントを収集し、2001 年 6 月に行われた JECFA でのダイオキシン評価文書の結果を含めて、オランダが改訂することになった。

2002 年(第 34 回)の会議で、この改訂版 "position paper" が提出されたが、各国の代表はこの "position paper" を引き続き CCFAC の議題として残すと共に、オランダに対してさらなる改訂の必要性が要求された。CCFAC としては、この時点では最大許容量立案しないことで合意したが、さらなる食品中への汚染状況調査と特にヨーロッパ以外の地域での暴露情報を収集することとした。この改訂のために "position paper" はドラフティングのためのメンバー各国 (アルゼンチン、ベルギー、ブラジル、アイスランド、日本、韓国、ノルウェー、英国、米国、EC、FEFAC) に回覧されることになった。

最新改訂版 "position paper" の内容
食品中の汚染状況

"position paper" には、ヨーロッパ、南北アメリカ、

アジア、オーストラリアーニュージーランド、アフリカの各地域に分けて、飼料や食品中のダイオキシン類およびダイオキシン様 PCB の検出状況がまとめられている。アフリカでの検出報告例はないが、最近の報告としては、検出濃度は全体的に減少している傾向であるようである。

摂取量調査

1日（又は1ヶ月）摂取量を算定した報告が以下のようにまとめられている。

JECFA:

GEMS/FOOD [Food Contamination Monitoring Project (WHO)] を基に算定すると、ダイオキシン類 (PCDDs+PCDFs) の中間摂取量は 7-68 pg/kg/month (90 パーセンタイル値は 15-160 pg/kg/month) であり、ダイオキシン様 PCB については中間値が 7-57 pg/kg/month (90 パーセンタイル値は 19-150 pg/kg/month) であった。各国で行われた食品摂取量調査に基づけば、ダイオキシン類の摂取量中央値は 33-42 pg/kg/month (90 パーセンタイル値は 81-100 pg/kg/month) であり、ダイオキシン様 PCB については摂取量中央値が 9-47 pg/kg/month (90 パーセンタイル値は 25-130 pg/kg/month) であった。

ヨーロッパ:

科学協力プログラム (SCOOP) の方区によれば、1995 以降の平均摂取量は 0.4-1.5 pg I-TEQ/kg/day で、オランダと英国のデータに基づけば 95 パーセンタイル値は、平均値の 2-3 倍高い値であった。ダイオキシン様 PCB の平均摂取量は 0.8-1.8 pg/kg/day で、ダイオキシン類とダイオキシン様 PCB の TEQ に対する暴露寄与率はほぼ同等であることが示された。一日摂取量への各食品群の寄与率としては、ミルク及び乳製品が 16-39% で、肉類が 6-32% だが、イタリア、ノルウェーやフィンランドでの魚類からの摂取量は、他の国に比較して高いものであり、食習慣の違いが寄与率の違いに現れていることが示された。また、体重あたりの摂取量では、子供は成人より高い傾向を示し、母乳哺育の乳児では、成人より 1~2 桁高い摂取量であることも示された。

北アメリカ:

五つの都市で行われた調査では、ダイオキシン類の平均摂取量は 0.80 pg/kg/day で、ダイオキシン様 PCB の平均摂取量は 0.26 pg/kg/day であった。

摂取量に対して主要な寄与率を示すものは乳製品及び肉類であった。

オーストラリアーニュージーランド:

ニュージーランド環境省で行われた調査では、ダイオキシン類の中間摂取量は、成人で 0.18 pg I-TEQ/kg/day、青年で 0.44 pg I-TEQ/kg/day であった。ダイオキシン様 PCB に関しては、成人で 0.15 pg WHO-TEQ/kg/day、青年で 0.32 pg WHO-TEQ/kg/day であった。総摂取量への寄与率は、肉類が 35%、乳製品が 19%、魚類が 17% となっていた。

アジア

台湾の報告(2001年)では、中間摂取量が成人男性で 0.44 pg/kg/day、成人女性で 0.36 pg/kg/day であり、魚類が最も高い寄与率を示した。韓国の調査(1998~2000年)では、平均摂取量は 0.49 pg TEQ/kg/day で、魚類及び貝類の摂取量に対する寄与率が高かった。日本の調査(2000年)では、平均摂取量は 2.6 pg TEQ/kg/day で、信頼下限値は 1.4 pg TEQ/kg/day で、魚類及び貝類の摂取量に対する寄与率が高かった。

母乳中濃度

最近 WHO は 2000~2002 年のサンプルにおける各国の母乳中濃度をまとめており、それによると、ダイオキシン類の中央値は約 4~23 pg WHO-TEQ/g fat で、ダイオキシン様 PCB の中央値は約 2~20 pg WHO-TEQ/g fat であった。いくつかの国での経時的な調査では、母乳中のダイオキシン濃度は減少傾向にあること示されており、オランダでは 1993 年から 1998 年までに 25%、ノルウェーのデータでは 1992 年から 2001 年までに 50% 減少していることが示されている。

リスクアセスメント

1998 年以降、WHO ヨーロッパ事務局-IPCS、および EC 食品科学委員会、JECF、米国などで行われた、許容摂取量の算定結果について紹介されている。(昨年度報告済み)

耐容摂取量と摂取量調査結果との関係

JECF の評価によれば、先に示したように現在の中間摂取量がダイオキシン類で 33-42 pg/kg/month、ダイオキシン様 PCB で 9-47 pg/kg/month であり、PTMI (耐容 1 月摂取量) としては両方をあわせて

70 pg/kg/month と設定されている。いくつかの摂取量測定のための調査には不確実性を含んでいるので、中央値あるいは 95%タイル値で比較することは、過剰評価であると考えられるが、PTMI を超える摂取をしている集団の存在の可能性が示唆される。しかし、耐容摂取量を見積もる際の不確実性も考慮すると、PTMI をわずかに上回る摂取を長期間行っても、有害な健康影響は現れないと結論している。

EC 食品科学会議 (SCF) の評価によれば、ヨーロッパ諸国のダイオキシン類及びダイオキシン様 PCB 平均1日摂取量は 1.2~3 pg/kg/day と見積もられ、SCF の設定した PTWI (耐容1週摂取量) や JECFA の設定した PTWI を超える集団の存在が示唆された。SCF は PTWI には安全係数が含まれているので、JECFA と同様、耐容摂取量を超えることが直ちに有害な健康影響をもたらすものではないとしている。

CODEX 加盟各国における規制状況

EC 評議委員会では、2002 の7月1日から、いくつかの食品および飼料中に対するダイオキシン類の Maximum Levels を採用することとした。また、2004 年末までには、ダイオキシン様 PCB に対する Maximum Levels をも検討することし、さらに、これら Maximum Levels を下げることを目的に、2006 年末までにさらなる再調査を行う計画である。

韓国では、牛肉、豚肉、鶏肉に対する一時的な最大ダイオキシン類濃度を 5pg WHO-PCDD/F-TEQ/g fat とすることを公表した。

E. 参考文献

- Joint Fao/Who Food Standards Programme : Codex Committee on Food Additives and Contaminants Thirty-fifth session. Position Paper on Dioxins and Dioxin-like PCBs (Agenda Item 16(g)) Arusha, United Republic of Tanzania, 17 - 21 March 2003.
- Joint Fao/Who Food Standards Programme : Codex Committee on Food Additives and Contaminants Thirty-fifth session. Position Paper on Dioxins and Dioxin-like PCBs, including methods of analysis for dioxins and dioxin-like PCBs. (Agenda Item 16(d)) Rotterdam, The

Netherlands, 11-15 March 2002.

F. 研究発表

T. Inoue, W.D. Pennie Eds, Toxicogenomics, Springer-Verlag Tokyo, 2002.

M. Utsuyama, J. Kanno, T. Inoue and K. Hirokawa, Age/sex dependent and non-monotonous dose-response effect of diethylstilbestrol on the immune functions in mice. Toxicol Lett 135, 145-53 (2002).

C. Katoh, S. Kitajima, Y. Saga, J. Kanno, I. Horii and T. Inoue, Assessment of quantitative dual-parameter flow cytometric analysis for the evaluation of testicular toxicity using cyclophosphamide- and ethinylestradiol-treated rats. J Toxicol Sci 27, 87-96 (2002).

K. Sai, J. Kanno, R. Hasegawa, J.E. Trosko and T. Inoue, Prevention of the down-regulation of gap junctional intercellular communication by green tea in the liver of mice fed pentachlorophenol. Carcinogenesis 21, 1671-1676 (2000).

五十嵐勝秀、井上 達. 「トキシコゲノミクス国際フォーラム 2001」の開催とその将来展望. MEDCHEM NEWS, 2, 1-20 (2002).

平林容子、井上 達. 「環境ホルモン」と老化_内分泌作用をもつ化学物質の老化に及ぼす影響. 『今日の老年科学-臨床と基礎』, 日本老年医学会雑誌編集委員会編, 中外医学社. pp. 234-243 (2000)

小野 敦、井上 達. ホルモン様化学物質と"内分泌攪乱", 病理と臨床. 707-714 (2000).

T. Inoue, Toxicogenomics-applied genomics: a tool in toxicology. Proceedings of the Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology (Special Session on the Use of Genomics (Toxicogenomics, Proteomics) in Hazard and Risk Assessment), OECD. (2002.2, Paris)

G. 知的所有権の取得状況

なし

別添 6.

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
<u>Makoto Ema</u>	Antiandrogenic effects of dibutyl phthalate and its metabolite, monobutyl phthalate, in rats	Congenital anomalies	42	297-308	2002
<u>Makoto Ema</u> and <u>Emiko Miyawaki</u>	Effects on development of the reproductive system in male offspring of rats given butyl benzyl phthalate during late pregnancy	Reproductive Toxicology	16	71-76	2002
<u>Makoto Ema</u> and <u>Emiko Miyawaki</u>	Suppression of uterine decidualization correlated with reduction in serum progesterone levels as cause of preimplantation embryonic loss induced by diphenyltin in rats	Reproductive Toxicology	16	309-317	2002
大野睦子、大野泰雄、広瀬雅雄、江馬眞、井上達、長谷川隆一	DINP の毒性評価と耐容 1 日摂取量の算定	日本食品化学学会誌	9	39-45	2002
広瀬明彦、西川秋佳、江馬眞、紅林秀雄、山田雅己、長谷川隆一	メチル-tert-ブチルエーテル (MTBE) の毒性情報	水環境学会誌	25	491-496	2002
<u>Yoko Hirabayashi</u> , <u>Motoi Matsuda</u> , <u>Shin-Ichi Aizawa</u> , <u>Yukio Kodama</u> , <u>Jun Kanno</u> and <u>Tohru Inoue</u>	Serial transplantation of p53-deficient hemopoietic progenitor cells to assess their infinite growth potential	Experimental biology and Medicine	227	474-479	2002
<u>Jun Kanno</u> , <u>Hideo Kato</u> , <u>Toshio Iwata</u> and <u>Tohru Inoue</u>	Phytoestrogen-Low Diet for Endocrine Disruptor Studies	J.Agricultural and Food chemistry	50	3883-3885	2002
<u>Masanori Utsuyama</u> , <u>Jun Kanno</u> , <u>Tohru Inoue</u> and <u>Katsuiuku Hirokawa</u>	Age/sex dependent and non-monotonous dose-response effect of diethylstilbestrol on the immune functions in mice	Toxicology Letters	135	145-153	2002
<u>Chiaki Katoh</u> , <u>Satoshi Kitajima</u> , <u>Yumiko Saga</u> , <u>Jun Kanno</u> , <u>Ikuo Horii</u> and <u>Tohru Inoue</u>	Assessment of quantitative dual-parameter flow cytometric analysis for the evaluation of testicular toxicity using cyclophosphamide- and ethinylestradiol-treated rats	J. toxicological Sciences	27	87-96	2002
<u>Byung-Il Yoon</u> , <u>Yoko Hirabayashi</u> , <u>Yasushi Kawasaki</u> , <u>Yukio Kodama</u> , <u>Toyozo Kaneko</u> , <u>Jun Kanno</u> , <u>Dae-Yong Kim</u> , <u>Yoshiaki Fujii</u> , <u>Kuriyama</u> and <u>Tohru Inoue</u>	Aryl Hydrocarbon Receptor Mediates Benzene-Induced Hematototoxicity	Toxicological Sciences	70	150-156	2002
<u>Hiroo Ogura</u> , <u>Mineo Yasuda</u> , <u>Shigenobu Nakamura</u> , <u>Hiroshi Yamashita</u> , <u>Katsuhiko</u>	Neurotoxic Damage of Granule Cells in the Dentate Gyrus and the Cerebellum and Cognitive Deficit Following Neonatal Administration of Phenytoin in Mice	J. Neurophathology and Experimental Neurology	61	956-967	2002

Mikoshiba and Hiromitsu Ohmori					
Shingo Dan, Tatsuhiko Tsumoda, Osamu Kitahara, Rempei Yanagawa, Hitoshi Zembutsu, Toyomasa Katagiri, Kanami Yamazaki, Yusuke Nakamura and Takao Yamori	An Integrated database of Chemosensitivity to 55 Anticancer Drugs and Gene Expression Profiles of 39 Human Cancer Cell Lines	Cancer Research	62	1139-1147	2002
Feng Wang, Hiroki Sekine, Yasuo Kikuchi, Chikahisa Takasaki, Chisa Miura, Okuda Heiwa, Taro Shuin, Yoshiaki Fujii-Kuriyama and Kazuhiro Sogawa	HIF-1 α -prolyl hydroxylase: molecular target of nitric oxide in the hypoxic signal transduction pathway	Biochemical and Biophysical Research Communications	295	657-662	2002
Katarina Gradin, Chikahisa Takasaki, Yoshiaki Fujii-Kuriyama and Kazuhiro Sogawa	The Transcriptional Activation Function of the HIF-like Factor Requires Phosphorylation at a Conserved Threonine	J. Biological Chemistry	277	23508-23514	2002
Junsei Mimura and Yoshiaki Fujii-Kuriyama	Regulatory Roles of AhR	Environmental Sciences	9	071-081	2002
Kenji Toide, Hiroshi Yamazaki, Rikako Nagashima, Keisuke Ito, Shunsuke Iwano, Yoshiki Takahashi, Shaw Watanabe, and Tetsuya Kamataki	Aryl Hydrocarbon Hydroxylase Represents CYP1B1, and not CYP1A1, in Human Freshly Isolated White Cells: Trimodal Distribution of Japanese Population According to Induction of CYP1B1 mRNA by Environmental Dioxins	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.	12	219-222	2002
Manabu Nukaya, Yoshiki Takahashi, Frank J. Gonzalez and Tetsuya Kamataki	Aryl Hydrocarbon Receptor-Mediated Suppression of Expression of the Low-Molecular-Weight Prekallinogen Gene in Mice	Biochemical and Biophysical Research Communications	287	301-304	2001
M. Shirota, S. Soda, C. Kato, S. Asai, M. Sato, R. Ohta, G. Watanabe, K. Taya and K. Shirota	Effects of reduction of the number of primordial follicles on follicular development to achieve puberty in female rats	Reproduction	125	85-94	2003
代田真理子	内分泌攪乱化学物質	臨床獣医	20	174-180	2002
奥山光伸、松木容彦、中澤裕之	ダイオキシン分析における酵素免疫測定法の役割	食品衛生学雑誌	42	233-238	2001
Akira Inomata, Ikuo Horii, Katsushi Suzuki	5-Fluorouracil-induced intestinal toxicity: what determines the severity of damage to murine intestinal crypt epithelia?	Toxicology Letters	133	231-240	2002
鈴木勝士	化学物質の内分泌作用判定試験の現状と問題点	医学のあゆみ	201	147-149	2002

20020961

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.67－P.68の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。