

### 【カラムスイッチングのプログラム】

min	
0-5	洗浄
5-15	負荷
15-20	測定
20-30	安定化

### B.3. LC/タンデムMS法の測定の検討

MS/MS装置：Waters社製Quattro micro APIシステム

LC装置：Waters社製アライアンス

HPLC2795システム

カラム：ジーエルサイエンス社製Inertsil ODS-3  
(2.1 x 50 mm, 5 μm)

測定条件：

移動相：0.1mM酢酸アンモニウム水溶液/アセト  
ニトリル

流速：0.2 ml/min

MS：ESI, Negative mode

## C. 研究結果

### C.1. オンライン抽出LC/MS法による分析条件の検討

図1に分析対象物質のマススペクトルを示す。この結果より、SIMモニタリングイオンは、(m/z)：499 (PFOS), 369 (PFOA), 498 (PFOSA), 469 (PFDA)とした。また、移動相の条件検討(図2)及びフラグメント電圧の条件検討(図3)を行い、最適分析条件を設定した。LC/MSの条件を上記のように設定した後、オンライン抽出法の検討を実施した。システム装置を図4に示す。血漿試料に標準溶液を添加後、その回収率を求めた結果、80%以上(RSD < 5.5%, n=6)と良好な結果を得た(表1)。また、添加回収実験におけるクロマトグラムを図5に示す。

### C.2. 健康人ボランティアの血液試料中の有機フッ素化合物の分析

ボランティア(合計21名、男：11名、女：10

名、年齢：21~56歳)であり、職業暴露などない健康人とした。採血日は、平成15年6月末の同日に設定し、昼食前の空腹時(12時)とした。採取保存は、汚染などのない器具・保存容器(確認済)を使用することとし、採取後、直ちに血漿分離を行い、-80℃で保存した。

本検体を用いて、有機フッ素系化合物を測定した結果を図6に示す。PFOSの検出濃度は、10.4~31.9 ng/ml(検出率100%)、PFOAは検出限界以下(0.5 ng/ml)~4.1 ng/ml(検出率71.4%)であった。また、PFOSAはすべての検体において不検出(1.0 ng/ml以下)であった。

### C.1. LC/MS/MS法による分析条件の検討

従来、PFOS等の分析手法は、LC/タンデムMS法が利用されており、特に生体試料を分析する際に汎用されている4)。今後の生体試料の分析への応用も考慮し、LC/MS/MS法の検討を実施した。図7にPFOS、PFOA及びPFOSAのSIR及びMRMスペクトルを示す。その結果、PFOS(m/z 499 → 80, 99, 130)、PFOA(m/z 369 → 119, 169, 219)及びPFOSA(m/z 498 → 78)が観察された。また、MRMクロマトグラムも良好な結果が得られた(図8)。

## D. 結論

オンライン前処理-LC/MS法は、簡単な除タンパク操作のみで迅速に測定ができ、対象物質の質量数に合わせてモニタリングができるため、精度の高い分析手法である。この手法を基本として有機フッ素系化合物の中でもPFOS、PFOA、及びPFOSAを対象物質に応用した結果、PFOS(0.5~200ppb)、PFOA(0.5~200ppb)及びPFOSA(1.0~200ppb)において、相関係数0.999と良好な直線性を得た。また、回収率も80%以上と迅速・高感度な分析手法が構築できた。本法を応用して、健康人21名を対象に分析した結果、すべての検体からPFOSが10ppb前後検出された。ヒト生体試料の高精度かつ高感度な分析手法の構築が達成でき、大規模スクリーニングに伴う疫学的解

析評価を行うことができると思われる。また、LC/MS/MS法においても更なる展開として、非常に有用と考えられる。近年、大規模な有機フッ素系化合物のヒト暴露評価<sup>5)</sup>も発表され、疫学的解析を踏まえた研究も重要とされてくるとと思われる。

## E. 参考文献

- 1) Taniyasu S, Kannan K, Horii Y, Hanari N, Yamashita N: A survey of perfluorooctane sulfonate and related perfluorinated organic compounds in water, fish, birds, and humans from Japan. *Environ Sci Technol* 37, 2634-2639 (2003)
- 2) Thibodeaux JR, Hanson RG, Rogers JM, Grey BE, Barbee BD, Richards JH, Butenhoff JL, Stevenson LA, Lau C.: Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. I: maternal and prenatal evaluations. *Toxicol Sci* 74, 369-381 (2003)
- 3) Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, Rogers JM, Grey BE, Stanton ME, Butenhoff JL, Stevenson LA.: Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. II: postnatal evaluation. *Toxicol Sci*. 74, 382-392 (2003)
- 4) Hansen KJ, Clemen LA, Ellefson ME, Jonson HO: Compound-specific, quantitative characterization of organic fluorochemicals in biological matrices. *Environ Sci Technol* 35, 766-770 (2001)
- 5) Olsen GW, Church TR, Miller JP, Burris JM, Hansen KJ, Lundberg JK, Armitage JB, Herron RM, Medhdizadehkashi Z, Nobiletti JB, O'Neill EM, Mandel JH, Zobel LR.: Perfluorooctanesulfonate and other fluorochemicals in the serum of american red cross adult blood donors. *Environ Health Perspect* 111 1892-901 (2003)

## F. 発表

### 学会発表

フォーラム2003：衛生薬学・環境トキシコロジー  
(仙台：10月23, 24日)「カラムスイッチング LC/MSを用いたヒト血液中有機フッ素系化合物の分析」岡田文雄, 伊藤里恵, 井之上浩一, 吉村吉博, 中澤裕之

第6回環境ホルモン学会 (仙台：12月2, 3日)

「有機フッ素系化合物のヒトへの暴露状況—オンライン前処理-LC/MS法を用いた血液試料の分析法開発」岡田文雄, 伊藤里恵, 井之上浩一, 中澤裕之

「有機フッ素系化合物のヒトへの暴露状況—日本人の地域・食事摂取と血液濃度の分析」井之上浩一, 花岡知之, 岡田文雄, 伊藤里恵, 小林実夏, 月野浩昌, 津金昌一郎, 中澤裕之

「有機フッ素系化合物のヒトへの曝露状況—健康男性における血液及び精漿中濃度」伊藤 里恵, 井之上 浩一, 野澤 資亜利, 岡田 文雄, 吉池 美紀, 岩本晃明, 中澤 裕之

### 発表論文

特になし

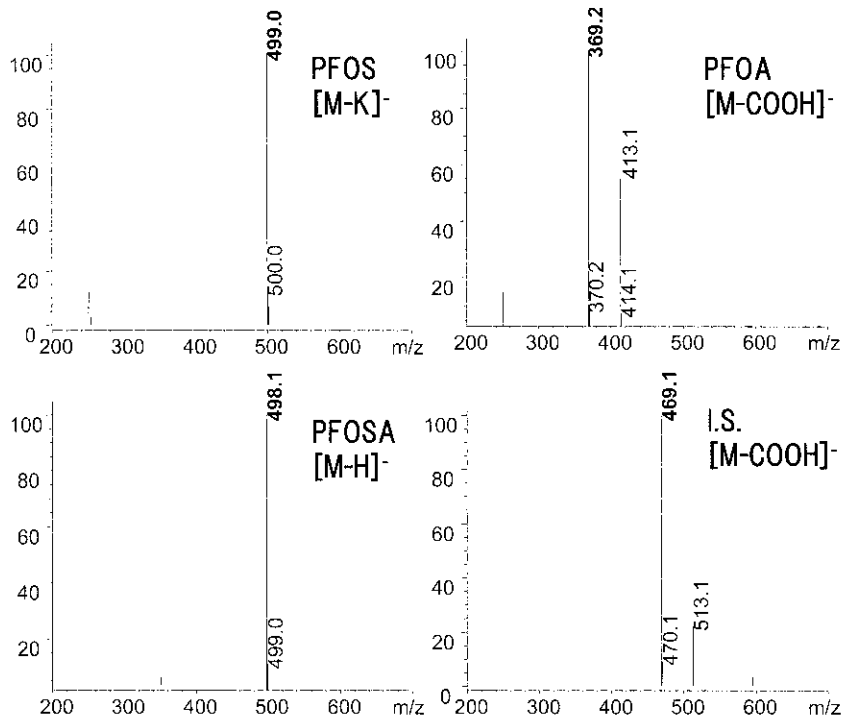


図 1 有機フッ素系化合物のマススペクトル

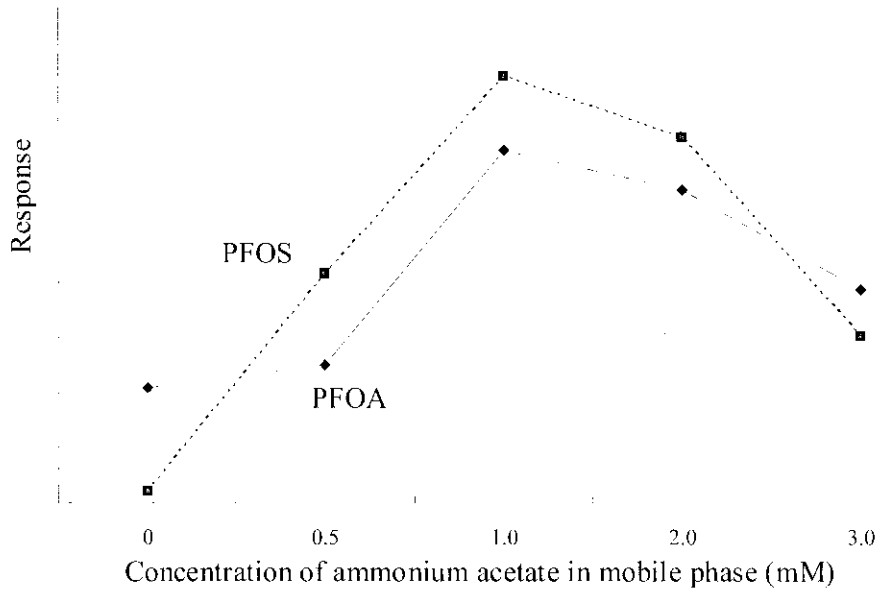


図 2 移動相の条件検討 (酢酸アンモニウム濃度 mM)

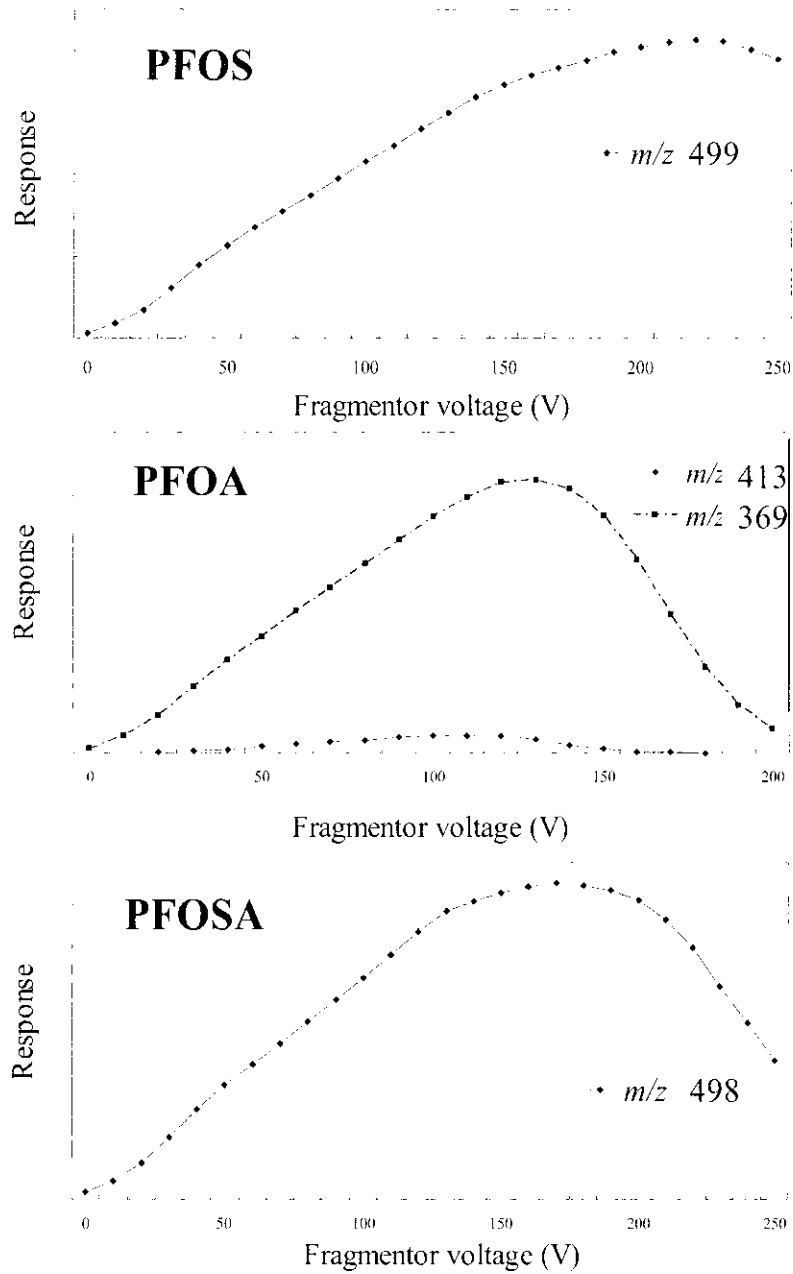


図 3 フラグメント電圧の条件検討

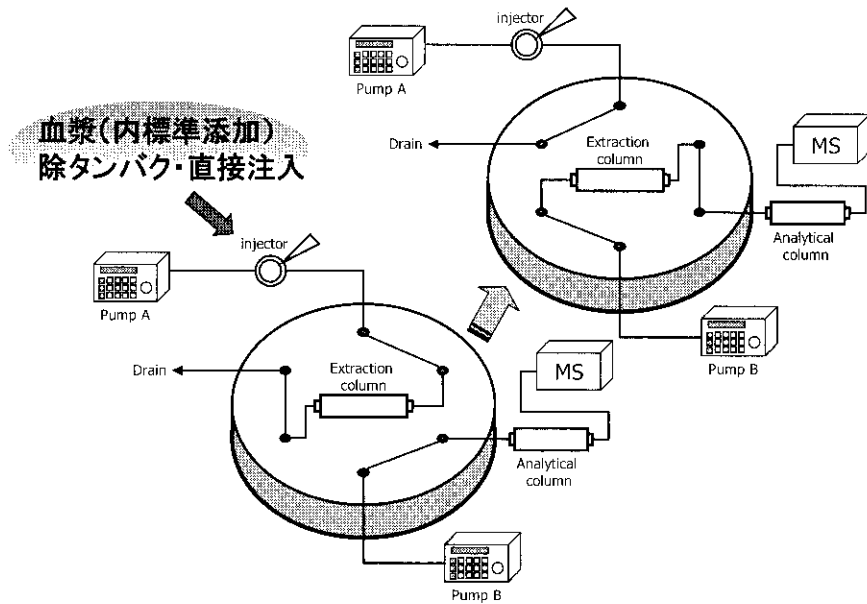
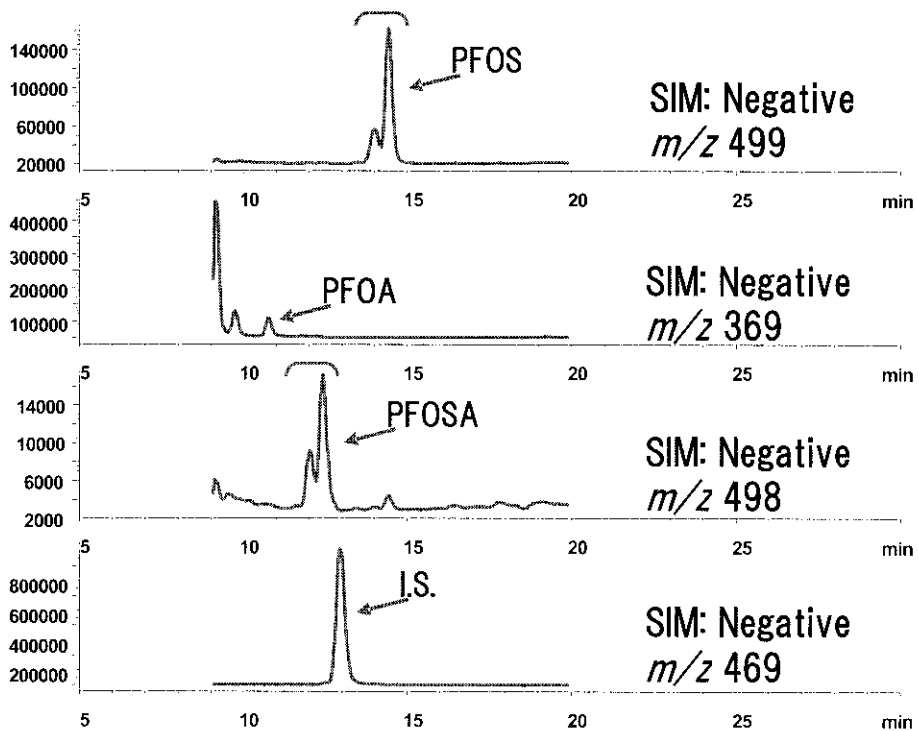


図 4 オンライン抽出-LC/MS 法の概略



Chromatograms of PFOS, related  
compounds and internal standard  
in human plasma (Recovery test: 10.0 ng/ml)

図 5 添加回収実験における SIM クロマトグラム

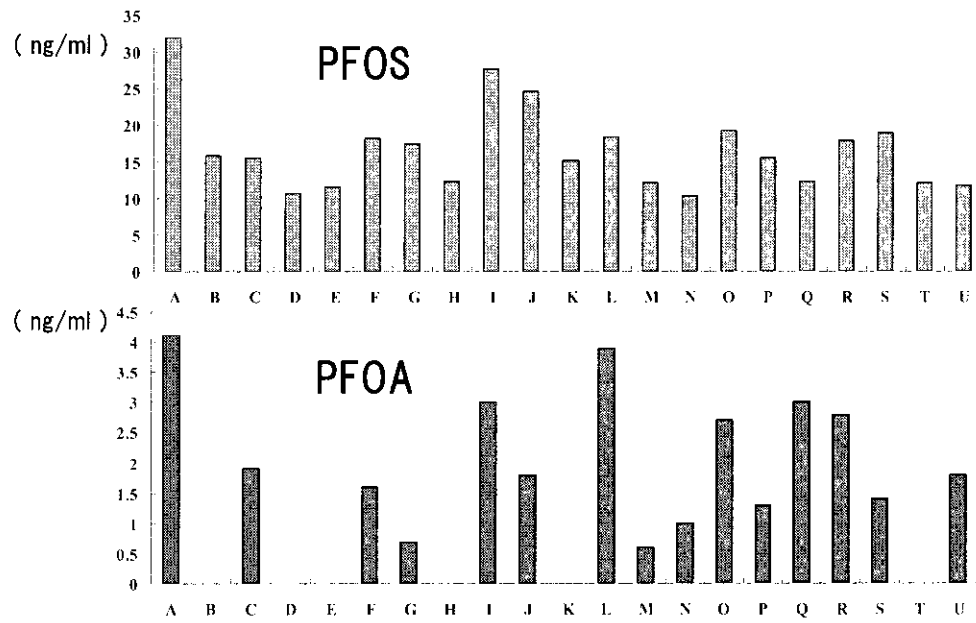


図 6 健康人血液中の PFOS 及び PFOA 濃度

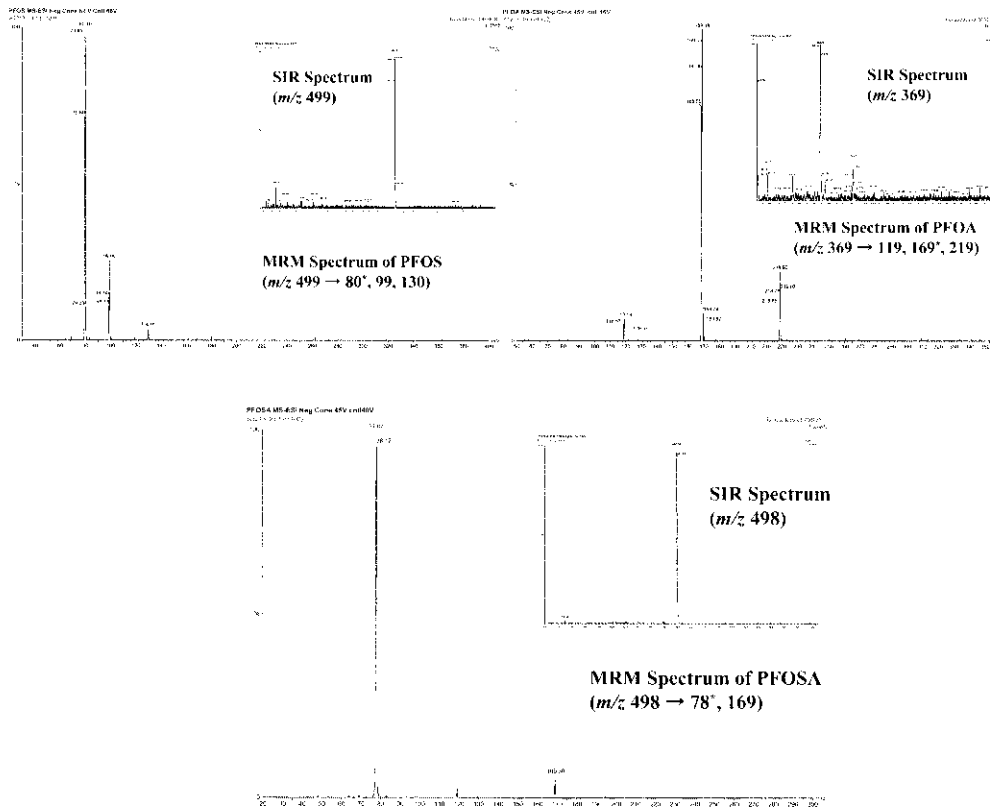


図 7 MRM マススペクトル (PFOS, PFOA 及び PFOSA)

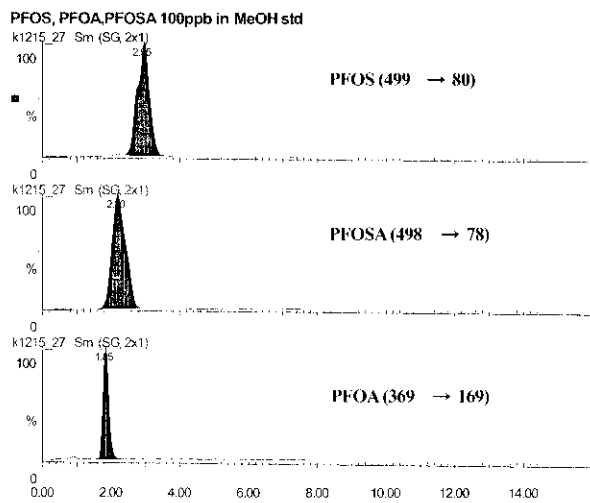


図 8 MRM クロマトグラム (PFOS, PFOA 及び PFOSA, 100 ng/ml)

表1 添加回収実験の結果

化合物	添加濃度 ( ng/ml )		RSD (%)
PFOS	10	95.3	4.6
	100	97.7	3.3
PFOA	10	82.2	2.3
	100	87.2	4.0
PFOSA	10	98.7	2.0
	100	95.8	5.2

(n=6)



## ダイオキシン類測定法に関する検討

分担研究者 飯田 隆雄 福岡県保健環境研究所部長

### 研究要旨

血中ダイオキシン類の保存中変動の有無を確認することは重要と考えられる。採血バッグ中で長期間冷蔵保存すると血中ダイオキシン類の濃度が減少することが確認された。高速溶媒抽出器（ASE）抽出での添加回収率は40から120%と良好であり、抽出溶媒としてアセトン・ヘキサン（20:80）及びアセトン・ヘキサン（2:1）を使用するとき従来抽出法（高速撹拌溶媒抽出）と同じ脂質抽出率が得られた。血液を最初に真空凍結乾燥し、ASE抽出をすることによって、ASE抽出液の水洗、乾燥操作を省略することができた。内標準物質を真空凍結乾燥後に添加することにより測定値に対する真空凍結乾燥の影響をなくすることができる。

### 研究協力者

福岡県保健環境研究所

平川博仙、戸高 尊、堀 就英、芦塚由紀  
中川礼子、松枝隆彦、飛石和大

## 1. 血液試料の保存方法に関する検討

### A. 研究目的

血中ダイオキシン類は非常に低濃度であるので、その測定には通常50ml程度が必要であり、バックアップ試料も含めて100ml程度の採血が必要となる。このため採血バッグを使用して採血されることが多い。バッグに採血された新鮮血の保存は通常4℃程度で冷蔵保存されることが一般的である。ダイオキシン類は化学的には安定な物質であるので長期に保存されることも多い。しかし、ダイオキシン類の存在量は超微量であるので、一般常識では予測しがたい挙動をすることも考えられる。そこで、血中ダイオキシン類の保存中変動の有無を確認することは重要と考えられる。

### B. 材料及び方法

健康者ボランティア6名から約100mlの血液を採血バッグに採取した。採血直後、採血3週間後及び採血6週間後に、それぞれ、分析必要量の血液を採血バッグから採取してダイオキシン類を測定した。

### C. D. 結果と考察

表1にダイオキシン類（29種類）の採血バッグからの各試料採取時期（採血直後、3週間保存後及び6週間保存後）における6名の測定値の平均値を示す。この表から分かるように、採血直後に試料採取した場合に比べて、3週間及び6週間の冷蔵保存後の採取試料ではほとんどのcongenerの濃度が経時的に減少していた。また、congenerによって減少の割合が異なっていた。特にOCDDは経時的な減少率が低かった。以上の実験によって採血バッグ中で長期間冷蔵保存すると血中ダイオキシン類の濃度が減少することが確認された。

### E. 結 論

この実験からは、血中ダイオキシン類が保存中にバッグに吸着しているのか分解するのか、あるいは何らかの他の作用によるかは不明である。しかし、採血バッグ中で保存することは明らかに不適切である。採血後できるだけ速やかに、テフロン容器等に移し冷凍もしくは冷蔵保存することが必要である。さらに、可能であれば採血バッグによる試料採取も避けるべきである。

## 2. 高速溶媒抽出器（ASE）による 脂質抽出の溶媒条件の検討

### A. 研究目的

血中ダイオキシン類濃度はこれらの化合物の体内負荷量を推定するのに都合が良いので脂質ベースで表示される場合が多い。しかし、血中脂質量はその抽出方法によりかなり変動する。ASE抽出の溶媒組成と抽出される血中脂質量について検討した。

### B. 材料及び方法

血液100mlは健康者ボランティアから採血バッグで採取され、採取後直ぐにテフロン容器に移されて分析に使用するまで4℃以下で冷蔵保存した。従来、われわれが行ってきたアセトン・ヘキサン（2:1 v/v）によるポリトロン高速攪拌抽出とアセトンとヘキサンの比率を変えて混合溶媒によるASEで抽出した。ASE抽出条件はダイオキシン類分析のASE抽出に用いられている条件に従った。

### C. D. 結果と考察

結果を表2に示す。この表から分かるようにアセトン・ヘキサン（20:80）及びアセトン・ヘキサン（2:1）で従来法（ポリトロンによる高速攪拌溶媒抽出）と同じ値を得ることができることが明らかになった。このときの、ダイオキシン類の内標準物質を添加した時の添加回収率を表3に示す。ダイオキシン類の添加回収率はほとんど40から120%の間で良好な回収を示した。

### E. 結 論

ASE抽出での添加回収率は40から120%と良好であり、抽出溶媒としてアセトン・ヘキサン（20:80）及びアセトン・ヘキサン（2:1）を使用するとき従来抽出法（高速攪拌溶媒抽出）と同じ脂質抽出率が得られた。

## 3. 真空凍結乾燥が血液ダイオキシン類の抽出に及ぼす影響の検討

### A. 研究目的

血液を凍結乾燥することにより水分を含まないASE抽出液が得られ、この抽出液を濃縮乾固して脂質量を求めることができれば、抽出液の水洗、乾燥の操作が省略できる。このことは、前処理の迅速化と操作の省略に伴い使用する器具及び試薬を減らすことができるのでブランクの低減化となる。そこで、凍結乾燥操作が血中ダイオキシン類濃度の測定値に及ぼす影響を検討した。

### B. 材料及び方法

血液100mlは健康者ボランティアから採血バッグで採取され、採取後直ぐにテフロン容器に移されて分析に使用するまで4℃以下で冷蔵保存した。血液を凍結乾燥する前と血液を真空凍結乾燥した後にダイオキシン類内標準物質を添加してASEで抽出した時のダイオキシン類分析値を比較した。

### C. D. 結果と考察

血液の真空凍結乾燥がダイオキシン類測定値に与える影響の実験結果を表4に示す。この表から分かるように内標準物質の添加時期による測定値の差はほとんど認められなかった。表5に、これらの内標準物質の添加回収率を示す。この表から分かるように凍結乾燥前に内標準物質添加した場合の方が、回収率が低い傾向が認められる。血中ダイオキシン類は脂質中に溶けているか血液成分と結合していると考えられ、凍結乾燥による影響を受けにくいと考えられる。一方、内標準物質は添加されたものであり血中のダイオキシン類と比べて揮散し易い状態にあると考えられる。凍結乾燥においてもこの影響を全く否定することはできない。内標準物質は凍結乾燥後に添加するほうがより安全と考えられる。

## E. 結 論

血液を最初に真空凍結乾燥し、ASE抽出をすることによって、ASE抽出液の水洗、乾燥操作を省略することができた。内標準物質を真空凍結乾燥後に添加することにより測定値に対する真空凍結乾燥の影響をなくすることができる。

表1 採血バッグ中での冷蔵保存時における血中ダイオキシン類濃度の経時変化

Congeners	試料採取時期		(pg/g Lipid)			
	採血直後		採血 3 週間後		採血 6 週間後	
	平均±SD		平均±SD		平均±SD	
2,3,7,8-TCDD	1.4	0.53	0.77	0.42	ND	-
1,2,3,7,8-PeCDD	7.1	2.1	3.6	1.5	3.0	1.7
1,2,3,4,7,8-HxCDD	3.1	1.2	2.1	0.16	1.2	0.40
1,2,3,6,7,8-HxCDD	25	5.6	16	4.7	11	4.10
1,2,3,7,8,9-HxCDD	4.5	1.2	3.2	1.6	2.2	0.76
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	25	4.4	17	4.0	17	4.7
OCDD	331	107	293	84	280	78.7
2,3,7,8-TCDF	1.6	0.29	1.2	0.32	1.3	0.63
1,2,3,7,8-PeCDF	1.5	0.14	1.1	0.38	0.86	0.30
2,3,4,7,8-PeCDF	13	4.2	8.3	4.0	5.3	2.2
1,2,3,4,7,8-HxCDF	6.2	1.3	4.5	1.6	3.2	1.0
1,2,3,6,7,8-HxCDF	6.1	1.0	4.8	1.2	3.8	0.55
2,3,4,6,7,8-HxCDF	2.7	0.69	1.8	0.73	1.2	0.38
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND	-	ND	-	ND	-
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	5.5	1.3	4.3	0.98	3.9	1.5
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND	-	ND	-	ND	-
OCDF	ND	-	ND	-	ND	-
3,4,4',5'-TCB(#81)	ND	-	ND	-	ND	-
3,3',4,4'-TCB(#77)	12	1.5	13	1.9	11.4	1.5
3,3',4,4',5'-PenCB(#126)	69	20	35	14	19	7.1
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	52	27	30	18	19	13
2,3,3',4,4'-PenCB(#105)	2532	850	923	291	624	189
2,3,4,4',5'-PenCB(#114)	908	473	338	227	210	138
2,3',4,4',5'-PenCB(#118)	12905	5229	7211	3232	4374	1788
2',3,4,4',5'-PenCB(#123)	222	80	140	54	116	84
2,3,3',4,4',5'-HexCB(#156)	5305	2557	2796	1699	1627	1020
2,3,3',4,4',5'-HexCB(#157)	1284	704	782	464	532	279
2,3',4,4',5,5'-HexCB(#167)	2480	976	1396	703	1083	645
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB(#189)	660	406	345	174	305	157
Total PCDDs-TEQ	12	3.1	6.4	2.0	4.5	2.4
Total PCDFs-TEQ	8.3	2.3	5.4	2.3	3.6	1.2
Total PCDDs/PCDFs-TEQ	21	5.2	12	4.2	8.1	3.5
Total Coplanar PCBs-TEQ	7.5	2.2	3.8	1.6	2.0	0.80
Total mono-ortho PCBs-TEQ	5.4	2.4	2.8	1.5	1.7	0.91
Total TEQ	33	9.5	18	7.2	12	5.0

ND： 定量下限値以下。

表2 ASEによる脂質抽出の条件検討

抽出法	抽出溶媒		n	抽出脂質量(%)	使用血液量(g)
従来法*	Aceton/Hexane	2:1	1	0.28	50
	Aceton/Hexane	2:1	1	0.30	5
ASE 法**	Aceton/Hexane	2:1	3	0.29	5
	Aceton/Hexane	20:80	3	0.30	5
	Aceton/Hexane	10:90	1	0.25	5
	Aceton/Hexane	5:95	1	0.19	5
	Hexane		3	0.12	5

\*：従来法は血液にアセトン・ヘキサン（2：1）を加えポリトロン攪拌器で高速攪拌抽出した。

\*\*：ASE抽出条件は次の通りである。

Preheat        5min  
Heat            7min  
Static          10min  
Flush %        50%  
Purge          60%  
Cycles         2  
Pressure       2,000psi  
Temperature   150℃

表3 ASE抽出溶媒の種類と内標準物質の添加回収率

	Acetone:Hexane			Acetone:Hexane			Hexane		
	(2:1,v/v)			(1:4,v/v)					
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2,3,7,8-TCDD	43	43	45	34	41	34	43	48	44
1,2,3,7,8-PeCDD	56	61	62	47	53	45	56	81	54
1,2,3,4,7,8-HxCDD	78	84	84	64	79	61	71	111	67
1,2,3,6,7,8-HxCDD	71	94	82	55	65	57	67	93	65
1,2,3,7,8,9-HxCDD	71	79	79	58	71	57	69	119	66
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	68	73	79	55	69	54	68	78	59
OCDD	60	68	74	54	65	50	68	69	59
2,3,7,8-TCDF	56	58	62	43	55	44	56	59	56
1,2,3,7,8-PeCDF	50	55	56	41	53	42	48	62	49
2,3,4,7,8-PeCDF	52	59	59	44	53	40	53	78	53
1,2,3,4,7,8-HxCDF	71	79	74	55	64	53	62	97	61
1,2,3,6,7,8-HxCDF	64	74	72	48	57	52	61	92	59
2,3,4,6,7,8-HxCDF	76	85	86	63	79	60	73	108	71
1,2,3,7,8,9-HxCDF	77	88	87	64	80	65	78	109	76
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	62	70	74	51	62	55	70	82	62
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	68	75	79	61	75	59	73	85	69
OCDF	67	70	78	59	76	56	85	82	66
344'5-TCB(#81)	55	55	59	44	77	51	55	55	59
33'44'-TCB(#77)	55	57	60	50	81	56	55	57	60
33'44'5-PeCB(#126)	45	46	49	35	43	35	43	53	47
33'44'55'-HxCB(#169)	55	60	59	41	49	39	50	70	49

表4 真空凍結乾燥の影響検討

ダイオキシン類濃度(pg/g Whole)

Congeners	真空凍結乾燥後に IS 添加				真空凍結乾燥に IS 添加後			
	1-1	1-2	1-3	Mean	2-1	2-2	2-3	Mean
2,3,7,8-TCDD	0.0032	0.0043	0.0042	0.0039	0.0039	0.0024	0.0042	0.0035
1,2,3,7,8-PeCDD	0.018	0.017	0.012	0.016	0.017	0.015	0.014	0.015
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.0090	0.0089	0.0084	0.0088	0.0086	0.0103	0.0108	0.0099
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.056	0.056	0.062	0.058	0.057	0.067	0.060	0.061
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.016	0.015	0.018	0.016	0.016	0.018	0.018	0.017
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.24	0.24	0.27	0.25	0.22	0.25	0.24	0.24
OCDD	2.5	2.5	2.7	2.6	2.4	2.8	2.8	2.7
2,3,7,8-TCDF	0.0042	0.0045	0.0035	0.0041	0.0039	0.0037	0.0040	0.0039
1,2,3,7,8-PeCDF	0.0034	0.0035	0.0048	0.0039	0.0045	0.0048	0.0042	0.0045
2,3,4,7,8-PeCDF	0.030	0.026	0.029	0.028	0.029	0.030	0.028	0.029
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.0091	0.0100	0.0093	0.0095	0.0128	0.0131	0.0113	0.0124
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.011	0.013	0.012	0.012	0.013	0.017	0.011	0.014
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.0042	0.0046	0.0080	0.0056	0.0051	0.0057	0.0046	0.0051
1,2,3,7,8,9-HxCDF	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.0093	0.0094	0.0083	0.0090	0.0083	0.0086	0.0085	0.0085
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	N.D.	N.D.	0.002	0.002	0.001	N.D.	N.D.	0.001
OCDF	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
344'5'-TCB(#81)	0.014	0.011	0.013	0.012	0.015	0.014	0.014	0.014
33'4'4'-TCB(#77)	0.069	0.068	0.064	0.067	0.072	0.068	0.144	0.094
33'44'5'-PenCB(#126)	0.227	0.224	0.234	0.228	0.233	0.240	0.246	0.240
33'44'55'-HxCB(#169)	0.087	0.084	0.072	0.081	0.068	0.073	0.092	0.078
Total PCDDs	2.9	2.9	3.0	2.9	2.8	3.1	3.1	3.0
Total PCDFs	0.071	0.071	0.077	0.073	0.078	0.083	0.072	0.078
Total PCDDs+PCDFs	2.9	2.9	3.1	3.0	2.8	3.2	3.2	3.1
Total Co-PCBS	0.40	0.39	0.38	0.39	0.39	0.39	0.50	0.43
Total	3.3	3.3	3.5	3.4	3.2	3.6	3.7	3.5

ND：定量下限値以下

表5 内標準添加時期による回収率（%）への影響

Congeners	真空凍結乾燥後に IS 添加				真空凍結乾燥に IS 添加後			
	1-1	1-2	1-3	Mean	2-1	2-2	2-3	Mean
2,3,7,8-TCDD	73.3	81.4	71.3	75.3	67.1	67.3	60.0	64.8
1,2,3,7,8-PeCDD	83.3	91.1	77.4	83.9	70.4	71.3	62.2	67.9
1,,2,3,4,7,8-HxCDD	113.6	126.7	113.3	117.8	95.8	97.2	89.6	94.2
1,2,3,6,7,8-HxCDD	98.6	112.3	102.0	104.3	84.3	86.9	80.7	84.0
1,2,3,7,8,9-HxCDD	101.4	111.7	98.5	103.9	88.2	88.1	82.3	86.2
1,2,3,4,6,7,8,-HpCDD	102.5	121.0	90.3	104.6	81.3	81.2	73.6	78.7
OCDD	98.0	121.15	89	102.7	85.2	82.15	75.3	80.9
2,3,7,8-TCDF	93.1	98.4	108.4	100.0	112.4	107.2	104.4	108.0
1,2,3,7,8-PeCDF	55.0	56.5	64.5	58.6	56.8	59.2	53.7	56.6
2,3,4,7,8-PeCDF	79.7	82.9	80.0	80.8	70.6	73.4	67.4	70.5
1,2,3,4,7,8-HxCDF	87.6	98.1	93.5	93.1	69.1	78.2	72.8	73.4
1,2,3,6,7,8-HxCDF	80.6	91.0	88.4	86.7	63.3	71.8	70.2	68.4
2,3,4,6,7,8-HxCDF	102.9	112.8	113.0	109.6	94.3	93.6	91.0	93.0
1,2,3,7,8,9-HxCDF	97.1	116.7	110.2	108.0	101.0	101.8	89.2	97.3
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	89.8	96.1	88.1	91.3	77.4	81.2	76.0	78.2
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	100.7	122.9	93.6	105.7	92.7	90.4	82.2	88.5
OCDF	95.8	127.25	90.4	104.45	93.1	91.2	83.1	89.1
344'5-TCB(#81)	66.2	69.3	74.0	69.8	62.4	61.8	55.0	59.8
33'4'4'-TCB(#77)	59.8	62.9	67.3	63.3	60.7	59.6	27.6	49.3
33'44'5-PenCB(#126)	72.5	77.6	68.1	72.7	60.7	61.4	57.2	59.8
33'44'55'-HxCB(#169)	81.0	86.0	76.0	81.0	70.7	70.5	64.6	68.6



## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	なし						

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岸 玲子	「前向きコホート研究による先天異常モニタリング、特に尿道下裂、停留精果のリスク要因と内分泌かく乱物質に対する感受性の解明」を開始して	北産婦医会報	112	76-78	2003
山田秀人、森川 守、 島田茂樹	免疫グロブリン大量療法、今日の生殖医療	産婦人科治療	増刊号 88(3)	101-104	2004
野々村克也、柿崎秀宏、 柴田 隆、守屋仁彦	混合型生殖腺形成異常 症	日本臨床	62(2)	313-319	2004
Kurahashi N, Murakumo M, Kakizaki H, Nonomura K, Koyanagi T, Kasai S, Sata F, Kishi R	The estimated prevalence of hypospadias in Hokkaido, Japan	J Epidemiol	14(3)	in press	2004
Sata F, Yamada H, Yamada A, Kato EH, Kataoka S, Saijo Y, Kondo T, Tamaki J, Minakami H, Kishi R	A Polymorphism in the CYP17 gene relates to the risk of recurrent pregnancy loss	Mol Hum Reprod	9(11)	725-728	2003
Yamada H, Sata F, Kato EH, Saijo Y, Kataoka S, Morikawa M, Shimada S, Yamada T, Kishi R, Minakami H	A Polymorphism in the CYP17 gene and intrauterine fetal growth restriction	Mol Hum Reprod	10(1)	49-53	2004
Saijo Y, Sata F, Yamada H, Kondo T, Kato EH, Kishi R	Single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the interleukin-6 gene and the risk of recurrent pregnancy loss in Japanese women	Fertil Steril	81(2)	374-378	2004
Yamada H, Morikawa M, Furuta I, Kato EH, Shimada S, Iwabuchi K, Minakami H	Intravenous immunoglobulin treatment in women with recurrent abortions: Increased cytokine levels and reduced Th1/Th2 lymphocyte ratio in peripheral blood	Am J Reprod Immunol	49	84-89	2003
Morikawa M, Yamada H, Kato EH, Shimada S, Sakuragi N, Fujimoto S, Minakami H	Live birth rate varies with gestational history and etiology in women experiencing recurrent spontaneous abortion	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	109	21-26	2003
Yamada H, Kato EH, Morikawa M, Shimada S, Saito H, Watari M, Minakami H, Nishihira J	Decreased serum levels of macrophage migration inhibition factor in miscarriages with normal chromosome karyotype	Hum Reprod	18	616-620	2003

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

Ohta K, Kobashi G, Hata A, Yamada H, Minakami H, Fujimoto S, Kondo K, Tamashiro H	Association between a variant of the glutathione S-transferase P1(GSTP1) gene and hypertension in pregnancy in Japanese: Interaction with parity, age and genetic factors	Semin Thromb Hemost	29	653-660	2003
Shimada S, Iwabuchi K, Watano K, Shimizu H, Yamada H, Minakami H, Onoe K	Expression of allograft inflammatory factor-1 in mouse uterus and poly (I:C)-induced fetal resorption	Am J Reprod Immunol	50	104-112	2003
Shimada S, Iwabuchi K, Kato EH, Morikawa M, Sakuragi N, Onoe K, Minakami H, Yamada H	No difference in natural-killer-T cell population, but Th2/Te2 predominance in peripheral blood of recurrent aborters	Am J Reprod Immunol	50	334-339	2003
Morikawa M, Yamada H, Okuyama K, Kato EH, Watari M, Kataoka S, Cho K, Minakami H	Prenatal diagnosis and fetal therapy of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: a report of five cases	Congenital Anomalies	43	72-78	2003
Yamada H, Atsumi T, Kato EH, Shimada S, Morikawa M, Minakami H	Prevalance of diverse anti-phospholipid antibodies in women with recurrent abortion	Fertil Steril	80	1276-1278	2003
Yamada H, Morikawa M, Kato EH, Shimada S, Kobashi G, Minakami H	Preconceptional natural-killer-cell activity and percentage as predictors of biochemical pregnancy and spontaneous abortion with normal chromosome karyotype	Am J Reprod Immunol	50	351-354	2003
Yamada H, Kato EH, Morikawa M, Shimada S, Ebina Y, Sakuragi N, Suzuki S, Minakami H	Anti-cardiolipin $\beta$ 2-glycoprotein I antibody: Is a high titer related to pregnancy complication?	Semin Thromb Hemost	29	639-644	2003
Yamada H, Morikawa M, Furuta I, Kato EH, Shimada S, Sata F, Kishi R, Minakami H	Circulating cytokines during early pregnancy in women with recurrent spontaneous abortion	Hokkaido Igaku Zasshi	79(3)	in press	2004
Yamada H, Shimada S, Kato EH, Morikawa M, Iwabuchi K, Kishi R, Onoe K, Minakami H	Decrease in a specific killer cell immunoglobulin-like receptor on peripheral natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortion of unexplained etiology	Am J Reprod Immunol		in press	2004
Shimada S, Kato EH, Morikawa M, Iwabuchi K, Nishida R, Kishi R, Onoe K, Minakami H, Yamada H	No difference in natural-killer or natural-killer-T cell population, but aberrant T helper population in the endometrium of women with repeated miscarriage	Hum Reprod		in press	2004
Kobashi G, Hata A, Ohta K, Yamada H, Kato EH, Minakami H, Fujimoto S, Kondo K	A1166C variant of angiotensin II type 1 receptor gene is associated with severe hypertension in pregnancy independently of T235 variant of angiotensinogen gene	J Hum Genet		in press	2004
Kataoka S, Sawai H, Yamada H, Kanazawa N, Koyama K, Nishimura G, Morikawa M, Sakuragi N, Minakami H	Radiographic and genetic diagnosis of sporadic hypochondroplasia early in the neonatal period	Prenatal Diag		in press	2004
Yamada H, Sata F, Saijo Y, Kishi R, Minakami H	Genetic factors of fetal growth restriction and miscarriage	Semin Thromb Hemost		in press	2004

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

Miyamoto T, Hasuike S, Yogev L, Maduro MR, Ishikawa M, Westphal H, Lamb DJ	Azoospermia in patients heterozygous for a mutation in SYCP3	Lancet	362	1714-1719	2003
Saito K, Kim HS, Sakai N, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S	Polymorphism in diazepam metabolism in Wistar rat	J Pharmaceutical Sciences		in press	2004
Kim HS, Saito K, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S	Short period exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate regulates testosterone metabolism in testis of prepubertal rats	Arch Toxicol	77(8)	446-51	2003 Aug
Sakamoto KQ, Nakai K, Aoto T, Yokoyama A, Ushikoshi R, Hirose H, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S	Cytochrome p450 induction and gonadal status alteration in common carp ( <i>Cyprinus carpio</i> ) associated with the discharge of dioxin contaminated effluent to the Hikiji River, Kanagawa Prefecture, Japan	Chemosphere	51(6)	491-500	2003 May
Ishizuka M, Yonemoto J, Zaha H, Tohyama C, Sone H	Perinatal exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters sex-dependent expression of hepatic CYP2C11	J Biochem Mol Toxicol	17(5)	278-85	2003
Hoshino H, Fujita S, Goto Y, Isono T, Ishinazaka T, Sakurai Y	Organochlorine compound accumulation in Steller sea lion <i>Eumetopias jubatus</i> migrating along the coast of Hokkaido in northern Japan	Jpn J Toxicol	6(1)	1-10	2003