

分布容積は、有意に増加した。この結果より、各動物の KC500 投与による血清中  $T_4$  濃度の低下は、血中から組織への  $T_4$  の急速な移行による可能性が示唆された。

そこで、血中から消失した  $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$  がこの組織に移行したかを明らかにするために、KC500 投与後の  $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$  の組織分布について検討した。その結果、KC500 により、いずれの動物においても、特に肝臓の分布量が著しく増加することが明らかになった。したがって、KC500 による血中  $T_4$  濃度の低下には、血中  $T_4$  の速やかな肝臓への移行が関わっていることが示唆された。また、マウス、ラット、モルモットにおける肝臓への  $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$  の移行量の増加には、トランスポーターを介する能動輸送の増加と肝肥大が関与していること、ハムスターにおけるその増加には、トランスポーターを介する能動輸送の増加が関与している可能性があることが示唆された。

さらに、KC500 投与により、ラットでは肝臓の *Oatp2* 及び *LAT1* の mRNA の発現量が、マウスでは *LAT1* の mRNA の発現量が、有意に増加した。これらの結果から、これらトランスポーターの発現量の増加が肝臓の  $T_4$  の蓄積量の増加、そして、血中  $T_4$  濃度の低下をもたらす要因になっている可能性が考えられた。そこで、肝実質細胞への  $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$  の取り込み実験を行ったが、ラット、マウスに KC500 を投与した後、それぞれの肝実質細胞への  $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$  の取り込み量に変化は認められなかった。

また、KC500 投与により、ラット、マウスともに *Mrp3* の mRNA の発現量が増加した。この結果から、KC500 を投与したラットおよびマウスにおいて  $T_4$  のグルク

ロン酸抱合体の排泄が亢進している可能性も考えられる。

これまでの研究から、KC500 投与によるラットの血清中  $T_4$  濃度の低下は、少なくとも一部、 $T_4$ -UDP-GT が関与する機序により起ると考えられる。しかし、ラットおよびヒトの  $T_4$ -UDP-GT 活性を担う UGT 分子種は明らかにされていない。そこで、COS 細胞発現系ラットおよび昆虫細胞発現系ヒト UGT 分子種の  $T_4$ -UDP-GT 活性を測定した。その結果から、ラットの肝臓において  $T_4$  の代謝を担っている UGT 分子種は、主に UGT1A7 であり、KC500 投与後の  $T_4$ -UDP-GT 活性の増加は、主に UGT1A7 の誘導によるかもしれない。また、ヒト UGT 分子種の中で、 $T_4$ -UDP-GT 活性の高い分子種は、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A8 であった。

#### E. 結論

KC500 投与後、4 種の動物において、 $[^{125}\text{I}]\text{T}_4$  の体内動態を詳しく調べた結果、血清中  $T_4$  濃度の低下には、 $T_4$  の肝臓への移行が重要であることが示唆された。 $T_4$  の肝臓への移行には、特定の輸送担体が関与している可能性が考えられるが、肝臓への  $T_4$  の移行メカニズムについてはさらに検討する必要がある。これまでの研究から、KC500 投与によるラットの血清中  $T_4$  濃度の低下には、少なくとも一部、 $T_4$ -UDP-GT が関与すると考えられている。その  $T_4$  の代謝を担う UGT 分子種は、主に UGT1A7 である可能性が考えられる。また、ヒト UGT 分子種の中で、 $T_4$ -UDP-GT 活性の高い分子種は、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A8 であることが示された。

#### G. 研究発表

1. 論文発表

1. Koichi Haraguchi, Nobuyuki Koga and Yoshihisa Kato: Comparative metabolism of polychlorinated biphenyls and tissue distribution of persistent metabolites in rats, hamsters and guinea pigs. *Drug Metab. Dispos.*, (2005) in press.
2. Koichi Haraguchi, Yoshihisa Kato, Nobuyuki Koga and Masakuni Degawa: Species differences in tissue distribution of catechol and methylsulphonyl metabolites of polychlorinated biphenyls in rats, mice, hamsters, and guinea pigs. *Xenobiotica*, (2005) in press.
3. Koichi Haraguchi, Yoshihisa Kato, Nobuyuki Koga and Masakuni Degawa: Metabolism of polychlorinated biphenyls by Gunn rats: Identification and serum retention of catechol metabolites. *Chem. Res. Toxicol.*, 17, 1684-1691 (2004)
4. Yoshihisa Kato, Shinichi Ikushiro, Koichi Haraguchi, Tomoaki Yamazaki, Yuriko Ito, Hiroshi Suzuki, Ryohei Kimura, Shizuo Yamada, Tohru Inoue and Masakuni Degawa: A possible mechanism for decrease in serum thyroxine level by polychlorinated biphenyls in Wistar and Gunn rats. *Toxicol. Sci.*, 81, 309-315 (2004)
5. Kelly J. Gauger, Yoshihisa Kato, Koichi Haraguchi, Hans-Joachim Lehmler, Larry W. Robertson, Ruby Bansal and R. Thomas Zoeller: Polychlorinated biphenyls (PCBs) exert thyroid hormone-like effects in the fetal rat brain but do not bind to thyroid hormone receptors. *Environ. Health Perspect.*, 112, 516-523 (2004)
6. 加藤善久、木村良平、山田静雄、出川雅邦: PCB 類による甲状腺ホルモンかく乱作用とその作用機構: 動物種差. 環境変異原研究、26、101-106 (2004)
7. 加藤善久、山田静雄、出川雅邦: Polychlorinated biphenyls による血中サイロキシン濃度低下作用機構. *Endocrine Disrupter News Letter*, 7(3)、2 (2004)
8. Yoshihisa Kato, Koichi Haraguchi, Tomoaki Yamazaki, Yuriko Ito, Shoji Miyajima, Kiyomitsu Nemoto, Nobuyuki Koga, Ryohei Kimura and Masakuni Degawa: Effects of polychlorinated biphenyls, Kanechlor-500, on serum thyroid hormone levels in rats and mice. *Toxicol. Sci.*, 72, 235-241 (2003)
9. 古賀信幸、金丸知代、黒木広明、原口浩一、加藤善久、木村良平: 2,3,3',4,4'-五塩素化ビフェニル (CB105) のハムスターにおける代謝. 福岡医学雑誌、94、174-182 (2003)
10. Yoshihisa Kato, Koichi Haraguchi, Sinya Yumoto, Tomoaki Yamazaki, Yasuhiro Nagano, Nobuyuki Koga, Yoshito Masuda and Ryohei Kimura: Metabolite of 2,2',4',5-tetrabromobiphenyl, 3-methylsulphonyl-2,2',4',5-tetrabromo-biphenyl, a potent inducer of CYP2B1/2 in rat. *Xenobiotica*, 32, 289-303 (2002)
11. Yoshihisa Kato and Ryohei Kimura: The contribution of 2,3,5-trichlorophenyl methyl sulfone, a metabolite of 1,2,4-trichlorobenzene,

to the  $\alpha$ -aminolevulinic acid synthetase induction by 1,2,4-trichlorobenzene in rat liver. *Chemosphere*, 47, 1-7 (2002)

#### プロシーディング

1. Nobuyuki Koga, Chiho Ohta, Koichi Haraguchi, Tomoyo Kanamaru, Yoshihisa Kato and Shizuo Yamada : In vitro metabolism of 2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobi-phenyl (CB187) with liver microsomes of rats, hamsters and guinea pigs. *Organohalogen Compd. (proceedings)*, 66, 2882-2886 (2004)

2. Hiroshi Suzuki, Yoshihisa Kato, Rie Takiguchi, Mao Onishi, Shinichi Ikushiro and Ryohei Kimura : Species difference among mice, hamsters, rats and guinea pigs in phenobarbital-induced alteration of serum thyroid hormone level. *J. Toxicol. Sci. (proceedings)*, 29, 399 (2004)

3. Mao Onishi, Yoshihisa Kato, Hiroshi Suzuki, Shinichi Ikushiro and Ryohei Kimura: Mechanistic study for the decrease in serum thyroid hormone level in PCB-treated mice. *J. Toxicol. Sci. (proceedings)*, 29, 464 (2004)

4. Yoshihisa Kato, Koichi Haraguchi, Shinichi Ikushiro, Tomoaki Yamazaki, Yuriko Ito, Aki Fujii, Atsushi Shiga, Akinori Shoji, Takashi Iyanagi, Masakuni Degawa and Ryohei Kimura: Species difference among mice, hamsters, rats and guinea pigs in 2,2',4',5,5'-pentachlorobiphenyl and 2,2',3',4',5,6-hexachlorobiphenyl-induced alterations of serum thyroid

hormone level. *Organohalogen Compd. (proceedings)*, 64, 332-335 (2003)

5. Yoshihisa Kato, Koichi Haraguchi, Shinichi Ikushiro, Yuriko Ito, Tomoaki Yamazaki, Aki Fujii, Takashi Iyanagi, Ryohei Kimura and Masakuni Degawa: Species difference among mice, hamsters, rats and guinea pigs in Kanechlor-500-induced alterations of serum thyroid hormone level. *Organohalogen Compd. (proceedings)*, 64, 316-319 (2003)

6. Koichi Haraguchi, Yoshihisa Kato, Nobuyuki Koga, Rie Aoshima, Masakuni Degawa and Ryohei Kimura: Identification and tissue distribution of catechol metabolites of polychlorinated biphenyls in rodents dosed with Kanechlor 500. *Organohalogen Compd. (proceedings)*, 64, 345-348 (2003)

7. Nobuyuki Koga, Hiroaki Kuroki, Koichi Haraguchi, Tomoyo Kanamaru, Yoshihisa Kato and Ryohei Kimura: Metabolism of 2,3,3',4,4'-pentachlorobiphenyl in hamsters. *Organohalogen Compd. (proceedings)*, 64, 427-430 (2003)

8. Yoshihisa Kato, Yuriko Ito, Tomoaki Yamazaki, Aki Fujii, Shinichi Ikushiro, Koichi Haraguchi, Takashi Iyanagi, Masakuni Degawa and Ryohei Kimura: Species difference among mice, hamsters, rats, and guinea pigs in Kanechlor-500-induced alteration of serum thyroid hormone level. *J. Toxicol. Sci. (proceedings)*, 28, 321 (2003)

9. Yoshihisa Kato, Aki Fujii, Koichi

- Haraguchi, Shinichi Ikushiro, Tomoaki Yamazaki, Yuriko Ito, Takashi Iyanagi, Masakuni Degawa and Ryohei Kimura: Species difference among mice, hamsters, rats, and guinea pigs in 2,2',4',5,5'-pentachloro- biphenyl or 2,2',3',4',5,6-hexachlorobiphenyl-induced alteration of serum thyroid hormone level. *J. Toxicol. Sci. (proceedings)*, 28, 322 (2003)
10. Yoshihisa Kato, Koichi Haraguchi, Yuriko Ito, Atsushi Shiga, Akinori Shoji and Ryohei Kimura: Induction of hepatic microsomal UDP-glucuronosyltransferase by methylsulfonyl metabolites of 2,2',4',5-tetrabromo- biphenyl in rats. *Organohalogen Compd. (proceedings)*, 56, 5-8 (2002)
11. Yoshihisa Kato, Tomoaki Yamazaki, Shinichi Ikushiro, Yuriko Ito, Koichi Haraguchi, Takashi Iyanagi, Ryohei Kimura and Masakuni Degawa: Relation between the increase in hepatic UDP-glucuronosyltransferase and the decrease in serum thyroxine level in Kanechlor-500-treated rats. *Organohalogen Compd. (proceedings)*, 56, 85-87 (2002)
12. Koichi Haraguchi, Yoshihisa Kato, Nobuyuki Koga, Masakuni Degawa, Ryohei Kimura and Yoshito Masuda: Species difference in tissue retention of PCB metabolites after *in vivo* exposure of 2,4,5,2',5'-penta- and 2,3,4,2',3',6'-hexachlorobiphenyls. *Organohalogen Compd. (proceedings)*, 56, 33-36 (2002)
13. Nobuyuki Koga, Koichi Haraguchi, Tomoyo Kanamaru, Yoshihisa Kato, Ryohei Kimura: Metabolism of 2,3',4,4',5-pentachloro- robiphenyl (CB118) by guinea pig liver microsomes. *Organohalogen Compd. (proceedings)*, 56, 17-20 (2002)
14. Masaharu Akita, Mari Kato, Tetsuya Endo, Yoshihisa Kato, Atsushi Yokoyama and Koichi Haraguchi: Teratogenic effects of organohalogen contaminants extracted from small cetacean products on *in vitro* rat embryos during organogenesis. *Organohalogen Compd. (proceedings)*, 55, 421-423 (2002)
15. Yoshihisa Kato, Yuriko Ito, Koichi Haraguchi, Tomoaki Yamazaki, Ryohei Kimura: The induction of hepatic microsomal UDP-glucuronosyltransferase by the methylsulfonyl metabolites of 2,2',4',5-tetrabromo- biphenyl in rats. *J. Toxicol. Sci. (proceedings)*, 27, 346 (2002)
16. Yoshihisa Kato, Tomoaki Yamazaki, Shinichi Ikushiro, Yuriko Ito, Koichi Haraguchi, Takashi Iyanagi, Ryohei Kimura, Masakuni Degawa: Relation between the increase in hepatic UDP-GT and the decrease in serum thyroxine level in Kanechlor-500- treated rats. *J. Toxicol. Sci. (proceedings)*, 27, 346 (2002)
17. Yoshihisa Kato, Yuriko Ito, Kanako Yasuoka, Tomoaki Yamazaki, Masakuni Degawa, Ryohei Kimura and Koichi Haraguchi: Effects of PCBs and organo-

chlorine pesticides extracted from cetacean products on serum biochemical parameters and hepatic drug-metabolizing enzyme activities in mice. *Environ. Sci. (proceedings)*, 9, 177 (2002)

18. Mari Kato, Masaharu Akita, Koichi Haraguchi, Kanako Yasuoka, Tetsuya Endo, Yoshihisa Kato and Atsushi Yokoyama: Effects of organohalogen contaminants extracted from small cetacean products on cultured rat embryos. *Environ. Sci. (proceedings)*, 9, 177 (2002)

19. Koichi Haraguchi, Tetsuya Endo, Kanako Yasuoka, Yoshiko Araki, Yoshihisa Kato and Frank Cipriano: Contamination by mercury, PCBs and organochlorine pesticides in small cetacean products purchased in Japan. *Environ. Sci. (proceedings)*, 9, 228 (2002)

## 2. 学会発表

1. 鈴木 寛、滝口理恵、大西真央、生城真一、山田静雄、加藤善久：フェノバルビタールによる血清中サイロキシン濃度低下作用機構：動物種差。日本内分泌攪乱化学物質学会第7回研究発表会（名古屋）、講演要旨集、P296、2004年12月15日

2. 大西真央、鈴木 寛、生城真一、原口浩一、山田静雄、加藤善久：PCBの血中甲状腺ホルモン濃度低下作用におけるTCDD様作用と非TCDD様作用の識別。日本内分泌攪乱化学物質学会第7回研究発表会（名古屋）、講演要旨集、P293、2004年12月14日

3. Mao Onishi, Yoshihisa Kato, Koichi Haraguchi, Shinichi Ikushiro, Hiroshi Suzuki, Ryohei Kimura and Shizuo Yamada: Mechanistic study for the decrease in serum thyroxine level in PCB-treated mice. 第19回日本薬物動態学会年会（金沢）、講演要旨集、p.186、2004年11月17日

4. Hiroshi Suzuki, Yoshihisa Kato, Rie Takiguchi, Mao Onishi, Shinichi Ikushiro, Ryohei Kimura and Shizuo Yamada: Species difference among mice, hamsters, rats, and guinea pigs in phenobarbital-induced alteration of serum thyroxine level. 第19回日本薬物動態学会年会（金沢）、講演要旨集、p.185、2004年11月17日

5. 太田千穂、原口浩一、金丸知代、加藤善久、山田静雄、古賀信幸：2,2',3,4',5,5',6-七塩素化ビフェニル(PCB187)のin vitro代謝の動物種差。フォーラム2004：衛生薬学・環境トキシコロジー（千葉）、講演要旨集、p.91、2004年10月25日

6. 大西真央、加藤善久、鈴木 寛、生城真一、木村良平：PCBによる血清中甲状腺ホルモン濃度低下の作用機構。第31回日本トキシコロジー学会学術年会（大阪）、講演要旨集、p.303、2004年7月7日

7. 鈴木 寛、加藤善久、滝口理恵、大西真央、生城真一、木村良平：Phenobarbitalによる血清中サイロキシン濃度低下作用機構とその動物種差。第31回日本トキシコロジー学会学術年会（大阪）、講演要旨集、p.237、2004年7月7日

8. 古賀信幸、原口浩一、金丸知代、加

- 藤善久、木村良平： 2, 2', 3, 4', 5, 5', 6-七塩素化ビフェニル(PCB187)の動物肝ミクロソームによる代謝. 日本薬学会第124年会(大阪)、講演要旨集、p.182、2004年3月29日
9. 加藤善久：PCB類による甲状腺ホルモンかく乱作用とその作用機構：動物種差. 第32回日本環境変異原学会大会シンポジウム(津)、講演要旨集、p.54、2003年11月26日
10. 濱地勇希、宮島省治、根本清光、加藤善久、原口浩一、木村良平、出川雅邦：PCB類投与時によるGunnラットでの肝臓ステロイドホルモン代謝酵素遺伝子の発現変動. 第32回日本環境変異原学会大会(津)、講演要旨集、p.133、2003年11月27日
11. Kelly J. Gauger, Yoshihisa Kato, Koichi Haraguchi, Hans-Joachim Lehmler, Larry W. Robertson and R. Thomas Zoeller: Paradoxical effects of PCBs on thyroid hormone action. Neuroscience 33rd Annual Meeting (New Orleans, USA), Abstract, p.18, 2003, November 9
12. 加藤善久、鈴木寛、伊藤由里子、出川雅邦、木村良平：Kanechlor-500のラット血中サイロキシン濃度低下作用とその機序. 第18回日本薬物動態学会年会(札幌)、講演要旨集、p.196、2003年10月8日
13. 加藤善久、大西真央、伊藤由里子、出川雅邦、木村良平：Kanechlor-500の血清中甲状腺ホルモン濃度低下作用とその動物種差. 第18回日本薬物動態学会年会(札幌)、講演要旨集、p.197、2003年10月8日
14. 加藤善久、伊藤由里子、山崎友朗、藤井亜紀、生城真一、原口浩一、井柳 堯、出川雅邦、木村良平：Kanechlor-500(KC500)の血清中甲状腺ホルモン濃度低下作用における動物種差と血中甲状腺ホルモン濃度低下作用機序. 第30回日本トキシコロジー学会学術年会(相模原)、講演要旨集、p.209、2003年7月19日
15. 加藤善久、藤井亜紀、原口浩一、生城真一、山崎友朗、伊藤由里子、井柳 堯、出川雅邦、木村良平：2, 2', 4', 5, 5'-pentachloro-robiphenyl (PentaCB)及び2, 2', 3', 4', 5, 6-hexachlorobiphenyl (HexaCB)の血中甲状腺ホルモン濃度低下作用における動物種差. 第30回日本トキシコロジー学会学術年会(相模原)、講演要旨集、p.210、2003年7月19日
16. 原口浩一、加藤善久、安岡佳名子、古賀信幸、出川雅邦、木村良平：Non-planar PCBのWistarラット及びGunnラット代謝：Dihydroxy体の生成と組織、血液残留性. フォーラム2002：衛生薬学・環境トキシコロジー(広島)、講演要旨集、p.128、2002年10月25日
17. 古賀信幸、原口浩一、金丸知代、加藤善久、木村良平：4-Methylthio-2, 2', 4', 5, 5'-五塩素化ビフェニル(CB101)の*in vitro*代謝の動物種差. フォーラム2002：衛生薬学・環境トキシコロジー(広島)、講演要旨集、p.77、2002年10月25日
18. 宮島省治、濱地勇希、根本清光、加藤善久、木村良平、出川雅邦：Kanechlor500投与時のマウスの肝臓および精巣におけるコレステロール/テストステロン合成・代謝系関連酵素遺伝子の発現変動. 第48回日本薬学会東海支部大会(静岡)、講演要旨集、p.13、2002

年7月6日

19. 濱地勇希、宮島省治、根本清光、加藤善久、木村良平、原口浩一、出川雅邦：

Non-planar PCB 投与時のマウスおよびラットの肝臓および精巣におけるコレステロール/テストステロン生合成・代謝関連酵素遺伝子の発現変動. 第48回日本薬学会東海支部大会(静岡)、講演要旨集、p.13、2002年7月6日

20. 加藤善久、山崎友朗、生城真一、伊藤由里子、原口浩一、井柳 堯、木村良平、出川雅邦：Kanechlor-500 投与ラットにおける血清中サイロキシニン濃度の低下と肝 UDP- glucuronosyltransferase 活性との関連性. 第29回日本トキシコロジー学会学術年会(名古屋)、講演要旨集、p.191、2002年6月18日

21. 加藤善久、伊藤由里子、原口浩一、山崎友朗、木村良平：2,2',4',5-Tetrabromobiphenyl (TetraBrB) のメチルスルホン代謝物のラット肝 UDP- glucuronosyltransferase の誘導. 第29回日本トキシコロジー学会学術年会(名古屋)、講演要旨集、p.192、2002年6月18日

22. 宮島省治、濱地勇希、根本清光、加藤善久、木村良平、出川雅邦：

Kanechlor500 投与時のマウスおよびラットの肝臓および精巣におけるコレステロール/テストステロン生合成・代謝系酵素遺伝子の発現変動. 日本薬学会第122年会(千葉)、講演要旨集3、p.174、2002年3月27日

23. 濱地勇希、宮島省治、根本清光、加藤善久、木村良平、出川雅邦：Non-planar PCB 類投与時のラットの肝臓および精巣におけるテストステロン生合成・代謝系酵素遺伝子の発現変動. 日本薬学会第122

年会(千葉)、講演要旨集3、p.174、2002

年3月27日

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他(データベース等)

なし

## 10. 受容体シグナルを介する毒性評価に関するリスクコミュニケーション

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

**研究要旨** 本研究は、内分泌かく乱化学物質（ダイオキシン類を含む）の生体作用及びその作用機構に関する新たな科学的知見を一般社会にリスク情報として還元してゆくための要件を整理し、化学物質危害情報に対する適切な一般社会の対応、すなわち適切な危機管理と同時に適切な安心感を醸成する方途を提供するものであり、本年度はそのためにリスクの質に関する考察と、先進科学の普及に関する考察の2点に焦点をあてた。

### A. 研究目的

本研究は、内分泌かく乱化学物質（ダイオキシン類を含む）の生体作用及びその作用機構に関する新たな科学的知見を一般社会にリスク情報として還元してゆくための要件を整理し、適切な危機管理と同時に適切な安心感を醸成する方途を提供するものである。

### B. 研究方法

国際機関や各国政府機関で採用している化学物質の安全性評価に関する情報の収集結果や化学物質の生体影響に関する基礎研究成果をトランスレーショナルに社会に対して公表するなど、情報の質に応じた開示を進めるべく戦略的に考察する。

### C, D. 結果と考察

#### 1. 生体と異物の相互作用に関する考察

生体に対する外来物質や環境の作用は、その生物がその対象物質やその環境と「遭遇」するにあたって、どれだけそ

れに対応した生理機能を備えているかに掛かっている。自らの腸内細菌の産生するテトロドトキシンの毒性影響を回避するフグ自身のナトリウムチャンネルの特異な適応や、高温の温泉に生息する耐熱菌の存在は、そのことを示すよく知られた例のひとつである。おそらく生物は悠久の昔から蓄積した体験をもとにして、外界・周囲に適応した機能を発揮しているのであるが、他方そこに備わった機能を越えた負荷に堪えることはできない。

こうした対応力の限度幅に対して許容量と呼ぶことがあるが、この呼び方は常に正しいとは限らない。毒性学では一見そうした限度の範囲内に見える”possible-risk”が新たに引き上げられるべき課題となっているが、同時に毒性学は、いまこうした”possible-risk”を生体が許容しているか否かの判断の難しさにも直面している。

生体は、外来物質（の濃度）との調和のとれたバランス上に健康を維持していることが伺われる。自然界の様々な物質



は、もとより紫外線や可視光のような物理量からはじまって、量的調節そのものは「必ずしも」自由にならない時間などの要素もすべて、生体に対する生理学的かつ毒性学的表裏一体の作用因子としてとらえることができる。

この視点をリスクコミュニケーションに取り入れることが肝要であり、すなわち安全性とハザードの連続性の中に人々の生活があることを明らかにする必要がある。

## 2. リスクの質に関する考察

リスクの質に関する考察で最も質の低い情報はデマである。プロ野球の中日球団がリーグ優勝をする頻度は低いが、それらの年に台風、地震等の天災の被害が高頻度に集中していることはよく知られている。そこには球団のそれに比べて頻度は高くとも何らの因果関係はない。

(リスク情報には不明の要素が含まれるので、否定されることなくこうした情報が流布されることが希でない。) 他方、英国における BSE の発症頻度から類推した本邦におけるバリエーション型 CJ の発症頻度は、 $10^9$ に数件であり無視しうる確率とする考え方があるが、ここでは因果関係がある。すなわち確率の高低は安全性を担保せず、とりわけ情報が不確定な場合、そのリスクの因果関係と質が重要になる。フグ毒に大きな恐怖感が一般にないことと合わせて、リスクコミュニケーションでは、社会の認識によって動向

が大きく変動することを念頭に置いて、リスクコミュニケーションにこの点を理論化して導入することが肝要である。

## 3. ダイオキシン受容体のシグナル伝達に関する新たな情報

ダイオキシン受容体(AhR)を介した内分泌かく乱は、エストロジェン非依存性の ER への結合・転写活性化と、エストロジェン依存性に活性化した ER のユビキチン化の促進という二つの機構のバランス下で引き起こされることが明らかになった。すなわち乳癌由来 MCF-7 細胞及びマウス子宮において、リガンド活性化 AhR はエストロジェン非結合 ER を介した転写機能を活性化する一方で、エストロジェン活性化 ER の転写機能を抑制することが見いだされている。さらにこの ER 機能抑制の機構として、AhR が ER のユビキチン化及びプロテアソーム依存的分解を促進することも分かった(東大分生研、加藤茂明教授による)。このようにエストロジェン非結合 ER への結合・転写活性化とエストロジェン活性化 ER に対するユビキチン化促進という AhR を介した二つの機構のバランスによって、ダイオキシン類のエストロジェンかく乱作用が規定されていると考えられるに至っている。従って、リガンド活性化 AhR は、エストロジェン非依存的に ER を介した転写機能を活性化し、他方、エストロジェンによる活性化 ER の転写機能は抑制される。

これらの知見は、専門的な知見であるにも拘わらず、ダイオキシン受容体結合化学物質とダイオキシン受容体結合食品並びに TCDD そのものとの正負様々の相互作用が生ずることを、ほぼ確実に示唆している。リスクコミュニケーションにはこのカテゴリーに属する過度な危惧でない、しかし確実な危惧がコミュニケーションの対象に含まれることがある。この点に留意することが肝要である。

#### E. 結論

受容体シグナルを介する毒性評価に関するリスクコミュニケーションについて、最近の三つの論点について検討し、その考え方を解明した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

###### 1) 原著

Inoue T. Hormonally active agents and plausible relationships to adverse effects on human health. *Pure Appl. Chem.*, 75: 2555-2561, 2003.

Inoue T., Igarashi K, Sekizawa J. Health hazards of endocrine-disrupting chemicals on humans as examined from the standpoint of their mechanism of action. *Japan Med Assoc J.*, 46: 97-102, 2003.

###### 2) 書籍

Hirabayashi Y, Inoue T: Chapter 24.

Toxicogenomics Applied to Hematotoxicology. In *Handbook of Toxicogenomics.* (Borlak J, ed), Wiley-VCH, Verlag GmbH, Weinheim, 2005, pp. 583-608

Inoue T. Potential applications of toxicogenomics in risk assessment. In: *Evolving Genetics and Its Global Impact.* (The Fifth Princess Chulabhorn International Science Congress), Amarin Printing and Publishing Public Company Limited, Bangkok, Thailand, 2004, pp. 255-257.

Inoue T. Introduction: Toxicogenomics - a New Paradigm of Toxicology. In *Toxicogenomics* (T. Inoue and W.D. Pennie, eds.), Springer-Verlag Tokyo, Tokyo, Japan, 2003, pp. 3-11.

井上 達. 化学物質と健康—低用量問題.

『環境ホルモンの最新動向と測定・試験・機器開発』井口泰泉監修. 株式会社シーエムシー出版. pp. 3-10, 2003.

###### 3) 雑文

井上 達. 巻頭言「WHO/IPCS のグローバルアセスメントの出版を終えて」*Endocrine Disruptor News Letter*, 5: 1, 2002.

##### 2. 学会発表

Inoue T: Views of the state-of-art in inter-ministries and international

collaboration of Japanese endocrine disrupter research. Workshop Organized by the European Commission's Research Directorate-General (2005.1.26, Brussels, Belgium)

Inoue T, Matsushita T, Igarashi K, Kanno J, Hirabayashi Y: Toxicogenomics: A new paradigm in prediction and interpretation of global gene-expression, not to use gene-expression intensity but to focus on gene combination repertoire. 第 27 回日本分子生物学会年会 (2004.12.9、神戸)

井上 達: 「トキシコロジーの国際潮流 "Animal Welfare Issue"」 動物実験と科学 — 討論の序にかえて —. 第 27 回日本学術会議 トキシコロジー研究連絡委員会シンポジウム (2004.11.25、東京)

Inoue T, Matsushita T, Igarashi K, Kanno J, Hirabayashi Y: Toxicogenomics: A new risk assessment paradigm in prediction and interpretation of global gene-expression. Toxicogenomics International Forum 2004 (2004.11.12, Kyoto)

Inoue T: The Use of Toxicogenomics data

in risk assessment- Potential applications of Toxicogenomics in risk assessment-. The 5<sup>th</sup> Princess Chulabhorn International Science Congress (2004.8.22, Bangkok, Thailand)

Inoue T: Toxicogenomics as a tool of predictive toxicology. 10<sup>th</sup> International Congress of Toxicology. (2004.7.13, Tampere, Finland)

Inoue T: Symposium 5. Pharmaco- & Toxicogenomics Symposium: S5-3. Strategy of predictive Toxicogenomics a reverse toxicogenomics. Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology The 61<sup>st</sup> Annual Meeting 2004 (2004.5.27, Seoul, Korea)

Inoue T: Strategy of TOXICIGENOMICS - with respect to toxicologic endpoints, pathodiagnosics and risk assessment -2004 Spring Symposium and Slide Conference on Korean Society of Toxicologic (2004.5.14, Daegu, Korea)

H. 知的財産所有権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

11. 受容体シグナルを介する毒性物質の有害性評価法および一般化スクリーニング試験スキームの国際動向に関する研究

分担研究者 広瀬 明彦 国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室

研究要旨

海外における最新の内分泌かく乱化学物質（ダイオキシン類を含む）のヒトへの健康影響評価、特に胎児・新生児暴露によるリスク予測に関する研究の国際的な進展状況に関する情報を収集し、本基盤研究の実験部分や事実上情報が不足している低用量効果の毒性評価のための背景的な支援を行うことを目的としている。16年度は、2004年9月にベルリンで行われた第24回ハロゲン化有機環境汚染物質とPOPsに関する国際シンポジウム「DIOXIN' 2004」に参加し、最新の内分泌かく乱物質の、ダイオキシン類の毒性評価上重要なTEF評価および同時に暴露している非ダイオキシン様PCB、芳香族炭化水素（PAH）および近年暴露量の増大が懸念されている臭素化難燃剤の一つであるポリ臭化ジフェニルエーテル（PBDE）の健康影響に関する最新の国際動向について情報収集した。

A. 研究目的

海外における最新の内分泌かく乱化学物質（ダイオキシン類を含む）のヒトへの健康影響評価、特に胎児・新生児暴露によるリスク予測に関する研究の国際的な進展状況に関する情報を収集し、本基盤研究の実験部分や事実上情報が不足している低用量効果の毒性評価のための背景的な支援を行うことを目的としている。本研究は、国際学会やシンポジウム等に参加し最新の内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する国際動向について情報収集すると共に、内分泌かく乱化学物質を評価するために重要であると考えられる受

容体シグナルを介するスクリーニング試験法の確立に関する国際動向を調査・整理する。

B. 研究方法

16年度は、2004年9月にベルリンで行われた第24回ハロゲン化有機環境汚染物質とPOPsに関する国際シンポジウム「DIOXIN' 2004」、および第7回環境ホルモン学会研究発表会・国際シンポジウムに参加し、最新の内分泌かく乱物質の健康影響に関する国際動向について情報収集した。

## C. 研究結果と考察

### TEF 評価の妥当性と再評価

TEF 手法は、Ah レセプターとの結合に始まる共通の毒性メカニズムに基づくダイオキシン様化合物の混合物による生体影響や暴露評価を行うための相対力価を基本としており、TEQ を見積もるための力価の相加性についてもいくつかの実験モデルによって検証されているが、発がんリスクに対する検証は未だなされていない。そこで、最近 NTP でおこなわれた TCDD、PCB126、2,3,4,7,8-PeCDF 各々の単独、および同等の TEF 値で 3 つを混合暴露の発がん性試験による結果を用いて、TEF の検証を行った。その結果、3 つのダイオキシン類でほぼ共通した部位において発がん性が認められ、Hepatocellular adenoma については、極めて TEF と一致した発症率と相加性を示した。しかし、Cholangio carcinoma および Gingival squamous cell carcinoma では、PeCDF での発症率は TEF に寄る期待値よりも低く、Cystic keratinizing epithelioma では、PCB126 でより強く PeCDF では低くなり、必ずしも TEF 値とは良い相関を示さなかった (Budinsky ら 2004)。

この最近 NTP で行われた結果を用いて、予備的に PeCDF における TEF : 0.5 の妥当性について、肝腫瘍 (Hepatocellular adenoma + Cholangio carcinoma) の発症率について検証を行った。その結果、投与量を基準としたとき高用量において

TEF から算出される期待値の約 3 分の 1 であった。さらに、標的臓器 (肝臓) 中の化合物濃度や AUC を基準とすると観察値と期待値の差はさらに広がり、統計学的解析の結果、TEF : 0.5 を用いた仮説はいずれも強く棄却された。したがって、発がん性に関しては、現状の PeCDF の TEF 値は高過ぎるものであること示唆した (Walker ら 2004)。

現在の TEF は 1999 年の WHO エキスパート会議において、スウェーデンの Karolinska 研究所のデータベースにある様々な *in vivo* と *in vitro* の研究で得られた REP に基づいて評価されたものである。このデータベースは、陽性対照と (TCDD または PCB126) 同時に実験が行われており、REP が算出できる適切なエンドポイント研究したあらゆるデータについて、未公表データも含めて含むように作られている。このエキスパート会議では、このデータベースでの REP を考慮した後、科学的判断に基づいて出席した科学者のコンセンサスに基づいて TEF が決定された。しかも、これ以前に決まっていた TEF については、変更しなすべき新規の知見が得られない場合は、変更しないことを基本としたものであった。また、いくつかの同族体については、反応として数桁もことなる REP を持つものもあるのに、単一の TEF 評価を行わなければならないという現状もある。そこで、TEF の可変性や不確実性に関する理解を行

うために、定量的な解析が必要であると共に、基となるデータベースをこの目的のために再構築が必要であると考えられた。まず、Karolinskaデータベースの中から、同じ実験結果らの重複、溶解度など実験条件から適切でないもの、非哺乳類のデータ、同じエンドポイントを示すための重複したREP、QSRAでえられたREP、混合物にたいするREP、入手できない未公表データ、最終査読で除外されたものなどを取り除くことを行った。その結果、REPの総数は、PCDDで58%、PCBで49%までに減少した。この取り組みは今後のTEF評価の開発の一つではあるが、より定量的で、評価の透明性も高く再現性のあるTEFの評価には有用であると考えられる (Haws ら2004)。

現在 IPCS では、上記のような問題点や提案を受けて、哺乳動物の TEF 再評価のプロジェクトを開始しており、現在ホームページ上あるいは、エキスパートへのダイレクト E メール等で再評価手法のための意見を募集しているところである。その後、2005 年の夏にはエキスパート会合が開かれ、その成果は 8 月にカナダのトロントで開かれる第 25 回の「DIOXIN' 2005」で公表される予定となっている (IPCS, 2004)。

#### 芳香族炭化水素 (PAH) の評価

多環芳香族炭化水素化合物 (PAHs) も Ah レセプターに結合し、ダイオキシン類

などのハロゲン化芳香族炭化水素 (HAHs) と同様な生物学的影響を引き起こすことが知られているが、HAH 様の毒性は引き起こさない。その理由として、Ah レセプターへの結合親和性、代謝物の安定性や遺伝子発現の違いなどが考えられている。PAH の Ah レセプターへの親和性は TCDD より低く、体内で P450 等によって容易に代謝されることに加えて、TCDD はラットの Ah レセプターの熱安定性を増強し、持続的に Ah レセプターに結合していることが知られている。そこで、モルモット、ラット、マウス、ハムスターの Ah レセプターへの TCDD の結合持続性を調べたところ、いずれの動物腫においても、TCDD の結合は Ah レセプターの熱安定性を増すと共に容易に解離しないことが示された (Bohonowych & Denison, 2004)。

また、2005 年の 2 月に行われた JECFA 会議では、PAH のクリティカルな影響は発がん性であると結論し、いくつかの PAH は遺伝毒性があるので、閾値を仮定した PTWI の設定は不可能であると結論した。この評価では JECFA が遺伝毒性ありと同等した 13 の PAH に焦点を当てたが、これらの化合物の影響評価を行うためにベンゾ[a]ピレンを暴露マーカーとした代理アプローチ手法をとることに決定した。代表的な PAH 混合物経口投与に基づく発がん実験の結果に基づいて、ベンゾ[a]ピレンとして  $100 \mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$  という BMDL が求められ、暴露推定値とのマージ

ン (MOE : Margin of Exposure) がリスク評価として使用された (JECF 2005)。

#### 非ダイオキシン様 PCB の評価

PCB による健康影響には、免疫毒性、ホルモンレベルの変化、生殖毒性、神経発達毒性、発がん性などが知られているが、ダイオキシン様、非ダイオキシン様 PCB 影響を区別することは困難である。メカニズムに関する公表文献における知見に基づいて、非ダイオキシン様 PCB 自体に特異的であると考えられる健康影響について評価したところ、非ダイオキシン様 PCB はダイオキシン類とは異なるスペクトラムの代謝酵素を誘導するが、現時点ではこれらの生化学的変化の有害性への関与は明らかでない。また、非ダイオキシン様 PCB はダイオキシン類 PCB とは異なったメカニズムで免疫毒性や発がん性を引き起こしていると考えられる。そこで、PCB による影響で最も感受性が高いとされている神経発達毒性について非ダイオキシン様 PCB による影響を検討した。ダイオキシン様 PCB および非ダイオキシン様 PCB 共に神経細胞に直接影響を与えるが、非ダイオキシン様 PCB のみがドーパミンレベルを下げることが示唆された。また、両物質群ともカルシウムバランス障害、活性酸素による細胞毒性、アポトーシス、アラキドン酸有利の促進を引き起こすが、非ダイオキシン様 PCB の方がその程度が強いことが示されている。しかし、両物質群ともその水酸化代

謝物を含めて、内分泌系 (ステロイド、レチノイン酸、甲状腺ホルモン) に影響をあたえて神経発達毒性を引き起こしていることが示唆されているが、ダイオキシン様 PCB の方がその程度は強いようであった。非ダイオキシン様 PCB による神経発達毒性の評価は、脳内中の濃度に依存し、特にダイオキシン様 PCB 類の濃度との関係を考慮に入れる必要があると考えられた (Schoeters & Birnbaum 2004)。

#### ポリ臭化ジフェニルエーテル (PBDE) の評価

ポリ臭素化ジフェニルエーテル (PBDE) は、難燃剤としてプラスチックやウレタンフォーム、織物など様々な製品に添加されている。商業的には、PentaBDE (pentabromodiphenyl oxide or ether)、OctaBDE (octabromodiphenyl oxide or ether) と DecaBDE (decabromodiphenyl oxide or ether) の 3 つの主要な製品が主に生産されている。理論的には PCB などのように 209 の同族体が存在するが、各々の商品には互いに類似した限られた種類の同族体しか含んでいない。過去 30-40 年に渡って保存されていたサンプルの最近の解析では、環境中や欧州アメリカのヒトの試料中の PBDE 汚染が増加してきていることが示されている。こうした PBDE 汚染に対しては、現在内分泌かく乱影響に基づくと考えられている神経発達毒性が最も懸念された健康影響の一つと考えられている。

最近発表された最も低用量の影響としては、BDE-99を妊娠6日のWistarラットに60及び300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回経口投与したところ、雄の出生児の140-160日齢で用量依存的な精巣重量減少と精細胞数および1日精子生産数の減少が認められている (Kuriyamaら2005)。また、同じ投与方法の60及び300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ の両投与用量で、生後1日の血清T4の減少と離乳児の基底運動量の亢進が認められた (Kuriyamaら2004a)。さらに、同様のプロトコールでBDE-49を140および700  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回経口投与したところ、雄の出生時1日齢での血清T3の減少22日齢でのT4およびFSHの減少 (Andradeら2004) に加えて、雌の70日齢の基底運動量の亢進が認められた (Kuriyamaら2004b)。

最近の JECFA の会議では、PBDE は非遺伝毒性物質であると考えられ、通常であれば感受性の高いエンドポイントの NOEL に基づいて耐用摂取量等を設定するところであるが、以下の理由により、現在利用可能な PBDE のデータはこのアプローチをとるのに不適切であると結論された。

- PBDE は関連化合物の複合グループであり、かつ食品中の同族体パターンは単一の商業製品で定義できない
- データからは、共通の生態影響メカニズムを導くには妥当ではなく、単一の同族体を全体暴露の代表とするやり方や TEF のような手法をとることがで

きない。

- 個々の重要な PBDE の NOEL を同定するのに標準的なアプローチを使用するために、食事中に存在する主要同族体の長期試験を含む体系的なデータベースがない
- いくつかの報告は、毒性学的意義がはっきりしない生物学的影響に関するものである。
- 精製した PBDE 同族体による *in vitro* の研究では Ah レセプターを介した活性は認められなかった。しかし、多くの報告された影響はダイオキシン様化合物で認められるものと類似しており、いくつかの毒性データは、Ah レセプターアゴニスト作用をもつ不純物が影響しているかもしれない。

限られた毒性データではあるが、おおよそ 100  $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{bw}/\text{day}$  以下の PBDE 同族体用量では、げっ歯類に有害影響は示さないと考えられた。また PBDE はダイオキシン類や PCB などのような生体蓄積性の高い化合物であるので、体内用量などのような指標での比較がより適切であるかもしれないが、評価に使用できるだけの実験動物のデータやヒト組織中の濃度に関して比較できるだけの十分な情報がない。JECF 会議は、ヒト由来の試料 (母乳を含む) における PBDE のさらなる研究が、食品と他の可能性のある汚染源における総合的 PBDE 暴露評価にとって有益であると考察した (JECF 2005)。



E. 参照文献

- Budinsky R, Starr T.B, Paustenbach D, Landenberger B, Fontaine D. (2004) Preliminary evaluation of the toxic equivalency factor (tef) for 2,3,4,7,8-pcdf (4-pcdf) using data from the recent ntp dioxin bioassays. *Organohalogen Compounds*, 66: 3385-3390.
- Walker N, Nyska A, Crockett P, Brix A, Jokinen M, Hailey J, Hasegan J, Sells D, Wyde M, Smith, Orzech D, Bucher J. (2004) Carcinogenicity of individual and a mixture of dioxin-like compounds in female Harlan Sprague Dawley rats. *Organohalogen Compounds*, 66: 3322-3328.
- Bohonowych J, Denison M (2004) Binding of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin to the ahr from various species is essentially irreversible. *Organohalogen Compounds*, 66: 3291-3295.
- Schoeters G, Birnbaum L (2004) Mode of Action of dioxin-like versus non-dioxin-like PCBs. *Organohalogen Compounds*, 66: 3585-3589.
- Haws L, Harris M, Su S, Birnbaum L, DeVito M, Farland W, Walker N, Connor K, Santamaria A, Finley B. (2004) Development of a refined database of relative potency estimates to facilitate better characterization of variability and uncertainty in the current mammalian tefs for PCDDs, PCDFs, and Dioxin-like PCBs. *Organohalogen Compounds*, 66: 3484-3489.
- IPCS (2004) Announcement of project for the re-evaluation of human and mammalian toxic equivalency factors (TEFs) of dioxins and dioxin-like compounds and request for information. ([http://www.who.int/ipcs/assessment/tef\\_review/en/](http://www.who.int/ipcs/assessment/tef_review/en/))
- JECFA (2005) Joint FAO/WHO expert committee on food additives, Sixty-fourth meeting Rome, 8-17 February 2005 Summary and Conclusions ([http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/en/summary\\_report\\_64\\_final.pdf](http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/en/summary_report_64_final.pdf))
- Kuriyama, S.N., Talsness, C. Chahoud, I. (2004b) Sex-dependent behavioral changes in rat offspring after in utero administration of a single low dose PBDE 47. *Organohalogen Compounds* 66: 3893-3900.
- Kuriyama, S.N., Talsness, C., Wittfohr, W. Chahoud I (2004a) Exposure to an environmentally relevant dose of

PBDE 99 disrupts thyroid hormone homeostasis and causes neurobehavior disturbances in rat offspring. *Toxicologist* 78(1-S): 1908.

Andrade, A. J. M., Kuriyama, S. N., Akkoc, Z., Talsness, C. Chahoud, I. (2004). Effects of low dose PBDE 47 exposure on thyroid hormone status and serum concentrations of FSH and inhibin B in male rats. *Organohalogen Compounds*, 66: 3907-3912.

Kuriyama, S. N., Talsness, C. E., Grote, K. Chahoud, I. (2005) Developmental exposure to low dose pbde 99: 1- effects on male fertility and neurobehavior in rat offspring. *Environ. Health Perspect.*, 113(2):149-154.

## G. 研究発表

### 論文発表

Hasegawa R, Koizumi M, Hirose A (2004) Principles of risk assessment for determining the safety of chemicals: Recent assessment of residual solvents in drugs and di(2-ethylhexyl) phthalate. *Congenit Anom (Kyoto)*, 44(2), 51-59.

Hirose A, Hasegawa R, Nishikawa A, Takahashi M and Ema M (2004) Revision and establishment of

japanese drinking water quality guidelines for di(2-ethylhexyl) phthalate, toluene and vinyl chloride - differences from the latest who guideline drafts -. *J Toxicol Sci.*, 29, 535-539.

広瀬明彦、江馬 眞 (2004) 生殖発生毒性を指標としたダイオキシンの耐容1日摂取量 (TDI) 算定の考え方について、国立医薬品食品衛生研究所報告 122: 56-61

### 学会発表

Hirose A, Takagi A, Nishimura T, Kanno J, Ema M. "Review of reproductive and developmental toxicity induced by organotins in aquatic organisms and experimental animals." 24<sup>th</sup> International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. Berlin, September 6-10, 2004

広瀬明彦、鎌田栄一、高橋美加、江馬 眞 "有機スズの水生動物と実験動物における生殖発生毒性" 環境ホルモン学会第7回研究発表会, 名古屋、12月14-15日、2004.

## H. 知的財産所有権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 別添 5.

## III. 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
Hirabayashi Y, <u>Inoue T</u>	Chapter 24. Toxicogenomics Applied to Hematotoxicology	Borlak J,	Handbook of Toxicogenomics.	Wiley-VCH, Verlag GmbH, Weinheim	ドイツ	2005	583-608
<u>Inoue T</u>	Potential applications of toxicogenomics in risk assessment.	(The Fifth Princess Chulabhorn International Science Congress)	Evolving Genetics and Its Global Impact.	Amarin Printing and Publishing Public Company Limited, Bangkok,	タイ	2004	255-257
井上 達	化学物質と健康—低用量問題.	井口泰泉	『環境ホルモンの最新動向と測定・試験・機器開発』	シーエムシー出版	日本	2003	3-10
<u>Inoue T</u>	Introduction :Toxicogenomics—a New Paradigm of Toxicology	<u>Inoue T</u> , Pnnie WD	Toxicogenomics	Springer-Verlag	日本	2003	3-11
高木篤也、北嶋聡、相賀裕美子	ヒト全 MHC 遺伝子導入マウス—染色体導入法によるヒト型モデル—	井上達、野田哲生、野本明男	ヒト型モデル動物	シュプリンガーフェアラーク	日本	2002	79-82

## 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
Ema, M., Hara, H., Matsumoto, M., Hirose, A. and Kamata, E.	Evaluation of developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy	Food Chem Toxicol	43	325-331	2005
Yasuda, I., Yasuda M., Sumida H., Tsusaki H., Arima A., Ihara T., Kubota S., Asaoka K., Tsuga K., and Akagawa Y.	In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) affects tooth development in rhesus monkeys	Reprod. Toxicol.	20	21-30	2005
Nakatsu, N., Yoshida, Y., Yamazaki, K., Nakamura, T., Dan, S., Fukui, Y., and Yamori, T.	Chemosensitivity profile of cancer cell lines and identification of genes determining the chemosensitivity by an integrated bioinformatical approach using cDNA arrays	Mol Cancer Ther	4	399-412	2005

Kitamura, S., Jinno, N., Suzuki, T., Sugihara, K., Ohta, S., Kuroki, H., Fujimoto, N.	Thyroid hormone-like and estrogenic activity of hydroxylated PCBs in cell culture.	<i>Toxicology</i>	208	377-387	2005
Kitamura, S., Suzuki, T., Sanoh, S., Kohta, R., Jinno, N., Sugihara, K., Yoshihara, S., Fujimoto, N.	Comparative study of the endocrine-disrupting activity of bisphenol A and 19 related compounds	<i>Toxicol. Sci</i>	84	249-259	2005
Suzuki, T., Kitamura, S., Khota, R., Sugihara, K., Fujimoto, N., Ohta, S.	Estrogenic and antiandrogenic activities of 17 benzophenone derivatives used as UV stabilizers and sunscreens.	<i>Toxicol. Appl. Pharmacol.</i>	203	9-17	2005
Koichi Haraguchi, Nobuyuki Koga and Yoshihisa Kato	Comparative metabolism of polychlorinated biphenyls and tissue distribution of persistent metabolites in rats, hamsters and guinea pigs	<i>Drug Metab. Dispos</i>	33	373-380	2005
Koichi Haraguchi, Yoshihisa Kato, Nobuyuki Koga and Masakuni Degawa	Species differences in tissue distribution of catechol and methylsulphonyl metabolites of polychlorinated biphenyls in rats, mice, hamsters, and guinea pigs	<i>Xenobiotica,</i>	35	85-96	2005
Ema M, Harazono A, Fujii S, Kawashima K,	Evaluation of developmental toxicity of $\beta$ -thujaplicin (hinokitiol) following oral administration during organogenesis in rats	<i>Food Chem. Toxicol.</i>	42	465-470	2004
Fukuda, N., Ito, Y., Yamaguchi, M., Mitsumori, K., Koizumi, M., Hasegawa, R., Kamata, E. and Ema, M.	Unexpected nephrotoxicity induced by tetrabromobisphenol A in newborn rats	<i>Toxicol. Lett</i>	150	145-150	2004
Fukui Y, Ema M, Fujiwara M, Higuchi H, Inouye M, Iwase T, Kihara T, Nishimura T, Oi A, Ooshima Y, Otani H, Shinomiya M, Sugioka K, Yamano T, Yamashita KH, and Tanimura T	Comments from the Behavioral Teratology Committee of the Japanese Teratology Society on OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Proposal for a New Guideline 426, Developmental Neurotoxicity Study, Draft Document (September 2003).	<i>Cong. Anom</i>	44	172-177	2004
Takahashi M, Ogata H, Izumi H, Yamashita K, Takechi M, Hirata- Koizumi M, Kamata E, Hasegawa R, Ema M	Comparative toxicity study of 2,4,6-trinitrophenol (picric acid) in newborn and young rats	<i>Cong Anom</i>	44	204-214	2004
Hirose A, Hasegawa R, Nishikawa A,	Revision and establishment of Japanese drinking water quality	<i>J Toxicol Sci</i>	29	535-539	2004