

Fig. 10. Effect of maternal exposure to TCDD (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ at GD15) on the expression of gonadotropin releasing hormone (GnRH) in fetal hypothalamus. (A) Comparison of the mRNA profiles between control and TCDD exposure. (B) Relative levels of the mRNAs in hypothalamus of rat fetus normalized to β -actin. The values expressed are the means \pm S.D. of 6 fetuses each of 2 which were removed from 3 different dams.

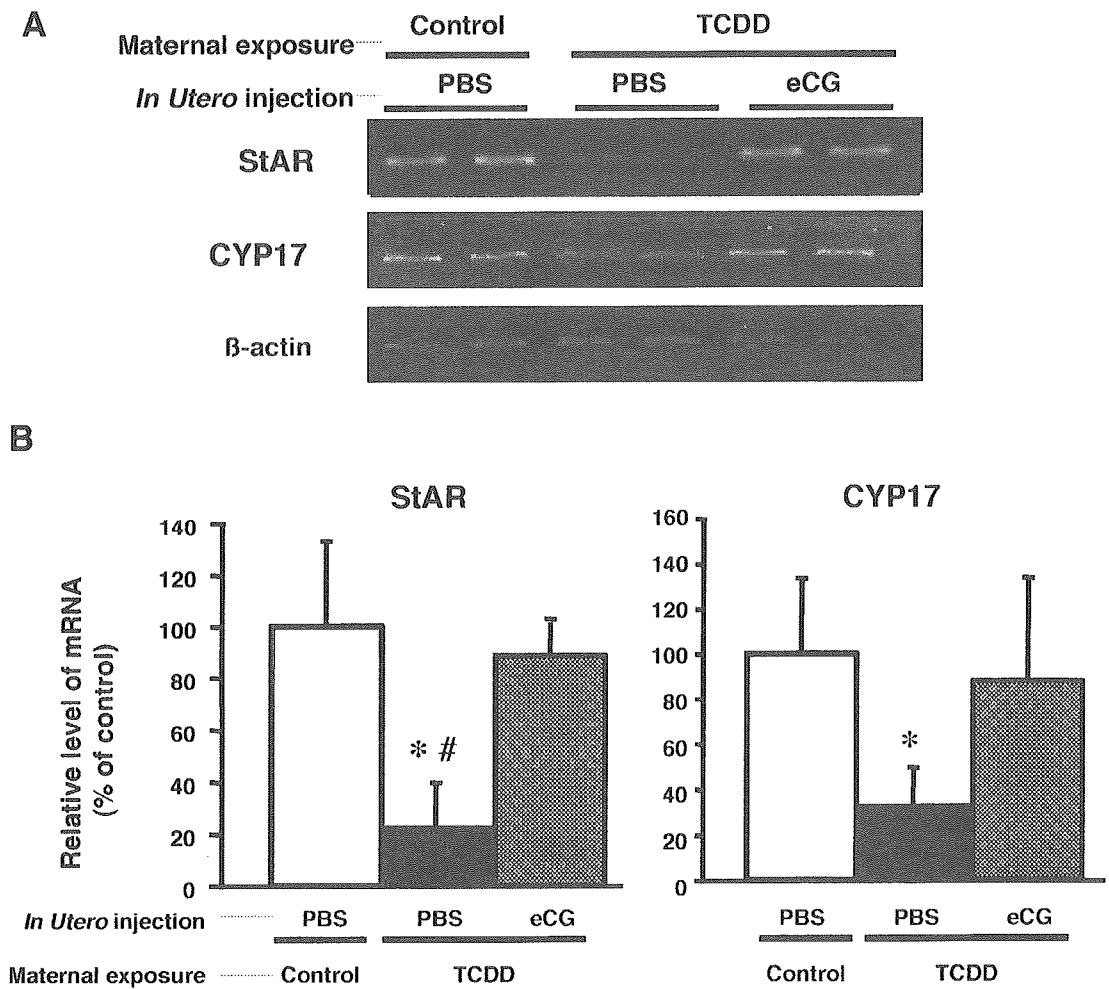


Fig. 11. Recovery of TCDD-induced reduction of testicular StAR and CYP17 mRNA in rat fetuses by direct injection of eCG. Total RNA samples are from Mutoh. Briefly, TCDD (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) was orally administered to pregnant rats at GD15. eCG (5 I.U.) was directly injected (i.p.) to fetuses at GD17, and the fetal testes were removed at GD20. (A) Comparison of the mRNA profiles between PBS (control) and eCG direct injection. (B) Relative levels of the mRNAs in testis of rat fetus normalized to β -actin. The values expressed are the means \pm S.D (n=3) *: Significantly different from control and TCDD ($p < 0.05$, post hoc test). #: Significantly different from PBS (TCDD) and eCG ($p < 0.05$, post hoc test).

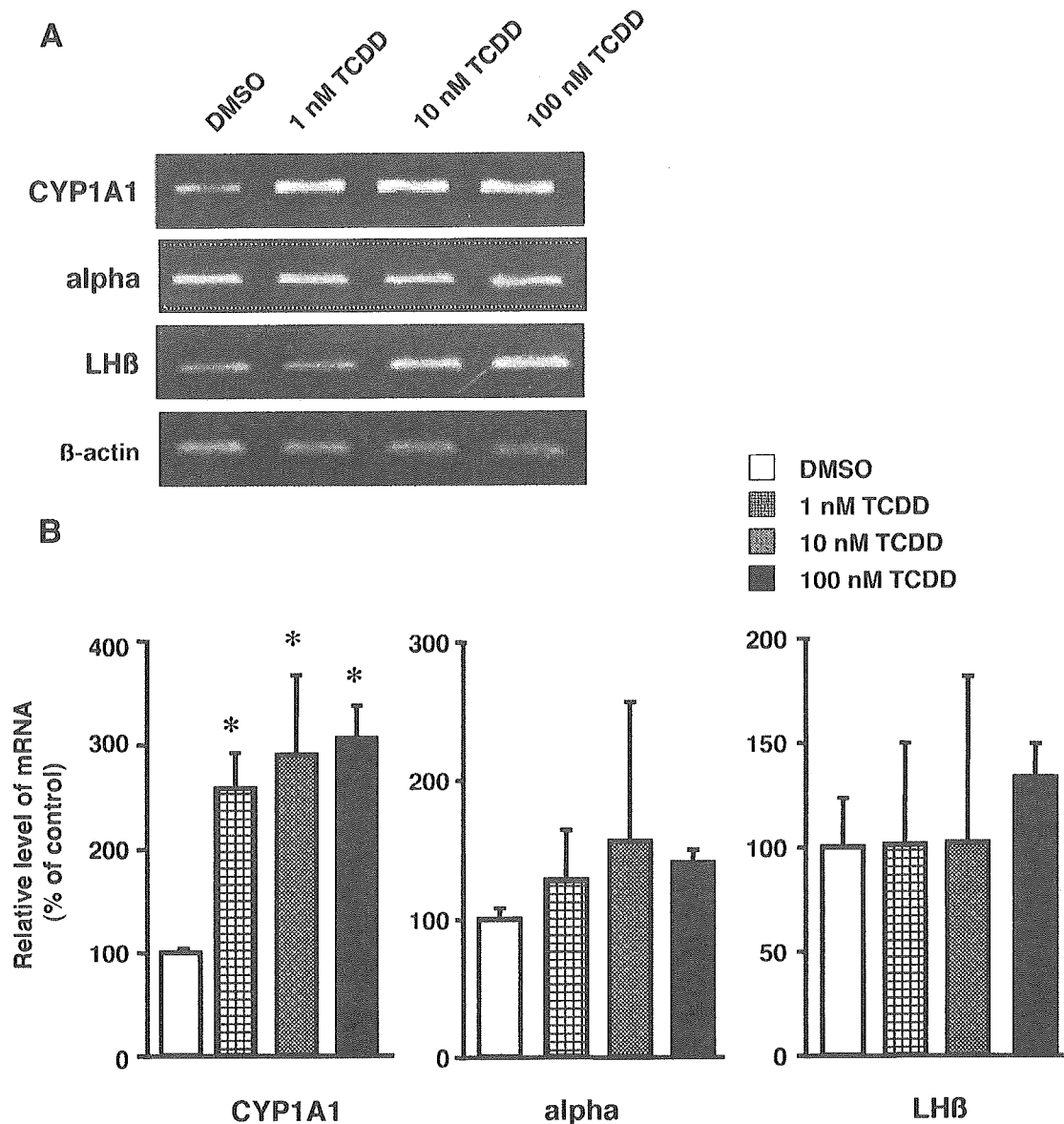


Fig. 12. Effects of TCDD on expression of mRNAs coding CYP1A1, and alpha and beta subunit of LH in cultured fetal pituitary. Cultured pituitary was treated for 24 hr with TCDD (0-100 nM) (A) Comparison of the mRNA profiles between control and TCDD exposure. (B) Relative levels of the mRNAs in cultured fetal pituitary normalized to β -actin. The values expressed are the means \pm S.D. (n=3). Significant difference in mRNA levels between control (DMSO) and TCDD exposure was calculated using post hoc test (*: $p < 0.01$).

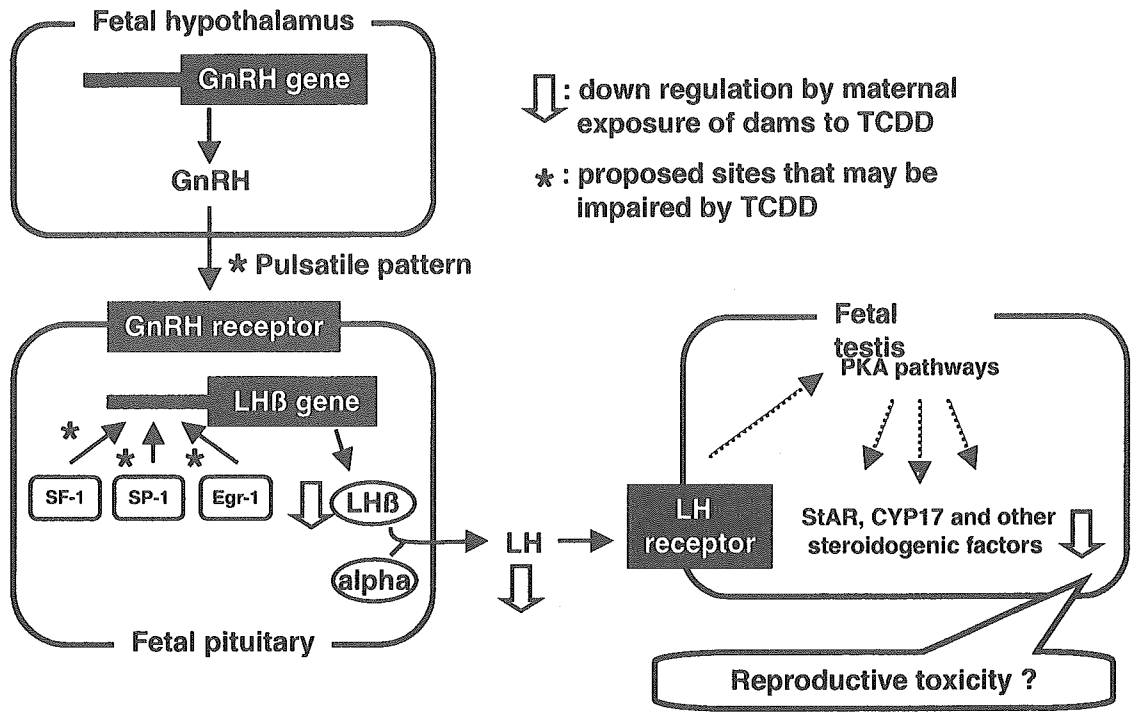


Fig. 13. Summary of the effects of maternal exposure of TCDD on steroidogenesis and hypothalamus-pituitary axis on fetus.

分担研究報告書

2,2',3,4',5,5',6-七塩素化ビフェニル(CB187)のモルモットにおけるin vivo代謝

分担研究者 古賀 信幸 中村学園大学栄養科学部 教授

研究要旨 ヒトを含む哺乳動物の血液中において、PCB代謝物のうち、4-hydroxy (OH)-2,2',3,4',5,5',6-heptaCB (CB187)が最も高濃度で検出されている。そこで本年度はCB187をモルモットに腹腔内投与し、投与後4日間における代謝物の生体内動態、すなわち血液、糞、肝および腎への分布を調べた。主な血中代謝物は4'-OH-2,2',3,3',5,5',6-heptaCB (CB178)および4-OH-CB187であり、その生成量は0.5および0.3 nmol/ml of serumであった。一方、糞中代謝物として、4'-OH-CB178と4'-OH-2,2',3,5,5',6-hexaCB (CB151)が検出され、生成量は3.3および0.4 nmol/g of dry fecesであった。なお、未処理群、PBおよびMC前処理群でも、4-OH-CB187は糞中に検出されなかった。次に、未処理モルモット肝では、M-2のみが検出され、その濃度は20.2nmol/g of wet tissueであった。腎ではM-2とM-3が検出され、濃度はそれぞれ1.37および0.42nmol/g of wet tissueであった。以上の結果から、3種類の代謝物のうち、4-OH-CB187は選択的に血中へ、4'-OH-CB151は糞中へ、また主代謝物の4'-OH-CB178は肝、腎、さらには血中と糞中へ分布していることが示唆された。

A. 研究目的

最近、2,2',3,4',5,5',6-七塩素化ビフェニル(CB187)の代謝物である 4-水酸化(OH)体がヒトをはじめとした哺乳動物の血中において最も高濃度で存在することが報告されている¹⁻³⁾。しかしながら、母化合物と思われる CB187 がどのように代謝されるかは全く報告がなかった。昨年度、動物肝ミクロゾームによる in vitro 代謝について検討したところ、①ラットやハムスターに比べ、モルモットで最も高い代謝活性を示すこと、②3種類の代謝物すなわち、4'-OH-CB151(M-1)、4'-OH-CB178(M-2)、4-OH-CB187(M-3)が生成されること、③フェノバルビタール(PB)誘導性チトクロムP450(P450)が最も重要であることを明らかにした⁴⁾。そこで本研究では、モルモットにおける CB187 代謝物の血液、肝臓、腎臓および糞への分布を調べた。また、このような in vivo 代謝に及ぼす P450 誘導剤の影響についても調べた。

B. 研究方法

① 実験動物および薬物処理: Hartley 系雄性モルモット(体重約 300 g)12 匹を用いた。これらを、未処理群、PB 前処理群および 3-メチルコラントレン(MC)前処理群に分け、それぞれ薬物処理(PB, 80 mg/kg/day; MC, 20 mg/kg /day)を2日連続し、その2日後に CB187 (80 μmol/kg)を腹腔内に1回投与した。投与後、4日間の糞を採取するとともに屠殺し、血液(血清)および肝臓を採取した。

② CB187 代謝の分析: 血中代謝物は酸性下、クロロホルム-メタノール(2:1)および *n*-ヘキサンで抽出後、メチル化し、GC-ECD および GC-MS で分析した。また、糞中代謝物はアセトン-*n*-ヘキサン(2:1)で 24 時間連続抽出した後、メチル化し、以下同様に分析した。肝あるいは腎の代謝物は、各組織をアセトン-*n*-ヘキサン(2:1)で1回、

さらに *n*-ヘキサンで2回ホモジネートしながら、抽出した。以下、同様にメチル化し分析した。

(倫理面への配慮)

採血に際し、動物の苦痛をできるだけ軽減するため、後頭部を強打して気絶させ、頸動脈より、全血を採取した。

C. 研究結果

血中への分布:未処理の場合、主な代謝物は M-2 および M-3 であり、その生成量はそれぞれ 0.5 および 0.3 nmol/ml of serum であった。また、M-1 は検出されたものの痕跡程度であった。PB 前処理の場合、M-2 は有意に未処理の 1.5 倍に、また、M-3 も 1.2 倍に増加した。MC 前処理の場合、M-2 と M-3 はそれぞれ未処理の 70% および 32% へと激減した。しかし、M-1 はいずれの前処理でも全く影響をうけなかった(Fig. 1A, Fig. 2A)。

糞への分布:未処理の場合、M-2 が主代謝物であり、4日間に 3.3 nmol/g of dry feces が検出された。次いで、M-1 が検出されたが、生成量は 0.4 nmol/g of dry feces であった。PB 前処理の場合、未処理の場合と非常に類似していた。一方、MC 前処理の場合、M-1 と M-2 がそれぞれ未処理の 20% および 55% へと減少した。なお、M-3 はどの処理群でも糞中には検出されなかった(Fig. 1B, Fig. 2B)。

組織への分布:未処理モルモット肝では、M-2 のみが検出され、その濃度は 20.2 nmol/g of wet tissue であった。腎では M-2 と M-3 が検出され、濃度はそれぞれ 1.37 および 0.42 nmol/g of wet tissue であった。次に、PB 前処理では肝、腎ともに未処理とは有意な差異は認められなかった。ところが、MC 前処理では、肝の M-2 量、腎の M-2 および M-3 量はいずれも有意に半減していた(Table 1)。なお、実験期間中の体重増加曲線を調べたところ、MC 前処理群

でのみ、有意な体重増加抑制がみられた(データ未掲載)。これらの結果は、モルモットが MC に対して毒性が発現しやすく、結果として CB187 の *in vivo* 代謝全般が低下したことを示唆している。

D. 考察

CB187は主に肝で代謝されるが、生成された3種類の代謝物のうち、M-3 (4-OH-CB187)は選択的に血中へ、またM-1 (4'-OH-CB151)は糞中へ、さらに、主代謝物であるM-2 (4'-OH-CB178)は、肝をはじめとし、血中と糞中の両方へと分布することが明らかになった(Fig. 3)。今回、ヒト血中において、高濃度で検出されている4-OH-CB187は、モルモットでも血中でのみ検出された。しかしながら、4'-OH-CB178に関してはヒトで全く報告がない。この事実は、4'-OH-CB178 (M-2)が血中からすみやかに糞中へと移行することを示唆している。しかしながら、構造的に非常に類似したM-2とM-3が、なぜ血中での挙動に大きな違いがあるのかといった点は現在不明である。

E. 参考文献

1. Å. Bergman, E. Klasson-Wehler and H. Kuroki, *Environ. Health Perspect.*, **102**, 464-469 (1994).
2. G. M. Sandala, , C. Sonne-Hansen, R. Dietz, D. C. Muir, K. Valters, E. R. Bennett, E. W. Born and R. J. Letcher, *Sci. Total Environ.*, **331**, 125-141 (2004).
3. C. D. Sandau, P. Ayotte, E. Dewailly, J. Duffe and R. J. Norstrom, *Environ. Health Perspec.*, **108**, 611-616 (2000)
4. C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, and N. Koga, *Xenobiotica*, **35**, 319-330 (2005).

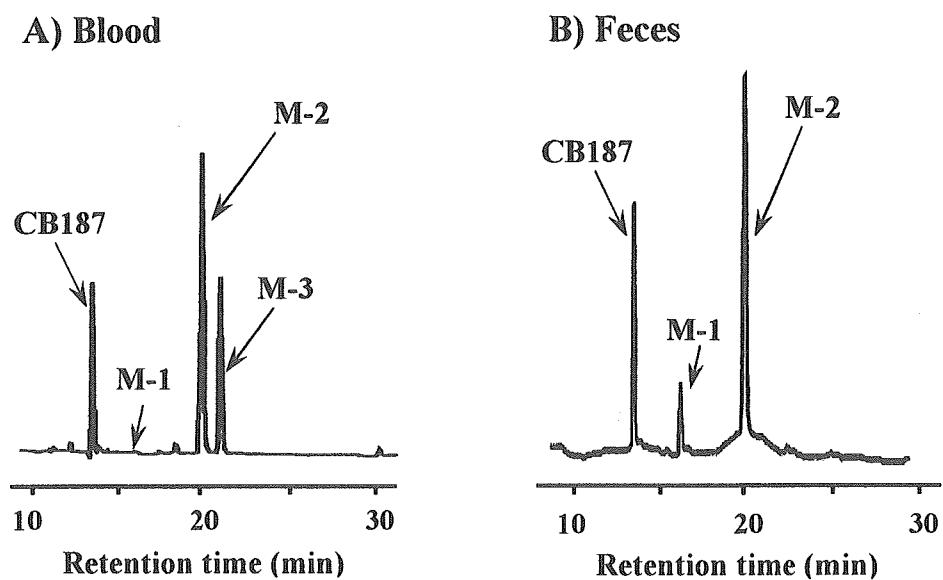


Fig. 1 HPLC chromatograms of methylated derivatives of CB187 metabolites in the serum (A) and feces (B) of untreated guinea pigs.

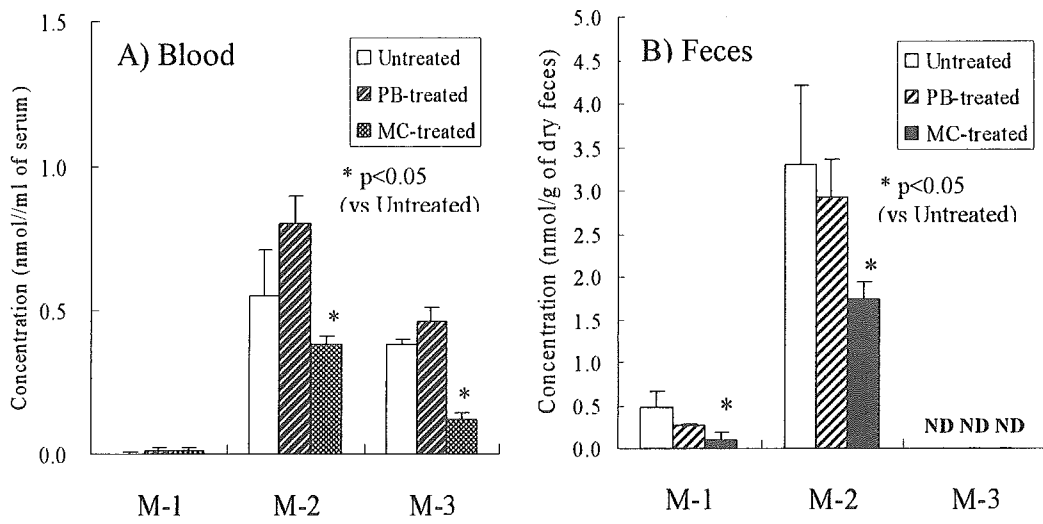


Fig. 2 Concentration of CB187 metabolites in the serum (A) and feces (B) of untreated, PB- and MC-treated guinea pigs.

Table 1 Concentration of CB187 metabolites in the liver and kidney of untreated, PB- and MC-treated guinea pigs

Metabolites	Concentration (nmol/g of wet tissue)		
	Untreated	PB-treated	MC-treated
<i><u>Liver</u></i>			
M-1	N.D.	N.D.	N.D.
M-2	20.24 ± 3.71 (100)	20.68 ± 5.20 (102)	10.24 ± 3.29* (51)
M-3	N.D.	N.D.	N.D.
<i><u>Kidney</u></i>			
M-1	N.D.	N.D.	N.D.
M-2	1.37 ± 0.12 (100)	1.71 ± 0.71 (125)	0.77 ± 0.26* (56)
M-3	0.42 ± 0.05 (100)	0.35 ± 0.04 (83)	0.25 ± 0.04* (60)

N.D., not detected.

Each value represents the mean ± S.D. of three animals and those in parentheses are the relative value of untreated animals.

* Significantly different from untreated animals, $p < 0.05$.

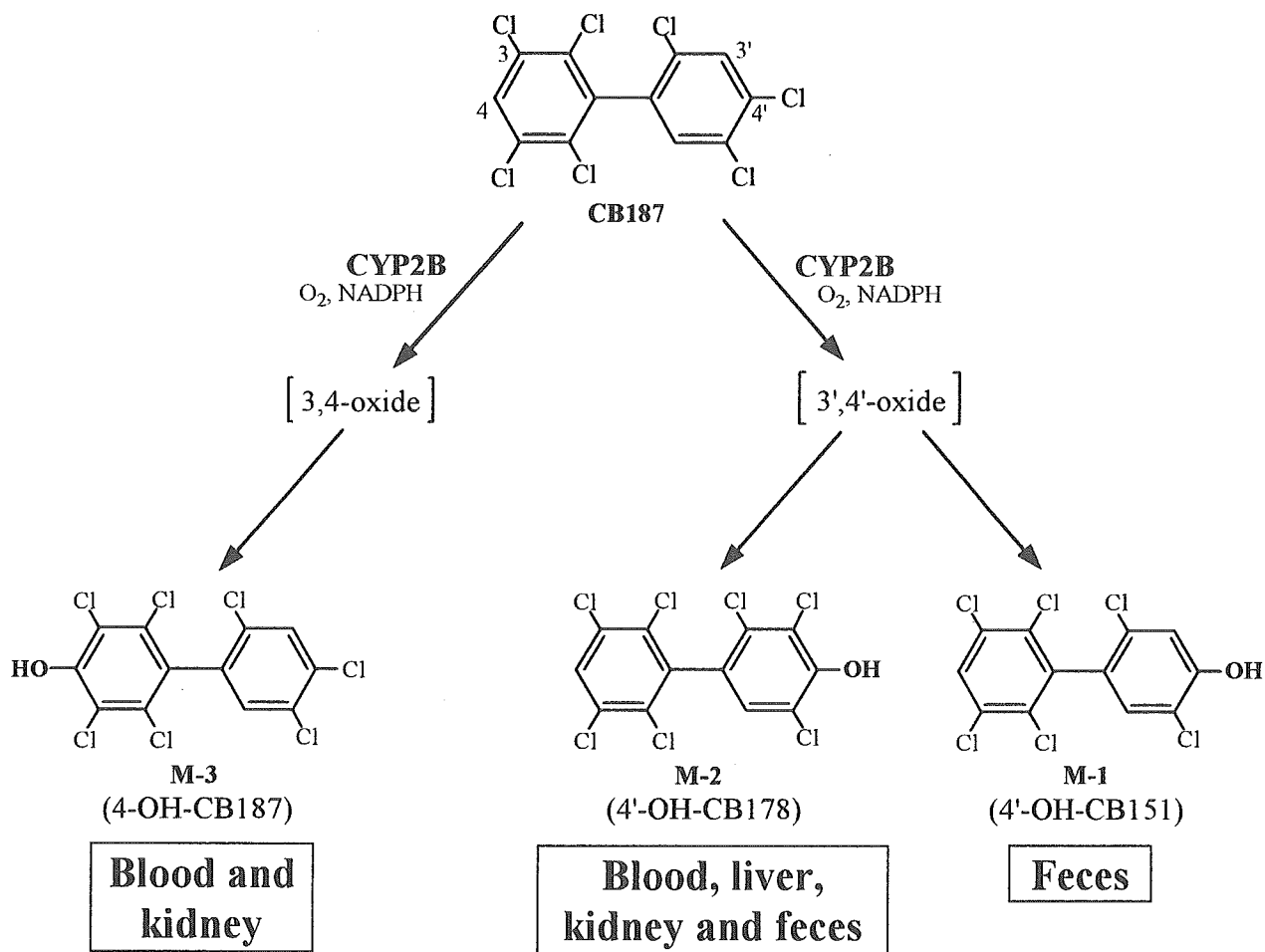


Fig. 3 Distribution of CB187 metabolites in guinea pigs.

分担研究報告書

気道上皮における PCB/ダイオキシン類による細胞障害/酸化ストレスの検討

分担研究者 中西洋一 九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設 教授

研究要旨 PCB/ダイオキシン類曝露による気道上皮細胞の傷害に関して検討を行った。TCDD 曝露により気道上皮細胞に酸化ストレスが発生することが明らかになった。この酸化傷害は aryl hydrocarbon receptor のアンタゴニストを投与することにより抑制された。また抗酸化作用をもつといわれる (-)-epigallocatechin gallate や Vitamine E にても酸化ストレスは減弱した。

A. 研究目的

油症の呼吸器症状として慢性の咳、痰などいわゆる慢性気管支炎の症状が認められる。PCB/ダイオキシン類の曝露により気道上皮の傷害が起こるものと考えられる。気道上皮由来の細胞株を用いてダイオキシン類の曝露による細胞傷害の機構を明らかにするために今回の研究を行った。

B. 研究方法

酸化ストレスの計測：気道上皮由来の細胞株 A549 に PCB/ダイオキシン類を曝露し、細胞の酸化ストレスを測定した。酸化傷害の測定は DCF assay にて測定した。細胞に PCB/ダイオキシン類を 3 時間曝露した後に 10 μ M の H2DCFDA にて 30 分培養し、FACS にて蛍光 (excitation 490nm emission 526nm) を測定した。

siRNA assay：AHR をノックダウンする siRNA をアンピオン社の siRNA カクテル kit により作成し、A549 細胞に導入した。細胞傷害の検討：A549 細胞にダイオキシン類を曝露し 24 時間培養し、培養液上清

中の LDH を計測した。

C. 研究結果

A549 細胞に PCB/ダイオキシン類を曝露した後に酸化ストレスを検討した結果、コントロールと比較して酸化ストレスが増強した(図 1)。TCDD 曝露と比較し TCDF 曝露では酸化ストレスが弱い傾向にあった。

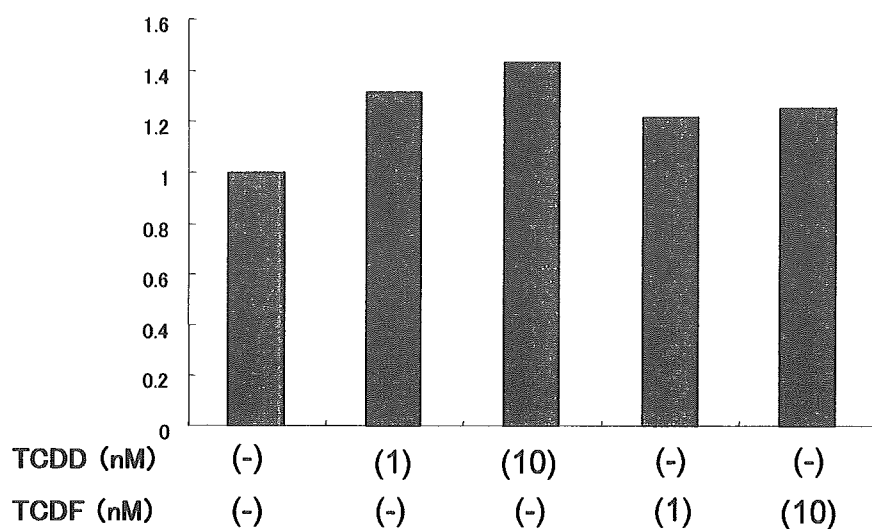
ダイオキシン類はその毒性の発現に aryl hydrocarbon receptor (AHR) が関与していることがこれまでの報告にて明らかになっているため、AHR をノックダウンする siRNA を A549 細胞へ導入し同様の実験を行ったところ酸化ストレスは減弱した (図 2)。

抗酸化作用を有するとされる (-)-epigallocatechin gallate や Vitamine E を用いてダイオキシン類曝露による酸化ストレスを低減できるか否かの検討を行なった。両者をダイオキシン類と共に曝露することにより酸化ストレスは低下した(図 3, 4)。また細胞傷害の抑制についても検討を行なったところ培養上清の LDH の低下を認めた(図 5)。

D. 考察

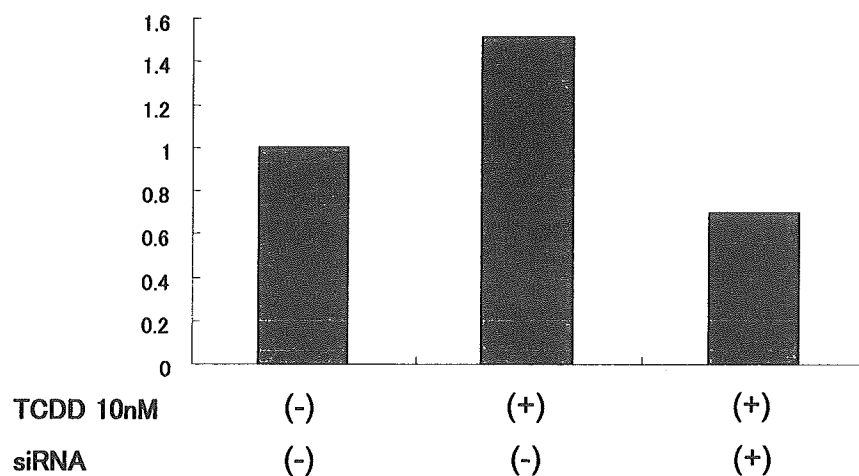
ダイオキシンの曝露により気道の上皮細胞においてAHRを介する経路で酸化ストレスが発生することがわかった。この酸化ストレスは抗酸化作用をもつ(-)-epigallocatechin gallate や Vitmine E を用いることによって減弱できることが明らかになった。PCB/ダイオキシン類による気道の症状の治療などに応用できる可能性も考えられる。

図1.



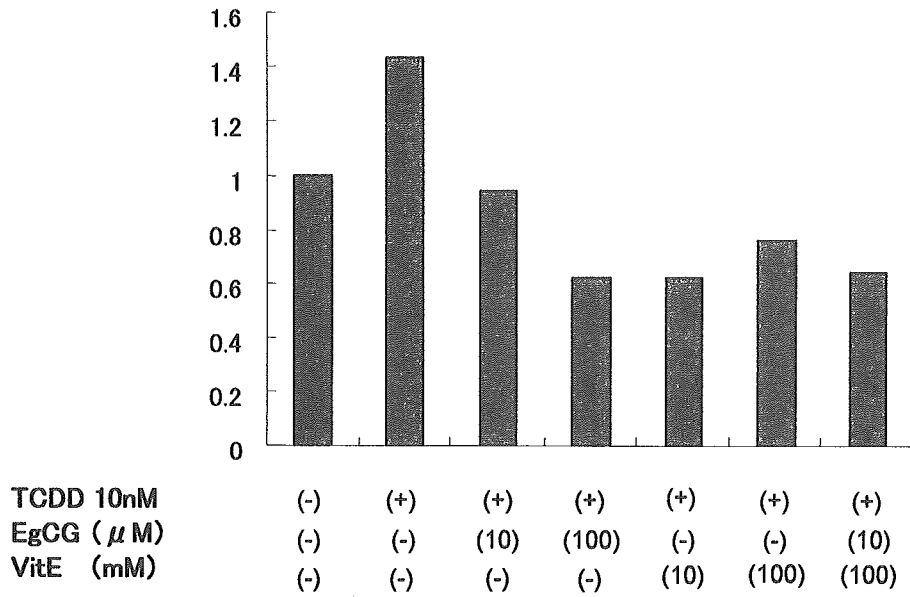
TCDD、TCDFを各濃度でA549細胞に曝露し、酸化ストレスを計測した。Controlの蛍光強度を1としたダイオキシン類を曝露することにより酸化ストレスが発生した

図2.



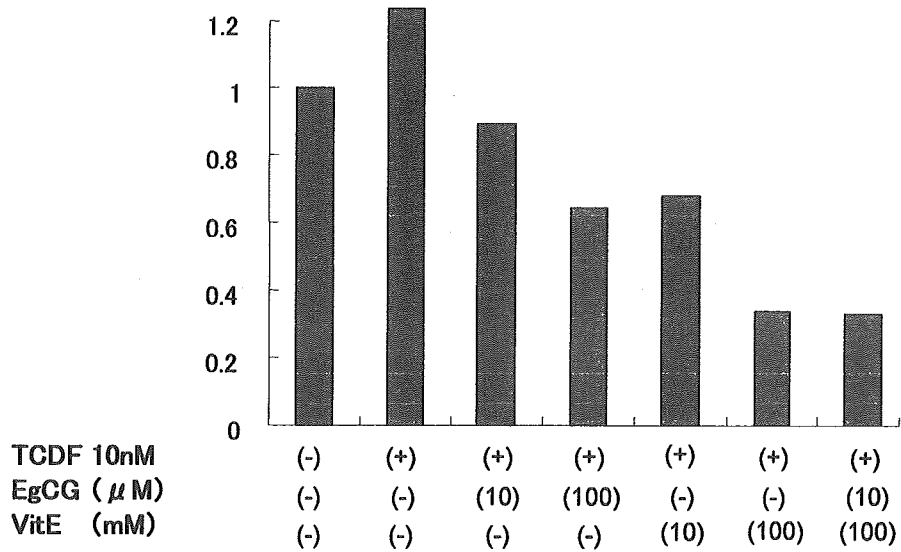
AHRをノックダウンするsiRNAの効果を検討した。siRNAをA549細胞に導入後、TCDD曝露による酸化ストレスを計測した。Controlの蛍光強度を1とした。AHRをノックダウンすることによりダイオキシン類による酸化ストレスの発生が抑制された。

図3.



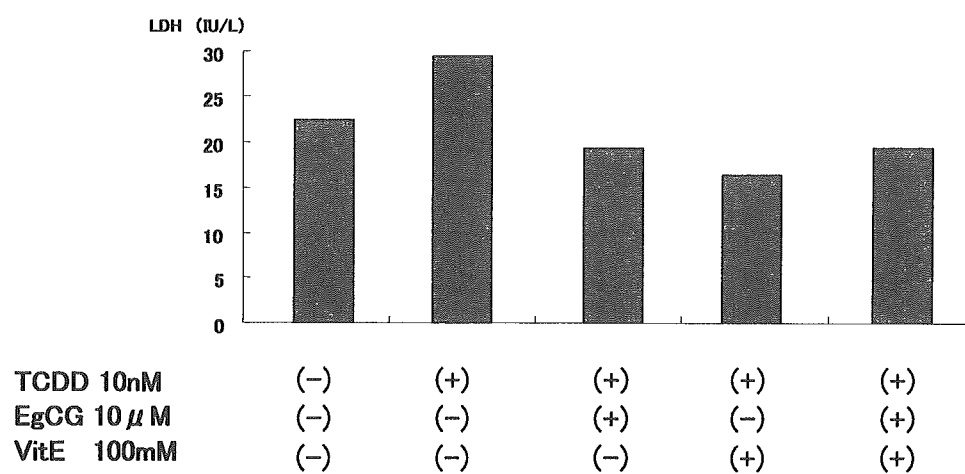
抗酸化作用をもつEgCG、Vitamine Eの効果を検討した。両物質によりTCDDによる酸化ストレスの発生が抑制された。

図4.



抗酸化作用をもつEgCG、Vitamine Eの効果を検討した。両物質によりTCDFによる酸化ストレスの発生が抑制された。

図5.



細胞傷害について検討を行なった。TCDD曝露により培養上清中のLDHは上昇し、抗酸化作用をもつEgCG、Vitamime Eの使用により培養上清中のLDHは低下した。

研究成果の刊行に関する一覧表

(2003年度分)

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
YOSHITO MASUDA	The Yusho Rice Oil Poisoning Incident	Edited by A. Schecter and T. A. Gasiewicz	Dioxins & Health, Second Edition, Chapter 21	John Wiley & Sons, Inc	Hoboken, New Jersey, USA	2003	855-891

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
古江増隆	序言	福岡医学雑誌	94(5)	79-80	2003
Hashiguchi I., Yoshimine Y., Gotou Y., Maeda H., Wada N. and Akamine A.	An epidemiologic examination on the prevalence of the periodontal diseases and oral pigmentation in Yusho patients in 2002	Fukuoka Acta Medica	94(5)	81-86	2003
上ノ土武、古賀哲也、古江増隆、中山樹一郎、旭正一	2001, 2002年度の福岡県年次検診による皮膚症状	福岡医学雑誌	94(5)	87-96	2003
吉村俊朗、沖田実、中野次郎、白石裕一、岩永洋、友利幸之助、岡本真澄	カネミ油症検診者に見られる血清クレアチンキナーゼとアルドラーゼの異常。	福岡医学雑誌	94(5)	97-102	2003
辻博、伊東靖夫	油症患者における甲状腺機能の検討	福岡医学雑誌	94(5)	103-107	2003
小川文秀、清水和宏、片山一朗	油症患者における皮丘・皮野面積の検討	福岡医学雑誌	94(5)	108-109	2003
Tokunaga S, Kataoka K.	A Longitudinal Analysis on the Association of Serum Lipids and Lipoproteins Concentrations with Blood Polychlorinated Biphenyls level in Chronic "Yusho" Patients.	Fukuoka Acta Medica	94(5)	110-117	2003
J. Nagayama, T. Takasuga, H. Tsuji, M. Uehara, T. Sada, and T. Iwasaki	Active Elimination of Causative PCDFs/DDs Congeners of Yusho by One Year Intake of FBRA in Japanese People	Fukuoka Acta Medica	94(5)	118-125	2003

飯田隆雄、戸高 尊、 平川博仙、飛石和大、 松枝隆彦、堀 就英、 中川礼子、古江増隆	油症患者血中ダイオキシン類レベルの追跡調査 (2001 年)	福岡医学雑誌	94(5)	126-135	2003
増田芳人、原口浩一、 古野純典	油症患者における PCB 異性体の 30 数年間にわたる特異な残留	福岡医学雑誌	94(5)	136-143	2003
中川礼子、芦塚由紀、 堀 就英、平川博仙、 飛石和大、飯田隆雄	血中 PCB パターン判定における従来法と異性体別分析法の同等性について	福岡医学雑誌	94(5)	144-147	2003
T. Todaka, H. Hirakawa, K. Tobiishi and T. Iida	New Protocol of Dioxins Analysis in Human Blood	Fukuoka Acta Medica	94(5)	148-157	2003
J. Nagayama, M. Nagayama, T. Iida, H. Hirakawa, T. Matsueda, and J. Fukushige	Frequency of SCEs in Japanese Infants Exposed to Dioxins and PCBs through the Breast Milk	Fukuoka Acta Medica	94(5)	158-165	2003
J. Nagayama, M. Nagayama, R. Nakagawa, H. Hirakawa, T. Matsueda, T. Iida, and J. Fukushige	Frequency of SCEs in Japanese Infants Lactationally Exposed to Organochlorone Pesticides	Fukuoka Acta Med.	94(5)	166-173	2003
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(5)	174-182	2003
石田卓巳、益崎泰宏、 西村嘉雄、山田英之	ダイオキシン類の生殖毒性と後世代への影響並びにその機構	福岡医学雑誌	94(5)	183-195	2003
Yoshimura, T.	Yusho in Japan	Industrial Health	41	139-148	2003
Yoshito Masuda	Health Effect of Polychlorinated Biphenyls and Related Compounds	Journal of Health Science	49(5)	333-336	2003
Y. Kato, K. Haraguchi, T. Yamazaki, Y. Ito, S. Miyajima, K. Nemoto, N. Koga, R. Kimura and M. Degawa	Effects of polychlorinated biphenyls, Kanechlor-500, on serum thyroid hormone levels in rats and mice.	Toxicol. Sci.	72	235-241	2003

研究成果の刊行に関する一覧表

(2004 年度分)

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
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
Takumi Ishida, Tomomi Oshimo, Akihisa Nishimura, Junpei Mutoh, Yuji Ishii, Nobuyuki Koga, Hideyuki Yamada, Isao Hashiguchi, Akifumi Akamine, and Kazuta Oguri	Reduction of the Toxicity of 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -diox in in Mice Using an Antiulcer Drug, Geranylgeranylacetone	Biol. Pharm. Bull.	27 (9)	1397- 1402	2004
Takumi Ishida, Junko Taketoh, Emi Nakatsune, Shoko Kan-o, Eri Naito, Shuso Takeda, Junpei Mutoh, Yuji Ishii and, Hideyuki Yamada	Curcumin Anticipates the Suppressed Body Weight Gain with 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo- <i>p</i> -Diox in in Mice	Journal of Health Science	50 (5)	474-482	2004
Yoshito Masuda, Koichi Haraguchi, Suminori Kono, Hiroshi Tsuji and Olaf Pöpke	Concentrations of dioxins and related compounds in the blood of Fukuoka residents	Chemosphere	58	329-344	2005
Kazuhiro Shimizu, Fumihide Ogawa, Masahisa Watanabe, Takahito Kondo, and Ichiro Katayama	Serum antioxidant levels in Yusho victims over 30 years after the accidental poisoning of polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan	Toxicology and Industrial Health	19	37-39	2003
倉橋典絵, 笠井世津子, 西條泰明, 佐田文宏, 岸 玲子	内分泌攪乱物質曝露に関する疫学研 究の実際と課題 —特に尿道下裂と停留精巣について	日衛誌 (Jpn. J. Hyg.)	60	15-22	2005
N. kurahashi, F. Sata, S. Kasai, T. Shibata, K. Moriya, H. Yamada, H. kakizaki, H. Minakami, K. Nonomura, and R. Kishi	Maternal genetic polymorphisms in CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 and the risk of hypospadias	Molecular Human Reproduction	11 (2)	93-98	2005

研究成果の刊行に関する一覧表

(2005 年度分)

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
Supplement : Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins in humans-Lessons from Yusho		Journal of Dermatologica l Science Supplement	Vol.1 Supplement 1	S1-S112	2005
M Furue	Preface	J Dermatol Sci Suppl	1(Suppl 1 1)	S1	2005
M Furue, T Uenotsuchi, K Urabe, T Ishikawa, M Kuwabara	Overview of Yusho	J Dermatol Sci Suppl	1(Suppl 1 1)	S3-S10	2005
Y Masuda	Behavior and Toxic Effects of PCBs and PCDFs in YUSHO Patients for 35 Years	J Dermatol Sci Suppl	1(Suppl 1 1)	S11-S20	2005
T Todaka, H Hirakawa, T Hori, K Tobiishi, T Iida.	Improvement in dioxin analysis of human blood and their concentrations in blood of Yusho patients	J Dermatol Sci Suppl	1(Suppl 1 1)	S21-S28	2005
H Tsuji, Y Ito	Blood chemistry, alpha-fetoprotein and hepatitis B surface antigen in Yusho	J Dermatol Sci Suppl	1(Suppl 1 1)	S29-S31	2005
Y Nakanishi, S Tokunaga, K Takayama, K Kuwano	Cardiac, pulmonary and renal function in Yusho patients	J Dermatol Sci Suppl	1(Suppl 1 1)	S33-S38	2005
H Furuya, T Yamada, Y Ohyagi, K Ikezoe, T Miyoshi, N Fujii, J-i Kira	Neurological signs and symptoms in patients with chronic PCB poisoning (Yusho accident) for more than 36 years	J Dermatol Sci Suppl	1(Suppl 1 1)	S39-S44	2005
T Yoshimura, J Nakano, M Okita, Y Kikuchi, T Kitamura, T Ishikawa	Complete blood cell counts and blood chemistry in Yusho	J Dermatol Sci Suppl	1(Suppl 1 1)	S45-S55	2005
T Nakamura, M Miyazaki, Y Ohnishi, T Ishibashi	Ophthalmic findings in Yusho	J Dermatol Sci Suppl	1(Suppl 1 1)	S57-S63	2005
I Hashiguchi, A Akamine	Oral mucosa and dental findings in Yusho	J Dermatol Sci Suppl	1(Suppl 1 1)	S65-S72	2005

T Uenotsuchi, J Nakayama, M Asahi, O Kohro, T Akimoto, M Muto, K Shimizu, I Katayama, T Kanzaki, Y Kanagawa, T Imamura, M Furue.	Dermatological manifestations in Yusho: correlation between skin symptoms and blood levels of dioxins, such as polychlorinated dibenzofurans (PCDFs), and polychlorinated biphenyls (PCBs)	J Dermatol Sci Suppl	1 (Suppl 1)	S73-S80	2005
T Uenotsuchi, Y Iio, S Tadakuma, R Haraduka, Y Kanagawa, T Imamura, M Furue	Sex ratio in the children of Yusho patients	J Dermatol Sci Suppl	1 (Suppl 1)	S81-S83	2005
Y Kanagawa, T Imamura.	Relationship of clinical symptoms and laboratory findings with the blood levels of PCDFs in patients with Yusho	J Dermatol Sci Suppl	1 (Suppl 1)	S85-S93	2005
S Tokunaga, T Iida, M Furue	The concepts of the new criteria of Yusho poisoning	J Dermatol Sci Suppl	1 (Suppl 1)	S95-S104	2005
T Ishida, M Hori, Y Ishii, K Oguri, H Yamada	Effects of dioxins on stress-responsive systems and their relevance to toxicity	J Dermatol Sci Suppl	1 (Suppl 1)	S105-S112	2005
油症と PCB 及びダイオキシン関連化合物に関する研究		福岡医学雑誌 FUKUOKA ACT A MEDICA	Vol. 96 No. 5	111-258	2005
古江増隆	序言	福岡医誌	96(5)	111-112	2005
増田義人、原口浩一	油症患者体内の PCB および PCDF の 35 年間の挙動と毒性影響	福岡医誌	96(5)	113-123	2005
古江増隆、上ノ土武	油症診断基準 (2004 年 9 月 29 日補遺) の策定の経緯	福岡医誌	96(5)	124-134	2005
徳永章二、飯田隆雄、 古江増隆	統計学的アプローチによる新油症診断基準の概念	福岡医誌	96(5)	135-145	2005
橋口 勇、赤峰昭文	油症患者の口腔内粘膜と歯牙所見	福岡医誌	96(5)	146-151	2005
古谷博和、山田 猛、 三好 甫、藤井直樹、 吉良潤一	36 年以上経過した油症患者における神経症候	福岡医誌	96(5)	152-156	2005
中村隆彦、宮崎美穂、 大西克尚、石橋達朗	油症の眼所見	福岡医誌	96(5)	157-163	2005
上ノ土武、 中山樹一郎、 旭 正一、高路 修、 秋元隆道、武藤正彦、 清水和宏、片山一朗、 神崎 保、 神奈川芳行、 今村知明、古江増隆	油症の皮膚症状 皮膚症状と血中ダイオキシン濃度の関連性について	福岡医誌	96(5)	164-168	2005