

Table 2. The effect of α -lipoic acid (α -LA) on the changes of organ weights of TCDD-treated rats.

Treatment	Organ weight (% of body weight)		
	Liver	Spleen	Thymus
Control	4.56 \pm 0.21	0.27 \pm 0.04	0.25 \pm 0.04
TCDD	6.35 \pm 0.50**	0.27 \pm 0.05	0.10 \pm 0.02**
TCDD+ α -LA			
α -LA (20 mg/kg)	6.49 \pm 0.20***	0.30 \pm 0.02	0.09 \pm 0.01***
α -LA (40 mg/kg)	5.82 \pm 0.06**	0.29 \pm 0.02	0.09 \pm 0.01***

The values represent the mean \pm S.D. of 3 rats. Significantly different from each control group: **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.

分担研究報告書

Resveratrol によるダイオキシン毒性軽減の試み：食物成分の併用に伴う resveratrol の bioavailability への影響

研究分担者 山田 英之 九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野 教授
研究協力者 石井 祐次 九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野 准教授
石田 卓巳 九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野 助教

研究要旨 赤ワインなどに含まれる食物成分の一つ resveratrol は、ダイオキシンの中毒症状に対して有効であることが明らかとなっている。本研究では、食物成分の併用が resveratrol の生物学的利用率 (bioavailability) に及ぼす影響を明らかにするため、ラットを用いて検討を行った。赤ワインの抽出物である赤ワイン効果 R を 5 週令の Wistar 系雄性ラットに経口投与した場合、resveratrol 純品を投与した群に比べ、最高血中濃度が低下する傾向を示し、投与 6 時間後までにおける血漿中薬物濃度 - 時間曲線下面積 (area under the curve: AUC₀₋₆) が有意な低下を示した。同様の傾向は、エタノールと resveratrol を併用した場合においても観察された。以上の結果から、その機構については不明であるが、赤ワイン中のポリフェノールやエタノールは、resveratrol の bioavailability を軽減させる因子となりうるということが明らかとなった。

A. 研究目的

当研究室における以前の検討から、食物ポリフェノールの一つである resveratrol が、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) 曝露による体重増加や脂肪肝に対して有効であることが明らかになっている (1)。さらに最近、Jang らは、resveratrol が TCDD による催奇形性に対して有効であることを明らかにした (2)。これらの事実は、resveratrol が、TCDD の毒性の一部に対して有効であること意味している。この resveratrol によるダイオキシン毒性の軽減機構については未解明な点が多い。しかし、resveratrol は、ダイオキシン毒性の発現に重要である芳香族炭化水素受容体の活性化に対する antagonist 様作用 (3,4)、並びに抗酸化的ストレス作用 (5,6)

を有しているとの報告があることから、これらの作用が関与している可能性が高いと考えられている。Resveratrol の代謝速度は速く、経口投与 1~2 時間以内に未変化体の血中濃度はほぼ消失する (7)。Resveratrol の臨床応用を考える上でこの問題は極めて重要であり、事実、bioavailability の改善は、ダイオキシン毒性軽減効果の増強につながる (1)。従って、resveratrol の bioavailability の改善、並びにその毒性軽減機構の解明は、ダイオキシン中毒症状に対する治療薬の開発に向け非常に有効であると考えられる。

食物成分の bioavailability は、投与経路、投与量、さらに共に摂取する成分との相互作用により変化する。例えば、resveratrol の投与方法を経口投与から経皮吸収に変

更した場合、bioavailability は大きく改善される（平成 20 年度 総括・分担研究報告書）。しかし、経皮吸収の場合、その吸収が不安定であり、かつ動物種差が大きいことから、油症患者などを対象にした臨床応用に向け未だ多くの課題を残している。一方、経口的な投与は、食事などの共雑物質による影響や腸管における初回通過効果の改善など解決すべき問題が多いものの、確実な bioavailability を得ることのできる方法の一つである。そこで、本検討では、resveratrol を含む食品の一つである赤ワインをモデルとして、経口投与時における共雑物質が resveratrol の bioavailability に対して及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

検討に用いた赤ワイン抽出物は、メディエンス株式会社より供与された（赤ワイン効果 R、Resveratrol 5.4% 含有）。5 週令の Wistar 系 雄性 ラット に 20% (2-Hydroxypropyl)-b-cyclodextrin 水溶液に溶解した赤ワイン効果 R を 556 mg/kg/4 mL (resveratrol 量に換算した場合、30 mg/kg/4 mL) の用量で経口投与した。対照群には、同溶媒に溶解した精製 resveratrol を 30 mg/kg/4 mL 経口投与した。0.1% EDTA を加えたサンプルチューブ中に経時的に尾部より約 750 μ L 採血したのち、2,000 r.p.m. x 15 分間遠心分離して血漿を調製した。分取した血漿 50 μ L に内標準物質である 7-ethoxycoumarin (10 μ g/mL) を 10 μ L 添加し、酢酸エチル 100 μ L を加え攪拌したのち、遠心にて分離した上清 90 μ L を分取した。この抽出操作を 3 回行い、窒素ガスにて酢酸エチルを留去したのち、残渣をメタノール 100 μ L に溶解して HPLC 用のサンプルとした。HPLC の

分析条件は次の通り。

装置：intelligent pump（日立製作所株式会社製 model L-7100）、UV 検出器（日立製作所株式会社製 model L-2400）、オートサンプラー（日立製作所株式会社製 model L-7200）、data integrator（日立製作所株式会社製 model D-2500）

カラム：YMC Pak C8 (6 mm x 100 mm i.d., 10 μ m) (株式会社 YMC 製)

プレカラム：Nova-Pack C18 を含む Guard-Pak™ precolumn module (ウォーターズ 株式会社製)

移動相：1% 酢酸を含む 50% methanol

流速：2 mL/min

検出波長：303 nm

なお、この条件下における精製 resveratrol と内標準物質である 7-ethoxycoumarin の保持時間は、それぞれ 3.40 分と 8.20 分であった。また、精製 resveratrol の検量線は、4.0 μ g/mL まで直線性が保たれていた。

次に、resveratrol の吸収におけるアルコールの影響を検討した。5 週令の Wistar 系 雄性 ラット に、20% (2-Hydroxypropyl)-b-cyclodextrin を含む 10% エタノール溶液に溶解した resveratrol (7.5 mg/mL) を 30 mg/kg/4 mL 経口投与した。対照群には、エタノールによるカロリー摂取量の増加を考慮して、20% (2-Hydroxypropyl)-b-cyclodextrin を含む 0.39 M スクロース溶液を溶媒として（エタノール：1 g = 7 kcal, スクロース：1 g = 4 kcal として計算）、同量の resveratrol を溶解して投与した。投与後、経時的に採血を行い、上記と同様の方法で resveratrol の血中濃度を測定した。なお、HPLC の分析条件等は、上記の内容と同とした。

本研究における動物実験は、「九州大学

動物実験規則」第 12 条第 4 号に基づき、動物実験委員会による実験計画の承認を受け実施した。

C. 研究結果

精製 resveratrol を経口投与した場合、その血中濃度は、投与 10 分後に最高血中濃度に達し、1 時間後にその約 10 分の 1 に低下した (Fig. 1(A))。その後、6 時間後まで、resveratrol の血中濃度に顕著な変動は認められなかった。これに対し、赤ワイン効果 R を投与した群では、同様の血中濃度の推移が観察されたが、投与 10 分後における最高血中濃度と投与 2 時間後以降における血中濃度が、精製 resveratrol 投与群に比べ低くなる傾向にあった (Fig. 1(B))。投与 6 時間までにおける血漿中薬物濃度 - 時間曲線下面積 (area under the curve: AUC_{0-6})、初回吸収後の消失速度定数 (ke)、および半減期 ($t_{1/2}$) を算出した結果、赤ワイン効果 R 投与群の AUC_{0-6} と ke において、対照群に比べ有意な低下、並びに低下傾向がそれぞれ観察された (Table 1)。

Resveratrol の吸収におけるアルコールの影響の検討において、対照群 (スクロース併用群) における resveratrol の血中濃度は、投与 10 分後に最高血中濃度に達したのち、1 時間後にかけて減少しそのほとんどが消失した (Fig. 2(A))。さらに、投与 6 時間後において resveratrol の未変化体は血中よりほぼ消失していた。これに対し、エタノールを併用した場合、投与 6 時間後までにおける resveratrol 血中濃度の推移は、対照群とほぼ同じであった (Fig. 2(B))。しかし、投与 1 時間後における最高血中濃度は、対照群に比べ低下する傾向が認められた。投与 6 時間までにおける

AUC_{0-6} 、 ke 、および $t_{1/2}$ を算出した結果、エタノール併用群の AUC_{0-6} と ke において、対照群に比べ有意な低下、並びに増加傾向が認められた (Table 1)。

D. 考察

本検討では、赤ワイン抽出物中の resveratrol、およびエタノールの併用時における resveratrol の bioavailability への影響を観察した。その結果、いずれの場合も、bioavailability は精製品を投与した場合より低下することが明らかとなった。本検討で用いた赤ワイン抽出物中に存在する成分の詳細については不明である。しかし、赤ワイン中にはカテキン、エピカテキン、ケルセチン、およびルチンなどのポリフェノール類が含まれており、これらは他の食品からでも摂取可能なものである。従って、通常の食事等から摂取される成分によって、resveratrol の bioavailability が抑制されることが示唆された。

一般的な概念として、経口投与後の血中濃度の推移は、腸管における吸収速度や吸収後の代謝速度等の要素により決定される。赤ワイン効果 R を投与した場合、吸収後の消失速度定数は、精製品投与群に比べむしろ低下する傾向を示した (Table 1)。従って、赤ワイン効果 R による血中濃度の低下は、resveratrol の代謝速度の亢進というより、吸収効率の低下に起因している可能性が考えられる。Resveratrol の細胞内への取り込み機構については不明な点が多いが、受動的な拡散、並びにある種の carrier の関与が示唆されている (8)。先に述べたように、赤ワイン中には多くのポリフェノール類が存在しており、これらも resveratrol と同様の機構を介して吸収されることが予想される。従って、赤ワイン

効果 R を投与した場合、他のポリフェノールが存在することによる resveratrol の受動拡散の飽和、もしくは resveratrol と他のポリフェノールとの carrier に対する競合が生じ、これが resveratrol の吸収を低下させた可能性が考えられる。一方、ポリフェノールの多くは第二相反応による代謝を受けるため、主にグルクロン酸抱合や硫酸抱合を受ける resveratrol (7) の代謝と競合することも予想される。しかし、これが生起すれば、resveratrol の代謝速度が低下して血中濃度は増加しなければならない。本検討ではそのような結果は得られなかった。この矛盾の原因については不明であるが、ポリフェノールが競合反応を發揮する濃度に達していなかった可能性が考えられる。

エタノールとの併用においても、resveratrol の bioavailability は有意に低下した (Table 1)。しかし、赤ワイン効果 R 投与時とは異なり、初回吸収後の ke の値は、対照群に比べ増加傾向を示した。従って、エタノール併用時における血中濃度の低下は、吸収の阻害よりむしろ代謝の促進に起因している可能性が考えられる。この点に関して、エタノールは、肝臓におけるグルクロン酸転移酵素を誘導することが報告されている (9,10)。ただ、エタノールによる酵素誘導に一定の時間を要することを考えると、これをレスベラトロール代謝率亢進の主要な機構とするのには問題もある。

Resveratrol が、ダイオキシン毒性に対して有効であるという事実は、これまでの研究報告より明らかである。しかし、臨床応用を考えた場合、食事などから摂取される他の食物成分との相互作用の回避は重要な課題の一つである。本検討では、

resveratrol を容易に摂取することが可能である赤ワインをモデルとして、resveratrol の bioavailability に対する含蓄成分の影響を検討した。このような基礎的な研究は、臨床応用に向け今後も必要であろうと考えられる。

E. 結論

赤ワイン抽出物を経口投与した場合、resveratrol の bioavailability は、resveratrol のみを摂取した場合に比べ有意に低下した。さらに、エタノールと resveratrol を併用した場合も、その bioavailability は有意な低下を示した。以上の結果から、resveratrol の bioavailability は他の食物成分による影響を受けることが明らかとなった。

F. 参考文献

1. Ishida, T., Takeda, T., Koga, T., Yahata, M., Ike, A., Kuramoto, C., Taketoh, J., Hashiguchi, I., Akamine, A., Ishii, Y. and Yamada, H., Attenuation of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin toxicity by resveratrol: A comparative study with different routes of administration. *Biol. Pharm. Bull.*, 32, 876-881 (2009).
2. Jang, J. Y., Park, D., Shin, S., Jeon, J. H., Choi, B. I., Joo, S. S., Hwang, S. Y., Nahm, S. S. and Kim, Y. B., Antiteratogenic effect of resveratrol in mice exposed *in utero* to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Eur. J. Pharmacol.*, 591, 280-283 (2008).
3. Casper, R. F., Quesne, M., Rogers, I. M., Shirota, T., Jolivet, A., Milgrom, E. and

- Savouret, J.-F., Resveratrol has antagonist activity on the aryl hydrocarbon receptor: Implications for prevention of dioxin toxicity. *Mol. Pharmacol.*, 56, 784-790 (1999).
4. Amakura, Y., Tsutsumi, T., Sasaki, K., Yoshida, T. and Maitani, T., Screening of the inhibitory effect of vegetable constituents on the aryl hydrocarbon receptor-mediated activity induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Biol. Pharm. Bull.*, 26, 1754-1760 (2003).
 5. Frankel, E. N., Waterhouse, A. L. and Kinsella, J. E., Inhibitory of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet*, 341, 1103-1104 (1993).
 6. Fuhrman, B., Lavy, A. and Aviram, M., Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density-lipoprotein to lipid-peroxidation. *Am. J. Clin. Nutr.*, 42, 549-554 (1995).
 7. Yu, C., Shin, Y. G., Chow, A., Li, Y., Kosmeder, J. W., Lee, Y. S., Hirschelman, W. H., Pezzuto, J. M., Mehta, R. G. and Breemen, R. B., Human, rat, and mouse metabolism of resveratrol. *Pharmaceut. Res.*, 19, 1907-1914 (2002).
 8. Lançon, A., Delmas, D., Osman, H., Thénot, J. P., Jannin, B. and Latruffe, N., Human hepatic cell uptake of resveratrol: involvement of both passive diffusion and carrier-mediated process. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 316, 1132-1137 (2004).
 9. Kardon, T., Coffey, M. J., Bánhegyi, G., Conley, A. A., Burchell, B., Mandl, J. and Braun, L., Transcriptional induction of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase by ethanol in rat liver. *Alcohol*, 21, 251-257 (2000).
 10. Kardon, T., Mile, V., Bánhegyi, G., Csala, M., Burchell, B., Mandl, J. and Braun, L., Ethanol-dependent induction of bilirubin UDP-glucuronosyl-transferase in rat liver is mediated by Kupffer cells. *Life Sci.*, 70, 1205-1212 (2002).
- G. 研究発表**
1. 日本薬学会第 130 年会 (岡山、2010 年 3 月)
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
- 特になし。

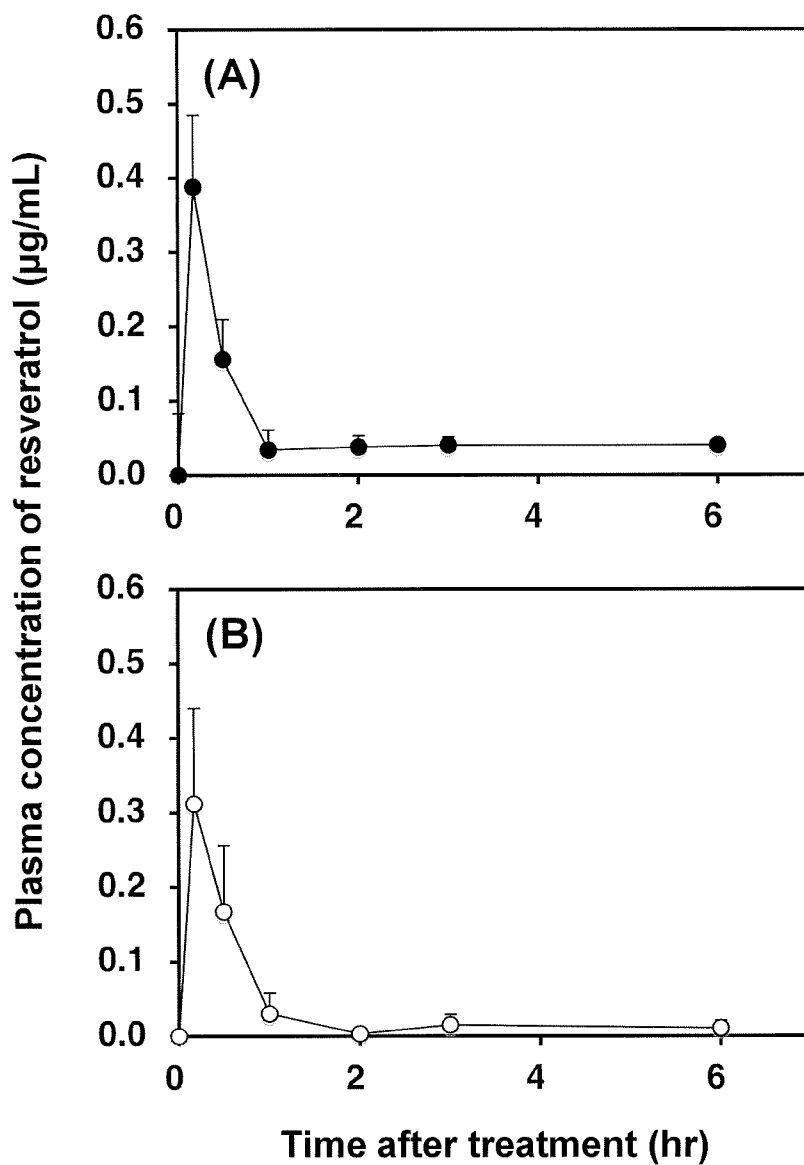


Fig. 1. Change in the concentration of resveratrol in rat plasma following oral administration of resveratrol (A), or red wine extract (B). The values represent the mean \pm S.D. (5 rats).

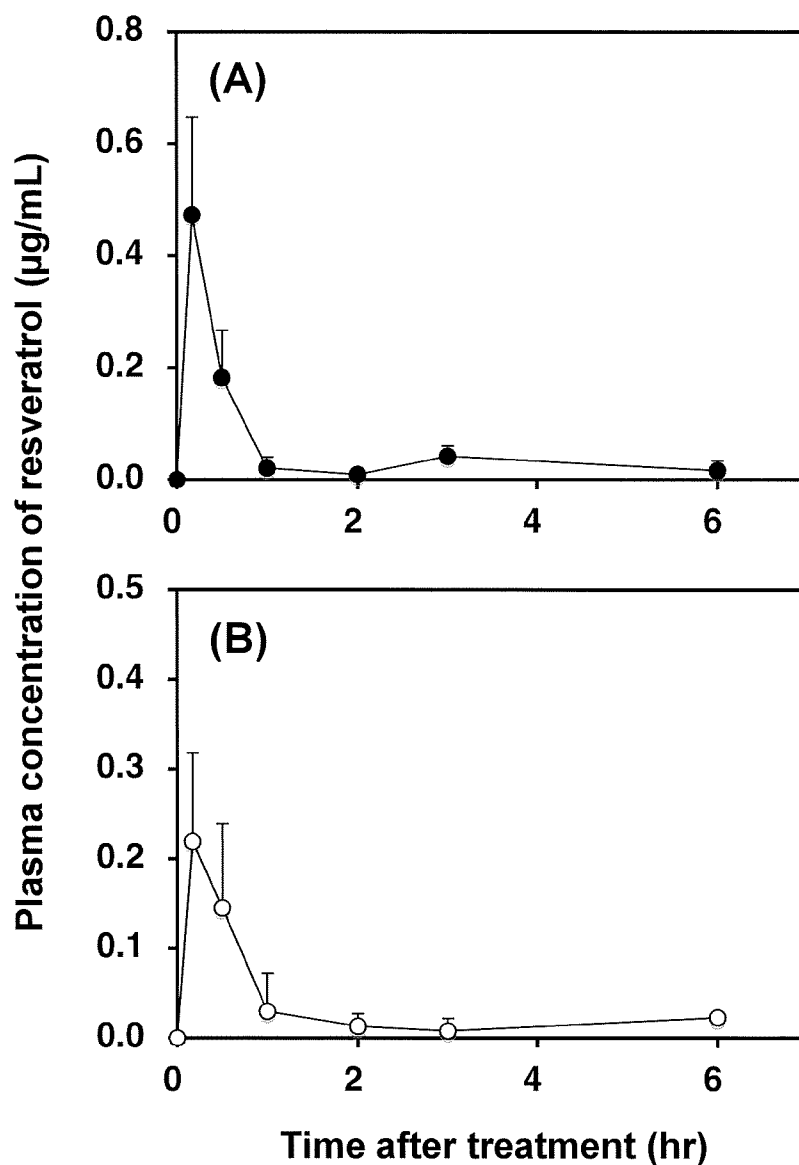


Fig. 2. Change in the concentration of resveratrol in rat plasma following oral administration of resveratrol with sucrose (A), or resveratrol with ethanol (B). The values represent the mean \pm S.D. (3 rats).

Table 1. Pharmacokinetics parameters of resveratrol given by oral administration with or without other food ingredients.

Treatment	Pharmacokinetics parameters		
	AUC ₀₋₆ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	ke	t _{1/2} (hr)
Experiment 1			
Resveratrol (30 mg/kg)	0.37 \pm 0.11	3.87 \pm 1.31	0.21 \pm 0.11
Red wine extract (555.6 mg/kg)	0.22 \pm 0.07*	2.86 \pm 0.72	0.25 \pm 0.07
Experiment 2			
Resveratrol (30 mg/kg) + 21.9 mM Sucrose	0.33 \pm 0.05	2.86 \pm 0.61	0.25 \pm 0.05
Resveratrol (30 mg/kg) + 10% EtOH	0.20 \pm 0.06*	3.46 \pm 2.13	0.27 \pm 0.19

The pharmacokinetics parameters were obtained by non-compartmental analysis. The values represent the mean \pm S.D of 5 (Experiment 1) or 3 (Experiment 2) rats. Significantly different from each control group: *, $p < 0.05$. AUC₀₋₆, area under the curve from 0 to 6 hour after treatment; ke, elimination rate constant; t_{1/2}, elimination half-life.

研究成果の刊行に関する一覧表

※ 厚生労働科学研究費の補助を受けたことが明記されたもの

【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

【厚生労働科学研究費により刊行】

古江増隆，赤峰昭文，佐藤伸一，山田英之，吉村健清 編
「油症研究Ⅱ－治療と研究の最前線－」，九州大学出版社，福岡市，2010，3-249

第1部 生体濃度

第1章 油症検診での血液中化学物質（PCB，PCQ，PCDF）の濃度測定法の開発と変遷
飯田隆雄，戸高尊… 3-13第2章 油症検診受診者における血液中PCB 濃度の測定
堀就英… 14-28第3章 油症検診受診者における血液中PCQ濃度の測定
中川礼子… 29-33第4章 油症患者の血液中PCDF 濃度の測定
梶原淳睦… 34-39第4章補論 長崎県における油症患者の血液中PCB・PCQ濃度の測定
山之内公子… 40-45第5章 油症検診データベース システムの構築と変遷
片岡恭一郎，高尾佳子，小野塚大介，吉村健清… 46-59第6章 全国油症検診結果の総括
片岡恭一郎，高尾佳子，小野塚大介，吉村健清… 60-71第7章 油症患者におけるPeCDF の残留濃度と半減期
松本伸哉，赤羽学，神奈川芳行，小池創一，今村知明… 72-78第8章 全国油症検診受診者における2, 3, 4, 7, 8-五塩化ジベンゾフラン（PeCDF）レベルの時間変化
徳永章二… 79-88第9章 胎児性油症の原因物質もポリ塩化ダイベンゾフラン
長山淳哉… 89-95

第2部 臨床

第1章 油症診断基準改訂（2004年）の経緯
古江増隆，三苫千景，内博史… 99-103第2章 油症患者における血中PeCDF 値と症状や血液検査等との関係
神奈川芳行，松本伸哉，赤羽学，小池創一，今村知明… 104-114第3章 油症患者における骨・関節症状の実態
岩本幸英，福士純一… 115-119第4章 油症における産科・婦人科系の異常
月森清巳，諸隈誠一，大寺由佳… 120-129第5章 油症における内分泌機能と免疫機能
辻 博… 130-138

第6章 油症患者の死因分析

小野塚大介, 吉村健清… 139-143

第7章 油症における酸化ストレス

清水和宏… 144-148

第8章 油症におけるクレアチンキナーゼ

吉村俊朗, 中野治郎, 沖田実, 北村喬… 149-172

第9章 油症における皮膚症状 —特に血中ダイオキシン類濃度との関連性について—

内博史, 三苫千景, 古江増隆, 中山樹一郎… 173-182

第3部 基礎研究

第1章 ダイオキシンの後世代影響とその機構

山田英之, 石井祐次, 石田卓巳… 185-191

第2章 ダイオキシン毒性を軽減する物質の探索 —食用食物成分を中心として—

石田卓巳, 石井祐次, 山田英之… 192-199

第3章 高残留性PCB 類の代謝および代謝物の毒性評価

古賀信幸, 太田千穂… 200-218

第4部 治療

第1章 油症に対する漢方治療

内博史, 徳永章二, 三苫千景, 古江増隆… 221-227

第2章 玄米発酵食品の摂取による油症原因物質の体外排泄促進

長山淳哉… 228-235

[特別寄稿] 子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査) について

塚本直也, 丹藤昌治… 239-249

【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,

【厚生労働科学研究費により刊行】

油症研究報告2 2集 (福岡医学雑誌 特集号) 福岡医学雑誌, 100(5) : 111-216, 2009.

油症患者における歯周疾患ならびに口腔内色素沈着の疫学的調査(第七報)

橋口勇, 吉嶺嘉人, 前田英史, 後藤康治, 藤井慎介, 友清淳, 吉田桐枝, 西垣奏一郎.

福岡医学雑誌, 100(5) : 111-117, 2009.

2005-2007 年度の福岡県年次検診における皮膚症状

三苫千景, 内博史, 中山樹一郎, 旭正一, 古江増隆.

福岡医学雑誌, 100(5) : 118-123, 2009.

油症認定患者血清中抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体の検討

穉山雄一郎, 小川文秀, 清水和宏, 佐藤伸一.

福岡医学雑誌, 100(5) : 124-126, 2009.

油症認定患者におけるアトピー性皮膚炎有病率と血清 IgE 値に関する研究

内博史, 古江増隆.

福岡医学雑誌, 100(5) : 127-130, 2009.

油症における末梢血リンパ球亜集団の検討

辻 博

福岡医学雑誌, 100(5) : 131-135, 2009.

カネミ油症検診者の骨密度と PCB, PCQ, PCDF

吉村俊朗, 中野治郎, 栢田智子, 徳田昌紘, 榊原淳, 片岡英樹, 沖田実.

福岡医学雑誌, 100(5) : 136-140, 2009.

油症などにみられる PCB, PCDF の人体に対する毒性影響

増田義人

福岡医学雑誌, 100(5) : 141-155, 2009.

平成 16 年から 19 年度におけるカネミ油症検診者の血液中ポリ塩化ビフェニール濃度

戸高尊, 堀就英, 安武大輔, 吉富秀亮, 平川博仙, 小野塚大介, 梶原淳睦, 飯田隆雄, 吉村健清, 古江増隆.

福岡医学雑誌, 100(5) : 156-165, 2009.

2001 年度～2004 年度に血中 PeCDF 値を測定したカネミ油症認定患者の血液検査等の集計結果とその関係に関する研究

神奈川芳行, 松本伸哉, 赤羽学, 小池創一, 吉村健清, 内博史, 古江増隆, 今村知明.

福岡医学雑誌, 100(5) : 166-171, 2009.

油症患者における PeCDF 半減期の推定および二つの再吸収機構を考慮した排泄シミュレーション

赤羽学, 松本伸哉, 神奈川芳行, 梶原淳睦, 戸高尊, 平川博仙, 小池創一, 古江増隆, 今村知明.

福岡医学雑誌, 100(5) : 172-178, 2009.

油症患者の保存さい帯(へその緒)中のダイオキシン類濃度

梶原淳睦, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 安武大輔, 中川礼子, 飯田隆雄, 長山淳哉, 吉村健清, 古江増隆.

福岡医学雑誌, 100(5) : 179-182, 2009.

保存さい帯(へその緒)を利用した油症被害者の PCB 汚染評価に関する検討

宮田秀明, 青笹治, 中尾晃幸, 太田壮一

福岡医学雑誌, 100(5) : 183-191, 2009.

発酵玄米健康補助食品摂取による油症原因物質の体外排泄促進 -PCDFs と PCDDs の場合-

長山淳哉, 平川博仙, 梶原淳睦, 飯田隆雄, 戸高尊, 上ノ土武, 柴田智子, 辻博, 岩崎輝明.

福岡医学雑誌, 100(5) : 192-199, 2009.

2, 2', 5, 5'-四塩素化ビフェニル(CB52)のウサギ肝ミクロゾームによる代謝

太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 古賀信幸.

福岡医学雑誌, 100(5) : 200-209, 2009.

Cholebine による 2, 3, 4, 7, 8-Pentachlorodibenzofuran 排泄促進

石田卓巳, 坂井雄一, 石井祐次, 古江増隆 2, 山田英之.

福岡医学雑誌, 100(5) : 210-216, 2009.

Todaka T., Hirakawa H., Kajiwara J., Yasutake D., Onozuka D., Iida T., Furue M., Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients over 35 years after the incident, *Chemosphere*, 74(7), 902-909, 2009

Uchi H, Tokunaga S, Mitoma C, Shibata S, Hamada N, Nakanishi Y, Kajiwara J, Yoshimura T, Furue M. A Clinical Trial of Kampo Formulae for the Treatment of Symptoms of Yusho, a Poisoning Caused by Dioxins and Related Organochlorine Compounds. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2009 Dec 8. [Epub ahead of print]

Imamura T, Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Koike S, Tajima B, Matsuya S, Uchi H, Shibata S, Furue M. Cutaneous symptoms such as acneform eruption and pigmentation are closely associated with blood levels of 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofurans in Yusho patients, using data mining analysis. BMC Res Notes. 25:2(27). 2009

Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Koike S, Yoshimura T, Mitoma C, Shibata S, Uchi H, Furue M, Imamura T. Variation in half-life of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) blood level among Yusho patients. Chemosphere.; 77(5): 658-662. 2009

C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, T. Endo and N. Koga, Metabolism of 2,2',3,4',5',6-hexachlorobiphenyl (CB149) by liver microsomes from rats, hamsters, guinea pigs and humans. Organohalogen Compounds, 71, 308-311 (2009).

Y. Kato, K. Haraguchi, M. Kubota, S. Ikushiro, T. Sakaki, N. Koga, S. Yamada and M. Degawa, A possible mechanism for the decrease in serum thyroxine level by TCDD-like PCB, 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl in mice. Organohalogen Compounds, 71, 119-122 (2009).

Manabu Akahane, Shinya Matsumoto, Yoshiyuki Kanagawa, Soichi Koike, Chikage Mitoma, Satoko Shibata, Hiroshi Uchi, Takesumi Yoshimura, Masutaka Furue, Tomoaki Imamura. ESTIMATION OF PENTA-CHLORODIBENZOFURAN (PECDF) HALF LIFE IN YUSHO PATIENTS. DIOXIN 2009 Organohalogen Compounds. 71:800-804. 2009

Nagayama J., Hirakawa H., Kajiwara J., Todaka T., Shibata S., Tsuji H., Iwasaki T.: Promotive excretion of polychlorinated dibenzofurans and polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins by FBRA in patients with Yusho. Organohalogen Compounds 71: 398-403, 2009.

