

大した (Table 1)。一方、DBA/2J マウスにおいては、脾臓でのみしか用量依存的な萎縮が観察されなかった (Table 1)。この結果から、3MC の毒性はダイオキシン感受性の C57BL マウスの方に強く現れることが明らかであり、従前からの知見を再現することができた。

次に、3MC 処理による SeBP1 発現誘導の解析を行った。その結果、両系統のマウスともに用量依存的な SeBP1 mRNA の誘導が認められたが、誘導度には 3 倍程度の差があり、C57BL/6J 系統での誘導の方が顕著であった (Fig. 2)。TCDD 処理実験では、C57BL/6J マウスにおいては最低用量の 10 µg/kg で最大 (約 14 倍) の SeBP1 mRNA 発現誘導が認められた (Fig. 3A)。一方、DBA/2J マウスでも、最低用量の 50 µg/kg で 5 倍程度の誘導が認められ、用量依存的にその発現誘導が上昇したが、C57BL/6J マウスと比較するとその誘導は小さかった (Fig. 3B)。このように、3MC と TCDD とともに、両系統間で顕著な誘導度の違いが認められたことから、SeBP1 mRNA 誘導には AhR が関与することが強く示唆された。SeBP2 mRNA の発現変動を解析したところ、3MC 処理後の肝 SeBP2 mRNA レベルには両系統ともに有意な変動は観察されなかった (Fig. 4)。従って、SeBP2 はダイオキシン類に非応答性であり、C57BL/6J と DBA/2J 間に差がないことから、これの発現には AhR は関与しないことが示唆された。

D. 考察

当研究室におけるこれまでの成果から、ラットにおける SeBP1 の誘導には、AhR-XRE を介する機構、並びに遺伝子プロモーター上の antioxidant response element (ARE) を介する機構の関与が示唆されている (7)。そこで、SeBP1 および 2 の遺伝子上流における XRE (5'-CACGC-3') と ARE

(5'-TGAC/TXXXGC-3') の配列を検索したところ、SeBP1 では -4,000 base pair までの間に、XRE のコア配列が 2 ヶ所 (-1,412 および -3,585)、また ARE のコア配列は -3,894 に存在が確認された。一方、SeBP2 に関しては、ARE のコア配列が -824 に一ヶ所存在するものの、XRE は確認できなかった。このように、SeBP1 だけが遺伝子上流に XRE を有しており、本タンパク質の AhR 依存的機構での誘導を支持した。しかし、SeBP1 遺伝子の詳細な転写制御機構については、今後の更なる研究を要する。

C57BL/6J マウスでの、TCDD による SeBP1 誘導には用量依存性が認められず、10 µg/kg で最大誘導を示した。しかし、ダイオキシン類の急性毒性の特徴的症候とされる胸腺や脾臓の萎縮ほどの用量でも観察されなかった (成績未掲載)。この矛盾は、今回の研究で TCDD 処理 24 時間後の SeBP/毒性発現状況を観察したことに原因がある可能性がある。すなわち、上記の毒性状況から考えると、投与後の経過日数が短く、十分な SeBP1 誘導や毒性発現に達する前に観察した可能性が否定できない。従って、SeBP 誘導に要する正確な TCDD 投与量については、実験条件を改めての解析が望まれる。このような問題は解決を積み残したが、C57BL/6J と DBA/2J 間で SeBP1 誘導に関する感受性に違いがある点は確認できたと考える。

D. 結論

ダイオキシンは、マウス肝臓において AhR を介して SeBP1 の発現誘導を引き起こすことが強く示唆された。

E. 研究発表

1. 日本薬学会第 131 年会 (静岡、2011 年 3 月)

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

G. 参考文献

- 1) Bansal, M. P., Oborn, C. J., Danielson, K. G., Medina, D. *Carcinogenesis*, **10**: 541-546 (1989).
- 2) Jamba, L., Nehru, B., Bansal, M. P. *Mol. Cell. Biochem.*, **177**: 169-175 (1997).
- 3) Pohl, N. M., Tong, C., Fang, W., Bi, X., Li, T., Yang, W. *PLoS One*, **4**: e7774 (2009).
- 4) Porat, A., Sagiv, Y., Elazar, Z. *J. Biol. Chem.*, **275**: 14457-14465 (2000).
- 5) Ishii, Y., Hatsumura, M., Ishida, T., Ariyoshi, N., Oguri, K. *Chemosphere*, **32**: 509-515 (1996).
- 6) Ishii, Y., Hatsumura, M., Ishida, T., Ariyoshi, N., Oguri, K. *Toxicol. Lett.*, **87**: 1-9 (1996).
- 7) Ishida, T., Tasaki, A., Fukuda, Y., Ishii, Y., Oguri, K. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **6**: 249-255 (1998).
- 8) Poland, A., Knutson, J. C., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **26**: 371-399 (1982).
- 9) Fernandez-Salguero, P. M., Hilbert, D. M., Rudikoff, S., Ward, J. M., Gonzalez, F. J. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **140**: 173-179 (1996).
- 10) Mimura, J., Fujii-Kuriyama, Y., *Biochim. Biophys. Acta*, **1619**: 263-268 (2003).
- 11) Poland, A. P., Glover, E., Robinson, J. R., Nebert, D. W., *J. Biol. Chem.*, **249**: 5599-5606 (1974).
- 12) Bartolone, J. B., Sparks, K., Cohen, S. D., Khairallah, E. A., *Biochem. Pharmacol.*, **36**: 1193-1196 (1987).
- 13) Pumford, N. R., Martin, B. M., Hinson, J. A., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **182**: 1348-1355 (1992).
- 14) Matsumoto, Y., Ishida, T., Takeda, T., Koga, T., Fujii, M., Ishii, Y., Fujimura, Y., Miura, D., Wariishi, H., Yamada, H., *J. Toxicol. Sci.*, **35**: 365-373 (2010).

Table 1. The effect of 3-methylcholanthrene (3MC) on the organ weights of male mice.

| Strain | Treatment | Organ weight (% of body weight) | | |
|--------|-----------------|---------------------------------|----------------|----------------|
| | | Liver | Spleen | Thymus |
| C57BL | Control | 5.03 ± 0.08 | 0.44 ± 0.02 | 0.34 ± 0.01 |
| | 3MC (10 mg/kg) | 5.50 ± 0.06** | 0.33 ± 0.02** | 0.31 ± 0.01* |
| | 3MC (50 mg/kg) | 6.06 ± 0.13*** | 0.28 ± 0.01*** | 0.26 ± 0.01*** |
| | 3MC (100 mg/kg) | 5.79 ± 0.12*** | 0.26 ± 0.01*** | 0.23 ± 0.01*** |
| DBA | Control | 4.93 ± 0.08 | 0.55 ± 0.03 | 0.37 ± 0.01 |
| | 3MC (10 mg/kg) | 4.77 ± 0.09 | 0.45 ± 0.01** | 0.34 ± 0.01 |
| | 3MC (50 mg/kg) | 5.09 ± 0.06 | 0.37 ± 0.01*** | 0.36 ± 0.01 |
| | 3MC (100 mg/kg) | 5.19 ± 0.09 | 0.35 ± 0.01*** | 0.32 ± 0.01* |

Each value represents the mean ± S.E.M. of 6-7 mice. Significantly different from the control:

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

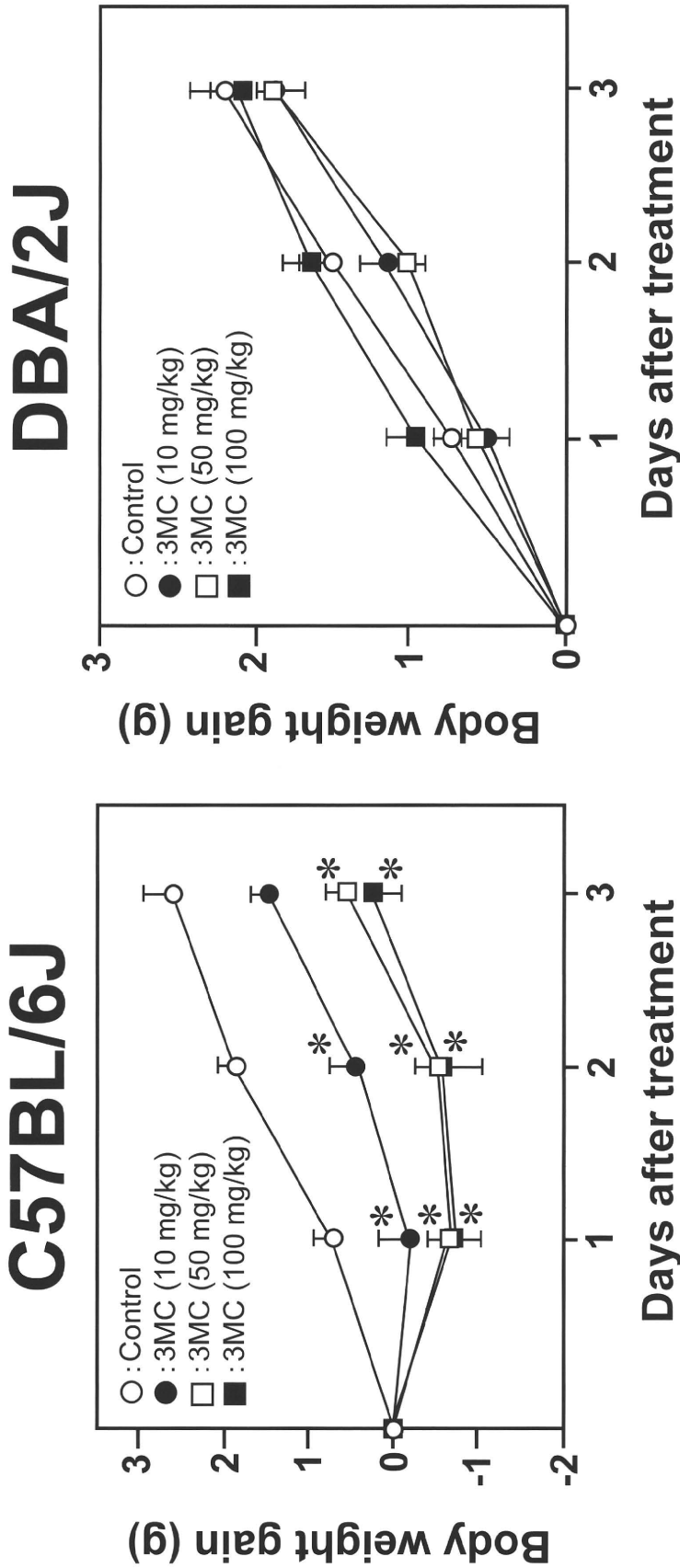


Fig. 1. The effect of 3-methylcholanthrene (3MC) on the body weight gain of C57BL/6J and DBA/2J mice. Each plot represents the mean \pm S.E.M. of 6-7 mice. Significantly different from the control; * $p < 0.05$.

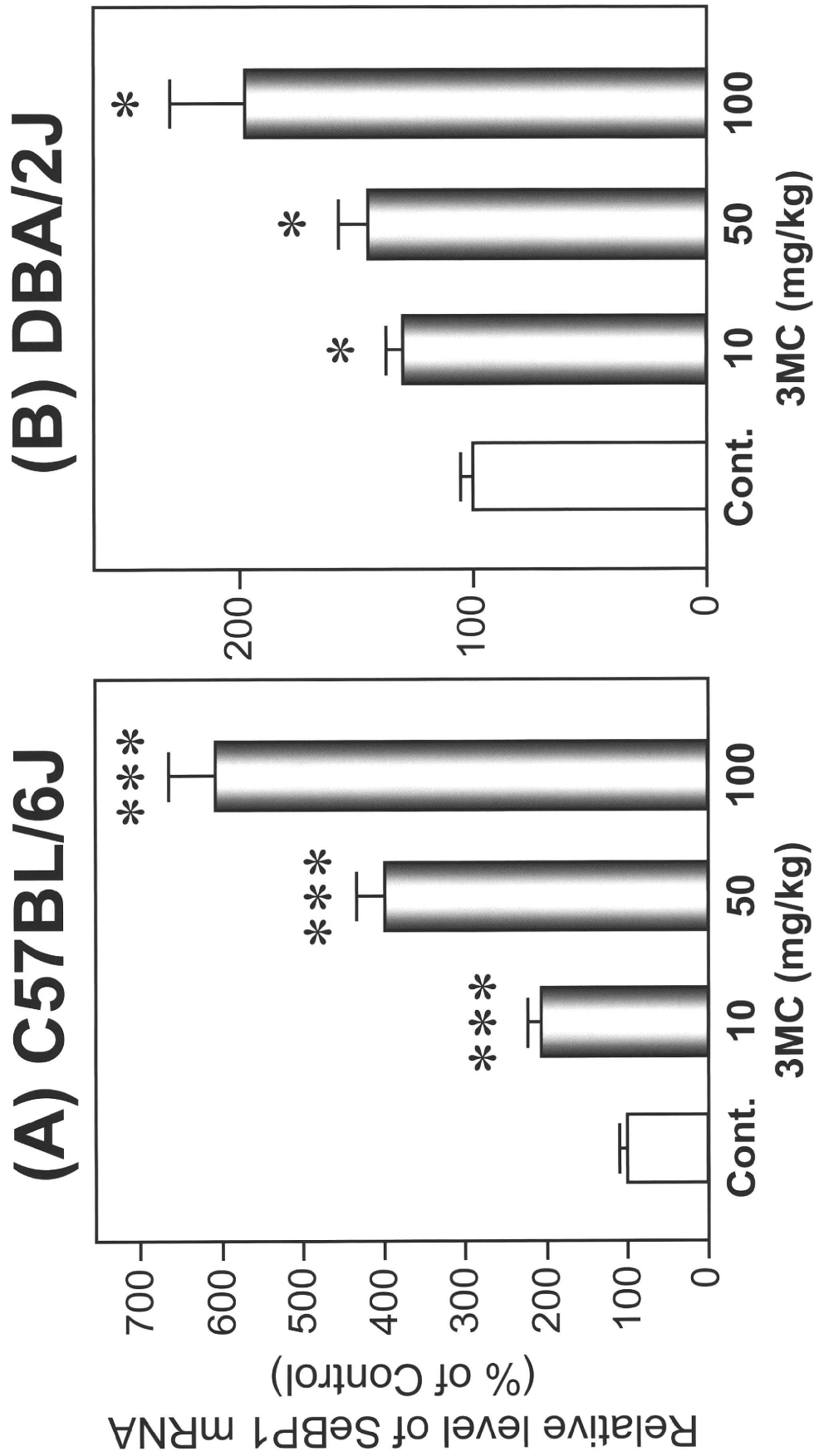


Fig. 2. Dose-dependent change in the hepatic expression of selenium-binding protein 1 (SeBP1) mRNA in the male mice exposed to 3-methylcholanthrene (3MC). Each bar represents the mean \pm S.E.M. of 6 mice. Significantly different from the control; * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$.

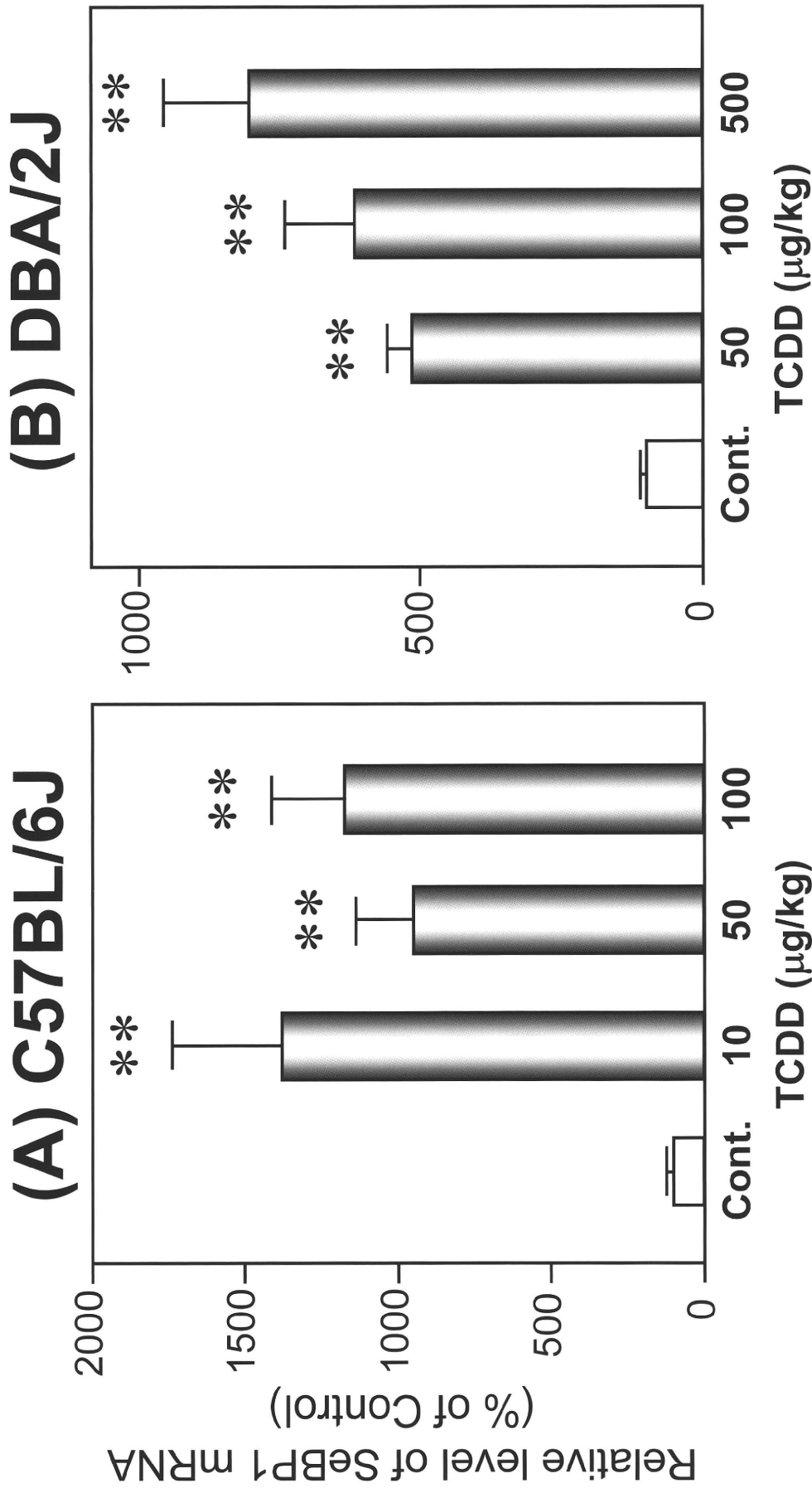


Fig. 3. Induction of hepatic SeBP1 mRNA in the male mice by TCDD. Each bar represents the mean \pm S.E.M. of 6 mice. Significantly different from the control; ** $p < 0.01$.

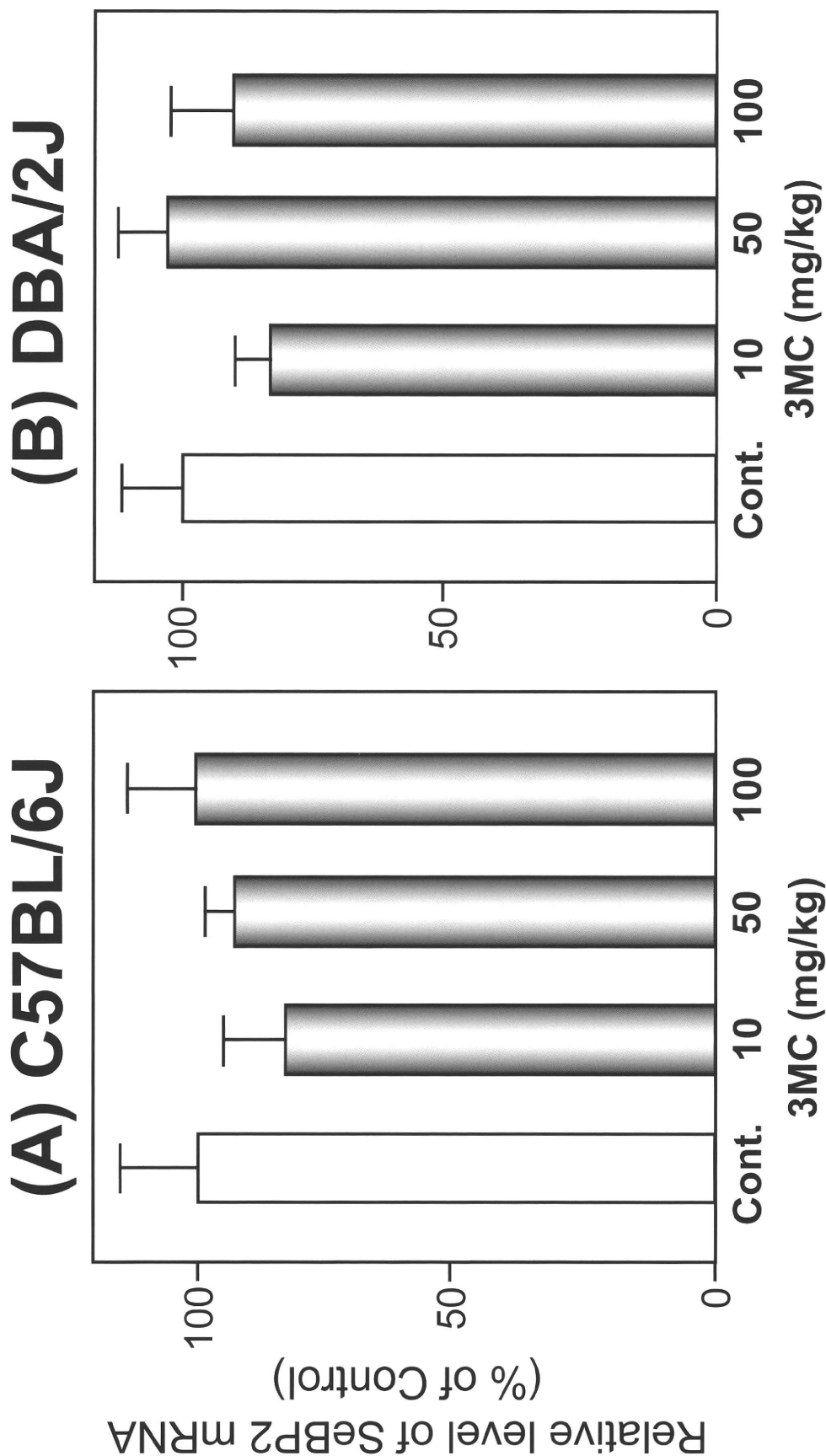


Fig. 4. Absence of the effect of 3-methylcholanthrene (3MC) on the hepatic expression of selenium-binding protein 2 (SeBP2) mRNA in male mice. Each bar represents the mean \pm S.E.M. of 6 mice.

分担研究報告書

2, 2', 3, 4', 4, 5', 6-七塩素化ビフェニル(CB183)のin vivo代謝

研究分担者 古賀 信幸 中村学園大学栄養科学部 教授
 研究協力者 太田 千穂 中村学園大学栄養科学部 助教

研究要旨 4-Hydroxy (OH)-CB187はヒト血液中で最も高濃度で検出されるPCB代謝物である。昨年までに親PCBとして可能性があるCB187とCB183のin vitro代謝を調べた結果、4-OH-CB187はCB187からのみ生成され、CB183からは生成されないことが明らかとなった。そこで、この点をさらに確認するため、本年度はCB183をラットおよびモルモットに投与し、血液、肝、糞におけるCB183代謝物を調べた。その結果、両動物の血液、肝および糞のいずれからとも4-OH-CB187は検出されなかった。このことから、4-OH-CB187はラットおよびモルモットのin vivo代謝系においても、CB183からは生成されないことが確認された。なお、CB183のin vivo代謝において、ラットとモルモットで大きな種差が明らかになった。すなわち、CB183投与動物の糞中CB183量の比較から、ラットの方がCB183未変化体の排泄能力ははるかに高いことが示唆された。また、各組織中の代謝物 (3'-OH体、5-OH体) をみると、モルモットでは3'-OH-183の生成量がラットよりはるかに多いことも示唆された。

A. 研究目的

4-Hydroxy (OH)-CB187 は、哺乳動物血液中で最も高濃度に存在する PCB 代謝物として、注目されている¹⁻⁵⁾。本代謝物の親 PCB としては CB187 と CB183 が考えられるが、昨年までに CB187 の代謝をラットおよびモルモット肝ミクロゾーム(Ms)を用いて検討したところ、微量ながらも本代謝物が生成されることを確認した⁶⁾。さらに、4-OH-CB187 が CB183 から生成されるか否か明らかにするため、同様に動物肝 Ms による CB183 の in vitro 代謝を調べた結果、Fig. 1 に示すように、いずれの動物肝でも 2 種類の代謝物、すなわち 3'-OH-CB183(M-1) および 5-OH-CB183(M-2) が生成されるが、4-OH-CB187 は CB183 から生成されないことが示唆された^{7,8)}。そこで本研究では、この事実をさらに in vivo 代謝系で確認するため、CB183 をラットおよびモルモットに腹腔内投与し、上記代謝物の血液、肝および糞への分布を調べるとともに、4-OH-CB187 の生成の有無を調べた。

B. 研究方法

① 実験動物と薬物前処理：未処理あるいは薬物(PB、MC)前処理 Wistar 系雄性ラット(体重約 200 g)および Hartley 系雄性モルモットに CB183 (80 μmol/kg)を1回腹腔内投与した。投与後、4日間の糞を集めるとともに、4日目に屠殺し、肝臓および血液を採取した。血液は、血清分離剤にて処理後、分析するまで血清として-80℃で保管した。肝は摘出後、生理食塩水で灌流後、-80℃で保管した。

③ 代謝物の分析：肝中代謝物は、肝 1g をアセトン-*n*-ヘキサン(2:1, v/v)でホモジネートして抽出した。また、血中代謝物は血清 0.5 ml に硫酸を加えて酸性にした後、クロロホルム-メタノール(2:1, v/v)および *n*-ヘキサンで抽出した。これらの抽出液はジアゾメタンでメチル化後、GC-ECD および GC-MS に供した。一方、糞中代謝物は糞を乾燥後、粉碎し、糞 5g につきアセトン-*n*-ヘキサン(2:1, v/v)で 24 時間ソックスレー抽出した。抽出液は

ジメチル硫酸でメチル化後、以下同様に GC-ECD および GC-MS により分析した。代謝物の定量は CB183 の検量線を用いて行った。

(倫理面への配慮)

「中村学園大学における動物実験のための指針」に従い、ラットおよびモルモットの屠殺に際しては、苦痛をできるだけ軽減するため、軽くエーテル麻酔後後頭部を強打して気絶させ、頸動脈からの脱血により死亡させた。

C. 研究結果

CB183投与後 4 日目の血液中への代謝物の分布をラットとモルモットで比較した (Table 1)。まず、未処理ラットでは、CB183、M-1およびM-2の濃度はそれぞれ 5.4、0.2および0.3 nmol/ml serumであった。PB前処理によりM-1とM-2がいずれも約1.8倍に増加したが、MC前処理によりいずれも約60%に減少した。一方、未処理モルモットでは、CB183はラットと同程度であったが、M-1はラットより4倍高く、逆にM-2はラットの半分であった。PB前処理ではM-2のみ3.3倍に増加したが、MC前処理ではラットと同様に両代謝物とも50%以下に顕著に減少した。

次に、肝への分布をラットとモルモットで比較した (Table 1)。ラット肝では、すべての処理群でCB183未変化体が大部分を占めており (67.9 nmol/g wet liver)、代謝物は極微量であった (M-1<M-2)。PBとMC前処理の場合、両代謝物の変動は血中の場合と同じであった。一方、モルモット肝では、CB183がラットの半分以下と少ないものの、両代謝物はラットより多く、特にM-1量はラットの40~100倍であった。なお、PBおよびMC前処理では肝中の両代謝物が有意に減少した。

さらに、CB183投与後 4 日間の糞中の CB183と両代謝物をラットおよびモルモットで比較した (Table 2)。未処理ラットではCB183は27.6 nmol/g dry fecesで、投与量の約3%相当分が検出された。また、PBおよびMC前処理ラットではいずれも約2倍に増加した。しかし、未処理モルモットではCB183は18.4 nmol/g dry fecesであったが、PBおよびMC前処理により、それぞれ未処理の63%および46%に有意に減少した。糞中代謝物は、M-1とM-2が検出されたが、ラットではM-1とM-2が同程度かM-1が若干高いのに対し、モルモットではM-1がM-2の約5倍多く検出された。また、PB前処理の場合、ラットではM-1とM-2はそれぞれ未処理の2.3倍と3.4倍に顕著に増加したが、モルモットではほとんど影響は見られなかった。MC前処理の場合、ラットでは両代謝物は未処理の約50%まで低下したが、モルモットではM-2のみ有意に減少した。

D. 考察

ラットとモルモットにおける CB183 とその代謝物 3'-OH 体 (M-1) および 5-OH 体 (M-2) の分布を調べたところ、大きな種差が明らかになった。すなわち、CB183 は腹腔内投与であることから、血管内へと吸収された後、肝を經由し胆汁からあるいは小腸壁から糞中へ排泄されると考えられる。糞中 CB183 量の比較から、ラットの方が CB183 の排泄能力はるかに高いことが示唆された。また、各組織中の両代謝物の生成量をみると、モルモットでは 3'-OH 体がラットよりはるかに多いことも示唆された。なお、4-OH-CB187 は *in vivo* 代謝系でも全く検出されなかったことから、ラットおよびモルモットのいずれにおいても CB187 由来であり、CB183 から生成されないことが確認された。

E. 結論

本研究により、ヒト血中で最も高濃度で検出されるPCB代謝物の4-OH-CB187はラットおよびモルモットのin vivo代謝系でも、CB183からは生成されないことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Y. Kato, K. Haraguchi, Y. Ito, A. Fujii, T. Yamazaki, T. Endo, N. Koga, S. Yamada, and M. Degawa, Polychlorinated Biphenyl-Mediated Decrease in Serum Thyroxine Level in Rodents. *Drug Metab. Dispos.*, **38**, 697-704 (2010).
- 2) C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, T. Endo, F. Matsubara, and N. Koga, Species difference in the *in vitro* metabolism of 2, 2', 3, 4, 4', 5, 5' - heptachlorobiphenyl (CB180). *Organohalogen Compds*, **72**, 1796-1799 (2010)

2. 学会発表

- 1) 「Species difference in the *in vitro* metabolism of 2, 2', 3, 4, 4', 5, 5' - heptachlorobiphenyl (CB180)」第30回国際学会Dioxin 2010 (Hotel Rivercenter, San Antonio, 米国) 平成22年9月12~17日
- 2) 「2, 3', 4, 5, 5' -五塩素化ビフェニル (PCB120) のラットおよびモルモット肝ミクロゾームによる代謝」フォーラム2010: 衛生薬学・環境トキシコロジー (星薬科大学, 東京) 2010年9月9, 10日
- 3) 「PCB149 のラット肝による *in vitro* 代謝: CYP3A 酵素の関与」日本薬学会第131

年会(岡山市) 平成23年3月28~31日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考文献

1. Å. Bergman, E. Klasson-Wehler, H. Kuroki, *Environ. Health Perspect.*, **102**, 464-469 (1994).
2. C. D. Sandau, P. Ayotte, E. Dewailly, J. Duffe, R. J. Norstrom, *Environ. Health Perspec.*, **108**, 611-616 (2000).
3. B. Fängström, M. Athanasiadou, P. Grandjean, P. Weihe, Å. Bergman, *Environ. Health Perspec.*, **110**, 895-899 (2002).
4. G. M. Sandala, C. Sonne-Hansen, R. Dietz, D. C. Muir, K. Valters, E. R. Bennett, E. W. Born, R. J. Letcher, *Sci. Total Environ.*, **331**, 125-141 (2004).
5. J.-S. Park, L. Linderholm, M. J. Charles, M. Athanasiadou, J. Petrik, A. Kocan, B. Drobna, T. Trnovec, Å. Bergman, I. Hertz-Picciotto, *Environ. Health Perspect.*, **115**, 20-27 (2007).
6. C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, N. Koga, *Xenobiotica*, **35**, 319-330 (2005).
7. C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, M. Ozaki, N. Koga, *Organohalogen Compds.*, **68**, 1733-1736 (2006).
8. C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, M. Matsuoka, T. Endo, N. Koga, *Organohalogen Compds.*, **69**, 1761-1764 (2007).

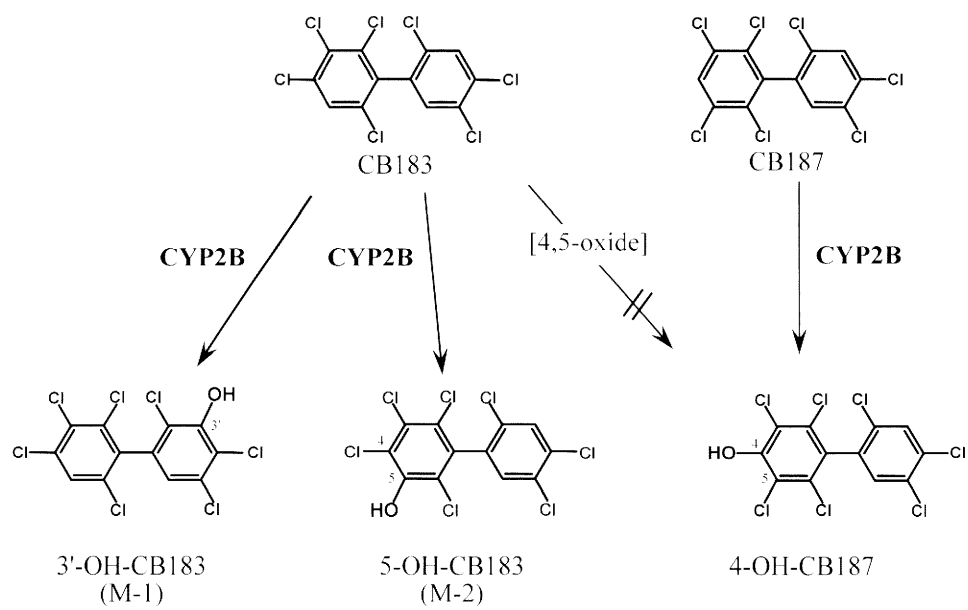


Fig. 1 Metabolic pathways of CB183 in animal liver.

Table 1 Concentration of CB183 metabolites in the serum and liver of untreated, PB- and MC-treated rats and guinea pigs administered with CB183.

| Animal | Tissue | Treatment | Concentration (nmol/g wet weight) | | | |
|--------|------------|------------|-----------------------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|
| | | | CB183 | M-1 | M-2 | |
| Rat | Serum | Untreated | 5.44 ± 3.70 (100) | 0.21 ± 0.17 (100) | 0.32 ± 0.36 (100) | |
| | | PB-treated | 5.76 ± 1.40 (106) | 0.39 ± 0.18 (186) | 0.57 ± 0.31 (178) | |
| | | MC-treated | 5.12 ± 2.13 | 0.13 ± 0.11 (94) | 0.21 ± 0.16 (62)(65) | |
| | Liver | Untreated | 67.90 ± 9.19 (100) | 0.06 ± 0.10 (100) | 0.31 ± 0.07 (100) | |
| | | PB-treated | 69.96 ± 3.77 (103) | 0.18 ± 0.07 (314) | 0.44 ± 0.10 (140) | |
| | | MC-treated | 80.82 ± 21.09 (119) | 0.02 ± 0.03 (34) | 0.17 ± 0.11 (55) | |
| | Guinea pig | Serum | Untreated | 5.28 ± 1.09 (100) | 0.92 ± 0.39 (100) | 0.17 ± 0.08 (100) |
| | | | PB-treated | 3.26 ± 0.84* (62) | 0.78 ± 0.21 (85) | 0.56 ± 0.32 (329) |
| | | | MC-treated | 4.59 ± 1.44 | 0.41 ± 0.17 (87) | 0.04 ± 0.04* (45)(24) |
| Liver | | Untreated | 27.47 ± 6.61 (100) | 7.88 ± 0.72 (100) | 1.33 ± 0.11 (100) | |
| | | PB-treated | 15.96 ± 4.66* (58) | 4.51 ± 1.75* (57) | 0.86 ± 0.35 (65) | |
| | | MC-treated | 13.89 ± 1.22* (51) | 2.15 ± 0.81* (27) | 0.32 ± 0.16* (24) | |

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

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

Table 2 Concentration of CB183 metabolites in the feces of untreated, PB- and MC-treated rats and guinea pigs administered with CB183.

| Treatment | Concentration (nmol/g dry feces) | | |
|-------------------|----------------------------------|------------------------|------------------------|
| | CB183 | M-1 | M-2 |
| Rat | | | |
| Untreated | 27.57 ± 10.41 (100) | 4.79 ± 3.68 (100) | 3.39 ± 3.08 (100) |
| PB-treated | 65.02 ± 9.35* (236) | 10.87 ± 3.05* (227) | 11.41 ± 2.28* (337) |
| MC-treated | 60.67 ± 31.30 (220) | 2.33 ± 0.58 (49) | 1.91 ± 0.37 (56) |
| Guinea pig | | | |
| Untreated | 18.38 ± 1.23 (100) | 4.11 ± 0.59 (100) | 0.81 ± 0.12 (100) |
| PB-treated | 11.52 ± 4.41* (63) | 5.01 ± 1.85 (122) | 1.07 ± 0.47 (132) |
| MC-treated | 8.45 ± 2.02* (46) | 3.95 ± 2.65 (96) | 0.57 ± 0.08* (70) |

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

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

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】 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, |
| 古江増隆 Chiba T, Uchi H, Tsuji G, Gondo H, Moroi Y, <u>Furue M</u> . Arylhydrocarbon receptor (AhR) activation in airway epithelial cells induces MUC5AC via reactive oxygen species (ROS) production. <i>Pulm Pharmacol Ther</i> . 2010 Aug 13. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20709182. |
| Nagayama J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Yoshimura T, <u>Furue M</u> . Polychlorinated dibenzofurans as a causal agent of fetal Yusho. <i>Chemosphere</i> . 2010 Jul;80(5):513-8. Epub 2010 May 21. PubMed PMID: 20494401. |
| Matsumoto S, Kanagawa Y, Koike S, Akahane M, Uchi H, Shibata S, <u>Furue M</u> , Imamura T. Twenty-year changes of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) level and symptoms in Yusho patients, using association analysis. <i>BMC Res Notes</i> . 2010 May 5;3:129. PubMed PMID: 20444288; PubMed Central PMCID: PMC2880124. |
| Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Yasutake D, Onozuka D, Sasaki S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, <u>Furue M</u> . Relationship between the concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in maternal blood and those in breast milk. <i>Chemosphere</i> . 2010;78(2):185-92. |
| 赤羽 学 Matsumoto S, Kanagawa Y, Koike S, <u>Akahane M</u> , Uchi H, Shibata S, Furue M, Imamura T. Twenty-year changes of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) level and symptoms in Yusho patients, using association analysis. <i>BMC Res Notes</i> . 5;3:129, 2010. |
| 内 博史 Chiba T, <u>Uchi H</u> , Tsuji G, Gondo H, Moroi Y, Furue M. Arylhydrocarbon receptor (AhR) activation in airway epithelial cells induces MUC5AC via reactive oxygen species (ROS) production. <i>Pulm Pharmacol Ther</i> . 2010 Aug 13. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20709182. |

古賀信幸

C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, T. Endo, F. Matsubara and N. Koga, Species difference in the *in vitro* metabolism of 2, 2', 3, 4, 4', 5, 5'-heptachlorobiphenyl (CB180). *Organohalogen Compounds*, 72, 1796-1799 (2010).

Y. Kato, K. Haraguchi, Y. Ito, A. Fujii, T. Yamazaki, T. Endo, N. Koga, S. Yamada, M. Degawa, Polychlorinated biphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level in rodents. *Drug Metab. Dispos.*, 38(4), 697-704 (2010).

長山淳哉

Nagayama J., Todaka T., Hirakawa H., Hori T., Kajiwara J., Yoshimura T and Furue M. : Polychlorinated dibenzofurans as a causal agent of fetal Yusho. *Chemosphere*, 80(5): 513-518, 2010.

福岡県保健環境研究所 (平田輝昭)

Todaka T., Hirakawa H., Kajiwara J., Hori T., Tobiishi K., Yasutake D., Onozuka D., Assaki S., Miyashita C., Yoshioka E., Yuasa M., Kishi R., Iida T., Furue M. : Relationship between the concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in maternal blood and those in breast milk. *Chemosphere* 78: 185-192, 2010.

Tobiishi K. , Todaka T., Hirakawa H and Kajiwara J. Improvement of the Measurement Method for Hydroxylated Polychlorinated Biphenyls (OH-PCBs) in Blood by LC/MS/MS. : *Organohalogen Compounds*. 72: in press 2010.

Kajiwara J. , Todaka T. , Hirakawa H. ,Hori T. , Tobiishi K. , Yasutake D. , Onozuka D. , Takao Y., Uchi H., and Furue M. : Concentrations of Yusho-related polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans in blood of Yusho patients. : *Organohalogen Compounds*, 72: in press 2010

山田英之

Koga, T., Takeda, T., Ishii, Y., Ishida, T., and Yamada, H., Restoration of dioxin-induced damage to fetal steroidogenesis and gonadotropin formation by maternal co-treatment with a vitamin, α -lipoic acid. submitting.

