

Lett., 122, 189-203 (2001).

- 5) Yokomizo, T., Fukuoka Acta Med., 97: 183-191 (2006).
- 6) Iizuka, Y., Okuno, T., Saeki, K., Uozaki, H., Okada, S., Misaka, T., Sato, T., Toh, H., Fukayama, M., Takeda, N., Kita, Y., Shimizu, T., Nakamura, M., Yokomizo, T., FASEB J., 24: 4678-4690 (2010).
- 7) Marleau, S., Dallaire, N., Poubelle, P.E., Borgeat, P., Br. J. Pharmacol., 112: 654-658 (1994)
- 8) Takamatsu, Y., Shimada, K., Chijiwa, K., Kuroki, S., Yamaguchi, K., Tanaka, M., J. Surg. Res., 119: 14-20 (2004).
- 9) Suzuki, K., J. Jpn. Coll. Angiol., 49: 21-29 (2009)

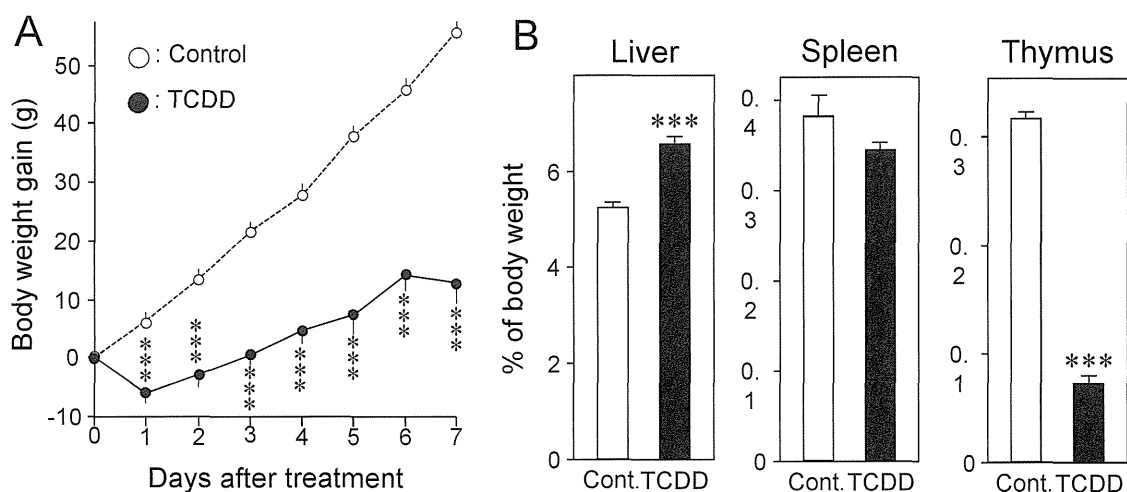


Fig. 1. The effects of TCDD on the body weight gain (A) and tissue weight (B) in male pubertal rats. (A) Each plot represents the mean \pm S.E.M. of 6 rats. (B) Each bar represents the mean \pm S.E.M. of 6 rats. Significantly different from control group; ***, $p < 0.001$.

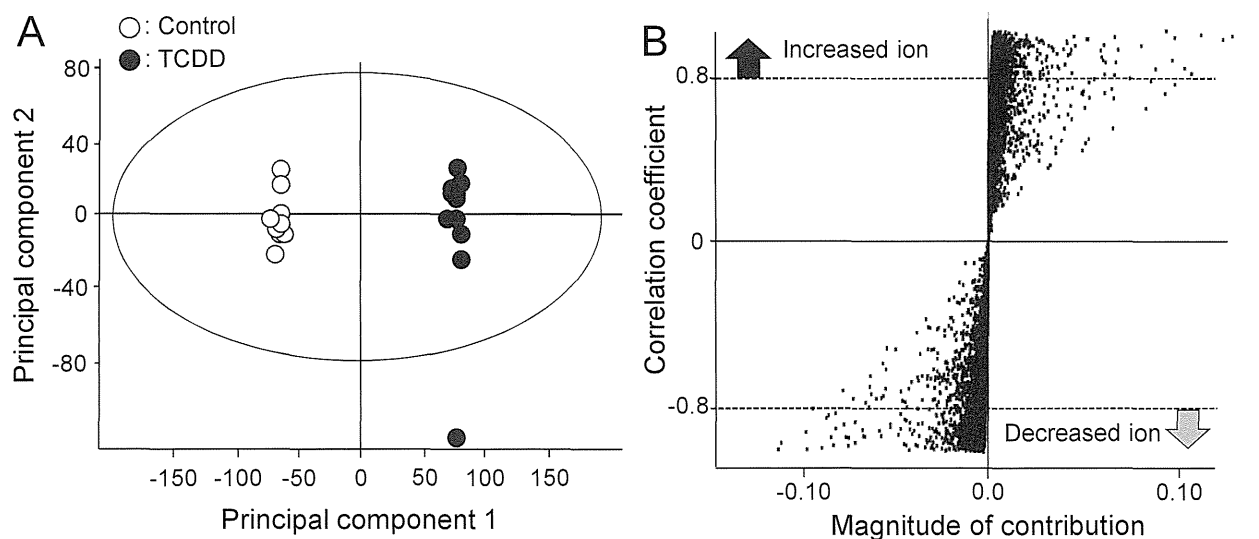


Fig. 2. Principal component analysis for a change in the profile of hepatic metabolome by TCDD. Male pubertal rats were either exposed to TCDD (60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, p.o.) or vehicle alone (each $n=12$), and their metabolomic profile in the liver was analyzed. A and B represented score plot and S-plot between control and TCDD group, respectively.

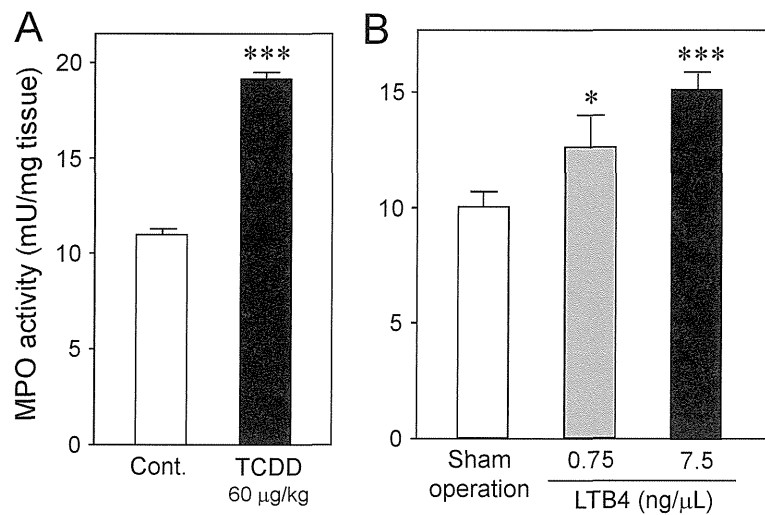


Fig. 3. Induction of MPO activity by treating TCDD (A) and LTB4 (B) in male pubertal rats. Each bar represents the mean \pm S.E.M. of 4-6 rats. Significantly different from control group; **, $p < 0.01$ and ***, $p < 0.001$.

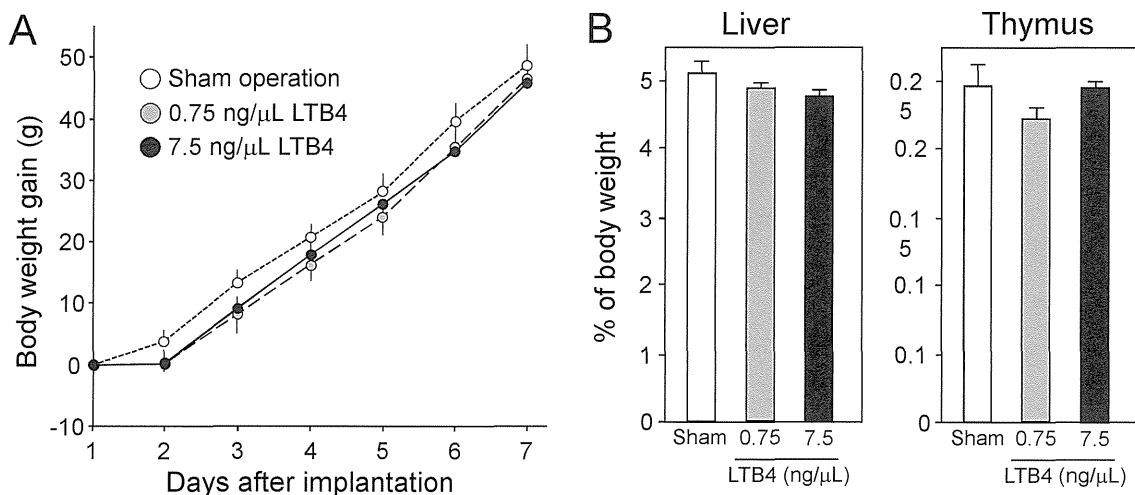


Fig. 4. Absence of the effects of LTB4 treatment on the body weight gain (A) and tissue weight (B) in male pubertal rats. (A) Each plot represents the mean \pm S.E.M. of 4 rats. (B) Each bar represents the mean \pm S.E.M. of 4 rats. Abbreviation: Sham, sham operation

Table 1. Representative cellular ingredients, the levels of which are altered by TCDD treatment, in the liver of male pubertal rats.

Samples	Cellular ingredients altered by TCDD (60 µg/kg)			
	↑↑ ^a	↑ ^a	↓ ^a	↓↓ ^a
Liver	LTB4 D-Galactosamine Saccharopine Oleic acid Coproporphyrinogen I	Taurine Histidine 5-Dodecanoic acid Arachidic acid Pyridoxal Flavin adenine dinucleotide Guanosine Gluconate dCMP Glucose-6-phosphate AMP	5-Hydroxyeicosatetraenoate L-Kynurenine 11-Dehydrocorticosterone Biotin Methyl tetrahydrofolate	LTC4 20-Hydroxy-LTB4 Glycochenodeoxycholate Taurochenodeoxycholate Glycocholate Taurocholate Arginine 2-Ketobutylic acid α-Linolenic acid Progesterone L-Stercobilin Acetyl muramic acid

^aThe magnitude in alteration is expressed as the following symbols: ↓↓ and ↑↑, increase and decrease by more than double from control, respectively; ↓ and ↑, increase and decrease within double compared with control, respectively.

分担研究報告書

ダイオキシン長期投与による末梢神経伝導速度に対する作用の解析

研究分担者 吉村 恵 熊本保健科学大学大学院保健科学研究科 教授
研究協力者 謝 篤傑 熊本保健科学大学大学院保健科学研究科

研究要旨 ダイオキシンの経口投与によって末梢 Ab 線維の伝導速度が遅くなった。この変化はダイオキシンを長期に投与しても有意差が見られなかった。

A. 研究目的

油症患者に感覚鈍麻や痺れの症状が見られ、ラットを用いた実験からその原因として末梢神経 A β 線維の伝導速度低下が考えられた。ダイオキシンの長期投与で相乗作用および他の線維にも同様の変化が見られるか否かを検討した。実験はラットを用い倫理的には問題はない。

B. 研究方法

ダイオキシンを週一回、4回連続投与したラットから、後根神経節に後根を付した標本作製し、A β 線維のみならず温、痛覚を伝える A δ と Cにも何らかの変化があるかを調べた。

C. 研究結果

ダイオキシンを単回投与したラットの A β 線維では伝導速度の有意な低下が見られた。この低下は長期投与を行ったラットと有意な差は見られなかった。次に A δ および C 線維の伝導速度について比較したが有意な差は見られなかった。

D. 考察

感覚鈍麻や痺れの程度は個々の症例によって異なることが推測出来た。

E. 結論

ダイオキシン単回と長期投与により A β 線維の伝導速度低下に変化はなく、さらに、他の線維にも有意な変化を惹起しなかった。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費の補助を受けたことが明記された書籍・雑誌

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，

【厚生労働科学研究費により発行】

「油症とPCB及びダイオキシン関連化合物に関する研究」報告集 第24集
（責任編集者 古江増隆，福岡医学雑誌 104巻第4号 平成25年4月）

古江増隆. 序言. 福岡医学雑誌. 104(4):71-72, 2013

辻博. 油症における特異抗核抗体の検討. 福岡医学雑誌. 104(4):73-77, 2013

松本伸哉, 赤羽学, 神奈川芳行, 梶原淳睦, 内博史, 古江増隆, 今村知明. 油症患者におけるダイオキシン類異性体ごとの症状ならびに異性体間の濃度と半減期の関係. 福岡医学雑誌. 104(4):78-84, 2013

内博史, 古江増隆. 油症患者における血清アディポカイン濃度に関する研究. 福岡医学雑誌. 104(4):85-87, 2013

鍬塚大, 小池雄太, 清水和宏, 宇谷厚志. 油症認定患者におけるIL-21, TGF- β の検討. 福岡医学雑誌. 104(4):88-90, 2013

小池雄太, 鍬塚大, 清水和宏, 宇谷厚志. 油症認定患者における, 制御性T細胞産生サイトカインIL-10, IL-35の検討. 福岡医学雑誌. 104(4):91-94, 2013

吉村俊朗, 川崎涼子, 吉村俊祐, 宮崎禎一郎, 向野晃弘, 米澤武人. 長崎県カネミ油症検診者の血清尿酸値. 福岡医学雑誌. 104(4):95-99, 2013

川崎五郎, 吉富泉, 梅田正博. 油症患者における顎関節症に関する臨床的検討. 福岡医学雑誌. 104(4):100-103, 2013

梶原淳睦, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 安武大輔, 宮脇崇, 飛石和大, 高尾佳子, 平田輝昭, 内博史, 古江増隆. 血液中ダイオキシン, PCB類濃度測定のカロスチェック. 福岡医学雑誌. 104(4):104-109, 2013

Takashi TODAKA, Hiroshi UCHI, Hironori HIRAKAWA, Jumboku KAJIWARA, Masutaka FURUE. Development of a Newly Large-Volume Injection System for Dioxin Determinations in Blood of Yusho Patients. FUKUOKA ACTA MEDICA. 104(4):110-117, 2013

Takashi TODAKA, Hiroshi UCHI, Hironori HIRAKAWA, Yoshiko TAKAO, Jumboku KAJIWARA, Masutaka FURUE. The Changes in Dioxin Concentrations in the Blood of Yusho Patients from 2004 to 2010. FUKUOKA ACTA MEDICA. 104(4):118-127, 2013

Kazuhiro TOBIISHI, Shigeru SUZUKI, Takashi TODAKA, Hironori HIRAKAWA, Tsuguhide HORI, Jumboku KAJIWARA, Teruaki HIRATA, Takao IIDA, Hiroshi UCHI, Masutaka FURUE. Improvement of Measurement Method for Hydroxylated Polychlorinated Biphenyls (OH-PCBs) in Blood Samples using LC/MS/MS. FUKUOKA ACTA MEDICA, 104(4):128-135, 2013

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，

Kazuhiro TOBIISHI, Shigeru SUZUKI, Takashi TODAKA, Hironori HIRAKAWA, Tsuguhide HORI, Jumboku KAJIWARA, Teruaki HIRATA, Takao IIDA, Hiroshi UCHI, Masutaka FURUE. Concentration of Hydroxylated Polychlorinated Biphenyls (OH-PCBs) in the Blood of Yusho Patients in 2010. FUKUOKA ACTA MEDICA. 104(4):136-142, 2013

武田知起, 服部友紀子, 藤井美彩紀, 田浦順樹, 石井祐次, 山田英之. ダイオキシン母体曝露による胎児副腎ステロイド合成系への影響と性差. 福岡医学雑誌. 104(4):143-151, 2013

堀就英, 山本貴光, 石黒靖尚, 飯田隆雄, 梶原淳睦, 平田輝昭, 内博史, 古江増隆. 血液中 PCB 異性体分離分析におけるアルカリ分解温度の検討. 福岡医学雑誌. 104(4):152-160, 2013

太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 古賀信幸. 2,2',3,4',5,5'-六塩素化ビフェニル(CB146)の in vitro 代謝の動物種差. 福岡医学雑誌. 104(4):161-169, 2013

【古江増隆】

松本伸哉, 赤羽学, 神奈川芳行, 梶原淳睦, 内博史, 古江増隆, 今村知明. 油症患者におけるダイオキシン類異性体ごとの症状ならびに異性体間の濃度と半減期の関係. 福岡医学雑誌104:78-84, 2013

梶原淳睦, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 安武大輔, 宮脇崇, 飛石和大, 高尾佳子, 平田輝昭, 内博史, 古江増隆. 血液中ダイオキシン, PCB 類濃度測定のカロスチェック. 福岡医学雑誌 104:104-109, 2013

戸高尊, 内博史, 平川博仙, 梶原淳睦, 古江増隆. 油症患者血液中ダイオキシン類分析における新しい大量注入法の検討. 福岡医学雑誌104:110-117, 2013

戸高尊, 内博史, 平川博仙, 高尾佳子, 梶原淳睦, 古江増隆. 2004 年から2010 年の期間における油症患者血液中ダイオキシン類濃度の推移. 福岡医学雑誌104:118-127, 2013

飛石和大, 鈴木茂, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 梶原淳睦, 平田輝昭, 飯田隆雄, 内博史, 古江増隆. LC/MS/MS を用いた血液試料中の水酸化ポリ塩化ビフェニル (OH-PCBs) 測定法の改良. 福岡医学雑誌104:128-134, 2013

飛石和大, 鈴木茂, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 梶原淳睦, 平田輝昭, 飯田隆雄, 内博史, 古江増隆. 2010 年度油症認定患者血液中の水酸化ポリ塩化ビフェニル (OH-PCBs) 濃度. 福岡医学雑誌 104:135-142, 2013

堀就英, 山本貴光, 石黒靖尚, 飯田隆雄, 梶原淳睦, 平田輝昭, 内博史, 古江増隆. 血液中PCB 異性体分離分析におけるアルカリ分解温度の検討. 福岡医学雑誌104:152-160, 2013

Kuwatsuka Y, Shimizu K, Akiyama Y, Koike Y, Ogawa F, Furue M, Utani A. Yusho patients show increased serum IL-17, IL-23, IL-1 β , and TNF α levels more than 40 years after accidental polychlorinated biphenyl poisoning. J Immunotoxicol. 2013 Oct 1. [Epub ahead of print]

Kohda F, Takahara M, Hachiya A, Takei K, Tsuji G, Yamamura K, Furue M. Decrease of reactive oxygen species and reciprocal increase of nitric oxide in human dermal endothelial cells by *Bidens pilosa* extract: a possible explanation of its beneficial effect on livedo vasculopathy. J Dermatol Sci. 2013 Oct;72(1):75-7.

Morino-Koga S, Uchi H, Tsuji G, Takahara M, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. Reduction of CC-chemokine ligand 5 by aryl hydrocarbon receptor ligands. J Dermatol Sci. 2013 Oct;72(1):9-15.

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，

Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Todaka T, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Imamura T. Individuals' half-lives for 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) in blood: Correlation with clinical manifestations and laboratory results in subjects with Yusho. *Chemosphere*. 2013 Aug;92(7):772-7.

Tsujimoto S, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Onomura Y, Tsukimori K, Takechi S, Yamaguchi T, Uchi H, Suzuki SO, Yamamoto M, Himeno M, Furue M, Yamada H. Selenium-binding protein 1: Its physiological function, dependence on aryl hydrocarbon receptors, and role in wasting syndrome by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jun;1830(6):3616-24

Li D, Takao T, Tsunematsu R, Morokuma S, Fukushima K, Kobayashi H, Saito T, Furue M, Wake N, Asanoma K. Inhibition of AHR transcription by NF1C is affected by a single-nucleotide polymorphism, and is involved in suppression of human uterine endometrial cancer. *Oncogene*. 2013 Oct 10;32(41):4950-9.

Tsukimori K, Uchi H, Tokunaga S, Yasukawa F, Chiba T, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: association with fetal Yusho disease. *Chemosphere*. 2013 Feb;90(5):1581-8.

【赤羽 学】

Shinya Matsumoto, Manabu Akahane, Yoshiyuki Kanagawa, Junboku Kajiwara, Takashi Todaka, Fumiko Yasukawa, Hiroshi Uchi, Masutaka Furue, Tomoaki Imamura, Individuals' half-lives for 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) in blood: Correlation with clinical manifestations and laboratory results in subjects with Yusho, *Chemosphere*, Aug 92(7):772-777, 2013

Shinya Matsumoto, Manabu Akahane, Yoshiyuki Kanagawa, Junboku Kajiwara, Hiroshi Uchi, Masutaka Furue, Tomoaki Imamura :DISTRIBUTION OF PENTA-CHLORODIBENZOFURAN (PECDF) HALF LIVES IN YUSHO PATIENTS. *Dioxin 2013*

【宇谷厚志】

Kuwatsuka Y, Shimizu K, Akiyama Y, Koike Y, Ogawa F, Furue M, Utani A: Yusho patients show increased serum IL-17, IL-23, IL-1beta, and TNFalpha levels more than 40 years after accidental polychlorinated biphenyl poisoning. *J Immunotoxicol*: Epub ahead of print, 2013.

鉦塚大, 小池雄太, 清水和宏, 宇谷厚志: 油症認定患者におけるIL-21, TGF- β の検討. *福岡医学雑誌* 104(4): 88-90, 2013.

小池雄太, 鉦塚大, 清水和宏, 宇谷厚志: 油症認定患者における、制御性T細胞産生サイトカインIL-10, IL-35の検討. *福岡医学雑誌* 104(4): 91-94, 2013.

【内 博史】

Morino-Koga S, Uchi H, Tsuji G, Takahara M, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. (2013) Reduction of CC-chemokine ligand 5 by aryl hydrocarbon receptor ligands. *J. Dermatol. Sci.* 72:9-15.

Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Todaka T, Yasukawa F, Uchi H, Furue M. (2013) Individuals' half-lives for 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) in blood: Correlation with clinical manifestations and laboratory results in subjects with Yusho. *Chemosphere*. 92:772-777.

Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. (2013) Concentration of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of Yusho. *Fukuoka. Igaku. Zasshi*. 104:136-142.

Todaka T, Uchi H, Hirakawa H, Takao Y, Kajiwara J, Furue M. (2013) The changes in dioxin concentrations in the blood of Yusho patients from 2004 to 2010. *Fukuoka. Igaku. Zasshi*. 104:118-127.

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，

Todaka T, Uchi H, Hirakawa H, Takao Y, Kajiwara J, Furue M. (2013) Development of a newly large-volume injection system for dioxin determinations in blood of Yusho patients. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 104:110-117.

Tsujimoto S, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Onomura Y, Tsukimori K, Takechi S, Yamaguchi T, Uchi H, Suzuki SO, Yamamoto M, Himeno M, Furue M, Yamada H. (2013) Selenium-binding protein 1: Its physiological function, dependence on aryl hydro-carbon receptors, and role in wasting syndrome by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochim. Biophys. Acta*. 1830:3616-3624.

Tsukimori K, Uchi H, Tokunaga S, Yasukawa F, Chiba T, Kajiwara J, Hirata T, Furue M. (2013) Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: association with fetal Yusho disease. *Chemosphere*. 90:1581-1588.

Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S. (2013) Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. *Epidemiology*. 23:349-350.

Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Matsuda T, Chiba T, Takeuchi S, Yasukawa F, Moroi Y, Furue M. (2013) Identification of ketoconazole as an AhR-Nrf2 activator in cultured human keratinocytes: the basis of its anti-inflammatory effect. *J. Invest. Dermatol*. 132:59-68.

【古賀信幸】

太田千穂，原口浩一，加藤善久，遠藤哲也，古賀信幸，2,2',3,4',5,5'-六塩素化ビフェニル(CB146)の in vitro 代謝の動物種差. *福岡医誌*, **104**(4), 161-169 (2013).

C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, T. Endo, O. Kimura, N. Koga, In vitro metabolism of 2,2',4,4',5-pentachlorobiphenyl (CB99) by rat and guinea pig liver microsomes. *Organohalogen Compounds*, **75**, 1475-1478 (2013).

Y. Kato, M. Onishi, K. Haraguchi, S. Ikushiro, C. Ohta, N. Koga, T. Endo, S. Yamada and M. Degawa, A possible mechanism for 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level in mice. *Biol. Pharm. Bull.*, **36**(10), 1594-1601 (2013).

O. Kimura, C. Ohta, N. Koga, K. Haraguchi, Y. Kato, and T. Endo, Carrier-mediated uptake of nobiletin, a citrus polymethoxyflavonoid, in human intestinal Caco-2 cells. *Food Chem.*, **154**, 145-150 (2014).

【月森清巳】

Tsujimoto S, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Onomura Y, Tsukimori K, Takechi S, Yamaguchi T, Uchi H, Suzuki SO, Yamamoto M, Himeno M, Furue M, Yamada H. Selenium-binding protein 1: its physiological function, dependence on aryl hydrocarbon receptors, and role in wasting syndrome by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(6):3616-24.

【辻 博】

辻 博：油症における特異抗核抗体の検討. *福岡医学雑誌* 104 : 73-77, 2013.

【平田輝昭（福岡県保健環境研究所）】

梶原淳睦. 戸高 尊. 平川博仙. 堀 就英. 安武大輔. 宮脇 崇. 飛石和大. 高尾佳子. 平田輝昭. 内 博史. 古江増隆. 血液中ダイオキシン、PCB濃度測定のカロスチェック. *福岡医学雑誌*. 2013. 104(4). 104-109.

Todaka T, Uchi H, Hirakawa H, Kajiwara J, Furue M. Development of a newly large-volume injection system for dioxin determinations in blood of Yusho patients. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2013 Apr. 104(4). 110-117

Todaka T, Uchi H, Hirakawa H, Takao Y, Kajiwara J, Furue M. The changes in dioxin concentration in blood of Yusho patients from 2003 to 2010. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2013 Apr. 104(4). 118-127

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，

Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. Improvement of measurement method for hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in blood samples using LC/MS/MS. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2013 Apr. 104(4). 128-135

Tobiishi K, Suzuki S, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Iida T, Uchi H, Furue M. Concentration of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of Yusho patients in 2010. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 2013 Apr. 104(4). 136-142

堀 就英. 山本貴光. 石黒靖尚. 飯田隆雄. 梶原淳睦. 平田輝昭. 内 博史. 古江増隆. 血液中PCB異性体分離分析におけるアルカリ分解温度の検討. *福岡医学雑誌*. 2013. 104(4). 152-160.

【山田英之】

Tsujimoto S, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Onomura Y, Tsukimori K, Takechi S, Yamaguchi T, Uchi H, Suzuki SO, Yamamoto M, Himeno M, Furue M, Yamada H. Selenium-binding protein 1: its physiological function, dependence on aryl hydrocarbon receptors, and role in wasting syndrome by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochim. Biophys. Acta*, 1830: 3616-3624, 2013.

武田知起, 服部友紀子, 藤井美彩紀, 田浦順樹, 石井祐次, 山田英之.
ダイオキシン母体曝露による胎児副腎ステロイド合成系への影響と性差. *福岡医学雑誌*, 104 (4): 143-151, 2013.

Takeda T., Fujii M., Hattori Y., Yamamoto M., Shimazoe T., Ishii Y., Himeno M., Yamada H.
Maternal exposure to dioxin imprints sexual immaturity of the pups through fixing the status of the reduced expression of expression of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Mol. Pharmacol.*, 85: 74-82, 2014.

【吉村俊朗】

吉村俊朗, 川崎涼子, 吉村俊祐, 宮崎禎一郎, 徳田昌紘, 向野晃弘, 米澤武人：【油症と PCB 及びダイオキシン関連化合物に関する研究 報告集 第 24 集】長崎県カネミ油症検診者の血清尿酸値. *福岡医学* 104(4):95-99,2013

