

水酸化される。一方、PB は CYP2B 酵素以外にも CYP3A 酵素も誘導することが知られている。PCB101 代謝における CYP3A 酵素の関与を明らかにするため、CYP3A 誘導剤 (DEX: dexamethasone) と CYP3A 阻害剤 (KCZ: ketoconazole) の効果を調べた。PCB101 は、主に 3'-OH 体へと代謝されるが、その他 4'-OH 体と 3', 4'-diOH 体も生成される。その結果、DEX 前処理ラット肝 Ms では、3'-OH 体が未処理ラット肝 Ms の 18 倍に増加し、新たに 3', 4'-diOH 体の生成も見られた。次に、KCZ を添加したところ、25 μ M で 3'-OH 体の生成が約 40% までに阻害された。以上の結果から、PCB101 の 3' 位水酸化において、ラット CYP2B1 だけではなくラット CYP3A1 も強く関与することが明らかになった。

③2, 2', 3, 3', 4, 4', 5-七塩素化ビフェニル (PCB170) の動物肝ミクロゾームによる代謝

PCB170 は、PCB153、PCB180 および PCB138 とともに高残留性の PCB 異性体として知られている。PCB170 が代謝されるか否かについて、ラット、モルモットおよびヒト肝ミクロゾーム (Ms) を用いて調べた。その結果、ラットおよびヒト肝 Ms では、代謝物は全く生成されなかった。一方、モルモット肝 Ms では、phenobarbital 前処理の場合のみ、代謝物が極微量検出された。以上の結果から、PCB170 は非常に代謝されにくいことが明らかになった。また、既報を総合すると、PCB170 代謝物の化学構造は、5'-OH 体であり、モルモット肝での生成には CYP2B18 が関与していることが示唆された。

3) 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) によるロイコトリエン B4 (LTB4) 蓄積の毒性学的意義の検討

①肝 LTB4 蓄積機構についての検討

これまでの研究で、ラットへの (TCDD; 60 mg/kg) の経口投与が、尿・糞および組織中のメタボロームプロファイルを大きく変動させることを見出した。それらの中で肝臓のロイコトリエン B4 (LTB4) 増加に着目し、その発現機構ならびに毒性との関連性を検討した。LTB4 の合成および代謝酵素の発現に及ぼす

TCDD の影響を解析した結果、アラキドン酸を LTA4 に変換する 5-lipoxygenase (5-LOX) の誘導と、LTA4 を LTC4 に変換する LTC4 synthase の減少が観察され、これらは代表的な急性毒性である肝肥大の発現とほぼ関連した。一方、LTB4 代謝酵素である cytochrome P450 4F1 には有意な変化は観察されなかった。肝と同様な変動は肺においては観察されず、TCDD による影響は肝臓に特異性が高いことが示唆された。リガンド親和性が異なる AhR を有する二系統のマウス (C57BL/6J: 高親和性、DBA/2J: 低親和性) への TCDD 曝露による 5-LOX 発現変動を解析したところ、C57BL/6J マウスでより低用量より誘導が観察された。以上の成果から、TCDD は肝臓において AhR 依存的な 5-lipoxygenase の誘導、ならびに LTC4 synthase の減少を介して LTB4 を蓄積させ、これが肝障害の発現あるいは増悪に寄与する可能性が見出された。

さらに、LTB4 作用のマーカーである myeloperoxidase (MPO) 活性は TCDD 曝露により有意に増加し、LTB4 の肝への蓄積を支持した。続いて、LTB4 を充填した浸透圧ポンプを腹腔内に埋め込むことで LTB4 を持続的に処理し、ダイオキシンと同様の毒性が生じるか否かを解析した結果、LTB4 持続注入により、肝 MPO 活性が TCDD 曝露時と同程度にまで増加し、肝において LTB4 作用が生じていることが確認された。しかし、TCDD において認められる肝肥大、胸腺萎縮ならびに体重増加抑制は LTB4 処理では出現しなかった。

②LTB4 受容体 (BLT1) 遺伝子改変動物での検討一

LTB4 受容体 (BLT1) 遺伝子欠損マウスへ TCDD 投与したところ、野生型マウスと同様に LTB4 合成酵素である 5-lipoxygenase の誘導が惹起し、LTB4 合成が増加していることが示唆された。しかし、野生型マウスへの TCDD 投与で見られる顕著な好中球浸潤ならびに炎症および肝障害マーカーの増大は、BLT1 欠損によって大きく抑制された。さらに、AhR の遺伝子欠損ラットを用いて、LTB4 合成酵素である 5-lipoxygenase 誘導状況を検討した結果、野生型ラットで見られる TCDD 依存的な

5-lipoxygenase の誘導は、AhR 遺伝子欠損によって完全に消失した。以上の結果から、ダイオキシンは AhR を介する 5-lipoxygenase 誘導によって LTB4 を肝臓に蓄積させ、これが好中球浸潤による炎症亢進ひいては肝毒性を規定する一つの要因であるとの新規機構が明らかになった。

4) 油症原因物質

2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran (PenCDF) の in vivo 毒性再評価

今までに妊娠ラットへの

2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin

(TCDD)により、周産期児の脳下垂体

luteinizing hormone (LH) が低下し、これを起点として精巣の性ホルモン合成系低下ならびに成長後の交尾行動障害が惹起されることを実証した。これを受けて、油症原因物質である 2, 3, 4, 7, 8-pentachlorodibenzofuran

(PenCDF) が TCDD と同様に LH 低下を起点として交尾行動障害を惹起しうるかを検証すると共に、上記の胎児障害や急性毒性に対する 50% 効果量 (ED₅₀) および TCDD に対する相対毒性強度 (ReI-E-P/T) を算出し、両種の毒性強度を正確に評価した。PenCDF

(1-1,000 mg/kg) または TCDD (0.05-60

mg/kg) 母体曝露により、胎児脳下垂体 LH および精巣・性ホルモン合成系の用量依存的な低下が観察され、この低下と合致して出生雄児の交尾行動障害が惹起された。このことから、PenCDF も TCDD と同様に胎児脳下垂体 LH 低下を起点として児の性成熟を障害することが示唆された。

両ダイオキシンによる障害の ED₅₀ を基に ReI-E-P/T を算出したところ、ReI-E-P/T=0.016-0.06 となり、ダイオキシン毒性の評価に汎用されている毒性等価係数での PenCDF 毒性 (TEF=0.3) よりもかなり低いことが判明した。一方、急性毒性である消耗症に対しても、TCDD および PenCDF 間で予想以上の毒性差が認められたものの (ReI-E-P/T=0.058-0.145)、胎児毒性に比較すると TEF に近い傾向を示した。以上の成果から、今回の指標で見ると、PenCDF も TCDD と共通した in vivo 毒性を示すが、毒性によ

っては TEF との乖離が大きいことが明らかになった。

5)

2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) による胎児脳下垂体ホルモンへの影響: 機構解析および改善方策についての検討

今までの研究で、

2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)

) 曝露により、胎児脳下垂体の黄体形成ホルモン (LH) 低下を起点として性ホルモン合成が障害され、成長後の性未成熟が固着されること、さらに、TCDD 曝露母体にクエン酸回路の

必須補酵素である α -リポ酸 (LA) を補給することで、胎児視床下部におけるクエン酸回路の停滞および ATP 減少のみならず、上記の LH 低下も回復することが明らかになっている。しかし、LA による LH 低下の回復機構は不明である。そこで本研究では、LA と同様にクエン酸回路の必須補酵素である thiamine

を用いて、LA による回復機構におけるエネルギー産生低下の寄与を検討した。その結果、TCDD による ATP 産生低下は、胎児視床下部および全脳において認められたが、TCDD 曝露母体への thiamine の補給によって LA 同様に改善することが明らかになった。

しかし、胎児 LH ならびに性ホルモン合成系に対しては、thiamine 補給は部分的な回復効果を示すに止まった。これらの結果から、胎児 LH 低下に対する LA の回復機構は、ATP 増加と LA 特異的機能の複合的な作用に基づくことが示唆された。さらに、胎児脳 LA 低下の機構解析のため、合成ならびに利用に関わる酵素の発現水準を検討した結果、いずれの発現にも影響を認めなかった。従って、少なくとも TCDD はこれらの酵素の変動以外によって LA を減少させ、LH 低下を惹起することが示された。

6) ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響

ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響を研究するための基礎実験を行った。1) 大腸癌の化学予防効果を有するスリンドクは、ヒ

ト結腸癌由来細胞株 HCT-116 の増殖を抑制すること、細胞周期の G0/G1 期へ拘束されること、さらにこれらの作用が Wnt/ β カテニン系への影響を介することが確認できた。2) HCT-116 ならびに MUTYH 関連ポリポーシスモデルを用いて大腸癌に対する化学予防効果を有する celecoxib と 2,5-dimethyl-celecoxib (DMC) の腫瘍抑制効果を検討した。両薬剤は Wnt/ β カテニン系を介した細胞増殖抑制とアポトーシス亢進により腫瘍抑制効果を発揮した。さらには MUTYH 関連ポリポーシスモデルにおいて腫瘍数ならびに腫瘍径が抑制されることを確認した。3) 潰瘍性大腸炎合併大腸癌ならびに散発性大腸癌の切除材料を用いて activation-induced cytidine deaminase (AID) の発現を評価した。潰瘍性大腸炎合併大腸癌、散発性大腸癌のいずれも AID 陽性率は高く、両者で差を認めなかったが、潰瘍性大腸炎炎症部粘膜では炎症が高度になるにつれて AID 陽性率が上昇した。以上から、慢性炎症により誘導される酸化ストレスは遺伝子突然変異を誘導する一因となることが示唆された。

7) ダイオキシンによる末梢神経伝達機能、および脊髄後角シナプス応答に対する作用機序の解析

1) ダイオキシンの慢性投与によって、ラット末梢神経のなかで触覚などの情報を伝える Ab 線維の伝導速度は減弱したが、脊髄内膠様質でのシナプス応答には顕著な変化が見られなかった。2) ダイオキシンを単回投与したラットの Ab 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。さらに、Ab 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。3) ダイオキシンの経口投与によって、ラット末梢神経の太い有髄線維の伝導速度が選択的に抑制された。また、その作用は長期に渡り回復はあまり見られなかつた。しかし、脊髄内での可塑的な変化は見いだし得なかつた。

2.3. 油症対策委員会の開催

2010 年度から患者代表者からなる油症対策委員会を開催し、研究成果の公表および次年度の実態調査票の改正点の検討を行った。加えて、医療者向けのパンフレットを油症対策委員会で検討し作成した。

D. 結論

検診結果では、全科とも患者の高齢化に伴い、油症特有の症状に加齢による影響が伴っていた。血中ダイオキシン類濃度測定が開始してから 14 年経過し、結果の蓄積、解析が進んでいる。2012 年度から 2014 年度は、ダイオキシン類濃度と骨密度・自己抗体検査・血中 Surfactant Protein・IL-26・IL-33 などサイトカイン・HSP27・制御性 T 細胞数、および血清アディポカイン濃度・微量金属濃度との相関について検討を行った。

ダイオキシン類の継世代への影響を検討するために、次世代、次々世代の男児出生比率についての解析、次世代のアレルギー性疾患発症、AhR 遺伝子多型と児への健康影響との関連について検討した。油症患者の生体内におけるダイオキシン類の動態を調べるため、ダイオキシン類の体内負荷量変化率と AhR の SNP (一塩基多型) の関係、ダイオキシン類の半減期の変化と体重の変化の関係についても解析を進めている。

基礎的研究では、1) ダイオキシンが大腸上皮細胞に与える影響、2) 各種 PCB 代謝、3) 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin による leukotriene B4 蓄積の毒性学的意義の検討、4)

2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran の *in vivo* 毒性再評価、5)

2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin による胎児脳下垂体ホルモンへの影響についての検討、6) 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などについて、知見が集積してきている。

このように、継続的に油症患者の臨床症状を把握しダイオキシン類濃度との関連を分析・評価、また基礎研究でダイオキシンが生体に及ぼす影響・作用機序を研究することにより、総合的にダイオキシン類 (短期・長期)

暴露による影響の解明、また新しい治療薬の
発見・開発につながると考える。

E. 健康危険情報
なし。

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

【全国油症班が厚生労働科学研究費の補助を受けて刊行】

責任編集者 古江増隆，

福岡医学雑誌特集号「油症と PCB 及びダイオキシン関連化合物」研究報告第 24 集．

福岡医学雑誌，104(4)：71-169

古江増隆（厚生労働省全国油症治療研究班 班長）．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

鋤塚 大、小池雄太、清水和宏、宇谷厚志．

油症患者におけるIL-21、TGF- β の検討．

福岡医学雑誌104(4)：88-90，2013

小池雄太、鋤塚 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、向井晃弘、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

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

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

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(4):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(4):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(4):135-142, 2013

武田知己、服部友紀子、藤井美彩子、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

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】

Mitoma C, Mine Y, Utani A, Imafuku S, Muto M, Akimoto T, Furue M, Uchi H. Current skin symptoms of Yusho patients exposed to high levels of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran and polychlorinated biphenyls in 1968. *Chemosphere* in press

Liu G, Asanoma K, Takao T, Tsukimori K, Uchi H, Furue M, Kato K, Wake N. Aryl hydrocarbon receptor SNP-130 C/T associates with dioxins susceptibility through regulating its receptor activity and downstream effectors including interleukin 24. *Toxicol lett* 2015 Jan; 232(2): 384-392.

Kenjiro Takei, Chikage Mitoma, Akiko Hashimoto-Hachiya, Hiroshi Uchi, Masakazu Takahara, Gaku Tsuji, Makiko Kido-Nakahara, Takeshi Nakahara, Masutaka Furue. Antioxidant soybean tar Glyteer® rescues Th2-mediated downregulation of filaggrin expression via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol* in press

Kenjiro Takei, Chikage Mitoma, Akiko Hashimoto-Hachiya, Masakazu Takahara, Gaku Tsuji, Takeshi Nakahara, Masutaka Furue. Galactomyces ferment filtrate prevents Th2-mediated reduction of filaggrin in an aryl hydrocarbon receptor-dependent manner. *Clin Exp Dermatol* in press

Taura J, Takeda T, Fujii M, Hattori Y, Ishii Y, Kuroki H, Tsukimori K, Uchi H, Furue M, Yamada H. 2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofuran is far less potent than 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in disrupting the pituitary-gonad axis of the rat fetus. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014 Sep 16. pii: S0041-008X(14)00326-3. doi: 10.1016/j.taap.2014.09.001.

Onozuka D, Hirata T, Furue M. Net survival after exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins: The Yusho study. *Environ Int*. 2014 Dec;73:28-32.

Furue M, Takahara M, Nakahara T, Uchi H. Role of AhR/ARNT system in skin homeostasis. *Arch Dermatol Res*. 2014 Nov;306(9):769-79.

Wu Z, Uchi H, Morino-Koga S, Shi W, Furue M. Resveratrol inhibition of human keratinocyte proliferation via SIRT1/ARNT/ERK dependent downregulation of aquaporin 3. *J Dermatol Sci*. 2014 Jul;75(1):16-23.

Wu Z, Uchi H, Morino-Koga S, Nakamura-Satomura A, Kita K, Shi W, Furue M. Z-Ligustilide inhibits benzo(a)pyrene-induced CYP1A1 upregulation in cultured human keratinocytes via ROS-dependent Nrf2 activation. *Exp Dermatol*. 2014 Apr;23(4):260-5.

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

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.* 2014 Jul-Sep;11(3):246-9.

三苫千景、内 博史、古江増隆. 油症の診断と最新の知見. *食品衛生研究* 64(11): 15-21, 2014

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.

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. 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.

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

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

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、戸高尊・内博史・平川博仙、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

Koga T, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Uchi H, Tsukimori K, Yamamoto M, Himeno M, Furue M, Yamada H. Restoration of dioxin-induced damage to fetal steroidogenesis and gonadotropin formation by maternal co-treatment with α -lipoic acid. PLoS One. 2012;7(7):e40322..

Chiba T, Chihara J, Furue M. Role of the Arylhydrocarbon Receptor (AhR) in the Pathology of Asthma and COPD. J Allergy (Cairo). 2012;2012:372384.

Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S. Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. Epidemiology. 2012 Mar;23(2):349-50.

Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Onozuka D, Sasaki S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Uchi H, Furue M. Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in blood and breast milk collected from pregnant women in Sapporo City, Japan. Chemosphere. 2011 Dec;85(11):1694-700.

Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Chiba T, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Fukushima K, Wake N, Furue M. Maternal exposure to high levels of dioxins in relation to birth weight in women affected by Yusho disease. Environ Int. 2012 Jan;38(1):79-86.

Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Matsuda T, Chiba T, Takeuchi S, Yasukawa F, Moroi Y, Furue M. Identification of ketoconazole as an AhR-Nrf2 activator in cultured human keratinocytes: the basis of its anti-inflammatory effect. J Invest Dermatol. 2012 Jan;132(1):59-68.

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

Uchi H, Yasukawa F, Kiryu H, Hashimoto K, Furue M. Infundibular cyst with seborrheic verruca-like cyst walls in a patient with Yusho disease exposed to dioxins. *Eur J Dermatol*. 2012 Oct 1;22(5):687-8.

【赤羽 学】

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. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.04.005. Epub 2013 May 4.

Shinya Matsumoto, Manabu Akahane, Yoshiyuki Kanagawa, Jumboku Kajiwara, Hiroshi Uchi, Masutaka Furue, Tomoaki Imamura :DISTRIBUTION OF PENTA-CHLORODIBENZOFURAN (PECDF) HALF LIFES IN YUSHO PATIENTS. The 33th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants and POPs (Dioxin 2013) August 25-30, 2013 Daegu, Korea

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。第 104 巻、4 号、78-84、2013。

【内 博史】

Takei K, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Uchi H, Takahara M, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Furue M. Antioxidant soybean tar Glyteer® rescues Th2-mediated downregulation of filaggrin expression via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol* in press

Wu Z, Uchi H, Morino-Koga S, Shi W, Furue M. Resveratrol inhibition of human keratinocyte proliferation via SIRT1/ARNT/ERK dependent downregulation of aquaporin 3. *J Dermatol Sci*. 2014 Jul; 75(1):16-23.

Wu Z, Uchi H, Morino-Koga S, Nakamura-Satomura A, Kita K, Shi W, Furue M. Z-Ligustilide inhibits benzo(a)pyrene-induced CYP1A1 upregulation in cultured human keratinocytes via ROS-dependent Nrf2 activation. *Exp Dermatol*. 2014 Apr;23(4):260-5.

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.

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.

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

Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S. Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. *Epidemiology*. 2012 Mar;23(2):349-50.

Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Chiba T, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Fukushima K, Wake N, Furue M. Maternal exposure to high levels of dioxins in relation to birth weight in women affected by Yusho disease. *Environ Int*. 2012 Jan;38(1):79-86.

Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Matsuda T, Chiba T, Takeuchi S, Yasukawa F, Moroi Y, Furue M. Identification of ketoconazole as an AhR-Nrf2 activator in cultured human keratinocytes: the basis of its anti-inflammatory effect. *J Invest Dermatol*. 2012 Jan;132(1):59-68.

Uchi H, Yasukawa F, Kiryu H, Hashimoto K, Furue M. Infundibular cyst with seborrheic verruca-like cyst walls in a patient with Yusho disease exposed to dioxins. *Eur J Dermatol*. 2012 Oct 1;22(5):687-8.

内 博史 油症の現況と慢性ダイオキシン類中毒の治療. *西日本皮膚科* 76(6): 535-539, 2014

【平田 輝明（福岡県保健環境研究所）】

Onozuka Daisuke. Hirata Teruaki. Furue Masutaka. Net survival after exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins: the Yusho study. *Environ Int*. 73. 28-32. 2014.

Miyawaki T, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Hirata T, Uchi H, Furue M. Polychlorinated biphenyls concentrations in blood of Yusho patients during medical check-ups performed in 2012. *Organohalogen Compounds*. 76. 1457-1459. 2014.

Jumboku Kajiwara, Takashi Todaka, Hironori Hirakawa, Takashi Miyawaki, Tamiko Ikeno, Cihiro Miyasita, Sachiko Itoh, Seiko Sasaki, Reiko KIshi, Masutaka Furue. Dioxins and PCBs concentrations in umbilical cord blood collected in Hokkaidou, Japan. *Organohalogen Compounds*. 76. 1481-1484. 2014.

Hori Tsuguhide, Takashi Miyawaki, Koji Takahashi, Daisuke Yasutake, Takamitsu Yamamoto, Jumboku Kajiwara, Takahiro Watanabe. Concentration of Dechlorane Plus in fish samples collected in Kyushu district, western Japan. *Organohalogen Compounds*. 76. 900-903. 2014.

Koji Takahashi, Tsuguhide Hori, Jumboku Kajiwara, Takahiro Watanabe. Determination of hexabromocyclododecane in fish samples collected from Japanese markets. *Organohalogen Compounds*. 76. 930-933. 2014.

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

Kiyomi Tsukimori, Hirohi Uchi, Shouji Tokunaga, Fumiko Yasukawa, Takahiro Chiba, Jumboku Kajiwara, Teruakai Hirata, Masutake Furue, et al. Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: Association with fetal Yusho disease. *Chemosphere*. 90(5). 1581-1588. 2013.

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*. 72(1). 9-15. 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濃度測定のカロスチェック. *福岡医学雑誌*. 104(4). 104-109. 2013.

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*. 104(4). 128-135. 2013.

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*. 104(4). 136-142. 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(4). 152-160. 2013.

Hori T, Takahashi K, Kajiwara J, Morokuma S, Otera Y, Yamamoto T, Kawamoto T, Hirata T, Furue M, Tsukimori K, et al. CHARACTERIZATION OF DIOXINS IN SETS OF PLACENTAL TISSUE, MATERNAL BLOOD AND UMBILICAL CORD BLOOD SAMPLES COLLECTED FROM JAPANESE PREGNANT WOMEN. *Organohalogen Compounds*. 74, 763-766. 2012.

Tobiishi K, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, kajiwara J, Hirata T, Sasaki S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Uchi H, Furue M, et al. Determination of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the blood of pregnant wpman by LC/MS/MS. *Organohalogen Compounds*. 74. 43-45. 2012.

Miyawaki T, Hori T, Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hirata T, Uchi H, Furue M : CONCENTRATIONS OF POLYCHLORINATED BIPHENYLS IN BLOOD OF YUSHO PATIENTS COLLECTED FROM MEDICAL CHECK-UPS IN 2010. *Organohalogen Compounds*. 74. 885-887. 2012.

Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Chiba T, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Fukushima K, Wake N, Furue M, et al. Maternal exposure to high levels of dioxins in relation to birth weight in women affected by Yusho disease. *Environ Int*. 38(1). 79-86. 2012.

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

【吉村 健清】

二塚信，吉村健清.

食品汚染による中毒の認定をめぐる最近の動向－水俣病・カネミ油症.

医学のあゆみ，244 (10)：941-943, 2013.

Takesumi Yoshimura.

Yusho: 43 years later.

Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 28 (2), S49-S52, 2012.

Pham TM, Ozasa K, Kubo T, Fujino Y, Sakata R, Grant EJ, Matsuda S, Yoshimura T.

Age-Period-Cohort Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mortality in Japan, 1950-2004.

J Epidemiol. 22(4):302-7, 2012.

吉村健清.

EBM と臨床研究－疫学の役割－.

JOHNS, Feb;28(2):156-158, 2012.

Tsukimori, T., Uchi, H., Mitoma, C., Yasukawa, F., Chiba, T., Todaka, T., Kajiwara, J., Yoshimura, T., Hirata, T., Fukushima, K., Wake, N., Furue, M.

Maternal exposure to high levels of dioxins in relation to birth weight in women affected by Yusho disease.

Environmental International, 38:79-86, 2012.

【古賀 信幸】

C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, T. Endo, O. Kimura, and N. Koga, Distribution and excretion of 2, 2', 3, 4', 5, 5', 6-heptachlorobiphenyl (CB187) and its metabolites in rats and guinea pigs. *Chemosphere*, 118, 5-11 (2015).

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).

C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, T. Endo, N. Koga, The participation of rat CYP3A enzymes in the metabolism of 2, 2', 4, 5, 5'-pentachlorobiphenyl (CB101). *Organohalogen Compounds*, 76, 466-469 (2014).

Y. Kato, K. Haraguchi, M. Onishi, S. Ikushiro, T. Endo, C. Ohta, N. Koga, S. Yamada and M. Degawa, 3, 3', 4, 4'-Tetrachlorobiphenyl-mediated decrease of serum thyroxine level in C57BL/6 and DBA/2 mice occurs mainly through enhanced accumulation of thyroxine in the liver. *Biol. Pharm. Bull.*, 37, 504-509 (2014).

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).

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

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, 587-590 (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. 福岡医誌, 104(4), 161-169 (2013).

C. Ohta, K. Haraguchi, Y. Kato, T. Endo and N. Koga, Involvement of rat CYP3A enzymes in the metabolism of 2, 2', 3, 4', 5', 6-hexachlorobiphenyl (CB149). *Organohalogen Compounds*, 74, 1475-1478 (2012).

Y. Kato, S. Tamaki, K. Haraguchi, S. Ikushiro, M. Sekimoto, C. Ohta, T. Endo, N. Koga, S. Yamada and M. Degawa, 2, 2', 4, 5, 5'-Pentachlorobiphenyl-mediated inhibition of a serum T₄-transthyretin complex formation is one of causes for the PCB-induced changes in the serum and hepatic T₄ levels in mice. *Organohalogen Compounds*, 74, 1377-1380 (2012).

【月森 清巳】

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*. 90(5):1581-8, 2013.

Tsukimori K, Morokuma S, Hori T, Takahashi K, Hirata T, Otera Y, Fukushima K, Kawamoto T, Wake N. Characterization of placental transfer of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and polychlorinated biphenyls in normal pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 39(1):83-90, 2013.

Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S. Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. *Epidemiology*. 23(2):349-50, 2012.

Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Chiba T, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Fukushima K, Wake N, Furue M. Maternal exposure to high levels of dioxins in relation to birth weight in women affected by Yusho disease. *Environ Int*. 38(1):79-86, 2012.

【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.

【山田 英之】

Hattori Y., Takeda T., Fujii M., Taura J., Ishii Y., Yamada H. Dioxin-induced fetal growth retardation: the role of a preceding attenuation in the circulating level of glucocorticoid. *Endocrine*, 47: 572-580, 2014.

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

Taura J., Takeda T., Fujii M., Hattori Y., Ishii Y., Kuroki H., Tsukimori K., Uchi H., Furue M., Yamada H. 2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofuran is far less potent than 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in disrupting the pituitary-gonad axis of the rat fetus. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 281: 48-57, 2014.

Takeda T., Taura J., Hattori Y., Ishii Y., Yamada H. Dioxin-induced retardation of development through a reduction in the expression of pituitary hormones and possible involvement of an aryl hydrocarbon receptor in this defect: a comparative study using two strains of mice with different sensitivities to dioxin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 278: 220-229, 2014.

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.

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。

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.

Koga T., Ishida T., Takeda T., Ishii Y., Uchi H., Tsukimori K., Yamamoto M., Himeno M., Furue M., Yamada H. Restoration of dioxin-induced damage to fetal steroidogenesis and gonadotropin formation by maternal co-treatment with α -lipoic acid. *PLoS ONE*, 7: e40322, 2012.

Takeda T., Fujii M., Taura J., Ishii Y., Yamada H. Dioxin silences gonadotropin expression in perinatal pups by inducing histone deacetylases: a new insight into the mechanism for the imprinting of sexual immaturity by dioxin. *J. Biol. Chem.*, 287: 18440-18450, 2012.

【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* 11(3): 246-249, 2014.

