

Study on Endocrine Disruption of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Their Metabolites and Its Assay

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Hayakawa, Kazuichi メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00034771

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



KAKEN
2003
23

金 沢 大 学

多環芳香族炭化水素とその代謝物の内分泌 攪乱作用とその測定法に関する研究

(課題番号 14370728)

平成14年度～15年度科学研究費補助金(基盤研究(B)(2))

研究成果報告書

平成16年3月

研究代表者 早 川 和 一
(金沢大学大学院自然科学研究科／薬学部教授)

金沢大学附属図書館



0400-04996-1

「はしがき」

都市域における大気質の悪化が肺癌や喘息等の呼吸器系疾患の増加原因の一つとして指摘されている。わが国では、有害物質の排出源と自動車、特に粉塵の排出量が多いディーゼル車の寄与が大きい。ディーゼル車から排出される粉塵（Diesel Exhaust Particulate: DEP）には発癌性／変異原性を有する多環芳香族炭化水素（Polycyclic Aromatic Hydrocarbon: PAH）やニトロ多環芳香族炭化水素（Nitropolycyclic Aromatic Hydrocarbon: NPAH）が含まれている。このことを踏まえて、研究代表者らは昭和 62 年より、未規制大気汚染物質の挙動と毒性に関する研究を継続してきた。

また、研究代表者らは、平成 9 年 1 月に日本海で起こったロシア船籍タンカー「ナホトカ」号 C-重油流出事故後の環境影響・回復調査研究の一環で、C-重油に内分泌攪乱作用があり、それが含まれる PAH に由来することを初めて明らかにした。次いで、PAH を含む DEP 等の燃焼粉塵も内分泌攪乱作用があることも明らかになった。これらの事実は、PAH を含む DEP やタバコ煙、大気粉塵等は、呼吸によって体内に入る、いわゆる経気道曝露される内分泌攪乱化学物質である可能性が大きいことを指摘する結果となり、この観点からの研究の必要性がにわかに高まってきた。

一方、急速な産業発展を遂げる中国等の東アジア諸国では、主要エネルギー源である石炭の消費に伴い、PAH を含む大量の煙が大気中に放出されており、PAH、NPAH 等の有害化学物質の主要発生源が日本とは大きく異なることが推定され、環日本海域を中心とするよりグローバルな大気内動態の解析研究も重要になってきた。平成 14 年度には、文部科学省 21 世紀 COE プログラムに、金沢大学から申請した研究代表者が拠点リーダーを務める「環日本海域の環境計測と長期・短期変動予測」が採択された。ここでは、PAH、NPAH 等が環境変動の指標物質の一つとして計測されており、本課題研究は、この COE プログラムの重点研究の一つとして密接に連携させながら遂行することとなった。

以上のことを背景に、本研究は従来の研究を発展展開させて、初めて経気道曝露される内分泌攪乱化学物質としての燃焼粉塵に焦点を合わせることとし、平成 14 年度～15 年度に日本学術振興会科学研究補助金（基盤研究 B）

の交付を受けて実施した。本研究は、研究代表者と分担者のみならず、それ以外の多くの方々の協力によってなされたものであり、研究の遂行にご協力いただいた方々に深謝する。

「研究組織」

研究代表者： 早川和一（金沢大学大学院自然科学研究科／薬学部教授）
研究分担者： 木津良一（金沢大学大学院自然科学研究科／薬学部助教授）
研究分担者： 鳥羽 陽（金沢大学大学薬学部助手）
研究分担者： 横井 毅（金沢大学大学院医学系研究科／薬学部教授）

「交付決定額」

平成14年度	10,700	千円
平成15年度	3,400	千円
計	14,100	千円

「研究発表」

1. 学術論文

- 1) Chetianukornkul, T., Toriba, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Urinary 2-hydroxyfluorene and 1-hydroxypyrene levels in smokers and non-smokers in Japan and Thailand. *Polycycl. Aromat. Comp.*, in press.
- 2) Chetianukornkul, T., Toriba, A., Kizu, R., Kimura, K., Hayakawa, K., Hair analysis of nicotine and cotinine for evaluating tobacco smoke exposure by liquid chromatography-mass spectrometry. *Biomed. Chromatogr.*, **18**, in press.
- 3) Kakimoto H., Oka, H., Harada, Y., Yokoe, H., Toriba, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Comparison of Compositions of Polychlorinated Dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs) and Dibenzofurans (PCDFs) in Air and Soil Samples Collected in Ishikawa. *J. Health Sci.*, **50** (1), 58-65 (2004).
- 4) Okamura, K., Kizu, R., Toriba, Murahashi, T., Mizokami, A., Bunstein, K. L., Klinge, C. M., Hayakawa, K., Antiestrogenic Activity of Extracts of Diesel Exhaust Particulates Emitted from Diesel-Engine Truck under Different Engine Loads and Speeds. *Toxicology*, **195** (2/3), 243-254 (2004).
- 5) Tang, N., Taga, R., Hattori, T., Tamura, K., Toriba, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Determination of Atmospheric Nitrobenzanthrones by Liquid Chromatography with Chemiluminescence Detection. *Anal. Sci.*, **20** (1), 119-123 (2004).
- 6) Kizu, R., Otsuki, N., Kishida, Y., Toriba, A., Mizokami, A., Burnstein, K. L., Klinge, C. B., Hayakawa, K., A New Mammalian cell-based luciferase reporter gene assay for androgenic and antiandrogenic activities of environmental pollutants. *Anal. Sci.*, **20** (1), 55-59 (2004).
- 7) Kizu, R., Okamura, K., Toriba, A., Mizokami, A., Burnstein, K. L., Klinge, C. M., Hayakawa, K. Antiandrogenic Activities of Diesel Exhaust Particulate Extracts in PC3/AR Human Prostate Carcinoma Cells. *Toxicological Sci.*, **76**, 299-309 (2003).
- 8) Kohtani, S., Yamamoto, N., Kitajima, K., Kudo, A., Kato, H., Tokumura, K., Hayakawa, K., Nakagaki, R., Photodegradation of 4-*n*-nonylphenol and natural estrogens using heterogeneous visible-light-driven AgNbO₃ and BiVO₄ photocatalyst. *Appl. Catal. B: Environ*, **46** (3), 573-586 (2003).
- 9) Kodama, S., Yamamoto, A., Matsunaga, A., Hayakawa, K., Direct chiral resolution of tartaric acid by ion-pair capillary electrophoresis using an aqueous background electrolyte with (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-diaminocyclohexane as a chiral counter-ion.

- Electrophoresis*, **24**, 2711-2715 (2003).
- 10) Kizu, R., Okamura, K., Ishii, K., Toriba, A., Kakishima, H., Koh, E., Namiki, M., Hayakawa, K., A Role of Aryl Hydrocarbon Receptor in the Antiandrogenic Effects of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in LNCaP Human Prostate Carcinoma Cells. *Arch. Toxicol.*, **77**, 335-343 (2003).
 - 11) Iio, R., Chinaka, S., Tanaka, S., Takayama, N., Hayakawa, K., Simultaneous chiral determination of methamphetamine and its metabolites in urine by capillary electrophoresis-mass spectrometry. *Analyst*, **128**, 646-650 (2003).
 - 12) Toriba, A., Chetianukornkul, T., Kizu, R., Hayakawa, K., Quantification of 2-hydroxyfluorene in human urine by column-switching high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Analyst*, **128**, 605-610 (2003).
 - 13) Toriba, A., Kuramae, Y., Chetianukornkul, T., Kizu, R., Makino, T., Nakazawa, H., Hayakawa, K., Quantification of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) in Human Hair by HPLC with Fluorescence Detection: A Biological Monitoring Method to Evaluate the Exposure to PAHs. *Biomed. Chromatogr.*, **17** (2-3), 126-132 (2003).
 - 14) Tang, N., Toriba, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Improvement of an Automatic HPLC System for Nitropolycyclic Aromatic Hydrocarbons: Removal of an Interfering Peak and Increase in the Number of Analytes. *Anal. Sci.*, **19** (2), 249-253 (2003).
 - 15) Tanaka, S., Iio, R., Chinaka, S., Takayama, N., Hayakawa, K., Analysis of Reaction Products of Morphine and Codeine with Hydrogen Peroxide by High-Performance Liquid Chromatography/Mass Spectrometry. *Anal. Sci.*, **19** (1), 163-165 (2003).
 - 16) Toriba, A., Nakamura, H., Chetianukornkul, T., Kizu, R., Makino, T., Nakazawa, H., Yokoi, T., Hayakawa, K., Determination method of monohydroxybenzo[a]pyrene isomers using column-switching HPLC. *Anal. Biochem.*, **312** (1), 14-22 (2003).
 - 17) Hayakawa, K., Nomura, M., Nakagawa, T., Oguri, S., Toriba, A., Kizu, R., Sakaguchi, T., Tamiya, E., Investigation of Coastlines Polluted with C-Heavy Oil Spilled from the Nakhodka; Hayakawa, K. and Tazaki, K. (ed), Heavy Oil Spilled from Russian Tanker "Nakhodka" in 1997: Towards Eco-Responsibility. Earth Science, Kanazawa University 21st Century COE, (2003), p.59-67.
 - 18) Kizu, R., Ishii, K., Noji, K., Toriba, A., Hayakawa, K., Endocrine Disrupting Activities of C-Heavy Oil, Hayakawa, K. and Tazaki, K. (ed), Heavy Oil Spilled from Russian Tanker "Nakhodka" in 1997: Towards Eco-Responsibility. Earth

- Scence, Kanazawa University 21st Century COE, (2003), p.214-230.
- 19) Murahashi, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Volatile Aromatic Hydrocarbons in Heavy Fuel Oil and the Atmosphere Collected from Seashores Affected by An Oil Spill, Hayakawa, K. and Tazaki, K., (ed), Heavy Oil Spilled from Russian Tanker "Nakhodka" in 1997: Towards Eco-Responsibility. Earth Scence, Kanazawa University 21st Century COE, (2003), p.231-239.
 - 20) Sun, X. M., Sun, G. F., Tamura, K., Tang, N., Dong, L. J., Zhang, X. M.: Monitoring analysis on concentrations of atmospheric particles and PAHs/NPAHs in Shenyang, *Chin. J. Public Health*, **19**, 800-803 (2003).
 - 21) Ito, T., Okamura, H., Ohta, R., Kizu, R., Hayakawa, K., Androgenic/Antiandrogenic Activities in Rats and Culture Cells Exposed to Diesel Exhaust, *JARI Research Journal*, **25** (12), 507-510 (2003).
 - 22) 宮川みどり, 坂井 恒, 塩谷稔哉, 木津良一, 早川和一, テトラクロロエチレン及びその分解物質挙動解析に基づく金沢市地下水の汚染評価. 水環境学会誌, **26** (12), 869-874 (2003).
 - 23) 宮川みどり, 小寺康文, 塩谷稔哉, 木津良一, 早川和一, 金沢市における地下水流動の多変量解析とそれに基づくテトラクロロエチレン及びその分解物質挙動解析. 水環境学会誌, **26** (7), 437-442 (2003).
 - 24) Hayakawa, K., Tang, N., Akutsu, K., Murahashi T., Kakimoto, H., Kizu, R., Toriba, A., Comparison of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Nitropolycyclic Aromatic Hydrocarbons in Airborne Particulates Collected in Downtown and Suburban Kanazawa, Japan. *Atmos. Environ.*, **36** (35), 5535-5541 (2002).
 - 25) Kodama, S., Yamamoto, A., Matsunaga, A., Okamura, K., Kizu, R., Hayakawa, K., Enantioselective analysis of thiobencarb sulfoxide produced by metabolism of tiobencarb by hydroxy- γ -cyclodextrin modified micellar electrokinetic chromatography. *J. Sep. Sci.*, **25**, 1055-1062 (2002).
 - 26) Sasaki, H., Yonekubo, J., Kanai M., Toriba, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Simultaneous Determination of Monohydroxybenzo[a]pyrene Positional Isomers by Reversed Phase Liquid Chromatography Connected Online to Electrospray Ionization Mass Spectrometry, *Biomed. Chromatogr.*, **16** (7), 432-436 (2002).
 - 27) Chetianukornkul, T., Toriba, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Analysis of Urinary 2-Hydroxyfluorene as a New Biological Marker of the Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, *Luminescence*, **17** (4), 282-284 (2002).
 - 28) Yamamoto, A., Kodama, S., Matsunaga, A., Nakazawa, H., Hayakawa, K.,

- Fluorescence-Detected Circular Dichroism by Modulated Beam in the Wavelength Axial Direction, *Enantiomer*, **7**, 222-229 (2002).
- 29) Toriba, A., Kaji, E., Chetianukornkul, T., Kizu, R., Hayakawa, K., Determination of Benzo[a]pyrene Metabolites by Human Cytochrome P450 Using Column-Switching HPLC with Fluorescence Detection, *Luminescence*, **17** (4), 213-214 (2002).
 - 30) Okamura, K., Kizu, R., Toriba, A., Klinge, C. M., Hayakawa, K., Antiestrogenic Activity of Extracts of Diesel Exhaust Particulate Matter in MCF-7 Human Breast Carcinoma Cells, *Polycycl. Aromat. Comp.*, **22** (3-4), 747-759 (2002).
 - 31) Tanaka, S., Iio, R., Chinaka, S., Takayama, N., Hayakawa, K., Analysis of Reaction Products of Cocaine and Hydrogen Peroxide by High-Performance Liquid Chromatography/Mass Spectrometry, *Biomed. Chromatogr.*, **16** (6), 390-394 (2002).
 - 32) Iwanari, M., Nakajima, M., Kizu, R., Hayakawa, K., Yokoi, T., Induction of CYP1A1, CYP1A2, and CYP1B1 mRNAs by nitropolycyclic aromatic hydrocarbons in various human tissue-derived cells: chemical-, cytochrome P450 isoform-, and cell-specific differences, *Arch. Toxicol.*, **76**, 287-298 (2002).
 - 33) Kakimoto, H., Matsumoto, Y., Sakai, S., Kanoh, F., Arashidani, K., Tang, N., Akutsu, K., Nakajima, A., Awata, Y., Toriba, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Comparison of Atmospheric Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Nitropolycyclic aromatic Hydrocarbons in an Industrialized City (Kitakyushu) and Two Commercial Cities (Sapporo and Tokyo), *J. Health Sci.*, **48** (4), 370-375 (2002).
 - 34) Chetianukornkul, T., Toriba, A., Kizu, R., Makino, T., Nakazawa, H., Hayakawa, K., Determination of 1-Hydroxypyrene in Human Urine by HPLC with Fluorescence Detection Using a Deuterated Internal Standard, *J. Chromatogr. A*, **961** (1), 107-112 (2002).
 - 35) Kohtani, S., Makino, S., Kudo, A., Tokumura, K., Ishigaki, Y., Matsunaga, T., Nikaido, O., Hayakawa, K., Nakagaki, R., Photocatalytic Degradation of 4-n-Nonylphenol under Irradiation from Solar Simulator: Comparison between BiVO₄ and TiO₂ Photocatalysts, *Chem. Lett.*, **2002** (7), 660-661.
 - 36) Tang, N., Oguri, M., Watanabe, Y., Tabata, M., Mishukov, V. F., Sergienko, V., Toriba, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Comparison of Atmospheric Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Vladivostok, Toyama and Kanazawa, *Bulletin of the Japan Sea Research Institute of Kanazwa University*, **33**, 77-86 (2002).
 - 37) Kodama, S., Yamamoto, A., Matsunaga, A., Okamura, K., Kizu, R., Hayakawa, K.,

- Enantioseparation of Vinclozolin by γ -Cyclodextrin Modified Micellar Electrokinetic Chromatography. *J. Agric. Food Chem.*, **50**, 1312-1317 (2002).
- 38) Kodama, S., Yamamoto, A., Matsunaga, A., Matsui, K., Nakagomi, K., Hayakawa, K., Changes in Levels of D-and L-Lactic Acids during a Brewing Process of Sake (Japanese Rice Wine). *J. Agric. Food Chem.*, **50**, 767-770 (2002).
- 39) Tang, N., Tabata, M., Mishukov, V. F., Sergienko, V., Toriba, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Comparison of Atmospheric Nitropolycyclic Aromatic Hydrocarbons in Vladivostok, Kanazawa and Toyama. *J. Health Sci.*, **48** (1), 30-37 (2002).

2. 総説

- 1) 鳥羽 陽, 早川和一, 尿中代謝物分析による多環芳香族炭化水素類の曝露評価法の実際と可能性. 資源環境対策, **13** (14), 90-96 (2003).
- 2) Takayama, N., Iio, R., Tanaka, S., Chinaka, S., Review: Analysis of Methamphetamine and Its Metabolites in Hair, *Biomed. Chromatogr.*, **17** (2-3), 74-82 (2003).
- 3) 小林 淳, 木津良一, ヒト体内の金属を測る. 生物試料分析, **25** (2), 69-75 (2002).

3. 著書他

- 1) 早川和一, 話題 煙の有害物質を尿で測定, *Med. Technol.*, **32** (5), (2004), in press.
- 2) 早川和一, 研究室から 大気中の多環芳香族炭化水素/ニトロ多環芳香族炭化水素の追跡, *ファルマシア*, **40** (3), 44-47 (2004).
- 3) 田畑勝弘, 丁子哲治, 早川和一, 岩井正雄, 環境材料を用いる排ガス中ニトロアレーン除去技術, *ECO INDUSTRY*, **8** (11), 32-35 (2003).
- 4) Hayakawa, K. and Tazaki, K. (ed), Heavy Oil Spilled from Russian Tanker "Nakhodka" in 1997: Towards Eco-Responsibility, Earth Science, Kanazawa University 21st Century COE, (2003).
- 5) 早川和一, 21 世紀 COE プログラム「環日本海域の環境計測と長期・短期変動予測—モニタリングネットワークの構築と人為的影響の評価—」, 金沢大学国際交流後援会 NEWS 第 2 号, 4 (2003).
- 6) 早川和一, 特集 2 金沢大学 21 世紀 COE プログラム「環日本海域の環境計測と長期・短期変動予測」, 金沢大学薬友会誌第 50 号, 27-30 (2003).
- 7) 早川和一, 朴木英治 (分担執筆), 水ハンドブック, 丸善, (2003).

- 8) 早川和一, 発癌性ニトロアレーンの超高感度分析法開発と大気内挙動と毒性に関する研究, *SCAS NEWS*, 17 (2003-I), 3-6 (2003).
- 9) 早川和一 (分担執筆), 中村 洋監修, 分析試料の前処理, 丸善, (2003).
- 10) 高山成明, 早川和一 (分担執筆), 薬毒物分析実践ハンドブック, じほう, (2002).
- 11) 酒井茂克, 松本 寛, 早川和一 (分担執筆), 空気粒子状物質中のニトロアレーン(NPAH)の分析法, 生活環境中の汚染物質測定マニュアル, 公害健康被害補償予防協会, (2002).
- 12) 早川和一, 木津良一, 鳥羽 陽 (分担執筆), 今井一洋, 前田昌子共編, 機器分析学, 丸善出版, (2002).

「研究成果による工業所有権の出願・取得状況」

- 1) 特許第 3471069 号, ジニトロアレーン分析装置, 早川和一, 宮崎元一, 株式会社島津製作所, 平成 15 年 9 月 12 日.
- 2) 特許第 3397950 号, 円二色性分析計, 富山県, 早川和一, 宮崎元一, 平成 15 年 2 月 14 日.