

The research on the evaluation method for the endocrine-disrupting effect of benzo[a]pyrene and its metabolites

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: Toriba, Akira メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00034794

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



KAKEN
2002
31

金 沢 大 学

ベンゾ[a]ピレン及びその代謝物の 内分泌攪乱作用の評価法に関する研究

(課題番号：13558066)

平成13年度～平成14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15年3月

研究代表者 鳥羽 陽

金沢大学附属図書館 (金沢大学薬学部助手)



0300-02136-4

【はしがき】

都市域における大気質の悪化が肺がんや喘息等の呼吸器疾患の増加原因として、多環芳香族炭化水素(PAH)が取り上げられている。PAHは、化石燃料などの有機物の不完全燃焼によって生成し、その排出源として自動車、特に粉じん排出量の多いディーゼル車の寄与が大きいことが推定されている。さらにPAHは喫煙によってもその曝露量は増加するなど、ヒトに対する曝露量が極めて高いにもかかわらず、そのリスク評価は十分に行われていない。最近、PAHの中に内分泌攪乱作用を呈するものがあることが報告され、ベンゾ[a]ピレン(BaP)を含む数種類のPAHについて抗エストロゲン作用などの内分泌攪乱作用の一部が明らかにされつつある。この抗エストロゲン作用の分子機構として、PAHによって活性化されたアシル炭化水素受容体の関与が指摘されている。また一方で、BaPは代謝されて水酸化体(ヒドロキシ体)となることが知られ、これらの代謝物はエストロゲンレセプターのアゴニストであるジエチルスチルベストロールやアンタゴニストであるタモキシフェンと類似の基本骨格(母核構造)を有することから、BaP代謝物のエストロゲン系に対する作用が推定されている。

BaPの内分泌攪乱作用に関する数多くの知見が報告されているが、その代謝物をも視野に入れた研究はほとんど行われていないのが現状である。すなわち、BaPを含むPAHの代謝による活性化または不活性化を含めた内分泌攪乱作用評価が要求されていると言える。また、PAH曝露量(環境中のPAH存在量)やPAH代謝物の排泄量などによる内分泌攪乱作用のリスク評価も着手されておらず、PAH曝露量の推定を行うことのできる有用な指標(分析法)の開発が望まれている。

本研究は、平成13年度及び14年度にわたって文部科学省科学研究費補助金(基盤研究(B)(2))の交付を受け、金沢大学薬学部及び金沢大学大学院自然科学研究科において行われたものである。ご協力頂いた関係各位に深く感謝の意を表する。

平成15年3月

鳥羽 陽

【研究組織】

研究代表者 : 鳥 羽 陽 (金沢大学薬学部助手)

研究分担者 : 早 川 和 一 (金沢大学自然科学研究科教授)

研究分担者 : 木 津 良 一 (金沢大学自然科学研究科助教授)

【研究費】

交付決定額

	直接経費	間接経費	合計
平成13年度	6,800 千円	0 千円	6,800 千円
平成14年度	3,000 千円	0 千円	3,000 千円
合計	300 千円	0 千円	9,800 千円

【研究発表】

1. 学会誌等

- 1) 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*, in press.
- 2) Kizu, R., Okamura, K., Ishii, K., Toriba, A., Kakishima, H., Koh, E., Namiki, M., Hayakawa, K., A Role of Aryl Hydrocarbon Receptor in Antiandrogenic Effects of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in LNCaP Human Prostate Carcinoma Cells, *Arch. Toxicol.*, in press.
- 3) 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).
- 4) 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).
- 5) Toriba, A., Nakamura, H., Chetianukornkul, T., Kizu, R., Makino, T., Nakazawa, H., Yokoi, T., Hayakawa, K., Method of Determining Monohydroxybenzo[*a*]pyrene Isomers Using Column-switching High-performance Liquid Chromatography, *Anal. Biochem.*, **312**, 14-22 (2003).
 - 6) 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).
 - 7) Okiyama, N., Santa, T., Toriba, A., Imai, K., Hiramura, H., Tanaka, H., An Automated Fluorescence Protein Sequencer Using 7-Methylthio-4-(2,1,3-benzoxadiazolyl) Isothiocyanate (MTBD-NCS) as an Edman Reagent, *Biomed. Chromatogr.*, **16**, 183-186 (2002).
 - 8) 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 Coupled to Electrospray Ionization Mass Spectrometry, *Biomed. Chromatogr.*, **16** (7), 432-436 (2002).
 - 9) Chetianukornkul, T., Toriba, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Analysis of Urinary 2-Hhydroxyfluorene as a New Biological Marker of the Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, *Luminescence*, **17**(4), 282-284 (2002).
 - 10) 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).
 - 11) 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. *Polycyclic Aromatic Compounds*, **22** (3-4), 747-759 (2002).
 - 12) 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).
 - 13) 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).
- 14) 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).
- 15) 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), 30-36 (2002).
- 16) Okiyama, N., Santa, T., Toriba, A., Imai, K., BF₃-methanol as a Cyclization/cleavage/conversion Reagent for Suppression of Amino Acid Racemization in Edman Sequencing and D/L-configuration Determination Method. *Anal. Chim. Acta*, **429**, 293-300 (2001).
- 17) Iida, T., Santa, T., Toriba, A., Imai, K., Amino Acid Sequence and D/L-configuration Determination Methods for D-amino acid-containing Peptides in Living Organisms. *Biomed. Chromatogr.*, **15**, 319-327 (2001).
- 18) Hirose, T., Morito, K., Kizu, R., Toriba, A., Hayakawa, K., Ogawa, S., Muramatsu, M., Masamune, Y., Estrogenic/Antiestrogenic Activities of Benzo[a]pyrene Monohydroxy Derivatives. *J. Health Sci.*, **47** (6), 552-558 (2001).
- 19) Hayakawa, K., Noji, K., Tang, N., Toriba, A., Kizu, R., A High-Performance Liquid Chromatographic System Equipped with Reducer and Concentrator Columns for Determination of Trace Levels of Nitropolycyclic Aromatic Hydrocarbons in Extracts from Diesel-Engine Exhaust Particulates. *Anal. Chim. Acta*, **445**, 205-212 (2001).
- 20) Kakimoto, H., Yokoe, H., Matsumoto, Y., Sakai, S., Kanoh, F., Murahashi, T., Akutsu, K., Toriba, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Considerations of Atmospheric Behaviors of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, Nitropolycyclic Aromatic Hydrocarbons and Inorganic Pollutants Based on Their Interrelationships. *J. Health Sci.*, **47** (4), 385-393 (2001).

2. 国際学会発表

- 1) Tang, N., Toriba, A., Kizu, R. and Hyakawa, K., Comparison of Atomospheric Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Nitropolycyclic Aromatic Hydrocarbons

- in Cities of East Asia, 9th Asian Symposium on Ecotechnology -Toyama (ASET9), 2002. 12. 5-6, Toyama, Japan.
- 2) Honoki, H., Yasuda, H., Kawakami, T., and Hayakawa, K., A ratio of non sea-salt sulfate ion from domestic origin in wet deposition to sulfur dioxide emitted from Toyama Prefecture in winter, 9th Asian Symposium on Ecotechnology -Toyama (ASET9), 2002. 12. 5-6, Toyama, Japan.
 - 3) Onoda, Y., Hirose, T., Kamiya, M., Toriba, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Estrogenic/Antiestrogenic Activity of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) and their Monohydroxy Derivatives, SCOPE/IUPAC International Symposium on Endocrine Active Substances, 2002. 11. 17-21, Yokohama, Japan.
 - 4) Okamura, K., Kizu, R., Toriba, A., Hayakawa, K., Antiandrogenic Activity of Diesel Exhaust Particulates Emitted from a Commercial Diesel-Engine Truck, SCOPE/IUPAC International Symposium on Endocrine Active Substances, 2002. 11. 17-21, Yokohama, Japan.
 - 5) Kizu, R., Okamura, K., Toriba, A., Klinge, C.M., Burnstein, K.L., Hayakawa, K., Antiandrogenic Activity of Extracts of Diesel Exhaust Particulates. Society of Environmental Toxicology and Chemistry 23rd Annual Meeting. 2002. 11. 16-20, Salt Lake City, Utah, USA.
 - 6) 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, X International Symposium on Luminescence Spectrometry Detection Techniques in Flowing Streams Quality Assurance and Applied Analysis, 2002. 6. 4-7, Granada, Spain.
 - 7) 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, X International Symposium on Luminescence Spectrometry Detection Techniques in Flowing Streams Quality Assurance and Applied Analysis, 2002. 6. 4-7, Granada, Spain.
 - 8) Kizu, R., Toriba, A., Hayakawa, K., Study of environmental Polycyclic Aromatic Hydrocarbons using Novel Biomarkers, 2002 CETRA Symposium on Toxicogenomics and proteomics in Risk Assessment, 2002. 5. 3, Seoul, Korea.
 - 9) Tang, N., Oguri, M., Toriba, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Composition Comparison of Atmospheric Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Nitropolycyclic Aromatic hydrocarbons in Vladivostok and Kanazawa, ASET'2001, 2001. 12. 6-7, Toyama, Japan.
 - 10) Honoki, H., Hayakawa, K., Contribution of Acidic Constituents Originated from

- the Asian Content to their Concentration in Winter Precipitation in Toyama City, ASET'2001, 2001. 12. 6-7, Toyama, Japan.
- 11) Tang, N., Oguri, M., Watanabe, Y., Tabata, M., Mishukov, V. F., Sergineko, V., Toriba, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Comparison of Atmospheric Polycyclic Aromatic Hydro-carbons in Vladivostok, Toyama and Kanazawa, SETAC/AP Symposium 2001, 2001. 11. 1-2, Kanazawa, Japan.
 - 12) Toriba, A., Chetianukornkul, T., Kizu, R., Oka, H., Makino, T., Nakazawa, H., Hayakawa, K., Metabolites of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) as Biomarkers of Exposure to PAHs in Cigarette Smoke, SETAC/AP Symposium 2001, 2001. 11. 1-2, Kanazawa, Japan.
 - 13) Okamura, K., Kizu, R., Yamada, K., Toriba, A., Kato, S., Hayakawa, K., Antiandrogenic Activities of Extracts of Diesel Exhaust Particulates Emitted under Different Engine Loads, SETAC/AP Symposium 2001, 2001. 11. 1-2, Kanazawa, Japan.
 - 14) 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 Deuterated Internal Standard Method, International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, 2001. 9. 11-14, Kyoto, Japan.
 - 15) Kizu, R., Toriba, A., Hayakawa, K., Endocrine Disrupting Activities of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, 18th International Symposium on Polycyclic Aromatic Compounds, 2001. 9. 9-13, Cincinnati, USA.
 - 16) Toriba, A., Kurame, Y., 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, 12th World Clean Air and Environment Congress, 2001. 8. 26-31, Seoul, Korea.
 - 17) Ning, T., Akutsu, K., Murahashi, T., Kakimoto, H., Kizu, R., Toriba, A., Hayakawa, K., Comparison of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Nitropolycyclic Aromatic Hydrocarbons in Airborne Particulates Collected in Downtown and Suburban Kanazawa, Japan, 12th World Clean Air and Environment Congress, 2001. 8. 26-31, Seoul, Korea.
 - 18) Mishukov, V., Hayakawa, K., Tabata, M., Some Results of Joint Investigations of Aerosols Element Concentrations at Region of the Sea of Japan, 5th IOC/WESTPAC International Scientific Symposium "Ocean Science at the Dawn of a New-Millennium", 2001. 8. 25- 9. 1, Seoul, Korea.

3. 国内学会発表

- 1) 岡村和政, 木津良一, 鳥羽 陽, 早川和一, 多環芳香族炭化水素の抗アンドロゲン作用の分子機構に関する研究—AP-1 を介した作用発現機構—, 日本薬学会第 123 年会, 2003. 3. 27-29, 長崎.
- 2) 唐 寧, 野口恵子, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, 化学発光検出 HPLC による大気中強変異原性物質 3-ニトロベンズアントロンの検出, 日本薬学会第 123 回年会, 2003. 3. 27-29, 長崎.
- 3) Chetianukornkul, T., Toriba, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Urinary 1-Hydroxypyrene and 2-Hydroxyfluorene as Biomarkers of the Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and the Contribution of Cigarette Smoking, 日本薬学会第 123 年会, 2003. 3. 27-29, 長崎.
- 4) 山田健司, 木津良一, 鳥羽 陽, 松本 寛, 酒井茂克, 早川和一, 大気粉じん抽出物の内分泌攪乱作用, 日本薬学会第 123 年会, 2003. 3. 27-29, 長崎.
- 5) 白倉義明, 木津良一, 鳥羽 陽, 早川和一, ベンゾ[a]ピレンによる DNA 損傷と細胞周期停止に関する研究, 日本薬学会第 123 年会, 2003. 3. 27-29, 長崎.
- 6) 戸塚佳子, 渡辺伸枝, 大澤誠喜, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, ディーゼル排ガス粉塵曝露によるラット母・胎仔組織および母乳中の多環芳香族炭化水素蓄積傾向, 日本薬学会第 123 年会, 2003. 3. 27-29, 長崎.
- 7) 筒井眞理, 木津良一, 鳥羽 陽, 早川和一, ディーゼル排気粉じん抽出物の分画とそのアンドロゲン様／抗アンドロゲン作用, 日本薬学会第 123 年会, 2003. 3. 27-29, 長崎.
- 8) 神谷真紀子, 小野田優, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, たばこ煙に含まれるエストロゲン様作用物質の追跡, 日本薬学会第 123 年会, 2003. 3. 27-29, 長崎.
- 9) 小野田優, 神谷真紀子, 広瀬敏治, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, 水酸化多環芳香族炭化水素の構造とエストロゲン様／抗エストロゲン作用の関係, 日本薬学会第 123 年会, 2003. 3. 27-29, 長崎.
- 10) 神谷真紀子, 小野田優, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, たばこ煙に含まれるエストロゲン様物質の追跡, 大気環境学会中部支部学術講演会, 2002. 11.30, 石川.
- 11) 筒井眞理, 木津良一, 鳥羽 陽, 早川和一, ディーゼル排気粉じん抽出物の液性に基づく分画とそのアンドロゲン様／抗アンドロゲン作用, 大気環

- 境学会中部支部学術講演会, 2002. 11.30, 石川.
- 12) 早川和一, 小野田優, 神谷真紀子, 広瀬敏治, 鳥羽 陽, 木津良一, 水酸化多環芳香族炭化水素類の構造とエストロゲン様／抗エストロゲン作用についての考察, 第5回日本内分泌攪乱化学物質学会, 2002.11.25-26, 広島.
 - 13) 木津良一, 岡村和政, 鳥羽 陽, 早川和一, ディーゼル車排気粉じんの抗アンドロゲン作用－多環芳香族炭化水素の寄与とその作用機構－, 第5回日本内分泌攪乱化学物質学会, 2002.11.25-26, 広島.
 - 14) 戸塚佳子, 渡辺伸枝, 大澤誠喜, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, ディーゼル排ガス粉塵曝露ラット母及び胎仔の組織中多環芳香族炭化水素濃度, 第5回日本内分泌攪乱化学物質学会, 2002.11.25-26, 広島.
 - 15) 戸塚佳子, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, 多環芳香族炭化水素類曝露評価法の開発－ディーゼル排ガス曝露動物への適用－, 日本薬学会北陸支部第107回例会, 2002.11.24, 福井.
 - 16) 筒井眞理, 木津良一, 鳥羽 陽, 早川和一, ディーゼル排気粉じん抽出物の液性に基づく分画とそのアンドロゲン様作用／抗アンドロゲン作用, 日本薬学会北陸支部第107回例会, 2002.11.24, 福井.
 - 17) 神谷真紀子, 小野田優, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, たばこ煙に含まれるエストロゲン様物質の追跡, 日本薬学会北陸支部第107回例会, 2002.11.24, 福井.
 - 18) 小野田優, 神谷真紀子, 広瀬敏治, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, 水酸化多環芳香族炭化水素類の構造とエストロゲン様／抗エストロゲン作用の関係, フォーラム 2002: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2002.10.24-25, 広島.
 - 19) 白倉義明, 木津良一, 鳥羽 陽, 早川和一, ベンゾ [a] ピレンによるDNA損傷と細胞周期停止に関する研究, フォーラム 2002: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2002.10.24-25, 広島.
 - 20) 鳥羽 陽, Chetianukornkul, T., 戸塚佳子, 木津良一, 早川和一, 多環芳香族炭化水素類の曝露評価法の開発, 日本分析化学会第51年会, 2002. 9. 19-21, 札幌.
 - 21) 唐 寧, 早川和一, 田村憲治, 中国都市大気汚染による健康影響研究 (2) PM の粒径別評価と個人曝露に関する研究概要, 第43回大気環境学会年会, 2002. 9. 11-13, 東京.
 - 22) 柿本 均, 横江 斉, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, 環境大気試料とその周辺で採取された土壌試料中のダイオキシン類組成の比較, 第43回大気環境学会年会, 2002. 9. 11-13, 東京.
 - 23) 唐 寧, 柿本 均, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, 環日本海域都市の大

- 気中多環芳香族炭化水素及びニトロ多環芳香族炭化水素の組成比較, 第 43 回大気環境学会年会, 2002. 9. 11-13, 東京.
- 24) 山田健司, 木津良一, 鳥羽 陽, 松本 寛, 酒井茂克, 早川和一, 大気粉じん抽出物の内分泌攪乱作用, 第 43 回大気環境学会年会, 2002. 9. 11-13, 東京.
- 25) Chetiyakornkul, T., Toriba, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Urinary 2-Hydroxyfluorene and 1-Hydroxyprene as Biomarkers of Exposure to Environmental Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, 第 15 回バイオメディカル分析科学シンポジウム, 2002. 8. 21, 金沢.
- 26) 小野田優, 広瀬敏治, 神谷真紀子, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, 多環芳香族炭化水素類(PAHs)及びそのモノヒドロキシ体のエストロゲン様/抗エストロゲン作用, 日本薬学会北陸支部第 106 回例会, 2002. 6. 15, 石川.
- 27) 神谷真紀子, 岡 裕美, 小野田優, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, たばこ煙に含まれるエストロゲン様/抗エストロゲン作用物質の追跡, 第 11 回環境化学討論会, 2002. 6. 3-5, 神奈川.
- 28) 木津良一, 白倉義明, 鳥羽 陽, 早川和一, Benzo[a]pyrene による DNA 損傷作用と細胞周期停止に関する研究, 第 11 回環境化学討論会, 2002. 6. 3-5, 神奈川.
- 29) 佐々木秀輝, 米久保淳, 金井みち子, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, LC/MS による水酸化 Benzo[a]pyrene の一斉分析, 第 11 回環境化学討論会, 2002. 6. 3-5, 神奈川.
- 30) 唐 寧, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, 自動ニトロアレーン分析計の改良と対象化合物種の拡大, 第 63 回分析化学討論会, 2002. 5. 25-26, 姫路.
- 31) 白倉義明, 木津良一, 関 洋平, 鳥羽 陽, 早川和一, ベンゾ[a]ピレンによる DNA 損傷と細胞周期停止に関する研究, 日本薬学会第 122 年会, 2002. 3. 26-28, 千葉.
- 32) 山田健司, 木津良一, 岡村和政, 竹田千里, 鳥羽 陽, 早川和一, 松本 寛, 酒井茂克, 芥川智子, 大気粉じん抽出物の抗アンドロゲン作用, 日本薬学会第 122 年会, 2002. 3. 26-28, 千葉.
- 33) 関 洋平, 木津良一, 白倉義明, 鳥羽 陽, 早川和一, ニトロ多環芳香族炭化水素の遺伝子損傷作用, 日本薬学会第 122 年会, 2002. 3. 26-28, 千葉.
- 34) 唐 寧, 小操征司, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, ウラジオストクと金沢の大気中多環芳香族炭化水素及びニトロ多環芳香族炭化水素組成の比較, 日本薬学会第 122 年会, 2002. 3. 26-28, 千葉.
- 35) 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, ヒト毛髪中多環芳香族炭化水素類の分類,

- 日本薬学会第 122 年会, 2002. 3. 26-28, 千葉.
- 36) 岡村和政, 広瀬敏治, 正宗行人, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, Benzo[a]pyrene による抗アンドロゲン作用の分子機構に関する研究, 日本薬学会第 122 年会, 2002. 3. 26-28, 千葉.
- 37) 木津良一, 岡村和政, 鳥羽 陽, 早川和一, ディーゼル車排気粉じんの抗アンドロゲン作用, 日本薬学会第 122 年会, 2002. 3. 26-28, 千葉.
- 38) Chetiyakornkul, T., Toriba, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Determination of Urinary 2-Hydroxyfluorene as a New Biomarker to Evaluate the Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs), 日本薬学会第 122 年会, 2002. 3. 26-28, 千葉.
- 39) Chetiyakornkul, T., Toriba, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Biological Monitoring of Human Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons by the Determination of Urinary 1-Hydroxypyrene, 日本分析化学会第 50 年会, 2001. 11. 23-35, 熊本.
- 40) 小野田 優, 佐藤誠太郎, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, 玉川久榮, 宮崎和夫, タバコ煙粒子状物質に対する金属化合物及び鉍物の光触媒分解効果の検討, 日本薬学会北陸支部第 105 回例会, 2001. 11. 11, 金沢.
- 41) 白倉義明, 木津良一, 関 洋平, 鳥羽 陽, 早川和一, ベンゾ[a]ピレンによる DNA 損傷と細胞周期停止に関する研究, 日本薬学会北陸支部第 105 回例会, 2001. 11. 11, 金沢.
- 42) 唐 寧, 小操征司, 渡辺有梨, 田畑勝弘, Mishukov, V. F., Sergineko, V., 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, ウラジオストク, 富山及び金沢における大気中多環芳香族炭化水素の比較, フォーラム 2001 : 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2001. 10. 30-31, 金沢.
- 43) Chetiyakornkul, T., Toriba, A., Kizu, R., Oka, H., Makino, T., Nakazawa, H., Hayakawa, K., Metabolites of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) as Biomarkers of Exposure to PAHs in Cigarette Smoke, フォーラム 2001 : 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2001. 10. 30-31, 金沢.
- 44) 関 洋平, 木津良一, 白倉義明, 大川朋之, 鳥羽 陽, 早川和一, ヒト培養細胞におけるニトロ多環芳香族炭化水素の遺伝子損傷作用, フォーラム 2001 : 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2001. 10. 30-31, 金沢.
- 45) 白倉義明, 木津良一, 関 洋平, 鳥羽 陽, 早川和一, ベンゾ[a]ピレンによる DNA 損傷と細胞周期停止に関する研究, フォーラム 2001 : 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2001. 10. 30-31, 金沢.
- 46) 柿本 均, 岡 秀雄, 原田由美子, 牛島 茂, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, 環境大気試料とその周辺で採取された土壌試料中のダイオキシン類

- 組成の比較, フォーラム 2001: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2001. 10. 30-31, 金沢.
- 47) 山田健司, 木津良一, 岡村和政, 竹田千里, 鳥羽 陽, 早川和一, 松本 寛, 大気粉じん抽出物の抗アンドロゲン作用, フォーラム 2001: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2001. 10. 30-31, 金沢.
- 48) 唐 寧, Mishukov, V. F., Sergineko, V., 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, ウラジオストクと金沢の大気中多環芳香族炭化水素及びニトロ多環芳香族炭化水素の比較, 第 42 回大気環境学会, 2001. 10. 6-7, 北九州.
- 49) 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 Deuterated Internal Standard Method, 第 12 回クロマトグラフィー科学会議, 2001. 9. 10-11, 京都.
- 50) 小野田 優, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, タバコ煙由来粒子状物質に対する金属化合物及び鉍物の光触媒分解除去効果の検討, 分析化学中部夏期セミナー, 2001. 8. 21-22, 岐阜.
- 51) 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, 多環芳香族炭化水素類の人体曝露評価法の開発, 第 14 回バイオメディカル分析科学シンポジウム, 2001. 7. 11-13, 松島.
- 52) 山田健司, 木津良一, 岡村和政, 鳥羽 陽, 早川和一, 加藤 聡, ディーゼル排気粉じん抽出物の抗エストロゲン作用ーエンジン負荷との関連ー, 日本薬学会北陸支部第 104 回例会, 2001. 6. 16, 金沢.
- 53) Chetianukornkul, T., Toriba, A., Kizu, R., Hayakawa, K., Determination of 1-Hydroxypyrene in Human Urine Using Deuterated Internal Standard by HPLC with Fluorescence Detection, 日本薬学会北陸支部第 104 回例会, 2001. 6. 16, 金沢.
- 54) 唐 寧, 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, 超高感度化学発光検出/HPLC 法を用いた金沢、ウラジオストクの大気中ニトロアレーンの分析, 第 62 回分析化学討論会, 2001. 6. 1-2, 松本.
- 55) Hayakawa, K., Kizu, R., Ando, K., Murahashi, T., Azuma, M., Yamamoto, S., Hasegawa, S., Nakahama, K., Yamashita, K., Matsumoto, K., Goto, S., Aromatic Hydrocarbon Concentrations and Toxicities of Oil Spilled from the Nakhodka and Contaminated Environmental Samples, 第 10 回環境化学学会, 2001. 5. 23-25, 松山.
- 56) 岡村和政, 木津良一, 山田健司, 鳥羽 陽, 加藤 聡, 早川和一, ディーゼル粉じん抽出物の抗アンドロゲン作用, 第 10 回環境化学討論会, 2001. 5. 23-25, 松山.

4. 出版物

- 1) 鳥羽 陽, 木津良一, 早川和一, 5.7. 多環芳香族炭化水素(PAH)およびその代謝物の分析法, 内分泌かく乱物質研究の最前線, 季刊 化学総説 No.50, 133-139, 2001, 日本化学会編.
- 2) 木津良一, 鳥羽 陽, 早川和一, 6.4. 多環芳香族炭化水素(PAH)の環境残留とヒトへの曝露, 内分泌かく乱物質研究の最前線, 季刊 化学総説 No.50, 187-192, 2001, 日本化学会編.

【研究成果】

ベンゾ[a]ピレンをはじめとする多環芳香族炭化水素類(PAH)の内分泌攪乱作用は, 抗エストロゲン作用などの一部の作用のみが報告されるにとどまっていることから, PAH 及び類縁化合物の内分泌攪乱作用を評価した。BaP を含むいくつかの PAH に抗エストロゲンあるいは抗アンドロゲン作用が観察され, その作用はアシル炭化水素受容体を介して発現することが推定された。また, BaP の代謝物として知られる BaP モノヒドロキシ体がエストロゲン様/抗エストロゲン活性を示し, その活性は水酸基の位置によって著しく異なることを明らかにした。このことは, BaP が生体内で代謝されることで新たな内分泌攪乱作用を獲得することを示唆しており, BaP による内分泌攪乱作用発現の機序の一つと考えられる。

次に, BaP をはじめとする PAH の内分泌攪乱作用のヒトに対するリスク評価を行うにあたり, PAH 曝露量を評価するための2つの手法を検討した。まず地域別の大気粉じん中PAH濃度を測定し, 呼吸を介したPAH曝露の推定を試みた。その結果, PAH 曝露量は都市域で高く, さらに地域のエネルギー事情を強く反映することが分かった。しかしながら, 個人の PAH 曝露量は PAH の摂取源の一つである喫煙などの生活習慣によっても異なってくることから, 尿中代謝物量を指標とする PAH 曝露量の推定を試みた。その結果, 内分泌攪乱作用を有する PAH 代謝物が生体内で生成することを確認するとともに, 尿中代謝物量が個人の PAH 曝露量を反映した優れた指標となることが明らかとなった。

これら研究の成果について, 以下の項目順に述べる。

1. ベンゾ[a]ピレンを含む PAH 及びその水酸化体の内分泌攪乱作用
2. 大気環境中 PAH レベルの地域別評価による曝露量の推定
3. 尿中 PAH 代謝物の分析法開発と PAH 曝露指標としての有用性評価