

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 4月16日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21390034

 研究課題名（和文） 多環芳香族炭化水素類が環境・生体で新たに獲得する毒性に関する  
戦略研究

 研究課題名（英文） Strategic Study on Environmentally and/or Biologically Expressing  
Toxicity of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons

研究代表者

早川 和一（HAYAKAWA KAZUICHI）

金沢大学・薬学系・教授

研究者番号：40115267

研究成果の概要（和文）：水試料中の PAH, NPAH 類を対象に HPLC/蛍光検出法, HPLC/化学発光検出法を用いた超高感度分析法を開発し, 前者を用いて日本海及び周辺海域の PAH 汚染の現状を明らかにした。また, PAH 水酸化体と PAH キノン体の酵母 two-hybrid 法を用いた内分泌かく乱作用とキンギョ鱗培養システムに及ぼす影響に関連があり, 作用を示す化合物との間に構造活性相関があることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Analytical methods for PAHs and NPAHs in water were developed by the HPLC/fluorescence detection and HPLC/chemiluminescence detection, respectively. The contamination of PAHs in the Japan Sea and surrounding areas was clarified by using the former method. Endocrine disrupting activities of hydroxy PAHs and quinoid PAHs were evaluated by using the east two-hybrid assay and goldfish-scale incubator assay. The active compounds by the assay systems showed a structure-activity relationship.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	6,700,000	2,010,000	8,710,000
2010年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2011年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2012年度	2,000,000	600,000	2,600,000
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：有害環境化学物質

科研費の分科・細目：薬学・環境系薬学

キーワード：多環芳香族炭化水素類, 酵母 two-hybrid 法, 再生ウロコ, エストロゲン様活性, 抗エストロゲン様活性, in vitro の実験, 海水中の濃度

## 1. 研究開始当初の背景

世界の石油需要に伴って, その海上・陸上輸送量が増している。こうした中, 1989年のアラスカ沖エクソン・バルディース号の原油流出事故や1997年の日本海ナホトカ号C重油流出事故等が発生し, タンカーやパイプライン事故による大規模汚染の危険性が高まっている。原油は種々の炭化水素

を含有し, その中の発癌性や変異原性を有する多環芳香族炭化水素 (PAH) 等の有害化学物質が海や陸に生息する動物に影響を及ぼすことが懸念されている。上述のタンカー事故後, 汚染海域の動物について調査研究が行われた。しかし, 魚介類が発癌したとの報告はなく, 汚染海水で孵化したヒラメ稚魚の脊柱彎曲や孵化個体数の減少が

観察されているが、その理由は依然説明されていない [Water Res., 40, 981 (2006)]。

また、PAH 類は化石燃料の燃焼時に発生し、空気中の窒素と反応すると変異原性がより強いニトロ多環芳香族炭化水素 (NPAH) になる。これ等 PAH, NPAH は粉じん (PM) と相俟って、世界中で深刻な都市大気汚染を招いている。最近の統計では、日本の死因の第一位は癌で、部位別には肺癌がトップとなり、都市大気汚染は増加する肺癌の一因と考えられている。一方中国では、冬季に大量の石炭を暖房に使用するために、大気中 PAH 濃度が日本の数 20~300 倍以上に達し [Atmos. Environ., 39, 5817 (2005); Environ. Forensic Sci., 8, 165 (2007) 他], 若年層に喘息患者の割合が高いことが疑われているが、明確な疫学調査結果は報告されていない。また、欧米の都市大気中 PM 濃度が上がると、心筋梗塞等による死亡率が上昇する疫学調査結果が報告され、これを根拠に米国で PM2.5 が大気環境基準に導入された。しかし、これ等疾患の原因物質と発現機序は解明されたわけではない。

PAH, NPAH は動物体内や水・土壌中微生物で酸化的に代謝されると、水酸化体 (PAHOH, NPAHOH) やキノン体 (PAHQ, NPAHQ), ケトン体 (PAHK, NPAHK) に変換される。さらに NPAH は微生物で還元的に代謝されると、アミノ体やアセチルアミノ体に成る。これまで、これ等の反応は PAH, NPAH の発癌性や変異原性を軽減させると考えられ、新たな毒性発現の可能性には殆ど注意が払われなかった。研究代表者等は、これ等化合物が獲得する発癌性、変異原性以外の新たな毒性を検索した結果、内分泌かく乱作用を見出した。即ち、1) いくつかの PAHOH はエストロゲン受容体に結合する、2) いくつかの PAHOH はエストロゲン様作用あるいは抗エストロゲン作用を示す [J. Health Sci., 47, 552 (2001) 他], 3) PAHOH の上記作用には構造活性相関がある [Ref. 2, 8, 37]。以上より、研究代表者等は、PAH 類がエストロゲン様作用あるいは抗エストロゲン作用を獲得する機序として、P450 存在下で水酸化体 (PAHOH) に代謝されて、エストロゲン受容体に結合する構造になることを提案した。また、4) いくつかの PAHOH は抗アンドロゲン作用を示す (Hayakawa, K., Kizu R., Arch. Toxicol., 77, 335-343 (2003) 他), 5) NPAH は抗アンドロゲン作用を示す (日本薬学会第 123 年会 (2003)), その作用は還元的代謝で増強する (日本薬学会第 124, 155 年会 (2004, 2005))。

## 2. 研究の目的

上述した背景から、本研究では特に海洋

中の PAH 類の汚染実態を明らかにするとともに、その誘導体の新規活性について次の研究を行った。

- (1) 水環境試料 (海水, 河川水) 中の PAH, NPAH 類の超高感度分析法及び PAH キノン体 (PAHQ) の分析法の開発とそれを用いた環境試料 (日本海水及び河川水等) を分析し、汚染の現状を解析。
- (2) PAHOH, PAHQ の内分泌かく乱作用を評価し、構造活性相関を解析。
- (3) 以上を総合して、内分泌かく乱作用を指標にして、環境媒体中 PAH 類がヒト及び動物の健康に及ぼすリスクを推定。

## 3. 研究の方法

### (1) 試験化合物

PAH (2~6 環米国 PA 指定 16 化合物), NPAH (16PAH のモノ, ジニトロ誘導体等約 25 化合物), PAHOH (上記 PAH のモノ, ジヒドロキシ誘導体等 75 化合物及び NPAH のモノヒドロキシ誘導体), PAHQ (2~6 環 PAH の *o*-, *p*-体約 25 化合物), PAH ケトン体 (2~6 環 PAH のケトン体約 10 化合物), その他。

### (2) PAH, 水酸化体 (PAHOH) の測定方法

① PAH は HPLC/蛍光検出法, PAHOH 及びグルクロン酸抱合体は HPLC/蛍光検出法。

### (3) PAH 類の内分泌かく乱作用の評価

- ① 酵母 two-hybrid 法を用いてエストロゲン様/抗エストロゲン作用の相対活性強度測定。
- ② キンギョ鱗培養システム (*in vitro*) で骨芽細胞及び破骨細胞に対する影響を測定。

### (4) PAH 類の活性酸素産生作用の評価方法

① A549 細胞に対する被検物質の毒性の強さを MTT assay, 産生した ROS 量を 2,7-dichlorofluorescein を用いて, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 量を xlenol orange (XO) 法で定量。

### (5) 構造活性相関の解析

- ① 分子モデリングソフト CAChe を用いたコンピューターシミュレーション解析により、半経験的分子軌道法である PM3 法を用いて、被検化合物の構造最適化及び物理化学的特性 (環数, 長軸長/短軸長比, 水酸基等の官能基と最遠水素との間の距離, 部分電荷, 第 1 イオン化エネルギー, 双極子モーメント, log P) の計算を行い、得られた結果と活性との関係を考察した。
- ② 計算化学統合プラットフォーム SCIGRESS を

用いて分子力場計算 (MM3) を行い、次いで半経験的分子軌道計算 (PM3) により構造最適化後 14 種のパラメータ (双極子モーメント, 電子親和性, 生成熱, イオン化ポテンシャル,  $\log P$ , polarizability, 部分電荷, L/B 値など) の計算を行い, 相対エストロゲン様活性 ( $REP_E$ ), 相対抗エストロゲン活性 ( $REP_{AE}$ ), 相対結合活性 (RBA), 活性酸素種 (ROS) 産生作用, consumption of SH group) との相関を検討した。

- ③ 分子構造や物理化学的特性, 活性値などのデータを可視化・解析するソフトウェア CIMPL を用いてフラグメント QSAR 解析 (QFAR) と SAL 解析を行い, 活性発現において重要な役割を果たしているフラグメント構造の抽出を行った。

#### 4. 研究成果

(1) 水環境試料 (海水, 河川水) 中の PAH, NPAH 類の超高感度分析法の開発:

- ① 海水中 PAH の高感度分析を行うため, オンライン濃縮と蛍光検出器から成る HPLC システムが開発された。従来の HPLC システムに, オクタデシルポリビニルアルコール系重合体を充填したオンライン濃縮カラム, ポンプとカラムスイッチングバルブが導入され, PAH の測定は蛍光検出器により行われる。操作は次のようになる。ろ過した 1 から 100 mL の海水サンプルを 1 mL/min の流量で濃縮カラムへ導入し, 吸着した混雑物質を除くため 15 mL の蒸留水を流しカラムをで洗浄する。次にバルブをスイッチすることによってトラップされた PAH が濃縮カラムから分離カラムへ流れ, 別々に溶出される。分離カラムではアセトリルとミリーQ水を移動相として流し, 流量は 1 mL/min で保つ。分離した各 PAH は蛍光検出器により検出される。
- ② 100 mL の海水をサンプルとしたとき, 提案した方法は良好な直線性を示し, 測定した 15 種 PAH (Nap, Ace, Fle, Phe, Ant, Flu, Pyr, BaA, Chr, BbF, BkF, BaP, DBA, BgPe, IDP) の相関係数( $r$ ) は 0.951 から 0.998 だった。検出限界( $S/N=3$ ) は 0.002 (Ant) から 0.50 ng/L (IDP) を示した。これらの検出限界値は, GC-MS/MS-固相微量抽出法と HPLC-蛍光検出-ナノ抽出法より得られた検出限界値より小さく, 10 から 100 倍高い感度を示した。PAH の回収率は 74% (IDP) から 110% (Ant) と良好で, 相対標準偏差 (Relative Standard Deviation) は 1.5-9.4% だった。この新しい方法によって日本海水の PAH 濃度を測定できる事を確認し, 1997 年にナホトカタンカーから流出した C 重油で汚染された能登半島

海岸の現在の海水中 BaP 濃度を測定することができた。

- (2) PAHOH, PAHQ の内分泌かく乱作用 (キングョウロコ培養システムを中心に): OHPAH と PAHQ を対象に, 本研究において開発した再生鱗を用いるシステムを用いて, 骨芽細胞と破骨細胞に対する作用を解析した。その結果, 多くの OHPAH が, ウロコの骨芽細胞及び破骨細胞の活性を変化させ, エストロゲン様/抗エストロゲン活性が確認された。その中でも 4-Hydroxybenz[a]anthracene (4-OHBaA) のエストロゲン様作用が強く, 酵母 two-hybrid 法との相関がみられた。再生ウロコを  $10^{-6}$  mol/L の濃度のエストロゲン ( $E_2$ ) で処理すると骨芽細胞活性は 6 時間後に上昇し, 破骨細胞は  $10^{-8} \sim 10^{-10}$  mol/L の低濃度で活性が上昇した。4-OHBaA においても, 6 時間で骨芽細胞, 破骨細胞ともに活性が上昇し, 破骨細胞で  $10^{-10}$  mol/L の濃度まで変化を感知することができた。BaA は, ウロコの細胞には毒性を示さなかった。以上のことから, 4-OHBaA のエストロゲン様作用はエストロゲン受容体を介した内分泌かく乱作用の可能性が高い。

(3) 構造活性相関の解析:

- ① 強いエストロゲン様または抗エストロゲン活性を示す OHPAH モノヒドロキシ体の O-H distance は 8 ~ 12 Å であった。この範囲は  $E_2$  及び DES の O-O distance (10.965 Å 及び 12.034 Å) と類似しており, これが活性を強く発現する原因の一つであることが考えられた。一方, いくつかの PAHQ にも比較的強い抗エストロゲン活性が認められたことは, その活性発現には必ずしもフェノール性水酸基は必須ではないことを示唆している。そこで, PAHQ についても L/B 比と O-H distance を求めて考察した。尚, PAHQ の 2 つあるカルボニル基のうち, 酸素原子と水素原子の距離が最も離れた O-H distance を用いた。比較的強い抗エストロゲン活性を示した 3 種の PAHQ は L/B 比が 1.32 ~ 1.80, O-H distance が 10.290 ~ 11.519 Å の狭い範囲に存在した。この O-H distance の範囲は  $E_2$  の値 (11.185 / 11.695 Å) に近似しており, これが活性を発現する要因の一つであることが考えられた。

エストロゲン様活性または抗エストロゲン活性を示す PAHQ の第 1 イオン化エネルギーはそれぞれ 8.526 ~ 9.029, 8.526 ~ 9.201 eV の比較的狭い範囲に存在し,  $E_2$  の値 (8.876 eV) もこの範囲内であった。このことから PAHQ では第 1 イオン化エネルギーが各活性の強さに影響を及ぼす

可能性が示唆された。エストロゲン様活性を示した PAHQ の双極子モーメントは 4.909~5.556 debye の狭い範囲であったが、E<sub>2</sub> の値 (1.44 debye) は範囲外であり、活性発現の要因は得られなかった。各化合物の log P 値と活性の強さとの関係性を評価した。エストロゲン様活性を示した PAHQ の log P 値は 3.462~3.782 の狭い範囲に存在し、抗エストロゲン活性を示した PAHQ の log P 値は 2.459~3.782 の比較的狭い範囲に存在した。E<sub>2</sub> の値 (4.008) に近づくほど活性が強くなり、活性を示す割合が多くなること示唆された。以上のことから、エストロゲン受容体に作用する化学物質の物理化学的特性に基づく一次スクリーニングの要件として、①PAH の官能基 (OHPAH 若しくは PAHQ)、②環数、③L/B 比、④O-H distance の選択の可能性が示された。

- ② 14 種のパラメータについて活性 (REP<sub>E</sub>, REP<sub>AE</sub>, RBA, ROS, consumption of SH group) との相関を見たところ、4 つのパラメータ (生成熱、イオン化ポテンシャル、log P、分極率) に明確な相関が認められた。生成熱では 40~60 kcal/mol に、イオン化ポテンシャルでは -8.5~-9.0 eV に、log P では 3.5~4.0 に、分極率では 25~35 Å に強い活性が認められた。これにより上記 4 つのパラメータによる 1 次スクリーニングの可能性が示唆された。
- ③ 分子構造の類似度に基づいてクラスタリングを行うと 3 つのグループ (第一クラスター~第三クラスター) に分かれた。第一クラスターに活性を持つものが集まる傾向が認められた。これらのうち、活性値が示されているものについてフラグメント QSAR (QFAR) を実行した。実測値 (actual) と予測値 (calculated) の相関 (R<sup>2</sup> = 0.990) は極めて良かった。さらに第一クラスターに属する分子のうち、活性値を持つもの 37 種について SAL 解析を行ったところ、RBA 活性においては、末端が p-キノン構造となっているものに高い活性が認められた、REP<sub>AE</sub> では真ん中よりの環に o-キノン構造を持つものにも活性が認められた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

- ① Chizhova, T., Hayakawa, K., Tischenko, P., Nakase, H., Koudryashova, Yu.: Distribution of PAHs in the northwestern part of the Japan Sea. 査読有, *Deep-Sea Research II*, **86-87**, 2013, 19-24

DOI: 10.1016/j.dsr2.2012.07.042

- ② Bekki, K., Takigami, H., Suzuki, G., Toriba, A., Tang, N., Kameda, T., Hayakawa, K.: Gene expression changes of phase I and II metabolizing enzymes induced by PAH derivatives. 査読有, *Polycycl. Aromat. Comp.*, **32(2)**, 2012, 141-153  
DOI: 10.1080/10406638.2011.640733
- ③ Bekki, K., Toriba, A., Tang, N., Kameda, T., Takigami, H., Suzuki, G., Hayakawa, K.: How do transport and metabolism affect on the biological effects of polycyclic aromatic hydrocarbons?. 査読有, *Yakugaku Zasshi*, **132** (3), 2012, 325-329  
DOI: 10.1248/yakushi.132.325
- ④ Omori, K., Wada, S., Maruyama, Y., Hattori, A., Kitamura, K., Sato, Y., Nara, M., Funahashi, H., Yachiguchi, K., Hayakawa, K., Endo, M., Kusakari, R., Yano, S., Srivastav, A.K., Kusui, T., Ejiri, S., Chen, W., Tabuchi, Y., Furusawa, Y., Kondo, T., Sasayama, Y., Nishiuchi, T., Nakano, M., Sakamoto, T. and Suzuki, N.: Prostaglandin E2 increases both osteoblastic and osteoclastic activities in the scales of goldfish and participates in the calcium metabolism in goldfish. 査読有, *Zool. Sci.*, **29**, 2012, 499-504  
DOI: 10.2108/zsj.29.499
- ⑤ Suzuki, N., Danks, J.A., Maruyama, Y., Ikegame, M., Sasayama, Y., Hattori, A., Nakamura, M., Tabata, M.J., Yamamoto, T., Furuya, R., Saijoh, K., Mishima, H., Srivastav, A.K., Furusawa, Y., Kondo, T., Tabuchi, Y., Takasaki, I., Chowdhury, V.S., Hayakawa, K. and Martin T.J.: Parathyroid hormone 1 (1-34) acts on the scales and involves calcium metabolism in goldfish. 査読有, *Bone*, **48**, 2012, 1186-1193  
DOI: 10.1016/j.bone.2011.02.004
- ⑥ 北村敬一郎, 中野 淳, 川部季美, 早川 和一, 根本 鉄, 大嶋雄治, 島崎洋平, 遠藤雅人, 服部淳彦, 鈴木信雄: 自動面積測定法によるキンギョのウロコを骨のモデルとしたアッセイ法の改良. 査読有, *日本海城研究*, **42**, 2011, 27-34
- ⑦ 早川和一, 鳥羽 陽, 亀田貴之, 鈴木信雄: 多環芳香族炭化水素から見た海洋油汚染. 査読有, *安全工学*, **50** (2), 2011, 85-92  
<http://iss.ndl.go.jp/books/R000000004-I11038744-00>
- ⑧ 戸次加奈江, 滝上英孝, 鈴木 剛, 唐 寧, 鳥羽 陽, 亀田貴之, 早川和一: 中国・北京及び日本・金沢の大気を示す AhR 活性化作用への PAH 類及びダイオキシン類の寄与. 査読有, *環境化学*, **21** (1),

- 27-33 (2011).
- ⑨ Motoyama, Y., Bekki, K., Chung, S.-W., Tang, N., Kameda, T., Toriba, A., Taguchi, K., Hayakawa, K.: Oxidative stress more strongly induced by *ortho*- than *para*-quinoid polycyclic aromatic hydrocarbons in A549 cells. 査読有, *J. Health Sci.*, **55**(5), 2009, 845-850  
DOI: 10.1248/jhs.55.845
- ⑩ Bekki, K., Takigami, H., Suzuki, G., Tang, N., Hayakawa, K.: Evaluation of toxic activities of polycyclic aromatic hydrocarbon derivatives using *in vitro* bioassays. 査読有, *J. Health Sci.*, **55**(4), 2009, 601-610  
DOI: 10.1248/jhs.55.601
- ⑪ Suzuki, N., Hayakawa, K., Kameda, T., Toriba, A., Tang, N., J. Tabata, M., Takada, K., Wada, S., Omori, K., K. Srivastav, A., Mishima, H., Hattori, A.: Monohydroxylated polycyclic aromatic hydrocarbons inhibit both osteoclastic and osteoblastic activities in teleost scales. 査読有, *Life Sci.*, **84**(13-14), 2009, 482-488  
DOI: 10.1016/j.lfs.2009.01.008
- [学会発表] (計 13 件)
- ① 鈴木信雄, 川部季美, 中野淳, 赤塚涼佑, 北村敬一郎, 服部淳彦, 田淵圭章, 高崎一朗, 近藤隆, 鳥羽陽, 早川和一: 魚類の骨代謝に対する多環芳香族炭化水素類の影響評価: 再生ウロコを用いた解析, 平成 24 年度日本動物学会中部支部例会, 2012 年 11 月 17-18 日, 信州大学 (長野県)
- ② 吉田翔太, Yvonne Chondo, 唐寧, 洪天祥, 鳥羽陽, 亀田貴之, 早川和一: 日本海域における多環芳香族炭化水素類の動態. フォーラム 2012: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2012 年 10 月 25-26 日, 名古屋観光ホテル (愛知)
- ③ 鈴木信雄: 油流出事故が海洋動物に及ぼす影響, 東アジアの大気・海洋汚染と健康影響に関するワークショップ, 2012 年 10 月 13 日, 金沢大学 (石川県)
- ④ 鈴木信雄, 松本典子, 川部季美, 中野淳, 鳥羽陽, 早川和一, 北村敬一郎, 田淵圭章, 高崎一朗, 古澤之裕, 近藤隆, 服部淳彦: 魚類の骨代謝に及ぼす多環芳香族炭化水素類の作用. 第 45 回日本水環境学会, 2012 年 3 月 14-16 日, 東洋大学 (東京)
- ⑤ 川部季美, Nassar, H. F., 大嶋雄治, 鈴木信雄, 笹山雄一, 服部淳彦, 中野淳, 鳥羽陽, 亀田貴之, 早川和一, 多環芳香族炭化水素類のメダカの胚発生に及ぼす影響, フォーラム 2011: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2011 年 10 月 27-28 日, 金沢エクセルホテル東急 (石川)
- ⑥ Kawabe, K., Suzuki, N., Hayakawa, K.: *in vivo* study of the effect of polycyclic aromatic hydrocarbons on the regenerating scales in goldfish. May 12-14, 2011, The 52nd Meeting of Korean Society for Atmospheric Environment, Incheon National University; Korea)
- ⑦ 川部季美, 中野淳, 北村敬一郎, 鈴木信雄, 鳥羽陽, 早川和一: 多環芳香族炭化水素類がキンギョの再生鱗ウロコに及ぼす影響の *in vivo* 解析, 日本薬学会第 131 年会, 2011 年 3 月 28-31 日, 静岡コンベンションアーツセンター, ツインメッセ静岡, 静岡県立大学 (静岡)
- ⑧ 鈴木信雄, 中野淳, 北村敬一郎, 田淵圭章, 高崎一朗, 古澤之裕, 近藤隆, 服部淳彦, 笹山雄一, 鳥羽陽, 早川和一: 重油に含まれる多環芳香族炭化水素類の魚の骨代謝に対する作用. 平成 22 年度日本動物学会中部支部大会, 2010 年 7 月 24-25 日, 岐阜大学 (岐阜)
- ⑨ Hayakawa, K., Suzuki, N., Kitamura, K., Bekki, K., Nakano, J., Toshita, M., Toriba, A., Kameda, T., Tang, N.: Toxi effect of polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites on fish bone metabolism. *Water Pollution* 2010, June 9-11, 2010, Intercontinental Hotel; Romania.
- ⑩ 中野淳, 鈴木信雄, 鳥羽陽, 早川和一: 多環芳香族炭化水素類を魚に投与後の血中 Ca 濃度, 胆汁組成と骨芽・破骨細胞活性の変化. 第 130 回日本薬学会年大会, 2010 年 3 月 30 日, 岡山コンベンションセンター (岡山)
- ⑪ 鈴木信雄, 早川和一: 水酸化多環芳香族炭化水素は魚の骨芽細胞及び破骨細胞の活性を抑制し, 魚の骨代謝を攪乱する, 第 44 回日本水環境学会, 2010 年 3 月 15-17 日, 福岡大学 (福岡)
- ⑫ Nakase, H., Kinoshita, C., Taniguchi, N., Kawanishi, T., Hayakawa, K., Analysis of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and their behavior in Japan Sea. 16th Asian Symposium on Ecotechnology (ASET16), Oct. 21-23, 2009, Neusoft Institute of Information, China.
- ⑬ 鈴木信雄, 早川和一, 服部淳彦: ウロコのアッセイ系を用いた水酸化多環芳香族炭化水素類の魚類の骨代謝に及ぼす影響評価. 第 80 回日本動物学会, 2009 年 9 月 19 日, 静岡コンベンションアーツセンター グランシップ (静岡)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

早川 和一 (HAYAKAWA KAZUICHI)  
金沢大学・薬学系・教授  
研究者番号：40115267

(2) 研究分担者

鈴木 信雄 (SUZUKI NOBUO)  
金沢大学・環日本海域環境研究センター・  
准教授  
研究者番号：60242476

(3) 連携研究者

細井 信造 (HOSOI SHINZO)  
京都薬科大学・薬学教育研究センター・  
准教授  
研究者番号：60209236