

Cholebineによる2,3,4,7,8- Pentachlorodibenzofuran排泄促進

石田, 卓巳
九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野

坂井, 雄一
九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野

石井, 祐次
九州大学大学院薬学研究院分子衛生薬学専攻分野

古江, 増隆
九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 | 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

他

<https://doi.org/10.15017/14916>

出版情報：福岡醫學雑誌. 100 (5), pp.210-216, 2009-05-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



Cholebine による 2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofuran 排泄促進

¹⁾九州大学大学院薬学研究院 分子衛生薬学専攻分野

²⁾九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野

³⁾九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター

石田 卓巳¹⁾, 坂井 雄一¹⁾, 石井 祐次¹⁾,
古江 増隆²⁾³⁾, 山田 英之¹⁾

The Accelerated Excretion of 2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofuran by Cholebine

Takumi ISHIDA¹⁾, Yuichi SAKAI¹⁾, Yuji ISHII¹⁾, Masutaka FURUE²⁾³⁾ and Hideyuki YAMADA¹⁾

¹⁾Laboratory of Molecular Life Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, and

²⁾Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University, Fukuoka 812-8582

³⁾Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin,
Kyushu University Hospital, Fukuoka 812-8582

Abstract While it has been reported that the blood level of dioxins and polychlorinated biphenyls in humans may be decreased by treatment with colestimide, the effects of the agent are still obscure. To address this issue, we examined the effect of Cholebine, a cholesterol lowering agent containing colestimide as an active ingredient, on the excretion of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PenCDF) in rats. In a short term study, male Wistar rats (5 weeks-old) were given chows including 3% Cholebine (PenCDF/Chol group) or control chows (PenCDF group) for 7 days after administration of ¹⁴C-labeled PenCDF (0.5 mg/kg body weight, p.o.). On day 1, the fecal excretion of PenCDF in the PenCDF/Chol group was greater by 15% compared to that of the PenCDF group. Although some increases were also observed during day 2 and day 7, Cholebine did not exhibit any marked effect on the fecal excretion of PenCDF. The tissue concentrations of PenCDF at day 7 in the PenCDF/Chol group showed a 20%~30% decrease compared with those of the PenCDF group, except that the level in the brain was comparable between the two groups. The fecal excretion of PenCDF in a long term study (Cholebine treatment for 28 days) demonstrated the same tendency as that of short term study. However, in long term study, the Cholebine had no effect on the tissue concentration of PenCDF except for brain. An increase in PenCDF excretion by Cholebine seems to be due to the binding of Cholebine to bile acids as lipid carriers. This is because no binding of Cholebine to ¹⁴C-PenCDF was detected. These results suggest that Cholebine has little effect on the reabsorption of dioxin, whereas it reduces substantially the first absorption of dioxin.

はじめに

カネミ油症事件が発生してから40年余りが経過した現在、油症認定患者（以下、油症患者と記す）に観察された数々の初期症状は、その多くが軽快、もしくは消失している。しかし、全身倦怠感を始めとする種々の症状が現在でもかなりの頻度で残存している。また、油症患者の血中ダイオ

キシン濃度は、現在でも健常人に比べ高値を示しており¹⁾、その健康への影響は過去の問題ではない。油症は、複数のダイオキシン類が関与した複合汚染が原因であり²⁾³⁾、中でも2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PenCDF) は、原因油中含量や毒性の強さ等から、油症病態の最も重要な起因物質と考えられている。本物質だけに注目すると、現在でも、油症患者の平均体内濃度は健常人

の15倍にも達する¹⁾。これまでの研究から、ダイオキシン中毒症状のほとんどは、細胞の可溶性画分に存在する芳香族炭化水素受容体 (aryl hydrocarbon receptor: AhR) の活性化、並びにそれに伴う機能性タンパク質の発現変動を介して惹起されると考えられている⁴⁾。しかし、ダイオキシンの毒性は多岐に亘っており、かつ、AhRにより発現調節を受けるタンパク質の数は百数十種類にも及ぶため、その関連性については不明な点が多い。一般に、生体異物による健康障害に対する治療では、原因物質の体外排泄の促進が有効であるのは論を待たない。ダイオキシン中毒に関してもこれが当てはまるが、有効性の高い実用的な方策はまだ見いだされていない。

経口的に摂取されたダイオキシン類は、消化管より吸収され、肝臓を中心に全身に分布したのち、再び肝臓へ再分布される⁵⁾。再分布が完了したダイオキシン類のほとんどは残留するが、極微量が小腸壁より管腔内に排出され、胆汁酸の介助により再びリンパ系を介して再吸収される⁶⁾。従って、管腔内に排出されたダイオキシン類、もしくはその担体である胆汁酸の再吸収の抑制は、体外排泄の促進に向けた有効な方法であると考えられる。事実、これまでに、胆汁酸吸着剤や食物成分を対象としたダイオキシン類排泄促進に関する研究が多くなされている⁷⁾。しかし、その安全性、並びに有効性の問題から、実用化には至っていない。

Cholebine (一般名 Colestimide) は、イミダゾリウム塩を有する陰イオン交換樹脂であり、高コレステロール血症治療薬として使用されている医薬品である。Cholebine は、腸管内において胆汁酸を吸着し、その糞中排泄を促進する (2007年10月 (第14版) 添付文書参照)。上述のように、体内に吸収されたダイオキシン類は、微量ずつ小腸壁より管腔内に排泄され、胆汁酸の介助によって再びリンパ系を介して再吸収されることから⁶⁾、Cholebine がダイオキシン類の再吸収を阻害し、その糞中排泄を促進する可能性が期待される。最近、持田らは、Cholebine の6ヶ月間の服用が、ヒト血中ダイオキシン濃度を平均20%低下させると報告している⁸⁾。しかし、この検討は例数が少なく、さらに偏差も大きいいため、その有効性には疑問も残されている。そこで、本研究では、ダイオキシン類の体外排泄における Cholebine の有効

性を実証するため、ラットを用い PenCDF の糞中排泄促進への効果を検討した。

実験方法

1. 実験材料

[¹⁴C-U-ring]-PenCDF (purity: > 98%, 2.9 MBq/mg) は、BlyChem. Ltd. (Billingham, England) より購入した。Corn oil は、味の素株式会社製の市販品を使用した。Cholebine 含有飼料は、三菱ウェルファーマ株式会社 (現 田辺三菱製薬株式会社) より供与された。その他の試薬は、実験に適した純度のものを使用した。

2. 薬物処理

本研究における動物実験は、「九州大学動物実験規則」第12条第4号に基づき、動物実験委員会による実験計画の承認を受けたのち実施した。

PenCDF の調製

あらかじめ調製し -20℃ に保存した PenCDF 溶液 (1.0 mg/mL アセトン溶液) を、corn oil に 0.5 mg PenCDF/3 mL corn oil となるように加え、窒素ガスでアセトンを留去したのち実験に供した。

薬物処理

5週令の Wistar 系雄性ラット (九動株式会社) を1群3匹として2群に分け、1週間馴化した。Cholebine 短期間摂取による PenCDF 排泄促進実験 (以下、短期実験と記す) では、PenCDF を 0.5 mg/kg body weight/3 mL corn oil の用量で経口投与し、その直後から、1群には3% Cholebine 含有飼料を、他群には対照となる飼料を与え1週間飼育した。期間中、毎朝定時に糞を回収し、それぞれのラットの体重を測定した。また、1日あたりの摂餌量と糞量を、それぞれラット3匹分の総量として計測した。回収した糞は、一定量 (約5 g) をデシケーター内に約1ヶ月間放置して乾燥させた。実験最終日の糞を回収したのち、採血を行い、臓器を摘出して -30℃ に保存した。採取した血液は、9,000 x g, 20分間、4℃で遠心し、上清をサンプルチューブに移して -30℃ に保存した。

Cholebine 長期間摂取による PenCDF 排泄促進実験 (以下、長期実験と記す) では、PenCDF 投与後の飼育期間を28日間に延長して観察を行った。実験

方法は、短期処理実験と同様であるが、PenCDF と Cholebine による体重変化、摂餌量、並びに糞量への影響を観察するため、両者と与えない群も準備した。

3. 糞中、および臓器中の PenCDF の定量

デシケーター内で乾燥させた糞は、金槌を用いて粉碎したのち、その一部（約 20 mg）をバイアルに量り取り、水 1 mL を加え 30 分間静置した。液体シンチレーション用可溶化剤 Soluent-350 (Perkin Elmer 社製) を 1 mL 加え、50 °C で 24 時間、加温し、2-propanol を 1 mL 加えたのち、更に 50 °C で 2 時間、加温した。インキュベート後、30% 過酸化水素水を 0.4 mL 加え、酸素が発生しなくなるまで静置したのち、シンチレーションカクテル Hionic-Fluor™ (Perkin Elmer 社製) を 10 mL 加え、暗所にて 1 日静置して測定用のサンプルとした。臓器と血液サンプルについては、解凍したのち、その一定量（臓器については 50~100 mg、血液上清は 0.3 mL）をバイアルに分取した。臓器に対しては、Soluent-350 を 1 mL、血液上清には Soluent-350 : 2-propanol = 1 : 1 の混液を 1 mL 加え、60 °C で 24 時間、加温し、30% 過酸化水素水を 0.4 mL 加えて、酸素が発生しなくなるまで静置した。そののち、Hionic-Fluor™ を 10 mL 加え、1 日静置（暗所）して測定用のサンプルとした。両検討における放射線強度の測定は、Aloka 社製 Liquid Scintillation Counter LSC-5100 を用いて行い、測定時間 3 分間として測定を行った。

4. Cholebine と PenCDF の結合実験

PenCDF を含む corn oil (0.17 mg/mL) を調製し、サンプルチューブに 1 mL 分取した。さらに、粉碎した Cholebine 含有飼料 0.2 g をサンプルチューブに加え、24 時間穏やかに攪拌した。攪拌後、2,000 × g、2 分間、室温で遠心し、その上清 0.5 mL をバイアルに分取した。Hionic-Fluor™ を 10 mL 加え 1 日静置したのち、放射線強度を測定時間 3 分間として測定した。

5. 統計処理

有意差検定は、2 群間の比較では Student's t-test を、多群間の比較では、Fischer's Protect Least Significant Difference (PLSD) test を用いて

行った。

結 果

1. Cholebine 短期処理による PenCDF 排泄への影響

Fig. 1~5 には Cholebine 併用による種々の影響を解析した結果を示すが、各図には Cholebine 短期実験の結果と共に (A パネル)、長期実験での結果 (B パネル、詳細は後述) を合わせて掲載する。

短期実験では、PenCDF 単独処理群 (PenCDF 群) と併用群 (PenCDF + Cholebine) の体重変化に顕著な差は認められなかった (Fig. 1A)。一方、

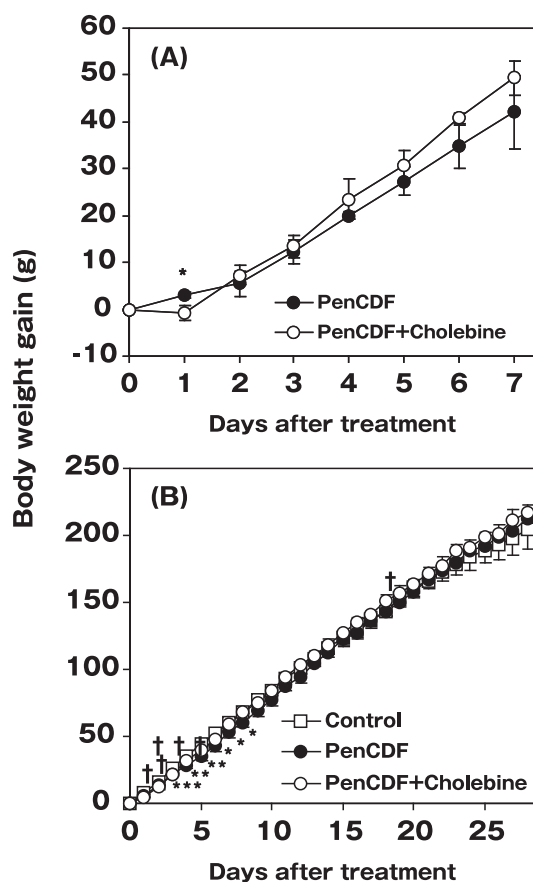


Fig. 1 Effects of Cholebine on body weight gain in Wistar rats treated with PenCDF. Cholebine was given to rats for 7 days (A) and 28 days (B). The values represent the mean $\pm$ S.D. of 3 rats. The initial body weights (mean $\pm$ S.D.) of rats in PenCDF- and PenCDF + Cholebine-treated groups in (A) were 178 ± 6 and 189 ± 7 g, respectively. The initial body weights (mean $\pm$ S.D.) of rats in Control-, PenCDF- and PenCDF + Cholebine-treated groups in (B) were 100 ± 4 , 101 ± 2 and 102 ± 2 g, respectively. Significant difference in PenCDF-group from control : *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$. Significant difference in PenCDF + Cholebine-group from control : †, $p < 0.05$; †††, $p < 0.001$.

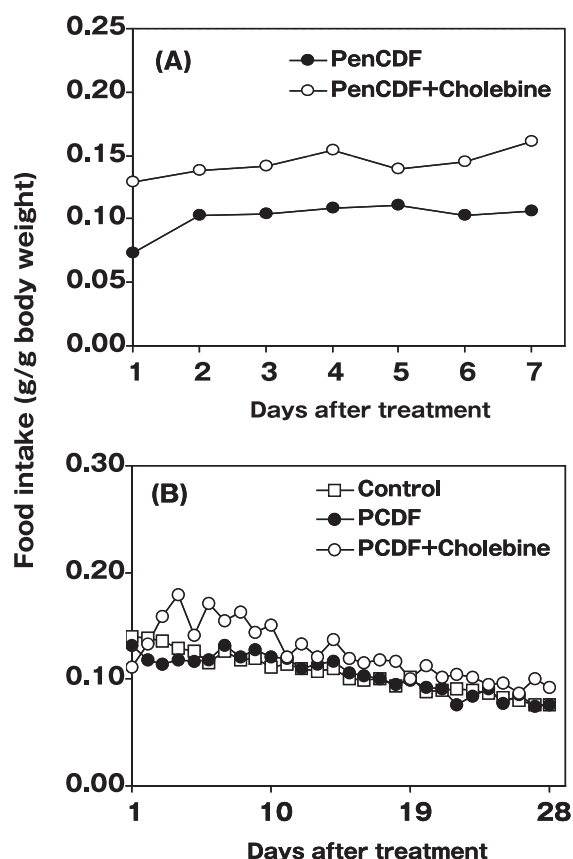


Fig. 2 The effects of Cholebine on food intake in Wistar rats after exposure to PenCDF. Cholebine was given to rats for 7 days (A) and 28 days (B). Food amount consumed by three rats which were housed in one cage was measured. Each dot represents the food weight divided by the summed body weight of three rats.

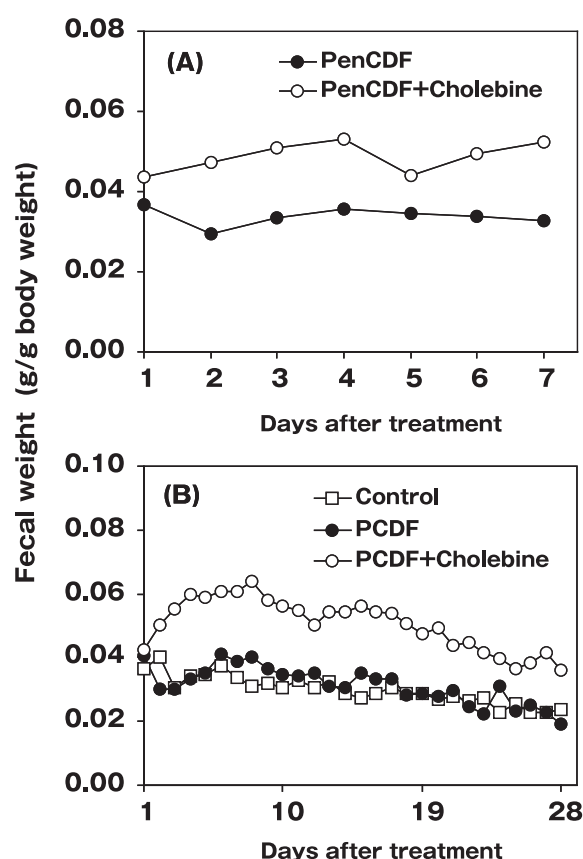


Fig. 3 The effects of Cholebine on fecal weight in Wistar rats after exposure to PenCDF. Cholebine was given to rats for 7 days (A) and 28 days (B). Weight of feces by three rats which were housed in one cage was measured. Each dot represents the fecal weight divided by the summed body weight of three rats.

摂餌量と糞量については、両指標とも併用群において増加する傾向が認められた (Fig. 2A and 3A). 糞中への PenCDF の排泄量を測定した結果、1 日目において、併用群は PenCDF 群に比べ約 15% の増加を示した (Fig. 4A). 2 日目以降についても両群間に PenCDF 排泄量の差が散見されたが、そのいずれも摂取 1 日目での差に比べわずかであった。本検討における PenCDF の糞中への総排泄量は、併用群で投与量の約 42.9% であったのに対し、PenCDF 群では約 28.1% であった。さらに、臓器中における PenCDF 含量を測定した結果、脳を除く全ての臓器において Cholebine 摂取による有意な低下が認められた (Fig. 5A).

2. Cholebine 長期処理による PenCDF 排泄への影響

長期実験における各群の体重変化を観察した結

果、12 日目までに併用群と PenCDF 群においてわずかではあるが有意な違いが観察された (前者 > 後者) (Fig. 1B). また、摂餌量と糞量においても、短期実験の場合と同様、併用群で増加傾向が認められたが (Fig. 2B and 3B), PenCDF および Cholebine 未処理群 (以下、コントロール群と記す) と PenCDF 処理群の間に顕著な差は認められなかった。糞中への PenCDF の排泄量を測定した結果、1 日目において、併用群では PenCDF 群に比べ約 15% の排泄量の増加が観察された (Fig. 4B). 2 日目以降も散発的に差異が認められたが、顕著なものではなかった。28 日間における PenCDF の総排泄量は、併用群で投与量の約 64.4% であったのに対し、PenCDF 群では約 48.4% であった。また、臓器における PenCDF 含量を測定した結果、短期実験の場合とは異なり、脳を除く臓器に有意な差は認められなかった (Fig. 5B).

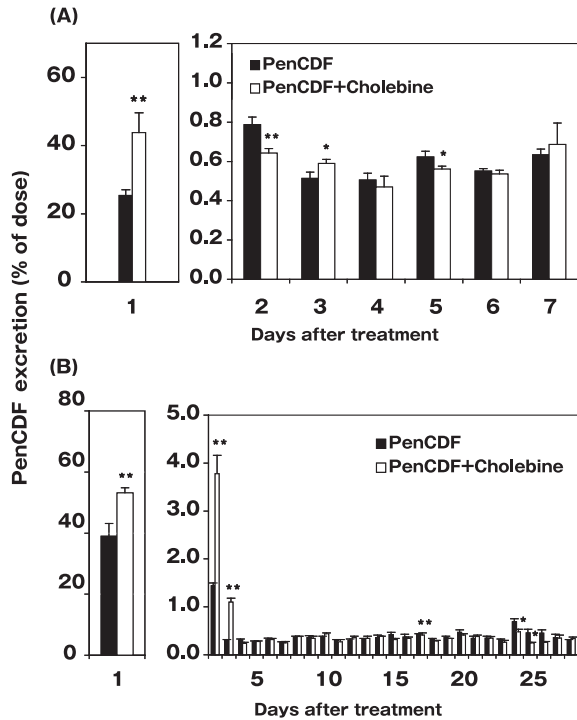


Fig. 4 Effect of Cholebine on the excretion of PenCDF into feces. Cholebine was given to rats for 7 days (A) and 28 days (B). Feces of three rats which were housed in one cage were pooled, and its portion was subjected to the measurement of radioactivity due to ^{14}C -PenCDF. Values represent the mean $\pm$ S.D. of 3 assays. Significant difference from each PenCDF-treatment group, *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

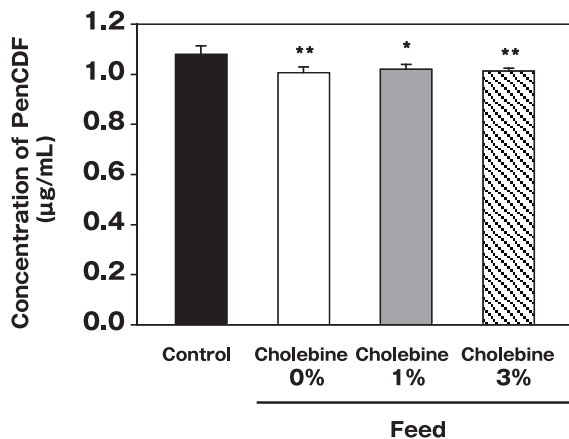


Fig. 6 The binding of Cholebine to ^{14}C -PenCDF. ^{14}C -PenCDF was incubated with powdered diets in the absence and presence of Cholebine, and the radioactivity recovered in the supernatant of the reaction solution was measured. The values represent the mean $\pm$ S.D. of 3 assays. Significant difference from the control: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

3. Cholebine による PenCDF 排泄促進機構の解析

Cholebine による PenCDF 排泄促進機構を明らかにするため、Cholebine と ^{14}C -PenCDF の結合

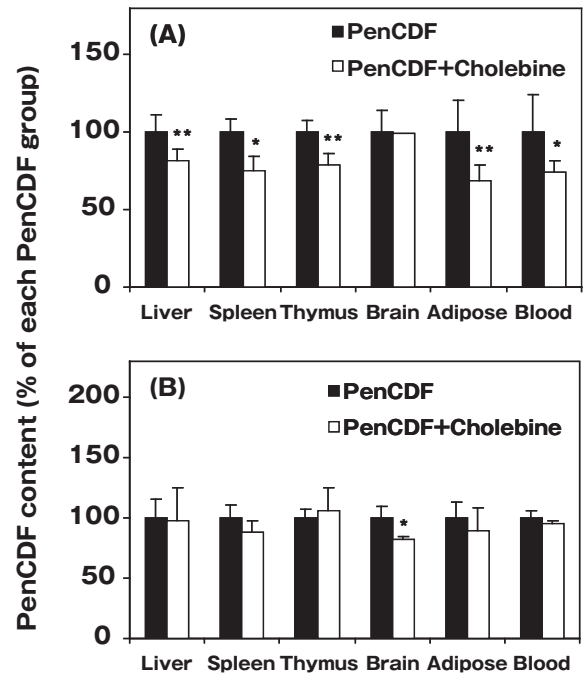


Fig. 5 Effect of Cholebine on the tissue concentrations of PenCDF. Cholebine was given to PenCDF-treated rats for 7 days (A) and 28 days (B). The values represent the mean $\pm$ S.D. of 3 rats, except for the brain ($N = 2$) in the PenCDF + Cholebine group. The PenCDF concentration in each tissue of PenCDF group was as follows: In (A), Liver, $5.13 \pm 0.57 \mu\text{g/g}$ tissue; Spleen, $7.56 \pm 0.64 \text{ ng/g}$ tissue; Thymus, $8.35 \pm 0.63 \text{ ng/g}$ tissue; Brain, $4.61 \pm 0.64 \text{ ng/g}$ tissue; Adipose tissue, $0.34 \pm 0.07 \mu\text{g/g}$ tissue; Serum, $0.39 \pm 0.09 \text{ ng/mL}$. In (B), Liver, $1.48 \pm 0.23 \mu\text{g/g}$ tissue; Spleen, $3.73 \pm 0.39 \text{ ng/g}$ tissue; Thymus, $3.22 \pm 0.22 \text{ ng/g}$ tissue; Brain, $3.24 \pm 0.31 \text{ ng/g}$ tissue; Adipose tissue, $14.21 \pm 1.94 \text{ ng/g}$ tissue; Serum, $0.19 \pm 0.01 \text{ ng/mL}$. Significant difference from each PenCDF-treatment group, *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

実験を行った。その結果、粉碎飼料を加えた場合、上清中の PenCDF 回収量がわずかに低下した (Fig. 6)。しかし、Cholebine を粉碎飼料に添加しても放射能の上清への回収量は全く変化しなかった。従って、Cholebine による PenCDF の排泄促進は、PenCDF の直接的な結合によるものではなく、胆汁酸吸着に基づく可能性が示された。

考 察

PenCDF は、ダイオキシン毒性等価係数が 0.3 であり、多塩素化ジベンゾフラン類中最も強い毒性を有することが知られている。F344 ラットにおける LD_{50} が $916 \mu\text{g/kg}$ body weight であることから⁹⁾、今回の検討において設定された PenCDF の投与量は、比較的高用量であったと考えられる。しかし、短期および長期実験において、ダイオキシンの急性中毒として観察される消耗症

は、PenCDF を処理したいずれの群においても観察されなかった。また、摂餌量と糞量に対する影響も認められなかった。従って、本検討での実験条件では、顕著な PenCDF 急性毒性は惹起されなかった。一方、長期実験において、Cholebine 併用群とコントロール群との間に体重変化の有意な差が認められた。しかし、これに関しても、PenCDF 処理の場合と同様に微弱な差であったため、Cholebine が顕著な障害性を有するとは考えがたい。本検討において、Cholebine は、摂餌量と糞量を増加させる傾向を示した。これらの原因は不明であるが、摂餌量の増加は、栄養素摂取量が Cholebine により低下することに起因し、これを相補するために摂餌量が増加したものと推定される。また、糞量の増加は、排泄された Cholebine が含まれるためであると予想された。

短期実験の場合、1 日目において、PenCDF 処理群における糞中排泄量は約 25% であった。Cholebine 併用は、約 15% の PenCDF 排泄増加を惹起した。2 日目以降については、顕著な排泄促進効果は認められなかった。一方、長期実験では、短期実験と同様、Cholebine は初日での PenCDF 排泄量を約 15% 増加させた。また、程度は低いものの、2 日目と3 日目においても Cholebine の併用による PenCDF の排泄促進が観察された。4 日目以降については、顕著な排泄促進効果は認められなかった。PenCDF をラットに経口投与した場合、未吸収体を主体とする約 30% が3 日程度で糞中に排泄されることが明らかとなっている⁵⁾。従って、本検討における Cholebine の効果は、ダイオキシンの再吸収の阻害より初回吸収の阻害の寄与が大きいと考えられた。

ダイオキシンの糞中排泄に関しては、これまでも多くの研究成果が報告されている。例えば、ラットに PenCDF を経口投与して1 週間通常の飼料を与えたのち、スクアラン (8%)¹⁰⁾、パラフィン (8%)¹¹⁾、コレステラミン (5%)¹¹⁾、および活性炭 (5%)¹²⁾ を含有した飼料を3 週間与えた場合、糞中への PenCDF の排泄量が対照群に比べ2～3 倍高くなることが明らかとなっている。一方、Cholebine の場合、PenCDF の糞中排泄の増加率は、長期実験の場合でも非摂取群に比べ約 1.3 倍であった。Cholebine による PenCDF の排泄効率が、他の物質に比べ低い理由は不明で

ある。しかし、本検討では、PenCDF 投与直後から Cholebine を与えていたため、腸管における PenCDF の初回吸収量は、Cholebine 非摂取群に比べ低下したと予想される。事実、長期実験において、3 日目までにおける PenCDF の体内残存量は、PenCDF 処理群では約 60% であったのに対し、併用群では約 40% であった。体内残存量が胆汁酸中への排泄量に影響を及ぼすと仮定した場合、Cholebine の併用における腸管内への PenCDF の分泌量は、PenCDF 処理群のそれに比べ低かったと予想される。従って、この吸収量の低下が排泄効率の低下の要因となった可能性も否定できない。

一方、臓器中の PenCDF 残存量については、短期実験の場合、脳を除く全ての臓器において Cholebine 併用群では 20～30% の低下が観察された。しかし、長期実験では、脳を除いて Cholebine による効果は認められなかった。長期実験において差が消失した原因を明らかにすることはできなかったが、曝露 28 日目では、臓器中の PenCDF 量は7 日目と比較してかなり低下しており (Fig. 5 脚注参照)、Cholebine の効果が出現しにくい状況に至っている可能性が考えられた。これらの結果を総合すると、一旦体内に蓄積したダイオキシンが微量ずつ排泄される定常状態では、Cholebine による再吸収阻害は、皆無とまでは言えないが、少なくとも顕著な効果は期待できないものと考えられた。ただ、ラットとヒトでのダイオキシン体内半減期は大きく異なり (ラット<<ヒト)¹³⁾、ラットはその固有の性質としてダイオキシン排泄能力が高いものと思慮される。従って、ヒトはダイオキシン再吸収能力が高い種とも考えられ、Cholebine の効果がラットよりも顕著に出現する可能性は否定できない。前述の通り、Cholebine を投与されたヒトではダイオキシン水準が低下することが示唆されており⁸⁾、このことは上記推論を支持するかもしれない。

総 括

Cholebine 摂取により、ダイオキシンの糞中排泄量が有意に増加することが明らかとなった。また、ダイオキシンの組織中の残存量も、若干の低下、ないしその傾向が認められた。Cholebine による排泄促進効果は、摂取1 日目において最も顕

著であり、それ以降、顕著な差は見られなかった。さらに、Cholebine によるダイオキシンの糞中排泄は、胆汁酸などを介して惹起されると考えられた。以上の結果から、Cholebine はダイオキシンの初回吸収は効果的に抑制するが、ラットでの検討からみる限り、再吸収に関しては顕著な抑制効果を示さなかった。

謝 辞

本研究は、厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業；課題番号，H18-食品一般-012）に負うものである。また、Cholebine 含有飼料は、三菱ウェルファーマ株式会社（現 田辺三菱製薬株式会社）より供与頂いた。ここに記して謝意を表する。

参 考 文 献

- 1) 松枝隆彦, 梶原淳睦, 岩本眞二, 飯田隆雄, 伊津野知佳, 吉村健清：油症認定患者と一般人におけるダイオキシン類血中残留量と曝露経路の関連性について, 福岡医誌 98 : 196-202, 2007.
- 2) Furue M, Uenotsuti T, Urabe K, Ishikawa T and Kuwabara M : Overview of Yusho. J. Dermatol. Sci. 1 (Suppl. 1) : S3-S10, 2005.
- 3) Yoshimura T : Yusho in Japan. Ind. Health 41 : 139-148, 2003.
- 4) Fernandez-Salguero PM, Hilbert DM, Rudikoff S, Ward JM and Gonzalez FJ : Aryl-hydrocarbon receptor-deficient mice are resistant to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced toxicity. Toxicol. Appl. Pharmacol. 140 : 173-179, 1996.
- 5) Yoshimura H, Kuroki J, Koga N, Kuroki H, Masuda Y, Fukasaku N and Hasegawa M : High accumulation of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzo-furan to hepatic microsomes of rats. J. Pharm. Dyn. 7 : 414-419, 1984.
- 6) Oguri K, Kamimura H, Koga N and Yoshimura H : Mechanisms for stimulated excretion of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran in rats by treatment with squalane and liquid paraffin. Chemosphere 16 : 1707-1712, 1987.
- 7) 吉村英敏, 神村英利：動物実験. 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆編, 油症研究—30年の歩み—, pp. 259-271, 九州大学出版会, 福岡, 2000.
- 8) Mochida Y, Fukata H, Matsuno Y and Mori C : Reduction of dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) in human body. Fukuoka Acta Med. 98 : 106-119, 2007.
- 9) Brewster DW, Uraih LC and Birnbaum LS : The acute toxicity of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (4PeCDF) in the male Fischer rat. Fundam. Appl. Toxicol. 11 : 236-249, 1988.
- 10) 吉村英敏, 神村英利, 小栗一太, 佐伯清太郎：高毒性 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran のラット糞中排泄に及ぼすスクアランの効果, 福岡医誌 76 : 184-189, 1985.
- 11) 神村英利, 吉村英敏：油症原因物質の排泄促進, 福岡医誌 78 : 266-280, 1987.
- 12) Yoshimura H, Kamimura H, Oguri K, Honda Y and Nakano M : Stimulating effect of activated charcoal beads on fecal excretion of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran in rats. Chemosphere 15 : 219-227, 1986.
- 13) Larsen JC : Risk assessments of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in food. Mol. Nut. Food Res. 50 : 885-896, 2006.

(Received for publication March 19, 2009)