

2, 2', 3, 4, 4', 5, 6'-七塩素化ビフェニル (CB182) の ラット, モルモットおよびヒト肝ミクロゾームによ る代謝

太田, 千穂
中村学園大学栄養科学部食品衛生学研究室

藤井, 由希子
第一薬科大学分析化学教室

原口, 浩一
第一薬科大学分析化学教室

加藤, 善久
徳島文理大学香川薬学部薬物動態学講座

他

<https://doi.org/10.15017/1809683>

出版情報 : 福岡医学雑誌. 108 (3), pp.51-57, 2017-03-25. 福岡医学会
バージョン :
権利関係 :



2,2',3,4,4',5,6'-七塩素化ビフェニル (CB182) のラット, モルモットおよびヒト肝ミクロゾームによる代謝

¹⁾ 中村学園大学栄養科学部 食品衛生学研究室

²⁾ 第一薬科大学 分析化学教室

³⁾ 徳島文理大学香川薬学部 薬物動態学講座

⁴⁾ 北海道医療大学薬学部 病院薬学講座

⁵⁾ 北海道医療大学薬学部 衛生薬学講座

太田 千穂¹⁾, 藤井由希子²⁾, 原口 浩一²⁾, 加藤 善久³⁾,
木村 治⁴⁾, 遠藤 哲也⁵⁾, 古賀 信幸¹⁾

Metabolism of 2,2',3,4,4',5,6'-Heptachlorobiphenyl (CB182) by Rat, Guinea Pig and Human Liver Microsomes

Chiho OHTA¹⁾, Yukiko FUJII²⁾, Koichi HARAGUCHI²⁾, Yoshihisa KATO³⁾,
Osamu KIMURA⁴⁾, Tetsuya ENDO⁵⁾ and Nobuyuki KOGA¹⁾

¹⁾ Faculty of Nutritional Sciences, Nakamura Gakuen University,
5-7-1, Befu, Johnan-ku, Fukuoka 814-0198

²⁾ Daiichi College of Pharmaceutical Sciences, 22-1
Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka, 815-8511

³⁾ Kagawa School of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University,
1314-1 Shido, Sanuki, Kagawa 769-2193

⁴⁾⁵⁾ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido,
1757 Ishikari-Tobetsu, Hokkaido 061-0293

Abstract

The *in vitro* metabolism of 2,2',3,4,4',5,6'-heptachlorobiphenyl (CB182) by rat, guinea pig and human liver microsomes was compared and the effects of cytochrome P450 (CYP) inducers, phenobarbital (PB) and 3-methylcholanthrene (MC), on CB182 metabolism were examined. Only one metabolite was produced by rat, guinea pig and human liver microsomes and the order of the activity was rat (PB-treated) >> guinea pig (PB-treated) > guinea pig (untreated, MC-treated) > human > rat (untreated). Pretreatment of PB resulted in the remarkable increase of the metabolite in rats (1,370 pmol/hr/mg protein) and a slight increase in guinea pigs (27 pmol/hr/mg protein). In contrast, MC treatment to rats and guinea pigs decreased M-1. By comparison of GC-MS data of the methylated M-1 with a synthesized authentic sample, M-1 was determined to be 3'-hydroxy (OH)-CB182. These results suggest that 3'-OH-CB182 is a major metabolite formed by PB-inducible CYP2B enzymes in both animals and rat CYP2B enzymes possess much higher activity to hydroxylate CB182 than guinea pig and human CYP2B enzymes.

Key words : PCB, metabolism, rat, guinea pig, cytochrome P450

はじめに

Polychlorinated biphenyls (PCBs)は、従来より世界的な環境汚染物質として知られているが、高い脂溶性のため、ヒトをはじめ多くの哺乳動物の血液、脂肪組織および肝臓に高濃度で蓄積している¹⁾。そのため、PCBsは2001年のストックホルム条約において、代表的な残留性有機汚染物質(POPs)の1つとして指定されている。PCBsの中でも、塩素数が6個以上で、2,4,5-三塩素置換ベンゼンあるいは2,3,4,5-四塩素置換ベンゼンを有しているもの、例えば、2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (hexaCB) (CB153)、2,2',3,4,4',5'-hexaCB (CB138) および 2,2',3,4,4',5,5'-heptachlorobiphenyl (heptaCB) (CB180) は、健常者血中に高濃度残留している^{2)~6)}。また、油症事件発生後37年を経過した油症患者の血液中PCB濃度を調べた結果、前述のCB153、CB138およびCB180に次いで、2,2',3,4',5,5',6'-heptaCB (CB187)、2,2',3,3',4,4',5'-heptaCB (CB170)、2,2',3,4',5,5'-hexaCB (CB146)が多いこと、さらにCB180、CB170および2,3,3',4,4',5'-hexaCB (CB156)が、健常者の2.2~3.9倍の高濃度であることが明らかになった⁷⁾。これらの結果は、上記PCB異性体が長期間ほとんど代謝されずに体内に蓄積されていること、また、油症患者がこれらのPCB異性体を健常者より多く摂取したことを示唆している。

一般に、PCBsのうち、置換塩素数が5個以下のものやメタ位とパラ位に水素2個が置換されたものは、肝小胞体に局在するチトクロムP450 (CYP)によって、比較的容易に水酸化され、主に胆汁を介して糞中へと排泄される⁸⁾。一方、PCB代謝物の4-hydroxy (OH)-CB187、4-OH-CB146、4-OH-2,3,3',4',5'-pentachlorobiphenyl (pentaCB) (CB107) および 3-OH-CB153なども血液や肝臓から比較的高濃度で検出されている^{2)~6)9)}。この理由は、これらのPCB水酸化体が、依然として高い脂溶性を有しているため容易に排泄されないものと思われる。

ところで、本研究の2,2',3,4,4',5,6'-heptaCB (CB182)は、GC-MSによるPCB異性体の一斉分析(GCカラムとして長さ60mのDB-5を使用)の際、CB187と保持時間が完全に重なること、ま

た、油症原因油中の含量はCB187と合わせてもPCB全体の0.1%以下と少ないことが報告されている¹⁰⁾。実際、CB182がヒト組織中から検出されたとの報告は見当たらないが、この事実は、CB182が比較的容易に代謝され体外へと排泄されていることを示しているのかもしれない。しかしながら、CB182は、2,4,6-三塩素置換ベンゼンと2,3,4,5-四塩素置換ベンゼンから成る構造であることから非常に代謝されにくいと思われるが、これまで代謝については全く報告がない。

そこで本研究では、CB182が代謝されるか否かを明らかにするため、ラット、モルモットおよびヒト肝ミクロゾーム(Ms)によるin vitro代謝を調べた。また、代謝に関与するCYP分子種を明らかにするため、CYP誘導剤のphenobarbital (PB) および 3-methylcholanthrene (MC) で前処理したラットおよびモルモット肝Msを用いて同様に検討した。

実験方法

1. 実験材料

(1) 試薬

2,4,6-trichloroaniline, 2,4,6-trichloroanisole, 2,3,4,5-tetrachloroaniline, 1,2,3,4-tetrachlorobenzene, tetrachloroethylene および isoamyl nitrite は、東京化成工業(東京)より購入した。また、NADP, glucose-6-phosphate (G-6-P), phenobarbital (PB), 3-methylcholanthrene (MC), G-6-P脱水素酵素 (G-6-PD) および 2-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazine] ethanesulfonic acid (HEPES) は和光純薬工業(大阪)より購入した。さらに、ウシ血清アルブミンはSigma-Aldrich社から購入した。

(2) CB182の合成

CB182はCadoganの方法¹¹⁾で合成した。すなわち、2,4,6-trichloroaniline 1.0 g および 1,2,3,4-tetrachlorobenzene 1.2 g を tetrachloroethylene 10 ml で溶解し、さらに isopentyl nitrite 0.5 ml を加えて、110℃で24時間反応させた。反応物はアルミナカラム(100 g, Merck製)およびシリカゲルカラム(65 g, Merck製)で部分精製した後、分取用HPLCで精製した。CB182は、保持時間40.0 minに溶出された。得られたCB182の

純度は、97.4%で最終的な収量は13.8 mgであった。分取用 HPLC の条件は次の通りである。カラム, ODS カラム (250 × 20 mm i.d., 5 μm, YMC 製); プレカラム, ODS プレカラム (50 × 20 mm i.d., YMC 製); 移動相, acetonitrile; 流速, 4 ml/min; 検出波長, 254 nm. なお, CB182 の化学構造は GC-MS により決定した。

CB182: MS (EI) m/z (relative intensity, %): 392 (100) [M^+], 394 (202) [$M^+ + 2$], 396 (198) [$M^+ + 4$], 398 (115) [$M^+ + 6$], 400 (34) [$M^+ + 8$], 357 (33) [$M^+ - Cl$], 322 (101) [$M^+ - Cl_2$].

(3) 代謝物の合成

CB182 の代謝物として, 3'-OH 体を想定し, そのメチル誘導体 3'-Methoxy (MeO)-CB182 の合成を, Cadogan の方法¹¹⁾で行った。すなわち, 2,3,4,5-tetrachloroaniline 0.5 g および 2,4,6-trichloroanisole 0.5 g を tetrachloroethylene 10 ml で溶解し, さらに isoamyl nitrite 0.5 ml を加えて, 110 °C で 24 時間反応させた。反応液は蒸発乾固後, n-ヘキサンで溶解し, アルミナカラム (50 g, Merck 製) およびシリカゲルカラム (50 g, Merck 製) で部分精製し, HPLC にて精製した。得られた予想化合物の分析は, GC-ECD および GC-MS にて行った。GC-ECD の条件は次の通りである。分析機器, ECD 付 HP5890 Series II ガスクロマトグラフ (Hewlett-Packard 製); カラム, DB-1 フューズドシリカキャピラリーカラム (30 m × 0.25 mm i.d., 0.25 μm 膜厚, J&W Scientific 製); オープン温度, 230 °C; 注入口温度, 250 °C; 検出器温度, 250 °C; キャリアーガス, N₂ (1 ml/min)。得られた 3'-MeO-CB182 の純度は, 99.4%で最終的な収量は1.60mgであった。

3'-MeO-CB182: MS (EI) m/z (relative intensity) 422 (100) [M^+], 424 (228) [$M^+ + 2$], 426 (218) [$M^+ + 4$], 428 (115) [$M^+ + 6$], 430 (36) [$M^+ + 8$], 407 (46) [$M^+ - CH_3$], 379 (28) [$M^+ - COCH_3$], 372 (18) [$M^+ - CH_3Cl$], 309 (64) [$M^+ - COCH_3Cl_2$].

(4) 実験動物と薬物処理

雄性の Wistar 系ラット (体重約 200 g) および Hartley 系モルモット (体重約 320 g) を, それぞれ未処理群, PB 前処理群および MC 前処理群の

3 群に分け, 1 群 3 匹とした。PB-Na 塩は生理食塩水に溶解し 80 mg/kg/day の用量で, 一方, MC はコーン油に溶解し 20 mg/kg/day の用量で, いずれも 3 日間腹腔内に投与した。最終投与日の翌日に実験動物を屠殺して, 肝を摘出し, 常法により肝 Ms を調製した。なお, これらの動物実験は中村学園大学実験動物委員会による審査承認を得た上で, 「中村学園大学 (含む短期大学部) 動物実験に関する規定」を遵守し実施した。

(5) ヒト肝 Ms

ヒト肝 Ms は, 20 名の白人男性の肝臓から調製されたものを, BD Gentest 社 (Woburn, MA, USA) から購入した。

2. 肝 Ms による代謝

ラット, モルモットおよびヒト肝 Ms による CB182 の代謝は既報¹²⁾に準じて行った。すなわち, 40 μM CB182 を NADPH 生成系 (0.33 mM NADP, 5 mM G-6-P, G-6-PD 1.0 unit), 6 mM MgCl₂ および肝 Ms (1 mg protein) を 100 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.4) とともに合計 0.5 ml として, 37 °C で 60 min インキュベート後, 反応液に chloroform-methanol (2:1) 0.5 ml と n-hexane 1.5 ml を加えボルテックスで振とう抽出した。抽出は 3 回行い, 有機層を合わせて濃縮後, diazomethane でメチル化し, 一部を GC-ECD または GC-MS に付した。代謝物の定量は, CB182 の検量線を用いて行った。

3. その他

肝 Ms のタンパク質の定量は, Lowry らの方法¹³⁾に従って行った。なお, 標準タンパク質としてウシ血清アルブミンを用いた。

合成した CB182 およびその予想代謝物の分子量は, GC-MS 2000 (島津製作所製) を用いて, EI モードで測定した。GC-MS 分析条件は次の通りである。カラム, DB-1 フューズドシリカキャピラリーカラム (30 m × 0.25 mm i.d., 0.25 μm 膜厚, J&W Scientific 製); オープン温度, 70 °C (1.5 min) - 20 °C/min - 230 °C (0.5 min) - 4 °C/min - 280 °C (5 min); 注入口温度, 250 °C; キャリアーガス, He (1 ml/min)。

実験結果

1. ラット, モルモットおよびヒト肝 Ms による代謝

CB182 を, NADPH 存在下, 好氣的にラット, モルモットあるいはヒト肝 Ms とともに, 37℃, 60 min 反応させた. Fig. 1 には, ラット肝 Ms により生成された CB182 代謝物 (メチル誘導体) のガスクロマトグラムを示す. 未処理 Ms と PB 前処理 Ms の場合, 未変化体以外に 1 種類の代謝物 (以下, M-1 とする) が保持時間 19.50 min に検出された. また, モルモットの場合には, 未処理, PB 前処理および MC 前処理のいずれの Ms でも M-1 のみが生成された. さらに, ヒト肝 Ms でも同様に, M-1 のみが生成された (データ未掲載).

次に, 各種動物肝 Ms およびヒト肝 Ms により生成された M-1 の定量を行った (Table 1). M-1 の定量は CB182 の検量線を用いて行った. その結果, ラットの場合, M-1 は未処理肝 Ms では痕跡程度しか生成されなかったが, PB 前処理 Ms では 1,370 pmol/hr/mg protein へと顕著に増加した. なお, MC 前処理 Ms では M-1 は全く生成されなかった. 次に, モルモットの場合, 未処理 Ms でも比較的高い M-1 生成活性を有しており, その活性は 18.7 pmol/hr/mg protein であった. また, PB 前処理 Ms により, 有意ではないものの 1.4 倍に増加した. なお, MC 前処理 Ms では未処理 Ms と同程度の活性を示した. 一方, ヒト肝 Ms の M-1 生成活性は未処理モルモット肝 Ms の 76% 程度と低かった.

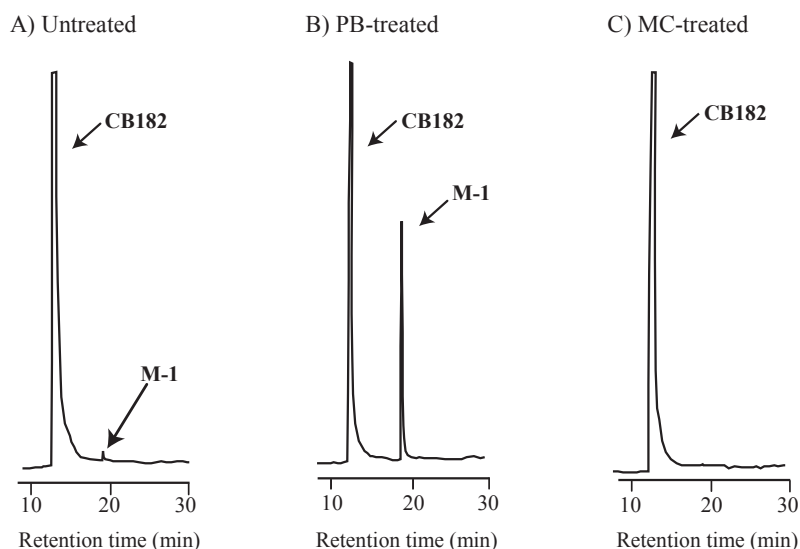


Fig. 1 GC-ECD chromatograms of the methylated derivative of a CB182 metabolite formed by liver microsomes of untreated (A), PB-treated (B) and MC-treated (C) rats

Table 1 Metabolism of CB182 by liver microsomes of rats, guinea pigs and humans and effects of CYP inducers on CB182 metabolism

Animal	M-1 formed (pmol/hr/mg protein)		
	Untreated	PB-treated	MC-treated
Rat	B.D.	1,370 ± 162	N.D.
Guinea pig	18.7 ± 12.6	26.7 ± 11.7	17.7 ± 11.1
Human*	14.3 ± 2.0	-	-

N.D., not detected. B.D., below detection limit. -, not done.

Each value represents the mean ± S.D. of four animals.

*The value represents the mean ± S.D. of triplicate determination.

2. M-1 の化学構造

M-1 の化学構造を決定するため、PB 前処理ラット肝 Ms を用いて 100 倍のスケール (100 ml) で代謝反応を行い、生成された代謝物を抽出後メチル化し、これを GC-MS に供した。その結果、M-1 のメチル誘導体は、分子量 422 であり、CB182 の分子量より m/z 30 多かった。この結果から、M-1 は OH 体であることが明らかとなった (Table 2)。さらに、M-1 のメチル誘導体では、フラグメントイオン $[M^+-15]$ (m/z 407) に加え、 $[M^+-43]$ (m/z 379) が比較的多く検出された。この結果を既報のデータ¹⁴⁾ と考え合わせると、M-1 はメタ位、すなわち 3 (3') 位あるいは 5 (5') 位に、OH 基を有することが推察された。次に、M-1 のメチル誘導体の GC における保持時間とマススペクトルを、合成標品と比較したところ、3'-MeO-CB182 とほぼ一致した。以上の結果から、M-1 は、3'-OH-CB182 であることが示唆された。

考 察

本研究では、2,4,6-三塩素置換ベンゼンを有する CB182 の in vitro 代謝を調べた。代謝酵素として、CYP 誘導剤の PB および MC 前処理したラットおよびモルモット肝 Ms、さらにヒト肝 Ms を用いた。その結果、ラット、モルモットお

よびヒト肝により、CB182 の代謝物が一種類生成され、GC-MS での検討結果、3'-OH 体であることが明らかになった。Fig. 2 に動物肝における CB182 の推定代謝経路を示す。また、その生成量はラット (PB 前処理) >> モルモット (PB 前処理) > モルモット (未処理, MC 前処理) > ヒト > ラット (未処理, MC 前処理) の順であること、さらに、その生成は PB 前処理ラットにおいて特に顕著に増加することも明らかになった。

今回、CB182 の主代謝物 3'-OH 体の生成活性は、PB 前処理ラット肝 Ms で、1,370 pmol/hr/mg protein であったが、この活性の強さは 2,4,5-三塩素置換ベンゼンを有する CB180 の主代謝物 3'-OH-CB180 の生成活性 73 pmol/hr/mg protein (PB 前処理モルモット肝 Ms)¹⁵⁾ に比べ、19 倍も高かった。当初、2,4,6-三塩素置換ベンゼンを有する CB182 は、水酸化されにくいと考えられたが、予想に反して、2,4,5-三塩素置換ベンゼンを有するものより、はるかに水酸化されやすいことが明らかになった。また、CB182 以外に、2,4,6-三塩素置換ベンゼンを有する PCB として、CB148 (2,2',3,4',5,6'-hexaCB), CB154 (2,2',4,4',5,6'-HexaCB), CB168 (2',3,4,4',5,6'-hexaCB), CB184 (2,2',3,4,4',6,6'-heptaCB) および CB188 (2,2',3,4',5,6,6'-heptaCB) があるが、いずれもヒト組織中からほとんど検出されていない。

Table 2 Mass spectral data and retention times of the methylated derivative of a CB182 metabolite and its synthetic compound

Compound	Molecular weight	Mass spectral data (Relative abundance, %)						Retention time (min) n GC-MS
		$[M^+]$	$[M^+-15]$	$[M^+-35]$	$[M^+-43]$	$[M^+-50]$	$[M^+-70]$	
CB182	392	100	—	33	—	—	101	13.34
M-1	422	100	47	—	27	14	—	15.53
3'-CH ₃ O-CB182	422	100	45	—	29	18	—	15.53

—, not detected.

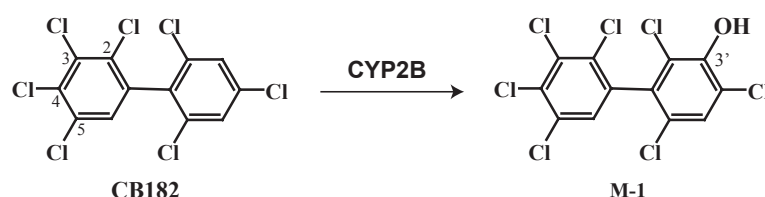


Fig. 2 Postulated metabolic pathway of CB182 in animal liver

この事実は、ラットと同様、ヒトでも容易に代謝され、排泄されることを示しているのかもしれない。

一般に、PCB水酸化の反応機構としては、直接水酸化で進行する場合と、epoxide中間体を経由して進行する場合の2つが考えられている⁸⁾。CB180やCB153の3'-水酸化の場合、直接水酸化機構と考えられる¹⁵⁾¹⁶⁾。一方、CB187やCB138の代謝では、塩素原子のNIH転位や酸化的脱塩素化が観察されることから、後者のepoxide中間体を経由していると考えられる¹⁷⁾¹⁸⁾。また、興味あることに、有吉らはPB前処理イヌ肝Msを用いて2,2',4,4',6,6'-hexaCB (CB155)の代謝を調べ、その結果、3-OH体以外に、NIH転位の産物と思われる4-OH-2,2',3,4',6,6'-pentaCBおよび4-OH-2,2',4',6,6'-hexaCBが生成されることを報告した。この結果は、イヌにおいては、直接水酸化機構だけではなく、epoxide中間体を介した水酸化機構の両方で進行していることを示唆している¹⁹⁾。本研究のラット、モルモットおよびヒト肝MsによるCB182の代謝では、直接水酸化機構で進行しているものと思われる。

今回、CB182代謝がPB前処理で促進されることから、代謝酵素として、ラットCYP2B1²⁰⁾およびモルモットCYP2B18²¹⁾が主に関与していることが示唆された。一方、PCB代謝に関与するヒトCYP分子種としては、これまでに、CYP2B6²²⁾²³⁾およびCYP2A6²⁴⁾²⁵⁾が報告されている。CYP2B6は、CB153の3'-水酸化や2,2',3,4',5,5'-hexaCB (CB146)の3'-水酸化を、またCYP2A6は2,2',5,5'-tetraCB (CB72)や2,2',4,5,5'-pentaCB (CB101)の4'-水酸化を触媒する。CB182代謝では、3'-水酸化が進行したことから、CYP2B6の関与が大きいと考えられるが、この点は今後の課題である。

総 括

1. CB182はラット、モルモットおよびヒト肝Msによって、いずれも3'-OH-CB182へと代謝された。その活性の強さは、ラット (PB前処理) >> モルモット (PB前処理) > モルモット (未処理, MC前処理) > ヒト > ラット (未処理, MC前処理) の順であった。
2. 3'-OH-CB182の生成は、未処理ラットにおい

て痕跡程度であったが、PB前処理により、その生成量は著しく増加した (1,370 pmol/hr/mg protein)。一方、モルモットの未処理MsおよびMC前処理Msの生成活性は、18 pmol/hr/mg protein程度であった。なお、PB前処理により、有意ではないが、未処理の1.4倍に増加した。

3. 以上の結果から、CB182は、これまで検討してきたheptaCBの中で最も容易に代謝されること、また、PB誘導性のCYP2B酵素によって触媒されることが示唆された。

謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金 (食品の安全確保推進研究事業, H27-食品-指定-017 古賀信幸) および日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤研究 (C), No. 26340043 加藤善久; 基盤研究 (C), No. 16K00565 藤井由希子) の助成を受けたものである。ここに記して謝意を表します。また、本研究を実施するにあたり、代謝物の分析にご協力いただいた國武拓也さんに感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) 古賀信幸, 太田千穂: 高残留性PCBの代謝と代謝物の毒性. 古江増隆, 赤峰昭文, 山田英之, 吉村健清編: 油症研究Ⅱ—治療と研究の最新線—, pp. 200-218, 九州大学出版会, 2010.
- 2) Sandau CD, Ayotte P, Dewailly E, Duffe J and Norstrom RJ: Analysis of hydroxylated metabolites of PCBs (OH-PCBs) and other chlorinated phenolic compounds in whole blood from Canadian Inuit. *Environ. Health Perspect.* 108: 611-616, 2000.
- 3) Sjödin A, Hagmar L, Klasson-Wehler E, Björk J and Bergman Å: Influence of the consumption of fatty Baltic Sea fish on plasma levels of halogenated environmental contaminants in Latvian and Swedish men. *Environ. Health Perspect.* 108: 1035-1041, 2000.
- 4) Fängström B, Athanasiadou M, Grandjean P, Weihe P and Bergman Å: Hydroxylated PCB metabolites and PCBs in serum from pregnant Faroese women. *Environ. Health Perspect.* 110: 895-899, 2002.
- 5) Hovander L, Malmberg T, Athanasiadou M, Athanassiadis I, Rahm S, Bergman Å and Klasson-Wehler E: Identification of hydroxylated PCB metabolites and other phenolic

- halogenated pollutants in human blood plasma. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 42 : 105-117, 2002.
- 6) Park JS, Linderholm L, Charles MJ, Athanasiadou M, Petrik J, Kocan A, Drobna B, Trnovec T, Bergman Å and Hertz-Picciotto I : Polychlorinated biphenyls and their hydroxylated metabolites (OH-PCBs) in pregnant women from eastern Slovakia. Environ. Health Perspect. 115 : 20-27, 2007.
 - 7) Todaka T, Hori T, Yasutake D, Yoshitomi H, Hirakawa H, Onozuka D, Kajiwara J, Iida T, Yoshimura T and Furue M : Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood collected from Yusho patients during medical check-ups performed from 2004 to 2007. Fukuoka Igaku Zasshi 100 : 156-165, 2009.
 - 8) 古賀信幸, 吉村英敏 : PCB と関連化学物質の代謝並びに代謝物の毒性. 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆編 : 油症研究—30 年の歩み—, pp. 93-110, 九州大学出版会, 2000.
 - 9) Bergman Å, Klasson-Wehler E and Kuroki H : Selective retention of hydroxylated PCB metabolites in blood. Environ. Health Perspect. 102 : 464-469, 1994.
 - 10) 三村敬介, 田村水穂, 原口浩一, 増田義人 : 高分解能ガスクロマトグラフ/低分解能質量分析計による全 PCB 異性体の分析. 福岡医誌 90 : 192-201, 1999.
 - 11) Cadogan JIG : A convenient new method of aromatic arylation. J. Chem. Soc. : 4257-4258, 1962.
 - 12) Ohta C, Haraguchi K, Kato Y and Koga N : In vitro metabolism of 2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobiphenyl (CB187) by liver microsomes from rats, hamsters and guinea pigs. Xenobiotica 35 : 319-330, 2005.
 - 13) Lowry OH, Rosebrough AL, Farr AL and Randall RJ : Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 193 : 265-275, 1951.
 - 14) Tulp MTM, Olie K and Hutzinger O : Identification of hydroxyhalobiphenyls as their methyl ethers by gas chromatography mass spectrometry. Biomed. Mass Spectrom. 4 : 310-316, 1977.
 - 15) 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 木村治, 古賀信幸 : 2,2',3,4',5,5'-七塩素化ビフェニル (CB180) の動物肝ミクロゾームによる代謝. 福岡医誌 106 : 176-183, 2015.
 - 16) Sundstrom G, Hutzinger O and Safe S : The metabolism of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl by rabbits, rats and mice. Chemosphere 5 : 249-253, 1977.
 - 17) Ohta C, Haraguchi K, Kato Y, Endo T, Kimura O and Koga N : 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.
 - 18) 古賀信幸, 金丸知代, 大石奈穂子, 加藤善久, 木村良平, 原口浩一, 増田義人 : 2,4,5,2',3',4'-六塩素化ビフェニルの in vitro 代謝における種差. 福岡医誌 92 : 167-176, 2001.
 - 19) Ariyoshi N, Yoshimura H and Oguri K : Identification of *in vitro* metabolites of 2,4,6,2',4',6'-hexachlorobiphenyl from phenobarbital-treated dog liver microsomes. Biol. Pharm. Bull. 16 : 852-857, 1993.
 - 20) Koga N, Kikuichi N, Kanamaru T, Kuroki H, Matsusue K, Ishida C, Ariyoshi N, Oguri K and Yoshimura H : Metabolism of 2,3',4',5-tetrachlorobiphenyl by cytochrome P450 from rats, guinea pigs and hamsters. Chemosphere 37 : 1895-1904, 1998.
 - 21) Koga N, Kanamaru T, Kikuichi N, Oishi N, Kato S and Yoshimura H : Guinea pig liver cytochrome P450 responsible for 3-hydroxylation of 2,5,2',5'-tetrachlorobiphenyl. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 60 : 898-903, 1998.
 - 22) Ariyoshi N, Oguri K, Koga N, Yoshimura H and Funae Y : Metabolism of highly persistent PCB congener, 2,4,5,2',4',5'-hexachlorobiphenyl by human CYP2B6. Biochem. Biophys. Res. Commun. 212 : 455-460, 1995.
 - 23) 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 : 161-169, 2013.
 - 24) McGraw JE Sr and Waller DP : Specific human CYP450 isoform metabolism of a pentachlorobiphenyl (PCB-IUPAC#101). Biochem. Biophys. Res. Commun. 344 : 129-133, 2006.
 - 25) Shimada T, Kakimoto K, Takenaka S, Koga N, Uehara S, Murayama N, Yamazaki H, Kim D, Guengerich FP and Komori M : Roles of human CYP2A6 and monkey CYP2A24 and 2A26 cytochrome P450 enzymes in the oxidation of 2,5,2',5'-tetrachlorobiphenyl. Drug Metab. Dispos. 44 : 1899-1909, 2016.

(Received for publication February 14, 2017)