

2, 2', 3, 4', 5, 6, 6'-七塩素化ビフェニル (CB188) の ラットおよび モルモッ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学研究室

山本, 健太
中村学園大学栄養科学部食品学研究室

加藤, 善久
徳島文理大学香川薬学部薬物動態学講座

藤井, 由希子
第一薬科大学分析化学教室

他

<https://doi.org/10.15017/2328860>

出版情報 : 福岡醫學雑誌. 110 (2), pp.83-90, 2019-06-25. 福岡医学会
バージョン :
権利関係 :

2,2',3,4',5,6,6'-七塩素化ビフェニル (CB188) のラットおよび モルモッ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 食品学研究室
²⁾中村学園大学栄養科学部 食品衛生学研究室
³⁾徳島文理大学香川薬学部 薬物動態学講座
⁴⁾第一薬科大学 分析化学教室
⁵⁾北海道医療大学薬学部 病院薬学講座
⁶⁾北海道医療大学薬学部 衛生薬学講座

太田千穂¹⁾, 山本健太¹⁾, 加藤善久³⁾, 藤井由希子⁴⁾, 原口浩一⁴⁾,
木村 治⁵⁾, 遠藤哲也⁶⁾, 古賀信幸²⁾

Metabolism of 2,2',3,4',5,6,6'-Heptachlorobiphenyl (CB188) by Rat and Guinea Pig Liver Microsomes

Chiho OHTA¹⁾, Kenta YAMAMOTO¹⁾, Yoshihisa KATO³⁾, Yukiko FUJII⁴⁾, Koichi HARAGUCHI⁴⁾,
Osamu KIMURA⁵⁾, Tetsuya ENDO⁶⁾ and Nobuyuki KOGA²⁾

¹⁾²⁾*Faculty of Nutritional Sciences, Nakamura Gakuen University, 5-7-1, Befu,
Johnan-ku, Fukuoka 814-0198*

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

⁴⁾*Daiichi College of Pharmaceutical Sciences, 22-1 Tamagawa-cho,
Minami-ku, Fukuoka 815-8511*

⁵⁾⁶⁾*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido,
1757 Ishikari-Tobetsu, Hokkaido 061-0293*

Abstract

The metabolism of a 2,4,6-trichloro-substituted PCB, 2,2',3,4',5,6,6'-heptachlorobiphenyl (CB188), by rat and guinea pig liver microsomes was compared to that of a 2,4,5-trichloro-substituted PCB, 2,2',3,4',5,5',6'-heptachlorobiphenyl (CB187) using liver microsomes of untreated, phenobarbital (PB)-treated and 3-methylcholanthrene (MC)-treated rats and guinea pigs. Two metabolites, M1 and M2, were produced only by liver microsomes of PB-treated rats with rates of 554 and 187 pmol/hr/mg protein, respectively, but no metabolite by liver microsomes of untreated and MC-treated rats. In addition, no metabolite was observed by all kinds of guinea pig liver microsomes used in this study. GC-MS revealed that both M1 and M2 were mono-hydroxylated CB188. Also, the methylated M1 almost completely agreed with a synthesized authentic 3'-methoxy-CB188 in terms of the retention times and mass fragmentation. These results suggest that 3'-OH-CB188 is a major metabolite formed by PB-inducible CYP2B enzymes in rats and that the 2,4,6-trichloro-substituted PCBs are metabolized much more easily than the 2,4,5-trichloro-substituted PCBs.

Key words : PCB, metabolism, rat, guinea pig

はじめに

Polychlorinated biphenyls (PCBs) は、代表的な高残留性有機汚染物質 (POPs, persistent organic pollutants) の1つである。その高い脂溶性のため、ヒトをはじめとする多くの哺乳動物の血液、脂肪組織および肝臓に高濃度で検出されている¹⁾。特に、塩素数が6個以上で、さらに2,4,5-三塩素置換ベンゼン環、あるいは2,3,4,5-四塩素置換ベンゼン環を有する PCB 異性体、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、ヒト健常者血中から高濃度で検出されている²⁾⁻⁶⁾。一方、カネミ油症事件発生後37年を経過した油症患者の血液中からは、前述の CB153、CB138 および CB180 に加え、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) も高濃度検出され、さらに CB180、CB170 および 2,3,3',4,4',5'-hexaCB (CB156) については、ヒト健常者の2.2~3.9倍多いことも報告されている⁷⁾。これらの事実は、上記のような高塩素化 PCB 異性体がほとんど代謝されず、その結果、体内に長期にわたり残留していることを示唆している。

さらに、4-hydroxy (OH)-CB187、4-OH-CB146、4-OH-2,3,3',4',5'-pentachlorobiphenyl (pentaCB) (CB107) および 3-OH-CB153 などの PCB 代謝物もヒト血液中や肝臓中から比較的高濃度で検出されている²⁾⁻⁶⁾⁸⁾。これらは、肝小胞体のチトクロム P450 (CYP) によって、水酸化されたものの、依然として高い脂溶性を有しているため⁹⁾、あるいは生体成分との高い親和性から¹⁰⁾¹¹⁾、容易に体外に排泄されないものと考えら

れる。

最近、当研究室では2,2',3,4,4',5,6'-heptaCB (CB182) のラットおよびモルモット肝ミクロゾーム (Ms) による代謝を調べ、いずれの動物肝 Ms も代謝物として3'-OH-CB182を生成すること、さらに、phenobarbital (PB) 前処理ラット肝 Ms では、前出の CB187、CB180 および 2,2',3,4,4',5,6'-heptaCB (CB183) などの heptaCB と比べ、数10倍高い活性で代謝されることを明らかにした¹²⁾。この結果は、2,4,6-三塩素置換 PCB が、2,4,5-三塩素置換 PCB よりはるかに代謝されやすいことを示唆している。

そこで、本研究ではこの点をより明確にする目的で、2,4,6-三塩素置換ベンゼン環を有する別の PCB 異性体として、2,2',3,4',5,6,6'-heptaCB (CB188) を用いて、ラットおよびモルモット肝 Ms による代謝を調べ、2,4,5-三塩素置換 PCB の CB187 と比較した (Fig. 1)。また、CB188 代謝に関与する CYP 分子種についての情報を得るため、CYP 誘導剤の 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、1,2,4,5-tetrachlorobenzene、2,3,5,6-tetrachloroaniline、2,4,6-trichloroanisole、tetrachloroethylene および isopentyl 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)、PB、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

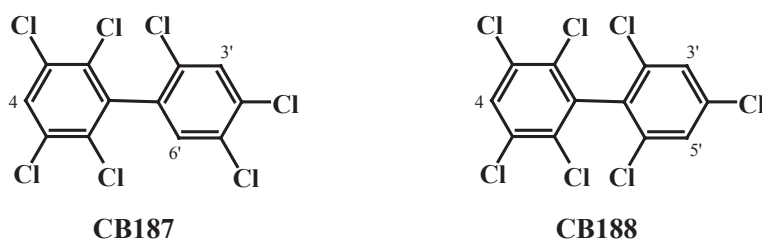


Fig. 1 Chemical structures of CB187 and CB188

は Sigma-Aldrich 社 (St. Louis, USA) から購入した。

(2) CB188 の合成

CB188 は Cadogan の方法¹³⁾ で合成した。すなわち、2,4,6-trichloroaniline 1.6 g および 1,2,4,5-tetrachlorobenzene 1.3 g を tetrachloroethylene 10 mL で溶解し、さらに isopentyl nitrite 1.0 mL を加えて、110°C 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 (100 g, Merck 製) で部分精製した後、分取用 HPLC で精製した。CB188 は、保持時間 13.80 min に溶出されたので、このピークを分取し濃縮したところ、白色結晶が得られた。GC-MS の結果、分子量 392 であり、同位体ピークから 7 つの塩素が置換されていることを確認した。収量は 3.6 mg で、純度はほぼ 100% であった (データ未掲載)。以下、これを用いて、代謝研究を行った。

分取用 HPLC の条件は次の通りである。カラム, Inertsil ODS-HL カラム (250 × 10 mm i.d., S-5 μm, GL-Sciences 製); プレカラム, Inertsil ODS-A プレカラム (5 × 10 mm i.d., S-5 μm, GL-Sciences 製); 移動相, acetonitrile; 流速, 5 mL/min; 検出波長, 254 nm。CB188 の分子量は, GCMS2010 (島津製作所製) を用いて, EI モードで測定した。GC-MS の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)。

CB188 : MS (EI) *m/z* (relative intensity, %) : 392 (100) [M⁺], 394 (234) [M⁺+2], 396 (214) [M⁺+4], 398 (110) [M⁺+6], 400 (37) [M⁺+8], 357 (6) [M⁺-Cl], 322 (92) [M⁺-Cl₂], 287 (18) [M⁺-Cl₃], 252 (68) [M⁺-Cl₄].

(3) 代謝物の合成

CB188 代謝物として、3'-OH 体を想定し、そのメチル誘導体 3'-methoxy (MeO)-CB188 の合成を、Cadogan の方法¹³⁾ で行った。すなわち、2,3,5,6-tetrachloroaniline 1.0 g および 2,4,6-trichloroanisole 1.3 g を tetrachloroethylene 10 mL で溶解し、さらに isopentyl 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*-hexane 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 (65 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-MS にて行った。

3'-MeO-CB188 : MS (EI) *m/z* (relative intensity, %) : 422 (100) [M⁺], 424 (225) [M⁺+2], 426 (219) [M⁺+4], 428 (112) [M⁺+6], 430 (39) [M⁺+8], 407 (55) [M⁺-CH₃], 379 (35) [M⁺-COCH₃], 372 (10) [M⁺-CH₃Cl], 309 (64) [M⁺-COCH₃Cl₂].

(4) 実験動物と薬物処理

Wistar 系雄性ラット (体重約 200 g) および Hartley 系雄性モルモット (体重約 280 g) を、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 4 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、また、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。

2. 肝 Ms による代謝

ラットおよびモルモット肝 Ms による CB188 の代謝は既報¹⁴⁾ に準じて行った。すなわち、40 μM CB188 を、NADPH 生成系 (0.33 mM NADP, 5 mM G-6-P, G-6-PD 1.0 unit), 6 mM MgCl₂ および動物肝 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、37°C で 60 min インキュベートした。反応後、chloroform-methanol (2:1) 0.5 mL と *n*-hexane 1.5 mL を加えて反応を停止させた後、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-MS に付した。代謝物の定量は、CB188 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¹⁵⁾ 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。

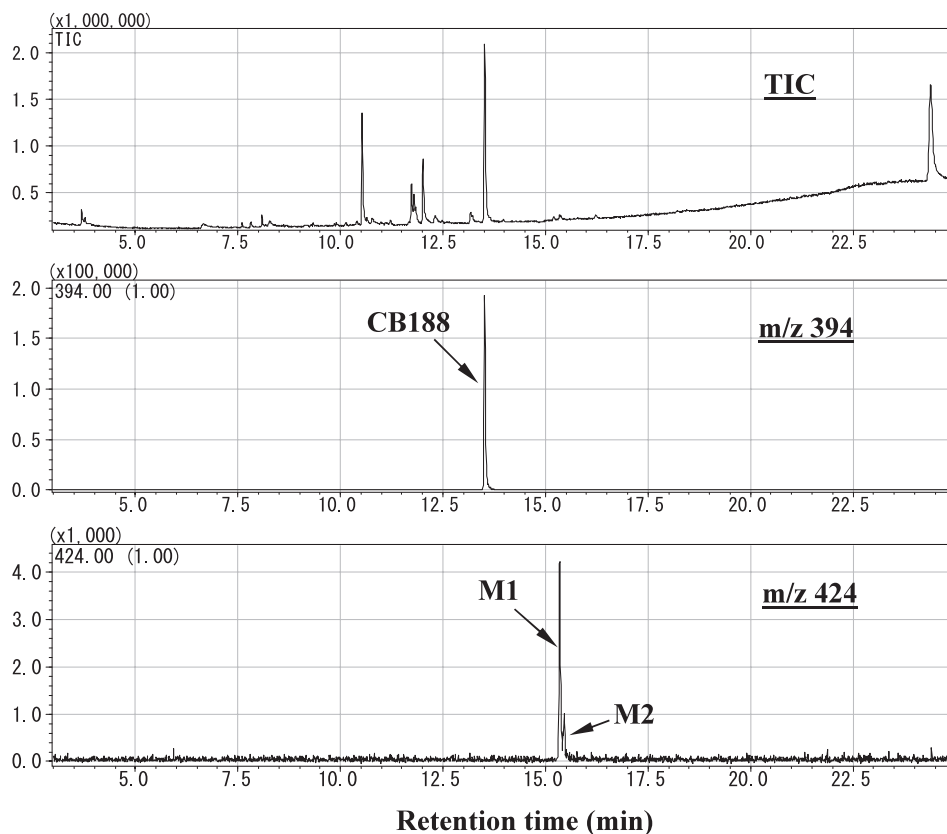


Fig. 2 GC-MS chromatograms of the methylated derivatives of CB188 metabolites produced by liver microsomes of PB-treated rats.

実験結果

1. ラット肝 Ms により生成された代謝物の化学構造

CB188 を、NADPH 存在下、好氣的にラット肝 Ms とともに、37°C、60 min 反応させた。Fig. 2 には、PB 前処理ラット肝 Ms により生成された CB188 代謝物（メチル誘導体）のガスクロマトグラムを示す。CB188（保持時間 13.53 min）に引き続き、2 種類の代謝物が保持時間 15.36 min と 15.47 min に検出された。以下、それぞれ M1 と M2 とした。

GC-MS の結果、M1 および M2 のメチル誘導体は、分子量 422 であり、親化合物 CB188 の分子量より m/z 30 多かった (Fig. 3)。この結果から、M1 および M2 はいずれも一水酸化体であることが明らかとなった。次に、M1（メチル誘導体）のマススペクトルをみると、2つのフラグメントイオン m/z 407 [$M^+ - 15$] および m/z 379 [$M^+ - 43$] が多く検出された (Fig. 3, Table 2)。さらに、

別途、予想代謝物として 3'-MeO-CB188 を合成し、M1（メチル誘導体）と比較したところ、両者は GC-MS における保持時間およびマススペクトルがいずれもほとんど完全に一致した。一方、M2（メチル誘導体）のマススペクトルは、M1 に比べ、フラグメントイオン m/z 407 [$M^+ - 15$] が半分以下であった。CB188 の化学構造から、もう 1 つは 4-OH 体であると考えられるが、この点は現在不明である。以上の結果から、M1 は、3'-OH-CB188 であることが示唆された。

2. ラットおよびモルモット肝 Ms による CB188 の代謝

次に、ラットおよびモルモット肝 Ms により生成される CB188 代謝物の M1 および M2 の定量を試みた (Table 2)。ラットの場合、M1 および M2 は PB 前処理肝 Ms でのみ生成され、代謝活性はそれぞれ 554 および 187 pmol/hr/mg protein であった。この代謝活性を、既報¹⁴⁾ の CB187 の場合と比べると、約 7 倍の高さであった。なお、

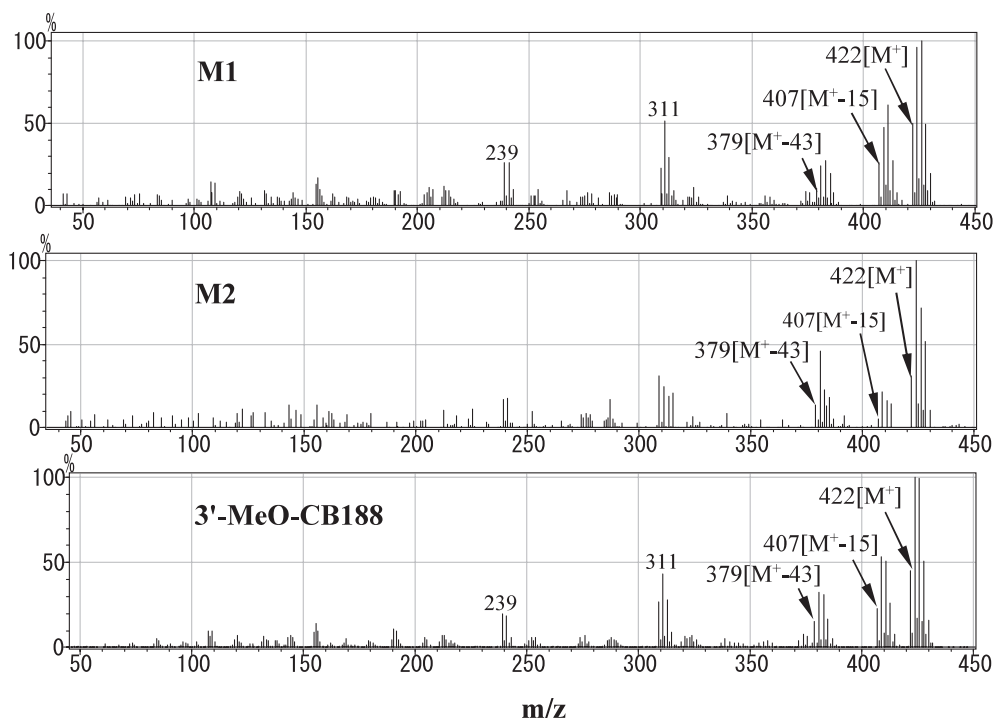


Fig. 3 Mass spectra of a synthetic 3'-MeO-CB188 and the methylated derivatives of M1 and M2.

Table 1 Mass spectral data and retention times of the methylated derivatives of two CB188 metabolites

Compound	Molecular weight	Mass spectral data (Relative abundance, %)						Retention time (min) in GC-MS
		[M ⁺]	[M ⁺ - 15]	[M ⁺ - 35]	[M ⁺ - 43]	[M ⁺ - 50]	[M ⁺ - 70]	
CB188	392	100	-	6	-	-	92	13.53
M1	422	100	50	-	23	8	-	15.36
M2	422	100	18	-	62	-	-	15.47
3'-MeO-CB188	422	100	54	-	35	10	-	15.36

-, not detected.

両代謝物は未処理および MC 前処理ラット肝 Ms では全く生成されなかった。一方、モルモットの場合、CB187 代謝では、ラットより高い代謝活性が PB 前処理モルモット肝 Ms でみられたが、CB188 ではいずれのモルモット肝 Ms でも代謝物は全く生成されなかった。

考 察

本研究では、2,4,6-三塩素置換 PCB である CB188 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 を用いた。その結果、PB 前処理ラット肝 Ms によってのみ、2 種類の代謝

物 (M1, M2) が生成された。なお、未処理と MC 前処理ラット肝 Ms および未処理、PB 前処理および MC 前処理モルモット肝 Ms のいずれでは、代謝物は全く生成されなかった。GC-MS での結果、M1 と M2 はいずれも一水酸化体であること、さらに M1 は合成標品との比較から、3'-OH 体であることが明らかになった。M2 の化学構造は、親化合物 CB188 の構造から、4-OH 体であろうと推定されるが、現在検討中である。Fig. 3 に CB188 の推定代謝経路を示した。

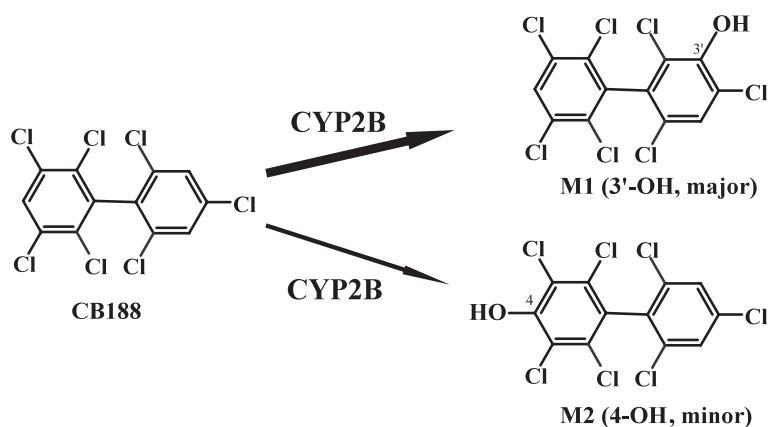
2,4,6-三塩素置換 PCB の CB188 は、PB 前処理ラット肝 Ms で比較すると、2,4,5-三塩素置換 PCB の CB187 よりも、はるかに水酸化されやす

Table 2 Metabolism of CB188 and CB187 by liver microsomes of untreated, PB-treated and MC-treated rats and guinea pigs

PCB	Metabolite	Metabolite formed (pmol/hr/mg protein)		
		Untreated	PB-treated	MC-treated
Rat				
CB188	M1 (3'-OH)	N.D.	554±30	N.D.
	M2 (4-OH)	N.D.	187±21	N.D.
CB187 ¹⁴⁾	M1 (4'-OH-CB151)	N.D.	N.D.	N.D.
	M2 (4'-OH-CB178)	N.D.	87±14	N.D.
	M3 (4-OH-CB187)	N.D.	14±1	N.D.
Guinea pig				
CB188	M1 (3'-OH)	N.D.	N.D.	N.D.
	M2 (4-OH)	N.D.	N.D.	N.D.
CB187 ¹⁴⁾	M1 (4'-OH-CB151)	18±6	35±14	7±1
	M2 (4'-OH-CB178)	37±3	125±23	12±2
	M3 (4-OH-CB187)	15±4	10±0	17±2

N.D., not detected.

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

**Fig. 4** Postulated metabolic pathways of CB188 in rat liver

いことが明らかになった (Table 2). 当研究室では、これまでに CB187 代謝を調べ、1) 3 種類の代謝物が生成されること、2) それらの生成はいずれも PB で誘導されること、さらに、3) 主代謝物 4'-OH-CB178 の生成活性は PB 前処理ラット肝 Ms で 101 pmol/hr/mg protein, また、PB 前処理モルモット肝 Ms で 135 pmol/hr/mg protein であることを報告した¹⁴⁾. 今回、PB 前処理ラット肝 Ms による M1 と M2 の生成活性は、それぞ

れ 554 と 187 pmol/hr/mg protein であることから、CB187 代謝より、7.3 倍も高かった. 2,4,6-三塩素置換 PCB として、CB182 と CB188 以外に、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) などもあるが、これらはヒト組織中で検出されていない. 恐らく、ヒトにおいても容易に水酸化され、体外へ排泄されるものと考えられる.

PCB 水酸化機構としては、直接水酸化で進行する場合と、epoxide 中間体を經由して進行する場合の2つが考えられている⁹⁾。CB187 代謝では、主な代謝物として、4' 位の塩素原子が3' 位に NIH 転位したものが生成されたが、3'-OH 体は観察されていない。興味あることに、有吉らは PB 前処理イヌ肝 Ms による 2,2',4,4',6,6'-hexaCB (CB155) の代謝を調べ、主代謝物の 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'-hexaCB や 4-OH-2,2',4',6,6'-pentaCB を報告した¹⁶⁾。この結果から、イヌ肝においては、両方の水酸化機構が共存することが示唆される。本研究の CB188 代謝では、CB182¹²⁾と同様に、直接 3' 位水酸化が起こっていると考えられる。

今回、CB188 代謝において、ラットとモルモットで大きな種差が観察された。すなわち、CB188 代謝は、PB 前処理ラットでのみ促進されたが、モルモットでは全く代謝物が生成されなかった。この事実は、PB 誘導性のラット CYP2B1¹⁷⁾ は CB188 を代謝できるが、一方、PB 誘導性のモルモット CYP2B18¹⁸⁾ は CB188 を代謝できないことを示唆している。ところで、CB187 代謝ではラット CYP2B1 およびモルモット CYP2B18 の強い関与が示唆されている¹⁴⁾。本研究で見られた CB188 代謝の種差は、CB188 と CB187 の化学構造の違いが原因であるかもしれない。すなわち、CB187 は 2 (2') 位と 6 (6') 位に 3 個の塩素が置換された tri-ortho-PCB であるが、CB188 は 4 個の塩素が置換された tetra-ortho-PCB である。このように、CB188 は CB187 に比べ、よりかさばった立体構造を有するため、CYP2B18 の活性部位に接近できず、触媒活性が低くなったものと思われる。なお、PCB 代謝に関与するヒト CYP 分子種としては、これまでに、CYP2B6¹⁹⁾²⁰⁾ および CYP2A6²¹⁾²²⁾ が報告されている。もし、ヒトにおいて CB188 の 3' 位水酸化が起こった場合、CYP2B6 が強く関与していると考えられるが、この点は今後の課題である。

総 括

1. 2,4,6-三塩素置換 PCB の CB188 のラットおよびモルモット肝 Ms による代謝を調べ、2,4,5-三塩素置換 PCB の CB187 と比較した。
2. ラットでは、PB 前処理肝 Ms でのみ、2 種類

の代謝物 (M1, M2) が生成された。その生成活性は、M1 および M2 が、それぞれ 554 および 187 pmol/hr/mg protein であった。一方、モルモットでは、いずれの前処理肝 Ms でも代謝物は生成されなかった。

3. GC-MS の結果、M1 および M2 は、いずれも一水酸化体であることが判明した。また、M1 (メチル誘導体) は、別途合成した 3'-methoxy-CB188 とマススペクトルおよび保持時間がほとんど完全に一致した。
4. 以上の結果から、CB188 は、CB187 に比べ、容易に代謝されること、また、PB 誘導性のラット CYP2B 酵素によって触媒され、主に 3'-OH 体へと代謝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, H30-食品-指定-005 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. 18K11660 加藤善久; 基盤研究 (C), No. 17K00870 木村治) 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。

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 — 治療と研究の最前線一, pp. 200-218, 九州大学出版会, 2010.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Fångström 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.
- 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) Bergman Å, Klasson-Wehler E and Kuroki H : Selective retention of hydroxylated PCB metabolites in blood. *Environ. Health Perspect.* 102 : 464-469, 1994.
- 9) 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.
- 10) Brouwer A : Role of biotransformation in PCB-induced alterations in vitamin A and thyroid hormone metabolism in laboratory and wildlife species. *Biochem. Soc. Trans.* 19 : 731-737, 1991.
- 11) 北村繁幸 : 環境化学物質の内分泌攪乱活性発現における代謝活性変動の影響. *薬学雑誌* 138 : 693-713, 2018.
- 12) 太田千穂, 藤井由希子, 原口浩一, 加藤善久, 木村治, 遠藤哲也, 古賀信幸 : 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. *福岡医誌* 108 : 51-57, 2017.
- 13) Cadogan JIG : A convenient new method of aromatic arylation. *J. Chem. Soc.* : 4257-4258, 1962.
- 14) 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.
- 15) Lowry OH, Rosebrough AL, Farr AL and Randall RJ : Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193 : 265-275, 1951.
- 16) 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.
- 17) 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 : 1985-1904, 1998.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) McGraw SrJE and Waller DP : Specific human CYP450 isoform metabolism of a pentachlorobiphenyl (PCB-IUPAC#101). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 344 : 129-133, 2006.
- 22) 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 March 15, 2019)