

Aryl hydrocarbon receptorからみた油症の病態と治療開発2020

古江, 増隆
九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

石井, 祐次
九州大学大学院薬学研究院細胞生物薬学分野

月森, 清己
福岡市立こども病院周産期センター産科

辻, 学
九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

<https://doi.org/10.15017/4483189>

出版情報：福岡医学雑誌. 112 (2), pp.61-88, 2021-06-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



Aryl hydrocarbon receptor からみた油症の病態と治療開発 2020

¹⁾九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター

²⁾九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野

³⁾九州大学大学院薬学研究院 細胞生物薬学分野

⁴⁾福岡市立こども病院 周産期センター産科

古江 増隆¹⁾²⁾, 石井 祐次³⁾, 月森 清己⁴⁾, 辻 学¹⁾²⁾

Pathogenic Implication of Aryl Hydrocarbon Receptor for Yusho and Its Therapeutic Approach 2020

Masutaka FURUE¹⁾²⁾, Yuji ISHII³⁾, Kiyomi TSUKIMORI⁴⁾ and Gaku TSUJI¹⁾²⁾

¹⁾Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyushu University Hospital, Fukuoka 812 8582, Japan

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

³⁾Division of Pharmaceutical Cell Biology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812 8582, Japan

⁴⁾Department of Obstetrics, Perinatal Center, Fukuoka Children's Hospital, Fukuoka 813 0017, Japan

Abstract

In 1968, more than 2,000 peoples were exposed to high concentrations of dioxin-like compounds by eating rice bran oil contaminated with 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (2,3,4,7,8-PeCDF), polychlorinated biphenyls, and polychlorinated quaterphenyls. These Yusho (oil disease in Japanese) patients have been suffered from various symptoms such as general malaise, chloracne, hyperpigmentation, sputum and cough, hyperesthesia or numbness of extremities since then. The blood concentrations of 2,3,4,7,8-PeCDF, major causal agent for toxicity, are still very high in many Yusho patients even now. Dioxins exert their major toxicity by binding and activating aryl hydrocarbon receptor (AHR) and subsequent generation of reactive oxygen species (ROS). In addition, recent studies have revealed a pathogenic role of AHR in manifestation of various Yusho symptoms. Moreover, medicinal agents which inhibit AHR activation and ROS production (antioxidative AHR inhibitor) may be applicable for the treatment of Yusho patients. In this review, we summarize current topics on Yusho and its therapeutic approach with special reference to AHR.

Key Words : Yusho, aryl hydrocarbon receptor, chloracne, dioxin, 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran, reactive oxygen species, nuclear factor-erythroid 2-related factor-2, treatment

はじめに

福岡県、長崎県を中心とした西日本で、高温で加熱して精製していたカネミ米ぬか油（カネミ

油）に、熱媒体として使用されていたカネクロール（KC-400）が混入して食中毒事件（以下、油症）が発生した¹⁾。1968年のことである。KC-400は polychlorinated biphenyls (PCBs) 製品であった

Corresponding author : Masutaka FURUE
Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Maidashi 3-1-1, Higashiku, Fukuoka 812-8582, Japan
Tel : + 81-92-642-5585 Fax : + 81-92-642-5600

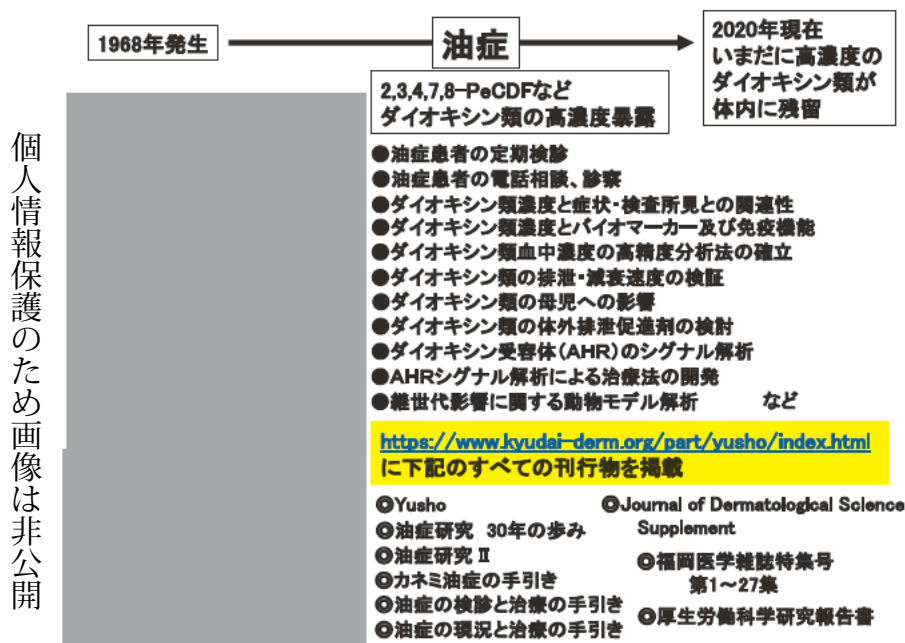


図1 現在の油症班（班長：辻 学）の取り組み

油症は1968年に発生したダイオキシン類による食中毒である。主たる原因毒性物質は2,3,4,7,8 pentachlorodibenzofuran (2,3,4,7,8 PeCDF)であったことが明らかになっている。50年以上経過した2020年現在でも多くの患者の血中には高濃度の2,3,4,7,8 PeCDFが検出される。発生時には塩素痤瘡や色素沈着などの特徴的な皮膚症状が発症したことが知られている。●は油症班の現在の取り組みをリストアップしている。◎は油症班がこれまでに刊行した刊行物を示す。すべてホームページからダウンロードできる。

が、汚染したカネミ油にはPCBsに加えPCBsが高熱化学反応によって変化して新生した polychlorinated dibenzofurans (PCDFs), polychlorinated quaterphenyl (PCQ), polychlorinated dibenzodioxins (PCDDs) などのダイオキシンおよびダイオキシン類化合物（以下、ダイオキシン類）も高濃度に含まれていたことが油症治療研究班（以下、油症班）によって明らかにされた²⁾³⁾。すなわち高濃度のPCBsやダイオキシン類を摂食することでヒトに発生した中毒症状が油症だったのである²⁾³⁾。

個々の有機塩素化合物の毒性は毒性相対比 (toxic equivalent; TEQ) として算出される [すなわち毒性が最も高い2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (2,3,7,8-TCDD) を基準値; 1とした時の毒性等価係数 (toxic equivalency factor; TEF) にその化合物の濃度を乗じたもの]⁴⁾⁵⁾。油症の場合、PCDFsとくに2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (2,3,4,7,8-PeCDF) のTEQが

高く、汚染したカネミ油の総TEQの77%をPCDFsが、58%を2,3,4,7,8-PeCDFが占めている⁶⁾。ちなみに2,3,7,8-TCDDのTEF; 1と比較すると、2,3,4,7,8-PeCDFのTEFは0.3でありその毒性は高い⁵⁾。汚染油中に高濃度に含まれていたPCBsのTEFはかなり低いため、PCBsによる毒性すなわちTEQsは低値だったわけである。

発生当時、高濃度で混入していたPCBsの血中濃度を測定することは可能であったが、油症の毒性を特徴づけている2,3,4,7,8-PeCDFの血中濃度を高い再現性をもって測定することは困難であった。しかしその後の油症班の分析技術の進歩によって可能となり⁷⁾、2004年から2,3,4,7,8-PeCDFの血中濃度が油症診断基準に追加された。油症では、全身倦怠感、頭重・頭痛、腹痛、手足のしびれ・疼痛、関節の腫脹・疼痛、咳嗽・喀痰、眼脂過多（マイボーム腺分泌過多）などさまざまな症状がみられた（図1）⁸⁾⁹⁾。中でも特徴的だった

たのは痤瘡様皮疹（塩素痤瘡）や皮膚粘膜の色素沈着であった^{8)~10)}。検査値では血中トリグリセリド上昇などを認めた¹¹⁾。発生当初から油症班による検診が継続され、これらの臨床症状とPCB・ダイオキシン類血中濃度との関連性が報告された¹²⁾¹³⁾。

現在の油症班の主な研究内容を図1に示した。長年にわたる学術的報告は、本誌の特別号として隔年に刊行され、2019年には第27集が発刊されている。また書籍として「Yusho」（英文）、「油症研究30年の歩み」、「油症研究Ⅱ」が九州大学出版会から刊行された。Journal of Dermatological Science 誌から Supplement として「Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins in humans-Lessons from Yusho」も刊行された。油症に関するすべての書籍は、ホームページからダウンロード可能である (<https://www.kyudai-derm.org/part/yusho/index.html>)。また九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センターの取り組みについてもホームページを参照いただきたい (<http://www.yusho.hosp.kyushu-u.ac.jp/>) (図1)。

カネミ油症は塩素痤瘡などの特徴的な症状に加え、血中PCBsやPCQsの性状や濃度、血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度を基準に総合的に診断されてきた。2012年には、「カネミ油症患者に関する施策の総合的な推進に関する法律」が制定され (https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=424AC100000082#D)、その付帯決議として油症発生当時、油症患者と同居し、カネミ倉庫製のPCB等が混入していた当時のカネミ油を摂取した方で、現在、なんらかの心身の症状を有している人も認定されるようになった。また付随する指針として、「ダイオキシン類の生物学的毒性の解明及び症状の緩和並びにダイオキシン類の排泄促進その他の治療方法の開発等のため更なる調査及び研究の推進」が油症班に求められている (<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000139996.html>)。2020年7月7日現在、認定者2,049人（うち生存者1,285人）、同居家族認定者305人（うち生存者283人）となっている。

油症に関する初期および最新の知見は、すでに増田義人¹⁴⁾、内博史¹⁵⁾ならびに三苦千景ら^{16)~18)}の総説に詳述されている。本稿の目的

は、その後の臨床研究や基礎研究の成果を含めて油症研究の最新の情報を紹介し、併せてダイオキシン受容体とも称される芳香族炭化水素受容体 (aryl hydrocarbon receptor; AHR) に主眼を置いて油症の病態と治療に迫ることである。

1. AHR とその役割

化学物質受容体であるAHRには、PCB・ダイオキシン類をはじめとして、環境汚染物質あるいはタバコ煙に高濃度に含まれるベンゾピレン、ポリフェノールやフラボノイドなどの植物成分、皮膚や腸管微生物叢の代謝産物、トリプトファン紫外線代謝産物、薬剤など様々な化学物質が結合する^{19)~21)}。定常状態のAHRは、シャペロン蛋白群 [heat shock protein 90 (HSP90), hepatitis B virus X-associated protein 2 (XAP-2), p23] そしてc-Srcと複合体を形成し細胞質内に存在する(図2)^{19)22)~25)}。リガンドが結合すると、AHRはc-Srcのリン酸化と並行して複合体から解離しながら核内移行し、AHR-nuclear translocator (ARNT)と2量体を形成し、標的遺伝子内のxenobiotic response elements (XREs)に結合することで、標的遺伝子の遺伝子発現を制御する。実に様々な遺伝子群がAHRの標的遺伝子に含まれるが²⁶⁾、そのなかでも化学物質代謝酵素であるcytochrome P450 1A1 (CYP1A1), CYP1A2やCYP1B1はAHR活性化に伴って特異的に発現されることが知られている^{19)22)~27)}。CYP1A1やCYP1B1はリガンドを分解代謝するのであるが、その際に活性酸素 (reactive oxygen species; ROS) が産生される¹⁹⁾²³⁾ (図2)。トリプトファン紫外線代謝産物やフラボノイドが比較的すみやかに代謝される一方で^{28)~30)}、TCDDなどのダイオキシン類はその安定した構造から代謝されづらく大量のROSが持続的に発生することになる¹⁹⁾³¹⁾。実際に油症患者では、尿中あるいは血中の酸化ストレスマーカーは健常人に比べて高値である³²⁾³³⁾。ROSによる酸化ストレスは細胞のDNA、蛋白、脂質を障害し、炎症性サイトカインを放出させる²³⁾³¹⁾³⁴⁾³⁵⁾。TCDDによるROS産生はAHRやCYP1A1をノックダウンした細胞では消失することから、AHR-CYP1A1軸に依存していることがわかる³⁶⁾。ちなみにAHRの遺伝子発現には核内転写因子であるNF1Cの多型性

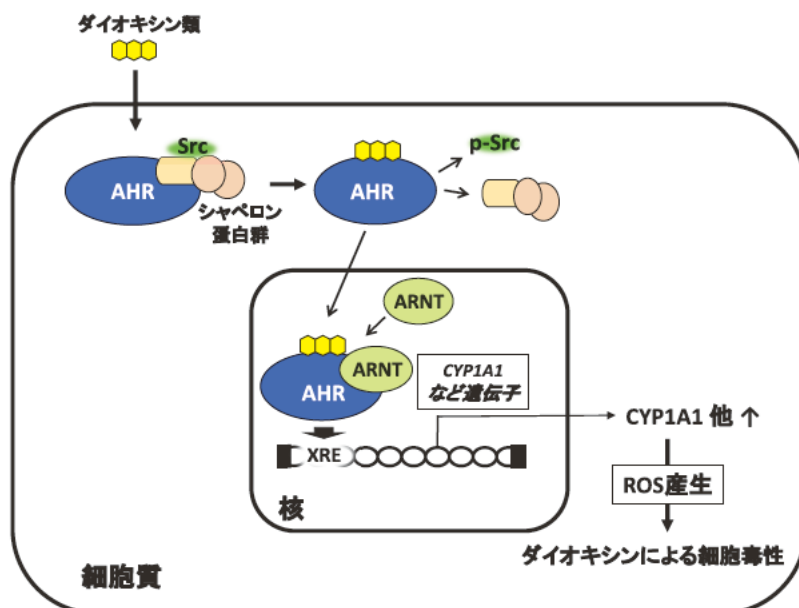


図2 ダイオキシン類は aryl hydrocarbon receptor (AHR) を活性化し酸化ストレスを誘導する。

定常状態の AHR は、シャペロン蛋白質群そして c Src と複合体を形成し細胞質内に存在する。ダイオキシン類が結合すると、AHR は c Src のリン酸化と並行して複合体から解離しながら核内移行し、AHR nuclear translocator (ARNT) と 2 量体を形成し、標的遺伝子内の xenobiotic response elements (XREs) に結合することで、標的遺伝子の遺伝子発現を制御する。実に様々な遺伝子群が AHR の標的遺伝子に含まれるが、そのなかでも化学物質代謝酵素である cytochrome P450 1A1 (CYP1A1)、CYP1A2 や CYP1B1 は AHR 活性化に伴って特異的に発現されることが知られている。CYP1A1 や CYP1B1 はリガンドを分解代謝するのであるが、その際に活性酸素 (reactive oxygen species; ROS) が産生される。ダイオキシン類はその安定した構造から代謝されづらく大量の ROS が持続的に発生し細胞毒性を発揮する。

が関与することが明らかになっている³⁷⁾。

TCDD によって細胞内に発生した ROS を中和すべく、抗酸化システムが作動しなければ細胞は死滅してしまう。確かに TCDD-AHR シグナルは、nuclear factor-erythroid 2-related factor-2 (NRF2) という転写因子を活性化し、NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 (NQO1) などの様々な抗酸化酵素群を発現亢進させ、ROS の産生を抑制する³⁸⁾³⁹⁾。化学的に安定な TCDD は持続的に AHR を活性化するため、NRF2-NQO1 軸が作動しても ROS 産生が上回り、細胞は酸化ストレス状態に陥るのだろうと考えられる²³⁾³¹⁾。

AHR は上皮細胞、間葉系細胞、血液細胞などあらゆる細胞が発現している¹⁹⁾²³⁾²⁵⁾²⁷⁾³¹⁾。AHR をノックアウトしたマウスでは、TCDD によるさまざまな毒性反応がみられないことから、AHR

はいずれの細胞においてもダイオキシン類の毒性発現に欠かせない受容体であると考えられる⁴⁰⁾⁴¹⁾。そのため人体においても、PCB 血中濃度や PeCDF 血中濃度と相関する油症に特有な臨床症状は、AHR 受容体の持続的な活性化おそらくは酸化ストレスが誘因である可能性が高い。

2. AHR 活性化からみた油症の臨床症状

1) 塩素痤瘡と色素沈着

塩素痤瘡 (chloracne) と色素沈着 (hyperpigmentation) は PCB やダイオキシン類高濃度曝露者にみられる特徴的な皮膚症状である。塩素痤瘡は油症ではもちろんのこと¹⁰⁾、1976 年に台湾で発生した PCBs および PCDFs 複合汚染食中毒である Yucheng⁴²⁾ や 1979 年にイタリアのセベソの工場爆発によって発生した TCDD 空気汚染事

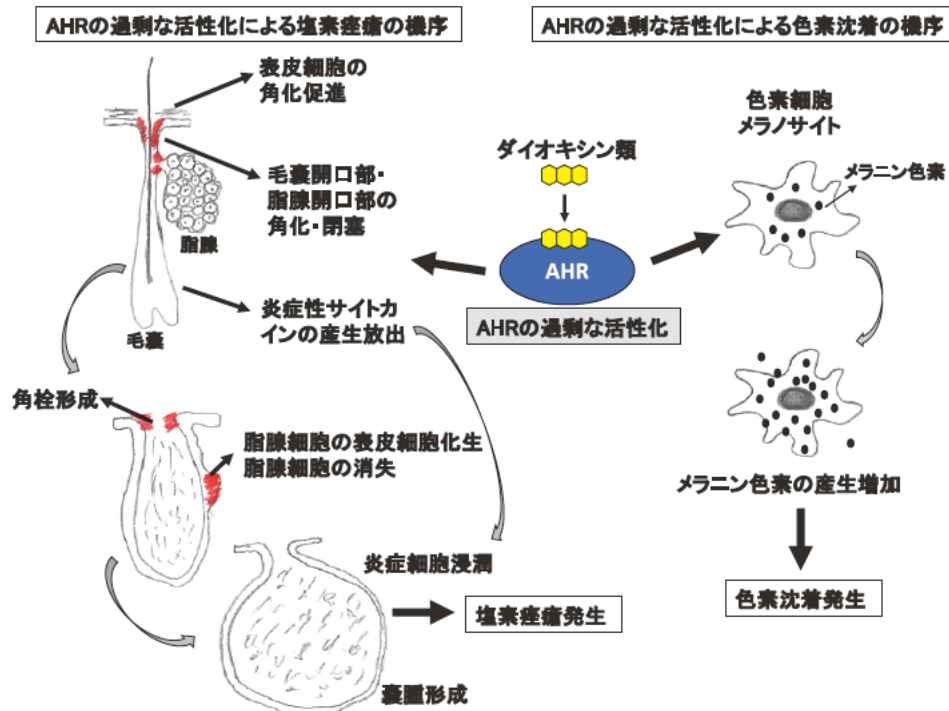


図3 ダイオキシン類による塩素痤瘡および色素沈着の発生機序

AHRが活性化されると表皮細胞の角化が亢進する。ダイオキシン類はAHRを過剰に活性化させるため、角化が異常に亢進し毛嚢開口部や脂腺開口部の角化・閉塞が発生する。脂腺細胞は表皮細胞が皮脂を分泌するように分化した特殊な細胞であるが、AHRの過剰な活性化は、脂腺細胞の皮脂分泌を阻害し脂腺細胞の表皮細胞化を誘導するため脂腺細胞は萎縮消失する。脂腺が消失した毛嚢は毛嚢開口部の角栓形成も相まって囊腫化し塩素痤瘡が発生する。

色素細胞（メラノサイト）はメラニン色素を産生している。AHRが活性化されると色素細胞によるメラニン産生能が亢進し色素沈着が発生する。

故^{43)~45)}でも報告されている。50年以上経過した現在でも油症患者の血中PCDFs濃度は一般人よりも高値であり、2015年の報告でも塩素痤瘡の重症度と血中PCBs濃度あるいは血中PCDFs濃度とは正の相関を示し、色素沈着は血中PCBs濃度との正の相関を認めている¹⁰⁾。

Suskindによる塩素痤瘡の組織像の詳細な継時的解析によると、毛嚢開口部および脂腺導管部の角化による角栓形成に始まり、次第に脂腺細胞の皮脂産生がとまり脂腺細胞が表皮角化細胞化し、脂腺が消失し囊腫形成が起こるとされる⁴⁶⁾ (図3)。最近の様々な研究成果は、ダイオキシン類によるAHRの活性化が上記のような塩素痤瘡の組織像を引き起こす可能性が高いことを示唆している⁴⁷⁾⁴⁸⁾。基底層で分裂した表皮角化細胞は、基底層を離れ有棘細胞、顆粒細胞そして角質細胞へと分化し、角質細胞と角質細胞間脂質が皮膚のバリ

ア機能を維持する。この表皮細胞の最終分化の過程で、表皮細胞は特に顆粒細胞においてインボルクリン、ロリクリン、フィラグリンといった様々なバリア関連蛋白質を発現し、cornified cell envelopeを形成し正常な角質細胞への分化が誘導される。AHRはこれらの様々なバリア関連蛋白質の発現を亢進させることによって表皮細胞の角化を促進させる^{49)~57)}。ダイオキシン類もAHRを介して表皮角化細胞の分化を著明に促進させることが知られている(図3)^{58)~60)}。AHRは脂腺細胞にも発現している⁶¹⁾。脂腺は毛嚢に開口し、脂腺細胞で構成される。脂腺細胞は表皮角化細胞が皮脂を産生分泌するように分化した細胞であるが、TCDDの投与によって脂腺細胞のAHRが活性化されると皮脂分泌能は抑制され、脂腺細胞が表皮角化細胞様に形態変化することが示された⁶¹⁾ (図3)。脂腺細胞が表皮角化細胞化生する

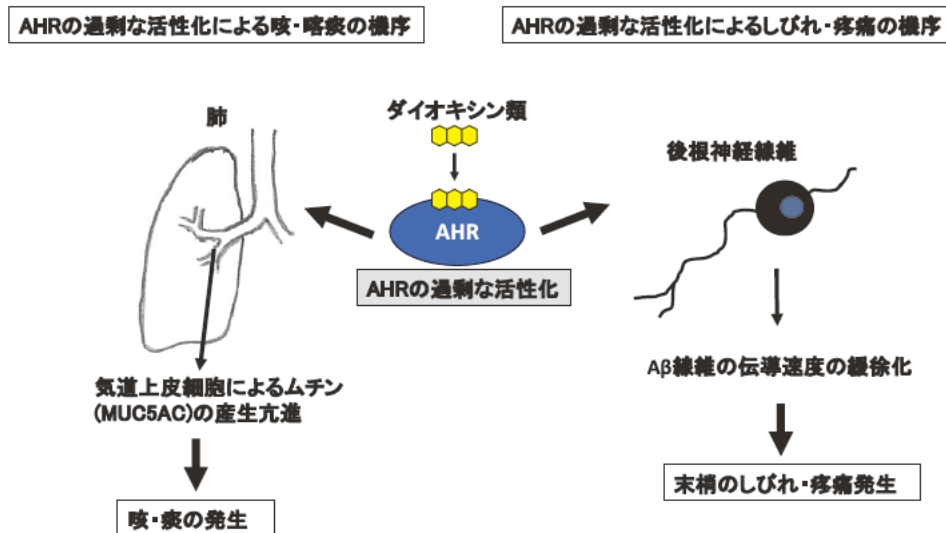


図4 ダイオキシン類による咳・痰およびしびれ・疼痛の発生機序

油症では咳・喀痰の増加や末梢のしびれ・疼痛が発生した。AHRが活性化されると気道上皮細胞によるムチン(MUC5AC)産生が亢進する。これが咳・喀痰の増加につながったのではないと思われる。

また脊髄後根神経線維の中でも、ダイオキシン類はA β 線維(太めの神経線維)の伝導速度を緩徐化させることがわかっている。これが末梢のしびれや疼痛に関与している可能性がある。

ために実質的に脂腺は萎縮消失してしまい空洞化し内部に角化亢進による角化物が堆積し角栓が形成され、次第に嚢腫構造を形成し塩素痤瘡が発生すると考えられる⁶¹⁾。TCDDによる表皮角化亢進は明らかにAHR依存性でありAHRの活性化を抑制すると角化亢進はみられない⁶²⁾。

以上のことより、正常状態ではAHRは表皮角化細胞の角化を促進しバリア機能を維持しているのであるが、高濃度のダイオキシン類曝露ではAHRが長期間過度に活性化されることにより、毛孔部や脂腺開口部の異常な角化亢進それに伴う角栓形成が起こる。脂腺細胞の脂腺への分化は止まり、脂腺細胞が表皮角化細胞化してしまい、脂腺細胞の萎縮消失、同部の嚢腫化が起こり、典型的な塩素痤瘡に発展すると考えられる(図3)。ダイオキシン類を投与されたサルやマウスの眼瞼マイボーム腺にも、表皮角化細胞化が生じ最終的に嚢腫化が起こることが報告されている⁶³⁾。追記であるが、表皮細胞が産生するinterleukin(IL)-24はフィラグリンの産生を抑制し皮膚バリアを低下させることが知られている⁶⁴⁾。IL-24はAHRの標的遺伝子の一つでありAHRが活性化されるとその発現は亢進する⁶⁵⁾。すなわちAHRの活性化は

IL-24を産生させて角化亢進を抑制するような作用を示しながらも、結果的には角化亢進を強く押し進める作用を示すことになる。またAHRの遺伝子多型によってIL-24の産生量が制御されていることも明らかになっている⁶⁵⁾。

色素細胞もAHRを発現している⁴⁸⁾⁶⁶⁾。ダイオキシン類によってAHRが活性化されると、色素細胞のメラニン色素産生が亢進し、色素沈着が発生すると考えられている(図3)⁴⁸⁾⁶⁶⁾⁶⁷⁾。実際に油症の色素沈着は、PCB血中濃度や2,3,4,7,8-PeCDF血中濃度と相関している^{13)68)~71)}。また油症患者妊娠中の胎児曝露の症例でも色素沈着が認められている⁷²⁾。タバコ煙中の汚染物質によるAHR活性化はヒト色素細胞の色素産生能を増強させ、この作用は紫外線B照射との相乗効果が認められる⁷³⁾。皮膚内のトリプトファンは紫外線Bのエネルギーによって6-Formylindolo[3,2-b]carbazole(FICZ)に変化し、AHRを強く活性化することが知られている²⁸⁾³⁵⁾。PM2.5と皮疹を調査した疫学調査によると、PM2.5の高濃度暴露群では日光曝露部位(顔面や手背)の老人性色素斑の発生頻度が有意に高いことが報告されている⁷⁴⁾。PM2.5中にもAHRを活性化する

環境汚染物質が数多く含まれていることから⁶⁶⁾⁶⁷⁾, AHR 活性化が色素細胞を活性化し色素産生を増強することで色素沈着が発生すると考えられる。

2) 咳嗽や喀痰の増加

油症患者では咳嗽や喀痰が高頻度にみられ、PCB 血中濃度や 2,3,4,7,8-PeCDF 血中濃度と相関している⁶⁹⁾⁷¹⁾。気道上皮細胞にも AHR は発現しており、ダイオキシン類によって AHR が活性化されると、気道上皮細胞の ROS 産生に伴って MUC5AC (ムチン成分) の産生亢進がおこる^{75)~77)} (図 4)。このことが咳嗽や喀痰の原因の一つではないかと思われる。自動車工場勤務者 201 名と近隣在住健常人 222 名の肺機能検査結果では、努力性肺活量や 1 秒量は PCDDs/PCDFs 曝露量と負の相関を示し、曝露量が増加すると肺機能検査は悪化することが報告されている⁷⁸⁾。喫煙と chronic obstructive pulmonary disease (COPD) とは強い関連性がみられることから、たばこ煙中のダイオキシン類による AHR 活性化と COPD の関連性を指摘する総説もみられる⁷⁹⁾。

3) 手足のしびれ・疼痛

手足のしびれや疼痛もいまだに多くの油症患者を悩ましている症状の一つであり、PCB 血中濃度や 2,3,4,7,8-PeCDF 血中濃度との関連も認められている⁶⁸⁾⁷¹⁾。ベンゾピレンを経口投与して 7 日後のモデルラットの後根神経付き後根神経節標本を用いた検討では、A γ 線維や C 線維の伝導速度には影響を与えなかったが、A β 線維の伝導速度を有意に低下させることが報告された⁸⁰⁾ (図 4)。A β 線維の伝導速度の緩徐化は、末梢のしびれ感と関係が有る可能性がある。A β 線維は A γ 線維や C 線維と比較して直径が太く、機械的な圧迫によって機能障害を容易に起こすことが知られている⁸¹⁾。末梢神経、特に太い感覚神経の伝導速度の低下は感覚鈍麻やしびれと密接に関連しており、正座時に太い線維から障害を受け、脚のしびれや感覚鈍麻を来す現象と類似する。これは油症患者が訴えるしびれ感や感覚鈍麻と良く一致しており、それらは主に末梢神経の機能異常によって発生している可能性が高いと考えられる⁸⁰⁾。また末梢神経の伝導異常には、A β 線維を包む髄鞘

における異常、例えば脱髄などの関与が考えられると推定されている⁸⁰⁾。興味深いことに、AHR は β -catenin の産生を制御することで間接的に髄鞘の構成蛋白である myelin 発現量に影響を与えることが報告されている⁸²⁾。また Neurofilament の発現は神経の分化や変性と関与しているとされるが、TCDD は AHR を介して神経線維による Neurofilament の発現を増加させる⁸³⁾。

4) 血中トリグリセリド上昇

油症では脂質の血中濃度異常が高頻度にみられた⁸⁴⁾⁸⁵⁾。特に血中トリグリセリド値上昇は、血中 PCBs 濃度と相関していることが明らかにされている⁸⁴⁾⁸⁵⁾。肝細胞も AHR を豊富に発現しており、TCDD によって AHR が活性化されると CYP1A1 を発現し、CYP1A1 の発現によって肝細胞内の lipid droplet の産生が有意に亢進することが報告されている⁸⁶⁾。逆に、AHR ノックアウトマウスでは、血中トリグリセリド値が有意に減少する (Biljes2015)⁸⁷⁾。どうして AHR の活性化が肝細胞内ひいては血中のトリグリセリドを増加させるのかの全容は明らかになっていないが、一つの可能性として肝細胞内の 17 β -estradiol (E2) の分解促進があげられる⁸⁸⁾ (図 5)。17 β -estradiol は sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) を抑えてトリグリセリドの新生を抑制し、脂肪酸の β 酸化を促進する peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) の産生を増加させる⁸⁸⁾⁸⁹⁾。ベンゾピレンが投与されると AHR が活性化され、肝細胞内で CYP1A1 が産生される。CYP1A1 は 17 β -estradiol を分解代謝するので、肝細胞内で 17 β -estradiol 値が減少し、トリグリセリド産生が亢進することになる⁸⁸⁾。非アルコール性脂肪肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease ; NAFLD) は、非アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis ; NASH)、あるいは肝硬変、肝細胞癌へと進展することから最近注目されている⁹⁰⁾。NAFLD の発症病態は AHR 活性化で引き起こされる脂肪代謝異常と類似性が高いのではないかと推測されている⁸⁸⁾⁹¹⁾。

5) 睡眠障害

24 時間体内リズム、いわゆる体内時計は睡眠と

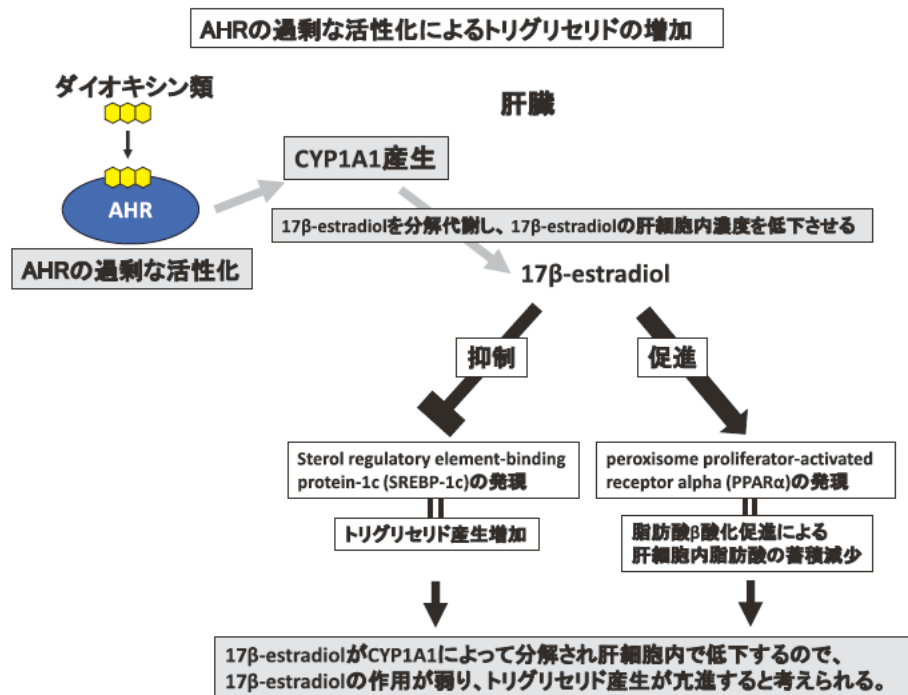


図5 ダイオキシシン類による高トリグリセリド血症の発生機序
肝細胞では Sterol regulatory element binding protein 1c (SREBP 1c) がトリグリセリドの産生を増加させ、peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPAR α) が脂肪酸 β 酸化を促進することによって肝細胞内脂肪酸の蓄積を減少させている。女性ホルモン 17 β estradiol が SREBP 1c を抑制し、PPAR α の機能を亢進させることによって肝臓によるトリグリセリドの産生を低下させていると考えられる。肝細胞も AHR を豊富に発現している。AHR が活性化されると cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) などの化学物質代謝酵素が特異的に発現誘導される。CYP1A1 は 17 β estradiol も分解するため、17 β estradiol の肝細胞内濃度が低下し、トリグリセリドの産生が結果的に亢進すると思われる。

覚醒、体温変動、ホルモン分泌などさまざまな生体反応を調節している^{92)~94)}。約 24 時間周期のヒトの体内時計機構の分子調節機序は複雑であるが、基本的にはいくつかの蛋白質群が互いにその産生を制御しながら行われている^{92)~94)}。体内時計の調節中枢は視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus; SCN) である。ごく単純化すると、SCN 神経細胞が発現している BMAL と CLOCK は 2 量体を形成し、PER と CRY を発現させる。PER と CRY は 2 量体を形成し、BMAL と CLOCK の発現を抑制する。この周期が基本的な体内時計を決定している^{92)~94)}。一方、SCN 神経細胞は AHR も普遍的に発現している^{94)~95)}。脂溶性の強いダイオキシシン類は脳血管バリアを通過し脳内にも到達しうる。興味深いことに AHR は BMAL 蛋白とも 2 量体を形成するため、BMAL/CLOCK 量を低下させ、BMAL/CLOCK と PER/CRY に

よる体内リズム形成を攪乱する^{94)~95)}。

このような基礎的研究報告を背景に、油症患者でも体内時計に変調が生じなんらかの睡眠障害が発生している可能性が疑われた。140 名の油症患者を対象に睡眠に関する対面アンケート調査が行われた結果、その 51.8% に中等度から重度の睡眠障害を認め、30.7% に restless leg syndrome を認めた⁹⁶⁾。また 2,3,4,7,8-PeCDF 血中濃度が高いと睡眠の質は有意に低下し、restless leg syndrome は有意に高頻度であった⁹⁶⁾。

6) 関節痛と関節包炎

油症や台湾 yucheng では関節炎、関節包炎が高頻度にみられた^{9)~69)~71)~97)}。AHR と関節炎との関連性は十分に解明されていないが、AHR を介した ROS 産生が軟骨細胞の apoptosis を誘導することがその一因ではないかと考えられる^{98)~99)}。

油症患者の特に男性で運動能力の低下がみられたが、骨粗鬆症の頻度への影響は見られていない¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾。

7) 免疫反応

AHR は T helper 17 (Th17) 細胞および T regulatory (Treg) 細胞の分化増殖に深く関与している²⁷⁾¹⁰²⁾。マウスでは AHR は Th1 細胞や Th2 細胞には発現されず、Th17 細胞に強く、Treg 細胞には弱く発現されている¹⁰³⁾。AHR ノックアウトマウスでは、Th1 や Th2 細胞の分化は影響されず、Th17 細胞における IL-22 の産生が特異的に抑制される¹⁰³⁾。AHR を一過性に活性化すると、確かに Th17 細胞への分化に傾き、そして IL-22 が産生される (Th22 への分化誘導) ようになる¹⁰⁴⁾。一方、TCDD で持続的に AHR が活性化されると、Treg 細胞数が AHR 依存的に増加したことから¹⁰⁵⁾、リガンドの種類によって AHR は異なる免疫反応を惹起しうる可能性がある。

最近の研究では、油症患者では Treg 細胞数には影響はみられないが、Natural killer (NK) 細胞数が増加し、活性化 NK 細胞が産生する cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) の血清中濃度も増加し血中 PCDF 濃度と正の相関を示すことが報告されている¹⁰⁶⁾。油症患者では血中の IL-17, IL-23, IL-1 β , TNF- α 濃度は高値であり、なんらかの炎症状態にあることが想定される¹⁰⁷⁾。一方、その生物学的意義は不明であるが、好酸球や好塩基球の遊走を司る Chemokine (C-C motif) ligand 5 (CCL5) の血中濃度は油症患者で有意に低下している¹⁰⁸⁾。実際に表皮細胞にベンゾピレンを加えると AHR 依存性に CCL5 の産生が抑制されることから、CCL5 は明らかに AHR の標的分子の一つである¹⁰⁸⁾。

マウスの実験系では、ダイオキシン類などによって AHR が過度に活性化されるとアトピー性皮膚炎を増悪させる可能性が指摘されたが¹⁰⁹⁾¹¹⁰⁾、油症患者のアトピー性皮膚炎の生涯有病率は 8.8% (56/638 名) であり¹¹¹⁾、我が国の有病率¹¹²⁾よりはむしろ低値であった。また血清 IgE 値も油症認定者と健常者との間に差がなかった¹¹¹⁾。セバソコホートでは TCDD 暴露の母親から生まれた児の皮膚炎の頻度はむしろ低値であり、母親

の推定 TCDD 曝露量と逆相関していることを報告している¹¹³⁾。またこの研究では喘息、鼻炎の頻度も一般人と有意差を認めていないことから¹¹³⁾、ヒトでのダイオキシン類曝露はアレルギー疾患の発症頻度に影響を与えない可能性が高い。

8) 死因調査と発癌

ダイオキシン類の毒性は動物種によって異なっている。ヒトはマウスやラットに比べるとダイオキシン類に対して抵抗性で、ヒト AHR の活性化にはマウス AHR を活性化する 10 倍濃度の TCDD が必要とされる¹¹⁴⁾¹¹⁵⁾。マウスの系統によってもその感受性はかなり異なるし、抵抗性の低いモルモットに比べるとハムスターは約 1,000 倍ダイオキシン類抵抗性を示すといわれる¹¹⁴⁾¹¹⁵⁾。これは動物種ごとにダイオキシン類が AHR に結合する親和性が異なったり、AHR 活性化後の標的遺伝子群の発現パターンが大きく異なることが関連していると思われる¹¹⁵⁾¹¹⁶⁾。ダイオキシン類の長期的な人体影響を知るためには、動物モデルのみではなくヒトにおける疫学調査が重要となるゆえんである。

1961 年～1971 年のいわゆるベトナム戦争では、TCDD が混入した除草剤 (Agent orange) が大量に散布され広範囲高濃度の TCDD 汚染が発生した。当時軍役についた韓国軍人の 1992 年～2005 年の死因調査では、Agent orange の推定曝露量と全癌による死亡が相関していた。また個別の癌死亡率では、胃癌、小腸癌、肝癌、喉頭癌、肺癌、膀胱癌、甲状腺癌、慢性骨髄性白血病が Agent orange の推定曝露量と相関していた¹¹⁷⁾¹¹⁸⁾。また心筋梗塞、慢性閉塞性肺疾患、肝硬変などの肝疾患による死亡率も Agent orange の推定曝露量と相関していた¹¹⁸⁾。

1968 年に発生した油症では、2007 年 (発生 40 年後) 時点での詳細な死因調査が行われた。その結果、男性において全癌、肺癌、肝癌の死亡率が一般人よりも有意に高いことが明らかになった¹¹⁹⁾。一方、その他の疾患での死亡率には有意差はなかった¹¹⁹⁾。油症と類似の汚染物質によって 1979 年に発生した台湾 Yucheng の 2008 年 (発生 30 年後) 時点での死因調査では、全癌、循環器疾患、筋結合織疾患による死亡率が一般人に

比べ有意に高かった¹²⁰⁾。油症と Yucheng のメタ解析では、男性で全癌、肺癌、心疾患、肝疾患による死亡率が有意に高く、女性では肝癌による死亡率が有意に高かった¹²¹⁾。油症患者の 1968 年のダイオキシン類汚染油曝露後からの生存率を調べた解析では、一般人と比較して有意差はみられていない¹²²⁾¹²³⁾。

AHR は発癌や癌進展を促進するあるいは抑制するといった膨大な報告が様々な癌細胞で報告されている^{124)~127)}。油症および Yucheng の死因調査の結果から、高濃度曝露者で数十年の経過をみると、特に男性で癌による死亡率を高める傾向が明らかである。後述するように油症では女性の方が男性よりも 2,3,4,7,8-PeCDF 血中濃度が高いことを考えると¹⁰⁾¹²⁸⁾、男性は女性よりも発癌に関してはダイオキシン抵抗性が低いことが示唆される。

9) 周産期異常と継世代影響

母児間の重要なバリアとして機能する胎盤にも AHR は豊富に発現されている¹²⁹⁾。ダイオキシン類は胎盤を通過し胎児に移行する^{130)~132)}。各汚染物質の胎盤通過性はそれぞれ異なり、油症で問題となる毒性の高い 2,3,4,7,8-PeCDF (TEF=0.3) の胎盤通過性はむしろ低く、毒性の低い 1,2,3,4,6,7,8-HeptaCDD (TEF=0.01) のそれは高かったと推定されている¹³⁰⁾。また皮膚全体に色素沈着がみられた胎児 (胎児油症と称される) では、そうではない胎児に比べると、母児ともに 1,2,3,6,7,8-HexaCDD (TEF=0.1) が有意に高値を示した¹³¹⁾。母体血と胎児におけるダイオキシン類濃度を調べてみると、母体血のダイオキシン類 TEQs を 100 とすると、胎盤は 81.5、臍帯血は 37.2、胎脂は 53.2、胎便は 18.2、羊水は 9.2 であり、胎脂や胎便にかなり排泄されていることが明らかになっている¹³²⁾。

母児間のダイオキシン類の移行には経胎盤性に加え、経母乳性移行がある。実際に、1988 年から 1991 年に健常者 9 人、油症患者 2 人の母乳中のダイオキシン類を計測した結果、健常人 9 人の母乳中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は 8.5 ± 3.1 pg/g-lipids であったが、2 人の油症患者のそれはそれぞれ 309.6 ± 71.2 , 745.9 ± 52.9 pg/g-lipids と極めて高値を示し、2,3,4,7,8-PeCDF が母乳中

に高濃度に排泄されていることが分かった¹³³⁾。

胎盤に AHR が豊富に発現されていることから、ダイオキシン類高濃度曝露である油症では妊娠および分娩への影響が懸念される。実際に、油症発生前 (1968 年) を念頭に、1958~1967 年、1968~1977 年、1978~1987 年、1988~1997 年にわけて妊娠分娩に関するイベントを解析してみると、油症発症前 (1958~1967 年) に比べ、油症発症後 10 年間 (1968~1977 年) では、人工中絶と早産が有意に高頻度であり、有意差は見られなかったものの自然流産や死産の頻度も高かった¹³⁴⁾。また人工中絶、早産、自然流産、死産の発生頻度は、母親の分娩時の PeCDF 血中濃度推定値と有意に相関していた¹³⁴⁾。また油症母親の分娩時の PeCDF 血中濃度推定値が高いと、児の出生時体重は有意に減少したことも明らかになっている¹³⁵⁾。セベソコホートでは母親の TCDD 推定曝露量と、児の出生時体重の減少、自然流産、胎児発育、妊娠期間との関連性は見出されていない¹³⁶⁾¹³⁷⁾。妊娠に対する影響は、Yucheng コホートで死産の増加、セベソコホートでは懐妊期間の延長がみられている^{138)~140)}。

高濃度の PCB やダイオキシン類に暴露した親から生まれた児 (F1) あるいはその次世代 (F2) では、男/女性比が低下する (女兒に比べて男児が少ない) ことが、マウスでもヒトでも報告されている¹⁴¹⁾¹⁴²⁾。セベソコホートでは F1 児の男/女性比の低下がみられたと報告されている¹⁴³⁾。台湾 Yucheng コホートでは男/女性比の低下はみられない¹⁴⁴⁾ とされたが、その後の報告では 20 歳未満でダイオキシン類に暴露した父親から生まれた児の男/女性比は低下することが報告された¹⁴⁵⁾。動物実験の結果をまとめた報告では一定の結論を出すには至っていない¹⁴⁶⁾。最近のマウスでの研究報告では、TCDD に暴露した雄マウスがもうけた F1 仔の雄/雌性比は有意に低下し、この低下は AHR ノックアウトマウスではみられないことから、雄/雌性比の低下は AHR 依存性であるとしている¹⁴⁷⁾。精巣上体尾部の精子は AHR を発現しているが、X 染色体、Y 染色体の保有数には差がないことから、AHR 活性化が何らかの機能的な修飾を精子に与えることによって雄/雌性比の低下が引き起こされていると推察されている¹⁴⁷⁾。油症患者の調査では、ダイオキシ

ン類に暴露した母親および父親ごとの、F1 児と F2 児の男/女性比には有意差を認めなかったが、20 歳以下でダイオキシン類に暴露した母親から生まれた F1 児では男/女性比の低下傾向を認め ($P=0.06$)、F1 女から生まれた F2 児では男/女性比が有意に低下していた ($P=0.02$)¹⁴⁸。ダイオキシン類の継世代影響については Viluksela らの総説がある¹⁴⁹。

セベソコホートでは TCDD に暴露した母親の卵巣機能と推定 TCDD 曝露量の間に関連性をみだしていないが¹⁵⁰、TCDD に暴露した母親から生まれ母乳で育った男児の精子は、そうではない男児に比べて総数や運動能が有意に低下していた¹⁵¹。台湾 Yucheng コホートでは、ダイオキシン類に暴露した男性の精子の形態異常、精子数の低下、ハムスター卵への貫通能力の低下などが認められている¹⁵²⁾¹⁵³。妊娠ラットに TCDD (TEF=1) あるいは 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran (TCDF, TEF=0.1) を投与した時の胎仔の精巣のコレステロール産生能やステロイド産生能は TCDF 投与群に比べ TCDD 投与群で明らかに低下している¹⁵⁴。これらの結果から、ダイオキシン類の高濃度暴露は精子になんらかの影響を与えることは確かなようである。

Seveso Women's Health Study によれば、セベソコホートにおける歩行速度、coin flipping、reach down test、握力、digit span や spatial span などの神経認知および運動能力と推定 TCDD 曝露量との間に有意な関連をみとめていない¹⁵⁵。また TCDD に曝露した母親から出生した児のコホートである Seveso Second Generation Health Study では、母親の推定 TCDD 曝露量と児の 2nd to 4th digit length ratio、reverse learning/set-shifting、memory、attention/impulsivity、あるいは non-verbal intelligence との有意な関連も認められていない¹⁵⁶⁾¹⁵⁷。一方、母親の推定 TCDD 曝露量と女兒の body mass index (BMI) は逆相関をしたが男児の BMI にはそのような傾向はなかったこと、男児では母親の推定 TCDD 曝露量が高いと metabolic syndrome が有意に発生しやすいという結果であった¹⁵⁸。また、母親の推定 TCDD 曝露量が高いと児の血中 free triiodothyronine (T3) 値が有意に低下していることから、胎児期の高濃度暴露が年月を経て甲状腺機能に影響

を与える可能性を指摘されている¹⁵⁹。台湾 Yucheng コホートでは、Yucheng 母親から出生した児の functional magnetic resonance imaging はコントロール児に比べ異なった脳所見を示すことを明らかにしている¹⁶⁰。また Yucheng 母親から出生した児は右耳の低周波域の聴覚障害が起こりやすく、それは母親の出産時の推定 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度に関連していた¹⁶¹。

10) 動物モデルによる周産期および継世代影響

継世代影響は油症患者でも懸念されているが、現時点では次世代コホートを形成することが困難でその詳細解析は容易ではない。油症班では動物実験モデルが有用と考え積極的に研究を推進している。ダイオキシン類は高用量では、発ガン性などの一般的毒性を示すが¹⁶²、これに比べてはるかに低い用量で次世代への影響を及ぼす¹⁶³。妊娠ラットをダイオキシンに比較的低用量で暴露することにより、出生児に生殖器官の萎縮¹⁶⁴ および交尾行動障害¹⁶⁴⁾¹⁶⁵ などの性未成熟が生じる。これは、成長後にまで障害形質が残るため問題が大きい¹⁶³。脳の雄型への性成熟は、周産期に胎児の脳が適切なレベルの女性ホルモンに暴露することにより引き起こされるが、女性ホルモン estradiol の合成には男性ホルモンの供給が必要である¹⁶⁶。実験動物の性分化の概要は古くより理解されていたものの、その詳細は未だ十分に明らかになっていないとは言えない。ダイオキシンを用いた研究は、そのメカニズム解明につながるものと期待される。動物モデルを用いた次世代影響に関する知見は、すでに山田英之ら¹⁶⁷ ならびに武田知起¹⁶⁸ の総説に詳述されている。本項では、その後の成果を含めて動物モデルによる周産期および継世代影響を概説する。

一般的な毒性を示すよりも比較的低用量のダイオキシン (TCDD 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 経口) を母体暴露された雄胎児では、男性ホルモンであるテストステロンの精巣での合成が低下し、その血中濃度が著しく低下する¹⁶⁹。これは胎児期の脳下垂体ホルモン黄体形成ホルモン (luteinizing hormone, LH) の低下作用を介して引き起こされ、胎児期に LH 様ホルモンであるウマ絨毛性ゴナドトロピン (equine chorionic gonadotropin, eCG) を補充することで成長後の性未成熟が正常へと回復す

る¹⁷⁰⁾¹⁷¹⁾。すなわち、妊娠15日目 (Gestational day15; GD15) にダイオキシン暴露した母ラットより生まれた児は成長後、交尾行動障害を惹起するが、eCGを投与すると正常レベルに戻る。また雌児においては、甘味嗜好性がダイオキシン母体暴露により低下するが、eCGを投与すると正常レベルに戻る¹⁷¹⁾。この影響には用量依存性がある¹⁷²⁾。

ダイオキシン母体暴露による臨界期の雄児のLH低下作用には、脳下垂体における histone deacetylase (HDAC) の誘導によるエピジェネティックな影響が関わっており、HDAC1,5及び7がLH β 発現低下と同時期である出生前後において誘導される¹⁷³⁾。交尾行動障害には、出生後の gonadotropin releasing hormone (GnRH) の低下も重要であり、GnRHの補充により性行動障害も正常レベルに回復する¹⁷⁴⁾。また、ダイオキシン高感受性のC57BL6と低感受性のDBAマウスでは、周産期の児のLH低下作用は共通しているものの、DBAマウスでは同じ影響を観察するためにより高用量のダイオキシンが必要であった¹⁷⁵⁾。母体暴露による胎児のLH低下作用には用量依存性があるが、ラットにおける検討では、ダイオキシン類中最強毒性である、TCDD (TEF=1.0) と油症の主要な原因物質である2,3,4,7,8-PeCDF (TEF=0.3) を比較したところ、後者の relative potency は、約0.02であり、次世代毒性で捉えた場合、TCDDと同じ影響を及ぼすにはTEFで見積られるよりも遥かに高用量が必要であった¹⁷²⁾。このことは、TEFが主に、AHRを介したCYP1A1の誘導作用を基にして設定されていること⁵⁾によると考えられる。ダイオキシン類はCYP1A1およびCYP1A2を誘導するが、CYP1A2へ2,3,4,7,8-PeCDFが高親和性で結合することが本研究班の先行研究で分かっており¹⁷⁶⁾、肝のCYP1A2が2,3,4,7,8-PeCDFを留める働きをしていると推定されている。事実、2,3,4,7,8-PeCDFは、他のダイオキシン類より母獣の肝臓に蓄積しやすい¹⁷⁷⁾。このことは、Cyp1a2欠損マウスではダイオキシン類の肝臓への蓄積が起らないことから支持される¹⁷⁸⁾。油症患者においても、PCDD類とPCDF類では、児への移行性が異なっており、PCDF類の移行はPCDD類に比べて低いことが示唆されている¹⁷⁹⁾。

ダイオキシンの毒性発現にAHRが重要な役割を示すことは既に述べたが、これらの後世代毒性へのAHRの寄与について、AHR欠損ラットを作製し¹⁸⁰⁾、検証に用いた、AHR欠損ラットの表現形には、ダイオキシン次世代毒性で見られるそれと幾つかの共通点がある。特に、胎児期のLHについては、ダイオキシン投与をしていないAHR欠損ラットにおいても有意に低下しており、AHR欠損ラットでは出生、成長後に性行動障害が観察され、AHR自身が性成熟に重要な働きを有することがわかった¹⁸¹⁾ (図6)。このことは、AHRがステロイドの合成調節など、恒常性維持に重要な役割をもっていることを示唆し、周産期において高親和性のリガンドであるダイオキシンの存在下にその働きが攪乱され、障害性がインプリントされると推定される。低用量ダイオキシン母体暴露によって起こる児のLH低下作用は、AHR依存的事であることも確認された¹⁸¹⁾。上述のように、ダイオキシン母体暴露による胎児期のLH低下作用は、LH様ホルモンeCGを胎児に直接補給することにより正常に回復するが¹⁷⁰⁾¹⁷¹⁾、この実験は侵襲的であり、油症患者にそのまま適用することは現実的には難しく、より安全な方法を考えることが課題である。一方、胎児期に視床下部においては、TCAサイクルの必須補酵素 α -リポ酸レベルが低下しており、ATP含量も低下している¹⁶⁹⁾。これに対し、 α -リポ酸の母体への投与により、ATPは正常レベルに戻り、LHレベルが回復し、テストステロンレベルも通常レベルに戻ることが出来る¹⁶⁹⁾。

妊娠ラットがダイオキシンの暴露を受けることにより、上述の性未成熟に加え、出生児に低身長・低体重¹⁸²⁾¹⁸³⁾、学習記憶能力障害¹⁸⁴⁾¹⁸⁵⁾ および社会行動の低下¹⁸⁶⁾などに代表される成長遅延が生じる。また、YushoおよびYuchengにおいて出生した子供において低体重¹³⁵⁾や認知発達の遅延¹⁸⁷⁾等が示唆されている。低用量ダイオキシン母体暴露 (GD15, TCDD 1 μ g/kg, 経口) では、児に発育障害が惹起される¹⁸⁸⁾。その機構には、児の成長ホルモンおよび甲状腺ホルモンの低下作用がある¹⁸⁸⁾¹⁸⁹⁾ (図6)。また、母体側要因として、プロラクチン低下による育児能力減退作用がある¹⁹⁰⁾ (図6)。成長ホルモンの低下作用は、胎児期に顕著である¹⁸⁸⁾。成長ホルモン低下作用は、

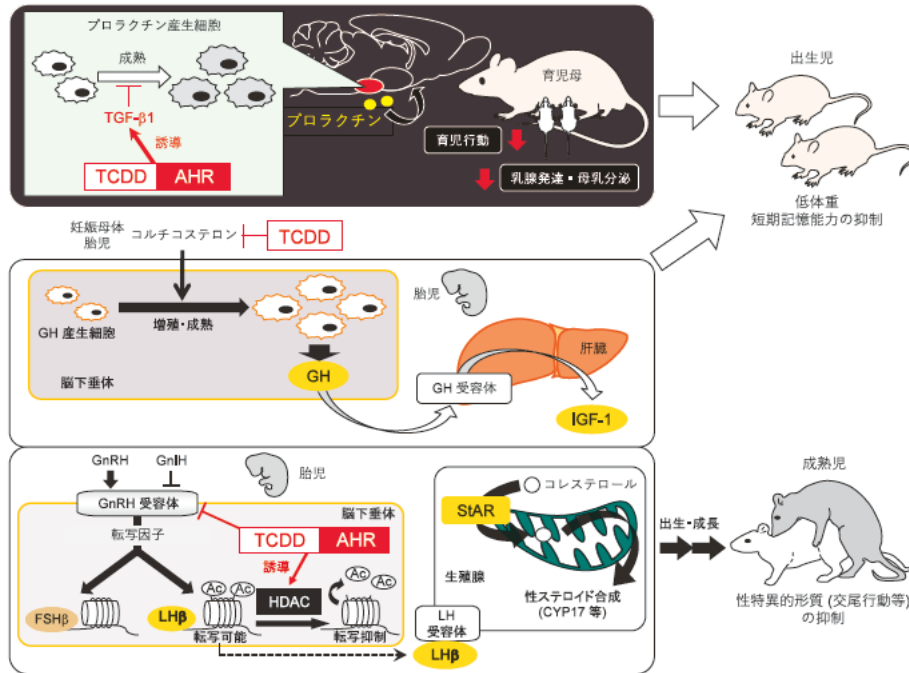


図6 ダイオキシンによる臨界期の次世代影響および周産期の母体への影響 (まとめ)
 プロラクチン (文献 190), 成長ホルモン (GH) (文献 188) および黄体形成ホルモン (LH) (文献 181) への影響. プロラクチンおよび LH は, 文献 190 および文献 181 のグラフィカルアブストラクトより改変して掲載.

特に雄児の場合は母体のコルチコステロンレベルの低下に起因し, これには, 母における代謝酵素の変動が関係すると推定される¹⁸⁸⁾. 母へのコルチコステロン供給により児は成長障害から回復する¹⁸⁸⁾. また児における甲状腺ホルモン thyroxine は, 出生直前 (GD21) および離乳時期 (Postnatal day 21 ; PND21) に一過性の減少が惹起された¹⁸⁹⁾. この要因として, GD20 および GD21 において母体の thyroxine が低下していることが挙げられ, 同時に観察された下垂体の甲状腺刺激ホルモン (TSH) の上昇は, これによる正のフィードバックによると考えられる¹⁸⁹⁾. 母体では GD20 において複数の UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 分子種の誘導が認められることから¹⁸⁸⁾, 母体における thyroxine レベルの低下は, その抱合に関与する UGT の誘導によると推定される. また, 離乳児の thyroxine レベルの低下は, 児における UGT の誘導が関与すると思われる¹⁸⁸⁾.

母体側の要因としてのダイオキシンによる育児能力減退作用は, AHR 依存的であり, プロラクチンの母体への補給によって改善される¹⁹⁰⁾. また, これにより, 出生児の学習記憶能力の低下も

改善され, 正常レベルに戻すことができる. 里親実験から, この育児能力低下は児がダイオキシン母体暴露を受けたか否かには影響されず, 母体側に原因がある. 母体側のプロラクチンの低下には, transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) の誘導作用の寄与が大きい¹⁹⁰⁾. 但し, ダイオキシン毒性発現に関わる AHR について考えると, ヒト AHR は, ダイオキシン高反応性の C57BL6 マウスよりも, むしろダイオキシン低反応性の DBA マウスのそれに類似していることが分かっている¹⁹¹⁾. また, Wistar 系ラットは C57BL6 マウスと遜色のないダイオキシン次世代毒性への感受性を示す¹⁷²⁾¹⁷⁵⁾. 従って, 基本的な毒性発現機構は共通するとしても, これらの結果をそのままヒトに適用することには, 慎重であるべきである. 一方, 近年の出生コホート調査からは, ダイオキシンがヒト次世代の性特異的機能に与える影響が無視出来ないとの指摘もある^{154)192)~194)}.

油症患者では, 高レベルのダイオキシン類に暴露していることから, 経胎盤および母乳から次世代に移行したダイオキシン類によって継世代影響が起こる可能性, および遺伝子の変異を伴わない

エピジェネティックな影響を及ぼす可能性を注視していく必要がある。台湾 Yucheng コホートでは、Yucheng 母親から生まれた児の DNA methylation を調べた結果、aryl hydrocarbon receptor repressor や CYP1A1 を含む 11 の遺伝子の DNA methylation が母親の妊娠時推定ダイオキシン類推定濃度と関連を示したことから、児の DNA に何らかの影響が生じる可能性を指摘している¹⁹⁵⁾。

3. ダイオキシン類血中濃度の推移

ダイオキシン類の耐容一日摂取量 (tolerable daily intake ; TDI) は現在 4 pg-TEQ/kg/day である¹⁴⁾。発生当時の油症患者の一日摂取量は 10 μ g-TEQ/Kg/day と推定されており、モルモット半数致死量が 1 μ g/Kg であることを考慮すると、桁違いに大量のダイオキシン類を摂取したことになる¹⁴⁾。当時の高濃度曝露油症患者の血中濃度は、60,000pg-TEQ/g-lipids にもものぼったと考えられる¹⁴⁾。また多くのダイオキシン類の血中半減期は、発生当初から 14~15 年後までの間では 2.4~4.1 年であった¹⁴⁾。台湾 Yucheng でも油症と同程度のダイオキシン類曝露がみられたが、油症に比べると 2,3,4,7,8-PeCDF の曝露量は少ない¹⁴⁾。2004 年ウクライナの元大統領 Victor Yushchenko 氏が純粋な TCDD を用いて毒殺されそうになった。塩素痤瘡をはじめ油症とまったく同様の症状が出現したが、彼の TCDD 血中濃度は 108,000 pg/g-lipids に達した¹⁹⁶⁾¹⁹⁷⁾。体内に摂取されたダイオキシン類は AHR を介して産生された CYP1A1, CYP1A2 やその他の経路により代謝され一部が体外に排泄される。たとえば PCBs はその種類によって CYP1A1 との親和性が異なることがわかっている¹⁹⁸⁾。

油症発生後、毎年油症検診が行われ、PCBs, PCQs そして 2004 年からは測定技術の進歩によって 2,3,4,7,8-PeCDF の血中濃度も測定している。しかし当初順調に低減すると想定されたダイオキシン類血中濃度は予想に反し下げ止まりを示したのである。油症の毒性の大半を占める 2,3,4,7,8-PeCDF の血中濃度を 2002 年の採血でみてみると、油症認定者 279 人の平均値；標準偏差；最大値；最小値は 192；252；1,890；3.1 pg/g lipids であり、一般人 127 人の 17；6.6；37；5 pg/g lipids に比べると、明らかに高濃度残留し

ている油症認定者が存在していることが分かった¹⁹⁹⁾。すなわち油症患者の 2,3,4,7,8-PeCDF 血中濃度の平均値はいまだに一般人の 10 倍以上であり、なかには異常な高値を維持している患者も存在していた¹⁹⁹⁾。同時に各汚染物質群の総 TEQ に占める割合を比較してみると、油症患者では PCDFs；64.8%，Dioxin-like PCBs；23.1%，Mono-ortho PCBs；15.5%，PCDDs；12.1%，Non-ortho PCBs；7.6%であったが、一般人では Dioxin-like PCBs；45.1%，PCDDs；33.3%，Non-ortho PCBs；25.7%，PCDFs；21.6%，Mono-ortho PCBs；19.4%であり、油症認定者では総 TEQ にしめる PCDF の割合が高い傾向が持続していた¹⁹⁹⁾。2004 年に測定した PCBs の血中濃度では、hexaCB-156, hexaCB-157, heptaCB-181, heptaCB-189 の血中濃度は一般人のそれに比べそれぞれ 3.4, 3.8, 3.9, 3.8 倍高値であることが報告されている²⁰⁰⁾。

2,3,4,7,8-PeCDF 血中濃度の半減期は発生当初から 14~15 年後までの間では 2.4 年であったが¹⁴⁾、2002 年 (発生から 34 年後) の測定で一般人平均値 (17 pg/g lipids) よりも最大で 100 倍以上 (1,890 pg/g lipids) も高い油症患者がいることから、半減期が長期化していることが疑われた。その後、半減期の測定が多くの油症患者で行われた^{201)~203)}。油症患者 327 例の 2001 年~2006 年の測定結果の解析では、男女ともに各人の半減期は大きくばらつき、半減期 7 年以下の群もあれば、半減期が 40 年以上に及ぶ群も存在した²⁰¹⁾。その後、2002~2010 年の 395 例の測定値解析結果では、半減期が 40 年以上に及ぶ群がさらに増数していた²⁰²⁾。環境中の 2,3,4,7,8-PeCDF 摂取の影響も考慮するために環境中に多い octachlorodibenzo-dioxin (OCDD) の減衰と比較しながら解析した結果、環境中の 2,3,4,7,8-PeCDF 摂取が油症患者の 2,3,4,7,8-PeCDF 血中濃度に与える影響は無視できる範囲内であり、油症患者の 2,3,4,7,8-PeCDF 血中濃度の低下速度は非常に遅くなっているかあるいはもう低下しない患者もいることがわかった²⁰³⁾。マイボーム腺からの粘調分泌物が多い患者や重症の黒色面皰を有する患者では、2,3,4,7,8-PeCDF 血中濃度の半減期の短い患者が多く、このような患者ではマイボーム腺や皮脂を通して体内の 2,3,4,7,8-PeCDF が積極的

に排泄されている可能性がある²⁰⁴⁾。

4. 油症の治療

油症発生後 50 年以上が経過した現在でも、多くの油症患者の体内に毒性の高い 2,3,4,7,8-PeCDF が高濃度に残留している。実際に現在でも全身倦怠感、呼吸器症状(咳・痰)、末梢神経症状(しびれ)、皮膚症状(塩素座瘡)の症状の強さと血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は正に相関する¹⁰⁾¹⁵⁾¹⁶⁾⁶⁸⁾⁶⁹⁾。そのためダイオキシン類の排泄を促進するあるいはダイオキシン類の毒性を緩和する対策はきわめて重要である。

1) ダイオキシン類の排泄を促進する対策

ラット、サルおよび油症患者剖検の解析から、経口投与された PCBs や 2,3,4,7,8-PeCDF は脂肪組織や肝臓に蓄積することがわかっている^{63)205)~208)}。さらに PCBs は肝臓よりも脂肪組織に、2,3,4,7,8-PeCDF は脂肪組織よりも肝臓に集積しやすい²⁰⁸⁾。しかもほとんど代謝分解されない²⁰⁹⁾。油症の主たる原因物質と考えられる 2,3,4,7,8-PeCDF の肝蓄積性は、血清トリグリセリド値上昇²¹⁰⁾ や肝癌による死因の増加¹¹⁹⁾ を引き起こした可能性が高い。

PCBs は胆汁中にも排泄されることが知られているが、肝内に蓄積された 2,3,4,7,8-PeCDF は胆汁中には排泄されず、血液中から微量ながら小腸壁を通して糞中に排泄されるがその多くは再吸収されてしまう²⁰⁹⁾²¹¹⁾²¹³⁾。腸管吸収されづらい脂肪性物質や薬剤を経口投与すれば、これらの物質に PCBs や 2,3,4,7,8-PeCDF は溶け込みしかも再吸収は少ないと考えられるので、PCBs や 2,3,4,7,8-PeCDF は糞中へより多く排泄され、体内蓄積量は減少すると考えられ、最も根本的な治療薬となる可能性がある。

ラットを用いたダイオキシン類排泄モデルでは、流動パラフィン²¹³⁾、スクワラン²¹²⁾²¹⁴⁾、活性炭²⁰⁹⁾、陰イオン交換樹脂であるコレステラミン²⁰⁹⁾の経口投与がダイオキシン類の排泄を促進することが報告された。ヒトにおいても陰イオン交換樹脂であるコレステラミドを投与すると PCBs 血中濃度が低下することが報告された²¹⁵⁾。また経腸非吸収性脂肪食品である olestra の経口投与によって TCDD や PCBs の血中濃度を低下させ

ることが報告されている^{216)~218)}。しかしながら、そのダイオキシン類血中濃度の低減効果は低く、個体差があり、実際にこのような物質の経口投与を年余にわたり長期的に継続できるかどうかという懸念が残る。

6 人の油症患者にコレステラミンを 6 ヶ月間投与する臨床試験を行ったところ、6 人中 2 人のみで糞便中の PCDF の排泄が増加した²¹⁹⁾。その後、ラットにおいて食物繊維(米ぬかファイバー)がコレステラミンによるダイオキシン類排泄作用を増強することが分かったため²²⁰⁾²²¹⁾、油症患者 4 人および台湾 Yucheng 患者 8 人に米ぬか線維とコレステラミンを 2 週間投与する臨床試験が行われた。糞便中の PCBs と 2,3,4,7,8-PeCDF の排泄量は増加したが、臨床症状の改善はあきらかではなかった^{222)~224)}。その後行われたコレステラミド内服臨床試験では、観察期間 6 ヶ月、投与期間 6 ヶ月のクロスオーバー試験が行われた。同意の得られた 36 名中、9 例はコレステラミドによる便秘や腹部膨満感によって試験中止となり、1 例は最終採血日に来院せず採血が得られなかったため、26 名を解析した。その結果、コレステラミドによる 2,3,4,7,8-PeCDF 血中濃度の低減効果は確認できなかった²²⁵⁾。これらのダイオキシン排泄剤の投与は便秘や腹部膨満感を発生させやすく、すでに高齢となりつつある油症患者ではいずれにしても長期間の投与継続は困難である。

2) ダイオキシン類の毒性を緩和する対策

ダイオキシン類は AHR を持続的に活性化し CYP1A1 を過剰発現させ大量の ROS を産生させる¹⁹⁾²³⁾³¹⁾。この酸化ストレスがダイオキシン類の毒性の多くを担っている¹⁹⁾²³⁾³¹⁾。ROS による酸化ストレスを中和するには、NRF2 を活性化し抗酸化酵素群を誘導すればよい³⁸⁾³⁹⁾(図 7)。仮に、AHR の活性化を抑制し一方で NRF2 の活性化を誘導するような薬剤があれば油症に対する対症療法として有望と考えられる⁴⁷⁾。多様な植物性化学物質にはこのような特性を有する化合物が存在する²⁰⁾。漢方薬は植物性化学物質の宝庫なので、株式会社ツムラより漢方方剤の提供を受けその活性のスクリーニングを開始した。

その結果、桂枝(シナモン)およびその主活性物質である cinnamaldehyde に、AHR の活性化を

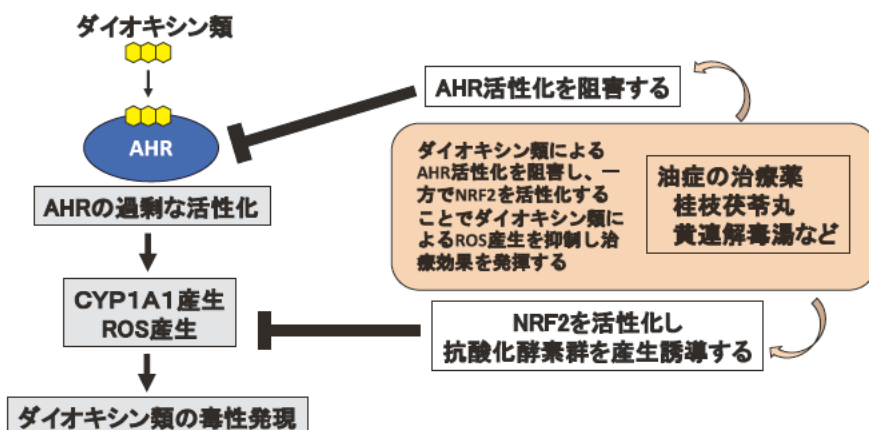


図7 油症に対する治療薬の開発

ダイオキシシン類はAHRを活性化しCYP1A1産生させる。CYP1A1はダイオキシシン類を分解しようとするがその過程で大量のreactive oxygen species (ROS)が産生される。ROSによる酸化ストレスがダイオキシシン類による毒性発現の大きな要因となる。植物由来の漢方方剤の中には、ダイオキシシン類によるAHR活性化を阻害する一方で、抗酸化システムの代表的な転写因子であるnuclear factor erythroid 2 related factor 2 (NRF2)を活性化し抗酸化酵素群の発現を誘導し酸化ストレスを中和させる能力の方剤が存在する。そのような方剤のスクリーニングの結果、ツムラ桂枝茯苓丸とツムラ黄連解毒湯が「AHR活性化は阻害し、NRF2は活性化する」ことが明らかになった。油症患者で両剤の保険適応症状を有している方には、治療薬として積極的に推奨している。

阻害し、NRF2の活性化を誘導する高い効果があることがわかった²²⁶⁾ (図7)。そこで桂枝を含む漢方薬を再度スクリーニングしたところ、ツムラ桂枝茯苓丸が最もAHRの活性化を抑制し一方でNRF2の活性化を誘導した²²⁶⁾。油症患者では今でも多くの患者で全身倦怠感、しびれなどの神経症状、塩素痤瘡などの皮膚症状、咳・痰などの呼吸器症状がみられるため、桂枝茯苓丸の3ヶ月内服試験が行われた¹⁸⁾。2重盲検試験ではないというバイアスはあるものの、全身倦怠感、皮膚症状、呼吸器症状は有意に改善し、SF-36を用いたquality of life (QOL)の評価でも身体的側面、精神的側面そして役割・社会的側面のすべてのQOLスコアが有意に改善した¹⁸⁾。桂枝茯苓丸の効能効果は、月経不順、月経異常、月経痛、更年期障害、血の道症、肩こり、めまい、頭重、打ち身(打撲症)、しもやけ、しみ、湿疹・皮膚炎、にきびなどであり、このような症状を有する油症患者に桂枝茯苓丸の処方をも薦めている。

その後、さらなる漢方方剤のスクリーニングを行った。その結果、オウゴンそしてその主活性物質の一つであるbaicaleinもAHR活性化を抑制

しNRF2活性化を誘導する高い効果があることがわかった²⁴⁾。BaicaleinはSrcのリン酸化を抑制することによってAHRが細胞質内から核内に移行するのを阻止することでAHRの活性化を抑制していることが分かった²⁴⁾。さらにオウゴンを含む漢方薬の中でツムラ黄連解毒湯がこの2重活性(AHR抑制NRF2亢進)を保持していることを明らかにした²⁴⁾。黄連解毒湯の効能効果は、鼻出血、不眠症、神経症、胃炎、二日酔、血の道症、めまい、動悸、更年期障害、湿疹・皮膚炎、皮膚のかゆみ、口内炎であり、このような症状を有している油症患者には黄連解毒湯を投与することが望ましいと考えられる。

また油症患者の全身倦怠感、しびれなどの神経症状、塩素痤瘡などの皮膚症状、咳・痰などの呼吸器症状に対して、補中益気湯、牛車腎気丸、荊芥連翹湯、麦門冬湯を用いた臨床試験も行った²²⁷⁾。その結果、油症に伴う咳・痰の呼吸器症状には麦門冬湯が有用であることがわかった²²⁷⁾。残念ながら、麦門冬湯に含まれるどのような化合物が有効成分であるのかの特定には未だ至っていない。

油症患者さんたちに配布している「カネミ油症の手引き 症状と治療について」(<https://www.kyudai-derm.org/kanemi/index.html>)には、ダイオキシン類の毒性を抑制する（すなわち抗酸化作用を有する）可能性がある食物とその成分も記載されており、厚生労働省が健康増進のために掲げている成人1日あたり平均350g以上の野菜摂取を薦めている。野菜に含まれる抗酸化成分を油症の治療に少しでも応用しようという考えからである。我々の最近の研究では、大葉（シソ）の匂い成分である perillaldehyde も強い AHR 抑制化 NRF2 活性化作用を有していることから²²⁸⁾、生の大葉を積極的に食事に取り入れてもらうように広報している。

おわりに

1968年に発生したダイオキシン類中毒である油症の主たる原因汚染物質2,3,4,7,8-PeCDFは、経年的に排泄され50年後の現在は健常人のレベルまで低下すると想像されていた。しかし現在でも高濃度残留している患者は数多く、しかも一生涯高値を維持することが確実になってきた。そんななかで、全身倦怠感、塩素痤瘡とその癬痕、しびれ、咳・痰などの症状に難渋している患者も多い。化学兵器でもあるダイオキシンの体外排泄促進剤の開発は不可能と思われる。一方、ダイオキシン受容体であるAHRの研究は急速に進み、AHRの活性化を抑制することでダイオキシン類による酸化ストレスを緩和することは可能な時代となった。さらにこの研究分野は、他の疾患とくに免疫系疾患の病態解明と治療法の開発にも加速的に応用されつつある。油症の治療研究がますます深化発展することを期待したい。

謝辞

筆頭著者の古江は2001年4月～2020年3月まで油症班の班長を務めた。本総説は古江の定年退職に際しその研究総括として執筆された。共同著者の方々以外にこれまでさまざまなご協力ご厚情をいただいた数多くの班員・九州大病院油症ダイオキシン研究診療センター職員・油症相談員・油症相談支援員・行政担当者・厚生労働省担当官の方々に、深謝申し上げるとともに、そのご努力に心からの敬意を表したい。最後に、油症の被害

にあわれた患者さん方のさまざまな深い悲しみと痛みを心に寄せるとともに、そんな中でも臨床試験などにご協力をいただいたことに改めて心より感謝申し上げます。なお、執筆時の研究費として厚生労働省科学研究費（H30-食品指定-005）および文部科学省科学研究費（基盤C, FAG0K08692）の援助を受けている。

参考文献

- 1) Masuda Y and Yoshimura H: Chemical analysis and toxicity of polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in relation to yusho. *J. Toxicol. Sci.* 7: 161-175, 1982.
- 2) Masuda Y and Yoshimura H: Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in patients with yusho and their toxicological significance: a review. *Am. J. Ind. Med.* 5: 31-44, 1984.
- 3) Miyawaki T, Sugihara M, Hirakawa S, Hori T, Kajiwara J, Katsuki S, Mitoma C and Furue M: Compound-specific isotopic and congener-specific analyses of polychlorinated biphenyl in the heat medium and rice oil of the Yusho incident. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 25: 16464-16471, 2018.
- 4) Safe S: Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds: environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs). *Crit. Rev. Toxicol.* 21: 51-88, 1990.
- 5) Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, DeVito M, Farland W, Feeley M, Fiedler H, Hakansson H, Hanberg A, Haws L, Rose M, Safe S, Schrenk D, Tohyama C, Tritscher A, Tuomisto J, Tysklind M, Walker N and Peterson RE: The 2005 World Health Organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol. Sci.* 93: 223-241, 2006.
- 6) Yao Y, Takasuga T, Masunaga S and Nakanishi J: Detailed study on the levels of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans and polychlorinated biphenyls in Yusho rice oil. *Chemosphere.* 46: 1461-1469, 2002.
- 7) Iida T and Todaka T: Measurement of dioxins in human blood: improvement of analytical method. *Ind health.* 41: 197-204, 2003.
- 8) Kuratsune M, Yoshimura T, Matsuzaka J and Yamaguchi A: Yusho, a poisoning caused by

- rice oil contaminated with polychlorinated biphenyls. HSMHA Health Rep. 86 : 1083-1091, 1971.
- 9) Furue M, Uenotsuchi T, Urabe K, Ishikawa T and Kuwabata M : Overview of Yusho. *J Dermatol. Sci.* 1 : S3-S10, 2005.
 - 10) Mitoma C, Mine Y, Utani A, Imafuku S, Muto M, Akimoto T, Kanekura T, Furue M and Uchi H : Current skin symptoms of Yusho patients exposed to high levels of 2,3,4,7,8-pentachlorinated dibenzofuran and polychlorinated biphenyls in 1968. *Chemosphere.* 137 : 45-51, 2015.
 - 11) Hirota Y, Kataoka K, Tokunaga S, Hirohata T, Shinohara S and Tokiwa H : Association between blood polychlorinated biphenyl concentration and serum triglyceride level in chronic "Yusho" (polychlorinated biphenyl poisoning) patients. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 65 : 221-225, 1993.
 - 12) Imamura T, Matsumoto S, Kanagawa Y, Tajima B, Matsuya S, Furue M and Oyama H : A technique for identifying three diagnostic findings using association analysis. *Med. Biol. Eng. Comput.* 45 : 51-59, 2007.
 - 13) Matsumoto S, Kanagawa Y, Koike S, Akahane M, Uchi H, Shibata S, Furue M and Imamura T : Twenty-year changes of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) level and symptoms in Yusho patients, using association analysis. *BMC Res. Notes.* 3 : 129, 2010.
 - 14) 増田義人 : 油症などにみられる PCB, PCDF の人体に対する毒性影響, *福岡医誌* 100 : 141-155, 2009.
 - 15) 内博史 : 油症の現況と慢性ダイオキシン類中毒の治療. *西日皮膚* 76 : 535-539, 2014.
 - 16) 三苦千景, 内博史, 辻学, 古賀沙緒里, 古江増隆 : 油症の最新の知見と治療開発に向けて. *福岡医誌* 106 : 184-194, 2015.
 - 17) Mitoma C, Uchi H, Tsukimori K, Yamada H, Akahane M, Imamura T, Utani A and Furue M : Yusho and its latest findings-A review in studies conducted by the Yusho Group. *Environ. Int.* 82 : 41-48, 2015.
 - 18) Mitoma C, Uchi H, Tsukimori K, Todaka T, Kajiwara J, Shimose T, Akahane M, Imamura T and Furue M : Current state of yusho and prospects for therapeutic strategies. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 25 : 16472-16480, 2018.
 - 19) Furue M, Takahara M, Nakahara T and Uchi H : Role of AhR/ARNT system in skin homeostasis. *Arch. Dermatol. Res.* 306 : 769-779, 2014.
 - 20) Furue M, Uchi H, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Chiba T, Ito T, Nakahara T and Tsuji G : Antioxidants for Healthy Skin : The emerging role of aryl hydrocarbon receptors and nuclear factor-erythroid 2-related factor-2. *Nutrients.* 9 : 223, 2017.
 - 21) Harada A, Sugihara K, Watanabe Y, Yamaji S, Kitamura S and Ohta S. Aryl hydrocarbon receptor ligand activity of extracts from 62 herbal medicines and effect on cytochrome P450 activity. *Yakugaku Zasshi.* 135 : 1185-1196, 2015.
 - 22) Enan E and Matsumura F : Identification of c-Src as the integral component of the cytosolic Ah receptor complex, transducing the signal of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) through the protein phosphorylation pathway. *Biochem. Pharmacol.* 52 : 1599-1612, 1996.
 - 23) Mimura J and Fujii-Kuriyama Y : Functional role of AhR in the expression of toxic effects by TCDD. *Biochim. Biophys. Acta.* 1619 : 263-268, 2003.
 - 24) Tanaka Y, Ito T, Tsuji G and Furue M : Baicalein inhibits benzo[a]pyrene-induced toxic response by downregulating Src phosphorylation and by upregulating NRF2-HMOX1 system. *Antioxidants (Basel).* 9 : E507, 2020.
 - 25) Gutiérrez-Vázquez C and Quintana FJ : Regulation of the immune response by the aryl hydrocarbon receptor. *Immunity.* 48 : 19-33, 2018.
 - 26) Kennedy LH, Sutter CH, Leon Carrion S, Tran QT, Bodreddigari S, Kensicki E, Mohny RP and Sutter TR : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated production of reactive oxygen species is an essential step in the mechanism of action to accelerate human keratinocyte differentiation. *Toxicol. Sci.* 132 : 235-249, 2013.
 - 27) Stockinger B, Di Meglio P, Gialitakis M and Duarte JH. The aryl hydrocarbon receptor : multitasking in the immune system. *Annu. Rev. Immunol.* 32 : 403-432, 2014.
 - 28) Fritsche E, Schäfer C, Calles C, Bernsmann T, Bernshausen T, Wurm M, Hübenthal U, Cline JE, Hajimiragha H, Schroeder P, Klotz LO, Rannug A, Fürst P, Hanenberg H, Abel J and Krutmann J : Lightning up the UV response by identification of the arylhydrocarbon receptor as a cytoplasmic target for ultraviolet B radiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104 : 8851-8856, 2007.
 - 29) Nagayoshi H, Murayama N, Kakimoto K, Tsujino M, Takenaka S, Katahira J, Lim YR, Kim D, Yamazaki H, Komori M, Guengerich FP

- and Shimada T : Oxidation of flavone, 5-hydroxyflavone, and 5,7-dihydroxyflavone to mono-, di-, and tri-hydroxyflavones by human cytochrome P450 enzymes. *Chem. Res. Toxicol.* 32 : 1268-1280, 2019.
- 30) Androutsopoulos VP, Papakyriakou A, Vourloumis D and Spandidos DA : Comparative CYP1A1 and CYP1B1 substrate and inhibitor profile of dietary flavonoids. *Bioorg. Med. Chem.* 19 : 2842-2849, 2011.
- 31) Esser C, Bargon I, Weighardt H, Haarmann-Stemmann T and Krutmann J : Functions of the aryl hydrocarbon receptor in the skin. *Semin. Immunopathol.* 35 : 677-691, 2013.
- 32) Shimizu K, Ogawa F, Thiele JJ, Lee JB, Bae S and Sato S : Increased levels of urinary nitrite and nitrotyrosine in Yusho victims 40 years after accidental poisoning with polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *J. Appl. Toxicol.* 28 : 1040-1044, 2008.
- 33) Shimizu K, Ogawa F, Thiele JJ, Bae S and Sato S : Lipid peroxidation is enhanced in Yusho victims 35 years after accidental poisoning with polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *J. Appl. Toxicol.* 27 : 195-197, 2007.
- 34) Tsuji G, Takahara M, Uchi H, Takeuchi S, Mitoma C, Moroi Y and Furue M : An environmental contaminant, benzo (a) pyrene, induces oxidative stress-mediated interleukin-8 production in human keratinocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway. *J. Dermatol. Sci.* 62 : 42-49, 2011.
- 35) Tanaka Y, Uchi H, Hashimoto-Hachiya A and Furue M : Tryptophan photoproduct FICZ upregulates IL1A, IL1B, and IL6 expression via oxidative stress in keratinocytes. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2018 : 9298052, 2018.
- 36) Kopf PG and Walker MK : 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin increases reactive oxygen species production in human endothelial cells via induction of cytochrome P4501A1. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 245 : 91-99, 2010.
- 37) Li D, Takao T, Tsunematsu R, Morokuma S, Fukushima K, Kobayashi H, Saito T, Furue M, Wake N and Asanoma K : Inhibition of AHR transcription by NF1C is affected by a single-nucleotide polymorphism, and is involved in suppression of human uterine endometrial cancer. *Oncogene.* 32 : 4950-4959, 2013.
- 38) Wang L, He X, Szklarz GD, Bi Y, Rojanasakul Y and Ma Q : The aryl hydrocarbon receptor interacts with nuclear factor erythroid 2-related factor 2 to mediate induction of NAD(P)H:quinoneoxidoreductase 1 by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Arch. Biochem. Biophys.* 537 : 31-38, 2013.
- 39) Lu H, Cui W and Klaassen CD : Nrf2 protects against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced oxidative injury and steatohepatitis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 256 : 122-135, 2011.
- 40) Mimura J, Yamashita K, Nakamura K, Morita M, Takagi TN, Nakao K, Ema M, Sogawa K, Yasuda M, Katsuki M and Fujii-Kuriyama Y : Loss of teratogenic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in mice lacking the Ah (dioxin) receptor. *Genes Cells.* 2 : 645-654, 1997.
- 41) Shimizu Y, Nakatsuru Y, Ichinose M, Takahashi Y, Kume H, Mimura J, Fujii-Kuriyama Y and Ishikawa T : Benzo[a]pyrene carcinogenicity is lost in mice lacking the aryl hydrocarbon receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97 : 779-782, 2000.
- 42) Chen PH, Chang KT and Lu YD : Polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans in the toxic rice-bran oil that caused PCB poisoning in Taichung. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 26 : 489-495, 1981.
- 43) Caramaschi F, del Corno G, Favaretti C, Giambelluca SE, Montesarchio E and Fara GM : Chloracne following environmental contamination by TCDD in Seveso, Italy. *Int. J. Epidemiol.* 10 : 135-143, 1981.
- 44) Eskenazi B, Warner M, Brambilla P, Signorini S, Ames J and Mocarelli P : The Seveso accident : A look at 40 years of health research and beyond. *Environ. Int.* 121 : 71-84, 2018.
- 45) Birnbaum LS : Dioxin and the AH Receptor : Synergy of Discovery. *Curr. Opin. Toxicol.* 2 : 120-123, 2017.
- 46) Suskind RR : Chloracne, "the hallmark of dioxin intoxication". *Scand J Work Environ Health.* 11 : 165-171, 1985.
- 47) Furue M, Fuyuno Y, Mitoma C, Uchi H and Tsuji G : Therapeutic agents with AHR inhibiting and NRF2 activating activity for managing chloracne. *Antioxidants (Basel).* 7 : 90, 2018.
- 48) Furue M and Tsuji G : Chloracne and hyperpigmentation caused by exposure to hazardous aryl hydrocarbon receptor ligands. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 16 : 4864, 2019.
- 49) Furue M, Tsuji G, Mitoma C, Nakahara T, Chiba T, Morino-Koga S and Uchi H : Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. *J. Dermatol. Sci.* 80 :

- 83-88, 2015.
- 50) Takei K, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Uchi H, Takahara M, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T and Furue M : Antioxidant soybean tar Glyteer rescues T-helper-mediated downregulation of filaggrin expression via aryl hydrocarbon receptor. *J. Dermatol.* 42 : 171-180, 2015.
- 51) Doi K, Mitoma C, Nakahara T, Uchi H, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Nakahara M and Furue M : Antioxidant *Houttuynia cordata* extract upregulates filaggrin expression in an aryl hydrocarbon-dependent manner. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 105 : 205-213, 2014.
- 52) Takei K, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Nakahara T and Furue M : *Galactomyces* fermentation filtrate prevents T helper 2-mediated reduction of filaggrin in an aryl hydrocarbon receptor-dependent manner. *Clin. Exp. Dermatol.* 40 : 786-793, 2015.
- 53) Nakahara T, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Uchi H, Yan X, Hachisuka J, Chiba T, Esaki H, Kido-Nakahara M and Furue M : Antioxidant *Opuntia ficus-indica* extract activates AHR-NRF2 signaling and upregulates filaggrin and loricrin expression in human keratinocytes. *J. Med. Food.* 18 : 1143-1149, 2015.
- 54) Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Kiyomatsu-Oda M, Takemura M, Ohno F, Ito T, Morino-Koga S, Mitoma C, Nakahara T, Uchi H and Furue M : Aryl hydrocarbon receptor activation restores filaggrin expression via OVOL1 in atopic dermatitis. *Cell Death Dis.* 8 : e2931, 2017.
- 55) Hirano A, Goto M, Mitsui T, Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G and Furue M : Antioxidant *Artemisia princeps* extract enhances the expression of filaggrin and loricrin via the AHR/OVOL1 pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 18 : 1948, 2017.
- 56) Hashimoto-Hachiya A, Tsuji G, Murai M, Yan X and Furue M : Upregulation of FLG, LOR, and IVL expression by *Rhodiola crenulata* root extract via aryl hydrocarbon receptor : Differential involvement of OVOL1. *Int. J. Mol. Sci.* 19 : 1654, 2018.
- 57) Furue M, Uchi H, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Tanaka Y, Ito T and Tsuji G : Implications of tryptophan photoproduct FICZ in oxidative stress and terminal differentiation of keratinocytes. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 154 : 37-41, 2019.
- 58) Loertscher JA, Sattler CA and Allen-Hoffmann BL : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters the differentiation pattern of human keratinocytes in organotypic culture. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 175 : 121-129, 2001.
- 59) Loertscher JA, Lin TM, Peterson RE and Allen-Hoffmann BL : In utero exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin causes accelerated terminal differentiation in fetal mouse skin. *Toxicol. Sci.* 68 : 465-472, 2002.
- 60) Muenyi CS, Carrion SL, Jones LA, Kennedy LH, Slominski AT, Sutter CH and Sutter TR : Effects of in utero exposure of C57BL/6J mice to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on epidermal permeability barrier development and function. *Environ. Health Perspect.* 122 : 1052-1058, 2014.
- 61) Ju Q, Fimmel S, Hinz N, Stahlmann R, Xia L and Zouboulis CC : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters sebaceous gland cell differentiation in vitro. *Exp. Dermatol.* 20 : 320-325, 2011.
- 62) Forrester AR, Elias MS, Woodward EL, Graham M, Williams FM and Reynolds NJ : Induction of a chloracne phenotype in an epidermal equivalent model by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) is dependent on aryl hydrocarbon receptor activation and is not reproduced by aryl hydrocarbon receptor knock down. *J. Dermatol. Sci.* 73 : 10-22, 2014.
- 63) 吉原新一, 小沢直記, 吉村英敏, 増田義人, 山領智子, 黒木広明, 村井宏一郎, 赤木公博, 山中正義, 尾前照雄, 奥村恂, 藤田守, 山元寅男, 大西晃生, 岩下宏, 向野利彦, 大西克尚, 石橋達朗, 菊池昌弘, 福山宏, 阿南ゆみ子, 赤峰昭文, 青野正男 : サルの PCB 中毒症に関する予備的研究, *福岡医誌* 70 : 135-171, 1979.
- 64) Mitamura Y, Nunomura S, Nanri Y, Ogawa M, Yoshihara T, Masuoka M, Tsuji G, Nakahara T, Hashimoto-Hachiya A, Conway SJ, Furue M and Izuhara K. The IL-13/periostin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation. *Allergy.* 73 : 1881-1891, 2018.
- 65) Liu G, Asanoma K, Takao T, Tsukimori K, Uchi H, Furue M, Kato K and Wake N : Aryl hydrocarbon receptor SNP -130 C/T associates with dioxins susceptibility through regulating its receptor activity and downstream effectors including interleukin 24. *Toxicol. Lett.* 232 : 384-392, 2015.
- 66) Peng F, Tsuji G, Zhang JZ, Chen Z and Furue M : Potential role of PM_{2.5} in melanogenesis. *Environ Int.* 132 : 105063, 2019.
- 67) Schikowski T and Krutmann J : Air pollution (particulate matter and nitrogen dioxide) and

- skin aging. *Hautarzt*. 70 : 158-162, 2019.
- 68) Imamura T, Kanagawa Y, Matsumoto S, Tajima B, Uenotsuchi T, Shibata S and Furue M : Relationship between clinical features and blood levels of pentachlorodibenzofuran in patients with Yusho. *Environ. Toxicol.* 22 : 124-131, 2007.
- 69) Kanagawa Y, Matsumoto S, Koike S, Tajima B, Fukiwake N, Shibata S, Uchi H, Furue M and Imamura T : Association of clinical findings in Yusho patients with serum concentrations of polychlorinated biphenyls, polychlorinated quaterphenyls and 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran more than 30 years after the poisoning event. *Environ Health*. 7 : 47, 2008.
- 70) Imamura T, Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Koike S, Tajima B, Matsuya S, Uchi H, Shibata S and Furue M : Cutaneous symptoms such as acneform eruption and pigmentation are closely associated with blood levels of 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofurans in Yusho patients, using data mining analysis. *BMC Res. Notes*. 2 : 27, 2009.
- 71) Akahane M, Matsumoto S, Kanagawa Y, Mitoma C, Uchi H, Yoshimura T, Furue M and Imamura T : Long-term health effects of PCBs and related compounds : A comparative analysis of patients suffering from Yusho and the general population. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 74 : 203-217, 2018.
- 72) Nagayama J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Kajiwara J, Yoshimura T and Furue M : Polychlorinated dibenzofurans as a causal agent of fetal Yusho. *Chemosphere*. 80 : 513-518, 2010.
- 73) Nakamura M, Ueda Y, Hayashi M, Kato H, Furuhashi T and Morita A : Tobacco smoke-induced skin pigmentation is mediated by the aryl hydrocarbon receptor. *Exp. Dermatol.* 22 : 556-558, 2013.
- 74) Peng F, Xue CH, Hwang SK, Li WH, Chen Z and Zhang JZ : Exposure to fine particulate matter associated with senile lentigo in Chinese women : a cross-sectional study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 31 : 355-360, 2017.
- 75) Chiba T, Uchi H, Tsuji G, Gondo H, Moroi Y and Furue M : Arylhydrocarbon receptor (AhR) activation in airway epithelial cells induces MUC5AC via reactive oxygen species (ROS) production. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 24 : 133-140, 2011.
- 76) Chiba T, Uchi H, Yasukawa F and Furue M : Role of the arylhydrocarbon receptor in lung disease. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 155 Suppl 1 : 129-134, 2011.
- 77) Chiba T, Chihara J and Furue M : Role of the Arylhydrocarbon Receptor (AhR) in the Pathology of Asthma and COPD. *J. Allergy (Cairo)*. 2012 : 372384, 2012.
- 78) Zhang Z, Zhou M, He J, Shi T, Zhang S, Tang N and Chen W : Polychlorinated dibenzo-dioxins and polychlorinated dibenzo-furans exposure and altered lung function : The mediating role of oxidative stress. *Environ Int.* 137 : 105521, 2020.
- 79) Guerrina N, Traboulsi H, Eidelman DH and Bagloli CJ : The aryl hydrocarbon receptor and the maintenance of lung health. *Int. J. Mol. Sci.* 19 : 3882, 2018.
- 80) 申敏哲, 吉村恵 : ベンゾピレンの末梢神経および脊髄感覚系シナプス伝達に及ぼす作用に関する研究, *福岡医誌* 108 : 75-82, 2017.
- 81) 金谷邦人, 山下敏彦, 川口哲, 竹林庸雄, 片平弦一郎 : 腰椎椎間板ヘルニアにおける current perception threshold. *臨床整形外科* 38 : 301-305, 2003.
- 82) Shackelford G, Sampathkumar NK, Hichor M, Weill L, Meffre D, Juricek L, Laurendeau I, Chevallier A, Ortonne N, Larousserie F, Herbin M, Bièche I, Coumoul X, Beranek M, Baulieu EE, Charbonnier F, Pasmant E and Massaad C : Involvement of aryl hydrocarbon receptor in myelination and in human nerve sheath tumorigenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 115 : E1319-E1328, 2018.
- 83) Chen Y, Xie HQ, Sha R, Xu T, Zhang S, Fu H, Xia Y, Liu Y, Xu L and Zhao B : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin and up-regulation of neurofilament expression in neuronal cells : Evaluation of AhR and MAPK pathways. *Environ. Int.* 134 : 105193, 2020.
- 84) Okumura M : Past and current medical states of yusho patients. *Am. J. Ind. Med.* 5 : 13-18, 1984.
- 85) Tokunaga S and Kataoka K : A longitudinal analysis on the association of serum lipids and lipoproteins concentrations with blood polychlorinated biphenyls level in chronic "Yusho" patients. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 94 : 110-117, 2003.
- 86) Ohashi H, Nishioka K, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, Aizaki H, Fukasawa M, Kamisuki S, Sugawara F, Ohtani N, Muramatsu M, Wakita T and Watashi K. The aryl hydrocarbon receptor-cytochrome P450 1A1 pathway controls lipid accumulation and enhances the permissiveness for hepatitis C virus assembly. *J. Biol. Chem.* 293 : 19559-19571, 2018.
- 87) Biljes D, Hammerschmidt-Kemper C, Kadow S,

- Diel P, Weigt C, Burkart V and Esser C. Impaired glucose and lipid metabolism in ageing aryl hydrocarbon receptor deficient mice. *EX CLI. J.* 14 : 1153-1163, 2015.
- 88) Zhu XY, Xia HG, Wang ZH, Li B, Jiang HY, Li DL, Jin R and Jin Y : In vitro and in vivo approaches for identifying the role of aryl hydrocarbon receptor in the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Toxicol. Lett.* 319 : 85-94, 2020.
- 89) Abeles Ed, Cordeiro LM, Martins Ade S, Pesquero JL, Reis AM, Andrade SP and Botion LM : Estrogen therapy attenuates adiposity markers in spontaneously hypertensive rats. *Metabolism.* 61 : 1100-1107, 2012.
- 90) Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M and Sanyal AJ : Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat. Med.* 24 : 908-922, 2018.
- 91) Shan Q, Huang F, Wang J and Du Y : Effects of co-exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and polychlorinated biphenyls on nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Environ. Toxicol.* 30 : 1364-1374, 2015.
- 92) Jin X, Shearman LP, Weaver DR, Zylka MJ, de Vries GJ and Reppert SM : A molecular mechanism regulating rhythmic output from the suprachiasmatic circadian clock. *Cell.* 96 : 57-68, 1999.
- 93) Albrecht U : Timing to perfection : the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron.* 74 : 246-260, 2012.
- 94) Jaeger C and Tischkau SA : Role of aryl hydrocarbon receptor in circadian clock disruption and metabolic dysfunction. *Environ. Health Insights.* 10 : 133-141, 2016.
- 95) Mukai M and Tischkau SA : Effects of tryptophan photoproducts in the circadian timing system : searching for a physiological role for aryl hydrocarbon receptor. *Toxicol. Sci.* 95 : 172-181, 2007.
- 96) Kondo H, Tanio K, Nagaura Y, Nagayoshi M, Mitoma C, Furue M and Maeda T : Sleep disorders among Yusho patients highly intoxicated with dioxin-related compounds : A 140-case series. *Environ. Res.* 166 : 261-268, 2018.
- 97) Guo YL, Yu ML, Hsu CC and Rogan WJ : Chloracne, goiter, arthritis, and anemia after polychlorinated biphenyl poisoning : 14-year follow-up of the Taiwan Yucheng cohort. *Environ. Health Perspect.* 107 : 715-719, 1999.
- 98) Lee HG and Yang JH : PKC- δ mediates TCDD-induced apoptosis of chondrocyte in ROS-dependent manner. *Chemosphere.* 81 : 1039-1044, 2010.
- 99) Yang JH and Lee HG : 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin induces apoptosis of articular chondrocytes in culture. *Chemosphere.* 79 : 278-284, 2010.
- 100) Fukushi JI, Tsushima H, Matsumoto Y, Mitoma C, Furue M, Miyahara H and Nakashima Y : Influence of dioxin-related compounds on physical function in Yusho incident victims. *Heliyon.* 5 : e02702, 2019.
- 101) Fukushi J, Tokunaga S, Nakashima Y, Motomura G, Mitoma C, Uchi H, Furue M and Iwamoto Y : Effects of dioxin-related compounds on bone mineral density in patients affected by the Yusho incident. *Chemosphere.* 145 : 25-33, 2016.
- 102) Furue M, Hashimoto-Hachiya A and Tsuji G : Aryl hydrocarbon receptor in atopic dermatitis and psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 20 : 5424, 2019.
- 103) Veldhoen M, Hirota K, Westendorf AM, Buer J, Dumoutier L, Renauld JC and Stockinger B : The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature.* 453 : 106-109, 2008.
- 104) Schiering C, Vonk A, Das S, Stockinger B and Wincent E : Cytochrome P4501-inhibiting chemicals amplify aryl hydrocarbon receptor activation and IL-22 production in T helper 17 cells. *Biochem. Pharmacol.* 151 : 47-58, 2018.
- 105) Funatake CJ, Marshall NB, Steppan LB, Mourich DV and Kerkvliet NI : Cutting edge : activation of the aryl hydrocarbon receptor by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin generates a population of CD4 + CD25 + cells with characteristics of regulatory T cells. *J. Immunol.* 175 : 4184-4188, 2005.
- 106) Kamio Y, Gunge Y, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tsuruta K, Yanagihara K, Furue M and Murota H : Insight into innate immune response in "Yusho" : The impact of natural killer cell and regulatory T cell on inflammatory prone diathesis of Yusho patients. *Environ. Res.* 185 : 109415, 2020.
- 107) Kuwatsuka Y, Shimizu K, Akiyama Y, Koike Y, Ogawa F, Furue M and Utani A : Yusho patients show increased serum IL-17, IL-23, IL-1 β , and TNF α levels more than 40 years after accidental polychlorinated biphenyl poisoning. *J. Immunotoxicol.* 11 : 246-249, 2014.
- 108) Morino-Koga S, Uchi H, Tsuji G, Takahara M, Kajiwara J, Hirata T and Furue M : Reduction

- of CC-chemokine ligand 5 by aryl hydrocarbon receptor ligands. *J. Dermatol. Sci.* 72 : 9-15, 2013.
- 109) Ito T, Inouye K, Nohara K, Tohyama C and Fujimaki H : TCDD exposure exacerbates atopic dermatitis-related inflammation in NC/Nga mice. *Toxicol. Lett.* 177 : 31-37, 2008.
- 110) Hidaka T, Ogawa E, Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, Nagashima T, Fujimura T, Aiba S, Nakayama K, Okuyama R and Yamamoto M : The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin. *Nat. Immunol.* 18 : 64-73, 2017.
- 111) 内博史, 古江増隆 : 油症認定患者におけるアトピー性皮膚炎有病率と血清 IgE 値に関する研究, 福岡医誌 100 : 127-130, 2009.
- 112) Takeuchi S, Esaki H and Furue M : Epidemiology of atopic dermatitis in Japan. *J. Dermatol.* 41 : 200-204, 2014.
- 113) Ye M, Warner M, Mocarelli P, Brambilla P and Eskenazi B : Prenatal exposure to TCDD and atopic conditions in the Seveso second generation : a prospective cohort study. *Environ. Health.* 17 : 22, 2018.
- 114) Peterson RE, Theobald HM and Kimmel GL : Developmental and reproductive toxicity of dioxins and related compounds : cross-species comparisons. *Crit. Rev. Toxicol.* 23 : 283-335, 1993.
- 115) Flaveny CA and Perdew GH : Transgenic Humanized AHR Mouse Reveals Differences between Human and Mouse AHR Ligand Selectivity. *Mol. Cell Pharmacol.* 1 : 119-123, 2009.
- 116) Sun YV, Boverhof DR, Burgoon LD, Fielden MR and Zacharewski TR : Comparative analysis of dioxin response elements in human, mouse and rat genomic sequences. *Nucleic Acids Res.* 32 : 4512-4523, 2004.
- 117) Yi SW and Ohrr H : Agent Orange exposure and cancer incidence in Korean Vietnam veterans : a prospective cohort study. *Cancer.* 120 : 3699-3706, 2014.
- 118) Yi SW, Ryu SY, Ohrr H and Hong JS : Agent Orange exposure and risk of death in Korean Vietnam veterans : Korean Veterans Health Study. *Int. J. Epidemiol.* 43 : 1825-1834, 2014.
- 119) Onozuka D, Yoshimura T, Kaneko S and Furue M : Mortality after exposure to polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans : a 40-year follow-up study of Yusho patients. *Am. J. Epidemiol.* 169 : 86-95, 2009.
- 120) Li MC, Tsai PC, Chen PC, Hsieh CJ, Leon Guo YL and Rogan WJ : Mortality after exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans : 30 years after the "Yucheng accident". *Environ. Res.* 120 : 71-75, 2013.
- 121) Li MC, Chen PC, Tsai PC, Furue M, Onozuka D, Hagihara A, Uchi H, Yoshimura T and Guo YL : Mortality after exposure to polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans : a meta-analysis of two highly exposed cohorts. *Int. J. Cancer* 137 : 1427-1432, 2015.
- 122) Onozuka D, Hirata T and Furue M : Relative survival after exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins : a follow-up of Japanese patients affected in the Yusho incident. *Sci. Total Environ.* 409 : 2361-2365, 2011.
- 123) Onozuka D, Hirata T and Furue M : Net survival after exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins : the Yusho study. *Environ. Int.* 73 : 28-32, 2014.
- 124) Tsay JJ, Tchou-Wong KM, Greenberg AK, Pass H and Rom WN : Aryl hydrocarbon receptor and lung cancer. *Anticancer Res.* 33 : 1247-1256, 2013.
- 125) Lu P, Cai X, Guo Y, Xu M, Tian J, Locker J and Xie W : Constitutive activation of the human aryl hydrocarbon receptor in mice promotes hepatocarcinogenesis independent of its coactivator Gadd45b. *Toxicol. Sci.* 167 : 581-592, 2019.
- 126) Yamaguchi M and Hankinson O : 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin suppresses the growth of human colorectal cancer cells in vitro : Implication of the aryl hydrocarbon receptor signaling. *Int. J. Oncol.* 54 : 1422-1432, 2019.
- 127) Huerta-Yepez S, Tirado-Rodriguez A, Montecillo-Aguado MR, Yang J, Hammock BD and Hankinson O : Aryl Hydrocarbon Receptor-Dependent inductions of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid metabolism act inversely on tumor progression. *Sci. Rep.* 10 : 7843, 2020.
- 128) 梶原淳睦, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 小野塚大介, 高尾佳子, 平田輝昭, 飯田隆雄, 内博史, 古江増隆 : 油症認定患者の男女間の血液中ダイオキシン類濃度差, 福岡医誌 102 : 140-144, 2011.
- 129) Wakx A, Nedder M, Tomkiewicz-Raulet C, Dalmaso J, Chissey A, Boland S, Vibert F, Degrelle SA, Fournier T, Coumoul X, Gil S and Ferecatu I : Expression, localization, and activity of the aryl hydrocarbon receptor in the

- human placenta. *Int. J. Mol. Sci.* 19 : 3762, 2018.
- 130) Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Fukushima K, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Wake N and Furue M : Comparison of the concentrations of polychlorinated biphenyls and dioxins in mothers affected by the Yusho incident and their children. *Chemosphere.* 84 : 928-935, 2011.
- 131) Tsukimori K, Uchi H, Tokunaga S, Yasukawa F, Chiba T, Kajiwara J, Hirata T and Furue M : Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants : association with fetal Yusho disease. *Chemosphere.* 90 : 1581-1588, 2013.
- 132) Morokuma S, Tsukimori K, Hori T, Kato K and Furue M : The Vernix caseosa is the main site of dioxin excretion in the human foetus. *Sci. Rep.* 7 : 739, 2017.
- 133) 松枝隆彦, 飯田隆雄, 平川博仙, 深町和美, 常盤寛, 長山淳哉 : 油症患者及び対象者の母乳中の PCDDs, PCDFs 及び Coplanar PCBs 濃度の比較, *福岡医誌* 84 : 263-272, 1993.
- 134) Tsukimori K, Tokunaga S, Shibata S, Uchi H, Nakayama D, Ishimaru T, Nakano H, Wake N, Yoshimura T and Furue M : Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins on pregnancy outcomes in women affected by the Yusho incident. *Environ. Health Perspect.* 116 : 626-630, 2008.
- 135) Tsukimori K, Uchi H, Mitoma C, Yasukawa F, Chiba T, Todaka T, Kajiwara J, Yoshimura T, Hirata T, Fukushima K, Wake N and Furue M : Maternal exposure to high levels of dioxins in relation to birth weight in women affected by Yusho disease. *Environ. Int.* 38 : 79-86, 2012.
- 136) Wesselink A, Warner M, Samuels S, Parigi A, Brambilla P, Mocarelli P and Eskenazi B : Maternal dioxin exposure and pregnancy outcomes over 30 years of follow-up in Seveso. *Environ. Int.* 63 : 143-148, 2014.
- 137) Ames J, Warner M, Mocarelli P, Brambilla P, Signorini S, Siracusa C, Huen K, Holland N and Eskenazi B : AHR gene-dioxin interactions and birthweight in the Seveso Second Generation Health Study. *Int J Epidemiol.* 47 : 1992-2004, 2018.
- 138) Yu ML, Guo YL, Hsu CC and Rogan WJ : Menstruation and reproduction in women with polychlorinated biphenyl (PCB) poisoning : long-term follow-up interviews of the women from the Taiwan Yucheng cohort. *Int. J. Epidemiol.* 29 : 672-677, 2000.
- 139) Eskenazi B, Warner M, Marks AR, Samuels S, Needham L, Brambilla P and Mocarelli P : Serum dioxin concentrations and time to pregnancy. *Epidemiology.* 21 : 224-231, 2010.
- 140) Eskenazi B, Warner M, Brambilla P, Signorini S, Ames J and Mocarelli P : The Seveso accident : A look at 40 years of health research and beyond. *Environ. Int.* 121 : 71-84, 2018.
- 141) Ikeda M, Tamura M, Yamashita J, Suzuki C and Tomita T : Repeated in utero and lactational 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure affects male gonads in offspring, leading to sex ratio changes in F2 progeny. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 206 : 351-355, 2005.
- 142) Hertz-Picciotto I, Jusko TA, Willman EJ, Baker RJ, Keller JA, Teplin SW and Charles MJ : A cohort study of in utero polychlorinated biphenyl (PCB) exposures in relation to secondary sex ratio. *Environ. Health.* 7 : 37, 2008.
- 143) Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, Patterson DG Jr and Needham LL : Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet.* 348 : 409, 1996.
- 144) Rogan WJ, Gladen BC, Guo YL and Hsu CC : Sex ratio after exposure to dioxin-like chemicals in Taiwan. *Lancet.* 353 : 206-207, 1999.
- 145) Del Rio Gomez I, Marshall T, Tsai P, Shao YS and Guo YL : Number of boys born to men exposed to polychlorinated biphenyls. *Lancet.* 360 : 143-144, 2002.
- 146) Rowlands JC, Budinsky RA, Aylward LL, Faqi AS and Carney EW. Sex ratio of the offspring of Sprague-Dawley rats exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in utero and lactationally in a three-generation study. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 216 : 29-33, 2006.
- 147) Bircsak KM, Copes LT, King S, Prantner AM, Hwang WT and Gerton GL : The aryl hydrocarbon receptor mediates sex ratio distortion in the embryos sired by TCDD-exposed male mice. *Reprod. Toxicol.* 94 : 75-83, 2020.
- 148) Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M and Morokuma S : Sex ratio in two generations of the Yusho cohort. *Epidemiology.* 23 : 349-350, 2012.
- 149) Viluksela M and Pohjanvirta R. Multigenerational and transgenerational effects of dioxins. *Int. J. Mol. Sci.* 20 : 2947, 2019.
- 150) Warner M, Eskenazi B, Olive DL, Samuels S, Quick-Miles S, Vercellini P, Gerthoux PM, Needham L, Patterson DG and Mocarelli P : Serum dioxin concentrations and quality of ovarian function in women of Seveso. *Environ Health Perspect.* 115 : 336-340, 2007.

- 151) Mocarelli P, Gerthoux PM, Needham LL, Patterson DG Jr, Limonta G, Falbo R, Signorini S, Bertona M, Crespi C, Sarto C, Scott PK, Turner WE and Brambilla P : Perinatal exposure to low doses of dioxin can permanently impair human semen quality. *Environ. Health Perspect.* 119 : 713-718, 2011.
- 152) Hsu PC, Huang W, Yao WJ, Wu MH, Guo YL and Lambert GH : Sperm changes in men exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *JAMA.* 289 : 2943-2944, 2003.
- 153) Hsu PC, Li MC, Lee YC, Kuo PL and Guo YL : Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans increased abnormal sperm morphology with out alterations in aneuploidy : The Yucheng study. *Chemosphere.* 165 : 294-297, 2016.
- 154) Johnson KJ, Passage J, Lin H, Sriram S and Budinsky RA : Dioxin male rat reproductive toxicity mode of action and relative potency of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran characterized by fetal pituitary and testis transcriptome profiling. *Reprod. Toxicol.* 93 : 146-162, 2020.
- 155) Ames J, Warner M, Brambilla P, Mocarelli P, Satariano WA and Eskenazi B : Neurocognitive and physical functioning in the Seveso Women's Health Study. *Environ. Res.* 162 : 55-62, 2018.
- 156) Slama N, Warner M, Mocarelli P, Brambilla P and Eskenazi B : The 2nd to 4th digit length ratio (2D : 4D) among children of Seveso women exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Early Hum. Dev.* 131 : 45-50, 2019.
- 157) Ames J, Warner M, Siracusa C, Signorini S, Brambilla P, Mocarelli P and Eskenazi B : Prenatal dioxin exposure and neuropsychological functioning in the Seveso Second Generation Health Study. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 222 : 425-433, 2019.
- 158) Warner M, Rauch S, Ames J, Mocarelli P, Brambilla P, Signorini S and Eskenazi B : In utero dioxin exposure and cardiometabolic risk in the Seveso Second Generation Study. *Int. J. Obes. (Lond).* 43 : 2233-2243, 2019.
- 159) Warner M, Rauch S, Ames J, Mocarelli P, Brambilla P, Signorini S and Eskenazi B : Prenatal dioxin exposure and thyroid hormone levels in the Seveso second generation study. *Environ. Res.* 183 : 109280, 2020.
- 160) Chu CP, Wu SW, Huang YJ, Chiang MC, Hsieh ST and Guo YL : Neuroimaging signatures of brain plasticity in adults with prenatal exposure to polychlorinated biphenyls : Altered functional connectivity on functional MRI. *Environ. Pollut.* 250 : 960-968, 2019.
- 161) Li MC, Wu HP, Yang CY, Chen PC, Lambert GH and Leon Guo Y : Gestational exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans induced asymmetric hearing loss : Yucheng children study. *Environ. Res.* 137 : 65-71, 2015.
- 162) Poland A and Knutson JC : 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and related halogenated aromatic hydrocarbons : examination of the mechanism of toxicity. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 22 : 517-554, 1982.
- 163) Peterson RE, Theobald HM and Kimmel GL : Developmental and reproductive toxicity of dioxins and related compounds : cross-species comparisons. *Crit. Rev. Toxicol.* 23 : 283-335, 1993.
- 164) Gray LE Jr and Ostby JS : In utero 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters reproductive morphology and function in female rat offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 133 : 285-294, 1995.
- 165) Bjerke DL and Peterson RE : Reproductive toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male rats : different effects of in utero versus lactational exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 127 : 241-249, 1994.
- 166) McCarthy MM : How it's made : organisational effects of hormones on the developing brain. *J. Neuroendocrinol.* 22 : 736-742, 2010.
- 167) 山田英之, 武田知起, 古賀貴之, 石井祐次 : 性分化と脳分化における臨界期の役割 : ダイオキシン次世代影響解析を通じたアプローチ. *薬学雑誌* 134 : 529-535, 2014.
- 168) 武田知起 : ダイオキシンによる出生児の性未成熟の分子機構. *薬学雑誌* 137 : 1373-1379, 2017.
- 169) Koga T, Ishida T, Takeda T, Ishii Y, Uchi H, Tsukimori K, Yamamoto M, Himeno M, Furue M and Yamada H : Restoration of dioxin-induced damage to fetal steroidogenesis and gonadotropin formation by maternal co-treatment with α -lipoic acid. *PLoS ONE*, 7 : e40322, 2012.
- 170) Mutoh J, Taketoh J, Okamura K, Kagawa T, Ishida T, Ishii Y and Yamada H : Fetal pituitary gonadotropin as an initial target of dioxin in its impairment of cholesterol transportation and steroidogenesis in rats. *Endocrinology* 147 : 927-936, 2006.
- 171) Takeda T, Matsumoto Y, Koga T, Mutoh J,

- Nishimura Y, Shimazoe T, Ishii Y, Ishida T and Yamada H : Maternal exposure to dioxin disrupts gonadotropin production in fetal rats and imprints defects in sexual behavior. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 329 : 1091-1099, 2009.
- 172) Taura J, Takeda T, Fujii M, Hattori Y, Ishii Y, Kuroki H, Tsukimori K, Uchi H, Furue M and Yamada H : 2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzo furan is far less potent than 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in disrupting the pituitary-gonad axis of the rat fetus. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 281 : 48-57, 2014.
- 173) Takeda T, Fujii M, Taura J, Ishii Y and Yamada H : Dioxin silences gonadotropin expression in perinatal pups by inducing histone deacetylases : a new insight into the mechanism for the imprinting of sexual immaturity by dioxin. *J. Biol. Chem.* 287 : 18440-18450, 2012.
- 174) Takeda T, Fujii M, Hattori Y, Yamamoto M, Shimazoe T, Ishii Y, Himeno M and Yamada H : Maternal exposure to dioxin imprints sexual immaturity of the pups through fixing the status of the reduced expression of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Mol. Pharmacol.* 85 : 74-82, 2014.
- 175) Takeda T, Taura J, Hattori Y, Ishii Y and Yamada H : Dioxin-induced retardation of development through a reduction in the expression of pituitary hormones and possible involvement of an aryl hydrocarbon receptor in this defect : a comparative study using two strains of mice with different sensitivities to dioxin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 278 : 220-229, 2014.
- 176) Kuroki J, Koga N and Yoshimura H : High affinity of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran to cytochrome P-450 in the hepatic microsome of rats. *Chemosphere* 15 : 731-738, 1986.
- 177) Chen C, Hamm JT, Hass JR and Birnbaum LS : Disposition of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and non-ortho polychlorinated biphenyls in pregnant Long Evans rats and the transfer to offspring. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 173 : 65-88, 2001.
- 178) Diliberto JJ, Burgin D and Birnbaum LS : Role of CYP1A2 in hepatic sequestration of dioxin : studies using CYP1A2 knock-out mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 236 : 431-433, 1997.
- 179) Tsukimori K, Morokuma S, Hori T, Takahashi K, Hirata T, Otera Y, Fukushima K, Kawamoto T and Wake N : Characterization of placental transfer of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and polychlorinated biphenyls in normal pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 39 : 83-90, 2013.
- 180) Takeda T, Komiya Y, Koga T, Ishida T, Ishii Y, Kikuta Y, Nakaya M, Kurose H, Yokomizo T, Shimizu T, Uchi H, Furue M and Yamada H : Dioxin-induced increase in leukotriene B4 biosynthesis through the aryl hydrocarbon receptor and its relevance to hepatotoxicity owing to neutrophil infiltration. *J. Biol. Chem.* 292 : 10586-10599, 2017.
- 181) Hattori Y, Takeda T, Nakamura A, Nishida K, Shioji Y, Fukumitsu H, Yamada H and Ishii Y : The aryl hydrocarbon receptor is indispensable for dioxin-induced defects in sexually-dimorphic behaviors due to the reduction in fetal steroidogenesis of the pituitary-gonadal axis in rats. *Biochem. Pharmacol.* 154 : 213-221, 2018.
- 182) Thiel R, Koch E, Ulbrich B and Chahoud I : Peri and postnatal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin : effects on physiological development, reflexes, locomotor activity and learning behaviour in Wistar rats. *Arch. Toxicol.* 69 : 79-86, 1994.
- 183) Myllymäki SA, Haavisto TE, Brokken LJ, Viluksela M, Toppari J and Paranko J : In utero and lactational exposure to TCDD ; steroidogenic outcomes differ in male and female rat pups. *Toxicol. Sci.* 88 : 534-544, 2005.
- 184) Nishijo M, Kuriwaki J, Hori E, Tawara K, Nakagawa H and Nishijo H : Effects of maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on fetal brain growth and motor and behavioral development in offspring rats. *Toxicol. Lett.* 30 : 41-47, 2007.
- 185) Hojo R, Kakeyama M, Kurokawa Y, Aoki Y, Yonemoto J and Tohyama C : Learning behavior in rat offspring after in utero and lactational exposure to either TCDD or PCB126. *Environ. Health Prev. Med.* 13 : 169-180, 2008.
- 186) Negishi T, Shimomura H, Koyama T, Kawasaki K, Ishii Y, Kyuwa S, Yasuda M, Kuroda Y and Yoshikawa Y : Gestational and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin affects social behaviors between developing rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Toxicol. Lett.* 160 : 233-244, 2006.
- 187) Chen YC, Guo YL, Hsu CC and Rogan WJ : Cognitive development of Yu-Cheng ("oil disease") children prenatally exposed to heat-

- degraded PCBs. *JAMA*. 268 : 3213-3218, 1992.
- 188) Hattori Y, Takeda T, Fujii M, Taura J, Ishii Y and Yamada H : Dioxin-induced fetal growth retardation : the role of a preceding attenuation in the circulating level of glucocorticoid. *Endocrine* 47 : 572-580, 2014.
- 189) 服部友紀子, 武田知起, 田浦順樹, 黒木広明, 石井祐次, 山田英之 : ダイオキシン母体曝露による発達児の甲状腺ホルモンへの影響. *福岡医誌* 106 : 127-134, 2015.
- 190) Takeda T, Fujii M, Izumoto W, Hattori Y, Matsushita T, Yamada H and Ishii Y : Gestational dioxin exposure suppresses prolactin-stimulated nursing in lactating dam rats to impair development of postnatal offspring. *Biochem. Pharmacol.* 178 : 114106, 2020.
- 191) Ema M, Ohe N, Suzuki M, Mmimura J, Sogawa K, Ikawa S and Fujii-Kuriyama Y : Dioxin binding activities of polymorphic form of mouse and human arylhydrocarbon receptors. *J. Biol. Chem.* 269 : 27337-27343, 1994.
- 192) Grandjean P, Grønlund C, Kjær IM, Jensen TK, Sørensen N, Andersson AM, Juul A, Skakkebaek NE, Budtz-Jørgensen E and Weihe P : Reproductive hormone profile and pubertal development in 14-year-old boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls. *Reprod. Toxicol.* 34 : 498-503, 2012.
- 193) Winneke G, Ranft U, Wittsiepe J, Kasper-Sonnenberg M, Fürst P, Krämer U, Seitner G and Wilhelm M : Behavioral sexual dimorphism in school-age children and early developmental exposure to dioxins and PCBs : a follow-up study of the Duisburg Cohort. *Environ. Health Perspect.* 122 : 292-298, 2014.
- 194) Nowack N, Wittsiepe J, Kasper-Sonnenberg M, Wilhelm M and Schölmerich A : Influence of Low-Level Prenatal Exposure to PCDD/Fs and PCBs on Empathizing, Systemizing and Autistic Traits : Results from the Duisburg Birth Cohort Study. *PLoS One*, 10 : e0129906, 2015.
- 195) Su KY, Li MC, Lee NW, Ho BC, Cheng CL, Chuang YC, Yu SL and Guo YL : Perinatal polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans exposure are associated with DNA methylation changes lasting to early adulthood : Findings from Yucheng second generation. *Environ. Res.* 170 : 481-486, 2019.
- 196) Sorg O, Zennegg M, Schmid P, Fedosyuk R, Valikhnovskiy R, Gaide O, Kniazevych V and Saurat JH : 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) poisoning in Victor Yushchenko : identification and measurement of TCDD metabolites. *Lancet*. 374 : 1179-1185, 2009.
- 197) Saurat JH, Kaya G, Saxer-Sekulic N, Pardo B, Becker M, Fontao L, Mottu F, Carraux P, Pham XC, Barde C, Fontao F, Zennegg M, Schmid P, Schaad O, Descombes P and Sorg O : The cutaneous lesions of dioxin exposure : lessons from the poisoning of Victor Yushchenko. *Toxicol Sci.* 125 : 310-317, 2012.
- 198) Hirakawa S, Miyawaki T, Hori T, Kajiwara J, Katsuki S, Hirano M, Yoshinouchi Y, Iwata H, Mitoma C and Furue M : Accumulation properties of polychlorinated biphenyl congeners in Yusho patients and prediction of their cytochrome P450-dependent metabolism by in silico analysis. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 25 : 16455-16463, 2018.
- 199) Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Tobiishi K, Iida T and Furue M : Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and non-ortho and mono-ortho polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients. *Chemosphere*. 66 : 1983-1989, 2007.
- 200) Todaka T, Hori T, Hirakawa H, Kajiwara J, Yasutake D, Onozuka D, Iida T and Furue M : Concentrations of polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients over 35 years after the incident. *Chemosphere*. 74 : 902-909, 2009.
- 201) Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Koike S, Yoshimura T, Mitoma C, Shibata S, Uchi H, Furue M and Imamura T : Variation in half-life of penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) blood level among Yusho patients. *Chemosphere*. 77 : 658-662, 2009.
- 202) Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M and Imamura T : Unexpectedly long half-lives of blood 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) levels in Yusho patients. *Environ. Health*. 14 : 76, 2015.
- 203) Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M and Imamura T : Change in decay rates of dioxin-like compounds in Yusho patients. *Environ. Health*. 15 : 95, 2016.
- 204) Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Todaka T, Yasukawa F, Uchi H, Furue M and Imamura T : Individuals' half-lives for 2,3,4,7,8-penta-chlorodibenzofuran (PeCDF) in blood : correlation with clinical manifestations and laboratory results in subjects with Yusho. *Chemosphere*. 92 : 772-777, 2013.

- 205) 黒木広明, 増田義人, 古賀信幸, 吉村英敏 : PCB 中毒サルの肝臓における PCDF 蓄積及び酵素誘導作用, 福岡医誌 74 : 234-239, 1983.
- 206) Kuroki H, Masuda Y, Yoshihara S and Yoshimura H : Accumulation of polychlorinated dibenzofurans in the livers of monkeys and rats. *Food Cosmet. Toxicol.* 18 : 387-392, 1980.
- 207) Yoshimura H, Kuroki J, Koga N, Kuroki H, Masuda Y, Fukasaku N and Hasegawa M : High accumulation of 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran to hepatic microsomes of rats. *J Pharmacobiodyn.* 7 : 414-419, 1984.
- 208) Masuda Y, Kuroki H, Haraguchi K and Nagayama J : PCB and PCDF congeners in the blood and tissues of yusho and yu-cheng patients. *Environ Health Perspect.* 59 : 53-58, 1985.
- 209) 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.
- 210) 奥村恂, 山中正義, 中牟田澄子 : 油症 (PCB 中毒) 患者における血清トリグリセライド値の10年間の推移, 福岡医誌 70 : 208-210, 1979.
- 211) Yoshimura H and Yamamoto H : A novel route of excretion of 2,4,3',4'-tetrachlorobiphenyl in rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 13 : 681-688, 1975.
- 212) 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 (PenCDF) 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.
- 213) Richter E, Lay JP, Klein W and Korte F : Paraffin-stimulated excretion of 2,4,6,2',4'-pentachlorobi [14C] phenyl by rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50 : 17-23, 1979.
- 214) Richter E, Schäfer SG and Fichtl B : Stimulation of the faecal excretion of 2,4,5,2',4',5'-hexachlorobiphenyl in rats by squalane. *Xenobiotica.* 13 : 337-343, 1983.
- 215) Sakurai K, Fukata H, Todaka E, Saito Y, Bujo H and Mori C : Colestimide reduces blood polychlorinated biphenyl (PCB) levels. *Intern. Med.* 45 : 327-328, 2006.
- 216) Geusau A, Tschachler E, Meixner M, Sander mann S, Pöpke O, Wolf C, Valic E, Stingl G and McLachlan M : Olestra increases faecal excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Lancet.* 354 : 1266-1267, 1999.
- 217) Geusau A, Schmaldienst S, Derfler K, Pöpke O and Abraham K : Severe 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) intoxication : kinetics and trials to enhance elimination in two patients. *Arch. Toxicol.* 76 : 316-325, 2002.
- 218) Jandacek RJ, Heubi JE, Buckley DD, Khoury JC, Turner WE, Sjödin A, Olson JR, Shelton C, Helms K, Bailey TD, Carter S, Tso P and Pavuk M : Reduction of the body burden of PCBs and DDE by dietary intervention in a randomized trial. *J Nutr Biochem.* 25 : 483-488, 2014.
- 219) 飯田隆雄, 平川博仙, 松枝隆彦, 中川礼子, 竹中重幸, 森田邦正, 橋崎幸範, 深町和美, 常盤寛, 高橋克巳, 吉村英敏 : コレスチラミン投与による油症原因物質の糞便中への排泄促進の試み, 福岡医誌 82 : 317-325, 1991.
- 220) 竹中重幸, 森田邦正, 高橋克巳 : 米ぬかファイバーおよびコレスチラミンを用いたラット糞便中への PCB 排泄促進, 福岡医誌 82 : 310-316, 1991.
- 221) 森田邦正, 平川博仙, 松枝隆彦, 飯田隆雄, 常盤寛 : ラットにおける食物繊維の PCDF および PCDD 排泄促進効果, 福岡医誌 84 : 273-281, 1993.
- 222) 飯田隆雄, 平川博仙, 松枝隆彦, 中川礼子, 森田邦正, 常盤寛, 辻博, 中山樹一郎, 堀嘉昭 : 油症患者における米ぬか繊維とコレスチラミンの併用投与による pPolychlorinated Dibenzofurans (PCDFs) の糞便中への排泄促進の試み, 福岡医誌 84 : 257-262, 1993.
- 223) 辻博, 池田耕一, 野見山賢介, 藤島正敏 : 油症に対する米ぬかファイバー・コレスチラミン併用投与の臨床的検討, 福岡医誌 84 : 282-286, 1993.
- 224) Iida T, Nakagawa R, Hirakawa H, Matsueda T, Morita K, Hamamura K, Nakayama J, Hori Y, Guo YL, Chang FM, Hsiao PW, Lin KC, Yu ML, Lai TJ, Chen SJ and Hsu CC : Clinical trial of a combination of rice bran fiber and cholestyramine for promotion of fecal excretion of retained polychlorinated dibenzofuran and polychlorinated biphenyl in Yu-Cheng patients. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 86 : 226-233, 1995.
- 225) Todaka T, Honda A, Imaji M, Takao Y, Mitoma C and Furue M : Effect of colestimide on the concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients. *Environ. Health.* 15 : 63, 2016.
- 226) Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, Mitoma C and Furue M : Inhibition of aryl hydrocarbon receptor signaling and induction of NRF2-mediated antioxidant activity by cinnamaldehyde in human keratinocytes. *J. Dermatol. Sci.* 85 : 36-43, 2017.
- 227) Uchi H, Tokunaga S, Mitoma C, Shibata S, Hamada N, Nakanishi Y, Kajiwara J, Yoshimura T and Furue M : A clinical trial of kampo

- formulae for the treatment of symptoms of yusho, a poisoning caused by dioxins and related organochlorine compounds. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2011 : 589724, 2011.
- 228) Fuyuno Y, Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, Tanaka Y, Mitoma C and Furue M : Perillaldehyde inhibits AHR signaling and activates NRF2 antioxidant pathway in human keratinocytes. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2018 : 9524657, 2018.
- (Received for publication December 28, 2020)