[*Nippon Nôgeikagaku Kaishi* Vol.57, No.12, pp.1219~1226, 1983]

フェノバルビタールおよび 3-メチルコラントレン処理ラットの 肝ミクロゾーム画分における PCB の組成変化

佐伯 茂*, 田辺信介, 中川保夫**, 立川 涼

(愛媛大学農学部環境保全学科)

*現在, 北海道大学農学部, **現在, 広島県福山保健所公害課)

昭和 58 年 7 月 13 日 受 理

Biotransformation of Polychlorinated Biphenyl Composition in Rat Hepatic Microsomal Enzymes Induced by Phenobarbital and 3-Methylcholanthrene

Shigeru SAEKI, Shinsuke TANABE, Yasuo NAKAGAWA

and Ryo TATSUKAWA

Department of Environment Conservation, Ehime University,

Tarumi 3-5-7, Matsuyama 790

The biotransformation of PCB composition was studied in rat hepatic microsomal enzymes induced by phenobarbital (PB) and 3-methylcholanthrene (MC). Rat Hepatic microsomal enzymes induced by PB metabolized a wide range of PCB isomers and congeners including over di- to heptachlorobiphenyls, while those induced by MC metabolized only a few lower chlorinated biphenyls. This suggests that the PB-inducible enzymes primarily contributed to PCB metabolism, and that wild animals found with marked biotransformations in PCB composition possess efficient drug metabolizing enzymes induced by PB. PCBs metabolized by PB-inducible enzymes contained chlorine-unsubstituted areas (P area) at both *meta* and *para* positions in the biphenyl ring, indicating that PCBs with smaller numbers of P area were more persistent in animals. This explains the persistent isomers and congeners of PCBs found in wild animals.

(Received July 13, 1983)

緒 言

有機塩素化合物は脂溶性が高く、物理化学的、生物化学的に安定なため、環境残留性および生物蓄積性が高いなど、環境毒性学的に注目されている物質群である。代表的な有機塩素化合物である PCB には理論的に 209 種の単体が存在し、市販の PCB 製品にも 100 種前後の単体が含まれている。PCB 単体間の生体内における安定性には大きな差があり、一般に置換塩素数の増加に伴い代謝排泄されにくいことが知られている⁽¹⁻⁴⁾。

生体内に取り込まれた PCB は、肝臓のミクロゾーム画分に局在する薬物代謝酵素により代謝されるが⁽⁵⁾、野生動物の組織中に残留する PCB の組成は動物種により異なることが明らかにされている⁽⁶⁻¹⁰⁾。肝臓中の薬物代

謝酵素はフェノバルビタールに代表される PB 型と、3-メチルコラントレンに代表される MC 型に大別され、それぞれ異なった基質の代謝に関与することが知られている^(11,12)。野生動物で認められる多様な PCB の組成は、薬物代謝酵素の種類と活性が動物種により異なることを示唆している。

野生動物種間における PCB の代謝能力の違いを明らかにする研究の第一報として、本報告では PB 型、MC 型の酵素誘導を起こしたラットの肝ミクロゾーム画分に PCB を基質として加え、それぞれの酵素による PCB の代謝様式を検討した。これまで、この種の研究についてはいくつかの報告があるが、いずれも単一 PCB 標準品を用いたものが多い⁽¹³⁻¹⁸⁾。本研究では、多くの異性体および同族体を含む市販の PCB 製品 (カネクロール)

を用い、キャピラリーカラムを備えたガスクロマトグラフにより PCB 単体ごとの代謝様式を詳細に検討し、PB 型および MC 型酵素の特性を包括的に理解することを試みた。

実験方法

1. 実験動物 実験動物には、生後 5 週齢のウィスター系雄ラット (122~136 g) を用いた。実験期間中は固型飼料 (オリエンタル酵母工業製) および水を自由に摂取させた。

2. 投与薬物および投与方法 PB 型、MC 型の酵素誘導剤として、それぞれフェノバルビタール、3-メチルコラントレンを用いた。生理食塩水に溶かしたフェノバルビタールと、コーンオイルに溶かした 3-メチルコラントレンは、それぞれ 75 mg/kg/day, 25 mg/kg/day の量をラットに 4 日間連続して腹腔内投与した。コントロールのラットには、投与薬物の含まれていない生理食塩水とコーンオイルを投与した。実験にはフェノバルビタール投与群 3 匹、3-メチルコラントレン投与群 3 匹、コントロール 1 匹の計 7 匹のラットを用いた。

3. ミクロゾーム画分 ラットは最終投与後 24 時間絶食させ、頭部を強打し、頸動脈を切り放血した。その後肝臓を取り出し、氷冷生理食塩水に浸漬し、実験に供した。肝ホモジネートは、肝臓を細断し、4 倍容の 0.15 M, KCl 溶液を加えて作成した。このホモジネートを 9000×g, 4°C で 10 分間遠心分離し、さらに上清を

Table I. Operational Conditions of GC Analysis

GC Conditions	
Column	: OV-101, WCOT 0.25 mm i. d. × 25 m long glass column
Temperature	: Injection 250°C/min Detector 250°C/min Column 190~230°C at 0.5°C/min
Carrier gas	: N ₂ (1.2 kg/cm ²)
Detector	: ⁶³ Ni

78,000×g, 4°C で 60 分間遠心分離した。この沈殿を 0.15 M, KCl 溶液で懸濁後 2 ml に調整し、これをミクロゾーム画分とした。ミクロゾーム画分に含まれる蛋白量、P-450 濃度はそれぞれ Lowry ら⁽¹⁹⁾の方法および Omura ら⁽²⁰⁾の方法に従って定量した。

4. PCB の代謝 ミクロゾーム画分 0.2 ml, アセトンに溶解した 1000 ppm の PCB 等量混合物 (Kanechlor-300 : 400 : 500 : 600 = 1 : 1 : 1 : 1) 10 μl および NADPH-生成系 (NADP 1.0 μM, glucose 6-phosphate dehydrogenase 10 units) を 0.1 M, リン酸緩衝液 (pH 7.4) に加えて 2 ml とし、インキュベーションを行った。インキュベーション時間は 0, 10, 20, 30, 60 分に設定し、インキュベーション後、残留 PCB を測定することで半減期を求めた。

5. 分析法 PCB の分析はアルカリ分解法⁽²¹⁾に従い、定量はキャピラリーカラムを備えた電子捕獲型検出

Fig. 1. Capillary Gas Chromatogram of PCBs (Kanechlor 300 : 400 : 500 : 600 = 1 : 1 : 1 : 1). Initial digits of peak numbers show the chlorine number substituted in biphenyls, and following digits indicate the order of retention time in respect of each chlorine number of biphenyls.

Table II. Metabolic Half-Lives (M. H. L.) of Individual Chlorobiphenyls in Rat Hepatic Microsomal Enzymes Induced by 3-Methylcholanthrene (3-MC) and Phenobarbital (PB)

Peak** No.	Control		Treatment		PB		Structure****
	M. H. L. (min)	r	3-MC		0.93		
			0.56		0.93		
			M. H. L. *** (min)	r	M. H. L. *** (min)	r	
21	91	0.83	190	0.49	0.73	1.00	2, 2'
22	>200		150	0.64	2.5	0.85	2, 4 2, 5
23	>200		160	0.70	2.3	0.88	2, 3'
24	>200		100	0.75	17	0.99	2, 4'
25	ND		ND		ND		
26 ^a	>200		>200		14	0.86	4, 4'
31	21	0.94	36	0.69	1.4	0.94	2, 2', 6
32 ^a	>200		>200		14	0.86	2, 2', 5
33	>200		>200		3.5	0.95	2, 2', 4
34	150	0.83	>200		4.1	0.97	2, 3, 6
35	>200		>200		11	0.91	2, 2', 3 2, 4', 6
36	>200		180	0.61	39	0.99	2, 3', 5'
37	>200		>200		60	0.98	
38	>200		180	0.67	190	0.88	2, 4', 5 2, 4, 4'
39 ^b	>200		110	0.74	27	1.00	2, 3, 3'
310 ^c	130	0.87	36	0.89	73	0.97	2, 3', 4'
311 ^e	>200		>200		99	0.86	
312 ^d	>200		>200		22	0.96	3, 4, 4'
41 ^b	>200		110	0.74	27	0.99	2, 2', 5, 6'
42 ^c	130	0.87	36	0.89	73	0.97	2, 2', 4, 6'
43	110	0.91	160	0.59	3.8	0.93	
44	>200		130	0.55	26	0.73	
45	>200		>200		22	0.96	2, 2', 5, 5'
46	>200		>200		24	0.96	2, 2', 4, 5' 2, 3', 4, 6
47 ^e	>200		>200		99	0.86	2, 2', 4, 4'
48 ^e	>200		>200		99	0.86	2, 4, 4', 6 2, 3, 4, 6
49 ^d	>200		>200		22	0.96	2, 2', 3, 5'
410	>200		>200		41	0.95	2, 2', 3, 4'
411	>200		>200		20	0.95	2, 2', 3, 4 2, 3, 4', 6
412	>200		>200		21	0.95	2, 2', 3, 3'
413	>200		>200		110	0.58	2, 3', 4, 5' 2, 3', 5, 5'
414	>200		>200		>200		2, 3', 4, 5
415	>200		>200		>200		
416	>205		>200		>200		2, 4, 4', 5 2, 3, 3', 5'
417	>200		140	0.78	110	0.90	2, 3', 4', 5
418 ^f	>200		>200		>200	0.76	2, 3', 4, 4'
419 ^g	>200		>200		47	0.86	
420	>200		150	0.77	200	0.73	2, 3, 4, 4'
51 ^f	>200		>200		>200	0.76	2, 2', 3, 5', 6 2, 2', 3, 4', 6
52 ^g	>200		>200		47	0.86	2, 2', 4, 5, 6'
53	>200		>200		110	0.88	2, 2', 3, 3', 6 2, 2', 3, 5, 5' 2, 2', 3, 4', 5
54	>200		>200		72	0.94	2, 2', 4, 5, 5'
55	>200		>200		>200		2, 2', 4, 4', 5
56	>200		>200		>200		2, 2', 3, 3', 5
57	>200		>200		150	0.83	2, 2', 3, 4', 5' 2, 3, 3', 5', 6
58	>200		>200		39	0.94	2, 2', 3, 4, 5' 2, 3, 4', 5, 6
59	>200		>200		>200		2, 2', 3, 4, 4'

(Table II. Continued)

Peak** No.	M. H. L. (min)	r	M. H. L.*** (min)	r	M. H. L.*** (min)	r	Structure****
510	>200		>200		33	0.93	
511	>200		>200		41	0.95	2, 2', 3, 3', 4 2, 3', 4, 5, 5' 2, 3, 3', 4', 6
512 ^h	>200		>200		54	0.92	
513 ^h	>200		>200		54	0.92	
514 ⁱ	>200		>200		120	0.83	2, 3, 3', 4, 5 2, 3, 3', 4, 5'
515 ⁱ	>200		>200		120	0.83	2, 3', 4, 4', 5
516	>200		>200		>200		
61	>200		>200		20	0.95	2, 2', 3, 3', 6, 6'
62	>200		>200		73	0.92	2, 2', 3, 5, 5', 6
63 ^h	>200		>200		54	0.92	2, 2', 3, 3', 5, 6' 2, 2', 3, 4', 5, 6
64 ^h	>200		>200		54	0.92	2, 2', 3, 3', 5, 6' 2, 2', 3, 4', 5, 6
65 ⁱ	>200		>200		120	0.83	2, 2', 3, 4, 5', 6, 2, 2', 3, 4', 5', 6
66	>200		>200		75	0.78	2, 2', 3, 3', 5, 6
67 ^j	>200		>200		>200		2, 2', 3, 3', 5, 5'
68 ^j	>200		>200		>200		2, 2', 3, 3', 4, 6'
69	>200		>200		>200		2, 2', 3, 3', 4, 4'
610	>200		>200		>200		2, 2', 4, 4', 5, 5'
611 ^k	>200		>200		81	0.89	2, 2', 3, 4, 5, 5'
612 ^l	>200		>200		150	0.77	2, 2', 3, 4, 4', 5 2, 2', 3, 3', 4, 5'
613 ^l	>200		>200		150	0.77	2, 2', 3, 4, 4', 5 2, 2', 3, 3', 4, 5'
614	>200		>200		>200		2, 2', 3, 4, 4', 5'
615	>200		>200		>200		
616	>200		>200		>200		2, 2', 3, 3', 4, 5
617 ^m	>200		>200		>200		
618	>200		>200		>200		2, 3, 3', 4, 5, 5'
619 ⁿ	>200		>200		>200		2, 3, 3', 4, 4', 5
620	ND		ND		ND		
71 ^k	>200		>200		81	0.89	2, 2', 3, 3', 4, 6, 6'
72 ^l	>200		>200		150	0.77	
73	>200		>200		>200		2, 2', 3, 3', 5, 5', 6
74 ^m	>200		>200		>200		
75	>200		>200		>200		2, 2', 3, 4', 5, 5', 6
76	>200		>200		81	0.87	2, 2', 3, 4, 5, 5', 6 2, 2', 3, 4, 4', 5', 6
77	>200		>200		60	0.90	
78	>200		>200		>200		2, 2', 3, 3', 4, 5', 6'
79 ⁿ	>200		>200		>200		2, 2', 3, 3', 4, 5, 6
710 ^o	>200		>200		>200		2, 2', 3, 3', 4, 5, 5'
711	>200		>200		>200		2, 2', 3, 4, 4', 5, 5'
712	ND		ND		ND		2, 2', 3, 4, 4', 5, 5'
713	>200		>200		>200		2, 2', 3, 3', 4, 4', 5
714	>200		>200		>200		
81	>200		>200		>200		2, 2', 3, 3', 5, 5', 6, 6'
82	>200		>200		>200		2, 2', 3, 3', 4, 5', 6, 6'
83 ^p	>200		>200		>200		
84	>200		>200		83	0.63	
85	>200		>200		>200		2, 2', 3, 3', 4, 5, 5', 6
86	>200		>200		>200		2, 2', 3, 3', 4, 5, 5', 6'
87	ND		ND		ND		2, 2', 3, 3', 4, 4', 5, 6'
88	>200		>200		>200		2, 2', 3, 3', 4, 4', 5, 6
89	>200		>200		>200		2, 2', 3, 3', 4, 4', 5, 5'
810	>200		>200		>200		

(Table II. Continued)

Peak** No.	M. H. L. (min)	<i>r</i>	M. H. L.*** (min)	<i>r</i>	M. H. L.*** (min)	<i>r</i>	Structure****
91	ND		ND		ND		(2, 2', 3, 3', 4, 5, 5', 6, 6')
92	ND		ND		ND		(2, 2', 3, 3', 4, 4', 5, 6, 6')
93	>200		>200		>200		(2, 2', 3, 3', 4, 4', 5, 5', 6)

* n mol/mg protein.

** See Fig. 1.

*** Values in 3-MC and PB are shown as the mean time

obtained from three individuals of rats.

**** Chemical structures of PCBs were partly identified

by pure isomers and congeners and partly referred from a report of Zell *et al.*⁽²²⁾.

ND: Not detected.

r: Correlation coefficients obtained from linear regressions.

a-p: PCB components shown by same letter were inseparable due to the close retention time on capillary gas chromatogram.

(): Tentative structure reported by Zell *et al.*⁽²²⁾.

器付ガスクロマトグラフ (島津 GC-7 A, ⁶³Ni-ECD) に
よった。なおガスクロマトグラフの試料導入部には、ム
ービングニードル形ソルベントレスカット試料導入装置
を用いた。カネクロール製品に含まれる各 PCB 単体の
化学構造は、単一 PCB 標準品を用いて決定し、標準品
が入手できないものについては、Zell ら⁽²²⁾の報告を参
照して決めた。ガスクロマトグラフの定量条件を Table
I に、また PCB 等量混合物標準品のキャピラリーガス
クロマトグラムを Fig. 1 に示す。

結果および考察

1. 薬物代謝酵素の誘導による PCB の組成変化

コントロールおよび PB, MC 処理したラットの肝ミ
クロゾーム画分における各 PCB 単体の半減期を Table II
に示す。

PB および MC 処理ラットの肝ミクロゾーム画分に加
えた PCB は、コントロールのそれに比べ明らかな代謝
が認められた。PB 型の酵素誘導では、PCB の低塩素化
化合物から高塩素化合物まで数多くの成分が代謝され、著
しい組成の変化が観察された (Fig. 2)。一方、MC 型の
酵素誘導では、低塩素化合物の一部は代謝されたが、高
塩素化合物は代謝されず、PB 型ほど顕著な組成の変化
は認められなかった (Fig. 3)。

薬物代謝酵素は、生体異物を極性化し体外に排泄させ
る機能を持ち、ほとんどの動物体内に存在する。しか
し、誘導される酵素の種類は動物により異なり、たとえ
ば魚類では PB 型の酵素誘導は起きない⁽²³⁻²⁶⁾。一方、
ウサギやハムスターでは MC 型の酵素誘導が起きにく
く^(27,28)、マウスでは系統群により MC 型の酵素誘導が
起きるものと起きないものがある^(28,29)。一般にラット
では PB 型、MC 型双方の酵素を誘導することが知られ

ている^(27,30)。ラットで得られた本実験の結果から考え
ると、PCB の代謝には MC 型よりも PB 型の酵素が強く
作用し、このことは顕著な PCB 組成の変化が認めら
れる野生動物では、PB 型の酵素活性が高く酵素誘導も
起りやすいことを示唆している。一方、PB 型の酵素誘

Fig. 2. Metabolic Half-Lives of Individual Chlorobiphenyls in Rat Hepatic Microsomal Enzymes Induced by Phenobarbital. Cl_n: numbers of chlorines substituted in the biphenyl.

Fig. 3. Metabolic Half-Lives of Individual Chlorobiphenyls in Rat Hepatic Microsomal Enzymes Induced by 3-Methylcholanthrene. Cl_n: numbers of chlorines substituted in the biphenyl.

	Peak No.	Structure	Number of P area	Metabolic Half-Life (min)
Less-Metabolizable	38		0	190
	310		2	73
	36		2	39
	39		2	27
	32		3	14
Metabolizable	35		3	11
	34		3	4.1
	33		2	3.5
	31		4	1.4
		} P area		

Fig. 4. Relationship between Metabolic Half-Lives and Numbers of P Area of Trichlorobiphenyls in Rat Hepatic Microsomal Enzymes Induced by Phenobarbital.

	Peak No.	Structure	Number of P area	Metabolic Half-Life (min)
Less-Metabolizable	32		3	> 200
	33		2	> 200
	34		3	> 200
	35		3	> 200
	38		0	180
Metabolizable	36		2	180
	39		2	110
	310		2	36
	31		4	36
		} P area		

Fig. 5. Relationship between Metabolic Half-Lives and Numbers of P Area of Trichlorobiphenyls in Rat Hepatic Microsomal Enzymes Induced by 3-Methylcholanthrene.

導が起らない魚類などの動物種では、PCB の代謝力の弱いことが予想され、このことは自然生態系の魚介類の PCB 組成が、高等動物に比べ、低塩素化合物に富化していること^(8,9,10)を説明できる。

2. 薬物代謝酵素誘導と PCB の化学構造との関連性

PB 型および MC 型の酵素誘導により代謝された PCB の化学構造と半減期との関連性を、3 塩素化合物を例に Fig. 4 と Fig. 5 にそれぞれ示した。

PB 型の酵素誘導では、ビフェニールのメタ・パラ位に連続して塩素が未置換である領域（本報ではこの領域のことを Tanabe ら⁽³¹⁾の報告にならって P 領域と呼ぶ）を多く有する PCB 単体ほど半減期は短く、他の塩素数の PCB についても同様の傾向が認められた。一方、MC 型の酵素誘導では、代謝された PCB 単体の数は限られ、置換塩素数が 5 個以上の PCB では全く代謝されず、PB 型の酵素誘導で見られた P 領域との関係も認められなかった。Creavan ら^(13,14)は、PB 型の酵素誘導と MC 型の酵素誘導では、ビフェニールの水酸化部位が異なることを報告している。PB 処理したラットの肝ミク

ロゾーム画分では、ビフェニールのメタ位またはパラ位への水酸化が促進され、MC 処理した肝ミクロゾーム画分ではオルト位への水酸化が促進される。PCB の水酸化が arene oxide 経路であること⁽³²⁾から考えると、MC 型の酵素誘導ではオルト・メタ位に連続して塩素が未置換である領域を持つ PCB は、代謝されやすいことが予想されるが、本実験ではこの傾向は認められなかった。

以上の結果から考えると PCB の代謝は主に PB 型の酵素誘導で促進されるが、P 領域を持たない PCB 単体は PB 型だけでなく MC 型の酵素誘導でも代謝されず、生体内に長期的に残留することが示唆される。Wolff ら⁽³³⁾が同定したヒトの血液、脂肪組織に残留する PCB および Yakushiji ら⁽³⁴⁾が同定したヒトの母乳中の PCB のほとんどは P 領域を持っておらず、ラットで得られた本実験の結果を支持している。

PCB のある種の単体は、生体内の薬物代謝酵素の基質として代謝されるばかりでなく、酵素誘導剤として機能することが知られている^(5,30)。Parkinson ら⁽³⁵⁾は、Yakushiji ら⁽³⁴⁾が同定した母乳中の PCB 単体群と同様

の組成比を持つように調整した PCB 単体混合物をラットに投与したところ、KC-500 に比べ 7 倍強い酵素誘導を示したことを報告している。この種の PCB 単体のほとんどは P 領域を持っていないため、生体内における残留性の高いことが予想され、長期的な酵素誘導に伴う慢性的な毒性影響が懸念される。

一方、PCB の低塩素化合物は P 領域の数が多いため、一般に代謝排泄されやすいが、そのなかのいくつかは、フェノール系の代謝物を形成し、急性毒性が増すものや、突然変異性を示すものがある^(17,36,37)。そのため低塩素化合物については、代謝物の挙動に注目する必要がある。この急性的な毒性影響は酵素誘導の増大に伴い、加速される可能性がある。したがって酵素誘導能の強い野生動物は、PCB の代謝による毒性影響についても検討が望まれる。

要 約

フェノバルビタール (PB) 型および 3-メチルコラントレン (MC) 型の酵素誘導を起こしたラットの肝ミクロゾーム画分に基質として PCB を加え、その組成変化について検討した。

PB 型の酵素誘導では、低塩素化合物から高塩素化合物まで多くの PCB 成分が代謝されたが、MC 型では低塩素化合物の一部しか代謝されなかった。このことは、PCB の代謝には、PB 型の酵素誘導が主に作用し、顕著な PCB 組成の変化が認められる野生動物は、PB 型の酵素誘導能の強いことが考えられる。

PB 型の酵素誘導により代謝される PCB には、メタ・パラ位に塩素が未置換である領域 (P 領域と称す) があり、この領域の少ない PCB 化合物ほど生体内残留性の高いことが予想され、このことは野生動物で認められる蓄積性の高い PCB 単体群の化学構造上の特性を説明できる。

最後に、研究の遂行にあたり、肝ミクロゾーム分画法の御指導を賜りました愛媛大学医学部太田康幸教授、赤松興一講師、ならびに動物飼育施設および実験装置などの御便宜をいただいた愛媛大学農学部桐山修八教授 (現在、北海道大学農学部教授) に深謝いたします。

- (1) O. Hutzinger, D. M. Nash and S. Safe : *Science*, **178**, 312 (1972).
- (2) D. J. Hansen, P. R. Parrish and J. Forester :

Environ. Res., **7**, 363 (1974).

- (3) B. Bush, C. F. Tumasonis and F. D. Barker : *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **2**, 195 (1974).
- (4) H. Goerke and W. Ernst : *Chemosphere*, **1977**, 551.
- (5) 吉原新一, 吉村英敏 : 「化学の領域増刊 129 号, 環境汚染物質と毒性, 有機物質篇」, 山根靖弘・高島英伍・内山 充編集, 南江堂, 1980, p. 57.
- (6) B. Jansson, S. Jensen, M. Olsson, L. Renberg, G. Sundström and R. Vas : *Ambio*, **4**, 93 (1975).
- (7) G. W. Bowes and C. J. Jonkel : *J. Fish. Res. Board. Can.*, **32**, 2111 (1975).
- (8) I. Watanabe, T. Yakushiji, K. Kuwabara, S. Yoshida, K. Maeda, T. Kashimoto, K. Koyama and N. Kunita : *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **8**, 67 (1979).
- (9) 立川 涼, 田辺信介 : 「PCB」, 日本化学会編, 丸善, 1980, p. 6.
- (10) M. Zell and K. Ballschmiter : *Fresen Z. Anal. Chem.*, **304**, 337 (1980).
- (11) 渡部 烈 : 「毒性学」, 吉村英敏編, 講談社, 1979, p. 18.
- (12) A. Y. H. Lu, R. Kuntzman, S. West, M. Jacobson and A. H. Conney : *J. Biol. Chem.*, **247**, 1727 (1972).
- (13) P. J. Creavan, D. V. Parke and R. T. Williams : *Biochem. J.*, **96**, 879 (1965).
- (14) P. J. Creavan and D. V. Parke : *Biochem. Pharmacol.*, **15**, 7 (1966).
- (15) M. W. Kennedy, N. K. Carpentier, P. P. Dymerski, S. M. Adams and L. S. Kaminsky : *Biochem. Pharmacol.*, **29**, 727 (1980).
- (16) A. Parkinson and S. Safe : *Biochem. Pharmacol.*, **31**, 1849 (1982).
- (17) M. W. Kennedy, N. K. Carpentier, P. P. Dymerski and L. L. Kaminsky : *Biochem. Pharmacol.*, **30**, 577 (1981).
- (18) A. Parkinson, L. Copp and S. Safe : *Anal. Biochem.*, **105**, 65 (1980).
- (19) O. H. Lowery, N. J. Rosebrough, A. L. Farr and R. J. Randall : *J. Biol. Chem.*, **193**, 265 (1951).
- (20) T. Omura and S. Sato : *J. Biol. Chem.*, **239**, 2379 (1964).
- (21) 脇本忠明, 立川 涼, 小川恒彦 : 公害と対策, **7**, 517 (1971).
- (22) M. Zell, H. J. Neu and K. Ballschmiter : *Chemosphere*, **6**, 69 (1977).
- (23) M. J. Melancon, C. R. Elcombe, M. J. Vodnick and J. J. Lech : *Comp. Biochem. Physiol.*, **69c**, 219 (1981).
- (24) M. O. James and P. J. Little : *Chem. -Biol. Interact.*, **36**, 229 (1981).

- (25) R. F. Addison, M. E. Zinck and D. E. Willis : *Comp. Biochem., Physiol.*, **57 c**, 39 (1977).
- (26) R. F. Addison, M. E. Zinck and D. E. Willis : *Comp. Biochem. Physiol.*, **61 c**, 323 (1978).
- (27) A. P. Alvares, G. Schilling and W. Levin : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **175**, 4 (1970).
- (28) A. P. Alvares, T. -H. Ueng and J. L. Eisman : *Life Sci.*, **30**, 747 (1981).
- (29) J. E. Glelen, F. M. Goujon and D. W. Nebert : *J. Biol. Chem.*, **247**, 1125 (1972).
- (30) A. Parkinson, R. Cockerline and S. Safe : *Chem. -Biol. Interact.*, **29**, 277 (1980).
- (31) S. Tanabe, Y. Nakagawa and R. Tatsukawa : *Agric. Biol. Chem.*, **45**, 717 (1981).
- (32) G. Sundström, O. Hutzinger and S. Safe : *Chemosphere*, **1976**, 267.
- (33) M. S. Wolff, J. Thornton, A. Fischbein, R. Lilis and I. J. Selikoff : *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **62**, 294 (1982).
- (34) T. Yakushiji, I. Watanabe, K. Kuwabara, S. Yoshida, K. Koyama and N. Kunita : *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **43**, 1 (1979).
- (35) A. Parkinson, L. W. Robertson and S. Safe : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **96**, 882 (1980).
- (36) H. Yamamoto and H. Yoshimura : *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 2237 (1973).
- (37) S. S. Standnicki and J. R. Allen : *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **23**, 788 (1979).