

# 第10回日本毒科学会学術年会

プログラム・要旨集

## ABSTRACT

THE 10th ANNUAL MEETING OF  
THE JAPANESE SOCIETY OF TOXICOLOGICAL SCIENCES

1983. JULY 25 ~ 26



昭和58年7月25日・26日

日本教育会館

# 薬物の解毒・活性化機構の生化学(全2巻)

W. B. Jakoby 編 加藤隆一・高仲正・佐藤哲男・鎌滝哲也訳/各巻菊判・揃約900頁 上製箱入 各16,000円  
医薬品、農業等の生体外異物の代謝に関与する種々の酵素に関して、その解毒および代謝的活性化の問題を論じたものである。最近数多くの研究が行われたため、本シリーズではそうした最新の知識を全2巻に亘って集積し、示した。各精製酵素に関して、可能な限り多くの動物種についての知見を集め、その全体像が把握できるように構成。新薬の開発、細胞毒性、変異原性、癌原性の研究に携わる研究者必携の書であり、本邦の研究の進展をも促す。

## ガイドライン 実験動物施設の建築および設備 昭和58年版

実験動物施設基準研究会編/特別寄稿田嶋嘉雄/A5判・210頁 定価 4,800円(付=用語解説集)

本ガイドラインは、実験動物の施設および設備のあり方に関し、その拠り所となる基準として新しく策定されたものである。前基準案に準じて建築・整備された多くの施設・設備の長所と短所を踏まえ、国内外の膨大な資料をとり入れ、知識、経験の豊かな委員たちがそれらを十分に咀嚼して策定したものである。前研究班の班員および日本実験動物学会員諸氏の閲覧の後、第17回日本実験動物学会での検討を経て最終稿を見るに至ったものである。

## 非臨床試験 標準操作手順書シリーズ全4巻

日本製薬工業協会 安全性委員会 基礎研究部会訳/各B5判・上製箱入 揃約1,400頁 各24,000円

第3回配本 第4巻=化学分析,薬物代謝に関する操作

第4回配本 第3巻=試験管内試験操作

既刊 上巻=毒性学編 下巻=病理・血液・臨床化学検査, QAU他

### 新しい皮膚の生理と安全性

接触化学物質の毒性評価

高瀬吉雄・小川秀典・岡本輝彦編著

A5判・400頁 上製箱入 16,800円

### 実験動物の臨床化学

谷本義文著/A5・304頁 上製箱入 16,000円

### 血液学 —ヒトと動物の接点—

谷本義文著/A5・944頁 上製箱入 24,000円

### GLP用語辞典

笠原明編/A5・320頁 上製箱入 16,800円

データの解析・評価を中心とした

### 毒性試験報告書のまとめ方

Vol. I 毒性・一般薬理試験編 Vol. II 統計解析編

林裕造 他編著/A5・揃700頁 Vol. I 16,800円

### 自然発症疾患モデル動物の開発と利用

松下 宏編/B5・304頁 上製箱入 9,500円

### AFIP 病理組織標本染色法マニュアル

畠山茂 他訳/B5・320頁 上製箱入 8,500円

### 医薬品の臨床評価 第I相から第IV相試験まで

日本製薬工業協会編/B5・756頁 上製箱入 10,000円

# 第10回日本毒科学会学術年会

会 長 日本獣医畜産大学

学長 今道友則

会 期 昭和58年7月25日(月)26日(火)

会 場 日本教育会館

# もくじ

開催のごあいさつ	1
実行委員	3
行事日程	4
案内図	7
お知らせとお願い	9
座長一覧	10
一般講演	12
教育講演	72
シンポジウム	78
人名索引	94



## 第10回日本毒科学会学術年会

### 開催のごあいさつ

このたび、日本毒科学会の第10回大会の開催をお世話できることを光栄に存じます。丁度第3回国際毒科学会を間近に控えて、時期的には無理な面があったにも拘らず、多数の方々が御発表ならびに御参加いただけることを大変喜ばしく存じます。

さて、Toxicologyは重要な学問であります。学際的性格のために、その発展が遅れておりました。サリドマイド禍を契機として、催奇形性研究の重要性が叫ばれて、日本先天異常学会が発足いたしました（1961年）。その後、新薬・農薬の毒性問題が重視され、安全性試験の法的規制が先行いたしました。これを支える基盤の学問である Toxicology の研究体制の整備が遅れておりました。たまたま私は、藤原(公)教授・吐山(豊)教授・白須(泰)博士と御相談して、安全性試験の現場で苦勞している若い研究者・技術者のために、討論と研究発表の場を作ろうと考えて、1974年11月に毒性研究会を発足させました。

一方、医学・薬学系の大学の研究者の中から Toxicology の研究体制を整えようという熱心な動きがあり、田辺(恒)教授(当会理事長)塚田(裕)教授(現日本学術会議会長)酒井(文)教授(現日本学術振興会理事)村野(匡)学長(現ヘキストジャパン)を中心に私共も加わり、1975年10月に本学会の前身の毒作用研究会が結成されました。この間、両研究会を一本化することを討議し、私が理事長をしていた毒性研究会を発展的に開散させて、毒作用研究会を中心にして学会化をはかることになりました。そして Toxicology を毒科学と呼称することにして1976年4月に、この日本毒科学会が設立され、本年度で8年目を迎える次第であります。

日本毒科学会は、田辺理事長をはじめ役員・会員の皆様の御努力によって、地道に発展して参りました。2年後には、本学会が中核となって国際毒科学会を日本で開催することになりました。今大会には、米国の毒科学会長 R.L.Dixon 博士をお呼びしました。また、I.P.Lee 博士、B.F.Brandriff 博士にも御参加いただき、私の持論である繁殖（生殖より広い意味）できるか否かを調べるのが唯一の積極的な安全性判定の方法であるということに関連して、「繁殖と毒性に関するシンポジウム」を計画いたしました。

諸準備が行届かず、失礼申上げておりますが、皆様の御活躍によって本大会を盛立てていたゞきたくお願いする次第であります。

第10回日本毒科学会会長  
日本獣医畜産大学長

今道 友則

# 第10回日本毒科学会学術年会実行委員

期日 昭和58年7月25日(月)～26日(火)

会場 日本教育会館

会長 今道友則 日本獣医畜産大学学長

## 実行委員

磯田正恵

鈴木勝士

日本獣医畜産大学獣医学部獣医病理学 日本獣医畜産大学獣医学部獣医生理学

内野富弥

太田俊二

日本獣医畜産大学獣医学部獣医内科学 日本獣医畜産大学事務長

高橋和明

上松嘉男

日本獣医畜産大学獣医学部実験動物学 (財)動物繁殖研究所常務理事

## 協力者

末原章宏

秋元敏雄

盛陽子

天尾弘実

西村篤

亀井孝幸

橋本信一郎

石丸知子

丸山由佳

菊川馨一郎

飯田一浩

田内清憲

佐々木一隆

加藤みどり

五十嵐章之

片山征洋

石原則和

筏井洋

大村知之

濱田彰子

中村智雄

袴田陽二

宮崎憲明

辻村信一

# 第10回日本毒科学会行事日程

## 会 議

学会理事会 機関紙編集委員会	}	7月24日	17:00~20:00	学士会館
シンポジウム打合せ会		7月25日	16:30~18:00	B会場
評議員会・総会		7月25日	13:00~14:00	A会場

## 一般講演

7月25日	午前の部	A, B会場	10:00~12:00
	午後の部	A会場	14:00~18:00
		B会場	14:00~16:30
7月26日	午前の部	A会場	9:30~11:00

## 教育講演

7月26日 A会場

R. L. Dixon

1. Laboratory Approaches for Identifying Chemicals Affecting Reproduction
2. The NIEHS's Laboratory of Reproductive and Developmental Toxicology
3. Research Activities at the NIEHS

(座長 白須泰彦)

## シンポジウム

7月26日 A会場 13:00~17:00

「繁殖と毒性」

座長 坂 口 孝 (ヘキストジャパン 総合開発研)

1. 繁殖と毒性

○今 道 友 則 (日獣大・生理)



2. Evaluation of Environmental Chemical Effects on Testicular Function in Experimental Animals

○ Insu P. Lee (NIEHS)

3. 卵子・初期胚を用いた新しい染色体変異原検定システム

○美 甘 和 哉 (旭川医大・生物)

4. Radiation-, Ultraviolet- and Drug-Induced DNA Repair in Mammalian Oocytes and Embryos

○ Brigitte F. Brandriff (Univ. California, Livermore)

5. 着床前・後のマウス早期胚培養系と化学物質の毒性検索

○松 本 信 雄 (東大・医・公衆衛生)


6. 催奇形因子一次スクリーニングの指標としての胚細胞凝集法の評価

○東海林 隆次郎 (愛知県身障者コロニー発達障害研)

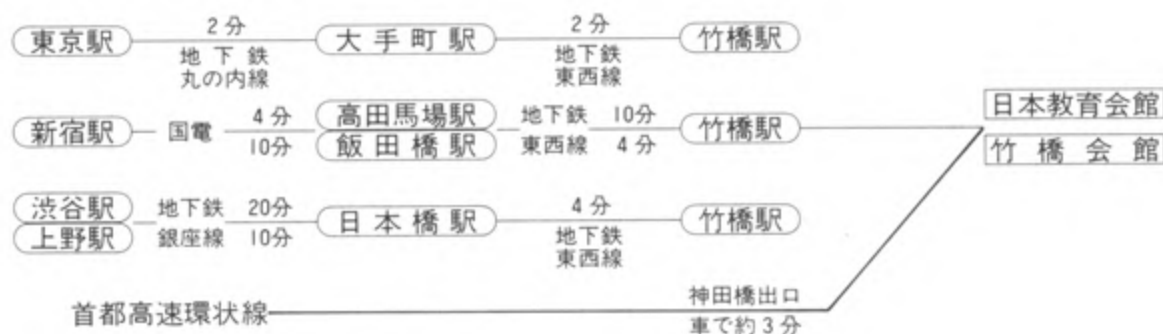
7. 合成エストロゲン (DES) の経胎盤性毒性：生殖器系の分化に及ぼす影響

○鈴 木 賢 英 (順天堂大・医・解剖)

## 第10回 日本毒科学会学術年会日程一覧

		A 会 場 3 階	B 会 場 8 階
7 月 25 日 (月)	9 : 30	開 会	
	10 : 00	一 般 講 演 A-1 ~ A-9	一 般 講 演 B-1 ~ B-8
	12 : 00	休 息	
	13 : 00		休 息
	14 : 00	評 議 会 ・ 総 会	
	18 : 00	一 般 講 演 A-10 ~ A-27	一 般 講 演 B-9 ~ B-19  16 : 30 ————— シンポジウム打合せ
7 月 26 日 (火)	9 : 30	一 般 講 演 A-28 ~ A-33	
	11 : 00	教 育 講 演	
	12 : 00	休 息	
	13 : 00	シンポジウム 繁殖と毒性	
	17 : 00		
	17 : 30	閉 会 式	
	18 : 00		

# 交通のごあんない



## 日本教育会館

東京都千代田区一ツ橋 2-6-2

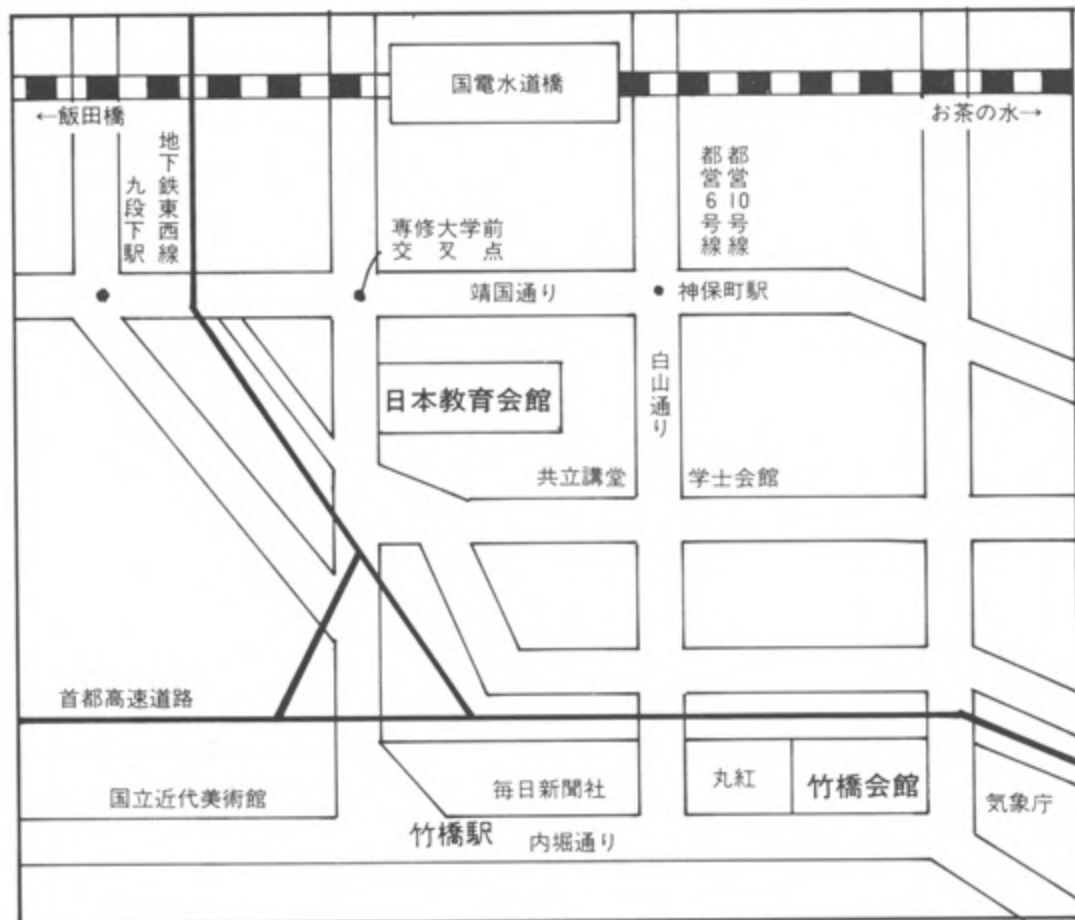
電話03-230-2831~4

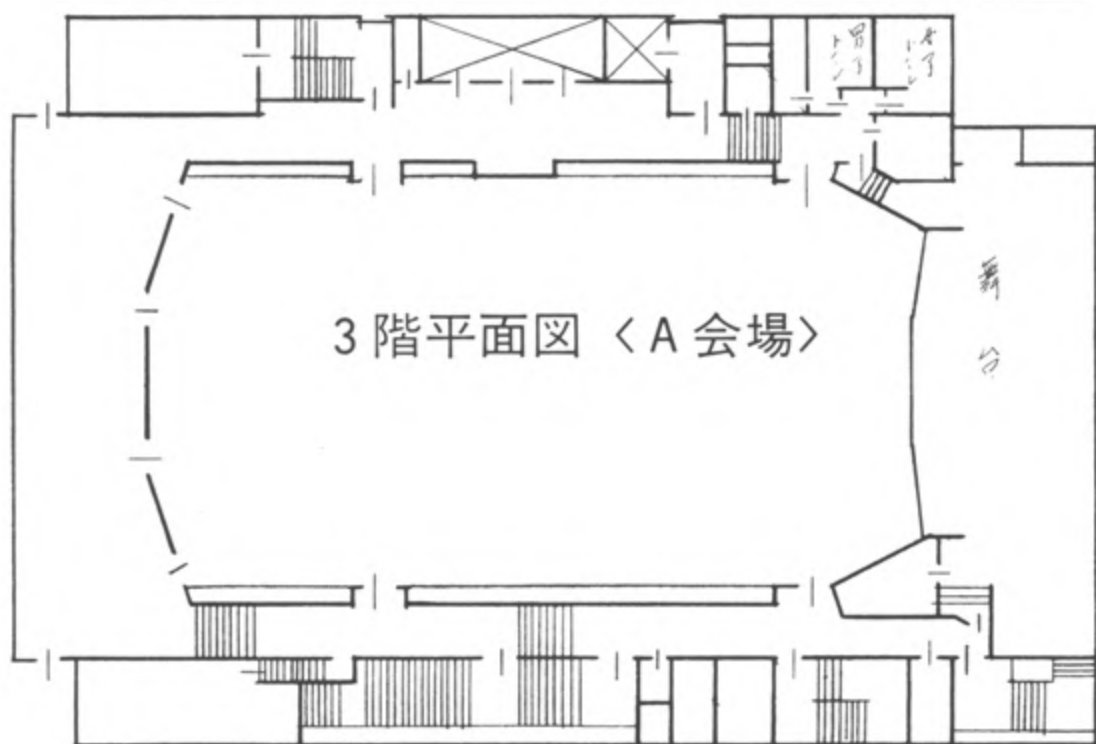
## 竹橋会館

東京都千代田区大手町 1-4-1

電話03-287-2921(代)

## ごあんない図





8階平面図 <B会場>



~~~~お知らせとお願い~~~~

**【参加者の方へ】**

1. 7月25日は9時より受付をいたします。
2. 既に参加をお申込みの方は、名札（参加章）を左胸部につけて下さい。
3. 当日参加をお申込みの方は、受付で参加費5,000円を納入して、名札と講演要旨を受けとって下さい。
4. 追加・討論の採択、時間などの進行に関しては座長に一任させていただきます。
5. 原則として呼出はいたしません。
6. 会場内は禁煙となっております。喫煙所をお願い致します。
7. 会場内での写真撮影は御遠慮下さい。

**【演者の方へ】**

1. 講演時間を厳守して下さい。一般講演：発表9分、討論3分
2. スライドは講演開始1時間前までに該当会場のスライド受付に提出して下さい。発表終了後は同じ受付でスライドをお引取り下さい。スライドプロジェクターは1台です。
3. 次の発表者は必ず「次演者席」で待機して下さい。
4. 演題・演者の変更は、なるべく早く係員まで申し出て下さい。
5. Jap. J. Toxicol. Sci. に掲載するための講演抄録（英文）は所定の用紙にタイプしたものをスライド受付係に提出して下さい。

**【懇親会について】**

1. 第1日目(7月25日(用))終了後、18:30より懇親会を竹橋会館で行います。
2. 懇親会々場は学会場より徒歩数分の所ですので、バス等の用意はいたしません。
3. 懇親会出席は当日でも受け付けます。(会費5,000円)

# 座 長 一 覧

## 一般講演 A 会場

### 7月25日 (月)

|             |                   |                       |
|-------------|-------------------|-----------------------|
| A 1 ~ A 3   | 10 : 00 ~ 10 : 36 | 北 川 晴 雄 (千葉大・薬・薬効安全性) |
| A 4 ~ A 6   | 10 : 36 ~ 11 : 12 | 加 藤 隆 一 (慶応大・医・薬理)    |
| A 7 ~ A 9   | 11 : 12 ~ 11 : 48 | 鎌 滝 哲 也 (慶応大・医・薬理)    |
| A 10 ~ A 11 | 14 : 00 ~ 14 : 36 | 高 橋 惇 (国立衛試・薬理)       |
| A 12 ~ A 13 | 14 : 36 ~ 15 : 00 | 長 瀬 す み (佐々木研・化学)     |
| A 14 ~ A 15 | 15 : 00 ~ 15 : 24 | 高 畠 英 伍 (摂南大・薬・薬理)    |
| A 16 ~ A 18 | 15 : 24 ~ 16 : 00 | 小野寺 威 (第一製薬・安全性)      |
| A 19 ~ A 21 | 16 : 00 ~ 16 : 36 | 真 板 敬 三 (残留農薬研・毒性)    |
| A 22 ~ A 25 | 16 : 36 ~ 17 : 12 | 林 裕 三 (国立衛試・病理)       |
| A 26 ~ A 27 | 17 : 12 ~ 17 : 36 | 藤 原 公 策 (東大・農・家畜病理)   |

### 7月26日 (火)

|           |                   |                   |
|-----------|-------------------|-------------------|
| A 28 ~ 30 | 9 : 30 ~ 10 : 06  | 前 川 昭 彦 (国立衛試・病理) |
| A 31 ~ 33 | 10 : 06 ~ 10 : 42 | 高 垣 善 男 (中外製薬)    |

## 一般講演 B 会場

### 7月25日 (月)

|            |                   |                       |
|------------|-------------------|-----------------------|
| B 1 ~ B 3  | 10 : 00 ~ 10 : 36 | 戸 部 満寿夫 (国立衛試・毒性)     |
| B 4 ~ B 6  | 10 : 36 ~ 11 : 12 | 大 森 義 仁 (国立衛試・薬理)     |
| B 7 ~ B 8  | 11 : 12 ~ 11 : 36 | 堀 内 茂 友 (国立衛試・毒性)     |
| B 9 ~ B 10 | 14 : 00 ~ 14 : 24 | 野 村 岳 之 (実中研・前臨床研・毒性) |

|           |             |                           |
|-----------|-------------|---------------------------|
| B 11～B 13 | 14：24～15：00 | 後 藤 正 義 (ヘキストジャパン総合開発研)   |
| B 14～B 15 | 15：00～15：24 | 田 所 作太郎 (群馬大・医・行動医研)      |
| B 16～B 17 | 15：24～15：48 | 宇 高 奎 二 (日本ロッシュ・研・毒性学病理学) |
| B 18～B 19 | 15：48～16：12 | 平 賀 興 吾 (都衛研・毒性)          |

## 教育講演 A 会場

7月26日 (火)

11：00～12：00 白 須 泰 彦 (残留農薬研・毒性)

## シンポジウム A 会場

7月26日 (火)

13：00～17：00 坂 口 孝 (ヘキストジャパン総合開発研)

# 一般講演



## A 会 場

7月25日(月)

座長 北川 晴雄(千葉大・薬・薬効安全性)

10:00~10:36

A-1 P-tert-butylphenyl trans-4-guanidinomethyl cyclohexane carboxylate hydrochloride (NCO-650)の薬物代謝酵素に及ぼす影響

○中山 貞男, 笠原多嘉子, 安原 一

(昭和大・医・薬理)

A-2 慢性および急性アルコール投与のラット肝におよぼす影響

—ミトコンドリアアルデヒド脱水素酵素の変化について—

○青木 芳和, 大塚 純代, 久代 由美, 小林 正枝  
福地 朋代, 渡辺 玲子, 伊藤 哲

(北里大・衛生・臨床化学)

A-3 CCl<sub>4</sub>投与によるラット肝障害発生の日内変動と肝薬物代謝酵素活性

○古川 仁, 根本 良夫, 葭原恵美子, 松村 三男  
松原 尚志, 小林 文彦

(塩野義製薬研究所)

10:36~11:12

座長 加藤 隆一(慶応大・医・薬理)

A-4 単離肝細胞に対する肝障害性環状ペプチドの毒性発現機構

○上野 芳夫, 小俣 義明, 田中由美

(東京理科大・薬)

A-5 ICG負荷法によるラット肝予備能の測定と肝障害ラットへの応用

○稲毛富士郎, 古浜 和久, 小野寺 威

(第一製薬(株) 中央研)

A-6 蔗糖長期過剰投与の蔗糖腸管吸収に対する影響

田村 豊幸, ○久保山 昇, 藤井 彰

(日大・松戸歯・薬理)

11:12~11:48

座長 鎌 滝 哲也(慶応大・医・薬理)

A-7 P-450<sub>B1</sub>のP-420への特異的変換

○堅中 泰樹, Hong, Y.-S, 岡本 光弘, 山野 俊雄  
三木 伸士,\* 三宅 可浩\*

(阪大・医・生化, 国立循環器病センター・研・生化\*)

A-8 シアン感受性シトクロムP-450へのシアン結合について

○三木 伸士, 三浦 洸, 山野 俊雄,\* 三宅 可浩

(国立循環器病センター・研・生化, 阪大・医・生化\*)

A-9 アミノピリン誘導性グルタチオンS-トランスフェラーゼの精製と性質

○五十嵐 隆, スータン・イエニス・ガザリー

佐藤 哲男, 上野 光一, 北川 晴雄

(千葉大・薬・薬物)

12:00~14:00 昼食, 評議員会と総会—

14:00~14:36

座長 高橋 惇(国立衛試・薬)

A-10 ANIT投与および胆管結紮ラットにおける血液凝固系の変動

○服部 祐二, 鈴木 修三, 工藤 裕彦, 谷本 義文

(実中研・前臨床研・血液化学)

A-11 実験的肝・胆道障害ラットにおける血清脂質の変動

○谷本 義文, 平田真理子, 服部 康弘, 座間味高子  
海上 智, 一戸 一晃

(実中研・前臨床研・血液化学)

14:36~15:00

座長 長瀬 すみ (佐々木研・化学)

A-12 ラット血漿中LDHおよびCPK値と血小板の関係

○鈴木 剛, 近藤 正実, 織田 茂, 須原 郁雄  
(武田薬品工業(株) 中央研)

A-13 血液生化学的検査の変動要因の検討 第2報 血中酵素活性について

○小川 隆, 稲津 水穂, 藤本 和巳, 宮本 政樹  
坂口 孝 (ヘキストジャパン(株) 総合開発研)

15:00~15:24

座長 高島 英伍 (摂南大・薬・薬理)

A-14 カドミウムによるリンパ球幼若化反応の抑制におけるマウス系統差

○大沢 基保, 益子 和恵 (帝京大・薬・環境衛生)

A-15 ニトロ, アミノ化合物によるメトヘモグロビン形成とメトヘモグロビン環元のホメオスタシス

○南 正康 (労働省・産業医学総合研)

15:24~16:00

座長 小野寺 威 (第一製薬株・安全性)

A-16 6-アミノニコチンアミドによるラット腎における物質輸送阻害作用について

○石原 敦, 田辺 恒義 (東日本学園大・薬・毒理)

A-17 ラット腎中での無機水銀とセレンの相互作用

○永沼 章, 中村 和子, 井村 信正  
(北里大, 薬・公衛)

A-18 Invitroでのマウス臓器におけるメチル水銀の無機化

○山本 玲子, 永沼 章\*, 井村 伸正\*  
鈴木 継美\*\*, 久道 茂\*  
(東北大・医・公衛 北里大・薬・公衛\* 東大・医・  
人類生態\*\*)

16:00~16:36

座長 真板 敬三 (残留農薬研・毒性)

A-19 ICRマウスにおけるMethylmercury chloride誘発性腎腫瘍

○平野 雅裕, 三森 国敏, 真板 敬三, 白須 泰彦  
(残留農薬研・毒性)

A-20 尿沈渣の改良固定法および尿中の無機物沈澱の除去法

○中井 洋一, 田口 敦子, 織田 茂, 須原 郁雄  
(武田薬品工業(株)・中央研)

A-21 薬物によるラット腎集合管上皮の小滴変化

○村岡 義博, 渡辺 弘, 吉崎 敏夫  
(塩野義研究所・神崎川分室)

16:36~17:12

座長 林 裕三 (国立衛試・病理)

A-22 絶食ラットに及ぼす肝発癌物質及び肝障害物質の急性変化

○日比野 勤, 平沢 浩, 荒井 昌之  
(名古屋保健衛生大・衛生・病理)

A-23 Steviosideのラット膀胱発癌に及ぼす効果

○萩原 昭裕, 柴田 道子, 今井田克己, 柴田 雅朗  
福島 昭治 (名古屋市大・医・一病)

A-24 アセトアミノフェンの肝, 膀胱発癌に及ぼす効果

○倉田 靖, 今井田克己, 井川 悦男, 福島 昭治  
伊東 信行 (名古屋市大・医・一病)

A-25 肝前癌病変発生に対するBromobenzeneの効果についての定量的解析

○井川 悦男, 玉野 静光, 小木曾 正, 増田あつ子  
津田 洋幸, 白井 智之 (名古屋市大・医・一病)

17:12~17:36

座長 藤原公策 (東大・農・家畜病理)

A-26 長期毒性試験における背景病変の解析(I)実験動物に観察される病変相互の関連について

○榎本 眞, 広内 康彦, 岩田 聖, 山下 恵子  
秋元 亨, 小林 克己, 山本 利男, 井上 博之  
(財)食品農医薬品安全性評価センター・病理)

A-27 Wistar-Imamichiラットにおける加齢に伴う精巣の自然発生病変について

黄 坤正, ○須藤美津子, 吉田 節子, 田内 清憲  
今道 友則\* ((財)動物繁殖研 日獣大・生理\*)

## A 会場

7月26日

9:30~10:06

座長 前川昭彦 (国立衛試)

A-28 Diisopropylnaphthalene (DIPN) のマウスにおける毒性

○金子 豊蔵\*, 小林 和雄\*, 戸部満寿夫\*  
山下 敬三\*\*, 高村二三知\*\*\*  
(国立衛試\* 厚生省\*\* 畜産生物科学安全性研\*\*\*)

A-29 モルフォリン・オレイン酸塩のマウスを用いた亜慢性毒性試験

○柴田 雅朗, 萩原 昭裕, 柴田 道子, 倉田 靖  
白井 智之, 伊東信行 (名古屋市大・医・一病)

A-30 注射剤の局所刺激性に関する基礎的検討一酢酸注射後の筋肉の病理学的観察一

○中島 憲二, 山田 明甫 (第一製薬㈱ 中央研)

10:06~10:42

座長 高垣善男 (中外製薬)

A-31 GLPに適合した毒性試験の自動化とその制御 第1報 長期毒性試験

○堀井 郁夫, 塩崎 裕通, 相川万律子, 宇高 奎二  
(日本ロシュ研究所・毒性学 病理学)

A-32 GLPに適合した毒性試験の自動化とその制御 第2報 生殖試験 (Segment I, II, III)

○塩崎 裕通, 堀井 郁夫, 相川万律子, 宇高 奎二  
(日本ロシュ研究所 毒性学 病理学)

A-33 GLPに適合した毒性試験の自動化とその制御 第3報 急性毒性試験

○相川万律子, 堀井 郁夫, 塩崎 裕通, 宇高 奎二  
(日本ロシュ研究所 毒性学 病理学)

## B 会場

7月25日 (月)

10:00~10:36

座長 戸部満寿夫 (国立衛試・毒性)

B-1 アルコール・蔗糖の胎児性肝および腎毒性

田村 豊幸, 藤井 彰, ○小林 寿美  
(日大・松戸歯・薬理)

B-2 Whole Embryo Culture法を用いたアスピリンの胎仔毒性について

○横山 篤, 上野 光一, 五十嵐 隆, 佐藤 哲男  
北川 晴雄, 高久保文恵\*, 江藤 一洋\*  
(千葉大・薬・薬効安全性, 東京医歯大・歯・顎研・発生\*)

B-3 エチルフェニルジチオカルバミン酸亜鉛のラット胎仔毒性について

○中浦 横介, 田中 悟, 川島 邦夫, 高仲 正  
大森 義仁 (国立衛試・安全生物研・薬理)

10:36~11:12

- B-4 ループ利尿剤SK-110 (azosemide)のマウス、ラット及びウサギにおける催奇形性  
○村上 和生, 早坂 郁夫, 内山 薫, 加藤 善治  
玉置 文一, 柴田 款司  
(三和化学研究所・研究開発部・安全性研)
- B-5 Benzbromaroneの催奇形作用と肝薬物代謝酵素誘導作用との関連性  
○島村 和位, 長谷川徳雄, 寺林 幹夫, 青山 卓夫  
鈴木 勝士\* (鳥居薬品(株)研究所, 日獣大・生理\*)
- B-6 Methylazoxymethanol投与による小頭症ラットの脳重と脳内物質の変化  
○田丸 政男, 平田ゆかり, 永吉 道子, 松谷天星丸  
塚田 裕三\*  
(名古屋保健衛生大・医・総医研・発達生理, 慶応大  
・医・生理\*)

11:12~11:36

座長 堀内 茂友 (国立衛試・毒性)

- B-7 リン酸トリエステル系防炎加工剤の妊娠期投与によるラット胎仔及び出産仔の発育に及ぼす影響  
○川島 邦夫, 田中 悟, 中浦 横介, 長尾 重之  
遠藤 任彦, 小野田欽一, 高仲 正, 大森 義仁  
(国立衛試・安全性生物研・薬理)
- B-8 2-Mercaptoimidazoline (2-MIZ)の毒性 第3報 乳汁移行と仔への影響  
○池田 康和, 鎌田 幸子, 鈴木 幸子, 安原加寿雄  
小川 幸男, 金子 豊蔵, 戸部満寿夫  
(国立衛試・安全性生物研・毒性)

12:00~14:00 一昼食, 評議員会と総会 (A会場)

14:00~14:24

座長 野村 岳之 (実中研・前臨床研・毒性)

- B-9 マウスおよびラットにおけるクロロキン網膜症  
○梶村 哲世, 山田 明甫  
(第一製薬(株) 中央研)
- B-10 ウサギの視覚誘導電位(VEP)の測定経験  
○天尾 弘実, 高橋 和明, 黄 坤正\*  
今道 友則\*\*  
(日獣大・実験動物, 動物繁殖研\*, 日獣大・生理\*\*)

14:24~15:00

座長 後藤 正義 (ヘキストジャパン株・  
総合開発研)

- B-11 脳組織cholinergic systemに及ぼす亜ヒ酸ナトリウム, ヨード酢酸および  
N-ethylmaleimideの影響  
○小林 晴男, 石原 守, 湯山 章  
(若手大・農・家畜薬理)
- B-12 キノホルムの神経毒性の解析—RNA合成におよぼすキノホルムの抑制と神経成長促進  
因子(NGF)の作用との関連  
○堀 眞一郎, 栢沼 勝彦, 大谷 幸子, 椿 忠雄\*  
(東京都神経研 都立神経病院\*)
- B-13 Diazepamのbarbtal退薬症候抑制効果に及ぼすmethaqualoneの影響  
○若狭 芳男, 柳田 知司 (実中研・前臨床研)

15:00~15:24

座長 田所 作太郎 (群馬大・医・行動医研)

B-14 群大式ラット用アンビュロ・ドリンコメーターの毒性試験への応用

富樫 広子, ○南 勝, 遠藤 泰\*, 齊藤 秀哉  
(北大・医・第一薬理, 東日本学園大・薬・薬理\*)

B-15 新生仔期アンドロゲン処置雌ラットにみられる周期性の消失

○田内 清憲, 五十嵐章之, 今道 友則\*  
(動物繁殖研, 日獣大・生理\*)

15:24~15:48

座長 宇高 奎二 (日本ロッシュ研・毒性学病理学)

B-16 発癌プロモーターTPAの作用機序の毒性生化学的研究

○加藤 隆一, 中館 映夫, 山本 慧  
(慶応大・医・薬理)

B-17 アンジオテンシン変換酵素の薬物障害肺からの遊離に及ぼす糖質コルチコイドの効果

○大宮 彬男, 藤沢 進, 中井 健五  
(秋田大・医・薬理)

15:48~16:12

座長 平賀 興吾 (都衛研・毒性)

B-18 タバコ煙吸入ハムスターにおけるQuercetinおよびButylated hydroxytolueneの影響について

○原田 孝則, 真板 敬三, 白須 泰彦  
(残留農薬研)

B-19 ラット肺マクロファージによる吸入ラテックス粒子の貪食

○久保田善久, 山田 裕司, 高橋千太郎, 松岡 理  
(放射線医学総合研)

## A—1

p-tert-butylphenyl trans-4-guanidinomethyl cyclohexane carboxylate hydrochloride(NCO-650)の肝薬物代謝酵素に及ぼす影響

○中山貞男、笠原多嘉子、安原 一

昭和大学医学部薬理学教室

p-tert-butylphenyl trans-4-guanidinomethyl cyclohexane carboxylate hydrochloride(NCO-650)は tranexamic acid の誘導体で、ラット肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制、ラット赤血球での低張性溶血抑制作用を有し、ラット肝細胞に対する影響も認められている。また、人工リン脂質膜への親和性が強く、これと種々の膜作用との相関も推定されている。今回は、NCO-650 の肝に対する影響を、in vivo で肝薬物代謝酵素ならびに微細構造の両面より検索した。〔方法〕動物は7週令、体重220g前後のSD系雄性ラットを用いた。NCO-650は10、100、1000mg/Kgを1回経口投与し、投与後6、12、24、48、72、96時間後に肝を摘出し、薬物代謝酵素の変動と電子顕微鏡による微細構造変化を検討した。〔結果ならびに考察〕NCO-650の投与により aminopyrine demethylase 活性は、10mg/Kgで最大の上昇を示した。cytochrome P-450はNCO-650投与6時間後より上昇を認め、72時間後まで高値を示した。cytochrome b<sub>5</sub>はNCO-650投与6時間後には上昇、12時間後で低下傾向を示したが、24~72時間後には48時間を最大とする活性上昇を認めた。lipid peroxide formationはNCO-650の10mg/Kg投与では72時間後、100、1000mg/Kgでは48時間後に最大値を示す増加を認めた。肝微細構造の変化は薬物代謝酵素の変動に対比しており、NCO-650投与24時間後にはいずれの投与量においても、rough endoplasmic reticulumの配列の乱れとribosomeの脱落、smooth endoplasmic reticulumの増生、mitochondriaの膨化、核の変形を認めた。これらの所見から、NCO-650の肝に対する影響にはNCO-650のもつ強い膜作用が関与しているものと思われる。

慢性および急性アルコール投与のラット肝におよぼす影響  
— ミトコンドリアアルデヒド脱水素酵素の変化について —

青木 芽和、大塚 純代、久代 由美、小林 正枝  
福地 朋代、渡辺 玲子、伊藤 啓  
北里大学 衛生学部 臨床化学教室

ラット肝ミトコンドリアのアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) とは、マトリックスに局在する基質親和性の高い ALDH (Low Km-ALDH) と、外膜に局在する基質親和性の低い ALDH (High Km-ALDH) の少なくとも 2 種のアイソザイムが存在する。これらはアルコール摂取により生じたアセトアルデヒドの酸化に関与していると考えられている。今回、慢性および急性アルコール投与のミトコンドリア ALDH におよぼす影響について検討した。【実験方法】実験には Fischer 系雄性ラットを使用し、慢性実験ではアルコールの 30% 水溶液を飲料水として 7 ヶ月間投与した。これはラット 1 匹あたり 1,000 ml のアルコール摂取に相当した。急性実験では 5g/kg 体重のアルコールを 30% 水溶液にして、屠殺前 6, 12, 18, 24 時間に胃内投与した。ミトコンドリア分画法は Pedersen らの方法に従った。【結果および考察】慢性実験で、High Km-ALDH と Low Km-ALDH は対照群と比較して、いずれも約 2.5 倍の上昇が認められた。急性実験では High Km-ALDH および Low Km-ALDH は共にアルコール投与後 12 時間で最大活性を示し、High Km-ALDH で 21 倍、Low Km-ALDH で 4.4 倍に上昇した。以上の結果より、慢性投与では両 ALDH がほぼ同等の上昇を示したのに対し、急性投与では High Km-ALDH が有意に上昇した。急性投与では一過性に肝ミトコンドリア周囲のアルデヒドが高濃度となるため外膜の High Km-ALDH 活性が増加し、ミトコンドリア内への障害を抑制していると考えた。一方、慢性投与では常にアルデヒドが存在するためミトコンドリア膜の透過性も変化し、マトリックスに局在する Low Km-ALDH も上昇したと考えた。

## CCl<sub>4</sub> 投与によるラット肝障害発生の日内変動と 肝薬物代謝酵素活性

○古川 仁 ・ 根本良夫 ・ 葭原恵美子  
松村三男 ・ 松原尚志 ・ 小林文彦

塩野義製薬研究所

1日の投与時刻による生体の薬物感受性の差異を明確にするため、種々の飼育条件下のラットにつき、摂餌活動、肝グリコーゲン含量および肝薬物代謝酵素活性の日周変動をしらべ、日周変動を調節する要因を明確にすると共に、CCl<sub>4</sub>による肝障害発症との関係を検索した。

〔方法〕 生後3～4週令のSD系雄ラットを、(I)通常飼育2週間、(II)逆転照明飼育2週間、(III)制限給餌飼育1週間の各条件下で飼育し、上記の諸要因を検討した。

〔結果〕 自由摂餌群(I,II)では照明条件の暗期に、又、制限給餌群(III)では給餌時間帯に、それぞれ顕著な摂餌活動がみられ、肝グリコーゲン含量や薬物代謝酵素活性の増加もみられた。これら各飼育条件下でCCl<sub>4</sub>を種々の時刻に投与し、投与18時間目の肝障害度を比較すると、障害の強さは、(I)では2:00>8:00=20:00>14:00、(II)では14:00>20:00=8:00>2:00、(III)では11:00≥14:00=20:00≥8:00>2:00であった。

〔考察〕 ラットの摂餌活動の亢進に伴い、肝組織中のグリコーゲン含量や薬物代謝酵素活性は増加し、これらの変動とCCl<sub>4</sub>による肝障害の発生程度との間に相関が認められた。以上の結果から、CCl<sub>4</sub>による肝障害誘発の日内変動に、少なくとも摂餌活動に依存した肝薬物代謝酵素活性の周期的変動が障害誘発を修飾する要因の一つとして関与していることが推察された。



## 単離肝細胞に対する肝障害性環状ペプチドの毒性発現機構

上野芳夫，小俣義明，田中由美

東京理科大・薬学部

(目的) かび *Penicillium islandicum* Sopp が生産するクロールペプチド (CP) はクロール 2 分子をふくむ環状ペプチドで，肝を主な標的臓器とし，投与直後から肝重量の増加やうっ血が著しく，病理学的に肝細胞の空胞変性などを示す。本研究では，単離肝細胞に対する CP の障害作用を膜機能の障害の面から検討し，他の障害物質との比較を通して CP の特性を明らかにする。

(方法) ラット肝をコラゲナーゼで処理してえた肝細胞を 37°C でインキュベートし，CP による bleb 形成や生存率低下に対する  $\text{Na}^+$ ， $\text{Ca}^{++}$  要求性，諸種薬物による阻害効果を調べ，併せてフェロイディン (PD) などの障害作用物質と比較した。

(結果) (1) CP は  $1 \sim 4 \times 10^6$  cells/ml の肝細胞に対して  $0.1 \sim 0.5 \mu\text{g/ml}$  の濃度で細胞異形をひきおこし，その 50% 作用濃度は  $0.2 \mu\text{g/ml}$  ( $4 \times 10^{-7} \text{M}$ ) であった。(2) CP の作用は 37°C で催起し，0°C ではみとめられず温度依存性であった。(3) 細胞反応液の  $\text{Na}^+$  を等張のコリンで置換すると CP の作用は低下し， $\text{Na}^+$  依存性を示した。(4) 反応液の  $\text{Ca}^{++}$  を除去しても細胞異形生成をみとめ， $\text{Ca}^{++}$  依存性は少ない。(5)  $20 \sim 40 \mu\text{g/ml}$  のリファンピシン添加により CP の細胞異形作用は完全に阻止され， $25 \sim 50 \mu\text{M}$  のデオキシコール酸やタウロコール酸によってもやや阻止された。(6) CP による肝細胞異形と同様の作用は，バリノマイシン ( $25 \mu\text{g/ml}$ )，サイトカラシン B ( $10 \mu\text{g/ml}$ ) や PD ( $50 \mu\text{g/ml}$ ) でも認められ，PD のこの作用は CP と同様にリファンピシンにより阻止された。(7) CP は細胞内酵素遊離の誘発を示さなかった。

ICG 負荷法によるラット肝予備能の測定と  
肝障害ラットへの応用

○稲毛 富士郎, 古浜 和久, 小野寺 威

第一製薬 中央研究所 安全性研究センター

ヒト臨床では肝障害時における肝の残存予備能を推定するための指標として、Indocyanine green (ICG)の肝による最大除去速度 ( $R_{max}$ )が繁用される。しかし $R_{max}$ の測定は、同一個体で、短時間の内に異なる2~3用量での血中消失初速度 ( $R$ )を求める必要があるため、頻回採血の繁雑さや、動物への侵襲という点から、ラットなどの小動物への応用はあまり試みられていない。今回我々は、ラットからくり返し微量採血することにより、同一個体で $R_{max}$ を測定する方法を確立し、肝障害モデルでその有用性を検討した。

SD系雄ラットに、1.25, 2.5, 5, 10, 20mg/kgのICGを負荷し、2, 4, 6, 10, 15, 20, 30分後に血中ICG濃度を測定すると、いずれの用量でも、負荷後10~15分までは指数関数的に減少した。負荷後10分までの血中濃度減少から各用量における $R$ を求めると、高用量になるにつれ $R$ も増大した。また10mg/kg以下では負荷後2時間以内に、ICGは血中からはほぼ完全に消失し、さらに5または10mg/kg負荷後3~4時間にそれぞれ10または20mg/kg再度負荷し求めた $R$ は、これらの用量を単独負荷した場合と差は認められなかった。以上の結果から、負荷量は、2.5~20mg/kgの3用量とし、4時間以上の間隔をおいて各用量における $R$ を負荷後4, 7, 10分の3点法により求め、これらの $R$ から $R_{max}$ を算出することとした。

以上の方法を応用して、肝2/3部分切除ラットで $R_{max}$ を求めると、切除1日日後では対照に比較し約50%低値であったが、1週間には70~80%まで回復した。さらに $CCl_4$ 肝障害ラット(0.1, 0.25ml/kg, 隔日投与)で経時的に $R_{max}$ および血清生化学値を検討したところ、投与開始後40日までに0.1ml/kgでは血清生化学値の変動のみが認められたが、0.25ml/kgでは同時に $R_{max}$ の低下が認められた。さらに肝の病理組織学的検討を行ない、 $R_{max}$ の意義について総合的に評価する。

## 蔗糖長期過剰投与の蔗糖腸管吸収に対する影響

田村 豊幸 ○久保山 昇 藤井 彰

日本大学松戸歯学部薬理学教室

ラットに蔗糖を過剰に摂取させることにより、アスピリン潰瘍の増強、骨強度の低下が認められ、さらに糖尿病類似の病態が形成され、Ca、P尿中排泄量の増加、血中のGlucose (G)、有機酸(乳酸、ピルビン酸など)レベルが上昇し、代謝性アシドーシスになることを演者らは報告した。蔗糖の分解・吸収速度は、小腸粘膜の二糖類水解酵素活性が律速となるため、本研究ではラットに蔗糖を過剰に摂取させ、小腸粘膜のSucrase 活性に対する影響と、蔗糖の分解・吸収に対する影響の相関を検討した。方法：Wistar系雄性ラット(5週令)を1群10匹とし、第1群は精製水、第2群は10%蔗糖液を自由飲水させ、市販飼料を自由摂取させ5カ月飼育した。腸管腔灌流法は、24時間絶食後にPentobarbital(25mg/kg)麻酔後開腹し幽門部よりカニューレを挿入しペリスタポンプにて37°CのO<sub>2</sub>:CO<sub>2</sub>=95:5混合ガス飽和灌流液(5mM Sucrose含有リン酸Buffer)を1ml/minの速度で注入した。回腸部から導かれた流出液は30min Fractionし、各Fraction中のG、Sucroseを測定した。小腸粘膜のSucrase活性は、粘膜をhomogenizeし、前述灌流液中で37°Cにて30min incubateし、生成したGを測定した。結果：2群は1群と比較して蔗糖由来のGの吸収速度の上昇が認められ、また小腸粘膜の湿重量の増加およびSucrase活性の有意な増加が認められた。

以上の結果より、蔗糖の長期大量投与により、小腸粘膜からの蔗糖の吸収能が亢進することが示唆された。

P-450<sub>B1</sub> のP-420 への特異的変換

壺中泰樹、Hong, Y. -S.、岡本光弘、山野俊雄、  
三木伸士\*、三宅可浩\*

阪大・医・生化、\* 国立循環器病センター・研・生化

チトクロム<sub>b5</sub>に強い親和性を持つチトクロムP-450<sub>B1</sub> のP-420 への易変換性を、他のチトクロムP-450 アイソザイム、即ちP-450<sub>PB</sub> 及びP-450<sub>MC</sub> と比較検討しアイソザイム間のヘム周辺構造の相違について考察した。P-450 をCO存在下に還元状態で放置するとP-420 へと変換してしまうが、上記三種のP-450 の内、P-450<sub>B1</sub> の変換速度は他のP-450 種よりもかなり速い。cholate によってこの変換速度は速められるがこの作用は他の二種のP-450 に共通であり、非特異的であった。一方、glycerolはこの変換反応を阻止するが、この保護作用も非特異的であった。p-nitroanisole(p-N) はP-450 の脱メチル化反応の基質となり得るが、特にP-450<sub>B1</sub> にとって良い基質であることが知られている。P-450 からP-420 への変換反応をp-N の存在下に観察すると、p-N はP-450<sub>B1</sub> の変換速度を特異的に速めるが、他の二種については著しい作用は認められなかった。酸化型のP-450 は比較的安定であり、上記の三種について差異は見られなかったことからCO還元型の不安定さが注目された。酸化型からCO還元型への移行速度を測定するとP-450<sub>B1</sub> が一番速かった。さらにP-450<sub>B1</sub> のP-420 への変換とヘム周辺の構造の変化との関連を見るためにCO存在下においてP-450 からP-420 への変換を円二色性装置を用いて観測した。P-450<sub>B1</sub> は455nm にピークを持つ負の円偏光スペクトルを示し、P-420 への変換に伴ないピークの減少が見られたがP-420 に対応して出現すると思われた420nm 付近のスペクトル変化は観察されなかった。以上のことからP-450<sub>B1</sub> のCO還元型のヘム周辺の構造は、他のP-450 よりもずっと開放的であり外部の影響を受け易いことが考えられる。

## A—8

### シアン感受性シトクロム P-450 への シアン結合について

°三木伸士、三浦 洌、山野俊雄\*、三宅可浩

国立循環器病センター・研・生化、\*阪大・医・生化

我々は、未処理兎肝ミクロゾームから固定化シトクロム  $b_5$  を用いたアフィニティー・クロマトグラフィー法により新しい分子種のシトクロム P-450 アイソザイム (P-450<sub>CN</sub>) を単離精製し、本 P-450<sub>CN</sub> 標品を用いたパラニトロアニソール *O*-脱メチル活性の再構成にシトクロム  $b_5$  ( $b_5$ ) が必須であり、かつ、本再構成酸化活性は低濃度のシアンイオン (CN<sup>-</sup>) で阻害され CN<sup>-</sup> 感受性であることを報告した。

今回、この CN<sup>-</sup> 感受性について、酸化型 P-450<sub>CN</sub> と CN<sup>-</sup> との相互作用を種々の条件下、1) P-450<sub>CN</sub> 単独の場合、2) 基質であるパラニトロアニソール共存下、3)  $b_5$  共存下、および 4) パラニトロアニソールと  $b_5$  両者共存下で比較検討した。すなわち、これらの条件下において P-450<sub>CN</sub> を CN<sup>-</sup> で滴定し、生成する P-450<sub>CN</sub> ヘムの分光吸光度差スペクトル変化から各条件下での CN<sup>-</sup> と P-450<sub>CN</sub> との解離定数を算定した。P-450<sub>CN</sub> · CN<sup>-</sup> 複合体の解離定数はパラニトロアニソールあるいは  $b_5$  の存在・非存在に大きく依存し、 $b_5$  共存下、次いでパラニトロアニソール共存下の順に小さくなり、パラニトロアニソールおよび  $b_5$  両者共存下で最も小さい値 (350 μM) が得られた。この値は P-450<sub>CN</sub> 単独下に得られた値 (6mM) の約 1/17 であった。

以上から、酸化型 P-450<sub>CN</sub> に対する CN<sup>-</sup> の親和性は P-450<sub>CN</sub> に他のリガンドが結合していない場合には比較的弱い、リガンドとの複合体形成、特に 3 者複合体 (P-450<sub>CN</sub> ·  $b_5$  · パラニトロアニソール) 形成時に最も強く、複合体形成による P-450<sub>CN</sub> ヘムの電子状態変化が P-450<sub>CN</sub> への CN<sup>-</sup> の高い親和性を引き起こさせていることが示された。

アミノピリン誘導性グルタチオン S-トランス  
フェラーゼの精製と性質

○五十嵐隆, スータン・イエニス・ガザリー,  
佐藤哲男, 上野光一, 北川晴雄  
千葉大学 薬学部 薬物学研究室

(目的) 近年, 薬物の代謝的活性化とそれによる毒性発現機構について多くの報告がなされており, 同時に活性代謝物の Scavengerとして Glutathione (GSH) が多くの注目を集めている。そこで今回, 演者らは異物の GSH 抱合過程の律速酵素である GSH S-transferase (GST) が Aminopyrine (AM) 連続投与により著明に誘導されることを見出し, この際誘導される GST isozyme の分離・精製を行い, 興味ある知見を得た。

(方法) SD系雄性 rat に AM (600mg/kg/day) を3日間連続投与した。肝上清画分 GST 活性は Habigらの方法に準じて測定し, 基質としては CDNB および DCNB を用いた。また GSH peroxidase (GSH-Px) 活性は Lawrence & Burk の方法により  $H_2O_2$  および Cumene hydroperoxide (CHP) を基質として測定した。

(結果・考察) AM の連続投与により GST 活性は CDNB を基質とした場合に約3倍, DCNB を基質とした場合には約2.5倍の活性増加が認められた。一方, 同一条件下での GSH-Px 活性は  $H_2O_2$  および CHP いずれの基質においても対照群と比較して有意な変動は認められなかった。さらに CM-52 column による elution profile から, AM 投与により誘導される GST isozyme は GST D & E に相当する分画で最も著明であり, CDNB を基質とした場合その活性は約10倍に増加した。しかし, GST AA ではほとんど活性の変動がみられなかった。また, これら GST isozyme の中で最も高い Se 非依存性 GSH-Px 活性を有するのは GST AA であったが, AM 投与により活性の変動は認められなかった。

## A—10

### A N I T 投与および胆管結紮ラットにおける血液凝固系の変動

服部祐二，鈴木修三，工藤裕彦，谷本義文

実中研，前臨床研，血液化学

目的：血液凝固因子の大部分は肝で生成されるため，肝，胆道障害時には種々の凝固異常が発現する。胆汁うっ滞時の凝固，線溶系の変化をより明らかにするため，以下の実験を試みた。

方法：10週齢のオスラット（Jc1：SD）にA N I Tを単回投与（300mg/kg・経口）したものと同週齢のラットに胆管結紮手術したものについて96時間後まで各種凝固線溶能の検査を実施した。測定項目はプロトロンビン時間（P T），活性化部分トロンボプラスチン時間（A P T T），ヘパプラスチン試験（H P T），VII，X因子活性，フィブリノゲン量（F g n），プラスミノゲン（P g n），抗プラスミン活性（A P），アンチトロンビンⅢ活性（A TⅢ）。結果および考察：A N I T投与群はH P T，A P T Tが24時間以降促進する傾向がみられた。VII，X因子活性は7時間以降増加傾向を示した。F g nは48時間まで著明な増加が認められた。またA TⅢは48時間以降増加した。P g nは減少傾向がみられたが，A Pは変化しなかった。胆管結紮ラットのA P T T，H P TおよびVII，X因子活性等は24時間目以降著明な延長ないし低下が認められた。F g nは結紮による影響はほとんどみられなかった。一方，線溶活性のうちA Pは7時間目に最低値となり，以降ほぼ同程度の活性低下が認められた。P g nは48時間目まで減少がみられた後，漸増する様相を呈した。A TⅢには変化はみられなかった。

A N I Tによる肝内性胆汁うっ滞では，凝固促進の傾向が示唆されるのに対し，胆管結紮の場合はむしろ凝固抑制の様相を呈した。

## 実験的肝・胆道障害ラットにおける血清脂質の変動

谷本義文, 平田真理子, 服部康弘, 座間味高子, 海上智, 一戸一晃

実中研, 前臨床研, 血液化学

目的：肝，胆道障害時には血清酵素のほかに血清脂質も著明に変化することが知られている。胆汁うつ滞時の脂質変化の様相をより明らかにするため，以下の実験を試みた。

実験方法：10週齢のSD系メスラットにD-galactosamina (Gal, 150 mg/kg, 腹腔内) および  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate (ANIT, 30 mg/kg, 経口) を前者は3週間，後者は4週間反復投与し，各週ごとの血清脂質を測定。測定項目はTG, TC, FC およびPL。次に10週齢のSD系オスラットにANITを単回経口投与(300 mg/kg) および胆管結紮したラットについて上記の血清脂質のほかにNEFA, ディスクおよびボルEによるリポ蛋白(Lp)泳動およびLp-Xなどを検討した。

結果および考察：Gal投与群ではコレステロールエステル比が2週以降に有意の低下傾向を示すにとどまった。一方，ANIT反復投与群は1週後からPL, TC, FCおよびTGなどが有意に増加し，TGを除く各項目とも4週後までこの傾向は続いた。

ANIT単回投与群は24時間後にPL, TC, FCなどが著明に増加し，48時間目にピークを迎えた後，漸減した。胆管結紮ラットは3時間後から各脂質の有意の変化がみられたが，48時間後のピーク到達時にはANIT投与群のPL, TC値のほうが大きかった。Lpは両群とも $\alpha$ -Lpの減少傾向が認められたが，泳動法により若干の相違を認めた。胆汁うつ滞時の血清脂質の変動については種々の解釈がなされており，これらを含めて考究したい。



## ラット血漿中LDHおよびCPK値と血小板の関係

○鈴木 剛, 近藤正実, 織田 茂, 須原郁雄

武田薬品工業株式会社 中央研究所

実験動物における血液生化学検査は、ヒトの臨床検査から直接的に導入されたものが多く、種々の条件の検討は必ずしも充分とは言えない。演者らは、血漿をもちいたラットの血液生化学検査法の検討のため、血漿成分の安定性について調べたところ、凍結または冷所保存により、LDHおよびCPK値の異常な上昇が認められた。

この原因について検討したところ、常法とされている3000 r.p.m., 10minの遠心分離血漿中にはかなりの血小板が混入しており、この血小板中に多量に存在するLDH及びCPKにより測定値の上昇が起ることが判明した。上記酵素の保存による測定値の上昇は1500Xg血漿をさらに7700Xg, 5min遠心分離して混入した血小板を除くことにより他の測定項目に影響を与えることなく防ぐことが可能であった。またイヌおよびサルについては、1500Xg血漿中への血小板の混入は非常に少かった。ラットについては、さらに一般毒性試験の対照群について1500Xg血漿中への血小板の混入を6ヶ月にわたって調べたところ、実験および個体によりかなりのバラツキがあった。多いものでは、血小板が $3 \times 10^5 / \mu\text{l}$ も混入しており、このような例では、血漿の保存を行うことなく直ちに測定しても1500Xg血漿のLDHおよびCPK値は、7700Xg血漿の2倍の高値を示した。

このように、ラット血漿のLDHおよびCPKを測定する場合、常法の3000 r.p.m., 10minでは血漿中への血小板の混入があり、不十分であると考えた。また、1500Xg血漿をさらに7700Xgで遠沈する方法は手数がかかるため、血液を直接7700Xgで遠沈した場合のLDHおよびCPK値を各種ラットについて調べ、良好な成績を得た。

## A—13

血液生化学的検査の変動要因の検討

第2報、血中酵素活性について

小川 隆，稲津水穂，藤本和巳，宮本政樹，坂口 孝

ヘキストジャパン（株）総合開発研究所

医薬品あるいは化学物質の安全性評価の上で、長期毒性試験は不可決であり、生体に及ぼす影響を知るパラメータとして多くの血液生化学的検査が導入されている。しかし、これらはヒトから動物に直接的に応用したものが多く、基礎的検討は必しも十分とは言えない。既に本学会（第7，9回）で発表したように血糖・総コレステロールは、各研究機関により測定諸条件がまちまちでその値にもかなり差異が認められた。今回は、血液生化学的検査で重要な項目とされている血中酵素（GOT，GPT，ALP，LDH）を選び、その変動要因について検討したので報告する。

〔方法〕A．過去10年間に我国で発表された長期毒性試験に関する論文中より正常対照群の値を測定方法別に集計、解析した。B．10週令のSDラットを用い1）採血時（採血部位，絶食）2）測定時（採血後血液より血漿および血清を分離するまでの時間と保存条件，血漿の保存条件）の条件について検討した。

〔結果〕A．同一測定方法による正常対照群の値は、各研究機関により大きな差があつた。このことは、同一測定方法を用いてもその測定条件が異なることを示していると考えられたが、決定的な因子を見い出すことは出来なかつた。B．1）採血時の条件では、採血部位により、いずれの項目においても差がみられ、24時間絶食ではALP，GPTに影響がみられた。2）測定時の条件では、採血後血液より血漿および血清を分離するまでの時間と保存条件によりGOT，LDHに変動がみられた。また、血漿の保存条件によりLDHの値に影響がみとめられた。

## A-14

### カドミウムによるリンパ球幼若化反応の抑制における マウス系統差

○大沢基保 益子和恵

帝京大学・薬学部・環境衛生

(目的) カドミウム (Cd) 皮下投与によるマウスの急性致死毒性やひ臓リンパ球の幼若化反応抑制効果の発現には、マウスの系統差が知られている。<sup>1,2)</sup> 本研究では、ひ臓リンパ球自体の Cd に対する感受性の系統差について Cd の *in vitro* 処理により検討した。

(方法) BALB/c、DBA/2、C3H/He の各雄近交系マウス(6週令)から得たひ臓細胞を 10% 牛胎児血清添加 RPMI 1640 培地で培養して用いた。Con A、PHA、LPS の各 mitogen に対するリンパ球の幼若化反応は <sup>3</sup>H-TdR の取り込み量で測定した。Cd は *in vivo* 投与実験におけるひ臓濃度に相当する 20  $\mu$ M までの濃度を用い、mitogen と同時に処理した。

(結果と考察) ①三つの mitogen に対するリンパ球の幼若化反応は、Cd 添加によりすべて抑制されたが、LPS による反応は最も抑制されにくく、B 細胞は T 細胞より Cd による機能阻害を受けにくい。② Cd による Con A、PHA の幼若化反応の阻害曲線は三つの系統で似た傾きを示し、BALB/c の感受性が最も高かった。また、Cd による LPS の幼若化反応の阻害は DBA/2 で最も大きかった。これらの知見から、Cd の *in vivo* 投与では C3H/He のひ臓リンパ球が他の二系統よりも鋭敏に幼若化反応が抑制されたが、これはひ臓リンパ球自体の Cd に対する感受性の差に基づくものではなく、標的細胞に達する Cd の濃度の差あるいはホルモンなどの他の因子の関与のしかたの差によるものと考えられる。

1) Hata et al., Chem.-Biol. Inter., 32 (1980) 29.

2) 佐藤 他、日本薬学会講演要旨集 p. 502 (1983)

ニトロ、アミノ化合物によるメトヘモグロビン形成  
とメトヘモグロビン還元酵素のホメオスタシス

南 正 康

労働省産業医学総合研究所

ニトロ、アミノ化合物は、メトヘモグロビン形成毒としてよく知られている。今日では、これを取扱う作業者に、メトヘモグロビンを古典的な検出法 (Evelyn-Mallory 法) で生理的レベルをこえて検出されることは、なくなっている。それは、労働作業環境が改善されてきたためである。著者は、1980年～1983年にかけて、ニトロ、アミノ化合物を取扱う作業者117名と、対照者29名について、血中メトヘモグロビン・レベルと、NADHメトヘモグロビン還元酵素とスーパーオキシド・ディスムターゼ活性と、血液サンプルについて検索した。さらに、ニトロ、アミノ化合物への暴露の指標として尿中ジアゾ化合物量を測定した。その結果、メトヘモグロビン値は、対照者においては、メトヘモグロビン還元酵素と、スーパーオキシド・ディスムターゼによって、0レベルに近くなるようにホメオスタシスが効いており、作業者においては、メトヘモグロビン値は、さきの二者の酵素と、さらに、尿中においては血中にある有害物のレベルに応じて、メトヘモグロビンの0レベルを保たせるような機序が働いているらしい。以上のことは、各指標について非線型多変数回帰分析を行ったことによつて、判然とした。これは、ラットにメタニトロアニリンを投与したモデル実験によつても確認した。さらには、重金属投与の場合も、上のモデル化が成立することもわかった。

## A-16

### 6-アミノニコチンアミドによるラット腎における物質輸送阻害作用について

○石原 敦，須藤純一，田辺恒義

東日本学園大・薬・毒理

(目的) 6-アミノニコチンアミド (6-AN) は、腎でNa利尿および糖尿を引き起こすことが報告されている。我々は、第32回日本薬理学会北部会において、腎におけるブドウ糖の最大尿細管再吸収能 (TmG) が、6-AN投与群で低下を示したことより、腎尿細管での糖の再吸収の低下が糖尿を引き起こす一因になっていることを報告した。そこで、今回は、腎において能動的に分泌されるパラアミノ馬尿酸を用いて最大尿細管分泌能 (TmPAH) に対する影響を検討した。

(方法) Wistar系雄性ラットに6-AN (75 mg/kg)を腹腔内投与し、ブドウ糖排泄が6時間目に最大となることを確認してあるのでその時点でさらに、腎内基質を測定した。TmPAH値を求める実験は、0.5%パラアミノ馬尿酸 (PAH)の負荷を行なった。尿は、左尿管カテーテルより5分毎に、血清は、尾部先端切開により10分毎に採血し、電解質およびPAHの測定を行なった。

(結果) 糖尿が最大となる投与後6時間目の腎内のATPは、変化なく、6-Phosphogluconateは、対照群に比較して6-AN投与群で約100倍増加していた。また、TmPAH値を求めるために、0.5% PAH負荷を行なった実験では、尿量の減少、Na、K排泄の減少が認められた。TmPAH値は、6-AN投与群で有意な低下を示した。

(結論) 6-ANは、腎における糖の再吸収を阻害するのと同様にPAHの分泌も阻害することが認められた。

## ラット腎中での無機水銀とセレンの相互作用

○永沼 章, 中村和子, 井村伸正

北里大・薬・公衆衛生

〔目的〕無機水銀と亜セレン酸を同時に1回動物に投与すると単独投与時に比べて腎中へのHgの蓄積が顕著に減少するが、両者を長期間連続投与すると逆に蓄積量は増加する傾向がある。この事実から、両化合物を連続同時投与した際には、1回同時投与時には起こらないような相互作用が腎中で起こっている可能性が考えられる。そこで、ラット腎中でのHgとSeの相互作用について検討した。

〔方法〕ウイスター系雄ラットに $5\mu\text{mol/kg}$ の $^{203}\text{HgCl}_2$ と $\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$ を次のように皮下投与した。連続投与：Hg単独，Se単独またはHgとSeを同時に1日1回ずつ4日間投与。1回投与：Hg，Se単独，HgとSe同時またはHg投与6時間後にSeを投与。

〔結果と考察〕1回投与での同時投与による腎中Hg量の減少に比べて同時連続投与時の腎中Hg量の低下は少なく、一方、1回投与においてHgの前投与による腎中Se量の増加が著しく、かつこの場合の腎中SeレベルはSe単独投与時に比して長期間維持された。赤血球中ではin vitroでHgとSeの相互作用が起こることが認められているが今回未処理ラットの腎可溶性画分に $^{203}\text{HgCl}_2$ と $\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$ を同時に添加した場合、Sephadex G-200でゲルウ選して調べた限りでは相互作用は観察されなかった。しかし $^{203}\text{HgCl}_2$ を投与して6時間後のラット腎可溶性画分に $\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$ を添加したところ分子量約4万の相互作用生成物が観察された。HgとSe同時投与時でも時間の経過と共に腎中のHg量が増加することから、連続同時投与時には腎中に徐々に蓄積したHgと腎にとり込まれたSeとの間に相互作用が起こり両者を含め、腎での残留性の高い複合体が生成するものと考えられる。

山本 玲子<sup>1</sup>, 永沼 章<sup>2</sup>, 井村伸正<sup>2</sup>, 鈴木継美<sup>3</sup>, 久道 茂<sup>1</sup>

1東北大・医・公衛, 2北里大・薬・公衛,

3東大・医・人類生態

メチル水銀を長期投与した動物の肝・腎臓などに無機水銀の蓄積が見られる。この生体内での脱メチル化は、特異な神経毒性を発現させるメチル水銀の動態や毒性発現機作において重要な意味をもつと考えられる。腸内細菌によるメチル水銀の無機化については多くの報告があるが、臓器での脱メチル化についての知見は数少ない。そこで我々は臓器でのメチル水銀の無機化の可能性を石原等の方法(1979)を改良することにより再検討した。方法 IVCS 雌マウス(10~12週令)を用い、頸静脈から脱血後、肝・腎・脾・肺・脳を得た。直ちに無菌的操作により臓器を細切しその約100mgをメチル水銀単独あるいは亜セレン酸共存下、日水MEM培地(還元型グルタチオン $3.25 \times 10^{-4} M$ を含む)に加え $CO_2-O_2$ (5%-95%)ガスを充分ふきこみpH調整後 $37^\circ C$ で振とう培養した。一定時間後冷却し $12,000 \times g$ 、15分遠心して培地と組織を分離した。水銀の測定はYamamotoらの方法(1980)によった。 $^{203}Hg$ -メチル水銀使用時は分離後塩酸々性下でベンゼン抽出をくり返しメチル水銀を抽出。各画分中の $^{203}Hg$ 量を計測した。結果・考察 腎・肝・脳などの組織添加系では24時間でメチル水銀の1~15%の無機水銀の生成が観察され、そのほとんどが組織中に存在した。一方、組織無添加培地におけるメチル水銀の脱メチル化は $10^{-5} M$ で0.05%以下であった。このことはメチル水銀の脱メチル化が腸管以外に各組織でも起こっていることを示すと思われる。また、ホモジネートよりも細胞構造の保持されている方が活性が高く、石原らの観察と一致した。さらにこの系ではセレン化合物やSH-化合物の添加が脱メチル化反応に影響を与えることも確かめられた。

ICR マウスにおける Methylmercury Chloride 誘発性  
腎腫瘍

○平野 雅裕, 三森 国敏, 真板 敬三, 白須 泰彦

## 残留農薬研究所 毒性部

雌雄の ICR 系マウスを用いて, Methylmercury Chloride(MMC)の慢性毒性・発癌性試験を行ったところ, 雄で MMC 誘発性腎腫瘍の発生がみられた。MMC を飼料中に 0, 0.4, 2.0 および 10 ppm の濃度で混入し, 一群 60 匹/性の動物に 5 週齢よりはじめて 104 週間投与した。試験途中の 26, 52 および 78 週時に各群雌雄 6 匹ずつの動物を計画的に殺処分して検査した。試験終了時の生存率は, 雄の 0.4 および 10 ppm 群で 2.4 および 0% であったが, 他の群は 9.5 ~ 23.8% を示した。

腎腫瘍は投与 58 週時に雄 10 ppm 群に最初に出現し, 同群では 98 週時まで合計 13 例の発生をみた。これは, 雄 0 ppm 群の 1 例の発生に比べ, 全供試動物に対しても, 初発時以降の有効動物に対しても, 有意に高い ( $p < 0.001$ ) 発生率であった。発生した腎腫瘍はすべて上皮性で, Adenoma または Adenocarcinoma と診断され, ほとんど (12/14) が片側性であった。初発時 (58 週時) までの雄 10 ppm 群の平均 MMC 摂取量は  $0.990 \text{ mg/kg/day}$  で, 総摂取 MMC 量は  $20.465 \text{ mg/mouse}$  であった。雌ではいずれの群にも腎腫瘍の発生をみなかった。

以上のように, ICR 系雄マウスに対して, MMC が腎腫瘍誘発性を有することが明らかになったが, この雌雄差に対しては, 現在別の実験を行って検討中である。



## 尿沈渣の改良固定法および尿中の無機物沈殿の除去法

中井洋一，田口敦子，織田 茂，須原郁雄

武田薬品・中研

尿沈渣検査は腎障害の鋭敏な検査法の一つである。従来、本検査では主として無処理尿が用いられてきたが、沈渣の安定性、検鏡妨害物質の存在などの点で問題があった。そこで今回、ホルマリンによる沈渣の固定およびクエン酸緩衝液による無機物沈殿の溶解・除去を試みた。

尿沈渣の固定法について種々検討した結果、1/15 M リン酸緩衝液および6% sucrose 添加の20% ホルマリン固定液を試料に等量加えると、赤血球は変形あるいは数の減少をうけることなく、速やかに固定されることが判明した。さらに Gentamicin 投与ラットの腎障害尿を用い、円柱および尿細管上皮に対する固定液添加の影響についても調べたが、これら沈渣成分の減少あるいは変形は認められなかった。

ウサギおよびサル尿に見られる大量の無機物沈殿（主成分炭酸カルシウム）は、0.5 M クエン酸緩衝液（pH 5）を滴下することにより消失させることが出来た。これら動物の尿に添加した赤血球は、クエン酸緩衝液処置によりほとんど減少しなかった。さらに gentamicin 投与サルおよび Cefazolin 投与ウサギの腎障害尿を用い、円柱、尿細管上皮および白血球に対する影響についても調べたが、特に認められなかった。またクエン酸緩衝液処理後にホルマリン固定した尿沈渣は約3～4ヶ月にわたり安定に保存された。

以上の実験結果から、ホルマリン固定は尿沈渣の保存を可能にすること、クエン酸緩衝液処理は従来不可能あるいは困難であったウサギあるいはサルの尿沈渣を可能にすることが明らかになった。

## 薬物によるラット腎集合管上皮の小滴変化

村岡義博, 渡辺弘, 吉崎敏夫

塩野義研究所・神崎川分室

抗生物質 cephalexin (CEX) をラットに 500 mg/kg 以上 1 回皮下注射すると Na, K の排泄増加がみられ, Na において顕著であった。Na, K の血漿中濃度には変化がなかった。これらのラットには投与 6 時間以後, 腎乳頭に位置する集合管上皮および乳頭をおおう上皮にエオジン好性のヒアリン様小滴が, 乳頭先端に向ってより高度に, 出現した。髓質外層に位置する集合管より上部のネフロン構成組織および肉質には変化がなかった。小滴は PAS 陽性, コロイド鉄反応およびアルシアンブルー陰性であった。

CEX, 1 g/kg を 1 回皮下注射して経時的に腎乳頭を電顕的に調べた。小滴は 3 時間後より, 形態および酸性ホスファターゼ活性の局在からライソゾームと考えられる顆粒として集合管上皮に出現した。7-24 時間後をピークとし, 細胞質は顆粒で占められていた。しかし, 48 時間後にはすでに消失した。1 g/kg を 3 日間連続投与したときも顆粒は残っていないが, 代って集合管上皮の増生がみられた。

K 欠乏ラットで腎乳頭に高度のライソゾーム形成が起こることが知られているが, この場合は集合管上皮に限らず乳頭を構成する総ての細胞において持続性に認められている。

CEX 投与短時間内に多量のライソゾームが集合管上皮で一過性に生成される意義は不明である。

## 絶食ラットに及ぼす肝発癌物質及び肝障害物質の急性変化

日比野勤、平沢 浩、荒井昌之

名古屋保健衛生大学衛生学部病理

マウスを絶食状態に保つと、肝障害物質に対し感受性が高まり、普通食投与のものに比して、その変化の増幅する事が知られている。

ラットにおいて、肝を標的とする発癌物質及び障害物質に及ぼす絶食の影響の有無について比較検索したので報告する。

発癌物質としてDiethylnitrosamine (DEN) と3<sup>1</sup>Methyl-Diaminoazobenzene (3<sup>1</sup>-Me-DAB)、障害物質として phenobarbital (PB) とCarbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) をそれぞれ用いた。

動物は7週令Fisher×BDIX-F<sub>1</sub> ラット雌雄計 155匹で5群を作成し、各群それぞれ (a)24時間絶食後処置、(b)通常食後処置の2亜群に分けた。第1群 (雄20; 雌20) : 200mg/kg DEN 1回腹腔内投与、第2群 (20; 20) : 50mg/kg 3<sup>1</sup>-Me-DAB 1回胃ゾンデで強制投与、第3群 (12; 10) : 50mg/kg PB 1回胃ゾンデで強制投与、第4群 (12; 12) : 0.05ml/kg CCl<sub>4</sub> 1回腹腔内投与、第5群 (12; 11) : 無処置の対照群で、処置後24時間で屠殺、血液化学的検索及び肝の急性変化を光顕的並びに電顕的に観察した。

GOT 及び GPT値は DEN及びCCl<sub>4</sub>では絶食後の動物が雌雄とも高く、これに反し、3<sup>1</sup>-Me-DAB及びPBでは絶食後に低値を示した。

肝の組織学的検索では、各群とも雄で絶食後の動物に変化が強く、DEN投与群では、中心性壊死が、3<sup>1</sup>-Me-DABではヒマン性に肝細胞の空胞化が、PBでは局在性に肝細胞の空胞化が、CCl<sub>4</sub>では周辺性壊死が著明であった。無処置群では(a)、(b)共に著変は見られなかった。

今回の実験では、肝発癌物質と障害物質との間に光顕的には明らかな指標は得られなかったが、電顕的には RERの拡張、リボゾームの脱落などが DEN投与群で見られるなど興味ある所見が得られた。

## Steviosideのラット膀胱発癌に及ぼす効果

萩原昭裕、柴田道子、今井田克己、柴田雅朗、福島昭治

名古屋市大・医・1病

我々は、種々の化学物質の膀胱発癌に対するプロモーション作用の有無を検討してきた。今回は、天然甘味料であるSteviosideのその作用について検討したので報告する。

6週令のF344系雄ラット 125匹を用い、実験開始時より4週間イニシエーターとして N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN) を第1、2群には0.01%の濃度で、第3、4群には0.05%の濃度で飲料水に混じて投与した。第5群は飲料水のみを与えた。第1、3、5群には第5週より36週までの32週間、Steviosideを5%の割合で基礎飼料に添加して投与した。第2、4群は基礎食にて飼育し、それぞれ第1、3群の対照とした。実験終了後、全動物を剖検し、膀胱粘膜の前癌変化である乳頭状または結節性過形成 (PN過形成)、乳頭腫および癌の頻度と基底膜10cm当りの数を画像処理装置を用いて定量的に検討した。

その結果、PN過形成と乳頭腫の発生頻度および基底膜10cm当りのそれらの数は、0.01%BBN を投与した第1群と2群の間および0.05%BBN を投与した3群と4群の間ではほぼ同等であり、統計学的に有意差は見られなかった。また、上記の両病変は第1、2群と比較して第3、4群に顕著に観察された。癌は、第3群の1例にのみ認められた。なお、Stevioside のみ投与の第5群の膀胱には著変を認めなかった。すなわち、上記の膀胱の病理組織学的変化は、BBN投与により発生したもので、Stevioside 投与の影響は全く観察されなかった。

以上の結果より、Steviosideはラット膀胱発癌に対するプロモーション作用を有しないことが明らかとなった。

## アセトアミノフェンの肝、膀胱発癌に及ぼす効果

倉田 靖、今井田克己、井川悦男、福島昭治、伊東信行

名市大・医・一病

アセトアミノフェン (AAP) の膀胱と肝に対するプロモーション作用の有無を、発癌の2段階説に基づいた短期検索法を用いて検索した。

〈方法〉F344系ラット 150匹を用いた。肝に対する検索ではイニシエーターとしてDEN, 200mg/kg b.w. をi.p.し、その2週後より1.3%AAPを6週間経口投与した。対照群としてDEN投与後基本食のみにて飼育する群とAAPのみ投与する群を設けた。各群とも実験開始後3週目に肝細胞増殖促進のため肝部分切除を行った。実験期間は8週で、発生した肝の $\gamma$ -GT陽性細胞巢の単位面積あたりの数と面積を画像処理装置を用いて測定した。膀胱に対する検索では、イニシエーターとしてBBNを0.05%の濃度で飲料水に混じ、4週間投与後、1.3%AAPを32週間経口投与した。また、BBN投与のみおよび1.3%AAPのみ投与の群を対照群とした。全群、実験開始後36週で剖検した。

〈結果〉肝臓では、DEN→AAP群では、 $\gamma$ -GT陽性巢の数 ( $0.84 \pm 0.66$  N/cm<sup>2</sup>) および面積 ( $0.06 \pm 0.10$  mm<sup>2</sup>/cm<sup>2</sup>) は、DENだけの対照群の数 ( $8.59 \pm 5.13$  N/cm<sup>2</sup>) および面積 ( $0.52 \pm 0.55$  mm<sup>2</sup>/cm<sup>2</sup>) に比し有意の減少を示していた。膀胱の実験系では、前癌病変である乳頭状または結節状過形成、乳頭腫および癌の発生頻度においてBBN→AAPの群とBBNだけの対照群の間に有意差は認められなかった。

〈結論〉AAPは、肝、膀胱に対して発癌プロモーション作用を示さず、むしろ、肝発癌に対してインヒビション作用を有することが強く示唆された。

## 肝前癌病変発生に対するBromobenzeneの効果についての定量的解析

井川悦男、玉野静光、小木曾正、増田あつ子、津田洋幸、白井智之

名大・医・一病

多くの発癌物質は glutathione-S-transferase (GST) により glutathione (GSH) と抱合体を形成して代謝・排泄される。また、肝の前癌病変部では GSTの活性および GSHの量が周囲の肝細胞より高いと言われている。そこで各種肝発癌物質による前癌病変発生に GSH阻害剤の Bromobenzene (BB) の併用が如何なる効果をおよぼすかを検討した。

方法：6週令のF344系雄ラットを8群に分け、イニシエーターとして DEN 200mg/kgを1回腹腔内投与し、プロモーションの段階である DEN 投与2週目から、1, 2群には 0.008% 2-AAF、3, 4群には0.0024% 3'-Me-DAB、5, 6群には0.05% Ethionine含有飼料を、また7, 8群には基礎食を摂取させると共に、1, 3, 5, 7群には DEN投与2週目より、5日毎にBBを15mg/kgで計8回腹腔内投与した。なお実験開始3週後に肝部分切除を行った。実験期間は12週で、実験終了後肝の組織化学的  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidase ( $\gamma$ -GT) 陽性細胞巢の単位面積あたりの数と面積を、画像処理装置を用いて定量的に測定した。

結果：2-AAF, 3'-Me-DABまたは EthionineとBBを併用した群と、それらを単独投与した群の間に、 $\gamma$ -GT陽性細胞巢の数および面積に変化はみられなかった。また、基礎食投与の7群と8群との間にも $\gamma$ -GT陽性細胞巢に変化はみられなかった。

以上より、BBは 2-AAF, 3'-Me-DAB, Ethionine の肝発癌に対するプロモーション作用を増強する効果を有していないことが示された。このことはBBの GSH阻害作用が、肝前癌病変部の肝細胞をより速やかに増殖させる可能性が無いことを示唆する。

## 長期毒性試験における背景病変の解析 ( I )

## 実験動物に観察される病変相互の関連について

°榎本眞 広内康彦 岩田聖 山下恵子 秋元 亨  
小林克己 山本利男 井上博之

(財) 食品農医薬品安全性評価センター(病理部・第1試験部)

2年以上にわたる慢性毒性試験や発癌性試験においては対照例のラット・マウスに多様な形態変化が観察される。その多くは自然発生性病変と考えられているが、これらの試験で被験物質による病変を浮き彫りにし、その毒性や発癌性を評価する場合に妨げとなる。

対照群に観察される組織学的変化には、高率に比較的一様な発生を示すものと、個体差を反映し多様な発生を示ものがある。この点をヒトの中年期以後に観察される多様な病変のパターンと比較考察するため、われわれは52, 78, 104—110週における計画屠殺例の病理所見をもとに各病変の意義について検討を試みた。

まず各個体毎に観察される各病変の相互関係を解析するためそれらを、1) 経時的に増強する病変, 2) 雌雄差のある病変, 3) 老化性病変, 4) ホルモン調節の異常による病変, 5) 潜在感染性病変, 6) いわゆる chronic progressive nephropathy とその随伴病変, 7) 種差・系統差を示したり遺伝的発現の指摘されている病変などに分類をおこなった。

また個体別に観察される各種病変の相関性について動物間で類似あるいは対応を求めた。その結果、たとえばラット ( F344 系 ) 雄では精巣間質細胞腫と下垂体の増生・腫瘍, 甲状腺C細胞の増生・腫瘍, 副腎の褐色細胞腫, 乳腺の増生間に、同雌では卵巣の萎縮と下垂体の増生・腫瘍, 甲状腺C細胞の増生・腫瘍間に相関性が示唆された。またマウス ( B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> ) では悪性リンパ腫と肝細胞腫瘍の発生に競合的な関連が示唆された。

以上の相関病変の発生要因などについては更に多数例での検討を必要としよう。しかし、ヒトの老化病変との類似点・相違点を指摘し、被験物質の適用を 健全 な状態とは異なるこれらの動物に長期にわたり続ける可否を考察したい。

Wistar—Imamichi ラットにおける加齢に伴う精巣の  
自然発生病変について

黄 坤正，○須藤美津子，吉田節子，田内清憲，今道友則\*

(財)動物繁殖研究所 日本獣医畜産大学\*

近年，安全性試験および癌原性試験の進歩に伴い動物を長期間にわたり飼育する機会が多くなった。そのため，実験動物の加齢に伴う自然発生病変の症例報告も数多くみられる。

ラットの精巣における加齢に伴う変化に関する報告は少ない。そこで演者らは本研究所第3研究部で行った2年慢性毒性試験用の31週令，57週令，83週令および109週令時に剖検した対照群ラット雄87匹を用い，その精巣の病理組織学検索を行ったので，精巣の病理所見ならびに病変の発生頻度について報告する。

病理組織学的所見では精巣の精細管石灰沈着，精細胞系変性消失，精子形成低減，精細管萎縮，嚢胞様精細管形成，間質における血管壁石灰沈着，間細胞過形成および間細胞腫などが主な病変であった。その内，精細管石灰沈着は31週令では33%，57週令では35%，83週令では47%，109週令では82%の割合で観察された。精細胞系変性消失は31週令では67%，57週令以上では全例に認められた。精細管内の精子形成低減については31週令では67%，57週令以上では全例に観察され，さらに精細管萎縮も31週令では50%，57週令では85%，83週令以上では全例に認められた。嚢胞様精細管形成は57週令までのラットでは認められず，83週令では13%，109週令では24%に観察された。血管壁石灰沈着は31週令では6%，57週令では70%，83週令では87%，109週令では100%に認められた。間細胞の過形成については57週令までのラットでは認められず，83週令では13%，109週令では3%に観察された。間細胞腫についても83週令から7%の割合で初めて観察され，109週令では32%に認められた。



Diisopropylnaphthalene (DIPN) のマウスにおける  
毒性

○金子 豊蔵\* 小林 和雄\* 戸部 満寿夫\* 山下 敬三\*\*  
高村 二三知\*\*\*  
国立衛生試験所\* 厚生省\*\* 畜産生物科学安全性研究所\*\*\*

1972年に製造ならびに使用が規制されたPCBの代替品として、ポリアルキルナフタレンやアルキルジフエニルエタンが現在広く使用されているがこれらのうちノンカーボン紙用の溶剤や熱媒体として使用されているDiisopropylnaphthaleneの毒性について検討した。

(実験方法) 動物は静岡実験動物農協産のddYマウス、5週令の雌雄を用いた。検体は呉羽化学製のDiisopropylnaphthalene (DIPN、technical grade 純度96%)で急性毒性試験では、1群10匹の雌雄マウスに4.3~9.3 g/kgの8段階の量を原体のまま胃ゾンデにて強制経口投与し、LD<sub>50</sub>値を求めた。慢性毒性試験では、船橋農場製飼料(MB-1)に0、0.04、0.2、1.0 w/w%になるようにDIPNを添加し、1群50匹の雌雄それぞれのマウスに自由に摂取させた。投与開始より6、12、18か月目に各群5~6匹について、血液学的検査、血液生化学的検査および病理学的検査を行った。

(結果) DIPNのマウスにおける経口LD<sub>50</sub>値は雄、6.5(5.3~7.9) g/kg、雌7.0(6.1~8.0) g/kgであった。慢性毒性試験で雄の1%群、雌の0.2および1%群で体重の増加抑制がみられ、雄の1%群では初期より高い死亡率を示した。雄の1%群の途中死亡34例中8例が腹部膨大を示したのち腹壁穿孔を起こし、腸内容物を排出し死亡した。6~20か月目および途中死亡マウスの病理組織学的検査で特徴的な変化は雌雄の1%群の大腸に認められ、腸壁の壊死、細胞浸潤あるいは穿孔性潰瘍を示唆する結合織の増殖や粘膜上皮細胞の剥離脱落や増殖があり、粘膜固有層や増殖した結合織内に腺様構造が認められた。また腫瘍性変化としては雄の1%群および雌の0.04%と1%群で肝腫瘍の発生がやや多く見られたが有効匹数が少ないので明確な結論は得られなかった。血液学的検査および血液生化学的検査では雌雄の1%群のAlkaline phosphataseの増加を除いて明らかな変化は認められなかった。

モルフォリン・オレイン酸塩のマウスを用いた亜慢性毒性試験

柴田雅朗、萩原昭裕、柴田道子、倉田 靖、白井智之、伊東信行

名古屋市大・医・一病

柑橋類の防ばい剤として用いられているモルフォリン・オレイン酸塩のマウスに対する亜慢性効果を検討したので、その大要を報告する。

実験は6週令のB6C3F<sub>1</sub>マウス（日本チャールス・リバー）を用い、雌雄各々10匹を1群とし、モルフォリン・オレイン酸塩を飲料水中に0, 0.15, 0.3, 0.6, 1.25および2.5%の濃度に添加して、13週間自由経口摂取させた後、屠殺剖検した。なお、飼料としてオリエンタルMを自由に摂取させた。全動物の全身諸臓器を病理学的に検索するとともに、血液学および血液生化学的検査も実施した。

体重推移では、2.5%群雌雄において体重増加の抑制傾向を認めた。摂水量では、雌雄ともに用量相関をもって減少し、1.25%群以上で30~40%の減少をみた。尿検査では雌の1.25%群以上、雄の0.6%群以上で尿比重値の有意な増加を認めた。臓器重量では、2.5%群雌で腎実重量の有意な増加を、腎比重量では1.25および2.5%群雌雄で有意な増加を認めた。血液学的検査では、雌の0.6%群以上において、赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の有意な増加を認めた。血液生化学検査では、雌の0.6%群以上、雄の1.25%群以上において、BUN値の有意な上昇を認めた。

病理組織学的検索では、モルフォリン・オレイン酸塩の投与に起因すると考えられる特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果、モルフォリン・オレイン酸塩のB6C3F<sub>1</sub>マウスを用いた発癌性試験の投与量を雌雄とも0, 0.25および1.0%とし、現在試験中である。

A—30

注射剤の局所刺激性に関する基礎的検討

—酢酸注射後の筋肉の病理学的観察—

○ 中島憲二 山田明甫

第一製薬(株) 中央研究所

(目的) 筋注射剤の局所刺激性検討にあたり、陽性対照として使用される各種濃度の酢酸注射により惹起される筋肉病変の経時的変化をウサギを用いて検討した。

(方法) 日本白色種の成熟ウサギ(体重約3Kg)およびNew Zealand White種の幼若ウサギ(体重約1Kg)を使用した。

成熟ウサギ: 外側広筋に0.094, 0.75, および6%酢酸1ml/肢を1回注射後2, 7, 14 および28日目に屠殺し、病理学的に観察した。幼若ウサギ: 大腿直筋に6%酢酸0.5ml/肢を1回または5回(1日1回)注射後7, 28 および56日目に屠殺し観察した。

(成績) 成熟ウサギ: 各種濃度の酢酸注射により惹起される初期病巣の範囲は、酢酸濃度の上昇にともない大となったが、組織学的には、いずれも筋線維の変性・壊死、出血を主体とするものであり、質的に差異はみられなかった。これら病巣は経過とともに肉芽組織およびそれに継続する線維性結合組織による置換、筋線維の再生等により縮小した。縮小の程度は初期病巣の大きさにより若干の差異がみられ、0.094%酢酸注射例では14日目にはすでに病巣は観察されなかった。幼若ウサギ: 1回注射例、5回注射例ともに成熟ウサギと同様の形態学的経過を辿って病巣は縮小した。56日目の観察では5回注射例で線維性結合組織が僅かに残存しているのに対し、1回注射例ではほぼ正常構造に復することが明らかにされた。

以上、成熟および幼若ウサギにおいて惹起される筋肉障害の回復には肉芽組織による置換とともに筋線維の再生が密接に関与しているものと思われる。

## GLPに適合した毒性試験の自動化とその制御 №1報 長期毒性試験

堀井郁夫、塩崎裕通、相川万律子、宇高奎二

日本ロシユ研究所・毒理学病理学部

GLPに適合した医薬品の安全性試験の実施に際し、試験の計画から試験中の諸検査作業の実施、最終レポート作成までの全過程を運営制御するラボオートメーションのトータルシステムを開発した。本報では、そのうち長期毒性試験のシステム化について報告する。

〔システムの概要〕ホストコンピュータとしてPDP11/70とPDP11/34を設置、2-CPUシステムで対話式多重処理と統計処理とを行ない、試験者への指示と対応データの入力には専用端末を介して行なわれる。本システムの特徴とする機能は①Protocolに基いた試験実施の管理②対話式試験実施とデータの正確な記録および厳正な修正③入力データのレビューと試験のモニタリング④試験途中での報告と最終報告書の作成⑤障害対策およびデータの保管である。

〔試験実施とその運営〕試験に先立ちProtocolが入力され試験の全過程のスケジュールが決定され、毎日の作業内容がシステムから試験者に指示される。検査データの入力、無作為な群分けの後、投与期間中はシステムの指示のもとで投薬、体重・摂餌量測定、症状観察、死亡動物の情報等が直接専用端末から入力される。また諸検査(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼検査等)、解剖所見、病理学的検査所見等も分析機巻もしくはkey inにより専用端末を介して各結果が入力される。更に試験期間中はワークログとモニタリングのレポートが毎日システムより出力され完全に管理されている。

〔GLPへの適合性〕Protocolに基づくスケジュール管理、SOPによる試験の実施管理、試験過程の正確な記録、正確なレポート作成等の点でGLPの命題であるデータの真と完全性が保証されている。

GLPに適合した毒性試験の自動化とその制御  
 オ2報 生殖試験 (Segment I, II, III)

塩崎裕通、堀井郁夫、相川万律子、宇高奎二

日本ロシユ研究所・毒性学病理学部

生殖試験におけるラボオートメーションのシステム化は、動物の妊娠・分娩等という不確定要素の多様性から各観察および検査のステージが複雑であるが故に今まで実現したものはなかった。しかし、前報で報告したようにラボオートメーションのトータルシステムの一環として、我々は生殖試験 (Segment I, II, III) のシステム化に成功したので報告する。

〔システムの概要〕ホストコンピュータとしてPDP11/70とPDP11/34を設置、長期毒性試験と同様2-CPUシステムをとっている。本システムの特徴とする機能は前報長期毒性試験で示したものと全く同理論の上になつたものである。しかし生殖試験では各検査の各ステージが個々の動物により異なるという点で長期毒性試験と大きな相異がある。本システムでは、その各ステージの相異を作業別にソートする事により試験者が長期毒性試験と同じ考え方で試験の推挙ができるようになった。また、生殖能試験の複雑な雌雄交配手順もシステムから明確に指示できるようになっているのも一つの特徴である。

〔試験実施とその運営〕試験に先立つProtocolの入力と個々動物の交配および分娩情報に基づきスケジュールが決定され、毎日の作業内容がシステムから指示される。その指示に基づき妊娠期間のデータ、薬物投与、帝王切開試験、内臓および骨格検査、分娩保育期のデータ、学習試験、生殖能試験等の全データが専用端末を介して入力され、最終報告書が出力される。また、モニターシステムで試験管理もなされる。

〔GLPへの適合性〕前報長期毒性試験と全く同様の論理をもって、GLPでいわれるデータの量と完全性は十分に保証されている。

## GLPに適合し、毒性試験の自動化とその制御 による急性毒性試験

相川万律子、堀井郁夫、塩崎裕通、宇高奎二

日本ロシユ研究所・毒性学病理学部

前1,2報で長期および生殖毒性試験のオンラインリアルタイム処理によるラボオートメーションについて報告した。急性毒性試験では前者の場合と異なり数回の繰り返し試験から最終的な結果を出すような試験である事、最終的に使用しないデータが多く発生する事等の点からオフラインによるシステム化を行ない、この報告する。

〔システムの概要〕ホストコンピュータとしてPDP11/70とPDP11/34を設置、2-CPUシステムで作成データシートに基づくデータ処理と統計処理を行ない、試験者への指示はシステムへの試験責任者の指示入力によりシステムから出力されるデータシートを介して行ない、そのデータシートから選択される最終データは専用端末よりkey in入力される。

〔試験の実施とその運営〕Protocol入力後試験責任者により予定日程と各試験の各投与経路毎の投与量、動物数が入力されると日付入りのデータシート(体重、摂餌、症状、解剖所見等)がシステムから出力される。このシートを用いて試験者はプリントされた日付、投与量、動物番号等の指定のもとに毎日の試験をし、結果を記録する。必要安全試験が推行された後、試験責任者は最終的に使用するデータを決定し、経路毎の投与量と致死率を専用端末から入力する。その入力を起点とし、体重、症状、解剖所見等のデータも入力され、最終報告書が出力される。また、入力全ワークログはシステムより出力され管理される。

〔GLPへの適合性〕Protocolと試験責任者による指示入力に基づくデータシートでのスケジュール管理、SOPによる試験実施管理、試験過程の正確な記録、不使用データの確保と管理、正確なレポート作成等の点で、GLPの命題であるデータの度と完全性が保証されている。

## アルコール・蔗糖の胎児性肝および腎毒性

田村 豊幸 藤井 彰 ○小林 寿美

日本大学松戸歯学部薬理学教室

胎児性アルコール症候群は、慢性アルコール中毒の母体より生まれた新生児に見られ、身体および脳の発育障害、発達遅滞を伴うものとされている。本症候群において内臓器官、特に肝、腎における障害は未解決のものが多い。演者らは、ラットを用い、母獣に妊娠0日よりアルコールならびに蔗糖を投与し、新生仔の肝、腎機能について生化学的指標ならびに病理組織学的に検討した。すなわち、妊娠確定した母獣を4群に分け、第1群～第4群にそれぞれ10%エタノール、10%エタノール+10%蔗糖、10%蔗糖、精製水(対照)を自由飲水させ、飼料は市販飼育用飼料を自由摂取させた。生後1～4週にそれぞれ新生仔頸静脈より採血し血清を得、生化学的検索に供した。また腎臓を摘出し、10%中性ホルマリンにて固定後、常法により病理組織学的所見を得た。

結果：①1群で有意に妊娠期間の延長、胎仔数の減少が認められた。②1群でBUNが高い傾向が認められ1、2群に異常値と考えられる値が約15%見られた。③血清カルシウム値には変化が見られなかったが、血清リン値で1群に有意に高い値が認められた。④1群にGPTの増加が有意に認められたが、GOTについては変化が見られなかった。⑤血糖値は、1群で低下傾向が認められた。⑥総ビリルビンでは変化が認められなかった。以上の結果より、母獣にアルコールを飲水させることにより、新生仔の肝、腎に何らかの障害が起ることが予測される。

Whole Embryo Culture 法を用いたアスピリンの  
胎仔毒性について

○横山 篤, 上野 光一, 五十嵐 隆, 佐藤 哲男,

北川 晴雄, 高久保 文恵\*, 江藤 一洋\*

千葉大・薬効安全性, \*東京医科歯科大・歯・顎研・  
発生

(目的) 本研究は、現在まで解熱鎮痛・抗炎症薬であるアスピリン(Asp)の胎仔毒性反応について、In vivoで検討を重ねてきた。今回、胎仔レベルでの薬物とその中間代謝物の作用の違いをIn vitroで解析する目的で、Whole Embryo Culture (W.E.C.) を用いて実験を行った。W.E.C. は、薬物とその中間代謝物を別々に培養下の胎仔に与え、その影響を観察するのに有効な手段である。今回はAspとその中間代謝物であるサリチル酸(SA)を中心として胎仔毒性の作用機作を解析した。(方法) Wistar系妊娠ラットから、11・1/2日目(plug day 0)の胎仔を取り出し、回転培養装置を用いて72時間培養した。(結果) 1. Asp 300 $\mu$ g/mlを培養液中に投与した群において、24時間後胎盤分画よりSAの形で3 $\mu$ g/胎盤が検出された。 2. この培養系において、AspがSAに50%変換するのに要する時間は6時間であった。 3. W.E.C. 下で4時間、AspおよびSAを各々、胎仔に曝露した結果、Asp投与群では水腫を伴う顔面形成不全と曲尾が、SA投与群では口嚢裂と曲尾が認められた。 4. 各薬物投与期間(4hr)において胎仔心拍数は対照群に比較して有意に低下した。 5. 各薬物の卵黄嚢への障害はAspにおいて重篤であった。(考察) Aspによる胎仔毒性の中で、胎仔死亡に関しては卵黄嚢の障害による可能性が強く、また催奇形性については、AspとSAにおいて差異が認められた。



### B-3

#### エチルフエニルジチオカルバミン酸亜鉛のラット胎仔毒性について

中浦 慎介・田中 悟・川島 邦夫・高仲 正・大森 義仁

国立衛試・安全生物研・薬理

家庭用品に用いられている化学物質の安全性に関する研究の一環として、ゴム類の加硫促進剤であるエチルフエニルジチオカルバミン酸亜鉛(EPDC)をウイスター系妊娠ラットに投与し、母体、胎仔および出産仔におよぼす影響を検索した。

EPDC 31.25、62.5、125および250 mg/Kgを妊娠7日から15日まで連日経口投与した場合、胎仔死亡率が62.5 mg/Kgから用量に依存した有意な増加を示し、250 mg/Kgは100%であった。生存胎仔についても、62.5 mg/Kgから用量に依存した体重の減少および骨化の遅延が認められた。しかし、EPDCによると考えられる奇形発現はみられなかった。出産仔の生後発育では125 mg/Kg用量で分娩率および4日令時生存率の低下が認められた。10週令時における解剖所見では各EPDC群とも特に著変は観察されなかった。なお、母ラットでは62.5 mg/Kg以上の群で貧血所見、体重増加の抑制が、31.25 mg/Kg以上の群で脾重量の増加が認められた。しかし、死亡例は認められなかった。

さらに、EPDC 125、250、500および1000 mg/Kgを妊娠7日から9日まで3日間経口投与して、血液学的検査を行ったところ、母ラットの赤血球数およびヘモグロビン量の減少、ヘマトクリット値の低下が用量に依存して認められた。赤血球面積分布曲線はEPDCの用量増加にしたがって左方移動、すなわち小赤血球数の増加を示した。

以上の成績から、EPDCは、催奇形作用は示さなかったが、胎仔致死作用を有することが明らかにされた。胎仔死亡の一因としては母ラットの赤血球系に対する影響が考えられる。

## B-4

### ループ利尿剤SK-110 (azosemide)のマウス、ラット及びウサギにおける催奇形性

村上和生、早坂郁夫、内山 薫、加藤善治、玉置文一、柴田款司

三和化学研究所・研究開発部・安全性研究所

ループ利尿剤 furosemide 及び indacrinone によってラット胎仔に波状肋骨及び肩甲骨の彎曲などが誘発されることが報告されている (Robertson et al., 1981)。本試験においては、新規ループ利尿剤SK-110 (azosemide) が同様の作用を有するか否かをラット、マウス及びウサギを用いて調べた。

ラットの妊娠 7-17 日、マウスの妊娠 6-15 日及びウサギの妊娠 6-18 日に SK-110 の 30-90 mg/kg/day、200-1250 mg/kg/day 及び 0.23-6 mg/kg/day をそれぞれ連続経口投与した。ラット、マウス及びウサギ母獣をそれぞれ妊娠 20、18 及び 28 日に解剖し、胎仔の外形、内臓及び骨格観察を行った。なお、ラット母獣の一部を分娩させ、産仔の生後観察も行った。

その結果、ラットにおいて胚致死作用、外形及び内臓異常は観察されなかったが、波状肋骨、肩甲骨及び長管骨の彎曲が 90 mg/kg/day 群で 27.8% 観察された。しかし、これらの骨格異常は 10 週齢産仔には認められず、生後の発育過程で消失すると考えられる。マウス胎仔においても、ラットと同様の型の骨格異常が 500 及び 1250 mg/kg/day 群でそれぞれ 23.6 及び 78.0% 観察された。一方、ウサギにおいては一部の母獣に死亡のみられる 6 mg/kg/day を投与しても、胚致死作用及び催奇形作用は認められなかった。

本実験において、azosemide は furosemide 及び indacrinone と同様にラット胎仔のみならずマウス胎仔にも波状肋骨、肩甲骨及び長管骨の彎曲を誘発することが示され、この骨格異常はループ利尿剤に共通したものであることが判明した。

## B—5

### Benzbromarone の催奇形作用と 肝薬物代謝酵素誘導作用との関連性

島村和位，長谷川徳雄，寺林幹夫，青山卓夫，鈴木勝士\*

鳥居薬品（株）研究所， 日本獣医畜産大学・生理\*

肝薬物代謝酵素の誘導は，生殖試験を含む長期連続投与試験における用量－作用関係に影響を及ぼすものといわれている。

Benzbromarone（Bb）のラットにおける催奇形性において，15日間の長期連続投与（妊娠0日～14日）を行うと，器官形成期6日間連続投与（妊娠9日～14日）に比し胚致死および外形異常仔数の有意な低下が観察され，また，亜急性毒性試験では，肝肥大およびペントバルビタール睡眠時間の短縮が認められていることから，Bbの奇形発現への肝薬物代謝酵素誘導の影響が推測された。

そこで，我々は，Bbの催奇形作用についての一連の検討の一環として，Bbの催奇形作用と肝薬物代謝酵素活性との関連性の確認のため実験を行った。すなわち，妊娠11日，40 mg/kg 4回投与によるBbの胚致死作用および催奇形作用は，Bbおよびフェノバルビタール前処置により著明な減少が，また，SKF-525Aの適用により増加が認められ，肝薬物代謝酵素活性の影響が観察された。

Methylazoxymethanol 投与による小頭症ラットの脳重と  
脳内物質の変化田丸 政男, 平田ゆかり, 永吉 道子, 松谷天星丸, 塚田 裕三<sup>\*</sup>保健衛生大・医・総医研・発達生理,<sup>\*</sup>慶大・医・生理

妊娠 15 日目の母ラットへのメチールアゾキシメタノール (MAM: 20mg/kg, i. p.) の一回投与によって, その仔動物に小頭症が出現するが, その大脳半球重量の著しい減少に伴って, 脳内モノアミン濃度が増加することを, 私共は既に本学会で報告した。本実験では, MAM の投与量及び投与時期の違いによる, 脳重の減少と脳内物質変化との関係を検索した。妊娠 15 日目の MAM 10, 15, 20, 25 mg/kg の一回投与群では, 生後 60 日において, 大脳半球重量及び大脳半球当りの DNA 量は, それぞれ対照の約 82, 66, 54, 43% で, MAM の投与量に比例して何れも有意の低下が見られた。大脳半球におけるモノアミン濃度は, MAM 10, 15, 20, 25 mg/kg 投与群で, nor-epinephrine (NE) 濃度は, それぞれ対照の約 1.4, 1.6, 2.1, 2.5 倍を, 5-hydroxytryptamine (5-HT) 濃度は約 1.2, 1.5, 1.6, 2.2 倍を示し, MAM の投与量にはほぼ比例した増加がみられた。dopamine (DA) 濃度は, 10mg/kg 以上の投与群で有意な増加が見られたが, 投与量に比例していなかった。大脳半球における NE 及び 5-HT 濃度と, 脳重又は DNA 量との間には負の相関関係が示された。一方, 妊娠 8, 9, 10 日又は 11, 12, 13 日の連続 3 日間の MAM 10 又は 15 mg/kg/day 投与では, 生後 30 日における大脳半球重量は, 11-13 日の 15 mg/kg/day 投与群においてのみ, 対照の約 75% に低下した。モノアミン濃度は, 8-10 日及び 11-13 日投与群の大脳半球において, 大きな増加を示さなかった。以上のことから, 大脳半球重量又は大脳半球当りの DNA 量の減少と, NE 又は 5-HT 濃度の増加との関係は, MAM の胎生 15 日目投与による小頭症において, 負の相関が見られることが示された。

## B-7

リン酸トリエステル系防炎加工剤の妊娠期投与によるラット胎仔及び出産仔の発育に及ぼす影響

川島邦夫・田中 悟・中浦 慎介・長尾重之・遠藤任彦  
小野田 欽一・高仲 正・大森義仁

国立衛試・安全生物研・薬理

化学物質の安全性に関する研究の一環として、リン酸トリエステル系の防炎加工剤、Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate : TDBPP : 25~200mg/kg, Tris(1,3-dichloroisopropyl) phosphate : TDCPP : 25~400mg/kg, Tris(2-chloroethyl) phosphate : TCEP : 50~200mg/kgを妊娠ラットに妊娠7~15日まで毎日強制経口投与し妊娠母体、妊娠末期胎仔への影響を調べるとともに一部の妊娠ラットについて育成実験を行ない、6週令時に自発運動、協調運動、学習能、聴覚、痛覚を調べた。

TDBPP : 100mg 以下の群では母体、胎仔に悪影響は認められなかった。200mg 群では中毒症状、母体重及び摂餌量の低下、腎重量の増加、母体の死亡が認められた。なお胎仔の外表、内部器官に異常は認められなかったが、骨格変異を示す胎仔が増加した。TDCPP : 100mg 以下の群では母体、胎仔に悪影響は認められなかった。200mg 群では母体重及び摂餌量の低下、腎重量の増加が観察されたが、胎仔に悪影響は認められなかった。400mg 群では上記以外に中毒症状、母体の死亡が認められた。胎仔の外表、内部器官、骨格には異常は認められなかった。TCEP : 100mg 以下の群では母体、胎仔に悪影響は認められなかった。200mg 群では中毒症状、摂餌量の低下、母体の死亡が認められた。胎仔の外表、内部器官、骨格には異常は認められなかった。一方、TDBPP の 25~100mg/kg, TDCPP の 25~200mg/kg, TCEP の 50~200mg/kg 群について行なった育成試験では、TDBPP の 50 及び 100mg 群で4日令時生存率が有意に低下した。TDCPP は特に影響を示さなかったが、TCEP の 200mg 群では rearing 回数の減少、T型水迷路の遊泳時間に延長が認められた。

以上、防炎加工剤 3 種とも、特に催奇形物質であるとの結論は得られなかったが、高用量では妊娠母体に対して中毒効果を示し、その中毒効果を反映したと考えられる若干の影響が胎仔、新生仔に認められた。本実験条件下における母体、胎仔及び新生仔に対する無影響量は TDBPP では 25mg/kg, TDCPP 及び TCEP は 100mg/kg と考えられる。

## B-8

### 2-Mercaptoimidazoline (2-M I Z) の毒性

#### 第3報 乳汁移行と仔への影響

○池田 康和 鎌田 栄一 鈴木 幸子 安原 加寿雄 小川 幸男  
金子 豊蔵 戸部 満寿夫

国立衛生試験所 安全性生物試験研究センター  
毒性部

ゴム加硫促進剤として使用されている2-Mercaptoimidazoline (2-M I Z) を哺育母獣に投与した時の乳汁移行と仔への影響について検討した。

方法：ddY系マウスを使用し、2-M I Zの0.00, 0.87, 1.74, 2.61および3.48 g/kgを分娩0日より21日まで毎日母獣に経口投与し、その仔について臓器重量測定および血清生化学検査を生後1~8週目に、血液検査を生後3および8週目に各々行なった。行動への影響についてはオープンフィールド、水平棒、ロータロッドを使用して生後2~6週目まで調べ、さらに7週目に自動的回避反応について調べた。2-M I Zの乳汁移行量およびその代謝産物については<sup>14</sup>C-2-M I Zを使用して調べた。

結果：肝重量は0.87 g/kg群以上で1週目のみに増加が認められた他はどの測定臓器でも減少し、3週目に最も強くみられた。たん白、アルブミン量および総コレステロール量は2、3週目に増加し、チロキシン量は1週目より減少した。RBC、Hb、Htは0.87 g/kg群以上で減少した。処置群の哺育仔に行動の変化がみられ、離乳後は各処置群に差は認められなかった。また哺育仔にチロキシン量の低下がみられたことより、2-M I Z 2.61 g/kg群の哺育仔にチロキシン100μg/kgを皮下投与したところ行動への影響はみられなくなった。<sup>14</sup>C-2-M I Zの乳汁を介しての哺育仔への移行は投与6時間目にピークに達し、移行した<sup>14</sup>C-2-M I Zは未変化体として存在していた。哺育仔にみられたこれらの変化は、急性および亜急性試験でみられた変化と質的に一致していた。

## マウスおよびラットにおけるクロロキン網膜症

○梶村哲世 山田明甫

第一製薬（株） 中央研究所

(目的) クロロキン網膜症の発症機序に関して、網膜色素上皮障害と、主として網膜神経節細胞に形成される細胞質内膜性小体(MCB)の意義については議論の多いところである。今回我々は、有色マウス、有色ラットおよびアルビノラットを用いてクロロキンの網膜障害性を比較検討したので報告する。

(方法) 6週令のBDF1系マウス、Long-Evans系およびSD系ラットを使用した。クロロキンは100mg/kg/dayを1週間5日、5、9、および13週間経口投与した。なおマウスには26週間投与群を、SD系ラットには13週間投与後13週間休薬群をそれぞれもろけた。

(結果) マウスの網膜では、少数の神経節細胞に MCBが形成された以外に著明な変化はみられなかったが、ラットでは有色、アルビノともに神経節細胞層から外顆粒層にかけて多数のMCB形成を認めるとともに、網膜周辺部と網膜中心部に外顆粒層、杆錐体層の萎縮を認めた。13週間投与により、有色ラットの外顆粒層、杆錐体層はほとんど消失した。一方、アルビノラットのこれらの層は13週間の投与では軽度な萎縮にとどまったが、13週間の休薬後には病変が更に進行し、ほとんど消失するに至った。アルビノラットの網膜色素上皮はいずれの時期でも著変を示さなかったが、有色ラットの網膜色素上皮は早期から、網膜中心部で強い障害性を示した。MCBの超微形態は、有色およびアルビノラット間に差異はみられなかったが、マウスとラットではタイプが異なっていた。またMCBは休薬により著減することが明らかとなった。以上、マウス、ラットにおける視細胞、網膜色素上皮障害およびMCB形成について若干の考察を加える。

## ウサギの視覚誘導電位 ( V E P ) の測定経験

○天尾弘実, 高橋和明, 黄 坤 正<sup>※</sup>, 今道友則

日本獣医畜産大学, (財)動物繁殖研究所<sup>※</sup>

近年, 有機水銀・エタンブトールなどの化学物質によるヒトの視覚障害が発生し, 安全性試験においても眼検査が重要視されつつある。演者らは各種実験用動物の眼検査法の体系化を目的に, これまで検討を重ねてきた。今回はウサギの視覚誘導電位 (以下 V E P) について非観血的方法を用い, 誘導部位の検討およびベントバルビタールナトリウム (以下 P.) 麻酔下での検討を行ったので報告する。

方法: V E P の測定装置には日本光電工業 (株) の多用途誘発反応記録装置 MES-3102, 誘発反応加算装置 DAT-3102, を使用した。測定は動物を円筒型保定器で保定したのち, 誘導電極を頭皮上の誘導部位, 不関電極を後耳介基部, アース電極を前額部に装着して行われた。誘導部位の検討では, 80~90 日令の雌 3 匹を使用し, 図に示すような正中線上の 5 点について無麻酔で測定した。P. 麻酔下 (25mg/kg, 静注) での測定では誘導電極を部位 2 に固定し, 投与から 5 分間隔で 60 分まで V E P を測定した。結果: 部位 1. 2. 3. 4. では波形および各波の潜時には大きな差はなく, 51~64 ms の陰性波と 75~83 ms の陽性波が特徴的であったが, 部位 5 では明確な波形は表われなかった。振幅では 75~83 ms の陽性波は部位 1. 2 が高かった。



P. 麻酔下では波形は無麻酔下とは異なり, 27~33 ms の陰性波, 61~85 ms の陽性波が特徴的な, より単純な波形が測定され, 投与後およそ 30~40 分まで比較的安定した波形が測定できた。本結果を基に視覚障害剤の V E P に対する影響を検討中である。



## B-11

脳組織 cholinergic system に及ぼす 亜ヒ酸ナトリウム，  
ヨード酢酸および N-ethylmaleimide の影響

○ 小林 晴 男，石原 守，湯山 章

岩手大学農学部家畜薬理学教室

3価の無機ヒ素化合物，亜ヒ酸ナトリウム ( $\text{NaAsO}_2$ ) の脳組織 cholinergic system に対する影響を *in vitro* で検討した。ヒ素と同様に SH 阻害剤であり，ATP 合成阻害作用を有する N-ethylmaleimide (NEM) およびヨード酢酸 (IA) についても比較検討した。

方法：成熟マウス (♀) の大脳皮質を用い，切片による acetylcholine (ACh) の合成および遊離，粗シナプトソーム分画による高親和性コリン取り込み (HACUT)，ホモジネートの acetylcholinesterase (AChE) 活性，抽出した choline acetyltransferase (ChAT) 標本の ChAT 活性および muscarinic ACh receptor への  $^3\text{H}$ -quinuclidinylbenzilate ( $^3\text{H}$ -QNB) 結合について， $\text{NaAsO}_2$ ，NEM および IA の作用を検討した。

結果： $\text{K}^+$  脱分極性 ACh 遊離および合成に対して， $\text{NaAsO}_2$ ，NEM および IA は  $10^{-4} \sim 2 \times 10^{-4} \text{M}$  において濃度依存性に抑制した。自発性 ACh 遊離および合成に対して， $\text{NaAsO}_2$  および IA は  $2 \times 10^{-4} \text{M}$  以下で抑制した。HACUT に対して， $\text{NaAsO}_2$  および NEM は  $10^{-4} \sim 2 \times 10^{-4} \text{M}$  において濃度依存性に抑制した。ChAT 活性に対して， $\text{NaAsO}_2$  は  $10^{-4} \text{M}$  以上において濃度依存性に促進したが，NEM および IA は阻害した。AChE 活性に対して， $\text{NaAsO}_2$  および NEM は  $10^{-4} \sim 2 \times 10^{-4} \text{M}$  において濃度依存的に阻害した。 $^3\text{H}$ -QNB 結合に対して， $\text{NaAsO}_2$ ，NEM および IA は  $10^{-4} \text{M}$  以下では影響しなかった。まとめ： $\text{NaAsO}_2$  は HACUT を阻害することによって ACh 合成を抑制し，さらに，ACh 遊離を抑制することによって脳組織 cholinergic system に対して抑制的に作用することが考えられる。 $\text{NaAsO}_2$  の cholinergic system に対する作用は ChAT への作用を除き，NEM あるいは IA の作用に類似した。

## キノホルムの神経毒性の解析 — RNA合成におよぼすキノホルムの抑制と神経成長促進因子 (NGF) の作用との関連

堀 眞一郎<sup>1</sup>, 栢沼 勝彦<sup>1</sup>, 大谷 幸子<sup>1</sup>, 椿 忠雄<sup>2</sup>

1) 東京都神経研      2) 都立神経病院

神経成長促進因子 (NGF) は知覚神経細胞及び交感神経細胞に作用し、それらの神経細胞の発生分化及び機能維持の作用をもったペプチドである。一方、キノホルムは大量投与により神経障害SMON (subacute myelo-optico neuropathy) を発症する神経毒である。キノホルムの細胞毒性発症のしくみに関して、その金属キレート能による過酸化脂質の形成が報告されているが、特定の神経系が特に強く障害を受けるしくみについては不明である。私達はNGFが神経細胞に特異的に作用する物質であることをよりどころとしてキノホルムの神経毒性の検索を、NGFに対し強い感受性を保有している幼若ラット上頸神経節の器官培養を用いてこころみた。NGFは上頸神経節のRNA及び蛋白質合成をそれぞれ3倍及び2倍促進したのに対し、キノホルムはNGFによって促進されたRNA合成を特異的に抑制することをみい出した。この抑制の様式はO-phenathroline,  $\alpha, \alpha'$ -dipyridyl等の金属キレーターによるものと異なっており、キノホルムによる神経毒性が単なる金属キレート能によっているのではないことを示唆した。更に、合成されたRNAのdegradationを神経毒である有機水銀は促進したのに対し、キノホルムは無効果であり、キノホルムの抑制作用はRNAの合成過程に存在することを示唆した。NGFはRNAのdegradationを抑制する傾向があった。神経節にキノホルム (10 $\mu$ M) を12時間以上作用させた後にはNGFによるRNA及び蛋白質合成の促進作用はもはや観察されなかった。以上の結果から、キノホルムは神経節におけるRNAの合成過程において、NGFとなんらかの関連をもっていると考えられる。キノホルム及びNGFの作用点の特異性について更に検索中である。

## Diazepamのbarbital退薬症候抑制効果に及ぼすmethaqualoneの影響

○若狭芳男，柳田知司

(財)実中研・前臨床医学研究所

(目的)Methaqualone(MQ)は非barbital(BT)酸系の催眠薬であるがヒトでは全身性けいれんやせん妄状態などBT酸系薬物に類似の退薬症候が発現するという報告がある。しかしこの中にはMQ以外の薬物の使用歴を有する症例があり，また我々はサルの実験でMQには退薬症候は全く観察されずBT交差身体依存性も認められないことを報告した。MQの身体依存性をさらに検討するため今回はdiazepam(DZ)のBT交差身体依存性に及ぼすMQの影響を検討した。(方法)(1)正常アカゲザルにMQ 64 mg/kg とDZ 1 または4 mg/kgを同時に胃内投与して一般行動観察による中枢抑制効果の観察を行い，MQ 32，64および128 mg/kg，DZ 1，4，および8 mg/kg各単独投与群と比較した。(2)BT身体依存サルを約26時間休薬しサルが退薬症候を現わしている時にMQ 64 mg/kgとDZ 1 または4 mg/kgを同時に胃内投与して退薬症候抑制効果を観察し，MQ 64 mg/kg，DZ 1，4，および8 mg/kg各単独投与群と比較した。(結果)(1)MQ単独では128 mg/kg，DZ単独では4 mg/kg以上で明らかな中枢抑制効果が認められた。同時投与群の中枢抑制効果は各単独群より強かった。(2)MQ単独ではBT退薬症候を全く抑制しなかった。DZ単独では退薬症候抑制効果が用量依存的に増強し8 mg/kgでほぼ完全な抑制がみられた。同時投与群の退薬症候抑制効果はDZ単独の場合とほぼ同程度であった。(考察)中枢抑制効果に協力がみられる用量の組み合わせを用いてもMQはDZのBT退薬症候抑制効果を増強しなかった。従ってアカゲザルではMQにはBT交差身体依存が認められないという報告を支持する結果を得た。

## 群大式ラット用Ambulo・ドリンゴメーターの毒性試験への応用

富樫広子<sup>1)</sup>, 南 勝<sup>1)</sup>, 遠藤 泰<sup>2)</sup>, 斉藤 秀哉<sup>1)</sup>

1) 北大・医・第1薬理 2) 東日本学園大・薬・薬理

群馬大学医学部行医研の田所教授の考案になる Ambulo-Drinkometer を用い, ①ラットの自発運動 (Amb) と飲水行動 (Drin) を同時に長期間記録し, ②両行動におよぼす時間生物学的分析法を検討し, ③この両行動におよぼす薬物の影響, さらに④脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) の脳卒中発症時の行動異常などに考察を加えることによって, この装置の毒性試験への応用を追求する。〔方法〕 SHRSP, SHR, ならびに Wistar 京都ラット (WKY) を12時間ごとの明暗環境下におき, 一定の室温, 食餌で飼育した。行動観測は Ambulo-Drinkometer (小原医科製, 東京) を用いた。時間生物学的には, フーリエ変換, 時系列分析ならびにパワースペクトラム分析によって (タウ) を求めた。薬物は clonidine (clo), guanfacine (gua) ならびに  $\alpha$ -methyl-DOPA (Ald) を用いた。〔結果〕 ①15~30週令の WKY, SHR, SHRSP は Amb も Drin も暗期に多く明期に少いという夜行性動物の特徴を示し, お互いに同調していた。②加齢とともに, WKY, SHRSP の Amb は徐々に減少, Drin は増加の傾向を示した。明期での両行動の占める割合は加齢とともに増大した。WKY と SHRSP との両行動の量的差異は加齢とともに増大した。③ SHRSP の脳卒中発症時に, およそ24時間のサーカディアンリズムのほか長い周期のタウがみられた。④ clo, gua ならびに Ald については行動量の減少がみられた。〔結論〕 Amb と Drin の同時測定を行い, ラットの行動の量的変動, 明暗への同調性, 両行動間の同調性ならびに周期 (タウ) への影響などを総合的に検討することは, 行動におよぼす薬物の影響をみるためには重要であると思われる。

新生仔期アンドロゲン処置雌ラットにみられる  
周期性の消失

田内 清憲 五十嵐 章之 今道 友則※

動物繁殖研究所 日本獣医畜産大学※

医薬品等の後世代に対する影響を検出することは、安全性試験における重要な課題であり、最近では形態的異常の検査法だけでなく中枢神経系の異常を検出するための機能的検査法の開発が望まれている。

性行動およびGTH分泌様式にみられる性差は新生仔期における中枢神経系がAndrogenの影響下で雌雄で異なる分化を遂げる結果発現するものと考えられている。今回演者らは、中枢神経系の性分化異常を調べるために明瞭な性差が認められる自発運動量を指標に検討したので報告する。

材料および方法：動物にはWistar-Imamichi ratを用い、3日齢の雌仔にTestosterone Propionate 1.25mg/ratを1回皮下注射した。生後21日に離乳させた処置ラットをシナノ製作所製の回転ケージに13週齢まで飼育してその間の自発運動量を無処置雌雄ラットと比較した。

実験成績：無処置雌の自発運動量は、5週齢以降急増し、性周期に伴う4日周期のリズムを反復した。これに対し、Androgen処置雌の運動量は無処置雌と同様に日齢経過に伴った増加を示すものの性周期リズムは完全に消失し、雄に類似した運動パターンを示した。

以上の如く、新生仔期の雌に対するAndrogen処置は中枢神経系の分化を雄型に変更させた結果、雌特有の自発運動パターンを消失させたものと解釈できる。したがって自発運動量の測定は中枢神経系における機能的性分化異常を検出するための有効な手段になり得るものと考えられた。

## 発癌プロモーターTPAの作用機序の毒性生化学的研究

○加藤隆一, 中館映夫, 山本 慧

慶応義塾大学 医学部 薬理学教室

12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate(TPA)は強力な発癌プロモーターであり, オルニチン脱炭酸酵素(ODC)の誘導やDNA合成の促進作用などを示しプロモーション機構との関連が示唆されているが, いまだ不明な点が多い。我々はTPAの作用に対するアラキドン酸カスケードの関与について調べてきたが, 今回はTPAによるODC誘導, DNA合成の促進, 炎症性浮腫の生成, 発癌プロモーション作用に対し, リポキシゲナーゼを阻害する物質などを中心に若干の阻害物質について, その効果を検討した。

CD-1マウス(雌, 7週齢)の背部の皮膚に, TPAや阻害剤をアセトン等に溶かし塗布した。ODCおよびDNA合成は5時間および18時間後に測定した。炎症性浮腫の効果は色素の血管透過性亢進で測定した。発癌プロモーション実験は7,12-dimethylbenz[a]anthraceneでイニシエートした後TPAを週2回ずつ塗布しつづけた。Nordihydroguaiaretic acid(NDGA), phenidone, morinおよびquercetinなどはODCを強く抑制し $\alpha$ -tocopherol, catechin, W-7, esculetinなどは前者より高用量で抑制した。ODCを阻害する用量で, TPAによるDNA合成促進に対してはどの阻害剤でも抑制は認められなかった。血管透過性亢進はmorinやquercetin, NDGA, phenidone,  $\alpha$ -tocopherolなどで抑制された。発癌プロモーションはNDGA, morinおよびquercetinで顕著に抑制され, 他は抑制効果が弱かった。発癌プロモーション作用にはDNA合成よりもODC誘導や炎症との関連性がより示唆されるが, 複雑でありその他の因子の関与も考慮する必要がある。

アンジオテンシン変換酵素の薬物障害肺からの遊離に及ぼす  
糖質コルチコイドの効果

○大宮 彬男 ・ 藤沢 進 ・ 中井 健五

秋田 大・医・薬理

〔目的〕 アンジオテンシン変換酵素（ACE）は特に肺毛細血管内皮細胞表面に豊富に存在し、paraquat（PQ）・thiourea（TU）・ $\text{CCl}_4$  などによる肺障害時に血中に遊離することが報告されている。これら肺毒物による肺 ACE の遊離は、一時的に上昇する血中 ACE 活性に対応し肺組織中 ACE 活性が低下することから推測されているに過ぎない。そこで今回、単離かん流肺標本を用いて PQ、TU による障害肺からの ACE 遊離を直接証明しようと試みた。また糖質コルチコイド前処置の効果についてもあわせて検討した。

〔方法〕 雄ラットより摘出した肺をかん流装置にかけ人工呼吸下で人工栄養液を medium として約 2 時間かん流した。一定時間後に medium 0. / ml を採取し ACE 活性を Cushman と Cheung の方法（1971）で測定した。肺の乾燥重量と湿重量との比を求め浮腫の指標とした。

〔結果〕 TU 添加後 90 分ごろより用量依存的に（約  $30 \mu\text{M}$  まで）ACE の著明な遊離がみとめられた。同用量の PQ では、ACE の遊離はほとんど対照（無処置）と変わりなかった。 $30 \mu\text{M}$  以上の TU はほとんどの例で肺浮腫を起すがその重症度と ACE の遊離度は必ずしも相関しなかった。Dexamethasone 前処置により TU による ACE 遊離と浮腫形成は用量依存的に抑制された。

〔結論〕 毒物による肺障害時に ACE が肺から遊離することが単離かん流肺標本を用いることによって直接証明された。血管内皮細胞障害と肺浮腫形成の機構は異なったものであろう。また糖質コルチコイドにはこれら肺の障害に対して強い防御効果のあることが示された。

タバコ煙吸入ハムスターにおける Quercetin および  
Butylated hydroxytoluene の影響について

○原田 孝則，真板 敬三，白須 泰彦

## 残留農薬研究所 毒性部

雄のゴールデンハムスターに1日2回、30本のタバコ煙をHamburg II型Smoking Machineを用い13週間暴露した。同時に、これらの動物にQuercetin およびButylated hydroxytoluene (BHT)並びに陽性対照物質としてビタミンCをそれぞれ1%の割合で混餌投与し、タバコ煙の生体への影響に対する抑制効果の有無について比較検討した。

全タバコ煙吸入群において体重増加抑制、食餌効率の低下、喉頭粘膜の肥厚および肺胞内マクロファージの増加が共通して認められた。Quercetin 添加群では、対照喫煙群に比し体重増加抑制および食餌効率の低下が軽減され、喉頭粘膜の肥厚も有意に抑制された。これに対し、BHT 添加群では対照喫煙群に比べ呼吸器病変の質的および量的差異はなかったが、食餌効率の低下に伴う体重増加抑制が著しく、肝組織中のビタミンA含有量の減少および肝細胞の退行性変化が認められた。一方、ビタミンC添加群では肺胞内マクロファージの増加抑制が認められ前回(第8回大会)の報告と一致した。

以上の結果、Quercetin はビタミンCと同様にタバコ煙の生体に及ぼす影響を抑制する可能性が示唆された。しかしBHTに関しては喫煙の影響への抑制効果は得られなかった。



## ラット肺マクロファージによる吸入ラテックス粒子の貪食

○久保田善久、山田裕司、高橋千太郎、松岡 理

放射線医学総合研究所

環境中の有害物質が体内に侵入する経路の一つに吸入がある。この場合、肺マクロファージ(PM)が吸入物質の処理に重要な役割を有している。今回、 $1\mu\text{m}$ 及び $2\mu\text{m}$ のラテックス粒子をラットに吸入させ、粒子径の相違とPMによる貪食の関係を調べ、昨年本学会で報告したin vitroでの結果と比較検討した。(方法) Wistar系ラットに鼻部暴露型吸入チャンバーにてラテックス粒子を約1時間吸入させた。呼吸量はボディプレシスモグラフィで、粒子濃度はエアロゾルスペクトロメーター又は質量モニターを用いて測定した。吸入後0,12,24 hrで解剖し、PMを左葉より肺洗浄で採取、塗まつ染色して貪食された粒子数を鏡検にて算定した。また、他の肺葉はKOH液を用いて消化し、沈着した全粒子数を求めた。(結果) 1, 粒子の肺沈着：肺の粒子沈着率(沈着粒子数/吸入粒子数)は、いずれの粒子径の場合も吸入直後に大きく、時間の経過に伴ない減少したが、消失速度には粒子径の影響が認められた。2, PMによる貪食：肺に沈着した粒子数が増加すると貪食された粒子数もほぼ直線的に増加する傾向がいずれの粒子径の場合にも認められた。また、沈着粒子数に対する貪食粒子数の割合に関して両粒子径間に有意な差は認められなかった。すなわち、in vivoでのPMの貪食は、in vitroで培養したPMと同様に $1\mu\text{m}$ と $2\mu\text{m}$ との粒子径の差に影響されないものと考えられた。

# 教育講演

## 教育講演

LABORATORY APPROACHES FOR IDENTIFYING CHEMICALS AFFECTING REPRODUCTION:  
Robert L. DIXON (Laboratory of Reproductive and Developmental Toxicology,  
National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle  
Park, North Carolina 27709)

Although a vast number of drugs and other environmental chemicals have been linked to reproductive effects through laboratory reports, clinical studies, and epidemiological investigations, only a few perhaps less than a dozen) environmental chemicals have been demonstrated conclusively to be the cause of reproductive dysfunction. Two recent reports are especially helpful when considering this area--the Council of Environmental Quality's Chemicals Affecting Human Reproduction (CEQ, 1981) and Health Effects of Environmental Chemicals on the Adult Human Reproductive System prepared in cooperation with the National Library of Medicine for the Information Response to Chemical Crises Project by the Federation of American Societies for Experimental Biology (Pruett and Winslow, 1982). The text, Reproductive Hazards of Industrial Chemicals (Barlow and Sullivan, 1982) is likewise a quality effort to describe this area of concern. The Laboratory of Reproductive and Developmental Toxicology also maintains a reproductive toxicity information file at the NIEHS in Research Triangle Park, N.C. This general area has also been discussed in recently published textbooks (Dixon, 1980; Dixon and Hall, 1982).

Establishing cause-and-effect relationships for reproductive toxicants is inherently difficult. In the clinic, humans are sporadically exposed to a combination of agents in relatively low concentrations. The situation with environmental and occupational exposure is even more difficult than that experienced with therapeutic agents. Although the endpoints that can be monitored are multiple, most of these vary widely under "normal" circumstances. Small sample sizes further weaken the confidence associated with any conclusion about human effects. Therefore, in the laboratory, the reproductive toxicologist must be increasingly concerned with the ability of laboratory models to accurately predict human reproductive hazards and to reliably estimate human health risks. It is time to focus more attention towards processes other than spermatogenesis and towards mechanisms of toxicity other than cytotoxicity. The male component necessary for successful reproduction depends on a variety of biological processes working in concert. These include the hypothalamo-pituitary-gonadal axis; testicular Leydig and Sertoli cell function and spermatogenesis; epididymal sperm maturation and storage; and the fluid milieu and smooth muscle function of the male accessory sex organs. Each of these processes involves genetic, molecular, and cellular targets which, when perturbed by chemicals, result in reproductive dysfunction. Too much study seems to be directed toward chemicals which are already known to be mutagenic, carcinogenic, or otherwise generally toxic. We appear to be looking for answers to important questions only in the area where the light is the brightest. In developing the area of reproductive toxicology, a number of additional avenues of study deserve mention. These include pharmacokinetic and adaptive factors affecting testicular toxicity, laboratory procedures for identifying hazardous chemicals, and newer test procedures currently being developed and validated.

## 教育講演

Pharmacokinetic and Adaptive Factors. Pharmacokinetic and adaptive factors are important modifiers of testicular toxicity and risk estimation. The objective of toxicological study of a target organ is to discover the qualitative and quantitative toxic effects of a chemical on that organ. The ultimate objective is to assess the toxic effects of a chemical in laboratory animals and to extrapolate the experimental data pertinent to man. To accomplish these objectives, one must consider the main factors which may influence and modulate the toxic effects of chemicals in the organs. In gonads, such modifying factors are the pharmacokinetic parameters governing chemical absorption, distribution, activation, and detoxication; covalent bindings to macromolecules; and DNA damage as well as DNA repair of damaged germ cells.

Current Laboratory Assessment of Reproductive Hazards. The ability of rodents to become fertile and produce offspring is the most common indicator of reproductive capacity. Multigenerational breeding tests are often applied to food additives and environmental chemicals. However, these tests are time consuming, require large numbers of animals, are very expensive, and are relatively insensitive. Serial mating studies have been used to determine genetic effects and to construct "fertility profiles" which offer important clues regarding mechanisms of action. Using this method, toxic effects can be associated with specific spermatogenic cell types. By knowing the general cellular biology of spermatogonia, spermatocytes, spermatids, and sperm, mechanisms of toxicity are suggested. In addition, the reversibility of the toxic effect can also be studied. Attempts are being made to associate recovery time with the percentage of stem cells damaged. This will allow investigators to quantify more accurately the cell-killing potential of selected drugs and environmental agents.

Newer Test Procedures. It is obvious that improved laboratory and clinical tests must be developed to assess the impact of chemicals on male reproductive capacity. Two general areas will be discussed here. The first concerns using monoclonal antibodies to monitor changes in the sperm surface that are either a part of the maturational process or accompany it. The second involves an effort to test human sperm functionality by studying sperm penetration of ova obtained from laboratory animals. The search for improved test methods is an active one.

Summary. The complicated biological interactions upon which successful mammalian reproduction depends, present many targets for toxic chemicals. During the past decade, laboratory and clinical efforts to more readily identify and describe those chemicals in our environment which perturb essential molecular and cellular processes and result in morphological and functional alterations have increased greatly. However, our understanding of the underlying biological mechanisms of reproductive toxicity remains incomplete; and the predictability of our current test approaches is unsure. But, advances have been made. We now have a clearer understanding of the biological properties of the various cells and tissues which comprise the male (and female) reproductive systems. We also have a greater appreciation of their unique developmental and chemical susceptibilities. Likewise, our understanding of the events involved in fertilization and implantation phenomena continues to increase. We also know more about the pharmacokinetic factors which determine the amount of active chemical which reaches its site of toxic-

## 教育講演

city, and we understand more about how the organism adapts to chemicals and recovers from damage. We are even beginning to understand the molecular dynamics of the toxic event and its direct and indirect consequences.

## REFERENCES

- Barlow SM, Sullivan FM (1982) Reproductive hazards of industrial chemicals. Academic Press, London.
- Council on Environmental Quality (1981) Chemical hazards to human reproduction. US Government Printing Office, Washington DC.
- Dixon RL, (1980) Toxic responses of the reproductive system. In: Doull J, Klaassen CD, Amdur MO (eds) Macmillan Publishing Co Inc, New York (Casarett and Doull's Toxicology 2nd Edition, pp 332-334).
- Dixon RL, Hall JL (1982) Reproductive toxicology. In: Hayes AW (ed) Raven Press, New York (Principles and Methods of Toxicology pp 107-140).
- Pruett JG, Winslow SG (1982) Health effects of environmental chemicals on the adult human reproductive system. Toxicology Information Response Center, Oak Ridge, Tennessee (NLM/TIRC-82-1).

# シンポジウム

## シンポジウム

### 繁殖と毒性

今道 友則

日本獣医畜産大学

近年医薬・農薬・食品添加物・各種の環境化合物等の使用がとみに増加し、これらの物質が有用な反面、副次的にヒトへの悪影響が生ずることが危惧されて安全性試験の重要性が叫ばれている。最近の毒性学の進歩はめざましいものがあり、化合物の代謝、体内動態、急性毒性、発癌性、催変異性、皮膚や粘膜、免疫系、感覚器系等に対する毒性のほか生殖に及ぼす影響など各種の動物、投与ルート、投与期間での安全性試験が工夫され法規制も実施されている。これらの試験は今後ますます重要になるとともに、複雑化し、多様化してゆくものと予想される。

私は、かつて（1959年）ラット用固型飼料の開発期にその生殖に及ぼす影響を調べた経験がある。当時の固型飼料でラットを飼育すると、3世代目で継代できなくなった。この結果から、FDAに先がけて、生殖に及ぼす影響を知る上で少なくとも3世代にわたる投与試験が必要であることを提唱したことがある。またこの実験により、他の安全性試験では毒性のあることは証明できても安全であることの証明は困難であるのに対し、生殖試験は継代できるか否かということで安全性の立証可能な唯一のpositiveな試験法であるという見解に達した。

そこで、生殖毒性を含む遺伝毒性の重要さが注目をあびている昨今の状況に鑑み、繁殖の各相、即ち配偶子形成、受精、着床、器管形成期とそれ以降での薬物、化合物による影響について内外のエキスパートを招きシンポジウムを企画した。今回のシンポジウムは、基礎的な課題を多く含んでおり、今後の毒性研究、新規の安全性試験の開発等に役立つことを念願している。

## シンポジウム

EVALUATION OF ENVIRONMENTAL CHEMICAL EFFECTS ON TESTICULAR FUNCTION IN EXPERIMENTAL ANIMALS: Insu P. LEE, Laboratory of Reproductive and Developmental Toxicology, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC 27709, USA

The ultimate objective of reproductive toxicity testing is to assess the toxic effects of an experimental data pertinent to man. To accomplish this objective, one must consider the selection of species, number of animals, route of administration, duration of exposure, pharmacokinetic parameters governing chemical absorption, distribution, activation, and detoxication. The most ideal species for toxicological testing is one with pharmacokinetic and pharmacodynamic properties similar to those of man, as well as similar manifestations of target organ toxicity. All of these parameters are important considerations in selecting the species and strains to be used for testing a particular chemical. However, those data may not be readily available for a test chemical and the selection of a species then becomes a difficult task. There does not appear to be an ideal laboratory species other than the subhuman primates: however, mice, rats and rabbits have been widely used for routine toxicity studies and, for all practical purposes, these animal species are readily available, inexpensive, easy to maintain, and they can be bred with ease in laboratories. Although subhuman primates are ideal because their physiological similarities to man, cost and availability are impractical for routine fertility tests.

Dosage is a primary consideration in designing a reproductive toxicity test. At least three dose levels are normally used, in addition to a control and vehicle control. As a preliminary screen a single dose of a maximally tolerated dosage of a test chemical (not exceeding LD<sub>10</sub>) should be administered, as well as in vivo fertility tests in excess of the entire duration of spermatogenic cycle (70 day period), along with testicular size, volume and weight. If a test dose is positive, test dose should be graded down to determine the dose with no effect, as well as the threshold dose for both single and multiple doses for subchronic and chronic studies. For both subchronic and chronic studies, the design of such experiments should be based on the anticipated amounts and patterns of consumption or exposure of a chemical in man. The route of administration of the test dose should also parallel the human experience, and the purity of the test compound should be carefully determined and maintained. The value of rather simple pharmacokinetic parameters, such as rate of absorption, volume of distribution, biological half life and routes of biotransformation, should be determined. Furthermore, the end point of a reproductive test include the serial mating studies of the male following either a single dose or multiple doses, for one generation or multigeneration studies. In addition, a variety of in vitro tests such as morphological evaluation at both light and electron microscopic levels, biochemical and cytogenetic assessment of spermatogenic cells, physiological assessment of testicular function, analysis of sperm morphology, in vitro fertilization, embryo culture, and pregnancy outcome by embryo transfer to pseudopregnant animal, etc. are carried out to understand physiological and biochemical mechanism of action, while others have been developed primarily as test systems for routine screening of potentially hazardous toxic chemicals to animals and human populations.



## シンポジウム

Statistical analysis of one generation, dominant lethal studies or multigeneration studies are straight forward and simple statistical techniques may satisfy most criteria for statistical analysis. For satisfactory interpretation of experiments involving fertility and dominant lethality assessments, an adequate number of animals must be used to provide statistically meaningful data. The number of animals to be exposed in each dose group depends on a number of factors: the reproductive effects to be measured, the reproducibility of the effects in an experimental system, the incidences of spontaneous occurrences of any effect and the sensitivity of the experiments. Epidemiologically, the etiology of male infertility is difficult to identify to any single compound because of the frequency of other chemicals and other important factors (eg. genetic, physiological, nutritional, and health status of individuals, etc.), which affect germ cell differentiation and reproductive organ function. Given these complexities, molecular, biochemical and physiological bases of reproductive processes in both experimental animals and man need to be investigated more extensively in order to identify pertinent animal data which can be useful in predicting risk in man. In contrast to the in vitro test systems, in vivo serial mating and multigeneration studies, along with morphological evaluation are the simplest and most useful approaches towards assessing the overall functions of male reproductive system.

Rapid research advances in molecular biology, biochemistry, physiology and other basic areas will not only aid in clarifying male reproductive processes, but more reliable and relevant reproductive toxicity tests will result and prevail.

## シンポジウム

### 卵子・初期胚を用いた新しい染色体変異原検定システム

美甘 和哉

旭川医科大学生物学教室

ヒトを含む哺乳類の染色体突然変異に関する情報は最近20年間に膨大なものとなっている。これらの大部分は体細胞レベルの研究による成果である。一方、染色体異常が実際に生ずる時期の配偶子や受精卵から直接得られた情報は甚だ少ない。したがって、染色体異常症の生ずる原因や機序に関しては未解決の問題が数多く残されたままである。

1959年以來ヒトの染色体異常児は多数発見され、新生児集団における頻度は0.5～0.8%であることが明らかにされてきた。しかし、その頻度は、自然流産児集団におけるものと比べて遥かに低い。流産児集団では、発生早期にあるものほど高い頻度を示すことも明らかにされてきた。これらの事実は、出生時に見られる染色体異常児が特に生存能の高いもののみで、むしろ例外的なものであり、染色体異常の大部分が発生初期に淘汰されていることをよく物語っている。当然、染色体異常の生成機序の解明や染色体異常誘発原の影響評価には成熟分裂期の配偶子や極く初期の卵割胚をもって行うことが最も望ましく効果的であることが解る。この様なサンプルを用いれば、淘汰の起る以前の「真」の、または「第1次」の発生頻度を計ることが可能であり、すべての種類の異常を観察することが可能だからである。

最近、ゴールデンハムスター卵にヒト精子を受精させる技術が開発されたことから、多数のヒト精子を核型分析することが可能となった。しかし、ヒト卵子や受精卵を多数用いる研究は依然として不可能である。したがって、実験動物の卵子や初期胚を用い

## シンポジウム

たモデル研究の重要性が今後変ることは考えられない。染色体異常児の発生要因が精子側よりも卵子側により多く存在することがほぼ確かであるから、実験動物の卵の利用が今後益々盛んになることが容易に想像できる。ところが今日までのところ、この種の研究の殆んどすべてで方法や技術上の重大な欠陥のため、本来の目的が達せられていないのが現状である。その欠陥とは以下の三点である。

- 1) 使用する実験動物の適性の欠除
- 2) 実験系の組み立て方の欠陥
- 3) 卵子・初期胚の染色体標本作製法の不備

この口演では、これらの方法論的問題点を解説し、我々の行った改善法を紹介する。さらに、この新しい方法によって得られた成果の一部として、自然発生染色体異常の「真の頻度」をそれぞれ異なる異常ごとにその起源・生成機序と関連づけて論じる。ちなみに、これは全哺乳動物を通じて初めて正確に得られた第1次染色体異常頻度である。

## シンポジウム

RADIATION-, ULTRAVIOLET- AND DRUG-INDUCED DNA REPAIR IN MAMMALIAN OOCYTES AND EMBRYOS: Brigitte F. Brandriff, Lawrence Livermore National Laboratory, Biochemical & Environmental Sciences Division, University of California, Livermore, California 94550, USA

## シンポジウム

# 着床前後のマウス早期胚培養系と化学物質の 毒性検査

松本 信雄

東京大学医学部 公衆衛生学教室

胎芽毒性の機構を究めようといは発生活性物質のふり分けを目的とする検査系は、細胞の分化・移動・相互作用ない発生に及ぼす細胞の増殖過程に発現される諸特性を含むことが要求される。この過程は時間・空間の両次元に亘って展開される故、発育段階特異性として捉えようとするものである。一方、化学物質については生体システム内における活性および薬物動態が毒性発現を説明するうえで重要である。今回は、母体環境という複雑な影響を除去し、着床前後のマウス胎芽に対する化学物質の直接的影響を検索することを目的とし、胎芽培養系を用いた。まず2細胞胚を卵管より採取し、4~8細胞・桑実胚・胞胚と培養を進め、さらに孵化・栄養膜芽細胞萌出・内細胞塊(ICM)・2層ICM形成を胚発育・発達段階的指標として評価可能なマウス早期胚の培養系を確立した。はじめに①メチル水銀(MM)の早期胚におよぼす影響について検討した。2細胞・4~8細胞・桑実胚・胞胚の各発育段階にMM( $10^{-7}M \sim 2 \times 10^{-6}M$ )を24時間処理し胚の発育・分化に対する急性および遠延影響の評価を試みた。その結果、桑実胚が最も抵抗を示し、発育段階によりMMに対する感受性が異なり且つ一般培養細胞に較べ高い感受性か示された。次に②HgCl<sub>2</sub>(MC)とMMの影響を比較検討した結果、MMはMCの約100倍の毒性を示した。なお胞胚の透明帯の除去によりMMでは毒性が強化され、MCでは変化がみられず、この違いは主として膜の透過性の差によるものと考えられた。③MMの胞胚に対する毒性に関し、培養液中へのアミノ酸(AA)添加の影響について検討した。AA・ビタミン・仔牛血清を含まない受精卵

## シンポジウム

の培養液にMM 1~2 $\mu$ M添加して培養した場合 胚の死はみられなかった。とくにAA添加の有無によるMM毒性発現への影響を検討したところ、L-シスチンが存在するMM毒性発現と関連し、他方、MM 2 $\mu$ M・シスチン 0.5 $\mu$ Mと含む培養液に中性AA 1mMを加えることによりシスチン添加によるMM毒性発現が抑制された。シスチンによるMM毒性発現が中性AAのとり込め系と何らかい関連をもち且つMMの細胞内への取り込めが毒性発現に関係する点も示唆された。④マイトマイシンC (MC) の胎胚への影響とくに染色体構造異常と姉妹染色分体交換 (SCE) の誘発について検討した。Brd Urdl およびMCを培養液に添加し42時間培養後→コロセリト処理→低張液処理→固定→FPG法による分染り手順の標本を作成した。培養42時間後の胚の着床率は、対照:96%、MC 10<sup>-6</sup>M:65.4%・10<sup>-7</sup>M:61.2%・10<sup>-8</sup>M:64.5%であり、MC処理群は分裂像は少なく発育抑制のみみられた。MC 10<sup>-9</sup>M・10<sup>-10</sup>M群では69.7・67.4で分裂像が多く発育良好であった。染色体切断を伴う細胞の頻度は、MC 10<sup>-8</sup>Mで明らかに増加し、Gapでは10<sup>-6</sup>Mで有意な増加を示された。SCEの出現頻度は、対照群平均4.1に対し10<sup>-6</sup>M:5.7・10<sup>-7</sup>M:7.4・10<sup>-8</sup>M:4.2と群間に差がみられず、諸家の一般細胞系・リンパ球を用いた報告とは異なる傾向を示された。なお、胎令8 $\frac{1}{2}$ または10 $\frac{1}{2}$ 日のマウス胎芽を48時間培養し、アルコールおよびその代謝産物アセトアルデヒド処理の影響、あるいはウレタン処理の場合、形態学的発育ならぬに蛋白含有量に影響しない濃度において、とくに肺・肝細胞に染色体変異の高い誘発のみみられたことも併せて報告する。

## シンポジウム

### 催奇形因子一次スクリーニングの指標としての 胚細胞凝集法の評価

東海林 隆次郎

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・発生学部

催奇形性、発がん性および変異原性は毒性のなかでも社会的関心度が高い重要な部分である。発がん性と変異原性については、きわめて能率的な各種の検出法が開発され、それらの可能性を示唆する結果が数多く報告されるようになった。一方、催奇形性の検出にはほとんど実験奇形学的手法を規準化した催奇形試験に依存している。実験動物の妊娠期間中のいろいろな発生段階で、検体で処理する催奇形試験は成立した奇形体を確認できるすぐれた方法である。しかし、多数の実験動物を処理し、長期間の飼育観察を必要とするため、多大な労力と時間を費やすこととなり、かならずしも能率的とは評価しがたい面もあることから、さらに簡便な検出法の必要性を痛感し、その開発を試みている。胚培養法や器官培養法もその例であるが、本シンポジウムでは生体外での胚または胎仔の解離細胞による再凝集法を紹介し、培養系による催奇形因子一次スクリーニングについて検討したい。

正常な胚発生では、受精卵の卵割に続く細胞分裂、細胞・組織の分化、細胞の集合・整列による形態形成の正常な進行過程が不可欠である。奇形の成立はこれら発生過程が障害され正常発生を逸脱した結果であると理解できる。発生障害は遺伝性の例も多数知られているが、ここでは外的環境因子による、とくに異常形態形成の起点に注目したい。形態形成は発生学的には最も興味ある、きわめて複雑な過程のひとつであるが、基本的には細胞相互の認識、配列、選択的接着機構などからなる一連の動的過程とみることができる。催奇形因子はこれらいずれか、あるいはそれ以上の過程を、正常から逸脱するように侵襲するものと考えられる。したがって催奇形因子の検出法は各発生過程について

## シンポジウム

の情報がえられる実験系でなければならない。

生体から解離した細胞を適当な培養条件下に置くと、それらの細胞は再び接着し合って、解離される前の組織構造に近い細胞塊を再構成する。この現象は古くより知られているが、とくに Moscona を中心とした研究者達はその機構解明に多くの成果をあげている。それらの報告によると、再構成される組織における細胞の接着性や配置、細胞塊の形や大きさ、細胞凝集速度などのパターンは、解離細胞が由来した動物種、胚の発生段階、組織あるいは器官などによって特異的である。演者らは催奇形因子として X 線を選び、解離胚細胞の再凝集を試みた。ラットの妊娠 14 日に 150~200 R の X 線を照射すると、ほとんどの胎仔に水小頭症が成立する。そこで X 線照射直後に胎仔脳を消化して解離細胞の浮遊液を作り、一定条件下で旋回培養を行った。培養開始 2~4 時間後には小型で不定形の細胞塊が多数形成されたが、実体顕微鏡下では X 線照射群と無照射対照群の差は明らかではなかった。時間の経過とともに、対照群では多数の小型細胞塊がさらに接着し、24 時間後にはきわめて大型の細胞塊に成長した。しかし、照射群ではそのような現象はみられず、両群の細胞塊形成パターンには明確な相違がみとめられた。

このように解離した胚細胞の凝集と組織再構成の過程を検体で処理することによって変化する発生学的指標を、催奇形因子の一次スクリーニングに適用することをもくろんでいる。



## シンポジウム

合成エストロゲン (DES) の経胎盤性毒性：生殖器系の分化に及ぼす影響

鈴木賢英

亜細亜大・教養・生物，順天堂大・医・解剖

1971年にHerbstらは，流産防止の治療として合成エストロゲンである diethylstilbestrol (DES) を投与された母親から生れた若い女性に，非常にまれにしか出現しない明調細胞腺腫を腔上皮に見つけて報告した。以来数多くの報告がなされ，現在では，腔上皮癌を含む生殖器系の異常は，DES症候群として知られている。又，DESを投与された母親から生れた男性の生殖器系にも，形態的異常が見つかったが，女性の場合に比べてあまり知られていない。そこで我々は，ヒトにおけるDES症候群を理解するための動物モデル実験を行って来たので，その成果と他の研究者の成績とをまとめて述べることにする。

我々は，主としてマウスを用いて男性におけるDES症候群の実験モデルを作った。DESの投与方法は， $100\mu\text{g}/\text{kg}$ のDESを植物油に溶かしたものを妊娠の適当な期間又は時期に皮下注射している。

先ず胎生期にDESを投与された雄マウスにおける病理学的変化を調べたところ，下記の器官に次のような変化が見られた。精巣：全例において，片側又は両側の精巣は潜伏精巣となり，老令マウスではこれら潜伏精巣の中に，間質細胞過形成(4%)・間質細胞腫(15%)・セルトリ細胞過形成(19%)・セルトリ細胞上皮内癌(4%)を観察した。精巣上体：一般的なDES症候群の1つに精巣上体囊があるが，我々の動物実験結果でも46%の出現率を示し，この精巣上体囊は，出生後も存続するミュラー管に由来することを見出した。生殖付属腺：貯精囊において重層扁平上皮化生(8%)・肉腫(4%)・癌肉腫(4%)が観察された。凝固腺及び背外側前

## シンポジウム

立腺においては、腺細胞異型（４％）・類腺腫肥大（１５％）・腺癌（４％）が見られた。更に、DES処理を受けた全例の動物に、ミューラー管由来の雌性生殖器系と相同の輸卵管・子宮・膣上部が観察され、雄子宮に平滑筋腫（４％）が観察された。

上記のような病理学的変化の起因を調べる為に、次のような発生学的研究を行なった。潜伏精巣の形成に関して、DES処理を受けた雄胎仔を経時的に観察した結果、精巣導帯の退化現象が見られ、DESが精巣導帯の正常な発達を阻止することが判明した。次にDESの抗ミューラー管抑制作用を器官培養法を用いて調べてみた。DES処理を受けた胎仔性腺と生殖輸管系を対照群のそれらと組み変えて培養したところ、DES処理の性腺と生殖輸管系の組み合わせでは70％、無処理性腺とDES処理生殖輸管系では61％、DES処理精巣と無処理生殖輸管系では15％、無処理性腺と無処理生殖輸管系では0％の割合でミューラー管の存続が観察された。従って、DESの抗ミューラー管抑制作用は、主に未分化な生殖輸管系に作用した結果と考えられる。又、DESのミューラー管存続に関する作用臨界期は妊娠12～13日であることが判明した。更に形態的観察から、DESはウォルク管の発達を刺激していると思われる像を示している。マウス生殖器系の分化時期に投与されたDESは、これらの器官の組織形成における分化異常を引き起こし、この分化異常が

# 人名索引

## —A—

相川万律子： A 31  
A 32, ○ A 33  
秋元 亨： A 26  
天尾 弘実：○ B 10  
青木 芳和：○ A 2  
青山 卓夫： B 5  
荒井 昌之： A 22

## —B—

Brandriff, B.F. : シンポ

## —D—

Dixon, R.L. : 教育講演

## —E—

榎本 眞：○ A 26  
遠藤 任彦： B 7  
遠藤 泰： B 14  
江藤 一洋： B 2

## —F—

藤井 彰： A 6  
B 1  
藤本 和巳： A 13

藤沢 進： B 17  
福地 朋代： A 2  
福島 昭治： A 23  
A 24  
古川 仁：○ A 3

## —H—

荻原 昭裕：○ A 23  
A 29  
長谷川徳雄： B 5  
原田 孝則：○ B 18  
服部 康弘： A 11  
服部 祐二：○ A 10  
早坂 郁夫： B 4  
日比野 勤：○ A 22  
平野 雅裕：○ A 19  
平沢 浩： A 22  
平田真理子： A 11  
平田ゆかり： B 6  
広内 康彦： A 26  
久道 茂： A 18  
Hong, Y.-S. : A 7  
堀井 郁夫：○ A 31  
A 32, A 33  
堀 眞一郎：○ B 12

## —I—

一戸 一見： A 11

井川 祝男： A 24  
○ A 25  
五十嵐章之： B 15  
五十嵐 隆：○ A 9  
B 2  
池田 康和：○ B 8  
今井田克己： A 23  
A 24  
今道 友則： A 27  
B 10, B 15  
シンポ  
井村 伸正： A 17  
A 18  
稲毛富士郎：○ A 5  
稲津 水穂： A 13  
井上 博之： A 26  
石原 敦：○ A 16  
石原 守： B 11  
伊藤 啓： A 2  
伊東 信行： A 24  
A 29  
岩田 聖： A 26

## —K—

鎌田 栄一： B 8  
金子 豊蔵：○ A 28  
B 8  
笠原多嘉子： A 1  
柏沼 勝彦： B 12  
加藤 隆一：○ B 16  
加藤 善治： B 4

川島 邦夫： B 3  
          ○ B 7  
梶村 哲世：○ B 9  
北川 晴雄： A 9  
          B 2  
黄 坤正： A 27  
          B 10  
小林 晴男：○ B 11  
小林 文彦： A 3  
小林 克己： A 26  
小林 和雄： A 28  
小林 正枝： A 2  
小林 寿美：○ B 1  
古浜 和久： A 5  
近藤 正実： A 12  
久保田善久：○ B 19  
久保山 昇：○ A 6  
工藤 裕彦： A 10  
倉田 靖：○ A 24  
          A 29  
久代 由美： A 2

— L —

Lee, I.P. : シンポ

— M —

真板 敬三： A 19  
          B 18  
益子 和恵： A 14  
増田あつ子： A 25  
松原 尚志： A 3

松本 信雄： シンポ  
松村 三男： A 3  
松岡 理： B 19  
松谷天星丸： B 6  
美甘 和哉： シンポ  
三木 伸士： A 7  
          ○ A 8  
南 勝：○ B 14  
南 正康：○ A 15  
三森 国敏： A 19  
三浦 洌： A 8  
三宅 可浩： A 7  
          A 8  
宮本 政樹： A 13  
村上 和生：○ B 4  
村岡 義博：○ A 21

— N —

永沼 章：○ A 17  
          A 18  
長尾 重之： B 7  
永吉 道子： B 6  
中井 健五： B 17  
中井 洋一：○ A 20  
中館 映夫： B 16  
中島 憲二：○ A 30  
中村 和子： A 17  
中浦 横介：○ B 3  
          B 7  
中山 貞男：○ A 1  
根本 良夫： A 3  
堅中 泰樹：○ A 7

— O —

織田 茂： A 12  
          A 20  
小川 隆：○ A 13  
小川 幸男： B 8  
小木曾 正： A 25  
岡本 光弘： A 7  
小俣 義明： A 4  
小野田欽一： B 7  
小野寺 威： A 5  
大宮 彬男：○ B 17  
大森 義仁： B 3  
          B 7  
大沢 基保：○ A 14  
大塚 純代： A 2  
大谷 幸子： B 12

— S —

齊藤 秀哉： B 14  
坂口 孝： A 13  
佐藤 哲男： A 9  
          B 2  
塩崎 裕通： A 31  
          ○ A 32, A 33  
島村 和位：○ B 5  
柴田 款司： B 4  
柴田 雅朗： A 23  
          ○ A 29  
柴田 道子： A 23  
          A 29  
白井 智之： A 25  
          A 29  
白須 泰彦： A 19  
          B 18

東海林隆次郎：シンボ  
須原 郁雄： A12  
A20  
須藤 純一： A16  
須藤美津子：○A27  
スータン・イエ：  
ニス・ガザリー： A9  
鈴木 勝士： B5  
鈴木 幸子： B8  
鈴木 修三： A10  
鈴木 剛：○A12  
鈴木 継美： A18  
鈴木 賢英：シンボ

—T—

田口 敦子： A20  
高久保文恵： B2  
高橋 和明： B10  
高橋千太郎： B19  
京村二三知： A28  
高仲 正： B3  
B7  
玉野 静光： A25  
玉置 文一： B4  
田丸 政男：○B6  
田村 豊幸： A6  
B1  
田辺 恒義： A16  
田中 悟： B3  
B7  
田中 由美： A4  
谷本 義文： A10  
○A11  
田内 清恵： A27  
○B15

寺林 幹夫： B5  
戸部満寿夫： A28  
B8  
富樫 広子： B14  
椿 忠雄： B12  
津田 洋幸： A25  
塚田 裕三： B6

—U—

上野 光一： A9  
B2  
上野 芳夫：○A4  
海上 智： A11  
宇高 奎二： A31  
A32, A33  
内山 薫： B4

—W—

若狭 芳夫：○B13  
渡辺 弘： A21  
渡辺 玲子： A2

—Y—

山田 明甫： A30  
B9  
山田 裕司： B19  
山本 慧： B16  
山本 玲子：○A18

山本 利男： A26  
山野 俊雄： A7  
A8  
山下 恵子： A28  
山下 敬三： A26  
柳田 知司： B13  
安原 一： A1  
安原加寿雄： B8  
吉田 節子： A27  
葭原恵美子： A3  
吉崎 敏夫： A21  
横山 篤：○B2  
湯山 章： B11

—Z—

座間味高子： A11

本学術年会の開催については下記の関係各位の御協力を頂いております。

株式会社埼玉実験動物供給所  
日研化学株式会社大宮研究所  
三協ラボサービス株式会社  
日本チャールスリバー株式会社  
明治製薬株式会社中央研究所  
味の素株式会社  
中外製薬株式会社開発研究所  
株式会社船橋農場  
サンド薬品株式会社  
帝人株式会社生物医学研究所  
中部科学資材株式会社  
大正製薬株式会社  
科研製薬株式会社  
三共株式会社総合研究所  
村井実験動物  
新日本実業株式会社東京研究所  
日本クレア株式会社  
関東医師製薬株式会社

株式会社化合物安全性研究所  
日生研株式会社  
日本化薬株式会社安全性研究所  
ライオン株式会社  
株式会社野村生物科学研究所  
ヘキストジャパン株式会社  
財団法人残留農薬研究所  
株式会社生物科学技術研究所  
大鵬薬品工業株式会社  
加商株式会社  
第一化学薬品株式会社  
日本特殊農薬製造株式会社  
千代田化工株式会社  
高浪地球堂  
日本ルセル株式会社  
株式会社学窓社  
デンカ製薬株式会社  
財団法人動物繁殖研究所

6月29日現在 順不同

第10回日本毒科学会学術年会  
プログラム・要旨集

---

発行日 昭和58年7月1日

発行人 日本獣医畜産大学

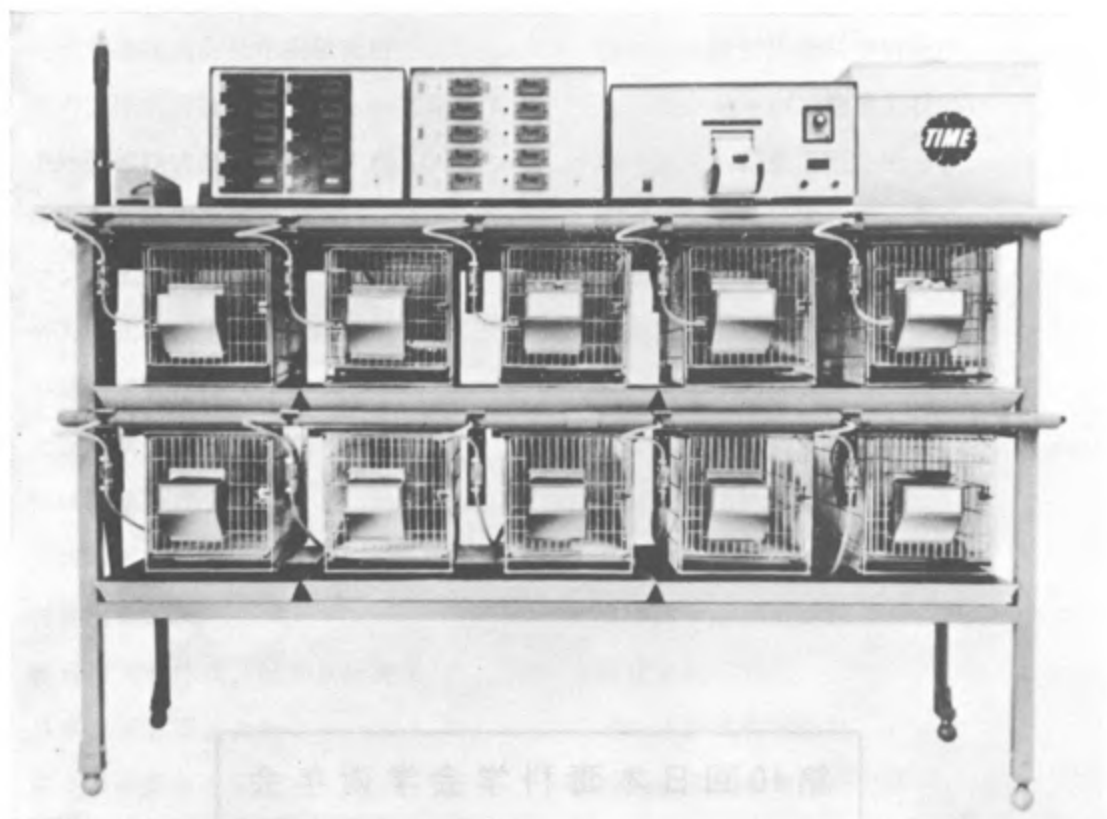
発行所 (株)国際会議事務局  
TEL 03-272-8011



# アンビュロ・ドリンコメーター

GT-791020型

群大式      ラット用



## 生活リズム測定装置

薬理・毒性試験に応用することをおすすめします。

小原医科産業株式会社

〒165 東京都中野区江古田4-28-16

電話 03-389-2451



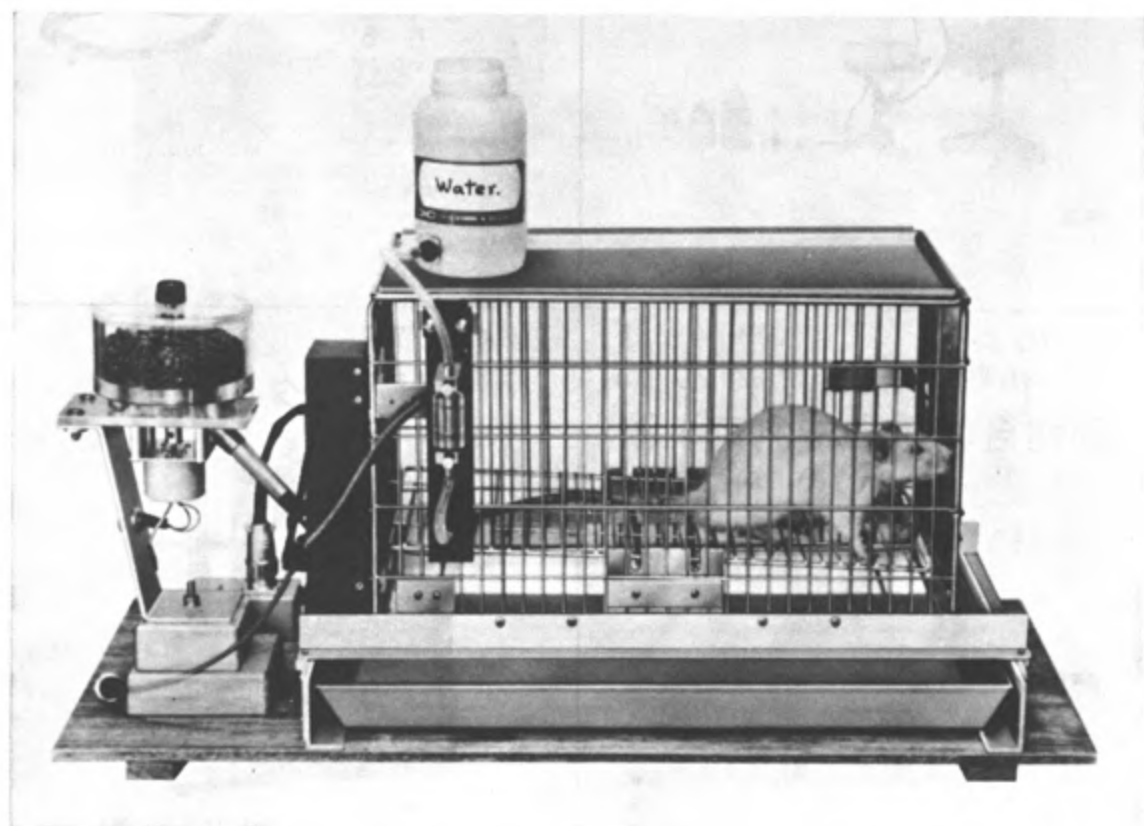


群大式      ラット用

# スリーポイントメーター

GT-8113型

## 生活リズム測定装置



薬理・毒性試験に応用することをおすすめします

小原医科産業株式会社

〒165 東京都中野区江古田4-28-16

電話 03-389-2451

## KN-210

### ラット尾動脈圧測定装置

非観血的にラットの尾動脈圧を測定するデジタル血圧計です。



#### 構成

- |                             |               |
|-----------------------------|---------------|
| (1) 血圧計・脈拍計本体<br>測定部<br>操作部 | (2) ラット固定器    |
|                             | (3) 予熱箱       |
|                             | (4) デジタルプリンター |

## KN-259

### 生体用変位計

トランスジューサーと増幅器からなる、微小変位測定装置です。これまでキモグラフィオン・ヘーベルを用いていた測定を電氣的測定におきかえることにより、取扱いの簡便さ、再現性および信頼性を高めました。

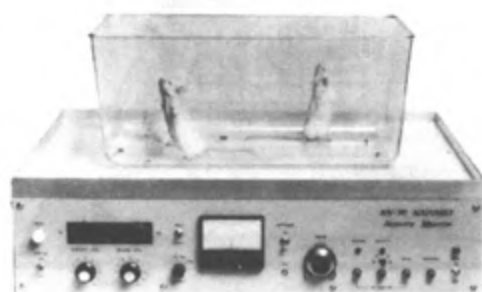


- |           |                                  |
|-----------|----------------------------------|
| 測定範囲      | 0～50mm (±25mm)<br>(中心軸より100mmの時) |
| 分解能       | 無限大                              |
| 最大摩擦トルク   | 50mg・cm以下                        |
| 直線性       | ±3%                              |
| 出力インピーダンス | 5KΩ以下                            |
| 校正器       | 10mm<br>極性切換スイッチ付                |

## KN-70

NATUMEX(誘導電波感応方式)

### 動物自発運動量測定装置



#### 【特徴】

- ラット・マウスの移動がなくても姿勢を変えることにより、カウントがとれます。
- AUTO TUNING 回路がついており糞尿温度等による変化は自動的に補正されるので、長時間の測定もできます。
- ラット・マウスの立ちあがりの回数をはかれます。
- 感度を揃えることが簡単に出来ます。

## KN-75

### KN式口タロッド



マウス又はラットの自発運動活性を落下時間法で測定するための装置です。秒積算カウンターはそれぞれ独立した始動ボタンを備えていますので、5匹の動物を同時に試験できます。

- |         |                                    |
|---------|------------------------------------|
| 回転数     | 3, 5, 8, 10, 15, 20/min            |
| 回転軸径    | φ30(マウス)φ90(ラット)                   |
| 積算カウンター | 1秒毎自動積算方式(4桁)<br>復帰ボタン付<br>自動停止装置付 |
| 寸法      | W580×1,330×H520mm                  |

理化学器械・基礎医学器械・実験動物飼育機械器具・薬学研究器械・医科器械一般



株式会社

夏目製作所

〒113 東京都文京区湯島2丁目18番6号

電話 03(813)3251(代表)

# Charles River

さらに設備を拡充。

実績が物語るチャールス・リバーの実験動物。



## International Standard

クローズドコロニー COBS<sup>®</sup> ラット Crj: CD(SD), Crj: Wistar  
クローズドコロニー COBS<sup>®</sup> マウス Crj: CD-1(ICR)

近交系 COBS<sup>®</sup> ラット…………… F344 DuCrj(Fischer), SHR NCrj,  
WKY NCrj(Wistar Kyoto),  
LEW Crj(Wistar Lewis)  
近交系 COBS<sup>®</sup> マウス…………… C3H HeNCrj, BALB cAnNCrj,  
C57BL 6NCrj, DBA 2NCrj,  
CBA JNCrj, MS AeCrj

近交系間交配 COBS<sup>®</sup> マウス… Crj: BDF<sub>1</sub>, Crj: CDF<sub>1</sub>, Crj: B6C3F<sub>1</sub>

ミュータント系 COBS<sup>®</sup> マウス… Crj: CD-1(ICR)-nu

マウス・ラット・ハムスター用飼料 (CRF-1)

実験動物用床敷 (ホワイトフレーク ベータチップ)

動物実験機器 (ケージ、ラック、給水器、給餌器)

COBS<sup>®</sup>: Caesarean-Originated, Barrier-Sustained



日本チャールス・リバー株式会社

〒243-02 神奈川県厚木市下古沢795 ☎0462(47)8331

● 弊社の正式英文化名は Charles River Japan, Inc. です。

# ライム・ア・ウェイ (LIME-A-WAY)

## 酸性洗剤

### 石灰質系の汚れ

医療・研究用機器に付着・堆積する、石灰質など無機物の系のごよれまたは変色は、一般の中性洗剤は勿論、業務用のアルカリ洗剤でもなかなかとりきれません。“ライム・ア・ウェイ”はこの種の“よごれ”に対して病院、動物園、実験動物飼育施設などに使われる安全な「酸性」の特殊洗剤です。

### 実験動物飼育箱の洗浄法

飼育箱や糞尿受皿に生じたくもり（薄い膜状の汚れ）や尿石等の急速除去には10ℓの温湯に2ℓ程度のライム・ア・ウェイを使用し、ブラシ洗いの後、よくすすぎ洗いをします。

別法：飼育箱や受皿をライム・ア・ウェイの20倍溶液の中に2～3時間浸漬します。後はよくすすぎください。

いずれも高温の場合に効果的です。

### ケージワッシャー内部の水あか洗浄法

水垢（スケール）の付着したタンク内に、オーバーフロー（温水口）の下7～8センチのところまで給湯します。タンク内ヒーターのスイッチを入れたことを確認してから、タンク内にライム・ア・ウェイの原液4ℓ程度を加え、洗浄機をスタートさせます（通常30～40分位）；洗浄アームの噴射が届かない部分に対してはライム・ア・ウェイの濃溶液を直接作用させ、とれにくい箇所はブラシなどを使用して下さい。



## イーエルのマイクロスプレーは

## 画期的な洗浄・消毒システムです。

### 洗浄・消毒・除臭を同時に済ませます。

ほんとうに「洗う」ためには、汚れを落とし、見た目にきれいにするだけでは不十分です。

目には見えない汚れの除去——消毒・除臭もあわせて行なわれなくてはなりません。

マイクロスプレーをご使用になれば、洗浄はもちろん、消毒・除臭作業が、一回の作業で済ませることができます。

### 電力も燃料も技術者もいりません

マイクロスプレーの取付けは特別な工事や配線が不要です。水道栓または給湯栓に簡易な付属部品で取付けるだけでOK。またどなたにもラクに操作できるので、すでに多くの国公立研究施設や民間実験動物飼育施設で採用されています。

### 条件に合った型が選べます。オプションも豊富です。

マイクロスプレーは標準壁掛式のC型のほか、特殊壁掛式のJ型、可動式のB型等、条件や目的に合わせてお選びいただけるよう、各種用意してあります。例えば、汚れのひどい所では、高圧のスプレー洗浄ができる「ポータ・ワッシャー」(可動式：P型、または定置式：S型)のご使用をおすすめします。

(この場合は100Vまたは200Vのコソントが必要です。)



科学洗浄と環境衛生のスペシャリスト



# イーエル株式会社

本社 東京都千代田区三番町8番地の7 〒102 第25興和ビル

TEL. 230-4421(代表)

# 良質の実験動物を確実に迅速に供給



## 取 扱 品 目

マウス ddY. ICR. BALB/c. C57BL/6 他  
ラット Wistar. SD. Donryu 他  
ウサギ 日本白色種. New Zealand White  
モルモット Hartley  
ハムスター Golden  
各種飼料(実験用・滅菌用). 配合飼料  
飼育管理器具・実験用理化学器械



## 中部科学資材株式会社

〒464 名古屋市千種区桐林町1-16 ☎(052)763-2116

## ▶ 創業25周年を誇る日本屈指の受託試験研究機関 ◀

●実験用ビーグル犬・サル・マウス・ラット・モルモット・ウサギ等を使用するの医薬品、食品添加物、農薬、化粧品、化学物質等の各種安全性試験をお引受けいたします。



### 受託項目

- ◆GLPに適合する◆
  - 一般毒性試験
  - 催奇形性試験
  - 世代試験
  - 刺激性試験
  - 血中濃度測定
  - 病理組織標本作成  
ならびに検査

## 株式会社 新 日 本 科 学

本社・研究所：鹿児島県鹿児島郡吉田町宮之浦2438 〒891-13  
TEL. (代表) 09929-4-2600  
東京支社：東京都中央区新川2丁目7-7-904(クレール八重洲通り9F)  
TEL. 03-553-8860

# RABBIT \* ICHIKAWA

良質実験用ウサギの安定供給こそ私どもの使命です



1. 長期契約による計画生産を行なっています。
2. 発熱性物質試験用・催奇性試験・生殖試験・周産試験用・一般薬理試験用の各種ウサギを取扱っています。
3. 妊娠（妊娠日既知）同腹日令ウサギの供給をいたします。

- 日本白色種
- アンゴラ種
- ニュージーランドホワイト種
- ダッチ種
- ヒマラヤン種

有限会社 市川屋

営業所 〒121 東京都足立区保木間4-1-25 ☎03(883)6716  
生育所 〒121 東京都足立区竹の塚5-35-21 ☎03(883)0016

あらゆるニーズに  
おこたえます  
(972)4747に  
ご一報下さい

- 実験動物
- 固型飼料
- 獣血液、血清
- 飼育用器具、機材
- 飼育管理請負業務
- 実験動物処理業務
- 医療用器具洗浄剤

動物施設、飼育技術、病理検査、他  
どのような事でもアドバイスいたします。



実験動物のあらゆるニーズにこたえる  
**東京実験動物株式会社**

Tokyo Laboratory Animals Science Co., Ltd.

本社：東京都板橋区南常盤台1-5-3 TEL.03-972-4747

関西地区：(株)紀和実験動物研究所 TEL07349-9-0321

# 安全性試験受託

## 〈特徴〉

- 研究陣は、永年、安全性試験に従事したベテランを中心に構成し、信頼ある評価研究を行なっています。
- 民間では、いち早く、G.L.P.に準拠した設備を完成し、精緻な実験機器と、コンピューター処理による公正なデータ作成を行なっています。
- 研究報告期日及び研究内容に関する機密保持、記録保存等は、契約により厳重に管理致します。

## 〈受託項目〉

- 一般毒性試験
- 発癌性試験
- 遺伝毒性試験
- 局所刺激性試験
- 病理組織標本作成及び検査
- 生殖試験
- 世代試験
- 抗原性試験
- 一般薬理試験

株式会社 日本生物化学センター

本社 大阪市淀川区豊崎4丁目12-17  
TEL. 06 (373) 0208  
研究所 岐阜県海津郡海津町福江  
TEL. 05845 (4) 5631 (代)

GLPIに対応する

**Seiwa**

## WASHING SYSTEMS

PAT. 製品

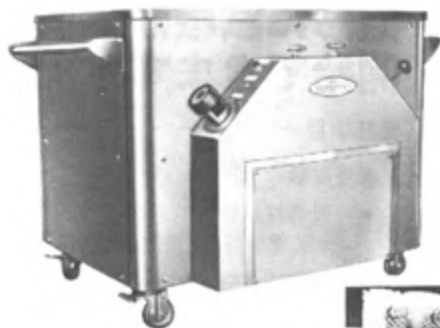
実験動物研究用各種ケージの洗滌専用機

小さなスペース/大きなワーク

ロータリー式ワンマンワッシャー

Rotary type one-man washer

RTS-180型



強カブラシでClean up!  
ブラシ クリーナー

Brush Cleaner  
SB-4RF型



営業種目 ケージワッシャー・ロータリーワッシャー・タンテーブルワッシャー  
ラックワッシャー・ジャーミサイダグルーム・パスルーム装置

※お問合せ及び資料請求は技術研究所にお申込み下さい。

製造発売元

**清和産業株式会社**

技術研究所 〒132 東京都江戸川区東小松4-57-7  
(工場) ☎ 03 (654) 4151 (代表)  
本社 〒104 東京都中央区銀座7-13-6  
☎ 03 (542) 0851 (代表)

# 安全性試験受託研究機関

## 業務内容

### 1. 毒性研究部門

- ※急性、亜急性、慢性毒性のあらゆる投与経路による研究。
  - ※生殖および催奇性の研究。
  - ※魚(淡水魚)による毒性の研究。
  - ※吸入(経気道投与)による毒性の研究。
  - ※上記のほか特殊毒性の研究。
- 上記の研究は、医薬品、医薬部外品、農薬品、食品、食品添加物、化粧品、化学物質、理化学機器、および人工臓器等広範囲の原料、製品について安全性の評価を行います。

### 2. 病理研究部門

- ※病理組織標本作成(ヘマトキシリン・エオジン染色のほか特別な染色)
- ※電子顕微鏡写真撮影
- ※尿化学的検査
- ※血液形態学的検査 検査項目はご希望により実施
- ※血液生化学的研究

### 3. 薬理研究部門

- ※生物活性試験
- ※一般薬理試験

私共は、日々進歩する研究技術の研究を深めつつ、あらゆる物質の安全性研究に最大の成果をあげて、委託者のお役に立つことを念願としております。



株式会社  
**臨床医科学研究所**  
〒330 大宮市佐知川 237 番地  
TEL. 0486-23-0883

米国最大の研究機関の一つGLP適合

# LITTON BIONETICS

## 受託後 直ちに試験が 開始できます!

### 受託項目

#### § 毒性試験

- 一般毒性試験  
急性、亜急性、亜慢性、慢性毒性試験
- 特殊毒性試験  
繁殖試験、発癌性試験、局所刺激試験
- 吸入毒性試験
- 変異原性試験

#### § 代謝試験

- 吸収、分布、代謝、排泄

#### § 化学分析

- 使用動物：ラット、マウス、モルモット、ウサギ、イヌ、サル、ヤギ



御連絡を賜われれば、係が詳しい説明に伺います。

カタログ、御問合せ先：

リットン・バイオネティックス研究所日本事務所

〒104 東京都中央区銀座7-3-13  
ニューキンザビル ☎ (03) 574-7586



# 実験動物と共に歩む船橋農場の 実験動物と固型飼料

## 実験動物

ddY-Fマウス  
C3H/He マウス (Outbred)  
C57BL/6マウス (Outbred)  
Hartley系モルモット  
JY-1系モルモット  
Strain-13系モルモット  
Wistar系ラット  
日本白色種ウサギ

## 動物血液材料

## 固型飼料

マウス・ラット・ハムスター 飼育用, 繁殖用  
マウス・ラット 長期飼育用, 特種繁殖用  
マウス 飼育用  
ラット SHR, SHR-SP, 飼育用  
モルモット・ウサギ 飼育用, 繁殖用  
モルモット 飼育用  
ウサギ 飼育用, 繁殖用  
マウス・ラット (高圧滅菌用) 飼育用, 繁殖用  
<sup>60</sup>Co照射処理飼料 (3Mr, 5Mr)  
SPFマウス・ラット 繁殖用  
SPFモルモット 繁殖用  
GFマウス・ラット 繁殖用  
GFモルモット 繁殖用  
イヌ, サル, ヒツジ, ヤギ, 草食動物, 鳥類,  
ニワトリ用各種

御一報いただければ試供品並びに固型飼料と実験動物の  
価格表・成分表等お送り申し上げます



株式会社 **船橋農場**

本社 〒273 千葉県船橋市上山町2-465 電話0474(38)4161(代)~5  
京都営業所 〒607 京都市山科区御陵鴨戸町46-6 電話075(581)6431  
仙台営業所 〒980 宮城県仙台市八幡5-1-16 電話0222(22)7208

## 〈HRAビーグル犬〉

### ● HAZLETON RESEARCH ANIMALS. INC. U.S.A.



- 品質が均一
- 病原フリー
- 実験値が統一
- 基礎データが確立
- 数量的供給が可能
- 国際的な信頼が高い

### ● BARRIER SYSTEM

ラット JLA: Wistar

### ● CONVENTIONAL 動物

ラット Wistar  
Donryu  
マウス ddY 均一系  
C<sub>3</sub>H/He 他近交系各種  
モルモット Hartley  
ウサギ 日本白色種  
Newzealand-White  
ハムスター Golden  
サル カニクイザル他  
(検疫後出荷)

- その他実験用動物
- 実験動物器具器材一般

### ● HRA のサル類

- ▲Hazleton Research Primates (カニクイ・リスザルの検疫所)
- ▲Texas Primate Center (アカゲ・カニクイザルの人工繁殖場)

株式会社 **日本医科学動物資材研究所** 代表取締役 **日柳 靖彦**

東京都練馬区春日町6丁目10番40号 TEL 03(990)3303 (代表)

# 安全性試験の受託

Nippon Institute for Biological Science

財団法人 日本生物科学研究所の協力による試験

医薬、農薬、食品添加物、化粧品、化学物質、その他

## 〈受託項目〉

- ☆一般毒性試験（急性、亜急性、慢性毒性試験）
- ☆特殊毒性試験（催奇形性、後世代、発癌性、刺激性試験）
- ☆吸入毒性試験
- ☆病理組織標本の作製および検査
- ☆その他

試験項目、内容などについては下記にご照会下さい。  
担当者がご相談、ご説明に伺います。



**日生研株式会社**

NISSEIKEN CO., LTD.

〒198 東京都青梅市新町2221-1

TEL. 0428-31-5135(代)

# 実験動物(汚物)の処理

衛生的な冷凍車による、合理的ルート回収処理

東京都許可一廃第16号

実験動物焼却処理  
実験動物の糞・尿・床敷・飼料・空箱も安価で  
回収処理致します。



株式  
会社

**リバーズ・アニマルサービス**

本社・東京都世田谷区玉川台1-1-5玉川台ビル (709) 2871

# 日本クレアの実験動物



## B S 動物

マウス Jel: ICR  
 ラット Jel: SD  
 ラット Jel: Wistar

## 無菌動物

マウス Jel: ICR(GN)  
 ラット Jel: SD(GN)  
 ラット Jel: Wistar(GN)

## ミュータント

ヌードマウス BALB/cA Jel-nu  
 ヌードマウス C3H/HeN Jic-nu  
 ヌードマウス C57BL/6N Jic-nu  
 ヌードマウス NFS/N Jic-nu  
 ヌードマウス Jic:Lasat  
 ヌードラット Jic:rnu  
 筋ジストロフィマウス Jic:C57BL/6J-dy

## 近交系

マウス C3H/HeN Jel<sup>MTV+</sup>  
 マウス C57BL/6N Jel  
 マウス BALB/cA Jel  
 マウス DBA/2N Jel  
 ラット F344/Jel  
 マウス A/HeN Jic  
 マウス AKR/N Jic  
 マウス CBA/N Jic  
 マウス CL/Fr Jic  
 マウス DBA/1 Jic  
 マウス KK/Jic  
 マウス NC/Jic  
 マウス NZB/Jic  
 マウス NZW/Jic

CLEA固型飼料・粉末飼料  
 特殊実験用飼料・RI滅菌飼料  
 実験動物飼育器具・機材各種  
 実験用設備・装置及び関連商品  
 動物血液・血清・各種動物臓器

検疫・検査・試験・調査業務  
 実験動物施設設計・プランニング  
 コンサルテーション・施工・監督  
 実験動物飼育コンサルタント  
 輸出入業務

## その他

ビーグル(イス)、サル類  
 ミニプタG 他

実験動物のトップブランド



日本クレア株式会社

本社・東京営業所 東京都目黒区青葉台2-20-14第2いなりビル5F TEL 03(719)7141(代)  
 大阪営業所 大阪市西区京町堀1-13-2 藤原ビル5F TEL 06(441)0755(代)  
 札幌出張所 札幌市西区八軒9条西10-4-24 〒063 TEL 011(631)2725



# 静岡協の実験動物

## BS動物

### クローズドコロニー

マウス Slc:ddY  
Slc:ICR  
Slc:SENCAR

ラット Slc:SD  
Slc:Wistar  
Slc:Wistar/ST  
Slc:Wistar-Kyoto  
HOS<sup>®</sup>:Donryu  
Slc:Hartley

### 近交系

マウス BALB/c Cr Slc  
C57BL/6 Cr Slc  
C3H/He Slc  
DBA/2 Cr Slc  
A/J Slc(受注生産)

ラット F344/N Slc

### 交雑群

マウス SLC-BDF<sub>1</sub>  
SLC-CDF<sub>1</sub>  
SLC-B6C3F<sub>1</sub>  
SLC-CBF<sub>1</sub>

### ミュータント系

ヌードマウス BALB/c-nu Slc

B10コンジェニック C57BL/10 Sn Slc  
B10.A/SgSn Slc  
B10.BR/SgSn Slc  
B10.D2/nSn Slc

## Clean動物

### クローズドコロニー

マウス Std:ddY  
ラット Std:Wistar  
Std:Wistar/ST  
モルモット Std:Hartley

## Conventional動物

モルモット Std:Hartley(CONV)  
ハムスター Std:Golden  
ビーグル犬 FUJ:Beagle  
輸入検疫カニクイザル

### 実験動物用床敷

ソフトチップ

SHIZUOKA LABORATORY ANIMAL CENTER



**SLC**

静岡県実験動物  
農業協同組合

〒435 静岡県浜松市小池町1616番地 TEL<0534>63-5348(代)

NEC PCシリーズ (8001、8801、9801、8001mk II)

## 研究情報処理のためのパーソナルコンピューター

——実験計画からデータ管理・処理、英語論文作成まで

研究情報処理用システムプログラムHYNT®のソースリスト全取載

A 4判150頁定価3,000円 山田武、本郷昭三、竹下洋、長塚伸一郎共著

●同時発売!!ソフトウェアHYNTのシステムディスク(別売)定価49,800円

### 【主要項目】

個人的情報処理のためのパーソナルコンピューター/システムのセットアップ/データの  
入力・保存および編集/検索プログラムの応用/数値データの取り扱い/英文ワードプ  
ロセッサ/本システムの応用例

## 図説 蛍光抗体法 —その原理と 技術および応用—

B 5判 230頁 上製本 定価 7,500円(〒300)

山梨医科大学病理学教室 教授 川生 明 著

### 【主要項目】

蛍光抗体法の原理/蛍光色素の特性/蛍光色素による抗体標識法/蛍光標識抗体の検定法  
と取り扱い法/検体の作製法/免疫染色法/対照のとり方/蛍光顕微鏡について/蛍光抗  
体法の応用/蛍光抗体法関連技術の解説/質疑応答形式による問題解決指針

## 毒性生化学

—分子レベルからみた毒性の解析—

佐藤哲男、本山直樹 監訳

B 5判 上製本 400頁 定価18,000円

- 毒性学研究の重要な柱である生化学的アプローチを体系的に集約したユニークな内容と構成!!
- トキシコキネティクス・遺伝毒性・比較毒性学・中枢神経系の毒性をはじめ昆虫の抵抗性・耐性解析などの新しい知見も紹介!!

### 【主要項目】

吸収と分布/トキシコキネティクス/毒物の代謝/比較毒性学/生体因子/化学的因子と環境因子/毒物および代謝物の消失/毒物とレセプターの相互作用/コリンエステラーゼ阻害剤/中枢神経系の毒性生化学/酸化的リン酸化および光リン酸化反応に対する毒物の影響/核酸および蛋白質代謝に対する毒物の影響/遺伝に影響する毒物/化学発癌/肝毒性/毒物に対する抵抗性、耐性/天然毒系/慢性毒性試験/短期変異原性試験ほか

## 薬剤抵抗性

—新しい農薬開発と総合防除の指針—

深見順一、上杉康彦、石塚浩造 編

B 5判 上製本 420頁 定価23,000円

- 殺虫剤抵抗性、殺菌剤耐性、除草剤の選択性・抵抗性問題を体系的に集約したユニークな構成と内容!
- 薬剤抵抗性に関わる疫学、遺伝学、生化学、ドラッグデザインなどの幅広い知見を紹介し、病虫害の抵抗性対策を模索する!

### 【主要項目】

#### ①殺虫剤抵抗性

殺虫剤抵抗性の歴史、現況、対策/殺虫剤抵抗性の生化学/遺伝/タニの抵抗性と生化学

#### ②植物病原菌の薬剤耐性

問題の背景/殺菌剤耐性の具体例/遺伝/生化学的メカニズム/薬剤耐性菌対策

#### ③除草剤の選択性と抵抗性

事例/遺伝・育種と生態的側面/生化学的メカニズム/人為工学 ほか

# 動物繁殖研究所の実験動物



## Wistar-Imamichi ラットの特徴

- 安定した性周期：70日令で総ての動物が正しく4日周期を描きます。従って、計画的な交配が可能であり、催奇形性試験、周産期試験には最適なラットです。
- 薬物感染性が高い：他の系統のラットに比べて、薬物の作用を検出し易いので薬理実験や、毒性試験に適しており、例えばモルフィンに対する禁断症状の発現の研究、副腎ホルモンのバイオアッセイ、性腺刺激ホルモンのバイオアッセイ、血圧降下剤の研究等に多く使われています。また、吉田肉腫等の移植癌に感受性の高いことが知られています。
- 利発：学習能力が高く各種の条件付けが容易で行動試験や心理学実験に適しています。
- 皮膚が柔らかく尾動脈での血圧測定実験に適しています。
- 比較的小型のため取り扱いが容易であり飼料および薬物の消費量が少なくすみ、高価な薬物を投与する場合には経済的です。
- 極めて性質温順であり、口の中に手を入れてもかまない他、無麻酔で静注(背中足静脈)が可能であるなど実験操作が容易なラットです。

●Wistar-Imamichi ラット ●IVCSマウス

●専門技術サービス 下垂体摘出、副腎摘出、甲状腺摘出、他

●病態モデル動物 ●ビーグル犬

財団法人動物繁殖研究所

埼玉県大宮市日進町3-100  
〒330 TEL0486-63-2958(代)

# 動 | 物 | 試 | 験 | 受 | 託 |

“GLP体制下の安全性試験受託”



## 《受 託 試 験》

- ・急性毒性試験
- ・亜急性毒性試験
- ・慢性毒性試験
- ・生殖試験
- ・催奇形性試験
- ・発癌試験
- ・皮膚刺激試験
- ・眼粘膜刺激試験
- ・筋肉刺激試験
- ・その他

医薬品・動物薬・農薬・食品添加物などの安全性試験を迅速、正確に責任をもってお引受けいたします。

## 《使 用 動 物》

- ・マウス
- ・ラット
- ・イヌ
- ・ウサギ

試験項目、内容等についてはお気軽に、下記に電話でお問合せ、ご相談ください。

## 株式会社 化合物安全性研究所

取締役 所 長 新 保 幸 太 郎

” 研究部長 竹 内 雅 也

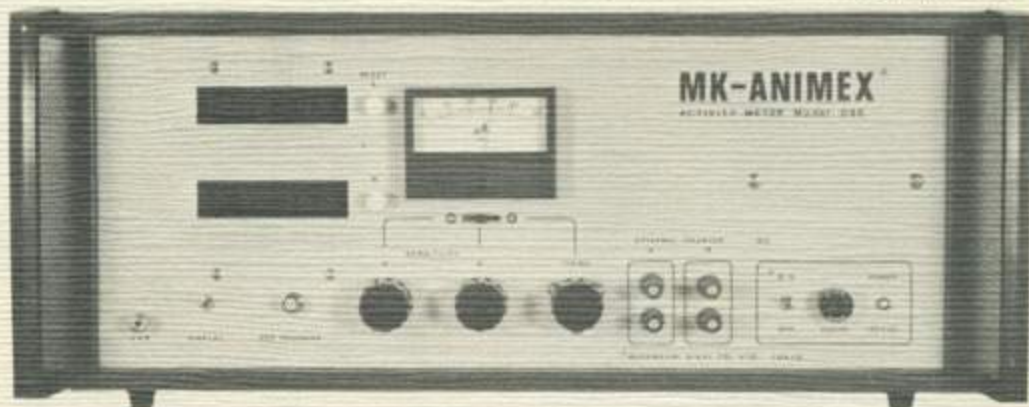
〒 001 札幌市北区北30条西11丁目849番地

TEL (011) 752-4039 (代)

実験動物運動量測定装置

# MK-ANIMEX

MODEL DSE



## 国産化により お求めやすくなりました

MK-ANIMEX は薬理学、一般生理学、神経科学、心理学、動物学等の分野における実験動物の自発運動量及びあらゆる動作についての比較計測を感应コイルを利用して自動的にデジタル計測する装置です。

性能は無類、價格的にも国産化によりお求めやすくなりました。

プリンタ



- 測定用ケージは、金属以外はどんなものでも使用できます。特別なテストケージは必要ありません。
- ケージの床敷や食餌、尿、排泄物も測定には影響しませんので、長時間のテストも食餌習慣を妨害することなく行なえます。
- 外部の光線状態に関係なく、夜行性の動物の運動も暗黒中で測定できます。
- 光電、又は赤外線検出法の様に一本の光路中で二匹の動物が運動した場合、一匹によって他の一匹の運動が測定されない様なことはありません。
- アナログ信号の出力も備えておりますのでペンレコーダに接続して、運動の種類を分析することも可能です。

プリンタ

MK-ANIMEX 専用のデジタル・プリンタです。

1-5チャンネル。

カウンタ、タイマ内蔵。

積算、印字後リセット切替え可能。

製造発売元

## 室町機械株式会社

東京都中央区日本橋室町4-3(大辻ビル)  
〒103 電話(03)241-2444