

第11回日本毒科学会学術年会 プログラム・要旨集

昭和59年7月2日(月)、3日(火)

京都教育文化センター

1984 京都

SII-3)

EDUCATION, TRAINING AND CERTIFICATION
OF PERSONNEL IN TOXICOLOGY LABORATORIES
IN THE UNITED STATES

Charles H. Frith, D.V.M., Ph.D. Director of Pathology and Laboratory Animal Medicine, INTOX Laboratories, Little Rock, Arkansas. Adjunct Professor, Department of Pathology and Adjunct Professor, Division of Interdisciplinary Toxicology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas.

Education, training and certification are important for both technical and professional personnel in toxicology laboratories in the United States. Four types of technical personnel can be identified: animal caretakers, necropsy prosecutors, histology technicians and medical technologists. Animal caretakers are required in most toxicology laboratories to have as a minimum a high school education. Training is usually performed on-the-job and three levels of certification are available. The first requires six months of experience to become certified as an Assistant Laboratory Animal Technician. The second level requires one year of experience to become certified as a Laboratory Animal Technician and the third level requires two year of experience to become certified as a Laboratory Animal Technologist. All three levels require passing both a written and a practical examination. The examinations are administered by the American Association for Laboratory Animal Science (AALAS).

Necropsy prosecutors are required to have as a minimum a college degree (usually a B.S. in the field of biology). Training is performed on the job. Duties of the position include necropsy of animals, description of gross lesions, collection of tissue specimens, trimming of tissues, and weighing organs. These individuals also perform teratology evaluations under the supervision of a teratologist. There is currently no official certification program for necropsy prosecutors. Histology technicians are required to have a minimum of a high school education, and some toxicology laboratories require a college degree. Training may be either through on-the-job training or attendance of an official School of Histo-

technology for one year. Duties of the position include processing of tissues, embedding of tissues, sectioning of tissues and staining of tissues. Certification is available by the American Society of Clinical Pathology (ASCP) which includes passing both a written and a practical examination.

Medical technologists must complete a four year college course. The last year is presented by a School of Medical Technology. Duties include making blood smears, performing tests on automated hematology and clinical chemistry equipment, performing white blood cell differentials, performing urinalyses and performing other special tests. Certification is available by the American Society of Clinical Pathology (ASCP) which includes passing a written examination.

Professional personnel in toxicology laboratories include toxicologists, pathologists and clinical pathologists and laboratory animal veterinarians. Toxicologists can be trained as toxicologists (M.S. or Ph.D.) or they be trained as pharmacologists. Responsibilities of toxicologists in toxicology laboratories include writing protocols, acting as study director for acute, subchronic and chronic toxicology studies, interpretation of results and writing final reports. Certification is available from the American Board of Toxicology, Inc. Eligibility for taking the exam to become certified include the following:

1. Doctoral degree in a appropriate field and have at least three (3) years of full-time professional experience in toxicology and must have a primary involvement in toxicology for at least one (1) year just prior to date of application.
2. Applicant must have a Master's degree in an appropriate field and have at least seven (7) years of full time professional experience in toxicology and must have a primary involvement in toxicology for at least one year just prior to date of application.

3. Applicant must have a B.S. degree in an appropriate field and have at least ten (10) years of full time professional experience in toxicology and must have a primary involvement in toxicology for at least one year just prior to date of application.

The certification exam is given once each year in October and includes I. toxicology of agents, II. special toxicology and III. general principles and applied toxicology (essential principles, toxicological and safety assessment, predictive toxicology and regulations).

Pathologists can either be physicians (M.D.) or veterinarians (D.V.M.). Upon completion of medical school, physicians may complete a residency program in anatomic or clinical pathology followed by an examination by the College of American Pathologists to receive their boards in anatomic or clinical pathology. After graduation from veterinary school, veterinarians may complete a residency program in anatomic or clinical pathology or may complete a Ph.D. program in pathology offered by some veterinary schools. Veterinary pathologists may become diplomates (board certified) by the American College of Veterinary Pathologists (ACVP) in either anatomic or clinical pathology.

Laboratory animal veterinarians are responsible for the animal health care of toxicology laboratories. They must possess a degree in veterinarian medicine and complete either a training program or a degree program (M.S. or Ph.D.) in laboratory animal medicine. They may take an examination given by the American Association of Laboratory Animal Science (AALAS) and become certified in laboratory animal medicine.

第11回 日本毒科学会学術年会

会 期 昭和59年7月2日(月), 3日(火)

会 場 京都教育文化センター

会 長

藤 村 一 (京都薬科大学学長)

組織委員

大 幡 勝 也

河 野 茂 勝

事 務 局

〒 607 京都市山科区御陵中内町5

京 都 薬 科 大 学 薬 理 学 教 室

T E L (075) 581-3161 内線275, 270

目 次

プログラム

日程および座長一覧表.....	1
会場案内図.....	2
お知らせとお願い.....	4
シンポジウム.....	6
一般演題.....	8

講演要旨

シンポジウム.....	23
一般演題.....	45

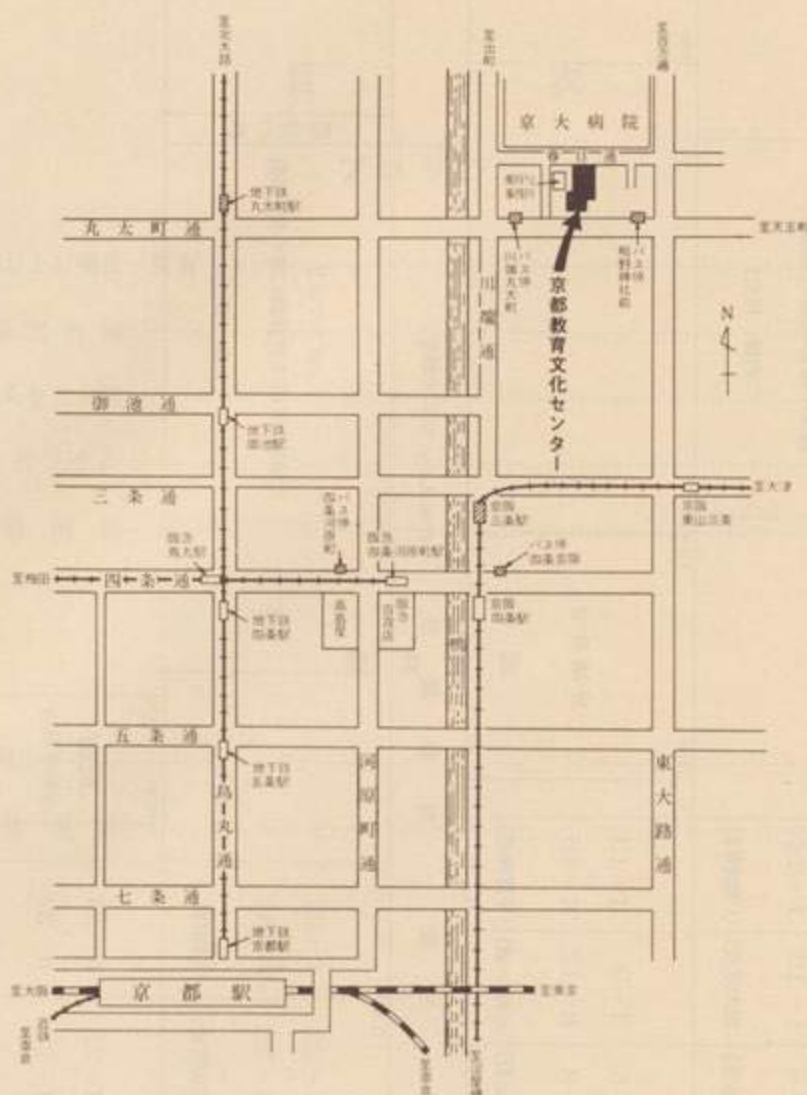
日程および座長一覽表

7月2日(月)		9:25	9:30	10:14	10:58	11	11:42	12:26	1	2	3	4	5	6	7
第I会場 (ホール)	開会の辞														
第II会場 (亀)	II-1														
	II-4														
展示場 (登喜)															
第I会場 (ホール)	I-17														
	I-21														
第II会場 (亀)	II-17														
	II-21														
展示場 (登喜)															
7月3日(火)		9:30	10:25	11:20	11:30	12:15	12:30	1:20	1:30	2:30	5:30	7:30			
第I会場 (ホール)	I-22														
	I-26														
第II会場 (亀)	II-22														
	II-26														
展示場 (登喜)															
7月2日(月)															
7月3日(火)															

会場案内図

所在地：京都市左京区聖護院川原町4-13(京大病院正門前)

会場：京都教育文化センター TEL (075) 771-4221



交通

- 国鉄京都駅より一市バス・中央口A-2のりば [206] 熊野神社前又は川端丸太町下車、徒歩約3分
- 地下鉄丸太町駅より一市バス [65], [93], [202], [204] 熊野神社前下車
- 京阪三条駅より一京都バス 嵐山, 八瀬, 大原, 岩倉, 鞍馬, 市原, 貴船, 京都産大前行一川端丸太町下車
- 四条河原町又は四条京阪より一市バス [31], [201] 熊野神社前下車

(注) 駐車場はとくに準備しませんので御了承下さい。

学会会場案内図

京大病院

春日通

総合受付

京都教育文化センター

北館

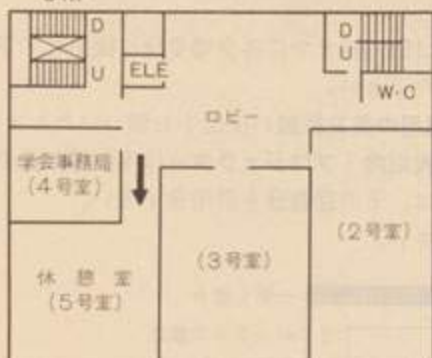
南館

北館

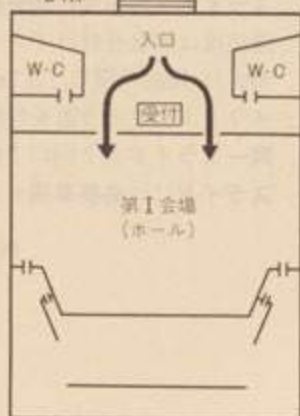
1階



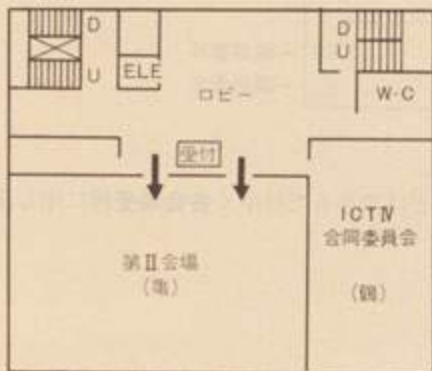
2階



2階



3階



N



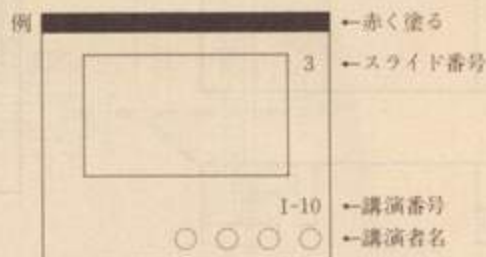
お知らせとお願い

◆参加者の方へ

1. すでに参加をお申込みの方は、参加章に所属、氏名を御記入下さい。
2. 参加章をお忘れの方または紛失された方は総合受付に申し出て下さい。
3. 当日参加の方は総合受付で参加費(5,000円)をお支払の上、参加章および講演要旨をお受取り下さい。
4. 学会受付は9:00より開かれております。
5. 会場へお入りの際は必ず参加章を胸におつけ下さい。胸ポケットのない方は総合受付でピン付名札入れをお受取り下さい。
6. 会場内は禁煙です。休憩室またはロビーを御利用下さい。
7. 追加、討論の採択、時間などの進行については座長に一任させていただきます。
8. 駐車場は特に準備いたしませんので御了承下さい。
9. 昼食は会場内レストランまたは近くのレストラン・食堂を御利用下さい。
10. 会場内での写真撮影はお断りいたします。
11. 懇親会に出席御希望の方は当日の参加も受付けます(4,000円)が、準備の都合上、なるべく早めに総合受付に御予約下さい。

◆講演者の方へ

1. 講演時間は9分、討論2分です。厳守して下さい。
2. 講演中は座長の指示に従って下さい。
3. スライドは講演開始30分前(但し、早朝は15分前)までに各会場受付に提出して下さい。講演後は同じ受付でスライドをお受取り下さい。
4. スライド提出の際に、「J.Toxicol.Sci.」掲載用の英文抄録の提出をお願いいたします。
5. スライドはライカ版を使用し、1演題10枚以内・プロジェクターは1会場1台です。
6. 同一スライドを2回以上使用される場合は、その回数分を御用意下さい。
7. スライドには必要事項を必ず明記して下さい。



8. 次演者は遅れず次演者席にお着き下さい。
9. 講演の中止、演題および講演者の変更などはできるだけ早く各会場受付に申し出て下さい。

◆座長の方へ

1. 当日、各会場 座長受付 で到着の旨を御登録下さい。
2. 次の座長の方は10分前までに次座長席にお着き下さい。

◆評議員の方へ

1. 評議員会は、7月2日(月)、12:40より第Ⅱ会場(亀)で開催いたします。

◆ICTM合同委員会について

1. 第4回国際毒科学会議(ICTM)の合同委員会は、7月3日(火)、午後12:30より、会場内、鶴で開催いたします。各委員の方は御参集下さい。

◆総会について

1. 7月3日(火)、午後1:30より第Ⅰ会場(ホール)で開催いたします。

◆懇親会について

1. 懇親会は7月2日(月)、午後5:30より第Ⅱ会場(亀)で開催いたします。受付にてお名前をお示しの上、御入場下さい。

シンポジウム I

7月2日(月) 午後2:30~5:00 第I会場(ホール)

臨床中毒学の現状と問題点

司会 内藤裕史(筑波大・臨床医学系・麻酔学)

- SI-1 わが国における急性中毒の実態
吉岡敏治, 杉本 侃
(阪大・医・特殊救急部)
- SI-2 機器分析による急性中毒患者の臨床化学的診断
酒井稔夫, 小沢雅富
(三菱油化・中央研・分析研究室)
- SI-3 農業中毒の現状と問題点
松島松翠
(佐久総合病院・健康管理部)
- SI-4 臨床中毒学の課題——臨床例から
鶴飼 卓
(大阪府立千里救命救急センター)
- SI-5 中毒処置に用いられる薬剤の検討
吉野清高
(筑波大・附属病院薬剤部)

総合討論

シンポジウムⅡ

7月3日(火) 午後2:30~5:00 第I会場(ホール)

化学物質の安全性評価に関する諸問題

司会 大森 義仁

(国立衛試・安全性生物試験研究センター)

SⅡ-1 化学物質の安全性評価のための非臨床試験(1)

——毒性試験研究の面から——

白 須 泰 彦

(残留農業研究所)

SⅡ-2 化学物質の安全性評価のための非臨床試験(2)

——薬理と代謝試験研究の面から——

高 伸 正

(国立衛試・安全性生物試験研究センター・薬理部)

SⅡ-3 化学物質の安全性試験・研究者の教育・訓練と資格

——とくにアメリカの現状——

C.H.Frith

(Intox Laboratories Inc., U.S.A.)

SⅡ-4 安全性評価のための情報——データ集積と利用を中心に——

宇 高 奎 二

(日本ロシュ研究所・毒理学病理学部)

SⅡ-5 非臨床動物試験成績の外挿と予知性——現状と将来——

柳 田 知 司

(実中研・前臨床医学研究所)

総合討論

一 般 演 題

7月2日(月) 午前 9:30~10:14

第 I 会場 (ホール)

座長 坂 口 孝 (ヘキストジャパン・総合開発研)

- 9:30 I-1 マウスの血液生化学検査 — 採血前の問題点 —
○鈴木 剛, 近藤 正実, 浜崎 憲治,
須原 郁雄 (武田薬工・中研)
- 9:41 I-2 マウスの血液生化学検査 — 採血から測定までの問題点 —
○近藤 正実, 浜崎 憲治, 鈴木 剛,
須原 郁雄 (武田薬工・中研)
- 9:52 I-3 イヌの実験的急性心筋梗塞における血漿酵素の変動およびアインザイムの解析
○海上 智, 平田真理子, 飯塚 宏美*,
谷本 義文 (実中研・前臨床医学研・血液化学, 薬理*)
- 10:03 I-4 薬物のウサギ筋肉内投与による血清CPK活性におよぼす影響
○中浦 横介, 川島 邦夫, 田中 悟,
高仲 正, 大森 義仁 (国立衛試・安全性生物研・薬理)

7月2日(月) 午前10:14~10:58

第 I 会場 (ホール)

座長 栗山欣弥 (京都府立医大・薬理)

- 10:14 I-5 ストレプトゾトシン投与ラットにおける血清(漿)酵素活性の変動
○平田真理子, 海上 智, 一戸 一晃,
岡田 昌子, 津田永生子, 谷本 義文
(実中研・前臨床医学研・血液化学)
- 10:25 I-6 実験動物における尿中蛋白定量法の比較検討
○原 ひとみ, 守野 豊彦, 松本 一彦,
山本 宏 (東洋醸造・安全性研)
- 10:36 I-7 カドミウム連続投与ラットにおける尿中NAG排泄増加の意義
○杉平 直子, 遠山 千春, 村上 正孝,
斎藤 寛 (国立公害研)
- 10:47 I-8 glucagonおよびgalactose負荷試験のラット肝機能評価への応用
○稲毛富士郎, 古濱 和久, 小野寺 威
(第一製薬・中央研)

7月2日(月) 午前10:58~11:42

第 I 会場 (ホール)

座長 堀内茂友 (国立衛試・安全性生物研・毒性)

- 10:58 I-9 牛黄の毒性に関する研究
○会田 喜崇, 吉本 浜子, 門馬 純子,
高田 幸一, 鈴木 幸子, 小林 和雄,
鈴木 康雄, 戸部満寿夫
(国立衛試・安全性生物研・毒性)
- 11:09 I-10 塩化マグネシウムのB6C3F₁マウスにおける亜慢性毒性試験
○柴田 道子, 玉野 静光, 福島 昭治,
伊東 信行 (名市大・医・一病)
- 11:20 I-11 歯科材料の安全性評価 (I)
○佐藤 温重, 小沢 和子, 桑井 康宏,
麻生田 泉, 坂寄 雅美, 山本 育代,
市野瀬志津子, 吉居 英一, 貝淵 安男,
小泉 洋子 (東京医歯大・歯・第二理工学)
- 11:31 I-12 長期毒性試験における背景病変の解析 (II)
実験動物に比較的稀に観察される病変について
榎本 眞, ○廣内 康彦, 岩田 聖,
大橋 恵子, 秋元 亨, 小林 克巳,
山本 利男, 井上 博之
(食品農医薬品安全性評価センター・病理部・第一試験部)

7月2日(月) 午前11:42~午後12:26

第 I 会場 (ホール)

座長 戸部 満寿夫 (国立衛試・安全性生物研・毒性)

- 11:42 I-13 筋肉注射製剤の局所刺激性のスクリーニングに関する検討
○小平 輝明, 小林洋四郎, 山本 宏
(東洋醸造・安全性研)
- 11:53 I-14 安全性試験の一環として実施する抗原性試験の検討 (第2報)
— 細胞レベルでの薬物免疫応答の解析 —
○山口 典子, 内田 朝子, 古川賀洋子,
井上 智彰, 宇高 奎二
(日本ロシュ研・毒性学病理学)
- 12:04 I-15 GLPに適合した毒性試験の自動化とその制御
— 第4報 QAU system —
○堀井 郁夫, 塩崎 裕通, 内田 英一,
清水万律子, 宇高 奎二
(日本ロシュ研・毒性学病理学)
- 12:15 I-16 GLPに適合した毒性試験の自動化とその制御
— 第5報 Random sampling system —
○内田 英一, 塩崎 裕通, 堀井 郁夫,
宇高 奎二
(日本ロシュ研・毒性学病理学)

7月3日(火) 午前9:30~10:25

第 I 会場 (ホール)

座長 谷村 孝 (近畿大・医・解剖)

- 9:30 I-17 妊娠マウスに投与されたメチル水銀が出生子におよぼす影響
井上 稔 (国立水俣病研究センター・病理)
- 9:41 I-18 Butyrophenone 系向精神病薬のラットにおける着床遅延作用の検討
○原田 滋雄, 持田 一夫, 高山 敏
(第一製薬・中央研)
- 9:52 I-19 Acemetacin のラットにおける胎仔移行性と動脈管収縮作用
○太田 隆雄, 鶴田 強, 吉村 三夫,
小林富二男 (興和・東京研)
- 10:03 I-20 Ochratoxin A の発生毒性
— マウス胎仔移行と胎仔大脳核濃縮像の観察 —
○星野 清, 福井 義浩, 亀山 義郎,
安井 照代*, 戸田千登世*, 永納 秀男*
(名大・環境医学研, 名城大・薬・衛生化学*)
- 10:14 I-21 胎生期における Ochratoxin A 投与による脳発育障害マウスの脳内物質
変化
○田丸 政男, 平田ゆかり, 永吉 道子,
松谷天星丸
(名古屋保健衛生大・医・総医研・発達生理)

7月3日(火) 午前10:25~11:20

第 I 会場 (ホール)

座長 北川 晴 雄 (千葉大・薬・薬効・安全性)

- 10:25 1-22 母体へのchlorpromazine投与が次世代の学習に及ぼす影響
○梅村 建夫, 広中 直行, 柳田 知司
(実中研・前臨床医学研)
- 10:36 1-23 Thiabendazoleの妊娠マウスにおける生体高分子への不可逆結合について
○米山 允子, 小縣 昭夫, 中尾 順子,
平賀 興吾
(都立衛研・毒性)
- 10:47 1-24 妊娠マウスにおける亜セレン酸ナトリウムのトキシコキネティクス
鈴木 継美, ○錦戸 典子, 姫野誠一郎,
本郷 哲郎, 渡辺 知保, 永沼 章,
井村 伸正*
(東大・医・人類生態, 北里大・薬・公衆衛生*)
- 10:58 1-25 肝ミクロソームシトクロームP-450系による脱ハロゲン反応について
○田村 信司*, 中 泰樹, 南 雄三*,
垂井清一郎*, 岡本 光弘, 山野 俊雄
(阪大・医・生化学, 二内*)
- 11:09 1-26 ラット肝上清 glutathione S-transferase に対する propylthiouracil およびその代謝物の影響
○仮家 公夫, 李 英培, 奥野 史郎,
玉田 太志 (神戸学院大・薬・薬理)

7月3日(火) 午前11:20~午後12:15

第 I 会場 (ホール)

座長 加藤 隆一 (慶大・医・薬理)

- 11:20 I-27 EPNのCarboxylesterase 阻害作用に対するNADの増強効果 (5)
ミクロゾーム脱水素酵素の関与
○楢山 静優, 五十嵐 隆, 上野 光一,
佐藤 哲男, 北川 晴雄
(千葉大・薬・薬効・安全性)
- 11:31 I-28 メチル水銀と亜セレン酸による赤血球の溶血性の違いとメチル水銀と亜
セレン酸の代謝の違い
瀬子 義幸 (帝京大・医・衛生)
- 11:42 I-29 水俣湾泥土より分離した水銀耐性菌に関する基礎的研究
○中村 邦彦, 藤崎 正
(国立水俣病研究センター・基礎研究)
- 11:53 I-30 メトヘモグロビン還元に伴う赤血球内酵素反応のカタストロフ
南 正康 (労働省産業医学総合研)
- 12:04 I-31 γ-クロルデンのトキシコキネティクスに及ぼす投与量の影響
○大野 泰雄, 川西 徹, 高橋 惇,
中浦 楨介, 川島 邦夫, 田中 悟,
高仲 正, 内山 充, 大森 義仁
(国立衛試・安全性生物研・薬理, 食品)

7月2日(月) 午前9:30~10:14

第Ⅱ会場(亀)

座長 林 裕 造(国立衛試・安全性生物研・病理)

- 9:30 II-1 ラットにおけるParaquat肺毒性の評価
— 組織病理学的変化の計量化 —
○赤堀 文昭, 松代創一郎, 有嶋 和義,*
政岡 俊夫, 江口 保暢,*
(麻布大・獣医・薬理, 解剖第二*)
- 9:41 II-2 化学物質の吸入による気道及び肺の毒性学的研究(第一報)
○鎌田 栄一, 内田 雄幸, 鈴木 幸子,
池田 康和, 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)
- 9:52 II-3 ホルムアルデヒドの吸入毒性(ラットの鼻腔発癌)
○内田 雄幸, 鎌田 栄一, 斉藤 実,
池田 康和, 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)
- 10:03 II-4 アテトアルデヒド吸入負荷に伴う神経化学的变化について
○橋本 恒一, 井田 修二, 大熊誠太郎,
田村 潤一, 栗山 欣弥
(京都府立医大・薬理)

7月2日(月) 午前10:14~10:58

第Ⅱ会場(亀)

座長 藤原公策(東大・農・家畜病理)

- 10:14 II-5 溶接ヒュームのラットを用いた吸入毒性
I 吸入装置ならびに暴露条件
○上満 信男, 清水 康資, 細川 常通,
仲吉 洋, 小林 実*, 湊 昭二*,
小川 恒司*, 堤 紳介*
(野村生物科学研, 神戸製鋼*)
- 10:25 II-6 溶接ヒュームのラットを用いた吸入毒性
II 1回ならびに反復暴露による肺への影響
上満 信男, 清水 康資, ○細川 常通,
仲吉 洋, 小林 実*, 湊 昭二*,
小川 恒司*, 堤 紳介*
(野村生物科学研, 神戸製鋼*)
- 10:36 II-7 アスベスト吸入ラットの肺における繊維沈着様式と病理組織学的変化
について
○小木曾洋一, E. Kagan*, 松岡 理
(放射線医学総合研, Georgetown Univ.*)
- 10:47 II-8 Dibutyl cyclic AMP (DBcAMP) 連続投与のラット肝臓に及ぼす影響
○野村 護, 小野 信悦, 加藤 道幸,
小野寺 威 (第一製薬・中央研)

7月2日(月) 午前10:58~11:42

第Ⅱ会場(亀)

座長 小野寺 威 (第一製薬・中央研)

- 10:58 II-9 四塩化炭素投与後のラット肝重量変化の評価について
○上満 信男, 仲吉 洋
(野村生物科学研)
- 11:09 II-10 ラットにおける高コレステロール血症と貧血の同時誘発
○赤羽 浩一, 古濱 和久, 小野寺 威
(第一製薬・中央研)
- 11:20 II-11 長期Saccharin投与ラットの膀胱及び胃の形態学的変化
○平沢 浩, 日比野 勤, 荒井 昌之
(名古屋保健衛生大・衛生学・病理)
- 11:31 II-12 カドミウムによって生じた睾丸障害に対するセレンウムの効果
菅原 直毅 (札幌医大・公衆衛生)

7月2日(月) 午前11:42~午後12:26

第Ⅱ会場(亀)

座長 平賀興吾(都立衛研・毒性)

- 11:42 II-13 ビペリジン環化合物による脈絡叢空胞化の種差
○渡辺 満利, 沼田 弘明, 森下 寛,
小泉 治子, 中西 秀樹
(実中研・前臨床医学研)
- 11:53 II-14 Ziramの長期投与ラットに認められた脛骨・大腿骨骨端軟骨病変につ
いて
○榎本 秋子, 原田 孝則, 真板 敬三,
白須 泰彦 (残留農薬研・毒性)
- 12:04 II-15 キノホルムの神経毒性に関する研究
— キノホルムを *in vivo* 投与した幼若ラットから摘出した上頰神経
節の神経成長促進因子に対する反応性について —
○堀 眞一郎, 大谷 幸子, 杉浦 弘子,
小滝 一,* 中島 克佳,* 椿 忠雄**
(東京都神経研・神経生化, 東大医・病院薬剤*
東京都立神経病院**)
- 12:15 II-16 コリン作動性神経系に対する有機塩素系殺虫剤の影響
○森尾 保徳, 今西泰一郎, 矢ヶ崎 修,
柳谷 岩雄 (大阪府立大・農・家畜薬理)

7月3日(火) 午前9:30~10:25

(第) 第Ⅱ会場

第Ⅱ会場(亀)

座長 蝶良義彦(奈良医大・病理)

- 9:30 II-17 ラット肝発癌における in vivo 短期検索法と長期発癌性試験との比較検討
○玉野 静光, 小木曾 正, 萩原 昭裕,
立松 正衛 (名市大・医・一病)
- 9:41 II-18 in vivo 短期検索法を用いた肝発癌プロモーター作用の検索
○小木曾 正, 萩原 昭裕, 柴田 雅朗,
津田 洋幸 (名市大・医・一病)
- 9:52 II-19 Phenobarbital肝腫瘍促進のイニシエーターによる差異
○倉田 靖, 米良 幸典, 萩原 昭裕,
白井 智之 (名市大・医・一病)
- 10:03 II-20 肝前癌病変の新しいマーカーとしてのGST-Pと γ -GTの比較検討
○米良 幸典, 井川 悦男, 立松 正衛,
伊東 信行 (名市大・医・一病)
- 10:14 II-21 各種膀胱発癌プロモーター投与によるラット尿成分および膀胱上皮の経時的変化
○柴田 雅朗, 柴田 道子, 玉野 静光,
福島 昭治 (名市大・医・一病)

7月3日(火) 午前10:25~11:20

第Ⅱ会場(亀)

座長 高 島 英 伍 (摂南大・薬・毒性)

- 10:25 II-22 ラット前立腺の細胞動態に対する性ホルモンの影響
○井川 悦男, 倉田 靖, 小木曾 正,
白井 智之 (名市大・医・一病)
- 10:36 II-23 F344ラットにおける自然発生中皮腫
○谷川 広行, 小野寺博志, 前川 昭彦
(国立衛試・病理)
- 10:47 II-24 ニトロ化合物抵抗性変異菌(TA98NR, TA98/1,8-DNP₆)におけるニトロ, ニトロソおよびヒドロキシアミン体の代謝活性化とその変異機構
○加藤 隆一, 斎藤 和季, 篠原 厚子,
鎌滝 哲也 (慶大・医・薬理)
- 10:58 II-25 着香料の哺乳動物細胞に対する形質転換能について
○笠巻 明子, 安原 稔夫, 浦沢 正三
(札幌医大・衛生)
- 11:09 II-26 T, Bリンパ球幼若化反応のカドミウム感受性
○大塚 文徳, 大沢 基保 (帝京大・薬・環境衛生)

7月3日(火) 午前11:20~午後12:15

第Ⅱ会場(亀)

座長 野口 晏 弘 (台糖ファイザー・研)

- 11:20 II-27 リドカインによる局所麻酔薬中毒の一症例
○浅田 章, 立川 茂樹, 藤森 貢
(大阪市大・医・麻酔)
- 11:31 II-28 臨床薬理に関する研究 XIII. フッ化ナトリウムの胃粘膜血流量に対する影響
田村 豊幸, ○藤井 彰, 小林 寿美
(日大・松戸歯学・薬理)
- 11:42 II-29 蔗糖過剰投与ラットにおけるインスリンレセプターの変化
田村 豊幸, ○久保山 昇, 藤井 彰
(日大・松戸歯学・薬理)
- 11:53 II-30 腎障害ラットの麻酔死とアシドーシスとの関係
○奥岡ゆか子,* 山崎 信彦, 木口 雅夫,*
鈴木 義裕, 遠藤 泰, 久保田 隆,
門間 芳夫 (東日本学園大・薬・薬理, 毒理*)
- 12:04 II-31 腎障害ラットの吸入麻酔薬に対する耐性減退について
○山崎 信彦, 石原 敦,* 木口 雅夫,*
遠藤 泰, 亀田 治子, 松岡 大樹,
竹内 雅也,** 須藤 純一*
(東日本学園大・薬・薬理, 毒理; 化合物安全性研**)

SI-1) わが国における急性中毒の実態

吉岡敏治, 杉本 侃

大阪大学医学部 特殊救急部

中毒をひきおこす可能性のある物質は商業ベースで生産されているものだけで約6万種類, これらを使った商品の種類は数十万種類と言われている。これらの化学物質に対する対策にわが国では多くの省庁が関与しているが, 一端急性中毒をひきおこした場合, その処置法等の情報を提供する部門が全くない。このことはわれわれ臨床家にも責任の一端がある。すなわちわが国の臨床医学分野も行政と同様に縦わりで, 臨床中毒学は現在の診療科には存在せず, 薬学や法医学等の基礎医学の一部が中毒学を研究の対象にしているに過ぎない。これは大部分の中毒が臨床医学の中では学問の対象になり難いことが原因と思われるが, 救急医療にたずさわる医師の間では, その発生頻度の高いことと起因物質が極めて多岐にわたるため毒性や処置法等の情報が不可欠であることは議論の余地がない。

このような状況の中で日本救急医学会は昭和52年に下部組織として中毒委員会を設置し55年には中毒対策センター設立要望書を厚生省に提出した。昭和56年度には「化学物質による急性中毒の医療需要実態調査」と実際の中毒情報提供に際しておこる問題点を具体的に把握するための「パイロット・スタディ」を二本柱として厚生科学研究費補助金事業が発足した。

今回はこの研究概要を報告すると共に我々の担当した急性中毒症例診療実態調査を基にしてわが国の急性中毒の実態を報告する。

〈調査方法および結果〉

①近畿6府県の全医療機関, 16019施設を対象にアンケート調査を行った。回答の得られた7,308施設(アンケート回収率45.6%)に

における急性中毒例は調査1週間で276例、捕捉率を補正すると急性中毒症例の発生率は人口100万人あたりおよそ5人/日である。中毒センター設立に関しては、70%以上の医療施設が設立を要望しており、実際に今回の症例の19.9%は治療に際して中毒事故の現場責任者、化学物質製造元、大学や病院の薬品情報室、知人の医師や薬剤師などから何らかの情報提供をうけている。中毒起因物質、発生状況、年齢、性、発生時刻、受診の方法や取り扱い医療機関の種類など、今回収集した急性中毒例の詳細は抄録では省略するが、10才以下の幼小児の誤飲によるものが全体の28.7%を占め圧倒的に多く、自殺未遂が23例(9.9%)存在する。

②大阪府の全病院、481施設にアンケート調査を行い、入院を要した全急性中毒症例を把握した後、第2次調査として訪問調査を行った。この調査は重症例の医療内容を検討することが目的でアンケート回収率は79.8%と高く、1カ月間で92症例を把握し得た。これら症例の加療医療機関は救急告示病院が非告示病院の10倍で、私的医療機関と一部の公的医療機関に集中している。医療内容、入院日数などから比較的高度な医療を必要とする症例は12%である。

③昭和54・55年度の大阪府の8万余通の死亡診断書を分析し、人口動態統計では得られない加療後死亡者の検討を行った。急性中毒死症例は698人(人口10万対4.1人/年)でそのうち86.1%が自殺である。中毒起因物質はいわゆるガスが圧倒的に多いが、94.3%は現場死亡で、人口動態統計でとらえられているガス中毒死のほとんどは医療の対象にならない。一方ガス以外の化学物質では現場死亡率は50%で、半数は医療の対象となる。加療後死亡者115例のうち34例は6時間以内の死亡で、それ以降の死亡例では農薬中毒が最も多い。

④急性中毒の地域や季節による発生頻度や起因物質の差を検討するため、都市部と農村地帯で定点観測方式による実態調査を行った。発生頻度は農村地帯の方が高く、起因物質にも明らかな差を認める。抄録では省略したがシンポジウムでは起因物質、加療医療機関、発生状況など疫学的な分析を中心に述べる。

以上の調査研究以外に米仏英を中心に世界の中毒対策センター、

180施設にアンケートを送付し，81施設より回答を得たので，これら中毒対策センターの活動状況も合わせて報告したい。

〈まとめ〉

わが国における中毒対策センターの設立を前提として，その基礎資料を得るため，急性中毒症例診療実態調査を行った。発生頻度は癌患者数を上わまるが，その大部分は比較的軽症で，いわゆる救急病院に分散して処置されている。治療内容や重症度から判断してわが国における中毒対策上，最も必要なのは治療センターや分析センターもさることながら，中毒情報である。

SI-2) 機器分析による急性中毒患者の臨床化学的診断

酒井稔夫、小沢雅富

三菱油化中央研究所

中毒疾患の臨床医療、ひいては臨床化学領域における命題の1つは、疾患原因の早期発見と適切な薬物療法の確立であろう。病気を正確に診断するためには、体内に摂取された中毒原因物質の発見と生体内構成成分のバランスを正しく把握することが必要である。そして、そのバランスをコントロールするための薬物投与を適正に行うことが治療法の1つでもある。

一方、近年機器による化学分析の進歩には著しいものがある。それは、エレクトロニクス技術や新素材開発からくる分析装置自体の進歩と共に、化学を取り巻く周辺の境界領域へ化学的分析手法の応用範囲が大きく広がったことにある。医学および生化学における最近の著しい進歩も化学技術の進歩に負うところが少からずあると云えよう。種々の疾患と生体成分の生体液中濃度および排泄量や代謝物との関係を明らかにし、医学の研究や日常の臨床診断における化学的知見はますます重要になって来た。化学的知見を得るためには、従来から生化学検査が大きな役割を果たしてきているが、医学の進歩は更に精度と感度の高い、迅速且つ簡便な分析法を必要としている。生体内成分の究明に用いられる最近の機器による化学分析的手法を分類すると大きく2つに分けられる。

1. 有機化学物質の究明 ; ガスクロマトグラフ(各種検出器)
高速液体クロマトグラフ(各種検出器)、高性能薄層クロマトグラフ、ガスクロマトグラフ-質量分析計(GC-MS)、
液体クロマトグラフ-質量分析計、FT-IRやNMRなど。
2. 無機化学物質の究明 ; 高周波プラズマ発光分光分析、

原子吸光分析、イオンクロマトグラフなど。

切て、われわれはこれらの手法を用いた急性中毒を中心とする救急患者の体液、すなわち、血液、尿および胃内容物に含まれる薬物など化学物質の一斉検索を目的とした臨床化学的な検査システムを開発し、しばしば実用に供してきた。すなわち、検査システムの主軸として「ガスクロマトグラフ-質量分析計-コンピュータ」(GC-MS-COM)を用い、尿、血液などの検体中に含まれる化学物質の同定を、ごく短時間で一斉検索することが可能である。検索できる化学物質としては、市販一般の薬物のほかに石油製品、化粧品、潤滑剤、塗料溶剤、農薬、殺虫剤など、広い範囲の有機化学物質の同定を行うことができ、更に食品添加物、可塑剤、また生化学的な生体内成分の代謝物質についても、データベースを拡張する予定である。

米国ボストンにおいては既に10年ほど前からMITの化学系のラボが中心になって、救急医療体制の中にこのシステムをくみこみ薬物検査の一翼を荷っていると云う。これらの薬物検索システムの一例を図-1に示した。またGC-MS-COMの一例を図2に示した。急性中毒の場合、患者は直ちに医療施設に收容され、検査に必要な体液を採取する。採取された検体は有機化学物質と無機化学物質の検索のため各々のラボに、医療情報ネットワークを通して、緊急に輸送される。分析開始前に中毒情報などの分析に必要な情報が少しでもあれば、処理時間を短縮することになり緊急医療として意義深い。検索結果は電話で直ちに医療施設に連絡され、治療のための化学的知見として活用される。

中毒原因物質を明らかにすることのほか、生体内構成成分の異常を検知し更に適正な薬物療法が行われるための薬物の血中濃度の制御を行うことが次の課題である。

- 1) C.E. Costello, H.S. Hertz,
T. Sakai, K. Biemann;
Clin. Chem. 20(2)255 (1974)
- 2) R.A. Hites, K. Biemann;
Anal. Chem. 40, 1217 (1968)

図1 薬物検索システム

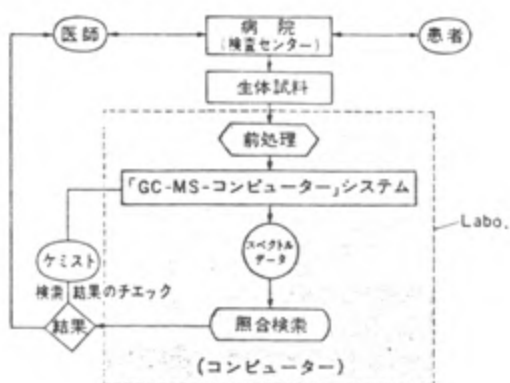
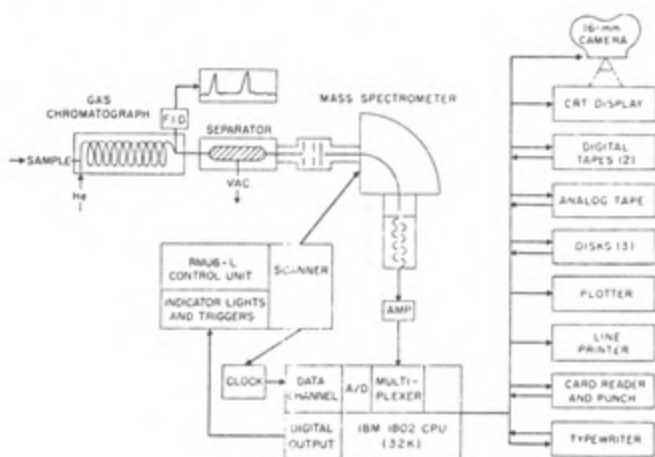


図 GC-MS-COM システムの一例²⁾



SI-3) 農薬中毒の現状と問題点

松島 松翠

佐久総合病院・健康管理部

農薬には、殺虫剤、殺菌剤、除草剤、殺鼠剤などがあり、その種類も多く、有効成分にして約370、銘柄数にして約5,300ある。この中で事故を起こしやすいのは、使用量も多い殺虫剤であり、除草剤がこれに次ぐ。

I. 農薬中毒の現状

1) 官庁統計による中毒事故の推移

厚生省薬務局が各県の保健所等を通じて集計したデータによると、有機燐剤のパラチオン、テップなどの急性毒性の強い農薬が急速に普及することになった昭和30年代から40年代にかけて、農薬散布者の中毒事故があい次いで発生し、毎年1,000人を越す状況がかなり続いたが、昭和44年にそれらの強毒性農薬が禁止されるに及び、中毒事故は次第に減少の傾向を示し、最近では往年に比べ約半減している。即ち、昭和57年度の事故集計では、中毒113、死亡525、計638という数字であった。しかし、そのうち自・他殺によるものは中毒(未遂)78、死亡498、計576と大半を占め、あらためて農薬の保管・管理の不十分さが指摘されよう。

散布中の中毒や死亡は、自殺にくらべれば少ないが、しかしこの数字は、保健所へ届出のあった全くの重症例であって、軽い中毒は入らないし、病院へ入院した例でも必ずしも全部は報告されていない。したがって、この数字は、あくまでも氷山の一角といえる。

農薬名別にみると、かつての強毒性農薬であったパラチオン、エンドリンは、使用禁止とともに著しく減少した。しかし、代って登場してきた低毒性農薬といえども、中毒事故は皆無ではなく、しばし

ば死亡事故も起こしている。最近の大きな特徴は、パラコートによる中毒(大部分は自殺)が急増していることであり、これによって最近減少気味であった死亡事故が再び増加の傾向を見せている。

2) 農村病院における臨床例調査

日本農村医学会が、昭和45年から全国の主な農村病院において調べた農薬中毒の臨床例は、昭和57年までに2,033例を数えた。この中には、いわゆる急性中毒(頭痛、めまい、吐きけなどの全身症状を起こしたもの)や慢性中毒のほか、皮膚障害、眼障害、肺炎、気管支炎、咽頭炎、喉頭炎、胃腸炎、肝障害など、農薬による障害を起こしたものをすべて含んでいる(従って正確には農薬障害と呼ぶべきものである)。

性別では、男1,091、女942と、男の方が若干多い。年代では、30歳代から50歳代にかけて多いが、これは農薬をもっとも多く使う年代であるからといえる。しかし、0~9歳が2.6%、70歳以上が5.3%もあり、乳幼児、学童、少年、老人にもかなりの中毒症例が出ていることは問題である。これらは、ほとんどが散布外の事故や誤飲によるものである。農薬種類別では、使用量も多い有機燐殺虫剤が約3分の1を占めている。次いで除草剤が多いが、これはパラコートによる自殺の増加と関係がある。最近、パラコート散布が原因して死亡した例が2例報告された。

3) 健康カレンダーによる追跡調査

農薬中毒あるいは障害の実態を正確に把握するには、散布の度にそのような症状が出たかどうかを確かめ、きちんと記録しておく必要がある。そのために「農薬使用者健康カレンダー」というものをつくり、毎日、農薬使用の有無、また使用時には症状発現の有無をつけてもらう方法で調査した。

長野県で調査した結果では、散布期間中一度でも中毒症状を起こした人の率は、平均27.4%であり、約4人に1人が、散布期間中なんらかの中毒症状を経験していた。症状としては軽度のものも含むが、頭痛・頭重、めまい、吐きけ・嘔吐、体がだるい、腹痛、

食欲不振などのほかに、局所症状として、皮膚炎や目の充血・痛みを訴えるものが多くみられた。

Ⅱ．問題点

農薬中毒の問題点としては、次に示すような点があげられる。

1) 低毒性農薬の普及により、散布中の重症の中毒は減少したが、軽症のものを含めればなお多数の農民が種々な被害を受けつつある。被害の原因の第一は防備不十分である。散布者に対する教育・啓蒙活動を、もっと積極的に行なう必要がある。

2) 農薬は種類が多く、かつ多剤併用で散布することがふえている。しかしその複合作用については、十分解明されているとはいえない。とくに慢性中毒の場合、その診断や原因農薬の究明には大きな困難がある。早急に診断基準の確立が望まれる。

3) 農薬中毒の死亡例は、大部分が自殺によるものである。近年除草剤のパラコートが多く使用されるに及び、それによる自殺が急増している。パラコート中毒への対策が当面の大きな課題である。

鷲飼 卓

大阪府立千里救命救急センター

人々の日常生活に深く入り込み使用される化学物質の種類と量はとどまるところを知らず増加しつづけている。これら化学物質の過量摂取により生ずる健康の障害は、中毒という傷病名で一括されているが、その病因、病態、症状は千差万別で、治療法も決して同一ではありえない。

この傷病群に特異的な事柄は、化学物質の毒性や処置法に関する情報の収集と伝達とが中毒対策の根幹をなすことと、ほとんどの中毒がいわば人災ともいふべきものであって、基本的には予防しうるものであることである。医師は、中毒についての情報不足の故に、必要な早期治療を怠ったり、時には過度な処置をおこなったりしている。農薬中毒や、ひところ話題になったボタン型アルカリ電池の誤食症例に、この典型をみることができる。

新しく登場した化学物質や予期せぬ物質による中毒、複数の化学物質による毒性の変化、実験動物とはことなる人体の反応、新しい薬物や医療技術の中毒に対する効果、結果を治療方針に反映させられるreal timeの毒物分析法の開発と普及など、臨床中毒学に課せられた未解決の問題は少なくない。

わが国においては、臨床中毒学という医学専門分野は未だ無に等しいが、これらの諸問題を臨床の実例をあけてかえりみるとともに将来への展望をこころみたい。

S I - 5) 中毒処置に用いられる薬剤の検討

吉野 清高

筑波大学病院 薬剤部

わが国においては、poison information center, poison control centerの発達が十分でなかったことから、製造メーカーや病院薬局の医薬品情報室が最低限の情報提供機関として機能してきた。昭和56年、筑波大学の麻酔科のグループによって中毒情報提供活動が開始され、その充実したデータベースと信頼性の高い情報は各方面で大きな評価を得ている。

以後、各治療機関では高いレベルの情報の入手が可能となったが、その情報入手した治療機関が情報に従った治療が可能か否かについては、かなりの疑問がある。特に、いわゆる中毒の治療のために用いる薬剤については、人手と十分な設備を備えた一部を除いて、ほとんどの治療機関が対応できないのが現状であろう。

例えば、中毒の初期の処置に有用性の高い吐剤であるトコンシロップ(USP)は、わが国にはない。また、消化管内の毒物の吸着に欠くことのできない活性炭(薬用炭)は、日本薬局方に収載されているが、市販はされておらず、各治療機関の薬局で、市販の活性炭の中から品質試験に適合したものを用いているのが現状である。

初期の処置や治療に用いられる薬剤さえこのような状態であるから、いわゆる中毒の治療のための薬剤、例えばアセチルシステイン、EDTA、5%エタノール、メチレンブルー、フィゾスチグミン、亜硝酸ナトリウムの各注射剤などは、全く入手が不可能である。これらの薬剤の製造を民間の製薬メーカーに依頼しても、見込みの無い努力に終わる。従って、これらの薬剤の調製の可能な一部の治療機関とそれ以外の機関では、治療に大きな格差を生ずることになる。中

毒対策の遅れが、治療機関という現場で、このように大きな矛盾と混乱を招く結果となっている。

近年、高分子化学のめざましい発展は、医学、薬学の領域に種々の活気的な薬剤と機器を提供している。中毒の治療の場で期待できるものに、イオン交換樹脂と吸着型血液浄化器がある。医療用陽イオン交換樹脂は高カリウム血症の改善剤として医療に供されているが、ある種の毒物の体外除去には有用性の高いものといえる。すでに我々は、ケイキサレート[®]がラットにおけるパラコートによる致死を抑制し、その有効性は充来から推奨されているアドソルビン[®]より高いことを報告した。今後、臨床の場での検討を期待したい。吸着型血液浄化器については、吸着剤に活性炭を用いている(帝人)が、活性炭の粒子の大きいこと、活性炭にセルロース被覆を施しておくことなどにより、吸着の速度が遅く、その有用性については問題点を残しているが、今後の研究により高い評価を得るものと思われる。

さて、これらの新しい薬剤や機器を評価する場合、毒物の生体内での動態を十分に理解しておくことが必要であろう。各々の毒物は、固有の吸収、分布、代謝、排泄の過程を持っている。吸収の速い毒物に対してはいかにすぐれた吸着剤を投与しても、充来のものと大きな差は生じないであろうし、組織への分布の大きい毒物に対しては、いたずらに血液灌流によって血中濃度を下げる努力を払っても、大きな臨床上の効果は得られないと考える。中毒にあいても、薬物における速度論的な考え方を導入し、個々の毒物の体内での動態に関する種々のパラメーターを知ることが今後の課題と思われる。そこで初めて新しい薬剤や機器の評価が可能となり、臨床の場における治療の指針も確立するものと思われる。

白須 泰彦

残留農薬研究所 毒性部

医薬品、食品添加物、農薬、飼料添加物、動物用医薬品、一般化学物質等について関連法律に基づいて各種の毒性試験が要求されており試験方法についてのガイドラインが出されている。最近ではOECDのガイドラインに見られるように国際的な整合性が要求されるようになり、以前問題になった各国間の試験要求項目の違いに基づく混乱が解消されつつある。GLPについては我国では医薬品では施行されているが、近く農薬、一般化学物質についてのGLPも出されることになる。これらのGLPによる査察の重複の問題、外国のGLPに対する対応等多くの問題がある。またGLPが実施されると、施設、スタッフの問題のほか殊にQA(Quality Assurance)の面から小規模な試験研究施設や大学研究室等ではこれらの試験の実施が非常に困難になってくると思われる。

毒性試験は実験動物を用いた試験が主体となるので良質な動物をいかに衛生的に飼育するかが基本課題となる。かつてはラット、マウスを用いた長期試験において肺炎の多発が問題であったが、最近では良質なSPF(Specific Pathogen Free)動物の入手が容易になったことと共にBS(Barrier System)動物施設が普及したため、この点が大きく改善された。

今後長期毒性試験あるいは発癌性試験の要求が増加すると思われるが、これらの試験に用いられる動物の系統の選択についていろいろの問題がある。また、これらの試験に伴って病理組織標本を検査する病理学者の需要が増すと思われるが、これらの病理学者の質の向上のため訓練、資格附与等が今後の大きな課題となるであろう。

SII-2) 化学物質の安全性評価のための非臨床試験(2)
—薬理と代謝試験研究の面から—

高 仲 正

国立衛生試験所・安全性生物試験研究センター・薬理部

医薬品をはじめとして、食品添加物、化粧品、家庭用品、農薬その他の種々の化学物質など、われわれを取り巻く化学物質の種類、量は増加の一途をたどっており、これに対応して安全性評価のための毒性試験も、より詳細な試験法ガイドラインが制定され、または準備されている。しかしながらこれらのガイドラインは急性、亜急性、慢性毒性、催奇形性、癌原性などを中心にまとめられており、今日の課題である薬理試験に関してはガイドラインとして公表されたものは無く、代謝に関しては生体内運命(吸収、分布、代謝、排泄)として飼料添加物に関するものが公表されているのみである。しかしながら、現実には医薬品をはじめ種々の化学物質について薬理試験、生体内運命試験が行われており、この分野の研究とあいまってその範囲も広がり、安全性評価に種々反映されている。従ってこれら試験法のガイドライン化およびその位置づけについて考えを述べる。

薬理試験 公表されている試験法ガイドラインの中で薬理試験の方法を明記しているものは無いが、実際に行われているものとしては医薬品がある。医薬品では効力を裏付ける試験と一般薬理試験に分けて試験が行われているが、このうち一般薬理試験は毒性薬理試験として位置づけることが出来ると考える。この試験は一般に中枢神経系、自律神経系、呼吸系、循環系、消化系、泌尿系、生殖系、免疫系、血液などに分けて薬物の影響が調べられ、副作用や有害作用を予測する上で重要な情報を与えている。現行の毒性試験が病理学的変化に重きを置いていることを考えると、生体の機能に対する

影響を種々測定する事で今後このような薬理試験が毒性試験の一種として、他の化学物質についても行われる必要があると考える。

生体内運命試験 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験法ガイドラインは現在飼料添加物に関するもののみであるが、今後は逐次各ガイドラインの中に採用されて行くものと考えられる。近年OECDが公表した化学物質の毒性試験法ガイドラインには、この試験はtoxicokineticsという題名で含まれており、亜急性、慢性、癌原性、生殖毒性試験の用量設定の資料および毒性試験結果の解釈と評価の助けになると説明されている。現行の各種毒性試験が検体である化学物質によって引き起される生体側の反応を調べることを中心としているのに対して、本試験は検体の体内における動態を調べるものであり、両者の結果を総合することにより安全性の評価が可能になると考える。現在の生体内運命試験は検体の吸収、分布、代謝、排泄を調べることを主目的としているが、今後は更に各毒性試験によって認められる変化に的を絞って局所的な代謝等を調べたり、検体や代謝物による酵素系の変化等を検討すること、およびヒトへの外挿に有用な情報と得るなど多角的な試験が行われるものと思われる。

現在、非臨床試験で行われている各種毒性試験は化学物質の毒性を検索するスクリーニング試験であると考えられる。従って、化学物質の毒性を明らかにし、ヒトへの安全性をより十分に評価するためには、各毒性試験によって得られる変化をとりえ、更に詳細な研究を行い毒性発現の次序をより明確にするための努力が必要であると考える。

SII-3) Education, training and certification of
personnel in toxicology laboratories in
The United States

Charles H. Frith

Intox Laboratories, Arkansas, U.S.A.

宇 高 奎 二

日本ロシュ研究所 毒性学病理学部

化学物質の安全性評価のための情報源は、被験物質の毒性とその発現機序解明のために実施された安全性試験のデータそのものである。従って、本報告では、まず評価に耐え得るデータの発生過程での制御と収集法について、ついで得られたデータを解析、評価する上に、必要不可欠な情報とその取扱いを中心に演者独自の立場から考察する。

1. 安全性評価に耐え得るデータ収集

個々の安全性試験がGLP規制下でのソフト、ハード両面の保証のもとに実施されるかぎり、発生したデータの質と完全性は保証され得るものと解される。しかしながら、安全性の評価という観点からは、評価に耐え得る試験法が導入されている事が**必須の条件**である。具体的には標準操作手順書(SOP)が評価に耐え得る方法かどうかを十分に検討され、体系化される必要がある。このSOP体系を、ソフト面とハード面に分類すると、ソフト面では、①毒性試験実施法の概要およびその詳細、②試験実施、③動物飼育管理、④被験薬物および対照物質の取り扱い、⑤職員および組織、ハード面では、①施設および設備、②機器がある。これら各項目についての実施体制の内容が評価に耐え得るデータを産生できるようなシステムのもとに統括管理されている事を確認するのが重要なポイントであると考えられる。

運営に際しては、評価に耐え得るSOPをbaseとした試験実施のPlanningからそのConducting, データ収集, Reportingへと至る一連の事項をシステム化, GLPに適合したコンピュータシステム

を用いるのが有利である。システムに必要とされる機能は、① Protocol に基づ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入力データの検索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。一範例として、長期毒性試験を対象とした場合のシステム全体の流れを以下に示す。試験に先立つ Protocol の入力により試験の全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。従って、本システムでは検査データの入力、無作為な群分けの後、投薬期間中、システムから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、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼検査等の諸検査、解剖所見、病理組織学的所見等も分析機器から直接に、あるいは Key in により結果が入力される。更には妥当な統計解析の後、最終報告として図表が出力されるようになっているため、試験にかかわる情報の質と完全性は保たれる。

また、Protocol 中の投与用量、検査項目などは適確な評価を引き出すために必要で十分な内容をもったものでなければならない。そのためには、試験の立案時、当該薬物の情報を事前に充分検索しておく必要がある。

2. 得られたデータをいかに評価するか 統計解析 ; 一般に対照群と投薬群との2群間比較が実施されるが、その統計学的有意差検定の計算は生物データであり、かつ毒性試験であることを考慮すると、正規分布を仮定しないノンパラメトリック法を用いる事を基本とした統計学的手法を用いるのが望ましい。しかし、統計学的に有意差のみられた変化でも後述する back ground data からの正常範囲(生理的変動範囲)の把握、個体での経時的な変動などの要因をも加味して評価する必要がある。

Back ground data ; 当該施設における試験に使用する動物の

系，年齢毎の back ground data を常に収集しておき、最新情報としての各検査項目毎の正常範囲を把握して、得られたデータを評価する必要がある。

個体毎の評価 ； 個体別の症状、体重などの変遷，検査データなどの個体別一覧表が常に参照できるような体制をとり、個体での評価が容易に出来るようにしておくこと群間の評価時にも助けになる事が多い。

比較薬との対比 ； 類似の構造もしくは薬物との比較試験を実施し、比較する事は安全性評価において有効な手段ではあるが、同時に文献検索により他剤との比較検討を行なう事も重要である。

(薬効を有する)

3. 総合評価

以上、GLP に準拠して実施された試験系より得られた情報に、上述の統計解析，Back ground data との比較，個体毎の評価，比較薬との対比を加味して個々の安全性試験について総合的に薬物の安全性が評価され、その毒性量，無影響量が検討されるとともに、毒性発現の機序についても考察が加えられる。

ついで、これら個々の安全性試験での評価をもとに、各試験間の関連性を重視して総合的に非臨床試験としての安全性に関する総合評価が必要とされる。

SII-5) 非臨床動物試験成績の外挿と予知性

柳田知司

(財)実中研・前臨床医学研究所

化学物質に関する多くの非臨床試験は直接あるいは間接的に人体に及ぼす影響を予知するために行われる。したがって非臨床試験成績の評価は動物実験そのものの評価とヒトへの外挿による評価から成る。前者においては試験目的からみた実験方法の妥当性、実験計画の論理性、観察指標と判定基準の客観性、動物間の種差を含む成績の信頼性などが検討される。後者においては前者の評価をふまえた上で、さらに薬物の作用に対する反応の感受性、薬物の吸収・分布・代謝・排泄などの体内動態、年齢、栄養、および生活環境などの諸点に関する動物とヒトとの種差の問題をはじめ、剤形や投薬その他の動物実験条件とヒトとの生活環境における化学物質との接触条件との相違などが考慮されて、動物で得られた知見がどのような条件のもとにヒトに当てはまるかが予測される。

非臨床動物試験成績のヒトへの外挿に際してはまず予知したい問題の内容を明らかにすることが重要である。化学物質の安全性について例をあげれば、1)毒性が発現しないと考えられる最大安全量の予測、2)毒性が発現される場合の毒性の種類と発現条件の予測、3)毒性が発現される場合の保健衛生上および社会的な危害と問題の予測、4)毒性発現機序および早期診断法の予測、5)効果的な治療法と対策の予測、などがあげられる。また医薬品などでは上記の安全性の問題のほか臨床試験で薬効の評価を行うことの科学的小よび倫理的妥当性の予測も加わる。

以上の観点から予知性に関与する諸要因をまとめると以下のとおりとなろう。特定の問題に関する予知性 = 特定の問題に関する動

物試験法の妥当性係数（動物試験の成績とヒトでの発現との関連性が高い種類の毒性または物質ほど係数は大きい）×動物試験成績の信頼性（方法の論理性客観性，動物間種差）×ヒトと動物の種差（作用に対する感受性，薬物動態，および生物学的状態の差など）×薬物接触状態差（剤形，経路，摂取様態の差など）。

今日では非臨床試験にはかなり高度の科学性と厳密さが要求され，莫大な労力と時間と資源が投入されるようになった。しかしそれが必ずしも非臨床試験成績のヒトへの外挿技術の進歩に基づく結果とはいえない。

現在実施されている各種の非臨床試験についてその最終目的を考え併せると，動物試験法の妥当性係数一つをとってみても毒性の種類あるいは化学物質の種類によりその値は高いものから低いものまでまちまちと思われ，予知性の科学的な評価方法を確立することが急務と考えられる。

一 般 演 題

I-1) マウスの血液生化学検査 — 採血前の問題点 —

○鈴木 剛, 近藤正実, 浜崎憲治, 須原郁雄

武田薬品工業株式会社 中央研究所

マウスの血液生化学検査成績において、血漿 LDH, CPK, GOT および GPT 値がしばしば原因不明の高値を示すのでその成因について検討した結果を報告する。

(方法) 8週令の雄性 ICR マウスを用い、それぞれの実験期間は2週間とした。強制運動負荷は円周約60cmのマウス用回転ケージ内で1分間に約20回、30分間回転させて行った。採血はエーテル麻酔下で腹下大静脈より行い、測定試料としては血漿を用いた。

(結果・考察) 飼料の形状のちがい(粉末または固型)、実験期間中の動物との接触の有無、群飼と個別飼育、個別飼育して採血時に群(5~10匹)に同居させた場合の影響について調べた。その結果、個別飼育していたマウスを採血時に同居させた場合において血漿諸酵素の高値がみられ、とくに LDH および CPK の増加が著明であった。その他の場合はとくに変化は認められなかった。この同居による諸酵素の増加は、同居時間に比例する傾向がみられた。また、同居により増加した諸酵素は、1時間後にピークを示し、3時間後においては明らかな減少傾向がみられ、24時間後ではほぼ正常値範囲にもどった。なお、LDH および CPK の Isozyme はいずれも骨格筋型であった。一方、マウスに軽い運動負荷をかけると LDH および CPK は増加したが、その他の酵素は変動しなかった。

(結論) 異ったケージに飼育していたマウスを採血前に同居させると、各マウス間の闘争により、主として骨格筋から各種の酵素が血中に流出するため、血液生化学検査値が変動するものと判断される。

I-2) マウスの血液生化学検査 — 採血から測定までの問題点 —

○ 近藤正実，浜崎憲治，鈴木 剛，須原郁雄

武田薬品工業株式会社 中央研究所

実験動物の血液生化学検査において、採血から測定までの間には、測定結果に影響を及ぼす種々の変動要因がある。マウスの場合これら変動要因についての検討は、ほとんど報告されておらず、文献に報告された正常範囲値もラットに比較してかなり広い。我々はマウスの亜急性毒性試験を行うに際し、これら要因のうち重要と思われる麻酔、絶食、血漿と血清の比較、血液の遠心分離条件、溶血、試料の安定性について検討を行い、ラットの場合と比較した。

(方法) マウス(Jcl:ICR)は4~8週令の雄を用い、採血はエーテル麻酔下で腹下大静脈よりヘパリン添加注射器を用いて行った。測定には、微量な試料でも測定可能な自動分析装置 CentriflChem Encore を使用した。

(結果) ラットの場合、ALPの測定には絶食が不可欠とされているが、マウスにおいては、ALPの絶食前値は安定しており、絶食時間の経過とともに尿素窒素、LDH、GOT等の増加ないし変動が認められた。したがって、マウスでは絶食の必要はなく、むしろ長時間の絶食は避けた方がよいことがわかった。また、採血から血漿分離までの時間が長くなると、グルコース、LDH、CPK等がラットよりも変動しやすかった。血漿分離後も、カルシウムおよびCPKが不安定であり、保存期間は4℃で1日以内、-40℃で1週間以内とすることが必要であると判定された。

上述の点について注意すれば、マウスの個別生化学検査成績を検索することが可能と考えられ、採血から測定までの標準的操作手順の設定を試みている。

I-3) イヌの実験的急性心筋梗塞における血漿酵素の変動およびアイソザイムの解析

○海上智¹⁾, 平田真理子¹⁾, 飯塚宏美²⁾, 谷本義文¹⁾

(財)実中研・前臨床医学研究所・血液化学¹⁾, 薬理²⁾

イヌの冠状動脈結紮による急性心筋梗塞における血漿酵素活性の経時的変動およびCK, LDH アイソザイムの変化について検討した。

【方法】 麻酔・人工呼吸下で開胸したイヌ(ビーグル)の冠状動脈を結紮した。採血は結紮前, 結紮後2, 4, 8, 12および24時間目に行い, 血漿CKをはじめとする5種の酵素活性および電気泳動法などによるCK, LDH アイソザイムについて検討した。

【結果および考察】 血漿酵素のうち, 最も大きな変動を示したのはCKであり, 結紮後急激な活性上昇があり, 8-12時間目には約80倍の活性を示した。アイソザイムは, 心筋梗塞時のマーカーといわれるCK-MBが, 結紮後4時間目以降に出現した。LDH, GOTおよびアルドラーゼ活性は, 結紮8-12時間後に5-10倍の上昇がみられた。LDH アイソザイムは, LDH 5よりむしろLDH 1の上昇率が大きく, また α -HBD活性の変化はLDH 1のそれと全く同じ挙動を示した。

以上の結果から, イヌにおける急性心筋梗塞のマーカーエンザイムはCK-MBが最も有用であると考えられる。しかし, 正常なイヌでも電気泳動による易動度が, CK-MBとほぼ同じであるいわゆるnothing dehydrogenaseの出現が高頻度にみられることおよび血漿CK アイソザイムの分画がヒトのそれと異なるなどの問題点があり, その解析には慎重を要するものと考えられる。

I-4) 薬物のウサギ筋肉内投与による血清CPK活性 におよぼす影響

○中浦 慎介・川島 邦夫・田中 悟・高仲 正・大森 義仁

国立衛試・安全生物研・薬理

我々は、薬物の局所障害性を調べるにあたり血清クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 活性の測定は局所障害性を予知するための有用な方法の1つになり得ることを報告した (第65回日本薬理学会関東部会)。今回、注射剤に繁用されている各種添加剤の筋肉内投与によるCPK活性におよぼす影響を調べ、陽性対照である酢酸溶液と比較した。

酢酸溶液 (0.43, 1.7 および 6 %) の 1 ml をウサギの大腿部外側広筋に 1 回投与してCPK活性の経時的推移を調べたところ、CPK活性は各濃度とも6時間ないし1日後に最大となり、7日後にはほぼ投与前のレベルにもどった。投与後1日目のCPK活性は用量依存的な上昇を示した。血清CPK活性の上昇は骨格筋由来のCPKであった。

無痛化剤として用いられている Lidocaine hydrochloride (LH, 27, 80 および 240mg), Dibucaine hydrochloride (DH, 1.1, 3.3 および 10mg), Procaine hydrochloride (PH, 13, 40 および 120mg), Mepivacaine hydrochloride (Mpv.H, 13, 40 および 120mg) および Meprylcaine hydrochloride (Mpr.H, 13, 40 および 120mg) の投与により、いずれの薬物も CPK 活性は用量依存的な著しい上昇を示した。これら薬物の用量・反応直線から陽性対照 1.7 %酢酸溶液と同程度 (760 mU/ml) の CPK 活性を上昇させるに必要な投与量を求めて比較したところ、DH が最も強くついで Mpv.H, LH, PH, Mpr.H の順であった。

また、無痛化剤、保存剤および溶解補助剤について CPK 活性を調べ、さらに浸透圧あるいは pH と CPK 活性との関連についてみたところ、いずれも相関係数 r は小さく、有意な相関関係は認められなかった。これら薬物による CPK 活性上昇は必ずしも浸透圧あるいは pH のみに依存したものではなく、薬物そのものの作用によるものと考えられた。

I-5) ストレプトゾトシン投与ラットにおける 血清(漿)酵素活性の変動

○平田真理子,海上智,一戸一晃,岡田昌子,津田永生子,谷本義文

(財)実中研・前臨床医学研究所 血液化学

ストレプトゾトシン投与ラットでは膵ランゲルハンス島 β 細胞障害に基づくインシュリン分泌低下により高血糖症が誘起され,脂質代謝および蛋白代謝にも異常を生じることが知られている。ストレプトゾトシン投与ラットでは種々の血清(漿)酵素活性の変動がみられることから,これら酵素の由来臓器および変動要因に関して検索を行なった。

【方法】ラット(Jc1:SD)にストレプトゾトシン60mg/kg 静脈内単回投与を行なった。投与後3日,1,2および4週に屠殺し,血清(漿),肝,小腸および骨を採取した。GOTを始めとする合計9の酵素活性のほかに16項目の検査を行なった。

【結果】血清(漿)中酵素活性のうち,ALPがオス・メスとも投与3日より経日的な増加を示し,4週では対照の9~10倍の高活性を示した。 γ -GTPは3日後に活性の上昇をみたが以降は検出されなかった。GOT, GPT, LAP は3日ないし1週から増加した。これに対し,オスではChE・リパーゼの上昇とアミラーゼの低下,メスではLDHの上昇がみられ性差がみられた。臓器内活性では,肝ホモジネートではALP, GOT, GPTの増加, LAP, LDHの低下があり,メスではChEの著明な低下もみられた。一方,十二指腸・空腸では,ALP, γ -GTP, LAP, GPT, GOT, LDH, ChEが上昇しており十二指腸でやや強い傾向を示した。骨では,ALPが対照の60%前後の活性を示した。これらのことから血清(漿)酵素活性の変動要因として肝だけではなく小腸あるいは骨の影響も示唆されることから,アイソザイム分析も含めて報告する。

○原 ひとみ, 守野豊彦, 松本一彦, 山本 宏

東洋醸造㈱ 安全性研究所

従来、毒性試験における尿検査では尿試験紙による定性試験が行われてきたが、近年、腎障害の早期毒性診断に尿中酵素ならびに尿中蛋白の定量が行われるようになってきた。ラットの場合、尿蛋白測定法により測定値に5～10倍の開きがみられ、測定方法によっては正常が異常と誤って診断されることがある。今回、マウス、ラット、イヌおよびヒトの尿蛋白測定を行い、直線性・感度・再現性・実用性などの面より各実験動物に適した方法を検索した。測定方法は、1)トリクロロ酢酸法 2)TCA-Ponceau S 比色法 3)Coomassie Brilliant Blue法 4)スルフォサリチル酸法 5)スルフォサリチル酸硫酸ナトリウム法 6)1 Step Exton変法[※] 7)TCA-Biuret法 8)Direct Biuret 法の8方法を用いた。高濃度まで直線性が得られる方法は1 Step Exton変法とDirect Biuret 法であるが、後者は感度が低く、異常例との判別がつきにくい。ラットでは正常例においても高蛋白尿を示すため、1 Step Exton変法が奨められる。イヌおよびヒトにおいては、正常例で尿蛋白量が微量であることより、感度のすぐれたTCA-Ponceau S 比色法が奨められるが、病態により高蛋白尿が生じた場合には直線性が得られず、原尿を希釈しなければならないなどの繁雑さがある。従って、毒性評価を行う場合は簡便性を考慮して、ラットと同様に1 Step Exton変法を推奨する。なおイヌの場合、蓄尿と膀胱尿では後者が2～3倍高値を示す結果が得られた。マウスにおいては、検体量が少ないことを考慮した上で、1 Step Exton変法を微量化した方法を推奨する。

※ 若林昭二, 伊藤 圓: 臨床病理, 31:314-316, 1983

I-7) カドミウム連続投与ラットにおける尿中NAG排泄増加の意義

○杉平 直子・遠山 千春・村上 正孝・斎藤 寛

国立公害研究所

〔目的〕N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ(NAG)は、近位尿細管上皮細胞に多く含まれるライソソーム酵素である。ラットを用いたモデル実験で、カドミウム(Cd)暴露による尿中NAG増加の意義を検討する。〔方法〕Wister系雌ラット46匹に、塩化カドミウムを1mgCd/kg/dayで週5回、10週間皮下注射した。1週間に1回、24時間尿を採取し、採血後、肝臓・腎臓を摘出した。尿中NAG(比色法)、近位尿細管上皮細胞刷子縁に高濃度で存在するALPの尿中活性(GSCC法)、尿、血清、臓器中Cd(フレイム原子吸光法)、尿、血清中クレアチニン(Jaffe法)を測定した。

〔結果〕①尿中NAGは4週めで5匹中3匹に増加を認めた。7週め以降は有意に増加した。②尿中ALPは4週めから増加した。③腎臓中Cdが130~150 μ g/gに達した時点で、尿中Cd及び尿中NAGが急激に増加した。④腎の光顕観察によれば、6週めから空胞変性のある上皮細胞をもつ近位尿細管が局所的に散見され始め、7週以降近位尿細管の病巣の拡大と空胞変性の度合が強まるように見えた。なお糸球体及び近位尿細管以外の尿細管、間質、血管には異常は認められなかった。クレアチニンクリアランスも期間中変化はなかった。〔結論〕糸球体異常が認められなかったので尿中酵素の上昇は腎由来と考えられる。近位尿細管刷子縁由来のALPの尿中排泄が4週めから増加することから、まず近位尿細管刷子縁が損傷をうけその後、細胞変性の結果と思われるライソソーム由来のNAGの排泄が上昇する可能性が示唆された。

I-8) glucagonおよびgalactose負荷試験のラット肝機能評価への応用

○稲毛富士郎，古濱和久，小野寺 威

第一製薬(株) 中央研究所

肝障害時の残存肝機能推定には、血清成分の分析の他に、生体に外因性物質を負荷し、それに対する肝の反応をみる負荷試験法が重要な意義をもつ。我々はindocyanine greenの肝による最大除去速度(ICG R_{max})が有用な指標であることを報告したが、多様な肝機能の総合的評価には、原理の異なる負荷試験法を併用することが望ましい。そこで今回glucagon刺激によるcAMP合成および負荷されたgalactoseの代謝能をICG排泄能と比較、検討した。実験には雄SD系ラットを用い、肝障害モデルとして、CCl₄急性肝障害、CCl₄肝線維症、部分肝切除ラットを作成した。glucagon 10 μg/kgをcontrol、CCl₄肝線維症ラットに静注し、血中cAMPレベルの推移をみると、両者共に2または5分後にピークを持つ上昇が認められ、60分後に負荷前レベルまで低下した。ピーク時におけるcAMPレベルは、controlで負荷前値の6~12倍(平均8.7倍)に対し、肝線維症では2~7倍(平均3.5倍)にとどまり、glucagonに対する肝の応答低下が示唆された。従って負荷後2~5分のcAMPレベルが評価上重要と考えられた。一方正常ラットにgalactoseを500mg/kgを静注し血中濃度を測定すると、60分後までほぼ指数関数的に減少することから、負荷20、40、60分後の3点法によるgalactose半減期の測定条件を設定した。CCl₄急性肝障害ラットおよび肝切除ラットでのgalactose半減期は、controlに比較し、それぞれ約1.5倍、2倍の延長が認められ、肝のgalactose代謝能の低下が示唆された。しかし肝線維症ラットではcontrolに比較しICG R_{max}が低下したが、galactose半減期には差がなく、両指標に解離が認められた。このことは両者が互いに異なる肝機能を反映するため、肝障害時に必ずしも平行して変動しないことを示しており、肝機能評価のためには、種々の負荷試験法を併用することが望ましいと考えられた。

I-9) 牛黄の毒性に関する研究

○会田喜崇 吉本浜子 門馬純子 高田幸一 鈴木幸子
小林和雄 鈴木康雄 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

和漢薬の薬効並びに有効成分に関する研究は多くみられるが、その毒性に関する報告は数少ない。今回動物性生薬である牛黄の急性毒性並びに亜急性毒性を検索した。

(方法) 急性毒性試験：5週令のddYマウスを雄、雌各群10匹ずつ用いた。経口投与では牛黄、bilirubin、cholic acid、desoxycholic acid、dehydrocholic acidおよび各胆汁酸のナトリウム塩を、腹腔内投与では牛黄、bilirubin、sod. cholate、sod. desoxycholateを、それぞれ動物に投与した。亜急性毒性試験：動物は5週令のddYマウスの雄を各群10匹ずつ用いた。牛黄は200、600、1800mg/kg/day、sod. desoxycholateは50、200mg/kg/dayを5%アラビヤゴム液に懸濁あるいは溶解し1日1回1カ月間強制経口投与した。1カ月後にすべての生存動物を屠殺解剖し、各種毒性検査を実施した。

(結果) 急性毒性：牛黄は経口投与では15g/kgでも死亡はみられなかったが、腹腔内投与のLD50値は雄440mg/kg、雌660mg/kgであった。bilirubinは経口投与では15g/kg、腹腔内投与でも2g/kgで死亡は認められなかった。3種類の胆汁酸の経口投与での毒性の強さはdesoxycholic acid > cholic acid > dehydrocholic acidの順であった。また、各胆汁酸のナトリウム塩ではいずれも毒性が強く、LD50値でそれぞれ約1/2の値を示した。一方、腹腔内投与ではsod. cholateに比べsod. desoxycholateで強い毒性が認められた。亜急性毒性：牛黄の高用量群およびsod. desoxycholateの両処置群で軽度な体重増加抑制がみられ、sod. desoxycholateの高用量群で2匹の途中死亡を認めた。1カ月後の主な変化は、牛黄の高用量群では血清中のグルコースとトリグリセライドの減少、肝臓重量の増加が、sod. desoxycholate投与群では牛黄投与でみられた変化に加え血清中の磷脂質の減少、AIP、GOT、GPT活性の上昇が認められた。なお、牛黄、sod. desoxycholateの両投与群の肝臓の病理組織学的所見および脂質成分には変化がみられなかった。

I-10) 塩化マグネシウムのB6C3F₁マウスにおける亜慢性毒性試験

○柴田道子，玉野静光，福島昭治，伊東信行

名市大・医・一病

塩化マグネシウム(MgCl₂)は豆腐製造に“にがり”として、また清酒製造の発酵助成剤として用いられている食品添加物である。今回、我々はMgCl₂の13週間亜慢性毒性試験を実施したので報告する。

6週齢のB6C3F₁マウス120匹を用い、雌雄それぞれ10匹を1群とし、MgCl₂を5.0, 2.5, 1.25, 0.6, 0.3および0%の濃度でオリエンタル粉末飼料中に添加し、13週間連続的に経口投与した。屠殺時に全動物の全身の諸臓器について病理学的に検索するとともに、種々の臨床検査も実施した。

実験開始13週間目に雄の0.6%群で1例の死亡をみとめた。体重推移では、5.0%群の雌雄で投与開始直後より、2.5%群では雄において5週以後にそれぞれ有意な体重増加抑制がみられた。また、5.0%群の雌雄で尿比重の減少、血清アルカリフォスファターゼ活性の上昇がみられた。屠殺時の肝重量において5.0%群の雌雄と2.5%群の雄で減少が示され、その体重比では5.0%群の雄で明らかに減少していた。脾についてみると、5.0%群および2.5%群の雄で重量および体重比の減少をみとめた。腎では5.0%および2.5%群の雌雄で体重比の増加をみとめ、精巣では5.0%群で重量の減少を、5.0%群および2.5%群で体重比の増加をみとめた。しかし、病理組織学的に特記すべき所見はいずれの臓器にも認められなかった。

以上、塩化マグネシウムB6C3F₁マウスに対する毒性が5.0および2.5%に認められ、雌雄とも2.0%を最大量として目下発癌試験を実施中である。

I-11) 歯科材料の安全性評価 (1)

○佐藤温重,小沢和子,桑井康宏,麻生田泉,坂寄雅美,山本育代
市野瀬志津子,吉居英一,貝渕安男,小泉洋子

東京医科歯科大学歯学部第二理工学教室

歯科用Ni-Cr合金は既に臨床で用いられているが、その安全性については意見が対立している。そこで市販のNi-Cr合金鑄造体について国際歯科連盟の生物学的評価試案に提示されている試験を実施した。

実験材料および方法

Ni-Cr合金 F (Ni51, Cr15, Cu10, Mn20) SC (Ni90, Cr10) SN (Ni59, Cr15, Co15) の試験片 (ϕ 1.3mm×5mm) をそれぞれ王水に溶解し、乾固後蒸留水に溶解したもの (以下A液)、試験片を生理食塩水中に37°C, 7日間浸漬した溶出液 (以下B液) を検体とした。

短期毒性試験：4週令ICR雄性マウス, 1群10匹にA液を7, 28, 35 mg/kg/day, 7日間投与し、さらに7日間観察後剖見、血液生化学検査等を行った。

感作性試験：体重300-400g Hartleyモルモット, 1群10匹を用いてMaximizationテスト法に従いA液を用いて行った。

突然変異試験：A液を検体として TA1535, 1537, 98, 100株を用いたAmes試験と、B液を検体とし V79細胞の6チオグアニン耐性を指標とした試験を行った。

結果

短期毒性試験において死亡例は認めなかったが、SC, SN 7, 28 mg/kg群は投与期間中の体重増加が有意に少なかった。SC, SN 7 mg/kg群で血糖値上昇, BUN低下、SN 7 mg/kg群でALPの低下が認められた。感作率はSC 44%, SN 55%でGrade IIIの感作性が認められた。Ames試験では SC, SNは陰性、V79細胞を用いた試験では Fは陽性であった。

榎本 眞, O廣内康彦, 岩田 聖, 大橋恵子
秋元 亨, 小林克巳, 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・第一試験部)

長期にわたる毒性試験で観察される対照例ラット・マウスの多様な形体変化につき、特に頻度の高い発生を示す病変の分類や相互の関連についてすでに第一報で報告した。今回は比較的稀な病変に焦点を絞りその発生と意義、ヒトにおける同様な病変の有無について検索した成績を報告する。

前回と同様Fischer 344系ラット,と B6C3F₁ マウスを対象に109~115週齢までに観察される病理所見を検討した。対照ラット250匹,同マウス300匹を用いた。ラットでは 1) 脾のoxyphilic細胞 (oncocytic cell) の出現: ヒトでは同様な細胞の報告があるが動物ではハムスターで特に実験的な誘発 (Scarpelliら, 1980) が知られている。ラットではラ氏島周辺に発生し、ミトコンドリアに富む胞体の特徴とするがハムスター例と同じく肝細胞と似た性状を示す。その他 2) 肝内門脈枝の内膜肥厚, 3) 腸間膜結節性動脈炎, 4) 腸間膜の間葉系腫瘍など。

マウスでは 1) 胸腺中の上皮小体様細胞出現, 2) 肥胖細胞増殖症 (脾・肝・骨髄などに出現), 3) リンパ節血管内皮腫, 4) 脾頭部の多形性癌腫, 5) 嗅脳・前頭葉部髄膜線維増殖症など。

以上の腫瘍性および非腫瘍性病変は発生頻度の低いため、被験物質の影響による病変の検索に支障となることは比較的少ない。しかし時には被験物質投与により発生の促進される事例もある。また腫瘍については人でも発生頻度の低い各種の腫瘍が体内諸組織に発生する。実験動物でも長期飼育によって同様な腫瘍が自然発生的に出現する点は興味深い。発生要因について未知の点が多いが考察を試みたい。

I-13) 筋肉注射製剤の局所刺激性のスクリーニングに関する検討

○小平輝明，小林洋四郎，山本 宏

東洋醸造株式会社 安全性研究所

筋肉が障害を受けた時血中のクレアチンホスフォキナーゼ（以下CPKと略す）が上昇することは既に知られており、1977年PMAも注射剤の筋障害性の指標としてCPK測定の有用性を報告している。しかし筋障害性の程度と血中CPKの上昇との相関性についての報告は少ない。我々は今回、各種濃度の酢酸を用い筋障害性と血中CPKとの関係について検討を行つたので報告する。

ウサギ仙棘筋を用い、筋障害性とCPKの上昇との関係を検討するために、0.188%、0.375%、0.75%、および6.0%酢酸1mlを投与し経時的に血清を採取した。次いで障害体積とCPKの上昇との関係を検討するために、仙棘筋に0.188%酢酸1mlを1、2、3、および4ヶ所/匹投与し、経時的に血清を採取した。また血中に増加したCPKが、骨格筋由来であることの確認のために、電気泳動によるCPKアイソザイム分析も行つた。尚、一群の動物数は3羽とした。

その結果、CPKが血中において最も上昇するのは、投与後約12時間目であり、CPKの最大値は、対照群（生理食塩液）で約600 μ u/ml、0.188%酢酸で約1400 μ u/ml、0.375%酢酸群で約2500 μ u/ml、0.75%酢酸群で約3800 μ u/ml、6.0%酢酸群で約3900 μ u/mlとなり、酢酸濃度と高い相関性を示した。また同様に、障害体積とCPKの上昇の程度との間にも高い相関性を認めた。尚、電気泳動の結果からも血中に増加したCPKは明らかに骨格筋由来のものであつた。

以上の結果より、筋注製剤のスクリーニング法として、薬物投与後の血中CPKの測定を行うことは、その薬物の筋障害性の程度を推測する上で有用であると考えられた。

○山口典子 内田朝子 古川賀洋子 井上智彰 宇高奎二

日本ロシュ研究所 毒性学病理学部

抗原性試験の一環として、IgE抗体産生能を指標とした試験系が汎用されている。本試験系において、特異IgE抗体に関する解析は進んでいるが、抗体産生に関連する細胞性機構に関する報告は少ない。今回我々は、抗原性試験に陽性対照として用いられるOvalbumin (OVA)とペニシリンを抗原とし、IgE抗体産生を誘導した感作動物において、リンパ球幼若化反応とブランク形成細胞(PFC)の測定による細胞性機構の解析を試みたので報告する。(方法) C57BL/6系マウスにOVA 10 μ g、或いは血清アルブミン処理したペニシリン 10 μ gをアラムと共に感作し、4週間後OVA 1 μ g、或いはペニシリン 10 μ gを追加免疫した。初回免疫から経時的に脾細胞を採取し、対応抗原によるリンパ球幼若化反応、抗原を感作したヒツジ赤血球を用いたPFCの測定を行った。同時にラットPCA反応にて血清中のIgE抗体価を測定した。

(結果) OVA感作群 リンパ球幼若化反応は、感作後4週目にピークとなるが、以後比較的安定した反応性が維持された。またSI (Stimulation Index) 値で評価すると、感作後2週目と5週目に2峰性のピークを示した。一方PFC試験では抗OVA-IgM産生細胞及び抗OVA-IgG産生細胞は、感作後9日目に一過性の急峻なピークを示し、追加免疫後3日目にIgM産生細胞のピークが、4日目にIgG産生細胞のピークが認められた。抗OVA-IgE産生細胞についても検討を続けている。

ペニシリン感作群 キャリア蛋白としてOVAを用い、ペニシリン-OVAを抗原としてリンパ球幼若化反応を試みたが、有意な反応は認められなかった。抗ペニシリン-IgM産生細胞は、OVA感作群と同様、感作後9日目に一過性のピークを示した。

I-15) G L P に適合した毒性試験の自動化とその制御

第四報 Q A U s y s t e m

○堀井郁夫 塩崎裕通 内田英一 清水万律子 宇高奎二

日本ロシュ研究所 毒性学・病理学部

前報で G L P に適合した毒性試験の Labo-automation system について報告した。今回、これらを基とした Q A U 用の Computer system を開発したので報告する。

[Systemの概要] 既稼働の P D P 11/70 と P D P 11/34 の端末を介して Q A U 担当者への査察指示とその実施入力を行う。本 System の構成は (1) 査察 schedule の指示, (2) Schedule に基づく査察実施の入力, (3) Schedule 外の査察実施の入力, (4) 査察状況の check, (5) Report (Schedule list, 査察 sheet, 査察記録及び Report) からなっている。

[Q A U 査察の Schedule とその実施] 各試験の入力 Protocol data を基に System から試験の各段階の査察項目とその日付が無作為に選択され, Q A U 担当者に端末の画面を通して提示される。また, 定常的に Hard 面 (施設, 設備, 機器) の定期的査察も指示される。同時に, これら指示事項は査察 schedule, 及びそれに対応した報告用紙として System から出力される。Schedule 化された査察, 及び Schedule 外の査察実施入力は, Q A U 担当者により端末を介して行なわれる。査察実施状況の Check は端末の画面上で出来, 査察報告書として実際に実施された査察の項目と日付, 人名, Report No. が査察 report として System から出力される。また, その査察実施に関する Work log も出力される。

[G L P への適合性] G L P 適合の試験実施 System と連結した形での Protocol に基づく査察 schedule 管理, Hard 面の査察管理, Master schedule 管理, 査察報告書管理の点で G L P への適合性が保証されている。

I-16) G L P に適合した毒性試験の自動化とその制御

第五報 Random sampling system

○内田英一 塩崎裕通 堀井郁夫 宇高奎二

日本ロシュ研究所 毒性学・病理学部

前報で G L P に適合した毒性試験の Labo-automation system について報告した。今回、長期毒性試験の各種検査及び解剖に Random sampling system を開発、導入したので報告する。

[System の概要] 本 System は長期毒性試験の一環として既稼働の P D P 11/70 と P D P 11/34 の System に追加されたもので、その構成は、(1) Protocol に基づく諸検査及び解剖動物の指示、(2) 検査動物の Randomization 及び Sample No. の割り振り、(3) 指示入力による Schedule の組み換えと Work sheet の出力、(4) Random sampling における Data の自動入力、Input data の Review 及び Report の出力よりなっている。

[検査実施とその運営] 入力 Protocol data を基に試験の各段階における検査実施動物の指示、解剖実施予定時間帯及びその時間帯に解剖される動物匹数の指示が入力される。これらの指示入力を基に Randomization がおこなわれ、各検査実施動物に対して Sample No. が割り振られ、検査及び解剖順序が決定される。この決定に従って解剖動物の絶食、採血、解剖が指示された時間帯に実施され、検査結果（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査など）が分析機器もしくは Key 入力により専用端末を介して収集される。

[導入のメリットと G L P への適合性] Protocol に基づく Schedule 管理下で Randomization が実施される事から Data の質と完全性は保証されている。また、Random sampling により絶食、採血、解剖の時間的パラメーターが一定となり、Data のバラツキも一定化され、より良い評価ができる。

I-17) 妊娠マウスに投与されたメチル水銀が出生仔に
およぼす影響

井上 稔

国立水俣病研究センター 病理

近交系 C3H / HeN マウスの妊娠 13~17日のいずれかの日に 1 回塩化メチル水銀 20mg/kg を経口投与し、自然分娩させた。新生仔は生後 24 時間以内に無処理の里親につけ、母乳を通じての水銀曝露を避けた。無処理の対照群も同様に里親に育てさせた。離乳率は極めて低く、各群 10 腹の全着床数に対する 4 週齢生存率は妊娠 13~17 日処理群でそれぞれ 13, 22, 4, 3, 16% であった。死亡するものはほとんど生後数日以内に死亡した。すべての実験群に軽度の行動障害を示す個体が出現した。これらは正向反射がやや障害されており、また歩行中の尾の位置が低かった。処理した胎齢の違いによる症状の差は少なかったが、妊娠 13 日、14 日投与群が最も重篤で妊娠 17 日投与群が最も軽い傾向にあった。生後 10~12 週で麻酔下にホルマリン灌流固定をおこない、脳を取り出して観察したところ、全実験群とも脳の重量が対照群と比べてやや小さく、小脳は脳回の発達がわずかに悪かった。しかし組織レベルの奇形はみつからず、全般的に大脳皮質の組織構築はよく保たれていた。最も障害の強い妊娠 13 日、14 日投与群では大脳皮質、とくに前頭葉がやや小さく、小脳の軽度低形成のみとめられる例もあった。

○原田滋雄・持田一夫・高山 敏

第一製薬(株) 中央研究所

Butyrophenone 系向精神病薬はマウスおよびラットの妊娠初期に大量を投与すると、胚の着床を遅延させることが古くから知られているが、その作用機序は現在まで十分に解明されていない。

演者らは、Butyrophenone 系向精神病薬であるチミペロンおよびハロペリドールの着床遅延作用を胚の発育と母体の内分泌環境の面から検討し、機序の解明を試みた。

動物はSlc :SD 系ラット (11~15 週令) を用いた。両薬物ともほぼ全例で着床を遅延させる用量の6.4 mg/kg を妊娠0日から毎日1回 (13~14時) 尾静脈内に投与し、妊娠0日の16時、1日の10、16時、2日の10、16、22時、3日の4、10、16時および4日の10、16時に断頭と殺し、血清中のEstradiol-17 β (E2) , Progesterone (P), Luteinizing hormone (LH), Follicle-stimulating hormone (FSH) およびProlactin (PRL) をRIA法により測定した。と殺時には、卵管および子宮から胚を回収し、実体顕微鏡下で観察した。

その結果、薬物投与群では胚の子宮内への移行と妊娠2日以降の胚の発育が若干遅れていた。また、血清中のE2, LH およびPRL に顕著な影響が認められた。E2 は薬物投与群では常に対照群より高値で推移し、特に投薬後2~3時間にあたる各日の16時には、対照群の1.5~2倍もの高値を示した。薬物投与群のLH は対照群より低い値で推移した。PRL は対照群では妊娠0~2日の16時および3日の4時には200 ng/ml 程度であったが、その他の時点では50 ng/ml 以下の低い値を示した。これに対してチミペロン投与群は全ての時点で300~550 ng/ml にも達する極めて高い値を示した。また、ハロペリドール投与群も投薬直後の各日16時には300~500 ng/ml の高値を示し、投薬後20~21時間にあたる各日10時にも120~400 ng/ml の高値を維持していた。

これらの成績から、Butyrophenone 系向精神病薬投与により母体のE2 とPRL の分泌亢進、LH の分泌抑制および胚の移送と発育の遅延が認められ、これらの変化と着床遅延作用について考察を加えた。

I-19) Acemetacin のラットにおける胎仔移行性と
動脈管収縮作用

○太田隆雄，鶴田 強，吉村三夫，小林富二男

興和（株）東京研究所

Acemetacin (A C M) は Indomethacin (I N D) と類似の化学構造を有する非ステロイド抗炎症剤であり，I N D のプロドラッグとしての性質を有する。今回，A C M のラットにおける胎仔移行性と動脈管収縮作用を I N D と比較した。

「方法」実験 I：母体の血しょう中濃度推移を検討するため，母体屠殺（妊娠 21 日）の 24 時間前に A C M 4.0 mg/kg と，その等モルの I N D 3.5 mg/kg を経口投与し，経時的に血しょう中 I N D 濃度を測定した。また，胎仔移行性を検討するため，母体屠殺の 4 あるいは 24 時間前に両薬物を同様に経口投与した。

実験 II：胎仔の動脈管に及ぼす作用を検討するため，母体屠殺の 4 あるいは 24 時間前に A C M 1.5, 4.0 及び I N D 3.5 mg/kg を経口投与し，胎仔を摘出した。胎仔はドライアイス，アセトンで全身急速凍結し，凍結ミクロトームで薄切後，マイクロメーターにより動脈管及び主肺動脈の内径を計測した。

「結果及び考察」A C M 投与後の各時間における母体血しょう中 I N D 濃度は I N D 投与群に比し投与初期においてやや低かった。胎仔血しょう中濃度は両薬物とも母体ラットの血しょう中濃度に比例し，約 1/3 の濃度で推移することが観測された。一方，動脈管に対しては両薬物とも 4 時間前投与では 24 時間前投与に比し強い収縮が認められ，A C M による収縮度は I N D に比べてやや弱い傾向がみられた。これは A C M 投与時の母体における I N D 血中濃度の時間的推移が I N D 投与時のそれと若干異なることを反映しているものと思われる。

I-20) Ochratoxin Aの発生毒性 —マウス胎仔移行と胎仔大脳核濃縮像の観察—

○星野 清, 福井義浩, 亀山義郎,
安井照代*, 戸田千登世*, 永納秀男*

名古屋大学環境医学研究所, *名城大学薬学部衛生化学

Mycotoxin の一種, ochratoxin A (OA) を妊娠マウスに投与すると胎仔に外脳, 小頭などの中枢神経系の奇形が成立するが, 胎生10日処理の場合の胎仔大脳の早期変化を観察すると, 核濃縮像の出現はX線被曝の場合に比較して遅れ, 投与20時間後より増加し始め, 36~48時間になってピークに達した. そこで, この細胞障害の出現時期の遅れを検討するためにOAの胎仔移行の時間経過をしらべるとともに, OAが環境汚染物質であることから, 低濃度曝露の影響をとらえることが必要と考え, 胎仔大脳外套の核濃縮像を観察し, 用量・反応関係をしらべた.

胎仔移行: ICR マウスの妊娠11日にOA 5 mg/kg を腹腔内に注射し2~72時間後に胎仔, 胎盤, 母獣の血液, 肝, 腎を採取した. OAの定量は酵素免疫法(ELISAs)によって行った. OA濃度は母体血清および各臓器では投与2時間後にすでにピークに達しており以後漸減した. 一方, 胎仔では6時間後から緩やかな増加がみられ, 48時間でピークに達した. 但し胎仔内のOA濃度は母体臓器に比べて非常に低く, ピークの値は血清, 肝, 腎, 胎盤のそれぞれのピークの値の1/130, 1/30, 1/25, 1/12 であった.

胎仔大脳核濃縮像: ICR マウスの妊娠10日にOAを2又は3 mg/kg腹腔内に注射し, 経時的に胎仔を採取して, 顕微鏡標本で大脳外套における核濃縮像の頻度をしらべた. 3 mg/kg では胎仔内でのOA濃度がピークとなる時間にはほぼ一致して, 投与36時間から48時間にかけて約30%程度の幅広いピークがみられ, 2 mg/kg 群では36時間後に約15%のピークがみられた. そこで, 0.5, 1, 1.5 mg/kg 群についても36時間後の核濃縮像の頻度をしらべたところ, 1 mg/kg 以上の投与群で有意の頻度上昇がみとめられた.

I-21) 胎生期における Ochratoxin A 投与による脳発育障害マウスの脳内物質変化

○田丸政男，平田ゆかり，永吉道子，松谷天星丸

名古屋保健衛生大・医・総医研・発達生理

Mycotoxinの一つとして知られる Ochratoxin A (Och. A) を，妊娠マウスの11又は12日目（腔栓確認日を妊娠1日目とする）に投与すると，その仔動物に小頭症が発現することが，主に形態学的に検索されている。本実験では，Och. A (3 mg/kg) を妊娠11日目の母マウスに一回腹腔内投与し，投与後の胎仔脳における急性変化，及び生後の成長脳における長期的変化について生化学的に検索した。Och. A 投与後48時間目の胎仔脳では，組織湿重量当りのDNA量が，対照の約80%に低下した。Lysosomal enzyme (L.E.) である β -glucuronidase 及び β -galactosidase 活性は，投与後48時間目で蛋白当りの比活性が，それぞれ対照の約1.3及び1.7倍の上昇を示した。DNA量の低下は，Och. A 投与によって胎仔大脳のマトリクス細胞の崩壊によるものと考えられ，L.E. 活性上昇は，これらの細胞崩壊産物の処理及び修復機転に，何らかの役割を果たしたものと考えられた。生後3ヶ月令の大脳半球重量及び大脳半球当りのDNA量は，いずれも対照の約80%に低下した。また，大脳半球の norepinephrine, dopamine 及び Serotonin 濃度は，いずれも対照の10~15%の上昇を示したが，大脳半球当りではいずれのモノアミンとも，対照の約85%に低下した。また，ミエリンの指標酵素の CNPase 活性は，大脳半球で対照との間に差はなく，ミエリン形成は対照と同様に進行していることが考えられた。胎生期のOch. A 投与マウスでは，成長脳における長期的変化として，モノアミン作動性シナプスの形成異常が考えられた。

I-22) 母体への chlorpromazine 投与が次世代の学習に及ぼす影響

○梅村建夫，広中直行，柳田知司

(財)実中研・前臨床医学研究所

母体への薬物投与が次世代(F₁)の学習行動に及ぼす影響を目的として、周産期・授乳期に chlorpromazine (CPZ) の投与により、レバー押しの弁別逆転学習で F₁ の学習障害が観察された。今回は、CPZ 投与が種々の学習行動に及ぼす影響と F₁ の学習障害に及ぼす CPZ 投与の時期について検討した。【方法】Jcl:SD ラットを用い、無処置 (NC)、溶媒投与 (C)、CPZ 2 および 8 mg/kg (L, H) の 4 群を設けた。投与の時期を実験 1 では妊娠 17 日～分娩後 21 日、実験 2 では妊娠 7～17 日とし、投与はいずれも皮下に行った。5 週齢のオスの F₁ を用いて実験 1 では Y 迷路学習および回避学習を、実験 2 ではレバー押し学習、Y 迷路学習および回避学習を行った。【結果および考察】実験 1：Y 迷路の実験における明暗弁別学習は NC および C 群で学習完成に約 6 セッションを要したのに対して、L 群では平均 8.4 セッション、H 群では 9.4 セッションと用量の増加に伴う学習の遅延が観察された。弁別逆転学習においても L および H 群で学習の遅延が観察された。一方、回避学習には明らかな CPZ の影響は認められなかった。実験 2：レバー押し学習、Y 迷路学習および回避学習のいずれにおいても CPZ の影響はみられなかった。以上の成績から、母体への CPZ 投与による F₁ の学習障害は胎仔の器官形成期よりも周産期から授乳期にかけて投与したほうが起こりやすいことが明らかになった。また、学習障害の検索に用いた 3 種の試験の中では Y 迷路試験が最も感度が高く、回避試験が最も低いと考えられる。

I-23) Thiabendazole の妊娠マウスにおける生体高分子への不可逆結合について

○ 米山 允子, 小縣 昭夫, 甲尾 順子, 平賀 興吾

都立衛生研究所 毒性部

(目的) 食品添加物 Thiabendazole (TBZ) は, かんきつ類, バナナの防カビ剤として許可され, 又, 家畜の駆虫剤としても使用されている。小縣ら¹⁾は, 妊娠マウスを用いた催奇形性試験において四肢形成奇形仔の発生を報告している。TBZ が経口投与後30分以内に生体内に吸収され胎仔へ移行することはいずれも既に報告した。(小縣ら, 1983) 今回, 著者らは, 組織中の生体高分子への不可逆結合を全時的に検討したことを報告する。

(方法) ¹⁴C-TBZ は, トリーア油に懸濁し妊娠13日目マウスに経口投与 (5 μ Ci/40mg TBZ/mouse) した。動物は, 所定の時間に殺し, 胎仔, 胎盤を含む主要臓器をホモジナイズし生体高分子を TCA で分離した。有機溶媒でくり返し洗浄後, 結合している放射能を測定した。更に, ホモジネートの一部を用いて TCA で生体高分子を沈殿させ, 二相を有機溶媒で洗浄後, 熱 TCA で核酸と蛋白分画に分離し, 各々の放射能を測定した。

(結果・考察) TBZ は, 投与1時間後, 肝, 胎盤, 胎仔で最高に達し, 以後, 減少したが高分子に取り込まれた全放射能は6時間後, 最高に達し以後, 減少した。他の臓器でも同様の傾向がみられた。四肢形成奇形発生量とも相関が認められた。核酸・蛋白分画にも放射能活性は認められ, その割合は, 胎仔で1:4であった。これらの結果から, TBZ は, 蛋白, 核酸に不可逆的に結合することが示唆された。現在, RNA, DNA への結合も検討中である。

(文献) TERATOLOGY vol 24, 24A, 1981

I-24) 妊娠マウスにおける亜セレン酸ナトリウムのトキシコキネティクス

鈴木 経美*[○] 錦 亨 典子* 姫野 誠一郎* 本郷 哲郎*
渡辺 知保* 永沼 章** 井村 伸正**

* 東大・医・人類生態

** 北里大・薬・公衆衛生

(はじめに) 妊娠マウスに亜セレン酸ナトリウム (SS) を投与すると、妊娠16日目では12日目より低い投与量から流産や母体死亡が起こり、また、SSを静注すると流産は観察されず皮下注の場合より低い投与量から母体死亡が起こることが、Yonemoto らにより既に示されている。これら SS の毒性発現の違いは、投与したセレンの体内分布の差によることが予想される。そこで本研究では、妊娠12日目及び16日目のマウスに SS を皮下注または静注して、セレンの体内分布及び胎盤通過を経時的に調べた。〔方法〕妊娠させたIVCSマウス(交配時10~12週齢, 交配翌日を妊娠0日と算定)を、3つの投与(12日目皮下注、12日目静注、16日目皮下注)、及び、3つのtime-course(1, 4, 24時間)による9つの実験群にランダムに分け(5~7匹/群)、 $\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$ (30 $\mu\text{Ci}/10\mu\text{mol}/\text{kg}$) 投与所定時間後に採血・臓器摘出して、各臓器中の ^{75}Se のradioactivityを測定した。〔結果と考察〕妊娠日齢による差: 胎盤・胎仔中 ^{75}Se 濃度は、16日目で有意に高く、これらが16日目におけるSSの流産誘発作用の増強と関連している可能性が示された。胎仔中 ^{75}Se 濃度と胎盤中のそれとの比は、16日目で高い値を示した。また、胎仔中 ^{75}Se 濃度は、全time-courseを通じてほぼ一定であり、胎仔中でセレンが何らかの役割を担っていることが予想された。母体の肝・腎・肺の ^{75}Se 濃度は16日目で有意に高く、母体死亡誘発作用の増強との関連が考えられた。投与経路による差: SSを静注すると、皮下注の場合と比べ、多くの母体臓器中の ^{75}Se 濃度の上昇が顕著であるのに対し、胎盤・胎仔中の濃度には差がなかった。

I-25) 肝ミクロソームシトクローム P-450 系による脱ハロゲン反応について

○田村信司*、壺中泰樹、南 雄三*、垂井清一郎*、
岡本光弘、山野俊雄
大阪大学医学部生化学、* 同 第2内科

脱ハロゲン反応において遊離されるハロゲンの連続的測定は反応の解析に有用である。今回われわれは固定膜Br⁻電極を使用した連続的Br⁻測定装置を作製し、1,2-dibromoethane(DBE)およびHalothaneの脱Br⁻反応を検討した。[測定装置] φ10mm X 12mmの反応wellにBr⁻電極、酸素電極および攪拌装置を取り付け連続的に反応液中Br⁻濃度およびO₂濃度測定ができ、気体流入路を有しN₂およびO₂を通気することで容易に嫌気的および好气的条件設定が可能である。必要液量は0.75mlと少量である。[DBEおよびHalothaneの脱Br⁻反応] フェノバルビタール(PB)誘導ウサギ肝ミクロソーム(16.4 μM P-450), N-tert-butyl-α-phenylnitron(BPN)20mM, G-6-P 2.9mM, G-6-P脱水素酵素0.73u/0.75ml, NADPH 0.66mM, りん酸緩衝液、pH 7.4 50mM, DBE 10μlまたはhalothane 10μl, 計 0.75 mlを37°Cにて嫌気的および好气的条件で反応させ、遊離されたBr⁻濃度を連続的に測定した。40分後にBPNにトラップされたradicalをESRにて測定した。DBEの脱Br⁻反応速度は嫌気的条件下では好气的条件に比し約1/4と小さかった。しかし嫌气的反応においてはESRでradical生成が認められたのに対し好气的反応では脱Br⁻反応が高かったにもかかわらずESRシグナルはほとんど検出されなかった。Halothaneの脱Br⁻反応速度はDBEに比し小さかったが、DBEとほぼ同じ動態を示した。この脱Br⁻反応はCOおよびメチラポンで著明に抑制された。またP-450あたりの活性はPB誘導ミクロソームの場合がメチルコラントレン誘導および非誘導ミクロソームに比しもっとも高かった。DBE, Halothaneの脱Br⁻反応をP-450再構成系についても行なった。

I-26) ラット肝上清 glutathione S-transferase に対する propylthiouracil および その代謝物の影響

○飯塚公夫，李英培，奥野史郎，玉田太志

神戸学院大学 薬学部 薬理学講座

〈目的〉 顆粒球減少症や肝障害などの有害反応を惹起するものの1つに抗甲状腺薬 propylthiouracil (PTU) がある。この PTU をラットに反復投与すると、顆粒球減少症を誘発すると共に肝上清の glutathione S-transferase (GST) 活性が上昇することを報告した (Zenobiotica (1984) in press)。今回、PTU とその代謝物として想定される S 原子酸化物の GST 活性に対する効果について検討したので報告する。

〈方法〉 ラット肝可溶性分画を透析したものを酵素標品とした。GST 活性は Habig らの方法により測定した (J. Biol. Chem. 249, 7130, (1974))。PTU の S 原子酸化物は PTU と H_2O_2 あるいは $KMnO_4$ とを反応させ、それぞれ PTU- SO_2 と PTU- SO_3 を合成して用いた。

〈結果・考察〉 10mM PTU により約 30% の GST 活性阻害がみられた。また、PTU- SO_2 と PTU- SO_3 では PTU よりもさらに著明な阻害作用がみられ、約 80% の活性の抑制を示した。一方、S 原子の消失した PU と thiouracil は PTU と同程度の作用しか示さなかった。

これらの阻害効果の Lineweaver-Burk plot による解析を試みたところ、PTU とその代謝物とは、阻害様式の異なり、ていることが判明した。

以上のことから、投与された PTU は生体内代謝機構により S 原子酸化物に代謝され、強力な GST 阻害作用を示す可能性が考えられる。さらに GST にはいくつかの isozyme の存在が知られており、これらの isozyme に対する PTU-S 酸化物の影響について検討しており合わせて報告する。

I-27) EPNのCarboxylesterase阻害作用に対するNADの増強効果(5); ミクロゾーム脱水素酵素の関与

○稻山静優, 五十嵐 隆, 上野光一, 佐藤哲男, 北川晴雄

千葉大学 薬学部 薬効・安全性学講座 薬物学研究室

我々は先に、有機リン化合物であるEPNによるCarboxylesterase (CEase)の阻害が NAD添加により顕著に増強される事を報告し、NAD効果と称した(R. C. C. P. P. 26, 547, 1979)。今回その機構について、更に詳細な検討を加えた。

〔方法〕ラット肝ミクロゾーム(Ms)は常法により調製し、CEaseの酵素材料とした。CEase活性はIsocarboxazidを基質とし、EPNoxonの測定はGC/MSにより、又、EPNのMs蛋白との結合はR. I.により、それぞれ測定した。

〔結果〕1) SH基の関与。SH-Blockerを用いた場合、NEM, PCMBによりNAD効果は消失した。2) Ms蛋白へのEPN(oxon)の結合とNAD効果の関係。NAD(P)の添加量に依存してCEaseの阻害度とEPN(oxon)結合量は増加した。SH-Blockerにより、いずれも減少した。3) Ms酸化酵素系によるEPNoxonの生成。NAD効果が発現する条件下でEPNoxonの生成が確認され、NAD(P)(H)によるCEaseの阻害増強とEPNoxon生成量とは並行した。又、KSCNによりNAD効果は消失し、Cyt. P-450量も減少した。4) Ms膜結合性脱水素酵素の関与。数種のNAD類似体を用いてNAD効果と、MsのALDHに対する補酵素能を検討した結果、両者には相関性が認められた。

〔考察〕以上の結果からNAD効果は、NAD(P)がMsのある種の脱水素酵素を介してNAD(P)Hに変換し、Cyt. P-450系によりEPNoxonを生成し、その事によりNAD効果が認められたと、推察された。

I-28) メチル水銀と亜セレン酸による赤血球の溶血性の違い
とメチル水銀と亜セレン酸の代謝の違い

瀬子義幸

帝京大学・医・衛生

塩化メチル水銀 (MMC) または、亜セレン酸 (Se) による赤血球の溶血性の異なる三種類の ICR マウス (A タイプ、MMC で溶血しやすく Se で溶血しにくい; B タイプ、MMC で溶血しにくく Se で溶血しやすい; AB タイプ、A と B の中間の溶血性) について、赤血球の性状・MMC と Se の毒性に対する感受性・MMC と Se の代謝を比較した。

(1) 赤血球の性状の比較: MMC と Se は加えずに、37°C で 16 時間静置後の溶血率は、 $A > AB > B$ の順で各タイプの溶血性の違いは酸化還元に関する赤血球内の代謝の違いによることも考えられた。しかし、赤血球内のグルコース濃度・セレン濃度・還元型グルタチオン濃度・グルタチオンパーオキシダーゼ活性については、各タイプ間に差は認められなかった。

(2) 中毒実験: MMC は尾静脈内投与 (180 $\mu\text{mol}/\text{kg}$)、Se は腹腔内投与 (40, 50 $\mu\text{mol}/\text{kg}$) の後、死亡までの日数を観察したが、各タイプ間で差は認められなかった。

(3) 代謝: (a) MMC。MMC 投与後の全血中の総水銀濃度は、 $A < AB < B$ で、タイプ間に差が認められたが、これは、赤血球中の総水銀濃度の違いによるものであった。(b) Se。Se を投与しない場合の食餌由来のセレンの臓器内蓄積には、タイプ間の違いは認められず、また Se 投与後 5 日目の肝・腎・脳のセレン濃度は、Se を投与しないマウスと同程度でタイプ間の差も認められなかった。しかし、Se 投与後 5 日目の赤血球内のセレン濃度は、 $A < AB < B$ の順で B タイプで最も高く、タイプ間の差が認められた。

I-29) 水俣湾泥土より分離した水銀耐性菌に関する
基礎的研究

○中村邦彦 藤崎正

国立水俣病研究センター基礎研究部

目的：水俣湾泥土中の水銀耐性菌の各種水銀化合物に対する多重耐性ならびに耐性機構の一つである水銀の揮発化反応について検討する。

方法：塩化第二水銀 $40\mu\text{g}/\text{ml}$ 含有人工海水寒天培地で発育可能な菌を水俣湾泥土より分離し、これら菌株について各種水銀化合物に対する最小発育阻止濃度を測定することで耐性の程度を検討した。一方、水銀の揮発化反応は塩化第二水銀 $20\mu\text{g}/\text{ml}$ 含有液体培地で 25°C 48時間培養後、培地中からの水銀の損失を原子吸光光度計で測定して検討した。

結果：水俣湾泥土（総水銀量 $45.8\mu\text{g}/\text{ml}$ ）の総菌数は他の非汚染地区（川内湾；総水銀量 $1.0\mu\text{g}/\text{ml}$ ）と殆ど差は認められなかったが、塩化第二水銀 $40\mu\text{g}/\text{ml}$ 含有人工海水寒天培地で発育可能な菌の割合は非汚染地区の約100倍であった。この水俣湾泥土より塩化第二水銀 $40\mu\text{g}/\text{ml}$ で分離した菌はメチル水銀、エチル水銀、プロピル水銀、酢酸フェニル水銀に対して96%（67/70株）が多重耐性を示した。水俣湾泥土より分離した水銀耐性菌の全菌株において水銀の揮発化反応が観察された。その変換率は12%から90%の範囲で平均60.4%であった。

I-30) メトヘモグロビン還元に伴う
赤血球内酵素反応のカタストロフ

岡 正 康

労働省産業医学総合研究所

産業中毒の起る現場に於ては、今や Dosis-Response の関係を検索しても、産業環境が改善されたため、一般に考えられていたような linear な、作業環境の有害物濃度と、その物質の作用臭での生体反応との関係をみとめることはできなくなった。これは生体内に本来備わっているホメオスタシス機構が、有害物の生体における作用臭を障害する作用に充分抵抗できない程、有害物濃度、つまり生体への侵入量が低いためである。従って、産業中毒現場での健康管理のためには、有害物の生体侵入度のどの程度までが、そのホメオスタシス機構で充分カバーできるかを正確にとらえる必要が生じた。そのためには、個々の有害物に対する生体側の抵抗反応もホメオスタシスの観点で見直すとともに、そのホメオスタシスの由来する反応型を正しく把握することが第一に必要とする。著者は、有害物には、芳香族ニトロアミノ化合物を、その作用臭は、ヘモグロビンを選び、ヘモグロビンの酸化還元機構と有害物の作用の関連を、低濃度の有害物生体内侵入下で検索した。その結果、有害物に対する生体側の反応は、有害物がヘモグロビンとあるレベル（3%前後のメトヘモグロビン値）以上に達すると、トポロジカルにカタストロフィックにヘモグロビン酸化を抑制するようになり、赤血球内の酸化還元反応が出現するところを見出した。このカタストロフィックな反応は、メトヘモグロビン還元酵素と、ATPなどのリン酸化化合物、ヘモグロビン三者の連鎖の中に、見出された。

I-31) γ -クロルデンのトキシコキネティクスに及ぼす投与量の影響

大野泰雄, 川西徹, 高橋博, 中浦撫介, 川島邦夫, 田中悟, 高仲正, 内山亮, 大森義仁

国立衛試・薬理・食品

現在白あり駆除剤として使用されているクロルデンの主成分のひとつである γ -クロルデンの吸収, 分布, 排泄, およびそれらにおよぼす投与用量の影響を検討した。

(方法) $[4, 5, 6, 7, 8, -^{14}C]$ - γ -クロルデンをエマノン混液 (Emanon: Ethanol: 0.9% NaCl = 1: 1: 8) に溶かし, ラット (ウイスター, 雄, 300~350g) に静脈内, または経口投与し (50 μ g ~ 10mg/ml/kg), 糞尿を集めるとともに, 一定時間後に頸静脈叢より採血した後, 肝, 腎, 脂肪, 皮膚, 脳, および筋肉を摘出し, 常法に従い放射活性を測定した。

(結果) ①経口投与後8時間までの血中濃度から計算した γ -クロルデンの吸収率は約47%であった。②経口投与後多くの臓器への分布濃度が最大になる4時間後の時点で, 肝および腎は血液の20~30倍, 脂肪は7~8倍, 脳および皮膚は4~5倍, 筋肉は約2倍分布していた。脂肪中濃度はこれ以後さらに増加していった。③臓器からの消失は半減期6~30時間の速い相と4~7日の遅い相に分けられた。④経口投与後一日間で糞中へは投与量の40~60%が排出されるが, 尿中へは糞の2%以下であった。⑤静脈投与後一日間の糞中排泄量は投与量の約14%であり, 経口投与に比べ少なかった。⑥経口投与後8時間までの胆汁中排泄量は投与量の3%と少なかった。⑦50 μ g/kg から10mg/kgという200倍の用量差にもかかわらず, 吸収, 分布, 排泄のパターンに大きな差は見られなかった。

II-1) ラットにおける Paraquat 肺毒性の評価 — 組織病理学的変化の計量化 —

○赤堀文昭*・松代創一郎*・有嶋和義**・政岡俊夫*・江口保暢**

麻布大・獣医・薬理*、解剖第二**

除草剤 Paraquat (以下 PQ と略す) による肺毒性の形態学的評価は、これまでいずれも定性的な判断に基づくものであった。そこで我々はラット PQ 肺の病理組織学的変化を Sikic et al. (1978) の方法により計量的に評価することを試みた。

実験方法 1) 動物：6週令 Std: Wistar ラット。2) 投与群：PQ 7、10、25 および 40 mg/kg の 4 群ならびに生食投与群。3) 投与方法：1回皮下投与。4) 組織標本：PQ 投与後 3、6 および 9 日目 (各群 4 匹) の肺連続切片を作製 (H&E 染色、Azan 染色)。5) 鏡検：標本を一定面積 (144 sq μ m) をあらわす正方形の格子上に写しだし、タイプ II 型上皮細胞数、肺胞内遊離細胞数、肺胞壁実質細胞数および肺胞壁の厚さを測定した。

結果 1) II 型上皮細胞数：投与後 3 日目に 40 mg/kg 群では著しく減少し、他の投与群では反対に増数した。6 日目には 10 および 25 mg/kg 群は減少傾向を示し、9 日目に 25 mg/kg 群は対照群に比し有意に減数した。2) 肺胞内遊離細胞数：25 および 40 mg/kg 群は対照群に比べ投与後 3 日目で有意に増加し、25 mg/kg 群は 6 日目には減数傾向を示したが、それでも対照群の 4 倍以上の値であった。3) 肺胞壁実質細胞数：全投与群が対照群と比較して 3 および 6 日目に有意に増加し、9 日目においても 10 mg/kg 以上の投与群では実質細胞は増数していた。4) 肺胞壁の厚さ：10 および 25 mg/kg 群において 6 日目以降有意に増大した。また、7 mg/kg 群でも有意差はみられなかったものの対照群より大きい値を示した。なお、40 mg/kg 群は 6 日目までに全例斃死したが、3 日目の時点では肺胞壁の厚さに変化はみられなかった。

II-2) 化学物質の吸入による気道及び肺の毒性学的研究
(第一報)

○鎌田米一 内田雄幸 鈴木幸子 池田康和 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

化学物質の吸入毒性発現の一要因とされる過酸化脂質(LPO)やその抗酸化物質、又肺胞表面活性物質を測定することは、暴露した動物の毒性評価を行なう上で重要な情報を提供すると考え、これらを中心に一般的に行なわれている血液学的検査や生化学的検査を加え、吸入毒性の基礎的な研究を行なった。

実験方法：雄F-344ラットに鼻部暴露装置を用いて、15ppm(L群)と146ppm(H群)のホルムアルデヒド混合空気を6時間1回暴露し、暴露直後の鼻粘膜と肺のLPOと非蛋白性SH化合物(NPSH)、肺実質と肺胞洗浄液中の脂質分画、一般的毒性試験に準じた血液学的検査および血清生化学的検査、鼻腔と肺の病理組織学的検査を行なった。

結果：鼻腔粘膜のLPOは、L、H群ともに著明に減少しNPSHも同様に減少した。肺実質では、LPOは逆に増加し、NPSHは鼻粘膜と同様に減少がみられた。肺および肺胞洗浄液の脂質分画でH群の肺の中性脂質とリン脂質に著明な減少がみられたが、肺胞洗浄液では、リン脂質に増加がみられた。血液学的検査でH群の白血球に増加、血清生化学的検査で、H群の血糖に減少、トリグリセライドに増加がみられた。臓器重量で、H群の肺に増加傾向がみられ、組織学的に軽度の肺胞壁の肥厚、漿液様分泌物の貯留がみられた。また、鼻甲介部の扁平上皮角化層の肥厚や鼻腔内に分泌物の貯留がみられた。

以上のように、血液学的検査、生化学的検査や病理組織学的検査で著明な変化がみられていないにもかかわらず、鼻腔や肺のLPO、NPSH及び肺胞洗浄液中や肺の脂質分画には変化がみられた。このことから、吸入毒性試験において、気管や肺の諸変化を調べるとともに、被検物質が体内に入る時の第一関門である鼻腔内の変化を調べることは、毒性評価における一指標として意義のあることが示唆された。

II-3) ホルムアルデヒドの吸入毒性(ラットの鼻腔発癌)

○内田雄幸 鎌田栄一 齊藤 実 池田康和 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

目的：近年米国でモービルハウスに使用されている樹脂から揮散したホルムアルデヒドによると思われる頭痛や目および鼻の痛みがみとめられ、問題となった。これに関連して、F-344ラットを用いて吸入による長期毒性試験および発癌性試験がC I I T (Chemical Industry Institute of Toxicology) により行われ、その結果15ppm の暴露群で高率に鼻腔粘膜に癌を発生することが報告された。

本研究は、C I I Tの実験を追試するとともに、ヒトが室内等の環境中で暴露される可能性のある濃度のホルムアルデヒドの影響を評価するに資することを目的とした。

方法：F-344ラット(雄)、一群32匹にホルマリン水よりホルムアルデヒドの15.0(H群)、2.0(M群)、0.3(L群)および0ppm(暴露対照群)をそれぞれ発生させて、28ヶ月間(H群は24ヶ月間)、6時間/日、5日/週でチャンバー内で暴露した(暴露時間外は動物室内のケージで飼育)。別に無処置の非暴露対照群を置いた。12、18、24ヶ月に各群5匹について、28ヶ月には生存動物すべてについて血液学的検査、血清生化学的検査および病理学的検査を行った。

結果：H群で初期の暴露中に鼻汁、流涙およびうずくまりがみられ、被毛の黄色化や前肢の先端からの出血、著明な体重増加抑制と摂餌量の減少がみられ、24ヶ月までに32例中の20例と高い死亡率を示した。14ヶ月よりH群で鼻部に腫瘍が認められ、24ヶ月目までに肉眼的に8例に認められた。組織学的には扁平上皮癌14例、乳頭腫5例を認めた。その他の群には鼻腔の腫瘍性変化はなく、分泌過剰や上皮の脱落を伴った鼻炎、扁平上皮化生および上皮細胞の増殖がLおよびM群でやや多く認められ、H群で著明であった。

ホルムアルデヒド暴露による摂餌量減少に伴う変化と推察されるH群のT-G L Yの減少、肝臓重量の減少が認められたが組織学的変化はみられなかった。

II-4) アセトアルデヒド吸入負荷に伴う神経化学的变化について

○橋本恒一, 井田修二, 大熊誠太郎, 田村潤一, 栗山欣弥

京都府立医科大学・薬理学教室

最近エタノール(Et-OH)をガソリンに添加して自動車燃料として用いることが考えられている。この際に生じるアセトアルデヒド(AcAl)の中樞神経系に対する吸入毒性について検討した。(方法) Goldsteinの吸入装置を用い, 雄性 STD-ddy 系マウス(体重20-25 g)に, AcAl 急性投与(10 mg/l, 2 hr.)及び連続投与(2-3 mg/l, 2hr 1 week)を行なった。ノルエピネフリン(NE), ドーパミン(DA), セロトニン(5-HT), 及び各種アミノ酸の測定には, 高速液体クロマトグラフィ-を用い, 行動量の測定及び観察にはANIMEXを用いた。(結果)急性投与群では, 自発運動過多, 跳躍などの中枢性興奮状態を示したのち, 運動失調を示し昏睡状態となった。このような条件下では, 大脳皮質, 小脳, 脳幹部及び心臓においてNE含量の有意な低下と心臓のDA含量の上昇が認められた。また大脳皮質のアスパラギン酸(Asp.)と脳幹部のGABA含量に上昇が認められ, 小脳においては, Asp., グルタミン酸, GABA含量の低下が認められた。一方連続投与群では, 吸入初期に一過性の興奮状態を示したが, その後鎮静状態となった。これらの動物では, 小脳及び脳幹部のNE含量の上昇と大脳皮質の5-HT含量の低下が見られた。以上の結果より, AcAlを吸入負荷した場合, 急性投与と連続投与では脳内の生体アミン及び神経活性アミノ酸に及ぼす影響が異なること, またこれらの変化がAcAl吸入に伴う中枢神経症状の発現に関与している可能性が考えられる。

II-5) 溶接ヒュームのラットを用いた吸入毒性

I 吸入装置ならびに暴露条件

○上満信男, 清水康資, 細川常通, 仲吉洋,
小林実※, 湊昭二※, 小川恒司※, 堤紳介※

(株)野村生物科学研究所 ※(株)神戸製鋼所

本発表は、ラットを用いて2種類の溶接ヒュームの吸入毒性を比較検討するために使用された吸入装置ならびに暴露条件を中心に報告する。溶媒ヒュームは軟鋼用低水素被覆アーク溶接棒(Lime-electrode)から発生するLヒュームとステンレス鋼被覆アーク溶接棒(Lime-titania electrode)から発生するSヒュームの2種類である。断続的な溶接ヒュームの発生に対して出来るだけ吸入箱内にヒュームを連続的に供給するため、溶接箱と吸入箱の間にcontrol bagを設けた。その結果、1時間、1回高濃度暴露のヒューム平均濃度±標準偏差は $1.026 \pm 106 \text{mg}/\text{m}^3$ (Lヒューム)、 $1.008 \pm 106 \text{mg}/\text{m}^3$ (Sヒューム)であつた。さらに30分間/日、2週間の反復暴露においてはそれぞれ $413 \pm 14 \text{mg}/\text{m}^3$ (Lヒューム)、 $412 \pm 30 \text{mg}/\text{m}^3$ (Sヒューム)であつた。吸入箱は51ℓの容積をもつ上部と下部が円錐型をしたプラスチック製の鼻部暴露装置を使用した。暴露中、ヒューム濃度の測定と同時に、 O_2 濃度(%), CO 濃度(ppm)、 CO_2 濃度(%), ならびに NO_x 濃度(ppm)を時間を迫つて測定した。またヒュームの化学組成を水に対する可溶性と不溶性成分に分けて定量分析した結果、 NiO 、 Cr_2O_3 、 Bi_2O_3 の3成分はSヒュームのみに含まれていた。電子顕微鏡によるLヒュームとSヒュームの形状分析は、両者とも差はなく、非常に細かい溶接粒子が凝集している様子がうかがわれた。またLヒュームとSヒュームの中位径はそれぞれ $0.60 \mu\text{m}$ と $0.56 \mu\text{m}$ 、動力的径は $1.14 \mu\text{m}$ と $1.51 \mu\text{m}$ であつた。

II-6)

溶接ヒュームのラットを用いた吸入毒性

II 1回ならびに反復暴露による肺への影響

上満信男, 清水康資, [○]細川常通, 仲吉洋,
小林実[※], 湊昭二[※], 小川恒司[※], 堤紳介[※]

榎野村生物科学研究所 [※] 榎神戸製鋼所

6週齢の雄SDラットを使つて、1回暴露の場合は暴露後2日目、7日目、14日目と時間を追つて剖検し、2週間反復暴露の場合は暴露終了翌日に全例剖検した。観察は一般症状、体重、摂餌量、剖検、臓器重量（反復暴露のみ）血液・血清検査（反復暴露のみ）、病理組織学的検査を実施した。その結果いずれも肺に関する所見のみに異常が認められた。肺に外観の暗赤化と重量の増加傾向がみられたが、その程度はLヒュームよりSヒュームの方が強くみられた。1回暴露における肺の病理組織学的変化は、黄褐色の顆粒、その顆粒を貪食したmacrophages、粘液分泌細胞の増生が両ヒュームにみられたが、その程度はSヒュームの方が強く、また回復も遅く、14日目でも細気管支以下の領域に顆粒が残存していた。反復暴露ではmacrophagesに貪食されたあるいは貪食されていない黄褐色（H&E stain）の顆粒が多数両ヒュームにみられたが、Berlin blue stainに対してmacrophages内の顆粒のみが陽性を示した。このことは鉄を含む顆粒は貪食されやすいことを示唆している。またAlcian blue & PAS stainに対して陽性を示した淡赤色（H&E stain）顆粒から粘液顆粒の存在、気管支上皮粘液分泌細胞の増生ならびに気管支の拡張等の所見がSヒュームだけにみられたが、これらの現象はSヒュームのみに含まれるクロム成分の刺激性反応に起因したものである。X線マイクロアナライザー（EPMA）を使つてmacrophagesに含まれる顆粒の元素分析を行った結果、高い不溶性成分比率にもかかわらずフッ素成分が検出できなかつたが、その他のほとんどの成分はmacrophages内に取り込まれていることが判つた。

II-7) アスベスト吸入ラットの肺における線維沈着様式と 病理組織学的変化について

○小木曾 洋一 E. Kagan,* 松岡 理

放射線医学総合研究所,*Georgetown University,USA

肺線維症を誘発する粉じんとして知られるアスベスト線維のタイプ別沈着様式とそれに伴う病変の差異についてはまだ十分に明らかでない。われわれは、2種の性状の異なるアスベスト線維(ChrysotileおよびCrocidolite)を3カ月間連続吸入させたFischer 344 ラット(雄)の肺および気管支リンパ節を吸入終了後3カ月から1年にわたって採取し、アスベスト線維の沈着部位と組織・細胞に生じた病変を病理組織学的ならびに電子顕微鏡的に検索した。

全観察期間を通じ、Crocidoliteアスベストは肺胞内のマクロファージに多数貪食され、一部は肺胸膜下に凝集しているのがみとめられたが、Chrysotileアスベストは肺マクロファージ内にはみられず、細胞の変性・壊死性変化のみ顕著であった。しかし電顕的には、Chrysotileは間質および血管内皮にまで到達しており、間質に散見される線維芽細胞などに微小石灰化(Microcalcification)をおこしている像がしばしばみとめられた。一方Crocidoliteも、時として間質の細胞に沈着し、鉄成分の沈着を伴っていたが、血管にまで到達している像はみられなかった。気管支周囲のリンパ組織やリンパ管、さらに気管支リンパ節にもアスベストを貪食したマクロファージが多くみとめられた。このような沈着様式に伴って細気管支-肺胞管の分岐部はマクロファージ等の細胞の増数により肥厚し、観察後期にはレチクリンやコラーゲンの増加がみられたが、重度の線維化はみとめられなかった。

○野村 護、小野 信悦、加藤 道幸、小野寺 威

第一製薬(株)中央研究所

DBcAMPを、ラットに長期投与すると、肝重量増加と肝細胞腫大が認められた。一方、DBcAMPを単回投与したラットでは、血糖の上昇と肝グリコーゲンの減少が起こることが認められており、肝に対する作用に所見の相違がみられた。今回、その発現機作を解明する目的でDBcAMPをラットに2週間静注し、血清および肝を用いて生化学的および病理組織学的検討を行った。

実験には5~7週令のSD系およびWistar系雄ラットを用いた。これらの動物に、DBcAMPの10および200mg/kgを静注し、経時的に屠殺し、肝重量測定と組織学的検索、肝グリコーゲン定量、血清グルコース、インシュリンの定量を行った。その結果、肝重量は投与開始後徐々に増加し、投薬7日以降プラトーに達した。肝重量の推移と同様に、肝グリコーゲン量は投与1日後から増加を示し7日以降プラトーに達した。病理組織学的に肝細胞は空虚な細胞質を含んで腫大しており、凍結切片上PAS反応陽性、ジアスターゼ消化試験陽性を示す顆粒の動態と一致したことから肝細胞内へのグリコーゲン顆粒の蓄積が起こっていることが確認された。一方、2週間連投後の経時的な血清化学検査値の動態では、血糖値は30分後に450mg/100mlのピークに達した後、徐々に低下し9時間以降は対照群に比べ低値となった。またインスリンは投与前の46.5 μ U/mlから1.5時間後に195 μ U/mlの高値を示した。これらのことからDBcAMPにより、まず肝グリコーゲンの血糖への放出が促され、つぎに反応性にインシュリン濃度が高まることによって、逆に肝グリコーゲンの新生が起ることが繰り返され、その過程の中でグリコーゲン野の蓄積機能あるいは処理能の増加が必要となり、その結果生体適合現象の1つとして肝細胞の拡張が起きたものと推察された。肝重量と肝グリコーゲン量との間には $r=0.798$ の強い相関が認められ、肝グリコーゲンの増加に基づく肝重量の増加であることが示唆された。

II-9) 四塩化炭素投与後のラット肝重量変化の評価について

○ 上満信男，仲吉 洋

(株)野村生物科学研究所

四塩化炭素(CCl_4)の直接的な毒性影響に起因した肝重量の変化を評価するために、雌雄のSDラットをcontrol group、 $100\mu\text{l}$ (雄のみ)あるいは $200\mu\text{l}$ $\text{CCl}_4/100\text{g}$ BWの経口1回投与の CCl_4 -treated group、さらに運動と食餌量の制限によつて CCl_4 -treated groupと同じ体重変動を示すように制御されたhold groupの3群に群別した。5匹ずつのラットが処理後1、2、3、4、6日目に屠殺され、体重、摂餌量ならびに肝重量を測定した。その結果、雄の CCl_4 -treated groupの肝湿重量はcontrol groupと同じ経時変化を示し、あたかも CCl_4 の肝重量への影響がなかつたような結果を示したことから、肝重量の湿重量による評価はあやまつた結論に導く可能性を示した。さらに雌雄のhold groupの体重ならびに肝重量の結果は、投与後の急激な体重減少をきたす期間中、肝重量と体重とは比例関係にはないことを示した。このことは、比重量(体重100g当り)での比較評価は体重差を必ずしも正しく説明していないことを示唆している。 CCl_4 -treated groupの肝湿重量をhold groupからの増加率(ΔW)であらわした経時的パターンから、 CCl_4 は1回投与後肝重量の増加をきたし、その影響は24~48時間後最も大であることが結論された。以上の結果は、急激な体重変動を起こす場合でも化学物質の直接的な臓器重量への影響評価を行う場合には十分注意する必要があることを示した。

II-10) ラットにおける高コレステロール血症と貧血の同時誘発

○赤羽浩一，古濱和久，小野寺 威

第一製薬(株) 中央研究所

貧血は大量の薬剤を実験動物に長期間投与した場合、しばしば直面する毒性変化である。その原因の一つとして赤血球膜コレステロール(Cho)の増加による溶血性貧血の可能性が示唆されている。しかしChoと貧血の関係はこれまでラットではほとんど明らかにされておらず、薬剤の影響を解析する際の障害となっている。そこで高Cho食を摂取させたラットを用いて高Cho血症と貧血との関係を検討した。またフェニルヒドラジン(Ph)をラットに皮下投与したときの貧血動態と比較した。

実験には6~7週令の雄性SD系ラットを用いた。これらの動物を2%Cho食(メチルチオウラシル含有)で11週間飼育し、経時的に血液検査、血清、赤血球膜、肝の脂質測定、血清、赤血球膜タンパク泳動、肝、脾の病理組織検索および走査型電顕による赤血球形態観察等を行なった。その結果、高Cho群では血清Choが急速に増加したが、ヘマトクリット値は徐々に減少し、11週間後には正常食対照群に比べ約25%減少した。また、肝では重量およびCho、遊離脂肪酸、トリグリセライド含有が増加し、著しい脂肪沈着像が認められ、脾では重量増加とともにヘモジデリンの沈着増加が観察された。一方赤血球膜Cho/リン脂質比は増加し、赤血球形態では標的赤血球が散見されたが、血清、赤血球膜タンパクの泳動では変化が認められなかった。Ph投与では投与直後から著しい貧血が認められるとともに形態異常を伴う赤血球が多数出現し、高Cho食ラットとは趣を異にしていた。

以上からCho食によるラットの貧血は、赤血球膜の脂質構成比の変化による膜の硬化から寿命が短縮して惹起される可能性が考えられた。また、血清Choの上昇と貧血の発現には時間的ずれが存在し、Cho貧血には生体の予備能および速やかな赤血球新生亢進が関与するものと推察された。

II-11) 長期 Saccharin 投与ラットの膀胱及び胃の形態学的変化

○平沢 浩 日比野勤 荒井昌之

名古屋保健衛生大学衛生学部病理

サッカリンは実験的膀胱腫瘍発生に関し、促進作用を示すことが知られている。又サッカリン単独投与による膀胱の影響についての研究は種々行なわれているが、まだ十分な見解は得られていないので、我々はF-344系雄ラットをサッカリンで長期飼育し、膀胱及び胃に及ぼす影響について検索を行なった。

F-344系雄ラット7週令99匹を用いた。第1群(68匹)5%サッカリン添加粉末飼料で飼育。第2群(31匹)基礎食のみの対照群。実験開始後4、8、12、20、60、80、90、100、112週目に各群3~10匹屠殺、膀胱を中心に胃及び主要臓器の検索を行なった。

動物は20週前後より実験群に体重増加の抑制傾向が見られた。実験群の膀胱の所見として、乳頭状及び結節状過形成が8週から20週まで僅かに認めたが、60週以降112週までサッカリン投与しても、乳頭腫、又は移行上皮癌へと進展した動物はなかった。対照群では全経過中単純性過形成を数例にみたのみであった。実験群の胃変化は80週以降の20例全例に前胃(特に境界縁部)の過角化症がみられ、その内5例に小乳頭腫発生を認めた。腺胃ではピランの他、4例に異型腺細胞が見られた。対照群の胃に著変はなく、又肝腎にも両群共に著変はなかった。

サッカリン単独飼育ではF-344系ラット膀胱に対し、発癌性は極く弱いことが明らかとなった。又前胃の過角化症、乳頭腫、腺胃の異型腺細胞の増生を見たことは、F-344系ラットに自然発生の胃腫瘍がほとんど認められないことから、興味ある所見として、その組織発生について更に検討を要するものとする。

II-12) カドミウムによる生じた畢孔障害に対するセレンの效果

菅原直毅

札幌医科大学・公衆衛生学教室

カドミウムは、畢孔に対して強い有害作用を示すことが知られている。この効果は、急性・非経口投与による金属中毒のうちE陽合に、著しいことが判、E。今回、成熟、ICRマウス(♂)に、 $0.12 \mu\text{mole/kg}$ のカドミウムを24時間、隔日2回、皮下投与した。この処理によつて、畢孔の出血・萎縮が、同時に lipid peroxidation の亢進が観察された。これらの変化は、この組織の glutathione, glutathione peroxidase、及び、Zn, Cu, Fe の変化を伴つていた。カドミウム単独投与で観察された、この障害は、適量のセレンの同時投与によつて完全に阻止され、同時に測定したパラメーター-GSH, GSH-Px、Fe, Zn etc-) は、対照群のレベルに回復していた。セレンの、この自身は、これらのパラメーターに対して、直接増加あるいは減少させる効果は認められず、このセレン (Se) の効果は、組織でのカドミウムの不活性化によるものと考えられることが推定された。

II-13) ビベリジン環化合物による脈絡叢空胞化の種差

○渡辺満利，沼田弘明，森下寛，小泉治子，中西秀樹

(財)実中研・前臨床医学研究所

抗不整脈作用を有するビベリジン環化合物 disobutamide を 5 週間経口投与したラットおよびイヌに共通して，諸臓器の主として上皮細胞に著しい空胞形成があり，薬物蓄積症に類似した変化が観察された。ところが，脳室脈絡叢(OP)上皮の空胞化は，ラットでは諸臓器の中で最も強度であったのに対し，イヌでは全く認められなかった。そこで，このOP上皮空胞形成の種差の機序について，ラット，イヌおよびカニクイザルを用い検索した。

本薬のピーク時の血中濃度を測定し，それがこれらの動物で同程度となるように，ラットに 250mg/kg，イヌに 45mg/kg，サルに 90mg/kg を 5 週間経口投与し，血中および脳脊髄液中の薬物濃度の推移，OP およびその他の臓器内の薬物濃度ならびにOPの微細構造の変化について調べた。また，脳室内投与および本薬添加培養液でインキュベーションした際のOPへの薬物の取り込みを測定した。

OP上皮に空胞形成が強度であったラットおよびサルではOPの薬物濃度が他の臓器に比べ著しく高く，空胞形成のみられなかったイヌでは低かった。また本薬濃度の脳脊髄液/血清の比が，ラットではイヌの10倍の値を示した。脳室内投与およびインキュベーションによつては，本薬はイヌのOP上皮にも取り込まれ，また上皮にライソゾームが増加し空胞が形成された。また本薬の主要代謝物の総類には，これらの動物で明らかな差はなかった。これらの点から，本薬によるOP上皮の空胞形成は，薬物の蓄積によるものと思われ，また本薬の脳脊髄液への移行には種差があり，種差の発現にはOP上皮が重要な役割を果たしているものと思われる。

○榎本秋子・原田孝則・真板敬三・白須泰彦

残留農業研究所 毒性部

Ziram (zinc dimethyldithiocarbamate) は殺菌剤として蔬菜果樹の病害防除に広く用いられている。本薬剤の哺乳動物に対する毒性あるいは発癌性に関する調査研究はすでに種々の実験動物を用いて行われ、その標的臓器としては甲状腺、脳・神経、骨格筋あるいは精巣が知られている。しかし、本薬剤の骨組織への影響に関する報告はほとんどない。演者等は、当研究所で行った Ziram のラットを用いた 2 ヶ年経口慢性毒性試験において、脛骨および大腿骨の骨端軟骨に薬剤投与に起因すると考えられる病変が認められたので報告する。

供試動物は 5 週齢の Fischer 系 (F-344) ラットの SPF 動物で、これに Ziram を 0, 20, 200, 2000 ppm の濃度で 104 週間混餌投与した。動物は試験開始時に各群雌雄とも 80 匹を用意した。本病変は最高濃度の 2000 ppm 群において認められ、雄では試験終了時の剖検において脛骨近位端の彎曲およびそれに伴う膝関節伸展不全を示す個体が散見された。雌では肉眼的異常は観察されなかった。病理組織学的には、雄 22 例において脛骨の、雌 13 例において脛骨および大腿骨の骨端閉鎖遅延が試験後期に認められた。同骨骨端では同齢の対照動物に比し骨端軟骨細胞の増殖が顕著で、骨端軟骨は若齢ラット同様の幅を保っていた。また、骨幹端では骨梁増生あるいは骨膜性骨形成などの変化もしばしば観察された。これらの病変は本薬剤投与に起因する特異的变化と考えられ、Ziram が骨端軟骨に対し直接的あるいは間接的に影響を及ぼしたものと推察された。

II-15) キノホルムの神経毒性に関する研究—キノホルムを in vivo 投与した幼若ラットから摘出した上頸神経節の神経成長促進因子に対する反応性について。

○堀 眞一郎, 大谷 幸子, 杉浦 弘子, 小滝 一*, 中島 克佳*
椿 忠雄**

東京都神経研・神経生化, *東大医・病院薬剤,
**東京都立神経病院

中毒性神経毒の一つであるキノホルム(Cf)の毒性を幼若ラット上頸神経節の器官培養系で検索したところ, Cfは交感神経細胞の trophic factor である神経成長促進因子(NGF)によるRNA合成の促進を特異的に抑制することを昨年報告した。この抑制作用が生体内においても発現することを示唆する結果を得たので報告する。Cfの投与方法を検討したところ, 生後15日齢までの幼若ラットでは皮下投与でも充分よく吸収された。Cfを皮下投与した後, 血中のCf含量を経時的にGS-MS法で定量したところ, 投与後4時間で最高値に達し, 次後漸減したが, 72時間後においても最高値の12.5%を保っていた。死亡率は生後1日齢のラットに400mg/kg体重のCfを投与した場合には, 投与後1週間以内に90%以上が死亡した。100mg/kg体重では60~70%が死亡した。100mg/kg体重のCfを皮下投与後, 1日から15日にわたって経時的に上頸神経節を摘出し, NGFに対する反応性をRNA合成の促進を示標として検討したところ, Cf非投与群ではNGFに対する反応性を保持していたのに対し, Cf投与群では投与後2日目からNGFに対する反応性を消失しはじめた。Cf投与後15日目ではCf非投与群ではNGFに対する反応性は保持されていたにもかかわらず, Cf投与群ではほぼ完全に消失した。これらの結果は交感神経節の神経細胞の障害が不可逆的で, このためNGFに対する反応性が消失したと考えられるが, この点について更に検索中である。

II-16) コリン作動性神経系に対する有機塩素系殺虫剤の影響

○森尾保徳, 今西泰一郎, 矢ヶ崎修, 柳谷岩雄

大阪府立大・農・家畜薬理

有機塩素系殺虫剤であるDDTおよびdieldrinは、神経系に対して強い刺激作用を示し、その作用は軸索よりもシナプス部位に強く働くことが示唆されている。しかし、その作用の詳細については未だ不明な点が多い。今回、コリン作動性神経系に対するDDTとdieldrinの影響について、まずゴキブリの神経節を用いて検討した。ゴキブリ神経節は、開放循環系でありかん流実験で極めて生理的条件が得られる事、神経節が大きくコリン作動性神経が存在する事、神経節のACh含量が多く放出実験も可能である事、電気生理学的検討も可能である事等コリン作動性伝達の簡便かつ有効な実験材料である。

ゴキブリ腹部第6神経節を摘出し、昆虫リングルかん流下に、その自発放電活性をオイルギャップ法により誘導した。DDT (0.01~0.1mM) は自発放電活性を増加させた。この作用は、d-tubocurarine (0.5mM) により一部抑制され、また節前神経をHC-3 (0.1mM) 存在下に反復刺激し貯蔵-AChを枯渇させておいた標本でも一部抑制された。高 Mg^{2+} -低 Ca^{2+} 溶液中では、その作用は消失した。dieldrin (0.3~3 μ M) もDDTと類似した作用を示した。以上の成績からDDTおよびdieldrinの作用は節前神経からの、AChを含む神経伝達物質の放出を介していることが示唆された。

一方マウスにDDT (300mg/kg) を経口投与すると、振戦・けいれんが誘発され、36時間以内に死亡した。またマウス横隔膜神経筋標本に対してDDTは、10mMまで影響がなかったことから、この振戦・けいれんは中すう性のものであることが予想されるが、その詳細については現在検討中である。

II-17) ラット肝発癌における *in vivo* 短期検索法と長期発癌性試験との比較検討

○玉野静光，小木曾 正，萩原昭裕，立松正衛

名古屋市・医・一病

肝発癌物質の *in vivo* 短期検索として、 γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT) 陽性細胞巣を指標とした方法が広く用いられている。本研究において、8週間の観察による γ -GT 陽性細胞巣の出現頻度と肝発癌との相関性の有無を、2年間の長期発癌性試験における各種肝発癌物質の用量効果より比較検討した。

In vivo 短期検索法では、7週齢の雄F344系ラット 290匹を用い、DEN 200mg/kgを1回腹腔内投与後、2週間後より2-AAF を200, 40, 8ppm, 3'-Me-DABを600, 120, 24ppm およびEthionine を2,500, 500, 100ppmの各濃度で6週間基礎飼料に加えて投与した。なお、DEN 投与3週間後には2/3の部分肝切除術を行ない、全経過8週間で屠殺し、 γ -GT 陽性細胞巣の発生を検索した。一方、長期発癌性試験では、6週齢の雄同系ラット 300匹を用い、前述と同じ濃度で肝発癌物質を基礎飼料に加えて104週間投与し、肝を中心に病理組織学的に観察した。

その結果、*in vivo*短期検索法では2-AAF および3'-Me-DAB 群において、 γ -GT 陽性細胞巣の形成は投与量に比例した明確な用量効果をしめし、Ethionine 群でも弱いながら同様の効果が得られた。その最小有効濃度は2-AAFで8ppm, 3'-Me-DABで24ppm, Ethionineで500ppmであった。一方、長期発癌性試験での肝癌の発生は2-AAF群200ppmで100%, 400ppmで89.3%, 8ppmで10.3%, 3'-Me-DAB群600ppmで92.9%, 120ppmで60.9%, 24ppmで11.1%, Ethionine群2,500ppmで96.2%, 500と100ppmで0%と用量効果が示され、 γ -GT 陽性細胞巣の出現頻度と相関する効果が得られた。

II-18) *in vivo* 短期検索法を用いた肝発癌プロモーター作用
の検索

○ 小木曾 正、萩原昭裕、柴田雅朗、津田洋幸

名市大・医・一病

2-Acetylaminofluorene (2-AAF), 4-Acetylaminofluorene (4-AAF), Benzo(a)pyrene (B(a)P), Pyrene, Carbazol, Difolatan, p-Phenylenediamine (PPD)の肝発癌におけるプロモーション作用の有無とその程度を *in vivo*短期検索法を用いて検索した。

方法：7週令のF344雄ラットを用い、イニシエーターとしてDiethylnitrosamine (DEN) 200mg/kg b.w. を1回腹腔内投与。2週後より各群25匹に、0.02% 2-AAF, 0.02% 4-AAF, 0.02% B(a)P, 0.02% Pyrene, 0.6% Carbazole, 0.3% Difolatan, 0.1% PPDを各々基礎飼料に混じ6週間投与した。対照群として、DEN投与のみ及び被検物質のみの投与群を持った。なお、全群実験開始後3週目に2/3肝部分切除を行った。全経過8週で動物を屠殺し、肝に発生した早期の前癌病変である γ -glutamyltranspeptidase (γ -GT)陽性細胞巢の単位面積(cm^2)当たりの数と面積を定量的に測定した。

結果： γ -GT 陽性細胞巢の発生は、対照群の DEN単独投与群 9.65 ± 3.35 個/ $\text{cm}^2 \cdot 0.53 \pm 0.2$ mm 2 / cm^2 であったのに対し、DEN \rightarrow 2-AAF群 $28.57 \pm 14.81 \cdot 61.60 \pm 11.89$, DEN \rightarrow 4-AAF群 $9.24 \pm 2.14 \cdot 1.25 \pm 0.72$, DEN \rightarrow B(a)P 群 $7.58 \pm 2.87 \cdot 2.19 \pm 1.03$, DEN \rightarrow Difolatan 群 $11.18 \pm 3.57 \cdot 0.67 \pm 0.33$ であり、数と面積の両者あるいは一方に対照群と比べて有意の増加が示された。しかし Pyrene, Carbazole, PPDには、有意差を認めなかった。

結論：2-AAF, 4-AAF, B(a)P, Difolatan に肝発癌プロモーターとしての作用を認めたが、Pyrene, Carbazole, PPDにはなかった。また、その作用は、肝発癌物質である 2-AAFが最も顕著であった。

II-19) Phenobarbital 肝腫瘍促進のイニシエーターによる差異

○倉田 靖, 米良幸典, 萩原昭裕, 白井智之

名市大・医・一病

我々は発癌二段階説に基づき、肝発癌物質や肝プロモーターの *in vivo* 短期検索法の開発を進めてきた。今回は肝プロモーターである Phenobarbital (PB) の作用が異なったイニシエーター即ち Diethylnitrosamine (DEN), N-Hydroxy-N-2-Acethylaminofluorene (N-OH-AAF) および Aflatoxin B₁ (AFB₁) により、その発現がどの様に変化してくるかを検討した。

実験は雄 F344 ラット (6 週齢) に、DEN (200mg/kg b.w.), N-OH-AAF (30mg/kg b.w.) および AFB₁ (1mg/kg b.w.) を腹腔内 1 回投与した。その 2 週間後より各群 20~30 匹に 0.05% PB および 0.06% 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene (3'-Me-DAB) を飼料に混じて 6 週間投与、その間実験 3 週目に肝部分切除を行い全期間 8 週で屠殺、肝に出現した γ -GT 陽性細胞巢の数と面積を定量的に測定した。

その結果、DEN 投与群で発生した γ -GT 陽性細胞巢の数および面積は、PB; 16.3 個/cm², 0.69mm²/cm², 3'-Me-DAB; 61.8, 16.24, DEN 単独; 5.7, 0.22 であり、N-OH-AAF 投与群では PB; 1.1, 0.33, 3'-Me-DAB; 13.7, 2.62, N-OH-AAF 単独; 1.1, 0.29, AFB₁ では、PB; 7.7, 1.36, 3'-Me-DAB; 44.1, 20.6, AFB₁ 単独; 6.9, 1.06 であった。

以上、肝発癌物質 3'-Me-DAB は異なったすべてのイニシエーターに対してプロモーション作用を発揮した。しかし、肝プロモーターである PB は DEN のイニシエーターの場合にのみその作用を示し、N-OH-AAF と AFB₁ では全くプロモーション作用を発現しなかった。イニシエーターがプロモーター作用と密接に関連することが明らかとなった。

II-20) 肝前癌病変の新しいマーカーとしての GST-Pと γ -GT の比較検討

○米良幸典，井川悦男，立松正衛，伊東信行

名市大・医・一病

現在 γ -GT は肝前癌病変のマーカー酵素として広く用いられている。しかし、ある種の薬物代謝酵素誘導剤を投与するとグリソン鞘を中心とした部位に非特異的な活性の上昇が認められ、 γ -GT 陽性巣(γ -GT⁺)を観察する際、その鑑別に困難を伴うことが多い。そこで、我々は新しいマーカーとしてGlutathion S-transferase・P type (GST-P)を用い、その有用性を γ -GT と比較検討した。

方法：7週令のF344雄ラットに DEN(200mg/kg)を1回腹腔内投与し、2週間後より0.02% 2-AAF, 0.05% PB, 1% BHA および0.5% BHTをそれぞれ飼料に混じて6週間与え、以後は基礎飼料のみで飼育した。対照群は基礎飼料のみを与えた。また、全ての動物は DEN投与3週間後に肝の2/3部分切除を施行した。動物は実験開始後8週および12週に屠殺し、肝の γ -GT⁺と GST-P陽性巣(GST-P⁺)を組織化学的に定量測定した。

結果： γ -GT⁺の数および面積は、対照群では、8週で4個/cm²と0.1mm²/cm²、12週で4個と0.2mm²であったのに対し、2-AAFではそれぞれ44個と52.8mm²・46個と46.4mm²、PBでは5個と0.3mm²・3個と0.2mm²、BHAでは3個と0.3mm²・2個と0.1mm²、BHTでは4個と0.4mm²・3個と0.2mm²で、BHA,BHT投与群では非特異的な反応が強く出現し定量が極めて困難であった。一方、GST-P⁺の単位面積当たりの数および面積は γ -GT⁺と比べ統計的な有意差は認めなかったが、BHA,BHT投与群でも病変の測定は極めて容易であった。

以上より、GST-Pは前癌病変の新しいマーカー酵素として極めて有用なことが明らかとなった。

II-21) 各種膀胱発癌プロモーター投与によるラット尿成分および膀胱上皮の経時的变化

○柴田雅朗，柴田道子，玉野静光，福島昭治

名市大・医・一病

種々の膀胱発癌プロモーターとその類縁物質のラット投与時における尿成分の変化および膀胱の組織学的ならびに走査電顕的検索を経時的に行なった。

6週齢のF344雄ラットを用い、1群を15匹とし、それぞれに5% Sodium L-ascorbate(SLA), 5% Ascorbic acid, 5% Sodium erythorbate(SE), 2% BHA, 1% BHT, 2% Sodium o-phenylphenate(SOPP), 2% o-Phenylphenol, 0.8% Ethoxyquinおよび0.5% Diphenyl 混入飼料または基礎飼料のみを投与した。実験開始後8, 16および24週後に各群5匹ずつ屠殺剖検し、膀胱について病理組織学的ならびに走査電顕的検索を実施した。なお、各屠殺前に尿中の電解質(Na, Cl, K, P, Mg), 浸透圧およびpHの測定を行ない、さらに尿沈渣についても検査を行なった。

尿所見では、SLA, SE およびSOPP投与群において、全ての時期に尿中Na⁺の上昇を示し、24週時においてはK⁺の低下をみた他、pHの上昇、浸透圧の低下および沈渣中の結晶成分の増加を各時期を通して認めた。Diphenyl投与群では、浸透圧の低下を認め、尿沈渣中にLeucin結晶様の物質を多数認めた。膀胱の病理組織学的検索では、SLA, SE およびSOPP投与群において、8週時よりsimple hyperplasiaを、SOPP群では16週時にPN hyperplasiaを認めた。走査電顕的には、これらの群の8週よりshort, uniform microvilliやropyないしleafy microridgesが表層細胞表面に観察された。

以上、各種膀胱プロモーターは尿性状を変化させるが膀胱粘膜上皮の変化との間に関連を示すものは見出し得なかった。

II-22) ラット前立腺の細胞動態に対する性ホルモンの影響

○井川悦男，倉田靖，小木曾正，白井智之

名市大・医・一病

前立腺の増殖と分化には性ホルモンが大きく関与しており、前立腺癌発生においてもその役割は大きいものと推察される。前立腺癌の動物モデル確立の一環として、ラット前立腺に対する性ホルモンの影響を、細胞増殖動態を指標にして検討した。

方法：6週令のF344ラットに両側睪丸摘出を行ない、9週令より1群には300ppmの Methyltestosterone (MT)を、2群には0.75ppm Ethynylestradiol (EE)を、3群にはMTとEEを飼料と共に連続的に与えた。4群には去勢術の代わりに、3週間0.75ppm EEを投与し、その後MT含有食を摂取させた。5群は無処置の対照群とした。経時的な観察を行ない、屠殺1時間前³H-thymidineのフラッシュラベルを行なった。摘出した前立腺の重量を測定すると共に、通常のパラフィン標本ならびにオートラジオグラムを作製し、前立腺各部の組織形態学的変化と³H-thymidineの取り込み率を検索した。

結果：睪丸摘出により前立腺の萎縮は強く、重量は著しく減少した。しかしMTおよびMT+EEの投与により、前立腺細胞の増殖は促進され、2日ないし3日後にLabelling index (LI)は高値を示した。その時点での腹部と背部のLIは、1群；24%，8%、2群；0.05%以下、3群；10%，4%、4群；18%，8%であった。精囊腺および凝固腺にもLIの高い上昇を認めた。前立腺の重量増加は、LIの上昇よりも5日程遅れて著明になった。

以上より、一旦萎縮した前立腺はMTによく反応し、DNA合成は2～3日以内で最高となった。しかし、部位により大きな差があることが判明した。またEEの混入によりMTの効果は減少した。

II-23) F344ラットにおける自然発生中皮腫

○谷川広行、小野寺博志、前川昭彦

国立衛生試験所・病理部

我々はすでにF344/DuCrjラットの自然発生腫瘍について報告したが (Maekawa et al., Gann, 73, 365, 1983)、この系統のラットに自然発生する特徴的な腫瘍の一つに中皮腫がある。今回その中皮腫について組織学的、電顕的に検索したので報告する。動物は6検体の発癌性試験の対照群として用いたF344/DuCrjラット雄296例、雌297例を用いた。中皮腫は雄の14例(4.7%)に発生し雌では認められなかった。腫瘍は多数の黄色小結節の増殖として認められ、13例では精巣、精巣上体および腹腔内の漿膜面全体に播種状に進展し、その内2例では胸腔内への転移が認められた。残る一例では腫瘍は胸腔内に限局していた。組織学的に腫瘍は臓器表面に不規則な乳頭状～結節状に増殖し、腫瘍の中心部で細胞は偽小葉状あるいは腺管様の配列を示した。また悪性と診断された例では腫瘍細胞の脂肪組織、横隔膜内への浸潤、肺への血行性転移が見られた。電顕的に腫瘍細胞は自由面に多数の微絨毛を持ち、細胞内には細胞内小器官が豊富で、核は大型で核膜周囲へのクロマチン分布が認められた。隣接細胞間にはjunctional complex、細胞膜の嵌入が見られ、また基底側には明瞭な基底膜が認められた。

実験的誘発中皮腫についてはアスベストなどを用い多くの研究がなされているが、ラットの自然発生中皮腫に関する報告は少ない。F344ラットにおける自然発生中皮腫は雄に発生し雌では稀である事が特徴でその大半は腹腔内に認められ、形態学的にはアスベスト等による誘発中皮腫の報告とほぼ同様であった。また少数例ながら悪性のものや胸腔原発の中皮腫も認められた。

II-24) ニトロ化合物抵抗性変異菌 (TA98NR, TA98/1,8-DNP₆) におけるニトロ、ニトロソおよびヒドロキシアミン体の代謝活性化とその変異機構

(○)加藤隆一, 斎藤和季, 篠原厚子, 鎌滝哲也

慶応義塾大学医学部薬理学教室

Salmonella typhimurium TA98は変異原の検出のAmes試験に用いられている標準菌であるが、最近、ニトロフラン抵抗性株TA98NR およびジニトロピレン抵抗性株TA98/1,8-DNP₆がニトロ還元酵素欠損株として用いられるようになった。我々はこれら変異株における抵抗性機構につき種々のニトロ、ニトロソ、およびヒドロキシアミン体を用いて検討し、次に記す興味深い結果を得た。

1) トリプトファンおよびグルタミン酸加熱変異原である Trp-P-2 および Glu-P-1よりそのニトロ体、ニトロソ体およびヒドロキシアミン体を化学的および生化学的に合成し、TA98NRおよび TA98/1,8-DNP₆に対する変異活性を TA98と比較検討した。

2) Trp-P-2および Glu-P-1のニトロ体の TA98NR に対する変異活性は TA98 にくらべて著しく弱かったが、ニトロソ体およびヒドロキシアミン体については両株間に差は認められず、TA98NR株ではニトロ体からニトロソ体への還元酵素が欠損していることが明らかにされた。

3) TA98/1,8-DNP₆はジニトロピレンに対して抵抗性を示すが、Glu-P-1のヒドロキシアミン体についての変異誘発能も TA98にくらべて著しく弱かった。さらに、TA98の上清に見られるヒドロキシアミン体の CoA-依存性の DNA への結合は、TA98/1,8-DNP₆ではほとんど認められず、N-O-アセチル化酵素が欠損していることが明らかにされた。

II-25) 着香料の哺乳動物細胞に対する形質転換能について

○笠巻明子・安原総夫・浦沢正三

札幌医科大学，衛生学教室

我々のこれまでの研究により，食品添加物として繁用されている着香料のうち，Chinese hamster (CH) 細胞に対し特に強い染色体異常誘起能をもつ Allylisothiocyanate (AI) あるいは *trans*-Cinnamic aldehyde (CA) 処理細胞の単層培養継代過程で foci の形成が見られ，形質転換を起した可能性が示唆された。本研究では，上記着香料の形質転換能について *in vitro* および *in vivo* マーカーの出現を指標として検討した。

CH-B241 細胞および人2倍体細胞 (HAIN) を染色体異常誘起能の高い AI と CA，同誘起能の低い Heliotropin (HE) と Vanillin (VA) の至適濃度で処理後，その生残細胞を 10~15% FBS 添加培地で培養し，その継代過程を追って *in vitro* マーカーとしての単層培養下の saturation density (SD)，低血清培地中での plating efficiency (PE)，および軟寒天培地中における cloning efficiency (CE) を測定した。

その結果，CH細胞において，AI処理およびCA処理細胞の2~3代以上継代後に，SDおよびCEの値がHE処理，VA処理細胞および対照細胞（着香料の溶媒であるDMSO処理）と比較し有意に高値を示し，継代を重ねるに伴って上昇する傾向が見られた。またPEについても，継代による効果は見られなかったが，AIあるいはCA処理細胞において他の処理細胞や対照細胞と比較し高値を示した。この結果から，AIあるいはCA処理CH細胞が形質転換細胞としての一部の形質を獲得していることが明らかになったことから，これらの細胞をヌードマウスに接種し，*in vivo* マーカーとしての腫瘍形成能について現在検討中である。

○大塚文徳 大沢基保

帝京大学・薬学部・環境衛生

(目的) カドミウム (Cd) は、マウスリンパ球の幼若化反応を抑制するが、その際、T 細胞の幼若化反応はB 細胞のそれに比して感受性が高いことを前年度本学会において発表した。今回、Cd の *in vitro* 処理により、この現象をさらに詳しく検討した。

(方法) BALB/c マウス (6 週令) から得た脾細胞を、10% 牛胎児血清を含む RPMI 1640 培地で培養した。T 細胞 mitogen として ConA、B 細胞 mitogen としては LPS を用い、幼若化反応は ^3H -TdR の取り込み量で測定した。Cd は、 10^{-6} M ~ 10^{-4} M の濃度を用いた。

(結果と考察) 1. Cd は、T 細胞、B 細胞いずれの幼若化反応をも濃度依存的に抑制するが、T 細胞の幼若化反応はB 細胞のそれに比して低濃度の Cd で抑制を受けた。 2. この抑制作用の差を経時的に見ると、全培養期間中いずれの時点でも観察された。 3. mitogen の至適濃度は、Cd の添加によって影響を受けなかった。 4. Cd の細胞毒性は、ナイロンウール付着性に基づいて分離した T 細胞および非 T 細胞において顕著な差を示さなかった。 5. mitogen 添加後、時間をおいて Cd を添加していくと、その抑制作用は低下したが、その度合は T, B 細胞両幼若化反応で大きな差はなかった。以上の知見より、T, B リンパ球幼若化反応機構のカドミウム感受性には差があること、およびその抑制機作は同じであることが示唆される。T, B リンパ球におけるカドミウムの実効濃度の差、あるいは幼若化反応機構におけるマクロファージ機能の阻害等の可能性が考えられる。

II-27) リドカインによる局所麻酔薬中毒の一症例

○浅田 章, 立川茂樹, 藤森 貢

大阪市大病院 麻酔科

患者は身長 161 cm、体重 41 kg の男性で、昭和 59 年 1 月に胃切除術を受けたが、4 日後に腹膜炎を併発した。このため 開腹、ドレナージの手術が予定された。手術室へ入室する前に前投薬としてジアゼパム 10 mg を筋注した。上記の手術に対して硬膜外麻酔を施行した。すなわち、胸椎第 10 と第 11 番目の棘突起間で硬膜外穿刺を行った。ついでテスト量として 2% リドカイン 3 ml を注入した。その後著変がみられなかったので、2% リドカイン 12 ml、さらに 5 ml を追加注入した。最終追加後 10 分で患者は傾眠状態となり、わけのわからないことをしゃべり出した。また両上肢にけいれんが生じた。これらに対する処置としてジアゼパム 10 mg を 2 回、合計 20 mg を静注し、同時に酸素吸入を開始した。その後、チオペンタール、サクシニルコリンを用いて気管内挿管を行い、全身麻酔に切りかえて、無事に手術は終了した。患者に中毒症状が現れたのち 5 分経過したところで、蛍光偏光免疫測定法 (TDX, ダイナボット社) により血漿リドカイン濃度を測定したところ、7.86 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また 95 分後のリドカイン濃度は 3.50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。したがってこの症例ではリドカイン濃度が中毒域に達したために局所麻酔薬中毒が生じたと考えられる。

II-28) 臨床薬理に関する研究 XIII、フッ化ナトリウムの胃粘膜血流量に対する影響

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

フッ化ナトリウム(NaF)を大量に経口投与すると、ラット胃粘膜の発赤が認められ、NaFによりハムスター頬袋粘膜の毛細血管、ラット腸漿膜毛細血管の収縮・拡張が認められることをすでに報告した。したがって、ラット胃粘膜の発赤は毛細血管の拡張によるものと思われる。本研究では、NaFを投与した場合の、胃粘膜血流量の変化について検討した。

〔方法〕 Wistar系雄性ラット、5週齢、体重150gをベントバルビタール麻酔下に気管カニューレ、食道カニューレを挿入し腺胃部粘膜に水素電極をつけた。水素ガスクリアランス式組織血流計(エム・テイ技研製、PHG-300型)を用いて血流量が一定になったことを確認した後、NaF300mg/Kg(45mg/ml)を食道カニューレより投与した。NaF投与後10分毎に60分まで、水素ガスクリアランスにより腺胃部粘膜血流量を測定した。対照群には、同容量の精製水を投与した。

〔結果〕 NaFを投与した群では、投与直後に急激な血流量の低下が認められたが、投与20分後に一過性に血流量が増加し、以後減少する傾向が認められた。これはハムスター頬袋粘膜の静脈が、NaFにより投与直後に急激に収縮し、投与後10分から拡張したのとよく一致している。これに対し、対照群では血流量の変化は見られなかった。

以上の結果より、NaF大量経口投与による腺胃部粘膜の発赤は、静脈の拡張、血流量の低下によることが示唆される。

II-29) 蔗糖過剰投与ラットにおけるインスリンレセプターの変化

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

蔗糖をラットに長期過剰投与すると、高血糖および高インスリン血症が認められ、さらに蔗糖負荷試験、インスリン負荷試験では、耐糖能、インスリン感受性または反応性の低下が認められた。(第57回日本薬理学会総会、京都、Abstr.No. 0-109) 本研究ではラジオレセプターアッセイ(RRA)により、インスリンレセプター数、親和性について検討した。

方法：Wistar系雄性ラット(5週齢)を1群10匹とし、第1群は精製水、第2群は10%蔗糖水を自由飲水させ、2および9カ月飼育し実験に供した。すなわち、遊離肝実質細胞をBerryらの方法に従って調製し、*in vitro*で各種濃度の非標識インスリン、 ^{125}I -インスリンを加え、 23°C 、3時間反応させた。4,200×g、5分間遠心分離し、沈渣の放射活性より肝実質細胞に結合したインスリン量を求めた。得られた値よりScatchard plotを得、インスリンレセプター数および親和性を求めた。

結果：第2群(10%蔗糖投与群)は第1群(対照群)に比較し、肝実質細胞インスリンレセプター数の減少および親和性の軽度の低下が認められた。

以上の結果より、蔗糖を長期過剰に摂取させることにより生ずる高血糖、高インスリン血症の原因の1つとして、レセプター数の減少、親和性の低下が考えられる。

II-30) 腎障害ラットの麻酔死とアシドーシスとの関係

- 奥岡ゆか子,[※]山崎信彦,[※]木口雅夫,鈴木義裕,遠藤泰,
久保田隆,門間芳夫
東日本学園大学薬学部薬理,[※]毒理

大量のCephalorizine (以下、CER)により強度の腎障害を起こしたラットは吸入麻酔に対する抵抗を著明に減じ、その際ラットはアシドーシスの度をさらに増すことを知らないので報告する。

〔実験方法〕体重約200gのWistar系雄性ラットを、エーテル0.5~0.6 l/分、酸素1 l/分、空気10 l/分の条件で、2時間、グリーンベンチ内で吸入麻酔を施し、麻酔終了直前に、あらかじめ挿入した股動脈カニューレより採血し、直ちに血液ガス分析を行ない (IL社213型血液ガス分析計)、pH、 pCO_2 、 pO_2 を直読し、

Siggaard-Andersen Alignment Nomogramより HCO_3^- を求め、血清Pも定量した (Lowry-Lopez法) 〔実験結果〕①動脈血pH: CER 1 g/kg i.v. 投与2日後のラットで、すでにアシドーシスが発生し、麻酔を施すとさらにpH低下が見られた。②動脈血 pCO_2 : CER投与2日後のラットでは pCO_2 は不変だが、麻酔を施すと pCO_2 は有意に増加した。③動脈血 pO_2 : CER投与2日後、麻酔の有無にかかわらず pO_2 は有意に増加した。④動脈血 HCO_3^- : CER投与2日後、麻酔の有無にかかわらず HCO_3^- は有意に低下した。⑤動脈血P: CER投与により及び麻酔によりPは著明に増加した。〔結論〕CERにより強度の腎障害を起こしたラットは、吸入麻酔に対し抵抗を減するが、その原因にはCERによる代謝性アシドーシスが一部関与しているものと考えられる。

II-31) 腎障害ラットの吸入麻酔薬に対する耐性減退について

○ 山崎信彦, 石原敦[★], 木口雅夫[★], 遠藤泰, 亀田治子
松岡大樹, 竹内雅也[★], 須藤純一[★]

東日本学園大学薬学部薬理・毒理[★], 化合物安全性研^{★★}

(目的) 水銀 (Hg), Cephalexin (CER) および Cephalotin (CET) による腎障害ラットに対する麻酔の影響について検討をおこなった。

(方法) Wistar 系ラットを代謝ケージで飼育し、Hg (1.4mg/kg s.c.), CER (1g/kg, i.v.) および CET (1g/kg i.v.) を投与し、尿検査により腎障害を確認した。それらのラットに ether (5%) または halothane (1%) で麻酔をおこなった。Na と K は蛍光光度計により、glucose は Bergmeyer の方法により、定量した。

(結果) Hg, CER および CET は著明な尿糖と尿中 Na 排泄の減少をおこした。CER 投与の翌日から毎日 1 hr の ether 麻酔を繰返すと、約半数のラットが麻酔開始 3 日以内に死亡した。また Hg, CER および CET を投与し、72 時間後に ether あるいは halothane で 2 hr 麻酔をおこなった。Hg 1mg/kg 投与群では麻酔による死亡はなく、4g/kg 投与群において、ether および halothane 麻酔により、それぞれ 5 匹が死亡した。CER 投与群では ether 麻酔の死亡数は halothane 麻酔の死亡数より多かった。CET 投与群では halothane 麻酔による死亡例はなく ether 麻酔により、50% が死亡した。

(結論) 腎機能の強度な障害が吸入麻酔、特に ether 麻酔に対する抵抗を著しく減少させるものと考えられる結果となった。

協賛会社御芳名

(昭和59年5月15日現在 五十音順)

アイ・シー・アイ・ファーマ株式会社	第一製薬株式会社
天藤製薬株式会社	大正製薬株式会社
エーザイ株式会社	台糖ファイザー株式会社
エスエス製薬株式会社	大日本製薬株式会社
エッセクス日本株式会社	大鵬薬品工業株式会社
大塚製薬株式会社	大洋薬品工業株式会社
オリエンタル酵母工業株式会社	武田薬品工業株式会社
科研製薬株式会社	田辺製薬株式会社
鐘紡株式会社	田辺シンテックス株式会社
環境保健生物研究センター	東京田辺製薬株式会社
株式会社 池田模範堂	東洋醸造株式会社
株式会社 大塚製薬工場	鳥居薬品株式会社
株式会社 仁丹ドルフ	日本アップジョン株式会社
株式会社 津村順天堂	日本医薬品工業株式会社
株式会社 日本バイオリサーチセンター	日本化薬株式会社
株式会社 ミドリ十字	日本グラクソ株式会社
北山ラベス株式会社	日本シェーリング株式会社
キッセイ薬品工業株式会社	日本商事株式会社
京都薬品工業株式会社	日本新薬株式会社
小林薬品工業株式会社	日本チバガイギー株式会社
三共株式会社	日本チャールス・リバー株式会社
参天製薬株式会社	日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社
塩野義製薬株式会社	日本メルク萬有株式会社
清水製薬株式会社	日本ルセル株式会社
ゼリア新薬株式会社	日本ロシュ株式会社
住友化学工業株式会社	日本ワイス株式会社

バイエル薬品株式会社
浜理薬品工業株式会社
萬有製薬株式会社
久光製薬株式会社
藤沢薬品工業株式会社
藤本製薬株式会社
扶桑薬品工業株式会社
ブリストル・マイヤーズ株式会社
ヘキストジャパン株式会社
保栄薬工株式会社

ポーラ化成工業株式会社
北陸製薬株式会社
丸石製薬株式会社
丸善製薬株式会社
マルホ株式会社
三菱油化薬品株式会社
明治製菓株式会社
吉富製薬株式会社
ワーナー・ランバート株式会社
和光純薬工業株式会社

本学会の運営にあたり、上記各社の御賛助を得ました。

こゝに深甚なる感謝の意を表します。

第11回 日本毒科学会学術年会会長

MEMO

帝国化学産業株式会社

東和薬品株式会社

持田製薬株式会社

からも御賛助頂きました。併せて深謝致します。

MEMO

第11回 日本毒科学会学術年会事務局

〒607 京都市山科区御陵中内町5
京都薬科大学薬理学教室
TEL (075)581-3161(内線275,270)