

第6回毒作用研究会

プログラム

講演要旨

昭和54年6月1日(金)

大阪市北区中之島

日本生命中之島研修所

集会幹事

大阪大学医学部 山野俊雄

医薬品分野の安全性を追究

民間随一の前臨床受託研究機関



急性毒性試験

慢性毒性試験

受託試験

生物活性試験

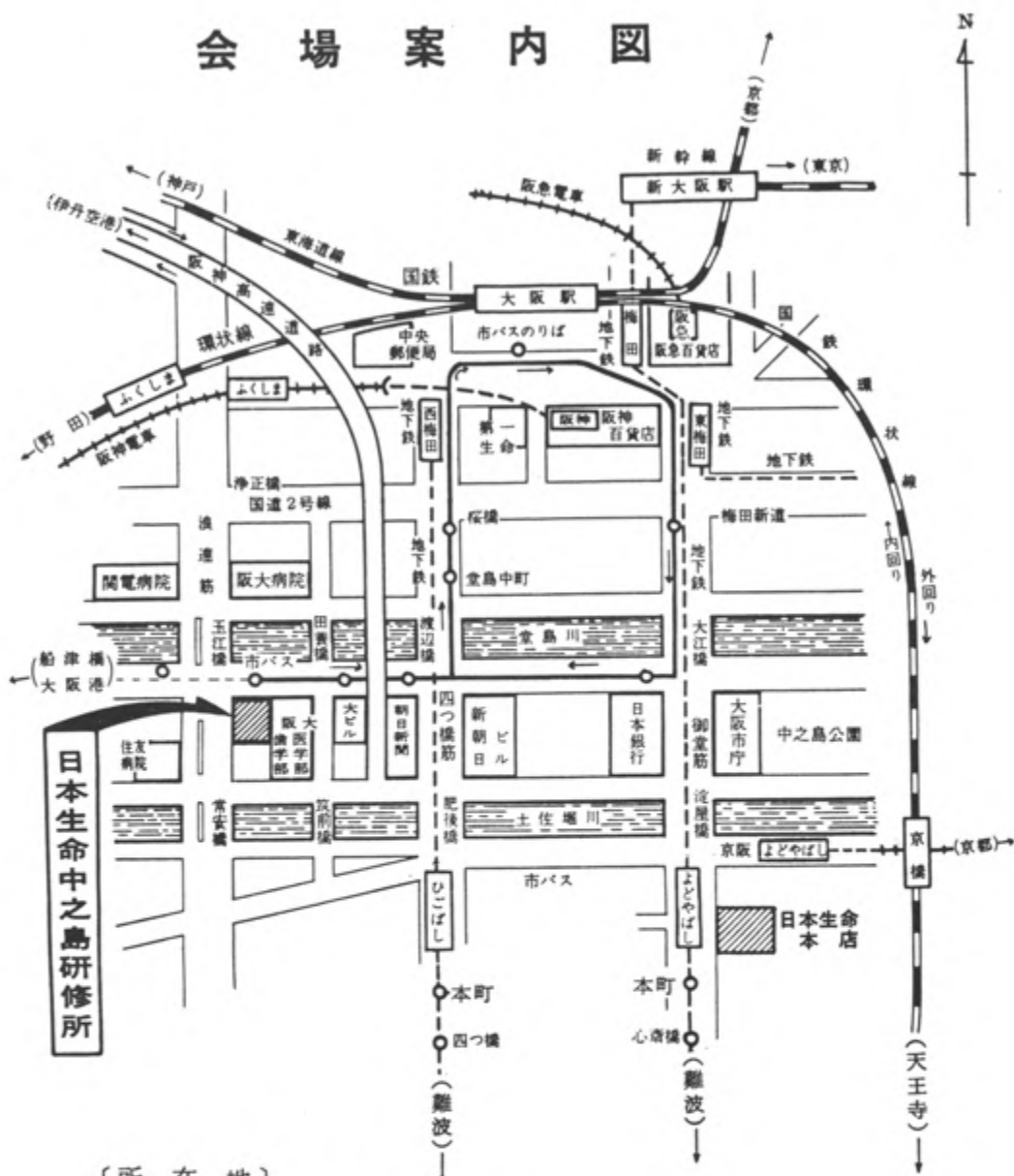
催奇形試験

(各種試験の御相談に応じます)

(株)日本実験医学研究所

浦和市根岸608-3 TEL (0488) 61-6850・6401

会場案内図



〔所在地〕

大阪市北区中之島4丁目3番43号

日本生命中之島研修所 (電)06-443-3131(代)

〔経路のご案内〕

●市バス

◎大阪駅前から

(53) 船場橋ゆき } 玉江橋下車
(特53) 大阪港ゆき } すぐ

●国鉄環状線 福島駅下車

南へ500米

●阪神電鉄

福島駅下車

南へ500米

●地下鉄四つ橋線 肥後橋下車

西へ800米

第6回毒作用研究会次第

集 会 幹 事	大阪大学医学部生化学第一教室	山 野 俊 雄
会 期	昭和54年6月1日(金)	AM9:30~PM5:00
会 場	日本生命中之島研修所	
	受 付	3階 ロビー
	第1会場	3階 大講堂
	第2会場	2階 第2教室
	展 示 場	3階 第1~3集会室
一 般 講 演	午前の部	両会場ともに AM9:30~12:30
	午後の部	{ 第1会場 PM1:50~ 3:30
		{ 第2会場 PM1:50~ 3:05
ミニシンポジウム	「胎生期・新生仔期の毒性発現」	
	第1会場	PM3:40~5:00
	「シトクロムP-450関連酵素系による薬物・異物の代謝」	
	第2会場	PM3:20~5:00
評 議 員 会	地下大食堂	PM0:40~1:30

◇ ご 注 意 ◇

【参加者の方へ】

1. 既に参加をお申込みの方は、受付で名札(参加章)を受けとり、左胸部につけて下さい。
2. 当日参加をお申込みの方は、受付で参加費(評議員3,000円、一般会員2,500円)を納入して名札と講演要旨を受けとって下さい。
3. 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。
4. 原則として呼出しはいたしません。
5. 会場内は禁煙といたします。

【演者の方へ】

1. 講演時間を厳守して下さい。
{ 一般講演：発表10分、討論2分
シンポジウム：発表12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一台です。
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、なるべく早く幹事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は、スライド受付係に提出して下さい。

プログラム

座長

第 1 会場

1- 1~1- 3	柳 浦 才 三 (星 薬 大)
1- 4~1- 6	柳 谷 岩 雄 (大 阪 府 大)
1- 7~1- 9	鈴 木 継 美 (東 北 大)
1-10~1-12	和 田 攻 (群 馬 大)
1-13~1-15	白 須 泰 彦 (残 留 農 薬 研)
1-16~1-17	山 野 俊 雄 (大 阪 大)
1-18~1-20	米 沢 猛 (京 府 医 大)
1-21~1-23	伊 東 信 行 (名 市 大)
1-24~1-26	塚 田 裕 三 (慶 応 大)
1-27~1-28	平 野 修 助 (東 邦 大)

第 2 会場

2- 1~2- 3	中 島 泰 知 (大 阪 府 公 衛 研)
2- 4~2- 6	堀 口 俊 一 (大 阪 市 大)
2- 7~2- 9	酒 井 文 徳 (東 京 大)
2-10~2-12	和 田 博 (大 阪 大)
2-13~2-15	吉 田 博 (大 阪 大)
2-16~2-18	後 藤 鞆 (大 阪 大)
2-19~2-21	安 田 峯 生 (広 島 大)
2-22~2-24	北 川 晴 雄 (千 葉 大)
2-25~2-27	加 藤 隆 一 (慶 応 大)

講演時間表

【第1会場】

AM 9:30 ~ 10:30	1- 1 ~ 1- 5
10:30 ~ 11:30	1- 6 ~ 1-10
11:30 ~ 12:30	1-11 ~ 1-15
PM 1:50 ~ 2:50	1-16 ~ 1-20
2:50 ~ 3:30	1-21 ~ 1-23
3:40 ~ 5:00	1-24 ~ 1-28

【第2会場】

AM 9:30 ~ 10:30	2- 1 ~ 2- 5
10:30 ~ 11:30	2- 6 ~ 2-10
11:30 ~ 12:30	2-11 ~ 2-15
PM 1:50 ~ 3:05	2-16 ~ 2-21
3:20 ~ 4:20	2-22 ~ 2-25
4:20 ~ 5:00	2-26 ~ 2-27

第 1 会 場

(3 階 大 講 堂)

〔 一般講演 午前の部 〕

- 1-1 脳組織 Cholinergic system におよぼすメチル水銀の *in vivo* での影響
○小林晴男, 湯山 章, 松坂尚典(岩手大・農・家畜薬理), 竹野 一, 柳谷岩雄(大阪府立大・農・家畜薬理)..... 1
- 1-2 メチル水銀の分解に対するセレン同時投与の影響
佐藤 洋, 鈴木継美(東北大・医・公衆衛生) 2
- 1-3 マウスのメチル水銀排泄における盲腸の役割
瀬子義幸, 高橋昌子, 三浦悌二(帝京大・医・衛生) 3
- 1-4 塩化メチル水銀中毒におよぼす methamphetamine の影響
○田頭栄治郎, 浦野知子, 柳浦才三(星薬大・薬理)..... 4
- 1-5 血液中水銀と脳脊髄液中水銀との関係について
○吉田 稔, 島田悦子, 荒井二三夫, 山村行夫(聖マリアンナ医大・公衆衛生) 5
- 1-6 三酸化ヒ素の生体内変換について
○山内 博, 岩田昌恵, 山村行夫(聖マリアンナ医大・公衆衛生) 6
- 1-7 マンガンの生体内代謝に関する研究
○鈴木平光, 山本昭子, 小野弘子, 松井寿夫, 小野 哲, 和田 攻(群馬大・医・衛生) 7
- 1-8 生体試料中のフェニル錫化合物の一斉分析法とその生体内代謝
○真鍋真由美, 岩井秀明, 小野 哲, 和田 攻(群馬大・医・衛生) 8
- 1-9 ブチル錫化合物の生体内代謝に関する研究
○岩井秀明, 真鍋真由美, 小野 哲, 和田 攻(群馬大・医・衛生) 9

1-10	無機スズ経口投与ラットにおける骨カルシウム減少の機構 ○山口正義, 岡田昌二(静岡薬科大学)-----	10
1-11	重金属(特にCd, Hg)によるミトコンドリアのアデニンスクレオタイト の変動 長谷川亨, 野上裕作, 緒方正名(岡山大・医・公衛)-----	11
1-12	ラット肝の単離核におけるアフラトキシンB ₁ のDNA結合性について 吉澤浩子, 伊藤照夫, 田代文夫, 上野芳夫(東理大・薬)-----	12
1-13	ニッケルの核酸合成に及ぼす影響について ○小野弘子, 松井寿夫, 小野 哲, 和田 攻(群馬大・医・衛 生)-----	13
1-14	毒性試験の統計処理における第2種の誤りの重要性 安田孝生(広島大・医・第1解剖)-----	14
1-15	蛍光偏光解消法を用いた <i>in vitro</i> 毒性評価法 ○水田敏信, 中嶋克行, 山本昭子, 小野 哲, 和田 攻(群馬 大・医・衛生)-----	15

【一般講演 午後の部】

1-16	マウスに対する polychloronaphthalene の慢性毒性 伊藤照夫, 上野芳夫(東理大・薬), 大久保薫(埼玉医大・ 病理), 浅野菊枝(三島医師会臨床センター), 上野郁子 (東大医科研痛体質)-----	16
1-17	Zincb のラットにおける30ヶ月慢性毒性試験 三森国敏, 真板敬三, 津田修治, 高橋和明, 白須泰彦(残留 農薬研)-----	17
1-18	ラットに対する N,N'-Di phenyl- <i>p</i> -phenylenediamine の影響に関 する病理組織学的解析 柴田道子, 萩原昭裕(大雄会医科学研), 小木曾正, 伊東信 行(名古屋市大・医・第一病理)-----	18
1-19	Carbazol のマウスに対する影響についての病理学的検討 萩原昭裕, 柴田道子(大雄会医科学研), 小木曾正, 伊東信 行(名古屋市大・医・第一病理)-----	19

1-20	ラットへの Norharman の影響に関する病理学的研究 小木曾正(名古屋市大・医・第一病理), 柴田道子, 萩原昭裕(大雄会医科学研), 伊東信行(名古屋市大・医・第一病理)	20
1-21	6-Aminonicotinamide による <i>in vivo</i> および <i>in vitro</i> の神経組織の中毒性変化 米沢 猛, 長谷川通規(京都府立医大・病理)	21
1-22	ウズラにおける遅延性神経毒性の研究 白須泰彦(残留農薬研), 高橋和明(日獣大), 斎藤 徹, 小野寺光紀, 三森国敏(残留農薬研)	22
1-23	脂肪乳剤投与におけるラットの組織所見について 島津 肇, 牧田市郎, 武田京一, 川島正次, 岡本博夫, 小佐妻恒夫(森下製薬・薬理研), 高見 徹(味の素・生物科学研)	23

【ミニシンポジウム】

「胎生期・新生仔期の毒性発現」

1-24	母体の栄養障害(絶食)によって誘発されたラット胎仔の低体重と骨化遅延の関係 ○有行史男, 松垣 鴻(田辺製薬・安全性研), 安田峯生(広島大・医・第1解剖)	24
1-25	生後の脳発達に及ぼす妊娠各時期における高フェニールアラニン血症環境の影響 ○高木芳夫, 金松知幸, 阿相皓児, 鳥谷部祐子, 平野修助(東邦大・医・第二生理)	25
1-26	妊娠期投与 Tris(2,3-dibromopropyl)phosphate のラット胎仔および新生仔発達に及ぼす影響 川島邦夫, 田中 悟, 長尾重之, 中浦慎介, 大森義仁(国立衛生試・安全性生物試センター・薬)	26
1-27	Aspirin の胎仔ならびに生後発育に及ぼす影響 長谷川徳雄, 寺林幹夫, 岩城正廣, 青山卓夫(鳥居薬品・研)	27

1-28 ラット胎生期における Cytosine arabinoside 投与に伴う成熟後の
脳内物質変化

田丸政男, 永吉道子, 松谷天星丸 (保健衛生大・医・総医研・
発達生理), 塚田裕三 (慶大・医・生理) 28

第 2 会 場

(2 階 第 2 教 室)

【 一 般 講 演 午 前 の 部 】

- 2-1 脂質過酸化反応に及ぼす亜硫酸塩及び金属化合物の複合作用とラジカル捕
捉剤による阻害
○井上豊治, 石田立夫(岡山県環境保健センター), 緒方正名
(岡山大・医・公衆衛生)----- 29
- 2-2 メトヘモグロビン血症に対するセレンの抑制機作
益川 徹, 岩田平太郎(阪大・薬・薬理)----- 30
- 2-3 赤血球浸透圧抵抗に対する鉛の影響(コイルプラネット型遠心分離器
(CPC)を用いて)
唐井一郎, 堀口俊一(大阪市大・医・衛生公衛), 福本紘一
(大阪府職業病センター)----- 31
- 2-4 窒素酸化物のヘモグロビンに対する作用
織田 肇(国立公害研), 野上浩志, 中島泰知(大阪府立公
衛研)----- 32
- 2-5 光化学オキシダントとSH化合物の反応
○野上浩志, 楠本繁子, 東恵美子, 木村孝江, 中島泰知(大阪
府立公衛研), 織田 肇(国立公害研)----- 33
- 2-6 アンジオテンシンⅠ変換酵素阻害剤 Captopril 投与による赤血球の変化
今井 清, 橋本恵子, 関 剛幸, 山口一喜, 大滝恒夫, 林
裕造, 橋本虎六(財)食品薬品安全センター・秦野研)----- 34
- 2-7 アンジオテンシンⅠ変換酵素阻害剤 Captopril 連続投与によるイヌの皮
膚病変
吉村慎介, 大滝恒夫, 今井 清, 林 裕造, 橋本虎六(財)食
品薬品安全センター・秦野研)----- 35

2-8	Haloperidol, L-DOPA, Atropine の慢性投与による薬効の変化 藤田典久, 竹安邦夫, 齊藤喜八, 吉田 博 (阪大・医・薬理 第一) -----	36
2-9	ビュ-ロチオニンの薬理作用 榊原隆三, 榎本威志, ホイン・クワン・カイ, 和田 博 (阪 大・医・第二薬理) -----	37
2-10	近位尿細管障害と尿中 γ -GTP 活性との相関性について 古関千寿子, 島田 肇, 須藤純一, 木村康志, 遠藤 仁, 酒 井文徳 (東大・医・薬理) -----	38
2-11	Citrinin のラット腎尿細管に対する超微形態学的研究 荒井昌之, 日比野勲 (名古屋保健衛生大・衛生学部病理) -----	39
2-12	Sulfamonomethoxine-Ormetoprim 合剤の甲状腺に対する作用 高山 敏, 相原 清, 加藤道幸, 山田明甫, 小野寺威, 秋元 健 (第一製薬・研・安全性研センター) -----	40
2-13	ラット血中からの Colloidal Carbon 消失速度の年齢、性別による差 高橋千太郎, 松岡 理 (放射線医学総合研) -----	41
2-14	二硫化炭素性血管障害の発生機序について 杉本寛治, 後藤 闕 (阪大・医・衛生) -----	42
2-15	四塩化炭素投与による肝カルシウム増加について 大鹿英世, 齊藤利和, 八田慎一, 田中 護 (札幌医大・薬理) -----	43

【一般講演 午後の部】

2-16	硫酸亜鉛のラット・マウスにおける亜急性毒性試験 真板敬三, 三森国敏, 平野雅裕, 高橋和明, 白須泰彦 (残留 農薬研) -----	44
2-17	クロム鉱さい粉じんのラットによる3月間持続吸入実験 ○坂本義光, 神谷信行, 平賀興吾 (都立衛研・毒性部) -----	45
2-18	カドミウムと亜鉛の生体内相互作用に関する研究 (5)低蛋白、低カルシウム飼育時における両金属の生体影響 中村健一, 鈴木永子, 杉浦由美子, 小林てるみ, 高田 岳 -----	46

(北里大・医・衛生公衛)

- 2-19 複数の食品添加物の協同作用による変異原性について
笠巻明子, 浦沢正三(札幌医・衛生)----- 47
- 2-20 骨年齢にもとづいた実験動物の生物学的年齢の対応
○福田 俊, 松岡 理(放射線医学総合研)----- 48
- 2-21 IgE抗体産生を誘発する免疫法を用いた Cefoxitin の抗原性に関する
検討
高見光孝, 山口文恵, 荒内龍夫, 森田 遙, 秋元 健(第一
製薬・研)----- 49

〔ミニシンポジウム〕

〔シトクロムP-450関連酵素系による薬物・異物の代謝〕

- 2-22 四塩化炭素投与による肝内P-450酵素系の機能変動
松原尚志, 戸内 明, 増田陽子, 斉藤恵美子(塩野義製薬研)-50
- 2-23 肝薬物代謝酵素系へのカドミウムの作用の性差・週令差
安藤 満, 脇阪一郎(国立公害研・環境保健)-----51
- 2-24 薬物の代謝的活性化と毒性発現機構(第5報)
チトクロームP-450による芳香族アミンN-水酸化体の還元
山添 康, 石井賢二, 鎌滝哲也, 加藤隆一(慶大・医・薬理)--52
- 2-25 アセトアミノフェンの代謝と毒性発現機構
佐藤哲男, 相川一男, 北川晴雄(千葉大・薬・薬物)-----53
- 2-26 肝マイクロソームによるステレンの代謝的活性化と突然変異原性
渡部 烈, 磯部正和(東京薬大), 吉川邦衛(国立衛試),
高島英伍(国立公衆衛生院)----- 54
- 2-27 シトクロームP-450の分子多様性とそれらの異物代謝に於ける基質特異性
○三木伸士, 杉山俊博, 山野俊雄(阪大・医・一生化)-----55

脳組織 Cholinergic system におよぼすメチル水銀の
in vivo での影響

○小林晴男, 湯山 章, 松坂尚典, 竹野 一, 柳谷岩雄

岩手大・農・家畜薬理, 大阪府立大・農・家畜薬理

塩化メチル水銀 (MMC) は in vitro では脳組織の ACh 遊離 および cholinesterase (ChE) に対してほとんど影響しないが, choline acetyltransferase (ChA) 活性ならびに choline (Ch) の high affinity uptake を強く阻害することを第 5 回本研究会で報告した。今回, MMC 中毒マウスの脳内 ACh 含量ならびに ACh turnover に対する影響を検討した。さらに特異的 ChA 阻害剤である 3'-chloro-4-stilbazol (CS) ならびに Ch 取りこみ阻害剤である hemicholinium-3 (HC-3) についても比較検討した。

マウスを microwave (MW) 照射 (5 kw, 0.5-0.6 sec) によって殺し, 小脳, 線条体および大脳皮質 (皮質) の ACh 含量あるいは ^{14}C -Ch と ^{14}C -ACh を分離して conversion ratio を測定した。conversion ratio の測定は ^{14}C -Ch (5 μCi) をマウス尾静脈内に投与後 8 分に MW 照射して行なった。

脳内 ACh 含量: MMC, 5mg Hg/kg/day を毎日 1 回投与し, 後肢麻痺症状を現したマウスの ACh 含量は対照に較べて線条体, および皮質では有意に低かった。CS, 200 mg/kg, ip 投与後 3 時間では皮質において有意に低かった。HC-3, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を脳内投与し, 40 分後の ACh 含量は線条体および皮質において著明に低下した。

Conversion ratio: MMC 中毒発症マウスの conversion ratio はいずれの 3 部位の脳において有意に低かった。CS 投与 3 時間後のマウスにおいても著明に低かった。HC-3 投与 40 分後では線条体および皮質において有意に低かった。

以上の成績より, in vivo においても MMC により脳内の ACh 合成系が抑制されると考えられる。

メチル水銀の分解に対するセレン同時 投与の影響

佐藤 洋 鈴木 継美

東北大・医・公衆衛生.

メチル水銀を投与したマウスで無機水銀の生じることが Norseth & Clarkson (1971), Suzuki & Shishido (1976) によ、て報告されている。Yamaneら (1977) は、亜セレン酸の付加投与で¹⁴Cでラベルしたメチル水銀を投与したラットの呼気中の放射活性が著しく増加することを報告し、亜セレン酸付加投与によ、てメチル水銀の無機化が促進されることがメチル水銀の毒性を修飾するメカニズムの一つであろうと推測した。無機水銀は腸管での吸収、血液-脳内や胎盤内での通過においてメチル水銀と著しく異なる。したが、てメチル水銀の毒性の研究において生体内で生じた無機水銀の影響は常に考慮しなければならぬ。

交配30日前から妊娠17日まで塩化メチル水銀 (15.9 または 31.9 nmol/g 飼料) を単独投与したマウスにメチル水銀に加えて亜セレン酸ソーダ (11.4 nmol/m/飲料水) を投与したマウスで臓器中の総水銀濃度・メチル水銀濃度・総水銀に対する無機水銀の割合を検討した。水銀測定は Magos の方法 (1971) に従、たが、一部は測定前に 1-N 塩酸でメチル水銀を抽出する操作を加えた。水銀測定をしたどの臓器においても殆どがメチル水銀 (88~100%) であ、たが、その中で母の腎と羊膜は無機水銀割合が高か、た。また水銀測定の前に塩酸抽出操作を加えたメチル水銀 15.9 nmol/g 飼料投与群と亜セレン酸付加投与群の無機水銀割合の比較では、母の脳・肝・腎・子宮でメチル水銀単独投与群の方が無機水銀割合が高値であ、た。胎仔の脳ではメチル水銀 100%、肝で 99~100% であり亜セレン酸投与の有無による差は認められなかつた。

1-3 マウスのメチル水銀排泄における盲腸の役割

瀬子義幸, 高橋昌子, 三浦悌二

帝京大・医・衛生

〔目的〕無菌マウス, 抗生物質(ネオマイシンとクロラムフェニコール)を投与されたマウスを用いた我々の実験から, 塩化メチル水銀(MMC)を投与された通常のマウスでは盲腸内で有機水銀が無機化され糞中無機水銀量が多くなると考えられるので, 通常のマウスの盲腸を切除することによってMMC投与後の糞中無機水銀排泄量が減少するか否かをみた。〔結果〕盲腸を切除されたマウスではMMC投与後4日間の糞中無機水銀・総水銀量はそれぞれ投与水銀量の3.5%, 9.3%で, 対照マウス(それぞれ11.5%, 19.3%)より明らかに少なかった。これは, 対照マウスでは盲腸内で有機水銀が無機化されること, 盲腸内での有機水銀の無機化が糞中への総水銀排泄量に関係することを示唆する。そこで, *in vitro*で腸内容物からの水銀の再吸収について検討した。MMC腹腔内投与後1日目の対照マウスの盲腸内容物(総水銀の約55%が無機水銀)を, 水銀を投与されていないマウスから取り出した大腸に詰めて, Tyrode液中37°Cで2時間インキュベートすると, 全水銀の34%が〈腸管+Tyrode液〉中に検出されるのに対し, 抗生物質を投与されたマウスの盲腸内容物(総水銀の約25%が無機水銀)を詰めると, 全水銀の54%が〈腸管+Tyrode液〉中に検出される。これは, 大腸での水銀再吸収率は, 無機水銀の割合が少ない内容物からの方が大きいことを示唆する。

〔結論〕MMCを投与されたマウスでは盲腸内で有機水銀が無機化され, 無機化の程度が腸内容物からの水銀の再吸収量に関係し, 糞中への無機水銀・総水銀排泄量に影響する。

塩化メチル水銀中毒におよぼす
methamphetamine の影響

○田頭榮治郎，浦野知子，抑浦才三

星薬科大学，薬理学教室

minimal brain dysfunction (MBD) の主症状である hyperkinesia の治療として amphetamine 類が有効であることが知られている。また鉛中毒時の運動量増加にも同薬物が抑制的に作用し，これら運動障害に CNS 抑制薬よりもむしろ興奮性の薬物が拮抗することは興味深い。本実験は，すでに報告した塩化メチル水銀 (MMC) 中毒時の一般症状とくに運動協調障害 (rotarod test) ならびに中毒死までの日数を指標として methamphetamine (MA) および phenobarbital (phB) の影響を検討した。〔実験方法〕MMC 混入飼料 30 ppm を雌マウス (ICR 系) に連続適用した。MMC 適用期間中，2 群 (n=6) のマウスについて毎日 1-2 回回転棒試験を行った。MMC 適用 21 日目から (0.3-3 mg/kg, P. O.) および phB (20, 40 mg/kg, P. O.) を適用した (MMC 混入飼料は継続適用)。対照群には MMC 継続適用群 (C₁) と普通飼料に置換えた群 (C₂) を設けた。〔結果〕MMC 適用 19-22 日目から rotarod performance の抑制がみられ始め，対照群 (C₁) では発症 10 日目に完全に performance 不可能となったが MA 1 mg/kg (P. O.) 適用により一時的な運動協調障害の回復ならびに完全に抑制されるまでの日数の延長効果がみられた。また MMC 連続適用期間中，半数死亡するまでの日数 (CLD₅₀) においても，対照群では 15 日であるのに対し，MA 0.3 (20 日) および 3 mg/kg (21 日) 適用により延命効果がみられ，逆に phB 20 (7 日) および 40 mg/kg (14 日) 適用ではむしろ死亡が早まる傾向がみられた (これらの成績は MBD および鉛中毒時の報告と一致している)。現在，これら薬物による脳内および血液中の水銀含量の変動について検討中である。

1-5 血液中水銀と脳脊髄液中水銀との関係について

○吉田 稔 島田悦子 荒井二三夫 山村行夫

聖マリアナ医大 公衆衛生

〔緒言〕神経細胞の外液を恒常に保つ保護機構に血液脳関門と血液脳脊髄液(CSF)関門があり、血中の重金属は脳に入りにくいことが知られている。今回、各種水銀化合物を家兔に投与後、血中、CSF中、中枢神経組織中Hg量を測定し、CSFへのHg移行について検討した。また血中HgレベルからCSF中Hgレベルの推定、さらに神経組織のHg蓄積量を推定することの可能性を検討した。〔方法〕Hgは金属水銀蒸気(Hg⁰)、塩化水銀(HgCl₂)、メチル水銀(MeHg)を使用した。Hg⁰暴露群：雄性家兔5羽を暴露室内に入れ、Hg濃度0.4mg/m³で13週暴露した。暴露中止後1日目に2羽、20日目に3羽屠殺した。HgCl₂群：HgCl₂混入固型飼料を連日0.5~1.0mg/kg量を経口投与し、70と90日目に屠殺した。MeHg群：MeHg混入飼料を連日0.5mg/kg量を約60日間投与した。投与中止後1日目に3羽、34日目に2羽屠殺した。臓器中MeHgはガスクロ法、血中、CSF中無機、有機HgはMagos法で測定した。

〔結果・結論〕血液からCSFへのHg取込みをCSF/血漿Hg比で見ると、Hg⁰(1日)群0.11、HgCl₂群0.01、MeHg(1日)群0.12であった。血液から脳へのHg取込みを大脳/血液Hg比で見ると、Hg⁰(1日)群8.9、HgCl₂群0.6、MeHg(1日)群5.8となり、Hg⁰とMeHgの脳への取込み量はHg⁰より約10倍高値であった。次にHg暴露およびMeHg投与中止後の血液/大脳Hg比とCSF/大脳Hg比をみた。Hg暴露中止20日目の血液/大脳Hg比は1日目と比べ右に減少した。CSF/大脳Hg比はほぼ同値であり、Hg⁰群のCSF中Hgは血中Hgより減少速度は緩慢であると考えられる。MeHg投与中止34日目ではCSF中Hgは不検出であったが血中Hgはまだ検出されており、MeHg群のCSF中Hgは血中Hgより速く消失すると思われる。

1-6 三酸化ヒ素の生体内変換について

○山内 博 岩田 昌恵 山村 行夫

聖マリアンナ医大 公衆衛生

演者らは、ヒトでの実験で三酸化ヒ素の尿中代謝産物は、ジメチルアルシン酸(DMAA)、モノメチルアルシン酸(MMAA)、無機の3価ヒ素(As^{3+})、無機の5価ヒ素(As^{5+})であることを解明した。今回、三酸化ヒ素が体内に吸収された時、組織、血液、体毛、糞、尿などには、どのような化学形態のヒ素で蓄積および排泄されるか、ラットを用いて検討した。

(実験方法) 実験動物はウイスター系雄性ラット(体重250~350g)、一群5匹とした。投与三酸化ヒ素液は、Asとして20mg/kgを胃ゾンデを用いて一回経口投与した。三酸化ヒ素投与後、10、20、30分、1、6、24、48、72時間目と7、10、30、60、120日目に屠殺し、肝、腎、脾、肺、脳、皮フ、血液、糞、尿、体毛中の As^{3+} 、 As^{5+} 、MMAA、DMAAを測定した。

(結論) 三酸化ヒ素の生体内変換については、肝臓で三酸化ヒ素はMMAAやDMAAにメチル化されること、また、三酸化ヒ素の一部は As^{5+} に酸化されることが推測された。投与後6時間以内に組織へ蓄積する三酸化ヒ素代謝産物は、 As^{5+} の形態が主であるが、時間の経過にともないDMAAの形態での蓄積に変換する。血液中の三酸化ヒ素代謝産物は、血液中に約90%以上存在し、投与48時間以後では血液中ヒ素量の約99%をDMAAが占め、また、このDMAAの減少速度は非常に遅い。尿と糞への三酸化ヒ素代謝産物の総排泄量を比較すると、尿より糞にやや多く排泄した。なお、尿には直接 As^{3+} の形態で約40%が、糞へは主としてMMAAと As^{5+} の形態で排泄された。

1-7 マンガンの生体内代謝に関する研究

○鈴木平光, 山本昭子, 小野弘子, 松井寿夫

小野哲, 和田攻 (群馬大・医・衛生)

(目的): 生体内での重金属の代謝様式を知る目的で、各種金属の肝可溶性部分における金属結合物質の経時的变化について一昨年の本研究会にて報告した。今回は、Mnの生体内での動態を知るためにMnを投与したマウスの血液、肝細胞成分、胆汁におけるMnの存在形態および挙動について検討し、肝内移行および排泄機序に関して得た結果を報告する。**[方法]:** dd系雄マウスにMn(OAc)₂ (200 μ mol/kg)を腹腔内投与し、血漿、血球、肝10⁵xg上清、胆汁についてセファデックスG-10による分画を行なった。また、肝ホモジネートも遠心分画し、各画分のMn量を経時的に測定し、かつ、凍結融解により溶出するMnについてゲル濾過パターンを調べ、さらにCM-セルロースカラムクロマトグラフィ等における挙動を無機Mnと比較した。なお、Mnの測定は、無炭原子吸光法によった。

(結果): セファデックスG-10のMnパターンは、肝10⁵xg上清、血漿、血球、胆汁でそれぞれ異なり、特に胆汁においては、無機Mnのものと同じであった。肝においてMnは顆粒画分に多く取り込まれ、短時間内に胆汁中へ移行する。このMnは、凍結保存試料の肝10⁵xg上清中に見られ、無機Mnとはほぼ同一の位置にピークを持つセファデックスG-10パターンを示し、その大部分は凍結融解などにより顆粒画分から溶出することを認めた。また、この溶出するMnは無機Mnと性質が似ていた。**(考察):** 肝に入ったMnは、大部分がまず顆粒画分に取り込まれ、胆汁中への移行には、無機Mnと似た低分子のMnが重要な役割を果たしており、Mnの排泄機序に貢献しているものと思われる。

1-8 生体試料中の7-エニル錫化合物の分析法
と その生体内代謝

○真鍋真由美, 岩井秀明, 小野哲, 和田 攻.

群馬大学医学部衛生学教室

有機金属の生体内における代謝産物を分離し、かつ定量的に把握してゆく事は作用機序を解明してゆく上で重要と思われる。有機錫の分析法としては、ガスクロマトグラフイー、ポラログラフイー、比色法、蛍光法など用いられてゐるが、簡便性・特異性に難がある。我々はトリ-, シ-, モ-, 無機錫の各々を臓器に添加し、これらの錫化合物を有機溶媒抽出及びアルミナカラムにより分離し、フレイムレス原子吸光法により定量を行う方法を検討した。方法及び結果: 各化合物は7-エン酸リン酸緩衝液(pH12)を加えた臓器ホモジネートより20%メタノール-70%ホルムを用いてトリ体及びシ体を一部抽出させ、更にアルミナカラムを通じトリ体とシ体は完全に分離させた。残った水相中のシ体とα-バンソインオキシムで70%ホルム抽出した後、更に0.1% Na-DDTCよりモを分離した。残渣中の無機体は湿式灰化法によりAPDCとフルトールMIBKで抽出した。各ステップ時の同定は薄層クロマトグラフイー(TLC)を用い、ジチゾンを用いた発色試験とした。フレイムレス原子吸光法(SHIMADZU AA-650)による測定条件はDry. (30S:20A) Ash. (120S:95A) Atom. (5S:300A)とし、注入量50μlで検討した結果、定量下限^{0.1}μg/mlで(7-エニル錫として)検量線は直線性を示し、定量的であり、本法における添加回収実験は、各化合物ともに100%近い値をうることもできた。更にトリ7-エニル錫フルオライドを雄性ラットにLD₅₀の1/4量(0.3mg/g)を1回、経口投与した後、経時的な代謝分解を肝臓において観察した。トリ体は3日目より減衰するのに対し、シ体は2日目に、モ)体は4日目にピークを示した後、減少してゆく結果を得、以後各種臓器にて検討してゆく。

ブチル錫化合物の生体内代謝に関する研究

○岩井秀明, 真鍋真由美, 小野哲, 和田攻

(群馬大, 医, 衛生)

(目的) 有機錫化合物の生体内挙動及び作用を知る為、前回はテトラ, トリアルキル錫化合物について報告した。今回は側鎖数の違いによる生体内代謝の差を観察する為、トリ, ジ, モノブチル錫化合物の動きを追い、脱アルキル化現象についていくつかの知見を得たので報告する。

(方法) トリ, ジ, モノブチル錫化合物の $10\text{mg}/\text{ml}$ ゴマ油溶液を、 $300\sim 350\text{g}$ (14~15週令)のWistar系雄性ラット各々に、 $40\text{mg}/\text{kg}$ となるように強制的に1回経口投与し、経日的に肝, 腎, 脳, 血液を抽出し、重量測定後分析に供した。前処理は塩酸酸性下でn-ヘキサン, エチルエーテル, 酢酸エチルに抽出し、シリカゲルカラムにより分離, 精製し、トリ体はガスクロマトグラフで、ジ体, モノ体は原子吸光法により定量を行なった。

(結果及び考察) トリ体は各臓器に多量移行し、比較的早くその減衰がみられるが、脳での親和性は強く、その減衰速度は遅かった。ジ体は量的な差はあるが、トリ体とほぼ同様の挙動を示し、脳にも貯留傾向がみられた。モノ体は肝, 腎へは移行するが、脳には移行しにくい事がわかった。生体内での $\text{Bu}_3\text{Sn}^+ \rightarrow \text{Bu}_2\text{Sn}^{2+} \rightarrow \text{BuSn}^{3+}$ の変換は、初期にかなり多量に行われ、その変換速度は臓器によって違いがみられた。トリ体, ジ体投与の場合には脳中にモノ体が見出されるが、上述の如くモノ体投与の場合の移行は極めて少なく、他臓器由来によるものとは考えにくい。この事は前回の報告(臓器, 腸粘膜における脱アルキル化)の他に、脳内にも脱アルキル化機構が存在することを示唆していると思われる。

1-10 無機スズ経口投与ラットにおける骨カルシウム減少の機構

○山口正義, 岡田昌二

静岡薬科大学

【目的】無機スズ化合物の毒作用は古くから注目されてきたが、その知見は十分に集積されてない。最近、著者らは塩化第一スズの短期経口投与により胃酸分泌の低下および糖代謝異常が引き起こされることを明らかにした。さらに腸肝胆系のカルシウム(Ca)代謝異常に起因して骨Caが減少することを見いだしたことから、その機構について調べてきたのでその知見を報告する。

【方法】塩化第一スズ溶液(3mg Sn/100g体重)をWistar系雄ラット(100-120g)に1日2回、3日間連続経口投与した。ラットはスズ最終投与の17時間後に殺した。大腿骨を摘出し、筋肉繊維を除去し、骨髄を洗浄後、骨Ca量とphosphatase活性を調べた。骨Caは650°Cで灰化後、HCl溶液に溶解し、原子吸光光度計で測定した。骨phosphatase活性の測定は骨質片を超音波処理により破壊して行うった。

【結果と考察】スズ経口投与により腸管からのCa吸収の低下と胆汁へのCa排泄の上昇が引き起こされ、血清Caが有意に減少した。骨端部と骨幹部のCa量はスズ投与で明らかに減少した。Ca皮下投与によりCaを骨に沈着させたが、これはスズ投与により抑制されなかった。甲状腺-副甲状腺摘出(TPTX)ラットにおいてはスズ投与後の骨Caの減少は明らかに抑制された。また骨acid phosphatase活性はスズ投与で著しく上昇するのに対して、骨alkaline phosphatase活性は有意に低下した。この現象はTPTXラットでは認められなかった。以上のことから、スズ投与時の骨Caの減少は血清Ca恒常性維持のために分泌した副甲状腺ホルモンの作用によると推定される。

重金属(特にCd, Hg)によるミトコンドリアの アデニンヌクレオチドの変動

長谷川 亨, 野上裕作, 緒方正名

岡山大学医学部公衆衛生学教室

各種重金属類のミトコンドリアに対する作用は各金属の特性に応じてそれぞれ異なるが、酸化リン酸化反応や潜在ATPase活性や K^+ 区画性に対してはほぼ同様な作用がみられる。20 μ M程度の低濃度域では酸化リン酸化は脱共役し、その脱共役の程度に応じて潜在ATPase活性は活性化される。また脱共役に相関して K^+ 区画性は低下し内部 K^+ は遊出してくる。この様にミトコンドリアが脱共役と示している場合、細胞に与える影響は種々存在するだろうが、やはり中心になるのはアデニンヌクレオチド(ATP, ADP, AMP)の変動であろう。我々はまずミトコンドリアが脱共役としている場合の変動を観察した結果予想に反してATP時にADPを添加した際にAMPの著明な増加を認めた。ミトコンドリアのATPaseは通常 $ATP \rightarrow ADP + P_i$ と触媒し $ATP \rightarrow AMP + P_i$ の反応は触媒しない。それ故この結果は他の酵素系の関与を示唆する。我々はまずAdenylate Kinase (Ad. Kinase)の系と作業仮説として想定し検討を試みた。即ちATPと基質とした場合AMPが増加する。ADPと基質とした際にもAMPが増加する。その際AMPの増加に比例して P_i 量も増加する。これには $ADP \rightarrow AMP + P_i$ の反応も可能性があるが、ADPの減少とAMPの増加にあまり相関がみられない。それ故 $2ADP \rightleftharpoons ATP + AMP$, $ATP \rightarrow ADP + P_i$ の二つの反応系の関与を示唆するものと考えた。このAMPの増加は単なるADPの増加による二つの反応系の平衡のずれでも説明し得る。一方においてCdにより筋Ad. Kinaseの平衡定数の増加(ADPと基質とした場合)を認めた結果は重金属のAd. Kinaseに対する直接作用も否定できず、今後この点を中心にして検討する予定である。

1-12 ラット肝の単離核におけるアフラトキシンB₁のDNA結合性について

吉澤浩子, 伊藤照夫, 田代文夫, 上野芳夫

東京理科大学薬学部

Aflatoxin B₁の代謝活性化については、従来、肝マイクロソーム系を用いて調べられてきているが、本研究では、肝の核酵素において、AFB₁の代謝活性化反応が行なわれているのか否かを、明らかにすることを目的として、DNAへの結合量を指標としてAFB₁の活性化反応を測定した。

DNA結合量の測定；正常及びPCB処理(670mg/kg i.p. 5日)のS.D.雄性ラット肝の核、NADPH再生系、MgCl₂, EDTAと[³H]-AFB₁をインキュベートし、再分離した核よりDNAを抽出し、[³H]測定によりAFB₁量を計算した。DNAはジフェニルアミン法により定量した。

結果；単離核分画の薬物代謝酵素(aminopyrine N-demethylase, aniline hydroxylase, epoxide hydratase)の比活性はマイクロソーム分画に比して、約1/2であるが、PCB処理により2~10倍に活性の上昇が認められた。AFB₁の核DNAへの結合量を、核のみと、核とマイクロソームの共存する系とで比較すると、核のみの系でもDNA結合性が認められ、マイクロソームの共存により増強される。またPCBで誘導すると、両系ともそれぞれ4~5倍に結合量上昇が認められた。この核依存性の核DNA結合反応はNADPH再生系依存性であり、薬物代謝酵素阻害薬であるSKF 525-A (0.1μM)や7,8-Benzoflavone (0.1μM)の添加により前者では、対照の30%に後者では70%に阻害を受けた。以上より、単離核においてAFB₁は代謝活性化され核DNAに結合すること、又このAFB₁の核DNA結合反応は明らかにmixed-function-oxygenase系によることとが確かめられた。

○小野弘子、松井寿夫、小野哲、和田攻

群馬大学医学部 衛生

〔目的〕 ニッケルは臨床的にも、また動物実験においても発ガン性を有する金属として知られている。我々はニッケル投与の影響が核酸合成系にどのような現われるかを調べる事により、金属による発ガン機構の一端を知る手がかりを得たいと思ひ、以下の実験を行った。

〔方法〕 Wistar系ラット(100g, ♂), 一群3匹に $Ni(OH)_2$ (40mg/0.4ml ゴマ油) を皮下注射で一回投与。DNA合成能の測定は、肝臓の $\frac{2}{3}$ を切除後25時間の再生肝より細胞核を分離し、単離核への 3H -dTTPのとりこみの測定を行った。RNA合成能の測定は、単離核への 3H -UTPのとりこみによつた。ニッケルの定量は、肝ホモジネートと遠心分画し、各画分を湿式灰化後原子吸収フレイムレス法によつて行った。

〔結果〕 ①再生肝単離核におけるdTTPのとりこみはニッケル投与後6週迄約20%の阻害を受けているが、10週後にはむしろコントロールよりも高い活性を示めし、15週後には平常値と同じになる。②単離核におけるRNA合成は、ribosome型RNA合成、messenger型RNA合成共に20-40%の阻害を受けている。③ニッケル投与3日後の肝臓中にはコントロールの約4倍量のニッケルが存在するが、2週後には半減し10週後にはコントロールと同じになる。④細胞核内に存在するニッケルの約50%が核小体に存在する。以上、肝臓中のニッケル量が平常値にもどつた時点においても、DNA合成のやゝ亢進、およびRNA合成の阻害が見られた。これ等核酸合成系における変化と核小体に存在するニッケルとの関連を検討中である。

安田 峯 生

広島大学医学部第1解剖学教室

毒性試験の成績評価には種々の統計的検定が用いられ、「危険率5%で有意差なし」といった判定が下される。この場合の危険率とは第1種の誤り、すなわち本当は差のないものを差ありと「いいすぎる」確率を示している。有意差のない場合でも、本当は差のあるものを差なしと「見逃す」危険性がある。この「見逃し」が第2種の誤りであって、毒性試験ではその性質上「いいすぎ」よりもむしろ重大な誤りともいえる。しかし、大部分の毒性試験報告では「有意差なし」=「毒性なし」と判定され、第2種の誤りについて検討されているものはほとんどない。

演者が行ったある化学物質のラットにおける発生毒性試験で、妊娠末期胎仔体重の平均と標準誤差が対照群で 4.31 ± 0.13 g (N=16母体)、実験群のあるもので 3.99 ± 0.10 g (N=11母体)との値が得られたことがある。この実験では妊娠末期に至った母体数が少ないため、これらの平均値の差は5%の危険率で有意とはいえない。しかし、ここに見られた0.32gの差が偶然のバラツキによるものではなく、意味のある差だとすると、これだけの例数の実験では、その差を見逃す危険率は50%近い。事実、この実験では体重減少に従量反応関係が認められ、より大量投与群は有意な体重減少を示しており、上記の0.32gの差も生物学的に意義のあるものと判定された。

その他、いくつかの例を引いて、毒性試験では第2種の誤りの危険性を常に念頭に置いて、統計的検定結果を解釈する必要のあることを強調したい。

蛍光偏光解消法を用いた *in vitro* 毒性評価法

水田敏信、中嶋克行、山本昭子、小野哲、

和田攻、(群大、医、衛生)

(目的) 各種化学物質の毒性、とくに細胞毒性は、毒作用の基本となるものである。われわれは *in vitro* での細胞に対する重金属及び、各種化学物質の毒性を、操作法が比較的簡単な蛍光偏光解消法(MAC-2, HR-1, JIMRO製)を用いて、細胞内流動性の変化を検索し、従来の報告と比較して、高感度に細胞毒性が検出可能であると考えられたので報告する。(操作法) ウィスター系ラット(25g、♀)の胸腺細胞を分離しガーゼで濾過し、Hanks'液にて3回洗浄後、細胞数を 2×10^7 個/mlに調整した。細胞浮遊液0.1mlに対して、各種被検試料を0.9mlを加え、37°C 1時間 incubation 後、4°C に冷却し、蛍光物質として $4.8 \mu M$, Fluorescein diacetate (FDA) を1ml加えて測定した。(測定原理) 細胞内に取り込まれたFDAはエステラーゼにより分解されFluoresceinになり、蛍光を発する。蛍光物質のブラウン運動の速度つまり、偏光度(P)は、細胞内の粘性によって変るので各種被検試料のP値を測定し、対照群との変化率(ΔP)を計算し細胞毒性の標示とした。同時に死滅細胞をトリパンブルーを用いて検定した。(結果) 10 $\mu g/ml$ の濃度において水銀、銅、亜鉛等の化合物について ΔP , 50%を越える高い値を示し、6種のクロム化合物にも ΔP , 13%の変化率が認められた。同時に死滅細胞の比率を調べたところ ΔP 値とほぼ一致した。またこれらの結果はPT50値等の毒性反応指数とほぼ同じ傾向を示した。生体を対象としたLD50値と奏効部の酵素活性の阻害検索の中間的毒性検索としての細胞毒性試験として有用であると思われる。又各試験法との不一致性は、探沢毒性、毒性の機序を解明する糸口と考えられ検討中である。

1-16 マウスに対する polychloronaphthalene の慢性毒性

伊藤照夫¹, 上野芳夫¹, 大久保薫², 浅野菊枝³, 上野郁子⁴

¹東理大薬, ²埼玉医大・病理, ³三島医師会臨床センター, ⁴東大医科研癌研

polychloronaphthalene (PCN) の ddY/S マウスでの急性・6ヶ月の経口投与による亜急性毒性については既に本研究会で報告した。今回はその後81週にわたる慢性毒性を検討したので報告する。

6週令マウス各群30匹を用い, 5000~1 ppm の実験群6群と対照群の計7群を設け, 1年と終了時である67, 81週に動物を屠殺し臓器重量, 血液・臨床生化学検査及び病理学的検索を行なった。

前報の如く1000 ppm以上の群は25週迄に全例が死亡し, 1及び100 ppm群では25~80週に有意に死亡例の発生は認められず, 体重は100 ppm群で増加抑制, 1 ppm群で増加促進を認めた。臓器重量では, 100 ppm群雄で肝・腎相対重量の増加以外著明な変化はなく, 血液・臨床検査値にも著変は認められなかった。

病理学的検索において, 肝では亜急性時と同様小葉中心性変性が著明であり, 10 ppm群の雌に胆管増生・軽度な線維化が認められたのみであった。胃では上皮の異常増生を呈する所見が多数に認められた。腎の混濁腫張, リンパ系の退行性変性が認められたが, これは対照群にも見られた。卵巣の変化は判然としないが, 子宮はのう(腺)腫状を呈する病変が投与各群に散見された。全期間にわたる腫瘍発生率は, 対照群6例(13.3%), 投与群18例(21.2%)であり, こゝに肺腺腫を呈したものは対照群3例(6.7%), 投与群12例(14.1%)を数え, その発生は中期に多発した。

以上の如くPCNは低用量でマウスの諸臓器に幅広く障害をもたらし, 又肺腺腫の発生を助成するものと考えられる事から, 本化合物の毒作用はきわめて強いと思われる。

1-17 Zineb のラットにおける 30ヶ月慢性毒性試験

三森国敏，真板敬三，津田修治，高橋和明，白須泰彦

(残留農薬研)

Zineb の慢性毒性試験を、JCL-Wistar ラットの SPF 動物を用いて行った。化合物濃度 0, 40, 200, 1,000 および 5,000 ppm の 5 段階の飼料を 30ヶ月 (130 週間) 投与した。動物は試験開始時に各濃度群とも雌雄各 80 匹を用いた。試験開始後 26, 52 および 104 週時に各群 8 匹ずつ、130 週時に生存動物全例を殺処分し、血液・生化学的検査、臓器重量および病理組織学的検査を行った。試験途中での瀕死および死亡動物はその都度検査した。

5,000 ppm 群の雄において、飼育関連項目、尿検査、血液・生化学的検査および臓器重量に異常は見られず、また病理組織学的にも本化合物に特異的な中毒性変化は認められなかった。しかし、腫瘍性病変発生頻度において、甲状腺腫瘍は対照群 9 例に比べ、推計学的に有意な 30 例の発生が見られた。それらのうち、特に囊腺腫が 104 週以後増加した。また皮下線維腫も対照群および他の投与群に比較し、有意に増加した。

5,000 ppm 群以下の雌および 1,000 ppm 群以下の雄には各検査項目ともに特記すべき異常は認められず、発生した腫瘍およびその他の非腫瘍性病変も、対照群を含め本系統ラットの背景的病変発生頻度の範囲内にあるか、または群間に散発した程度であった。

以上の結果から、Zineb の JCL-Wistar ラットに対する 30ヶ月慢性毒性試験の最大無作用量は雄で 1,000 ppm (37.0 mg/kg/日)、雌で 5,000 ppm (235 mg/kg/日) であると判定した。

1-18 ラットに対する N,N' -Di phenyl-*p*-phenylenediamine の
影響に関する病理組織学的解析

柴田道子¹⁾、萩原昭裕¹⁾、小木曾 正²⁾、伊東信行²⁾

(大雄会医科学研究所¹⁾、名古屋市大、医、第一病理²⁾)

現在、酸化防止剤は多方面に用いられ、かつ重要な役割を果たしている。今回、我々はゴム、重油、家畜の飼料の酸化防止剤である N,N' -diphenyl-*p*-phenylenediamine の亜急性毒性実験を行なったので報告する。

動物は6週令の Fischer 系ラット (日本チャールスリバー) 雌雄60匹を用い、対照群および実験群5群の計6群を作製し、5%、2.5%、1.25%、0.625%、0.3%の濃度に N,N' -diphenyl-*p*-phenylenediamine をオリエンタル粉末飼料Mに混入し、自由に経口投与した。12週間摂取された後、屠殺剖検し、病理組織学的検索を行なうとともに、血液学的検査、血液生化学的検査も合わせて行なった。

その結果、体重変化は、雄においては対照群に比し、実験群が約10%の抑制を示した。しかし、雌においてはほとんど差は見られなかった。飼料摂取量では、雄の対照群で67g/kg B.W.、5.0%群で72g/kg B.W.、雌の対照群で72g/kg B.W.、5.0%群で65g/kg B.W.と差はみられなかった。肝臓、腎臓の体重比重量では、雄・雌とも5.0%投与群において肝の体重比重量が増加したが、腎の体重比重量には差がなかった。血液学的検査、血液生化学的検査においても特記すべき所見は認められなかった。病理組織学的検査については、現在検索中である。

萩原昭裕¹⁾, 柴田道子¹⁾, 小木曾正²⁾, 伊東信行²⁾

(大雄会医科学研究所¹⁾, 名古屋市大・医・第1病理²⁾)

写真産業上重要な染料の中間物質である Carbazol (9-Dibenzo [b, d]-pyrrole) の亜急性毒性実験を行なったので, その大要を報告する。

実験は6週令の B₆C₃F₁系マウス(日本チャールズリバー)を用い, Carbazol を粉末飼料(オリエンタル, M)に混じ5.0, 2.5, 1.25, 0.625%の実験群と対照群の5群で行なった。各群雌雄14匹を用い, 12週間投与後剖検し, 血液学的・血液生化学的検査および病理組織学的検索を行なった。又, 各群雌雄2匹の肝と腎について電子顕微鏡学的観察をも併せ追求した。

各実験群のマウスは, 雌雄ともに投与量に相関する体重増加抑制を示し, 対照群に比し10%の体重減少は雌雄ともに0.625%であった。死亡例は5.0%群雌3匹のみであった。飼料消費量は各実験群とも第1週目に顕著な減少を示したが, 2週目以後はほぼ回復した。5.0, 2.5%群マウス雌の肝の実および比重量は対照群と比較して有意な増加を示し, 雄では肝の比重量のみ増加を認めた。脾の実および比重量は雌で5.0%群, 雄で0.625%以上の群で減少を認めたが, 腎重量には変動を認めなかった。血液学的・血液生化学的検査および病理組織学的検索を現在実施中である。

小木曾正¹⁾、柴田道子²⁾、萩原昭裕²⁾、伊東信行¹⁾

(名古屋市大・医・第一病理¹⁾、大雄会医科学研究所²⁾)

Norharman は、タバコのタールの他、アルブミンやヒストンなど蛋白質加熱分解タール等に存在する。しかしこれ自体には突然変異原性を有さないが、2-Acetylaminoflourene、Benzo(a)pyrene、Dimethylaminobenzene 等の突然変異原性を著しく増強させる作用を持つことが知られている。そこで、Norharman の生体に対する毒性を知るために本研究を行った。

動物は 150g 前後の Fischer 雄ラット 80 匹を用い、Norharman を 1500 ppm の割合で飼料中に混じ投与し、実験開始後 0・1・3・7・21・28 日にそれぞれ屠殺し病理組織学的にその変化を検索した。さらに、屠殺時に血液の RBC、WBC、Hb、Ht と血清の GOT、GPT、ALP、TP、BIL、BUN を測定した。

その結果、体重は 14 日まで減少し、その後やや増加傾向を示した。血液学的検査ではほとんど変化はみられず、生化学的検査で血清中尿素窒素が実験日数を経過するごとに上昇した。病理組織学的には、腎臓と睪丸に病変を認めた。腎臓は、尿細管上皮に凝固性壊死がみられ、実験開始後 3～7 日で近位曲尿細管の直部に壊死が、14～21 日では特に主部尿細管に著しく認められ、主部尿細管から集合管にかけて壊死塊、炎症性細胞が充満し拡張していた。28 日目では集合管、ヘレン系蹄及び遠位尿細管に壊死塊、炎症性細胞が出現し、さらに間質には好中球を主とする細胞浸潤と線維化がみられた。睪丸は、7 日から胚上皮の精子形成活動の減退が認められた。

以上の結果より、Norharman は、ラットの腎臓及び睪丸に対し障害を有することが明らかとなった。

米沢 猛・長谷川通規

京都府立医科大学 病理学教室

6-Aminonicotinamide (6-AN) は Nicotinamide と拮抗する事により、種々の中毒性変化を生ずる。就中、神経組織での病変は最も著しい。従ってその中毒性病変の種類、その分布などに関し、*in vitro* および *in vivo* の神経組織について 6-AN の作用を検討した。

〔方法〕 wister 系ラットに 6-AN を 1~6 mg/kg を 2~100 日に亘り投与し、病理組織学的に検索を行った。一方、種々の部位より採取した神経組織を培養し、これに 6-AN を種々の濃度を含む培養液を投与し、生ずる変化を検討した。

〔結果〕 上述の 3~6 mg/kg 群では運動は極度に緩慢となり、さらに後肢の麻痺を生ずる。形態学的に前角・脳幹などに極度の海綿状態の出現を来し、神経細胞の変性を見る。神経膠細胞も空胞変性を来し、同様の変化が末梢神経にも及ぶ。

in vitro の神経組織では神経細胞の辺縁部から始まる空胞変性を来し、同時に軸索の腫脹やシュワン細胞の変性が見られる。これら 6-AN の作用は細胞内膜系に作用するものであり、同時にミトコンドリア等の傷害を来している。これらは約 40 倍量の Nicotinamide により病変は全く予防される。

白須泰彦・高橋和明[※]・齋藤徹・小野寺光紀
三森国敏

残留農薬研

※日獣大

薬物の遅延性神経毒性評価用動物種としてニワトリが用いられているが、演者らはこのニワトリに比較しはるかに小型でその取扱いが容易であるウズラに興味をもち、薬物のウズラに対する遅延性神経毒性の研究に着手した。今回は、tri-cresyl phosphate (TCP)の亜急性毒性試験成績について報告する。材料及び方法：日生研株式会社より9週令の雌ウズラを購入し4週間試験環境に馴致させた後13週令で試験に供した。動物を0, 0.5, 1, 2, 4, 8mg/kg用量の6群に分け1群6羽で開始した。薬物はラット用胃ゾンデを用いて毎日動物の嗦嚢内に投与した。91日間投与し92日目に剖検した。成績：一般症状において、4mg/kg以上の用量群に神経症状の発現が認められた。すなわち、4mg/kg群では23～62日後にataxiaが発現し、内2例が62日後と65日後にそれぞれparalysis（起立不能）に移行した。8mg/kg群では、12～31日後にataxiaが発現し、全例が19～40日後にparalysisに移行した。神経症状発現例における後肢末梢神経系および中枢神経系の病理組織学的検索では、後肢末端部の末梢神経に軸索および髄鞘の変性が好発した。病変は、神経症状が遷延するに従い、上方の神経幹（坐骨神経）へ波及するとともに、脊髄にも病変が発現した。すなわち、脊髄では腹索の腹側神経路（腹正中裂周辺）の軸索・髄鞘変性が明らかであり、また、側索の脊髄小脳路および灰白柱の各部位（腹～背角）に神経線維の好酸性腫脹が散見された。重篤例では腹角神経細胞の壊死も認めた。

1-23 脂肪乳剤投与におけるラットの組織所見について

島津 肇¹⁾, 牧田市郎¹⁾, 武田京一¹⁾, 川島正次¹⁾, 岡本博夫¹⁾, 小佐妻恒夫¹⁾, 高見 徹²⁾

¹⁾ 森下製薬・薬理研 , ²⁾ 味の素・生物科学研

静脈注射用脂肪乳剤のラットにおける5週間の亜急性毒性試験で、肝の周辺性脂肪化、網内系細胞への脂肪顆粒の沈着などが比較的明らかに認められ、さらに、肺の脂肪染色(Oil red O)標本では毛細血管に脂肪球の停滞を認めた。しかし、この脂肪球は、4週間の回復試験では全く認められず回復期間中に消失することがうかがわれた(高見ら, 1977)。さらに発生の要因として、毒性実験での投与条件、すなわち3~5ml/min./ratの静注速度が速かつたことが考えられたので、ラットへの持続的注入により、注射速度を落し投与し、脂肪球の停滞の有無を検討した。

持続注入の方法は近年開発されたI. V. H.方式(宗田ら, 1975)により、2ml/hr./ratの速度で毎日連続4時間、7日間実施した。

この結果、尾静脈から同量を投与した場合に比べ、脂肪球停滞はほとんど認められず肺の脂肪球の停滞は投与速度の影響が大きいことが推察された。これらの組織所見を中心に報告する。

母体の栄養障害（絶食）によって誘発されたラット胎仔の低体重と骨化遅延の関係

○有行史男，松垣 鴻，*安田峯生

田辺製薬株式会社 安全性研究所，*広島大学 医学部 第1解剖学教室

医薬品の催奇形実験では高用量投与群で発育障害（SFD）胎仔がしばしば観察される。われわれは発育の指標として体重と骨化をとり上げ、ラット胎仔の発育障害の程度を正常発育に対する遅れとして具体的に評価する分析方法を第17回日本先天異常学会において提起した。

今回、母体の絶食（妊娠14日からの3ないし7日間）により誘発されたSFDラット（Wistar系）胎仔の体重および骨化（上後頭骨，仙尾椎体，前肢基節骨および胸骨核）がこの方法で実際に分析できることを確認した。すなわち、母体の絶食によって強く障害されるのは(1)体重および仙尾椎体，(2)上後頭骨および胸骨核，および(3)前肢基節骨，の順で、骨格に対する障害は骨化遅延として現われ、骨の種類によって、その程度が異なっていた。

以上の成績より、催奇形実験でみられる胎仔の発育障害の程度が指標ごとの正常発育に対する遅れとして評価できることが確認された。さらに、絶食を中止してから正常な給餌に戻すと、障害の強い指標ほど、回復の速度が速いという興味ある知見が得られた。

1-25 生後の脳発達に及ぼす妊娠各時期における
高フェニールアラニン血症環境の影響

○高木芳夫・金松知幸・阿相皓見・鳥谷部祐子・平野修助

東邦大学 医学部 オニ生理学教室

我々は、実験動物を用い胎生期高フェニールアラニン(Phe)血症環境の生後の脳組織発達への影響について追究しており、昨年の本研究会で妊娠後半10日間の胎生期高Phe血症ラットの生後15日目でACh分解酵素及び2,3-cyclic nucleotide 3-phosphohydase (CNPase)が低値を示すことを報告した。今回我々は、昨年報告した実験動物を用い生後の発育過程を更に詳しく組織学的及び生化学的に追究するとともに、胎生期を5日間ごとに4期に分け、生後の発育過程を追うことにより高Phe血症環境の胎生期各時期による影響の違いをみた。

実験動物の作成はWister系ラットを用いゾンデによるPheの強制負荷と高Phe含有飼料を併用し10日間投与の場合は1日平均約400mg、5日間投与の場合は約600mgのPheの負荷を行なった。

胎生後半10日間にわたって高Phe血症にした仔ラットでは、生後5日目までACh合成酵素は低値の傾向を示し、電顕像では生下時に於いて未熟なシナプスと考えられる像がほとんど認められず、また生後15日目でミエリンの形成像はほとんど認められなかった。

次に胎生期を4期に分け生後の発育過程を追ったところ、Phe負荷によるSomaticな面への影響は、Phe投与時期により異なることを示し、特に胎生15日目より19日目までの時期に強く影響を与えた。また、学習行動への影響はSomaticな面への影響と必ずしも相関せず負荷時期により異なった。以上は胎生期の高Phe血症環境が生後の脳発達時にシナプス及びミエリンに影響を残し、学習行動に影響を与えることを示唆している。

妊娠中期投与Tris(2,3-dibromopropyl)phosphateのラット胎仔および
新生仔発達に及ぼす影響

川島邦夫, 田中悟, 長尾重之, 中浦慎介, 大森義仁

国立衛生試験所, 安全性生物試験研究センター, 薬理部

ラットはウイスター系を用い, Tris(2,3-dibromopropyl)phosphate (TDBPP)はオリーブ油に懸濁して0, 25, 50, 100および200mg/kg用量を各群19~30匹の妊娠ラットに器官形成期を含む妊娠7日から15日までの9日間毎日1回強制経口投与し, 妊娠母体, 妊娠末期胎仔および新生仔の発達に及ぼす影響を対照群と比較検討したので, その結果を報告する。

妊娠母体について, TDBPP 100mg/kg以下の群は妊娠期間をとおして対照群と同様に順調な体重増加を示し, 一般状態は良好で黄体数, 着床数, 子宮重量も特に変化なかった。200mg/kg群では立毛, 流産, 血尿および体重の増加抑制が認められ19匹中7匹が死亡し, 有意な子宮重量の減少と腎重量の増加が認められた。妊娠20日目の胎仔について, 100mg/kg以下の群ではlitter size, 胎仔体重, 胎仔死亡率に著変は認められなかったが, 200mg/kg群では胎仔体重の軽度の低値が得られた。しかし外形, 臓器, 骨格の諸検査では特にTDBPPによると考えられる異常例は観察されなかった。新生仔の生後発達について, 25mg/kg群は順調な体重増加を示し, delivery, viability, lactation, survivalの各indexとも対照群と大差なかった。50および100mg/kg群では4日令時新生仔の生存率(viability index)が有意に低い値であった。しかし, その後の発達に著変は認められず, T型水迷路を含む諸機能検査においても特に異常例は観察されなかった。

長谷川徳雄・寺林幹夫・岩城正廣・青山卓夫

鳥居薬品株式会社 研究所

Aspirin を生殖試験のための Positive Control として使用するにあたり、Aspirin の胎仔ならびに生後発育に対する作用を明確にすることを目的として、(1) 投与量と胎仔毒性、(2) 投与日令と胎仔毒性との関係を、(3) さらに Aspirin を投与された母獣の新生仔に学習障害が惹起されるかどうかを用量作用関係の面から Wistar Imamichi ラットを用いて検討し、次の結果を得た。

(1) 妊娠 11 日目に Aspirin を 250 - 750 mg/Kg の用量で経口投与したところ、用量に相関した胚致死率および奇形発現率の増加が示された。また発現した奇形のタイプは四肢・指趾奇形が主で、これらの奇形も用量に相関して巾広く重篤なものへと移行する傾向を示した。(2) 妊娠 4 日目より 18 日目にかけて Aspirin 500 mg/Kg を単一経口投与した場合、胚致死作用は妊娠 8 日目を中心の一つのピークを、また催奇形作用は妊娠 8, 9 日目ならびに 11 日目に二つのピークを示した。発現した奇形のタイプは妊娠 8, 9 日目投与で中枢を、また 11 ~ 12 日目投与では四肢・指趾を中心とした奇形が多く認められた。(3) 妊娠 8 日目に Aspirin 260 - 500 mg/Kg を単一経口投与し自然分娩せしめた新生仔について、生後 7 週目に Water filled multiple T-maze を用いて学習試験を行ったが、水泳能力・水迷路学習のいずれにおいても障害は認められなかった。しかし、小眼球症 (1 例)、および水頭症 (1 例) の障害をもったラットでは学習成績の向上を認めなかった。

以上、Aspirin のラット胎仔に対するいくつかの作用を明確にすることが出来たが、学習障害は明確でなかった。

田丸政男・永吉道子・松谷天星丸・塚田裕三[★]保健衛生大・医・総医研・発達生理、[★]慶大・医・生理

これまで私共は、ラット胎仔脳を Methylazoxymethanol (MAM) で経胎盤的に障害して実験的小頭症ラットを作製し、このラットの成熟脳における物質の検索から、大脳半球でのモノアミン量の増加を見出し、既に報告した。そこで今回は MAM と作用機序の異なる DNA 合成阻害剤の Cytosine arabinoside (ara-C) 280 mg/kg を妊娠 15 日目の母ラット腹腔内に一回投与し、小頭症ラットを作製し、成熟後の脳内物質を検索し、MAM ラットのそれと比較検討した。その結果、ara-C ラットの生後 3 ヶ月令の体重及び小脳重量は対照と差はないが、大脳半球の重量は対照の約 60% で、大脳半球当りの DNA 量も対照の約 60% を示した。しかし、湿重量当りの DNA 量は大脳半球、脳幹部共、対照と差はなかった。RNA 量、Protein 量、RNA/DNA も何れの部位でも対照と差はなかった。脳当りの DNA 量の減少の著しい大脳半球において、湿重量当りの serotonin 量は約 1.4 倍、Dopamine 量は約 2.9 倍、Norepinephrine 量は約 1.7 倍の増加を示したが、脳当りの DNA 量の減少の著明でない脳幹部では大きな変化はなかった。又、ミエリンの指標酵素の CNPase 活性値は対照との間に差がなかった。以上のことから、MAM と作用機序の異なる ara-C 投与により作製した小頭症ラットの成熟脳の物質変化は、MAM ラットのそれと酷似した結果が得られ、特に MAM ラットで見られた大脳半球でのモノアミン量の増加が ara-C ラットにおいても胎生期における神経細胞の脱落した場合の脳内物質の長期的変化として確かめられた。

脂質過酸化反応に及ぼす亜硫酸塩及び金属化合物の複合作用とラジカル捕捉剤による阻害

○井上豊治・石田立夫・*緒方正名

岡山県環境保健センター・*岡大・医・公衆衛生

(目的) 硫酸化物の生体に及ぼす有害作用発現の機構に関し、キサンチン-キサンチンオキシダーゼ系(X-XO)によるスーパーオキシド(O_2^-)の生成が、 Mn^{2+} 存在下で SO_3^{2-} の酸化を促進することを次の回本研究会で報告した。今回は、亜硫酸塩と各種金属化合物の脂質過酸化反応に及ぼす複合作用とそのメカニズムに関する実験を行い、若干の知見を得たので報告する。

(方法) 実験動物には、体重200~250gの倉鼠系ラットを用いた。脂質過酸化反応の基質には、常法により分離調製した肝ミトコンドリアとマイクロソームの各分画、及びクロロホルム・メタノール(2:1)で抽出した肺脂質を用いた。これらの試料について、TBA反応により脂質過酸化反応を測定した。

(結果) 1) 亜硫酸塩により、上記いずれの試料を用いた場合も亜硫酸塩濃度(0.5~10mM)に依存した脂質過酸化反応が観察されるが、バナジウム化合物(V)存在下では著明な促進が起こる。2) この促進された脂質過酸化反応は、ハイドロキノン、 α -トコフェロールなどのラジカル捕捉剤により著明に抑制される。3) ラジカル捕捉剤の効果は、 Fe^{2+} または Fe^{3+} -ADP-X-XOにより誘導される脂質過酸化反応の場合とほぼ同様である。4) 亜硫酸塩及びVの共存下で、ヒト赤血球の溶血が促進される。

これらの結果に基づき、亜硫酸塩と金属化合物の生体に及ぼす複合作用について考察を加える。

益川 徹, 岩田平太郎

大阪大学薬学部薬理学教室

多くの薬物によりメトヘモグロビン血症が惹起されることは広く知られている。形成されたメトヘモグロビンは生体の有する種々の還元系によりヘモグロビンに還元されるが、演者らは、亜セレン酸に著しいメトヘモグロビン血症抑制作用のあることを見出した。

メトヘモグロビン血症惹起薬物として、アニリン、フェニルヒドラジンおよび亜硝酸ナトリウムを使ってラットを用い実験を行った。亜セレン酸は上記薬物と同時に併用投与することにより、0.1~2.0 mg/kgの用量で投与量に依存した抑制効果を示すことと認められた。*in vitro*の実験において、亜セレン酸は亜硝酸ナトリウムによるヘモグロビンの酸化に対し全く抑制作用を有していないことからメトヘモグロビン血症抑制作用には、メトヘモグロビンの還元系の促進が関与しているものと考えられた。一方、亜セレン酸はメトヘモグロビンの還元を促進する作用を有しており、あらかじめ赤血球内の還元型グルタチオン(GSH)を減少させておくと、この亜セレン酸の効果は消失した。さらに亜セレン酸は、GSHによるメトヘモグロビンの還元に対して触媒として働くことが認められた。しかし、メトヘモグロビンの酵素的な還元系に対しては亜セレン酸は全く無影響であった。以上のことから、亜セレン酸のメトヘモグロビン血症抑制作用の機作としてGSHによるメトヘモグロビン還元触媒作用が考えられる。また亜セレン酸は亜硝酸ナトリウムによるマウスの致死率に対し有意な抑制効果を示していることも認められており、この機作についても亜セレン酸のメトヘモグロビン還元促進作用が寄与しているものと考えられる。

赤血球浸透圧抵抗に対する鉛の影響 (ジエルフラネット型遠心分離器(CPC)を用いて)

唐井一郎・堀口俊一[†]，福本紘一^{**}

大阪市大. 医. 衛生公衛[†]，大阪府職業病センター^{**}

(はじめに) 鉛中毒による貧血は、骨髄におけるヘムの合成障害によることが明らかにされているが、一方鉛は赤血球膜に作用して、その浸透圧抵抗を強めることが認められている。これは主として、膜酵素活性や膜構造の変化などによることが考えられる。

今回、私たちは赤血球浸透圧抵抗をCPCで測定し、あわせて赤血球膜 Na^+/K^+ ATPase活性と血球内イオンの変化を測定した。

(実験方法) I: 正常人血 2ml に酢酸鉛水溶液 10 μ l を添加し 37 $^{\circ}$ C で 1 時間加温し、CPC によって赤血球浸透圧抵抗を測定した。血中鉛濃度は 1ml あたり、10 μ g、50 μ g、100 μ g、500 μ g、1000 μ g となるように添加した。なお、鉛添加による PH の変化は認められなかった。

II: 正常人血の赤血球をよく生食で洗浄し、純水で十分に溶血させた。その後、トリス-HCl バッファーで血球膜を洗浄しヘモグロビンを十分に除いて、超高速遠心器によって膜酵素を採取した。これに鉛添加し、ATP バッファーならびに ATP-ウアバインバッファーに加え、37 $^{\circ}$ C にて 1 時間加温した。(なおバッファー中鉛濃度は、1ml あたり 0.01 μ g、0.1 μ g、1 μ g、10 μ g となるようにした。) 10% TCA 液で反応を止めた後、遊離した燐を測定した。

(結果) 鉛添加血の赤血球浸透圧抵抗は、鉛濃度の上昇にしたがって抵抗の増強が認められた。また、赤血球膜 Na^+/K^+ ATPase 活性は鉛添加により増加が認められた。

2-4 窒素酸化物のヘモグロビンに対する作用

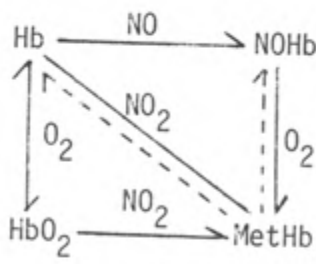
織田 肇^{*}, 野上浩志^{**}, 中島泰知^{**}

* 国立公害研 ** 大阪府立公衛研

NOを暴露したマウスでは一酸化窒素ヘモグロビン(NO₂Hb), メトヘモグロビン(MetHb)が電子スピン共鳴法(ESR)によって測定され、一方NO₂暴露ではより微量のNO₂Hbしか検出されないことは既に報告した。今回はHbとNO_xのこのような生体内反応を解析するために *in vitro*での実験を実施した。

標準ガス稀釈装置を用いNO, NO₂(窒素または空气中10-400 ppm)を発生し、加湿後Hb濃度0.05 mMのマウス溶血液あるいは血球浮遊液(0.15 M, pH 7.4 リン酸緩衝液中)と25°Cで反応させた。NO₂HbとMetHbは分光光度計により連続的に定量した。

表に示すように脱酸素化した試料ではNO/N₂によりNO₂Hbが生成し、さらに空気と反応させるとMetHbが認められた。酸素化した試料とNO₂/airの反応によるMetHbの大部分はガス中に混在するNO₂によると評価された。NO₂との反応では全条件でMetHbが出来たが、*in vitro*と*in vivo*の大きな差はより低濃度のガスで微量のNO₂HbのESRによる測定が必要なことを示唆した。図に反応の模式図を示した。



NO_xとHbの反応
(----> *in vivo*)

sample	base gas	reaction gas		
		NO	NO ₂	
hemolysate	oxy	air	MetHb?	MetHb
	deoxy	N ₂	NOHb	MetHb
red cell suspension	oxy	air	MetHb?	MetHb
	deoxy	N ₂	NOHb	MetHb

反応の種類と生成物

光化学オキシダントとSH化合物の反応

野上浩志、楠本繁子、東恵美子、木村孝江
 中島泰知 (大阪府立公衆衛生研究所)
 織田 肇 (国立公害研究所)

光化学スモッグの被害者の大多数は目の刺激、咳、咽頭痛等の局所粘膜刺激症状を訴える。目の刺激についてはアルデヒドやPANなどの関与が考えられており、これら強い目の刺激物質は生体内のSH基と反応する性質を持つものが多いことから、目刺激はSHとの反応によるものではないかとも考えられている。またオゾン(O₃)は目刺激作用はないが、グルタチオン(GSH)やSH酵素を酸化する作用のあることが報告されている。今回は光化学オキシダント(O_x)の生体作用機作を解明するために、O_xおよびその諸成分とSH化合物との反応性を *in vitro* および *in vivo* で実験的に検討した。

〔方法〕O_xはNOが3ppm、炭化水素が10ppmになるように閉鎖式チェンバー内にかスを注入し、ブラックライトで紫外線照射し人工的に発生させた。またこの系に予めSO₂が4ppmになるように添加する実験も行った。*in vitro*の実験では、0.41mMのシステイン(Cy-SH) 10mlにチェンバー内の被検ガスを0.5ℓ/分、10分間通気し(23℃)、DTNB法によりCy-SHの減少量(ΔCy-SH)を求めた。

〔結果〕(1) O₃、NO₂ともに濃度が高くなるとともにΔCy-SHは増加した。NOにはこのような酸化作用は見られなかった。(2) アルデヒド類にはいずれも強い減少作用が認められた。(3) O_xについては光照射とともにCy-SHは減少し、O₃、NO₂の寄与を除いた残りは殆んどがホルムアルデヒドによる反応と見なされた。(4) 添加する炭化水素の種類を変えると発生したO_xが高い場合にはΔCy-SHも増加したがSO₂添加の場合にはΔCy-SHは無添加の時よりも少なかった。なおO_xに暴露したマウスの肺と血球内GSHについても報告する。

アンジオテンシン I 変換酵素阻害剤 Captopril 投与
による赤血球の変化今井 清，橋本恵子，関 剛幸，山口一喜，
大滝恒夫，林 裕造，橋本虎六

財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所

アンジオテンシン I 変換酵素阻害剤である Captopril (SQ-14,225) をラットに 1 日 1 回 300 mg/kg 以上を 1 ヶ月間連続経口投与すると、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値の減少が認められ、病理学的には骨髓及び脾に於ける赤血球増生の亢進とヘモジデリン沈着の増加が認められた。

一方イヌに Captopril 100 mg/kg 以上を 3 ヶ月間にわたり連続経口投与したところ、投与 3 ヶ月目頃から貧血傾向がみられる様になつた。これに伴つて赤血球の大小不同、浸透圧に対する赤血球抵抗の低下、末梢血中の網赤血球あるいは Normoblast の軽度の増加が認められた。しかし末梢赤血球中にはハイイツ小体の増加は認められなかつた。更に貧血傾向の著しい例では骨髓像の検索に於いて赤血球増生系細胞の著しい増加が認められた他、剖検によつて脾に於ける髓外造血の増加、あるいはヘモジデリン沈着の増加が確認された。

以上の所見からアンジオテンシン I 変換酵素阻害剤 Captopril は軽度の溶血作用を有する事が示唆された。

アンジオテンシン I 変換酵素阻害剤 Captopril 連続
投与によるイヌの皮膚病変

吉村 愼介，大瀧 恒夫，今井 清，林 裕造，橋本 虎六

財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所

8 カ月令の CSKビーグル犬に Captopril, 1 - (D - 3 - mercapto - 2 - methyl - 1 - oxopropyl) - L - proline の 10 ~ 200 mg/kg を 3 カ月間連続経口投与した。投与開始後 6 週以降に実験群 32 例中の 7 例に紅斑と丘疹を主徴とした皮膚病変の発生を認めた。皮膚病変は通常，胸頸部の胸側面に限局していたが，2 例においては両側腋窩および耳介への波及も認められた。

組織学的には 10 mg/kg 投与例では小領域の表皮下，および表皮の上皮細胞間，あるいは表皮直下の毛包に細胞浸潤が認められたにすぎなかつたが，高用量投与例の発疹部では表皮細胞が著しく開離して細胞間水腫 (Spongiosis) の状態を示し，表皮下の結合織には毛細血管の拡張と水腫が認められた。細胞間水腫を示す表皮の上皮細胞内には電顕的に脂肪滴の出現があり，細胞間には好中球，マクロファージの浸潤もみられた。表皮直下の結合織では血管の拡張，内皮下の水腫，内皮細胞の剥離がみられ，その周明の結合織には水腫と細胞浸潤がみられた。

Haloperidol, L-DOPA, Atropine の慢性投与による薬効の変化

藤田典久 竹安邦夫 斉藤喜八 吉田博

大阪大学医学部 薬理学第一教室

抗精神病薬として用いられるハロペリドール (HPL), 抗パーキンソン病薬として用いられる L-DOPA, 或いは抗コリン剤のアトロピンの慢性投与によりラットでみられる行動の変化とその機構について調べた。HPL (3mg/kg/day) を3週間連用し, 1週間経過したラットではアポモルヒネ (APO: ドーパミンアゴニスト) に対する反応性 (locomotor activity の発現) が上昇しており, L-DOPA (100mg/kg/day) を6週間連用した場合には逆に APO に対する反応性の低下がみられた。アトロピン (3mg/kg/day) を4週間連用した場合にはアトロピンに対する反応性 (locomotor activity の上昇) 及び APO に対する反応性の上昇がみられた。これらのラットで ^3H -スピロペリドール (^3H -SPL) と ^3H -QNB の結合を指標としてそれぞれ, ドーパミン受容体, ムスカリン様アセチルコリン受容体の変化を調べた。HPL 連用ラット脳線条体膜で ^3H -SPL の結合が増加しているのに対し, L-DOPA 連用ラット脳線条体膜では変化がみられなく, ^3H -QNB の結合に 20% の増加がみられた。アトロピン慢性投与ラット脳では特に海馬で ^3H -QNB の結合が 20% 程度上昇しており, ^3H -SPL の結合には変化がみられなかった。

以上のように薬物の連用により中枢神経系の受容体に変動がみられるが, これらの現象は薬物連用による副作用の発現と関連している可能性がある。例えば HPL はドーパミン受容体を遮断して作用すると考えられ, その連用によりパーキンソン病様症状がみられ, ドーパミン受容体の代償的増加が引き起こされて, APO に対する反応性の上昇, 或いは ^3H -SPL の結合増加となって現れるものと思われる。

ピューロチオニンの薬理作用

柳原隆三, 程本威志, インクワシカ, 和田博

大阪大学・医学部・第二薬理

ピューロチオニンは、酵母死滅活性を有する物質として小麦粉より抽出精製されたペプチドで、分子量約5,000のA-I, A-II二成分より成りその一次構造は、Ohtaniら (Agric. Biol. Chem. 34, 1084, '70)により決定されている。特徴としては共に塩基性ペプチドで、4つのチロシル結合を有し、あたかも五輪のマークの様なループを持っている。このペプチドは、酵母以外動物細胞にも毒性を示し、LD50は、マウス腹腔内投与では5mg/kg, ラットの静注では2mg/kgである。作用機点は心筋に対する障害が強く示唆されている。今回このペプチドの生体細胞に対する毒性効果を明らかにする目的で副腎髄質細胞を用いて、以下の結果を得た。

(1)灌流副腎に於いて、ピューロチオニン(40mg/ml)を添加したところ、蛋白の着明が持続的な分泌が認められた。この分泌された蛋白には、髄質細胞の上清画分に存在するs-GOT (Glutamic Oxaloacetic Transaminase) やドーパミンβ-ターミネラーゼは含まれていたが、CA含有顆粒に局在するドーパミンβ-ターミネラーゼは含まれていなかった。(2)ピューロチオニン処置した灌流副腎では、アセチルコリンによるCA分泌は著しく抑制され、又低濃度のCa²⁺(0.2mM)によるCA分泌も認められなかった。しかし、このような副腎もCA含有顆粒からのCA遊離促進作用を有する蛋白(髄質細胞上清画分より調製した10~50%硫酸分画)を添加するとCA分泌が認められた。

以上の結果より、ピューロチオニンは、副腎髄質細胞の細胞膜に対して酵素蛋白、イオン等が通りうるような穴をあける作用を有すると考えられる。今後その機構を分子レベルで追求してゆきたい。

2-10 近位尿管障害と尿中 α -GTP活性との相関性について

古閑博子 島田肇 須藤純一, 木村康志, 遠藤仁 酒井文徳

東京大学医学部薬理学教室

薬物・重金属などが障害を受けるネフロン部位はそれぞれ物質で異なるという報告は、主に組織学的方法によって研究されている。今回我々は、尿中酵素 (α -glutamyl trans peptidase; α -GTP, leucine aminopeptidase; LAP, alkaline phosphatase; AL-p) の変動を指標として、水銀・ゲンタマイシンの腎毒性を検討した。

(方法) Fischer 344 rats (♂, 200~250g) を用い、塩化オキ水銀は 4mg/kg, 1mg/kg を連続皮下、ゲンタマイシン(GM) は 40mg/kg 連日腹腔内注射した。採尿は、メタボリ... ケージで連日10日行った。 α -GTP, LAP, AL-p 測定は、L-r-glutamyl-p-nitroanilide, L-leucyl- β -naphthylamide, 4-Nitrophenylphosphate を基質として photometrical に行った。同時に、尿中クレアチニン, Na, K を測定した。

(結果) 水銀投与群は α -GTP, LAP, 共に数日以内に用量依存的に著明な活性値上昇を示し、AL-p は両群共同等に活性上昇が認められ、以後急速に投与前値まで戻った。これに対し、GM 投与群では投与後数日以内に AL-p のみの著明な活性値上昇が認められた。

(考察) 我々は兔の単離ネフロンを用いて α -GTP, LAP, AL-p のネフロン分布を探索しこれらの酵素が近位尿管に圧倒的に高いことを認めているが、Maunsbach の分類により近位尿管を更に S_1, S_2, S_3 と分割して測定すると、 α -GTP は $S_1 < S_2 \leq S_3$, LAP は $S_1 > S_2 > S_3$, AL-p は $S_1 \approx S_2 \approx S_3$ となる分布を示す結果を得ている。以上のことと今回の結果は動物種が異なるけれども水銀は近位尿管直部、GM は曲部の前半を主に障害するとの推論が成り立つ。

荒井 昌之 日比野 勤

名古屋保健衛生大学衛生学部病理

PCitrinicumより分離精製した黄色の結晶 Citrinin は、腎障害マイコトキシシンとして知られているがその標的細胞に関する研究はあまりなされていない。そこで Citrinin の大量投与後、経時的に腎の変化を超微形態学的に追求したのでその大要を報告する。

動物は8週令の Fischer 系雄ラット36匹で、DMSO と50%エタノール等量液に溶解した Citrinin 50mg/kg を1回腹腔内に投与し、1, 3, 6, 12, 48, 72時間及び5, 9日目に各4匹ずつ屠殺、腎を中心として主要臓器の変化の有無を観察した。対照群は溶媒液のみを投与し9日目に屠殺、組織を検索した。

光顕的には、Citrinin 投与後1時間で腎の遠位尿細管上皮細胞の壊死及び剥離脱落が見られ、その変化は12時間で最も著るしく、遠位尿細管上皮細胞の壊死はより広範囲に認められた。24時間後には一部尿細管上皮の壊死脱落のほかエオジン濃染の再生尿細管の増生が見られた。72時間では、僅かな腎のうつ血及び尿細管の増生を見たが、9日目では、ほぼ正常に回復していた。電顕的には、1時間目で、遠位尿細管上皮細胞に著明な空胞形成及びミトコンドリアの腫大を見、特に内腔側では滑面小胞体の拡張増生が見られた。6及び12時間では、滑面小胞体のみならず粗面小胞体も拡張し、細胞質内の空胞形成もより著明であった。又近位尿細管では基底膜側のミトコンドリアの膨化を見た。

以上の所見より、Citrinin 急性中毒時に於ける標的細胞は、腎の遠位尿細管で、その超微形態学的構造より、かなり集合管に近い部位であると推測される。

2-12 Sulfamonomethoxine-Ormetoprim合剤の甲状腺に与える作用

高山敏、相原清、加藤道幸、山田明甫、小野寺威、秋元健

第一製薬株式会社 研究所安全性研究センター

サルファ剤の抗甲状腺作用についてラットでの報告はみられるが、ヒトでの報告はみあたらない。従ってサルファ剤の抗甲状腺作用は、動物種による差異の可能性が示唆される。そこでサルファ剤の抗甲状腺作用の動物種による差異を明らかにする目的で以下の実験を行った。

実験動物にはラットおよびリスザルを用い、Sulfamonomethoxine を含む合剤のDG-5459 (SulfamonomethoxineとOrmetoprimを3:1に混合)の40, 120, 360 mg/kg を5週間経口投与し、T₃, T₄レベル、甲状腺重量、甲状腺および下垂体の組織学的変化につき検討を加えた。

ラットでは120, 360 mg/kgの雄でT₄の減少、40, 120 mg/kgの雄、360 mg/kgの雌雄で甲状腺重量の増加がみられ、組織学的には120, 360 mg/kgの雌雄でび慢性増生性甲状腺腫がみられた。また120 mg/kgの雄、360 mg/kgの雌雄で下垂体の好塩基性細胞の腫大がみられた。なおOrmetoprimは12.5, 62.5, 312.5 mg/kg を5週間経口投与しても、甲状腺の重量および組織所見に変化がみられなかった。従ってDG-5459の抗甲状腺作用はラットでは40 mg/kg以上の投与量で出現し、雌よりも雄が若干変化が強く、かつこれらの変化はSulfamonomethoxineに由来していることが明らかになった。一方サルでは、いずれの群でもT₃, T₄レベル、甲状腺重量、甲状腺および下垂体の組織に変化がみられなかった。以上の成績よりSulfamonomethoxineによる抗甲状腺作用は動物種により明らかな差異がみられ、ラットでは明らかな抗甲状腺作用が出現するかサルでは出現しないことが明らかになった。なお放射性ヨードを用いて、ヨード代謝の面からも検討を加えた。

2-13 ラット血中からの Colloidal Carbon
消失速度の年令, 性別による差

高橋千太郎, 松岡 理

放射線医学総合研究所

目的: 粒子状物質が体内へ入ったときは, 網内系によって処理されるが, その詳細については不明な点も多い。特に動物実験の結果を人に外挿する上で重要と考えられる。動物種差および個体差については, ほとんど明らかにされていない。本実験は, コロイドカーボンの末梢血中からの消失速度を指標とし, ラット網内系の異物処理能の年令差および性差を明らかにすることを目的とした。

方法: 3~68週令のウィスター系ラットの左股静脈より, コロイドカーボン(Günther Wagner, C11/1431a)を投与した。投与後, 尾部切創より採血し, 0.1% Na₂CO₃ に溶血させ分光光度計でその濃度を測定した。またその結果から, コロイドクリアランス係数 K を次式より算出した。 $K = \log C_2 - \log C_1 / t_2 - t_1$

結果: 7~9週令ラットに体重100gあたり, 5, 10, 15, 20および30mgのコロイドカーボンを投与した結果, K 値はそれぞれ, 0.069, 0.052, 0.041, 0.027および0.019となり, 投与量の増加に伴って血中からの消失速度が小さくなった。年令差の検討では, 3, 11, 14および68週令の雄ラットに体重100gあたり15mgを投与した。その結果, K 値はそれぞれ, 0.060, 0.034, 0.025および0.022となり, 加齢に伴って血中からの消失が遅くなった。性差については, 3, 11および14週令の雌雄のラットに, 同量のコロイドカーボンを投与したところ, 3週令では雌雄の K 値の間に有意な差が認められなかったが, 11および14週令では, 雌雄の K 値の間に有意差がみられ, 雌の方が雄より大きい消失速度を示した。

杉本寛治 後藤 潤

大阪大学医学部衛生

〈目的〉 低濃度二硫化炭素（以下 CS_2 と略記）長期間バクローは、網膜の小出血、細小血管瘤を主病変とする網膜症を惹き起す。このことは、筆者らの長年の疫学的研究によって明らかにされた。しかし、 CS_2 のどのような作用が網膜症発生に参与しているかはいまだ不明である。当該網膜症病変が糖尿病性網膜症初期病変と類似していることから、 CS_2 が糖代謝異常を起し、糖尿病の場合と同様の機序でこのような細小血管障害が発生するのではないかと考えた。

今回、当該仮説を検討するために、某レーヨン工場労働者について疫学的調査を行ったのでここに報告する。

〈方法〉 (1) 第1次検査～ CS_2 労働者 289名、対照労働者 49名について、眼底検査、血圧、および空腹時血糖測定を行った。

(2) 第2次検査～ 第1次検査被検者から無作為に選択された CS_2 労働者 40名（ CS_2 バクロー 10年以上、年齢 35～49才）、対照労働者 20名（ CS_2 、その他有害物バクローのないもの、年齢 35～49才）について、経口糖負荷試験（GTT）、およびコーチゾン・糖負荷試験（CGTT）を行った。糖負荷量は 175g/標準体重で、検査法、および判定法は、Fajans ら（1954）に従った。

〈結果〉 (1) CS_2 性網膜症は、 CS_2 労働者 89名（30.8%）にみられ、同様の眼底所見は対照労働者 2名（4.1%）にもみられた。(2) 空腹時血糖、血圧は両群間で差違を認めなかった。(3) GTT血糖値は両群間で差はなかったが、CGTT血糖値は CS_2 労働者の方が高かった。

〈結論〉 CS_2 性網膜症発生機序として、潜在的糖代謝障害が参与している可能性を示唆する成績であった。

四塩化炭素投与による肝カルシウム増加 について

大鹿英世, 斎藤利和, 八田慎一, 田中護

札幌医大・薬理学教室

Sprague-Dawleyラットに四塩化炭素 (CCl_4) を経口投与し、肝組織における calcium (Ca) および cyclic AMP (cAMP) 量の経時的変動を検討し、また CCl_4 による肝機能障害を阻止する前処置がこれらの値の変動を阻止するかどうかを併せて検討した。

[方法] CCl_4 2.5 ml/kg or 1.0 ml/kg を経口投与する前に、前処置として i) CCl_4 0.25 ml/kg (p.o.) を 24 時間前、ii) NN'-diphenyl-p-phenylenediamine (DPPD) を 600 mg/kg (i.p.) ずつ各 48, 24, 2 時間前、iii) lanthanum chloride (LaCl_3) 2 g/kg (p.o.) を 3 時間前、iv) diisopropyl-1,3-dithiol-2-ylidene malonate (NKK-105) 50 mg/kg (p.o.) を 6 時間前にそれぞれ投与した。肝組織の Ca は、homogenate より Carafori らの方法で抽出したのち原子吸光法で測定した。cAMP は、Honma らの方法に従い radioimmunoassay 法により測定した。

[結果] (1) CCl_4 2.5 ml/kg 投与後肝 Ca 量は、2 時間と 24 時間で 2 峰性に増加した。少量の CCl_4 、DPPD、 LaCl_3 の前処置により 24 時間後の Ca の増加は、阻止された。 CCl_4 投与後 24 時間で、肝 cAMP は、減少し、血清 GOT、GPT 値は上昇するが、上記前処置でいずれも抑えられた。(2) CCl_4 1 ml/kg 投与後、24、48、72 時間後の肝 Ca 量は、24 時間後が最高で 48 時間後には正常レベルに戻った。cAMP は、48 時間後に正常肝に比し約 40% 増加し、72 時後も同じレベルを示した。 CCl_4 投与後の血清 GOT、GPT 値は、Ca とほぼ同じ経過を示した。NKK-105 の前処置は、 CCl_4 による上記の変化をすべて抑制した。

2-16 硫酸亜鉛のラット・マウスにおける亜急性毒性試験

真板敬三，三森国敏，平野雅裕，高橋和明，白須泰彦

(残留農薬研)

硫酸亜鉛の亜急性毒性試験をWistar-STラットおよびICR-SLCマウスのSPF動物を用いて行った。検体を0, 300, 3,000および30,000 ppmの濃度で混入した飼料を、両動物に13週間給餌した。各濃度群には雌雄12匹を用いた。試験期間中の体重推移、摂餌量、飲水量を計測するとともに、試験終了時には生存例を尿検査ののち殺処分し、血液・生化学的検査、臓器重量測定および病理組織学的検査を行った。

ラットでは30,000 ppm群において飼料摂取量の減少を伴う体重増加抑制が持続したが、とくに雄で著しかった。血液学的検査では白血球数が雌雄ともに中等度の減少を示し、また、病理組織学的検査では脾の線房細胞における変性・壊死を主とする病変が認められた。3,000 ppm群以下の雌雄に異常はなかった。

マウスでは30,000 ppm群においてラットに優る体重増加抑制を示し、試験中雄4例雌1例が死亡ないし瀕死で剖検された。また、試験終了後の検査においては血液学的に赤血球・白血球数の減少と生化学的検査でのほぼ全検査項目に亘る異常が認められた。病理組織学的にはラットに生じた脾病変が試験途中剖検例を含め認められたのに加え、前-腺胃部潰瘍、上部小腸の粘膜カタル、赤脾髄における造血系幼若細胞増生および雄の腎に近位尿細管上皮細胞の変性が認められた。3,000 ppm群以下の雌雄に異常はなかった。

以上の結果、硫酸亜鉛のWistar-STラットおよびICR-SLCマウスにたいする13週間亜急性毒性試験での最大無作用量は、両動物の雌雄とも3,000 ppm (ラット240 mg/kg/日、マウス465 mg/kg/日)であると判定した。

2-17 クロム鉍さい粉じんのラットによる3月間持続吸入実験

○坂本義光 神谷信行 平賀興吾

都立衛生研究所 毒性部

前回の本研究会において、クロム鉍さい粉じんの1月間吸入実験の結果を報告した。今回はひきつづき鉍さい粉じんの3月間の吸入実験の結果について報告する。

ラットは5週令、wistar系雄を用い、1群16匹とし、鉍さい粉じん $10\text{mg}/\text{m}^3$ 、および $1\text{mg}/\text{m}^3$ 、JIS粉体 No.11 (関東ローム) $10\text{mg}/\text{m}^3$ の粉じん曝露群と、実験室内空気のみを対照群の4群を設定し、実験は90日間昼夜連続で行なった。

体重は鉍さい高濃度群で、増加抑制の傾向がみられた。肺重量は鉍さい高濃度、JIS粉体、鉍さい低濃度の順で対照に比べ大きく、乾燥重量、含水量とも増加していたが、鉍さい高濃度、JIS粉体では湿重量に対する含水量の割合は対照に比べ小さかった。

肺の組織変化は、JIS粉体では肺胞腔内に大量の粉じんを貪食した大食細胞が多く存在し、崩壊しているものも見られた。肺胞壁の変化は、肺胞上皮細胞の腫大が主であった。鉍さい高濃度では、JIS粉体に比べ、大食細胞は少なく、また胞体内の粉じん粒子も少なかったが、崩壊しているものが多かった。肺胞腔内には、粉じんの混在したエオジン染色、PAS陽性物質の存在が多くみられた。その他肺胞上皮の軽度な腫大や、肺胞上皮の剥離によって菲薄になっている肺胞壁も散見された。鉍さい低濃度では、大食細胞は少なく、主に肺胞腔内に集積した状態で見られた。肺胞壁はわずかに腫大した肺胞上皮が見られる程度であった。

気管および肺内の各気管支には、各群とも著変は見られなかった。また肺以外の諸器官にも各群で特に変化はなかった。

カドミウムと亜鉛の生体内相互作用に関する研究
 (5) 低蛋白, 低カルシウム飼育時における両金属の
 生体影響

中村健一, 鈴木永子, 杉浦由美子, 小林てるみ, 高田勲

北里大学医学部衛生学・公衆衛生学

低蛋白及び低カルシウム飼料を与えたラットにおける, CdとZnの生体内相互作用をみる目的で実験を行った。

(実験方法) 8週令のWistar種雌ラット132匹(平均体重約150g)を12群に分け, 1~4群は低蛋白飼料(7%), 5~8群は低蛋白・低カルシウム飼料(蛋白7%, Ca 0.05%), 9~12群は正常飼料(蛋白21%, Ca 1%)で5か月間飼育した。1, 5, 9群にはCd, 2, 6, 10群にはZn, 3, 7, 11群にはCdとZnを, それぞれ50ppmになるよう飼料中に混入した。週1回全数の体重を測定し, 月1回各群5匹ずつについてヘマトクリット値と24時間尿中の蛋白を測定した。5か月飼育後断頭と殺して, 臓器及び血液中のCd, Zn, Cu濃度を原子吸光法により測定し, 腎の病理学的検索を行った。

(結果) 体重は低蛋白群においては当初より減少し, 10週以後100g前後で横ばいであった。低蛋白低Ca群は前半は増加傾向を示したが8週目以後著明に減少し, 正常飼料群は終始横ばいであった。

ヘマトクリット値は正常飼料群ではほとんど不変であったが, 低蛋白群はかなり低下し, 低蛋白低Ca群は一定の傾向がなかった。

尿蛋白は低蛋白群で増加の傾向が認められたが, 金属投与の影響は著明でなかった。

(考察及び結論) 体重, ヘマトクリット, 尿蛋白に対する影響は低蛋白飼料が最大で, Cdの影響は著明でなかった。成長障害は粉末飼料のため摂取量が少なかったことと飼料の変質のためと思われる。金属の体内蓄積に関する相互作用については, 現在検討中である。

望 卷 明 子, 浦 沢 正 三

札幌医科大学, 衛生学教室

近年, 食品添加物の安全性再評価がさけられているが, 我々が日常一時に数十種類の添加物を摂取している現実を考えると, 複数の化学物質の協同作用による毒性発現の可能性を検討することが安全性評価のうえで重要である。

亜硝酸とオニ級アミンの生体内反応産物であるニトロソアミンの発癌性は既知の事実であるが, 亜硝酸はまたテトラサイクリン(TC)とも反応し, 変異原性を獲得する可能性も指摘されている。一方, TCによる人リンパ球の染色体異常誘発についての報告もあることから, 食品添加物や医薬品として常用されているTCについて, 単独および亜硝酸存在下における変異原性について検討した。

1) 最近, 発癌・変異原性との平行関係が注目されている *unscheduled DNA synthesis (UDS)* に対するTCの影響について, IUDR処理D988 Cellを用いて検討した結果, 0.1~2.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度範囲でUDSを誘発することがわかった。このUDS活性は亜硝酸によつては影響をうけなかった。

2) *Salmonella typhimurium* TA98 および TA100 を用いて Ames test により変異原性をしらべた結果, TC単独では0.1~2.0 $\mu\text{g/ml}$ の間で陰性であった。しかし, TCと亜硝酸共存下では, ラット肝由来の *mixed-function oxidase* 系を添加した時のみ弱いながらTA98の *mutation* を誘発することがわかった。この反応に対する *intercalating agent* の影響についても検討した。

3) TC単独および亜硝酸存在下でD988 cell および *chinese hamster cell (Don)* における染色体異常についても検討した。

2-20 骨年令にもとづいた実験動物の生物学的年令の対応

○福田 俊，松岡 理

放射線医学総合研究所

第4回毒作用研究会において、マウス(C3H),ラット(Wistar),イヌ(ビーグル),サル(カニクイ)の四肢長骨の長さの成長と骨端核の発育をX線撮影によって観察しそれぞれの動物の骨の成長の特徴および分類の結果を報告した。今回は引き続き得られたデータを詳細に検討し、本研究の目的である骨年令にもとづいた生物学的年令の対応の可能性について報告する。

骨端核の出現はマウス,ラット,イヌでは出生後に,サルでは人と同様に出生前(妊娠20週令)にみられた。融合はマウス,ラットでは一部の骨にかなり長期間融合完成しない骨端核が観察されたが,全般的な発育状態からそれぞれ17週令,17~21週令を骨化の完成時期とみなせると思われた。イヌは14ヵ月令,サルは6.6才令であった。

大和田・Sutowの判定基準によって得られた骨点数を各動物の指標骨全部について測定時点ごとに総和して暦年令に対してプロットした。その結果,各動物とも3つのStageからなる同一のパターンを示した。第1Stageは骨端核の出現および急速な発育を,第2Stageはその後のゆっくりとした発育を,第3Stageは融合完成以後を示すと思われた。この結果から第1Stageはマウス,ラット,イヌ,サルの順に3日-3.5週,1-4週,1週-5.5ヵ月,0-2年令,第2Stageは3.5-9.5週,4-12.5週,5.5-12ヵ月,2-5.5(サル♂),2-6.0(サル♀),第3Stageは9.5週,12.5週,12ヵ月,5.5および6.0年令以降で,各動物においてそれぞれのStageが対応するものと思われた。

以上のことから,各実験動物間の骨年令にもとづいた年令の対応は上記の方法によれば可能であると思われた。

高見光孝, 山口文恵, 荒内龍夫, 森田遙, 秋元健

第一製薬・研究所

セファロsporin系の抗生物質 Cefoxitin(CFX)の抗原性を、マウス IgE 抗体産生系を用いて検討した。

〈方法〉BALB/c系マウスに、CFXと卵白アルブミンとの結合物(CFX-OA)あるいはペニシリンと卵白アルブミンとの結合物(BPO-OA)の1-100 μ gを水酸化アルミニウムゲルとともに腹腔内投与するか、あるいはこれらの結合物の1mgをフロインドアジュバント(FCA, FIA)とともに皮下投与した(一次免疫)。これらの動物については、さらに30日後に、それぞれ同様の方法による二次免疫を施した。免疫後の各時期における血清中 IgE 抗体価は、ラットを用いた4hr-PCA反応により測定した。

〈結果〉BPO-OA感作群では、BPOに対するIgE抗体産生が一次免疫後に既に認められ、二次免疫に対しては著明な応答を示した(PCA価: 32-128)。一方、CFX-OA感作群では、CFXに対するIgE抗体は一次免疫後には認められず、二次免疫後に至り、比較的低い抗体価の抗CFX-IgE抗体が検出された(PCA価: 4-64)。

薬剤そのものを感作抗原として、1mgをFCAとともに皮下投与することによりマウスを感作した場合、それぞれCFXおよびペニシリンに対するIgE抗体産生は認められなかった。また、CFXおよびペニシリンのPCA誘発原性を検討したところ、薬剤単独ではいずれもPCA反応を惹起しなかった。

松原尚志, 戸内 明, 増田 陽子, 斉藤 美子

塩野義製薬研究所

ラットに CCl_4 を経口投与すると血中のGOT, GPT活性が増大すると共に肝の薬物代謝(水酸化)活性が著しく低下した。薬物代謝活性の低下はP-450含量の低下と相関性を示し、dose dependentな変化であった。フェニバルビタール(PB)処置動物では上記の変動が著しく強められたが、3-メチルコラントレン(又は β -ナフトフラボン)投与動物では CCl_4 の影響が弱められ、 CCl_4 による毒性とP-450の種類との間に密接な関連性のあることが推察された。

肝の薬物水酸化活性は CCl_4 投与15分後には著しい低下を示し、その後1~2日後までゆるやかな低下を示した。一方、血中GOT活性は投与数時間後より増大し、1~2日後に最大活性を示した。このように CCl_4 のP-450系に対する影響は非常に短時間で現われたので肝ミクロゾームの酵素に及ぼす CCl_4 の影響を*in vitro*で検討した。 CCl_4 は酸化型及び還元型のP-450と結合してスペクトル変化をひき起したが、PB処置動物のミクロゾームではこの変化が大きく現われた。また還元型P-450と CCl_4 との複合体はCOとP-450との結合を阻止することがわかった。肝ミクロゾームの薬物水酸化活性を CCl_4 は*in vitro*では阻害しなかったが、P-450が還元状態で存在する条件下でミクロゾームと CCl_4 とをpreincubateすることにより活性阻害をひき起すことができた。以上の結果から CCl_4 による薬物水酸化反応抑制の機構及び CCl_4 による肝障害の特徴について論じたい。

肝薬物代謝酵素系へのカドミウムの作用の
性差・週令差

安藤 満, 脇阪 一郎

国立公害研 環境保健

残留性の有機塩素系化合物である *pp1*-DDT の代謝・排泄は、脂質代謝と肝薬物代謝酵素系の両者によつて左右される。カドミウムは脂質代謝及び薬物代謝酵素系に作用し、DDT の代謝・排泄速度を調節することを既に報告した。肝薬物代謝酵素系のカドミウムによる阻害は、投与濃度・ラットの性・週令等によつて、作用の持続時間が変わると予想されるため、今回その阻害様式について検討した。

カドミウム 0, 0.3, 0.6, 1.2, 2.4 mg/kg 体重を 5週令, 21週令・44週令のウィスター系ラット雌雄に腹腔内投与し、投与後の継時的薬物代謝活性の変動を、ベントバルビタールの睡眠時間によつて測定した。その結果

雄ラットは、5, 21, 44 の各週令において、肝薬物代謝酵素系のカドミウムによる阻害が著しい。雌ラットはこれに対し、カドミウムによる阻害が起りにくい。

カドミウムによる薬物代謝酵素系の阻害の強さ及び持続時間は、投与量に対し、Dose-Response の関係がある。

5週令のラットに比べ、21, 44週令のラットの阻害がより著しい。

チトクロームP-450による芳香族アミンN-水酸化体の還元

山添 康, 石井 賢二, 鎌 滝 哲也 加藤 隆一

慶應義塾大学医学部薬理学教室.

(目的) 2-アセチルアミノフルオレン(AAF)は肝ミクロゾームのチトクロームP-450(P-450)によってアミノ基が水酸化されたのち, 変異原性や癌原性を発揮することが知られている。一方AAF-N-OH体は生体内で還元されAAFとなることが報告されている。我々は3級アミンN-オキシドやベンツピレンエポキシドがP-450によって3級アミン, ベンツピレンにそれぞれ還元されることを明らかにしてきたが, 今回その酵素学的性質が明らかにされていないAAF-N-OH体の還元に対するP-450の関与を調べる目的で以下の実験を行なった

(方法) ラット肝ミクロゾームを用い, 嫌気条件下N-OH体を基質としてNADPH生成系を加えて反応を行なった。反応生成物であるAAF, およびその脱アセチル体, アミノフルオレン(AF)は μ -Bondapak C₁₈カラムを用いたHPLCにより分離定量を行なった。(結果) N-OH-AAFはラット肝ミクロゾームによってAAFおよびAFに還元され, その速度は約8nmole/mg蛋白/10分であった。この反応にはNADPHが必要であり, 一酸化炭素で阻害されることからP-450によって触媒されることが推定された。更にこの還元反応は還元型のメチルバイオロジェンおよびリボフラビンの添加により促進された。またP-450によって還元されるチアラミドN-オキシドやオクテルアミンによってこの反応は阻害された。一方P-450の誘導剤である3-メチルコラントレンおよびACBを前処置すると活性は増加した。以上のことからAAF-N-OH体は肝のP-450によって還元的に解毒されることが強く示唆された。現在, 精製したNADPH-cytP-450還元酵素やP-450を用いてこの還元反応の特性を検討中である。

2-25 アセトアミノフェンの代謝と毒性発現機構

佐藤哲男, 相川一男, 北川晴雄

千葉大学薬学部薬物学教室

アセトアミノフェン(AAP)は、その活性代謝物である *N*-hydroxy-AAP が毒性の本体であると考えられている。事実、肝薬物代謝酵素活性を阻害することにより肝GSHの減少が抑制される。また、*N*-hydroxy-AAP は肝ミクロゾームの高分子と covalent binding し、これが肝障害のひきかねになる可能性がある。3-メチルコラントレン(3-MC)やフェニバルビタール(PB)により薬物代謝酵素を誘導することにより、肝壊死の程度が増進し、逆にSKF525-Aの前処置により軽減される。AAP投与長時間後にみられる cyt. P-450 の減少はその合成が阻害されたことによると結論された。一方、*N*-hydroxy-AAP は体内のSH成分と結合し、また肝上清画分のSH酵素とも結合することが確認された。これらのGSH減少ならびに covalent binding 量には大きな種差があり、マウスで最も顕著であった。病理組織学的所見より、PB又は3-MC前処置により一般にAAP肝障害は増進され、その損傷部位はPB処置ラットおよびマウスや3-MC処置ラットでは小葉中心帯に認められた。これに対して3-MC処置マウスでは小葉中心帯のみならず周辺部にも認められた。これらの各部位における損傷の程度とAAPの放射活性の分布との間にはかなりの相関がみられた。最も障害の顕著な3-MC処置マウスでは小葉周辺帯に存在する cyt. P-448 によりAAPが代謝を受け、その部位に局在するADHと優先的に結合することが考えられる。

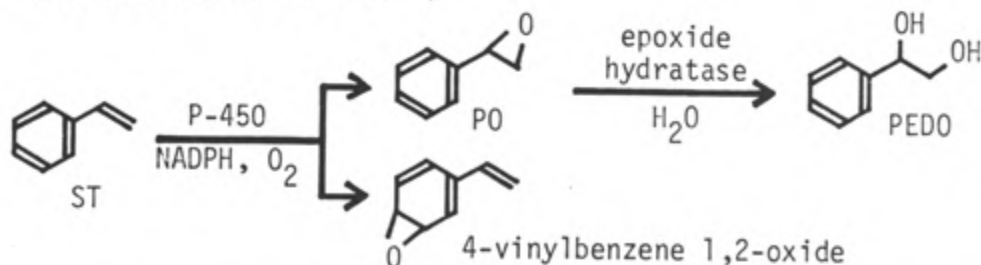
肝ミクロゾームによるスチレンの代謝的活性化と突然変異原性

渡部 烈, 磯部 正和, 吉川 邦衛^{*1}, 高島 英伍^{*2}

東京薬大, ^{*1} 国立衛試, ^{*2} 国立公衆衛生院

スチロール系合成樹脂モノマーである styrene (ST) は主として体内でビニル側鎖が酸化を受け mandelic acid, phenylglyoxylic acid などとして尿中へ排泄されることが知られている。これら尿中酸類への代謝の過程で phenyloxirane (PO) および phenylethanediol (PEDO) が生成することが Leibman ら, および演者ら^{*3} によるラット肝ミクロゾームと ST の反応で明らかにされた。

PO は *Salmonella typhimurium* TA 100 に対して変異原性を示したが, ST および PEDO は不活性であった。PO の *S. typhimurium* に対する変異原性はラット肝 9000xg 上清分画 (S-9) の存在で消失したが, これに epoxide hydratase 阻害剤 3,3,3-trichloropropene 1,2-oxide (TCPO) を共存させると消失は著しく抑制された。3-Methylcholanthrene 前処置ラット S-9 と NADPH 産生系および TCPO 共存下で ST は *S. typhimurium* TA 100 に対して変異原性を示した。しかし変異原性生物検定系における ST の代謝の詳細な検討結果は ST の活性代謝物が PO のみではなく, PO 以外のエポキシドの生成をも考慮する必要があることを示していた。いくつかの事実より演者らは 4-vinylbenzene 1,2-oxide を活性代謝物と想定している。



^{*3} *J. Pharm. Dyn.*, 1, 98, 301 (1978). *Scan. J. Work Environ. Health*, 4, suppl. 2, 142 (1978).

シトクローム p-450 の分子多様性とそれらの異物代謝に於ける基質特異性

○三 木 伸 士 · 杉 山 俊 博 · 山 野 俊 雄

大阪大学医学部 生化学第一

兔肝ミクロソームには少なくとも4種類のシトクローム p-450 (p-450) が同定されており、これらのうちフェノバルビタール及び3-メチルコラントレン (β -ナフトフラボン/2,3,7,8-テトラクロロベンゾ-p-ジオキシン) で誘導可能な p-450 分子種、即ち p-450_{pb} (p-450_{LM2}), Mwt. 48,500 と p-450_{mc} (p-450_{LM4}), Mwt. 54,500 は SDS-ゲル電気泳動的に均一な標品として得られている。また Mwt. 60,000 の p-450 (Form 6) も最近ほぼ均一な標品として得られる様になった。

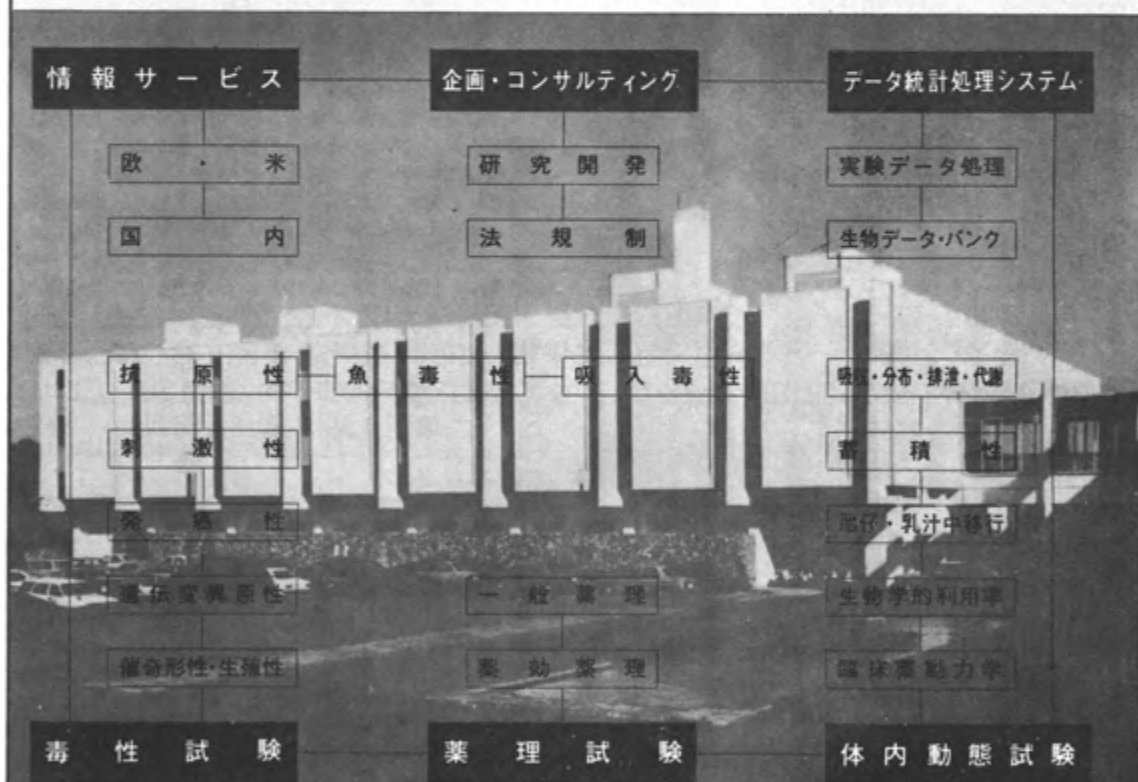
我々は固定化シトクローム b₅ をアフィニティ・リカントドに用いて未処理兔肝ミクロソームより p-450 を精製し、続いて CM-Sephadex カラムクロマトグラフィーにより p-450 標品 2 つを得た。これら 2 標品の SDS-ゲル電気泳動法による分子量は 52,000 と 54,000 で、前者は p-450_{pb} 或いは p-450_{mc} のいずれとも移動度も異なつた。一方後者は p-450_{mc} と同一の移動度を示した。酸化型標品は分光学的には前者が低スピン型で後者は高スピン型のシトクロームであった。固定化シトクローム b₅ にほとんど親和性を示さなかつた p-450 画分、即ち固定化シトクローム b₅ カラムクロマトグラフィーの素通り画分、は更に CM-cellulose に吸着させて部分精製標品を得た。これら 3 つの p-450 標品と NADPH-Cyt. p-450 還元酵素を用いて 7-エトキシレゾルフィンと p-ニトロアニソールなどの脱アルキル化反応に於ける p-450 の基質特異性について比較検討した。また 2 つの精製 p-450 標品が Cyt. b₅ と親和性を有する事から、NADH-Cyt. b₅ 還元酵素、Cyt. b₅, 及び p-450 による異物酸化反応の再構成を試みた。



Nomura Research Institute

- NRIは化学物質の安全性、有効性の評価研究全般を有機的に実施し得る唯一の総合的受託研究機関です。
- NRIは経験豊かな研究陣と、優秀な実験機器、施設を擁し中立機関として公正な評価研究を行ないます。
- NRIは委託者と研究内容、実施期間、機密保持、記録保存等を厳密に契約し、迅速かつ正確にプロジェクトを遂行します。

NRI安全性・有効性評価システム



使用実験動物種：魚類(淡・海)・鳥類・昆虫・齧歯類・家兔・ビーグル犬など

●お問い合わせは下記までお願い致します。

株式会社 野村総合研究所 生物科学研究部

〒247 神奈川県鎌倉市梶原1600番地 TEL (0467) 43-2711

季刊誌

変異原と毒性

遺伝毒性および関連領域
の動向と解説 改題第6集体裁：B5判9ポ横2段組100頁
頒 価：3,000円(送料込)

>購読会員募集中!<

- 一般取次店、書店では販売しておりません。直接下記へお申込み下さい。お支払いは現品到着後で結構です。
- ご希望の方に詳細なパンフレットを贈呈致します。

●推薦のこぼ

最近化学工業の発達に伴って、われわれの生活環境の中に、かつて人類が接触したこともなかった、さまざまな化学物質の存在をみるようになりました。

そしてそれらによって人類の健康に好ましくない影響がもたらされることが憂慮されています。中でも遺伝子に突然変異を起こさせる作用をもった、いわゆる環境変異原物質の存在は、遺伝的素質の低下をもたらすものとして、人類の将来に暗い影を投げかけています。

さらに環境変異原物質の多くは発癌要因であることも知られてきました。したがって人類の生活環境からこれらの物質を除去することを真剣に考える必要があります。

この時にあたり、フジ・テクノシステムでは毒性情報室を設置して、各種毒性物質、特に化学変異原に関して、最近の情報を集め、必要な解説をつけて会員に提供しようという企画をたて、私に意見を求められました。

このような事業は本来ならば、学会もしくは国家的機関のサービス業務として考慮されてしかるべきものでしょう。それを企業として取り上げて行うとする熱意に私は打たれました。このような意義ある事業は何としても成功させたいものです。

研究者、行政官、企業関係者の如何を問わず、国民の遺伝的健康に関心を持たれる方々が、この企画を支持し、育ててくださるよう切望する次第です。

国立遺伝学研究所長 田島 弥太郎

●第6集(4月25日発刊)のご案内

■トピックス

ICPEMC国際会議報告—環境変異原・癌原物質規制の国際動向

■解説

- I 大気汚染物質の変異原性、その生物学的検出と化学分析
- II 血液によるメチルニトロソグアニジンの不活性化

■特集/Ames試験の有効性をめぐって

- I 代謝活性化からみたAmes試験の再検討
- II 代謝活性化に用いられるPCBの誘導効果
- III マイコトキシンの発癌性とAmes試験
- IV 発癌性物質検出のためのshort-term testの組合せ

■資料・情報

- I 工業化学物質の規制の現状(II)
- II 海外文献にみるAmes試験の発展とその流れ
- III 遺伝毒性・発癌性の面で重要な重金属類の文献リスト(IV)

発行

株式会社 フジ・テクノシステム 毒性情報室

〒113 東京都文京区本郷3-38-11 ☎03815-8271(代)

ソフトサイエンス社 新刊図書発行のご案内!!

農薬研究の原点に迫る待望の書 堂々の発刊!

農薬

— デザインと開発指針 —

・編集委員 山本 出 東京農業大学 深見順一 理化学研究所

・執筆者 各界からの総勢40名の執筆陣容

・B5判 縦型横組上製本 1,200ページ 定価 45,000円

◇おもな目次◇ 農薬の生理活性と作用機構 (殺虫剤作用概説 / 神経系作用剤 / アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 / 代謝阻害剤 / 昆虫の皮膚と薬剤の透過 / 殺菌剤の作用機構概説 / 病原体の病原性の不活性化 / ステロール合成阻害 / タンパク合成阻害 / 除草剤の作用機構概説 / 光合成阻害 / 呼吸によるエネルギー生成阻害型除草剤の作用機構 / タンパク合成阻害) 農薬の代謝と分解 (農薬の代謝概説) 殺虫剤の選択毒性と耐性 (殺虫剤抵抗性 / 殺ダニ剤抵抗性 / 殺菌剤の選択性 / 殺菌剤耐性 / 除草剤の選択作用性) 農薬のデザイン (農薬の構造活性相関における動向 / 農薬の分子設計 / 製剤のデザイン) 農薬のエコトキシコロジー (農薬と環境 / 水生動物への影響 / 土壌における農薬の挙動 / 生物濃縮 / 農作物における残留農薬の問題点 / 農薬の毒性と安全性の評価) これからの農薬 (虫害防除 / 雑草防除 / 病害防除)

大気汚染研究のための吸入実験

■編集 河合清之 (産業医学総合研究所実験中毒研究部長 医博)

横山栄二 (国立公衆衛生院労働衛生学部長 医博)

■造本体裁: B・5判400頁 上製本クロス装丁 定価23,000円

— 主要内要 —

- | | | |
|-------------------|------------------------------------|----------------|
| I 吸入実験序論 | IV 各種吸入物質の吸入実験法と生体内挙動 | V 呼吸器を中心とする検索法 |
| II 吸入実験の基礎 | | 1. 病理学的検索法 |
| 1. 序論 | 1. 鉍物性粉じん | 2. 呼吸生理学的検索法 |
| 2. 吸入装置の構成と操作 | 2. 重金属ヒューム | 3. 生体外実験による検索法 |
| 3. 粒子状物質吸入実験法 | 3. CO 4. 硫黄酸化物 | 4. 鉍物学的検索法 |
| 4. ガス状物質の吸入実験法 | 5. 窒素酸化物 6. O ₃ 、オキシダント | VI 環境医学と吸入実験 |
| III 吸入物質の生体内挙動 | 7. 大気汚染物質 (野外大気) | ■ APPENDIX |
| 1. 粒子状物質 2. ガス状物質 | 8. 有機溶剤 9. 農薬 10. たばこ | |

'79/'80動物実験用機器総覧

・B・5判 450ページ・表紙 ビニール貼り・定価 5,000円

〈特色〉・動物実験用関連機器総数 1,300余点 〈おもな目次〉飼育用機器 / 管理用機器 / 実験用管理機器 / 実験用測定機器 / 実験用理化学機器 / 情報処理装置 / 実験目的別使用機器

株式会社ソフトサイエンス社

東京都港区赤坂9-6-39(第7高橋ビル)

〒107

☎03-404-0431(代)

詳しいカタログあり。ご請求ください

化学物質の安全性の問題を

多角的, 解析的にみていこうとしているのが

三菱化成安全科学研究所です

◇ 受託業務内容 ◇

- 一般工業薬品, 化学製品, 医薬, 農薬等の生体及び自然環境に関する安全性についての総合的試験研究。
- 労働衛生の観点からみた総合的な試験研究並びに測定
- 環境化学物質の分析
- 安全性に関する情報の収集と提供

◇ 受託項目 ◇

- 毒性試験 (変異原性, 急性・亜急性・慢性毒性等)
- 生体内・環境中での化学物質の運命 (代謝試験等)
- 化学物質審査規制法対応試験 (蓄積性等)
- 作業環境測定
- 環境分析
- その他の一般機器分析・測定

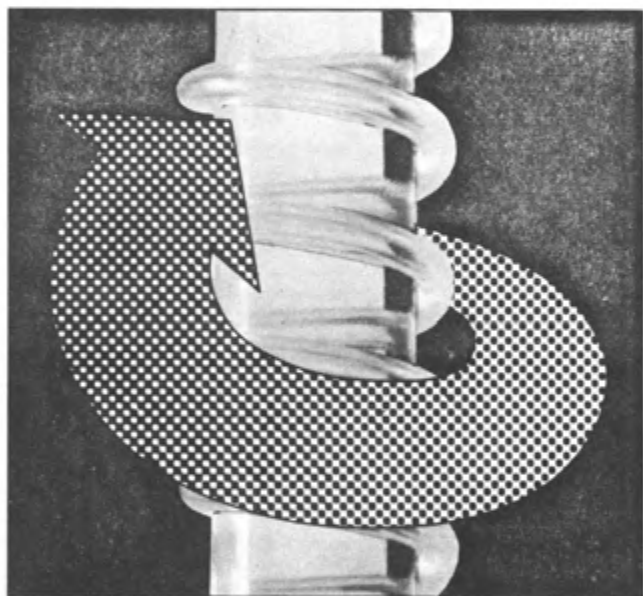


三菱化成安全科学研究所

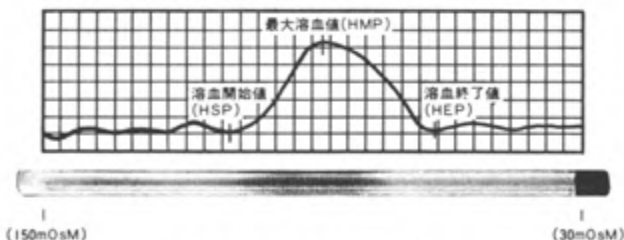
- 本社・企画営業部 〒105 東京都港区芝2-1-30
TEL 03 (454) 7571 (代)
- 事業所(研究所) 〒227 横浜市緑区鶴志田町1000番地 (濃度計量証明・神奈川第29号)
TEL 045 (981) 1211 (代) (作業環境測定・第14-9号)
- 事業所(九州営業所) 〒806 北九州市八幡西区黒崎 (濃度計量証明・福岡第22号)
TEL 093 (641) 1111 (代) (作業環境測定・第40-9号)

CPC 動的赤血球膜物性検査装置 / COIL PLANET CENTRIFUGE

赤血球膜を 媒体とする新しい 検査法ができました。



検査終了時のコイルと溶血パターン



生体の異常は、赤血球膜の物性に微妙な変化をもたらすことはよく知られている事実です。この検査法は1本のコイル(長さ3m)の中で動的かつ連続的に溶血を起こさせて赤血球膜にはんのわずかに影響を与える因子をも正確に捕捉しようとするものです。

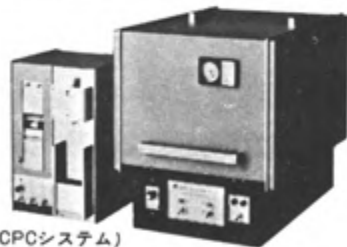
〈特長〉

- 検査用血液は極微量(約10 μ l)です。
- 検査時間は約10分間、12検体をセットできます。
- 操作法は簡単です。

〈CPCの適用範囲〉

- 注射薬の溶血性検討
- 赤血球を用いた薬理毒性の検討(農薬等)
- 新薬・製剤の研究開発
- 薬理・動物等の品質・工程管理
- 血液疾患の検診
- 肝・胆道疾患の実質障害度の判定

■ 健保適用 <200点>



● CPCについてのお問合せは



株式会社 バイオメディカル システムズ

本社 〒113東京都文京区本郷2-10-9(富士ビル) 電話03-816-2883

大阪センター 〒533大阪府東淀川区山崎町325-1(星和地所ビル) 電話06-325-3621

九州営業所 〒810福岡市博多区中州5丁目6-20 電話092-291-8891
(明治生命館三菱化成内)

KN-70 NATUMEX(誘導電波感応方式)

動物自発運動量測定装置

ダブルビート方式採用により感度が

素晴らしくなりました。



〔特徴〕

- ラット・マウスの静止状態での呼吸による体動もあざやかにキャッチできます。
- 光等を利用しないで動物の立ち上がり測定できます。
- センサーの感度が良いので1台1台の感度をそろえることができます。
- ラット用(800×700)のGIANT Sensorを接続できます。

〔出力〕

出力端子は

- ①全運動用デジタル信号
X、Y、Z、X_{ave}の分周スイッチ付
- ②レコーダー用アナログ信号
- ③大きい運動用デジタル信号
運動のレベルは22段にわけられています。
- ④小さい運動用デジタル信号
運動のレベルは22段にわけられています。
- ⑤立ち上り運動用デジタル信号
を用意してあります。

モニター用に前面に7ケタデジタル表示板をもっております。

KN-74 データ処理装置

(パルス・カウンティング システムRIC-8000C)



仕様

- 1) 入力チャンネル数8
高速パルス用チャンネル4 Max. 600Hz
低速パルス用チャンネル4 Max. 40Hz
- 2) 測定インターバル
2秒～1時間プログラマブル
- 3) データ処理
 - a) 集録データの表示、プリントアウト
 - b) 各チャンネルの最大値、最小値の検索。
 - c) データのグラフ化。
 - d) ヒストグラムの作成。
 - e) 各チャンネル間の平均値作成。
 - f) 標準偏差、標準誤差の算出。
 - g) 各チャンネルの移動平均の作成。
 - h) 相関係数(自己・相対)の算出(オプション)
 - i) データの微分、積分処理(オプション)

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

東京都文京区湯島2丁目18番6号
電話 03(813)3251(代表)



株式会社三菱油化メディカルサイエンス

全国臨床検査所 協賛



特殊臨床検査から臨床診断に関する研究まで



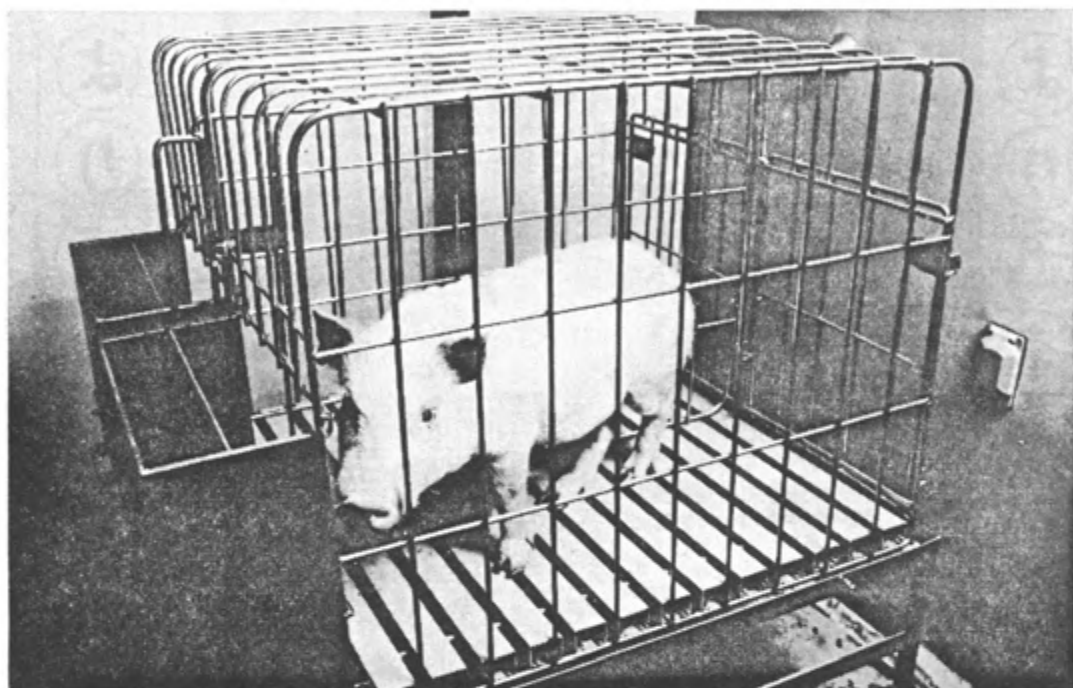
近年、医学の発展と共に、臨床検査に対する医療界の要望も高度化しています。弊社はそうした時代の要請に応ずるべく、斯界ご専門の先生方のきびしいご批判、ご指導をいただきつつ、迅速かつ正確な検査情報づくりに努めています。全国臨床検査センターの協賛により、各センターの特殊検査室として機能しますので、どこにあってもご利用いただけます。臨床診断に関する委託・共同研究にも応じます。実施面では三菱油化㈱の研究諸機関の協力を得ています。

本社・研究所 千175 東京都板橋区成増1-2-10 電話(03)977-2111(大代表)
関西事務所 千564 大阪府枚田市長の木町18-25 電話(06)380-2409

御一報頂ければ係員が御連絡申し上げます。

ミニブタG

MINIATURE PIG GÖTTINGEN



ゲッティンゲン大学 Animal Husbandry and Genetics 研究所の Dr. Smidt らによって、ベトナムの原種ブタとフリードラント種などのミニブタをもとに、1960年以來、改良育種が続けられていたものです。1976年に日本では始めて財実験動物中央研究所が導入し、量産供給が可能となりました。

- 遺伝的背景はすべて明らかにされています。
 - 厳重な飼育管理のもとに生産しています。
 - 成体重（24ヶ月令）は50kg±10kgと超小型です。
 - 皮膚は白色、性質温順で取り扱いが容易です。
- 飼料はミニブタG用M-16をご使用ください。
 - 飼育用ケージCL-0270をご利用ください。

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いなりビル平153 T E L 03(719)7141(代)
大阪営業所 大阪市西区京町堀1-13-2 藤屋ビル平550 T E L 06(441)0755(代)

Charles River

毒性、薬理、代謝の研究に
CD(SD)ラット F344(Fischer)ラット

International Standard

Charles Riverの実験動物

クローズドコロニー COBS®ラット CRJ:CD(SD)
COBS®マウス CRJ:CD-1(ICR)

近交系 COBS®ラット F344/DuCrj(Fischer)
COBS®マウス C3H/HeNCrj, BALB/cAnNCrj
C57BL/6NCrj, DBA/2NCrj

近交系間交配 COBS®マウス CRJ:BDF₁, CRJ:CDF₁,
CRJ:B6C3F₁

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

動物実験施設(ケージ、ラック、自動給水器)

COBS® : 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

●弊社の正式英文名称は Charles River Japan, Inc. です。

●文献、カタログは右記にご請求ください。

静動協の受託試験研究所

医薬、食品添加物、農薬、化粧品、化学物質等の諸物質に関する安全性試験をお引受けいたします。

生産から試験終了まで、一貫してSPF施設で実施

〈 受 託 項 目 〉

- ◇ 一般毒性試験
- ◇ 催奇性試験
- ◇ 発癌性試験
- ◇ 世代試験
- ◇ 刺激性試験
- ◇ 組織標本の作成並びに検査



株式会社 生物科学技術研究所

〒430 静岡県浜松市葵町95番地の10 TEL(0534)36-9021

Technical Research Laboratory of Biological Science Co.,Ltd.

Barrier System (SPF) 実験動物の生産販売

SPF動物

クローズドコロニー

マウス SLC [®] :ddY	(国立予防衛生研究所)
マウス SLC [®] :ICR	(Charles River Lab.)
マウス SLC [®] :C3H/He	(東大医科学研究所)
マウス SLC [®] :C57BL/6	(")
マウス SLC [®] :DBA/2	(")

近交系

マウス BALB/cCrSLC [®]	(東大医科学研究所)
マウス C57BL/6CrSLC [®]	(")
マウス C3H/HeSLC [®]	(")
マウス DBA/2CrSLC [®]	(")

ラット SLC [®] :SD	(Charles River Lab.)
ラット SLC [®] :Wistar	(東大医科学研究所)
ラット SLC [®] :Wistar/ST	(")
ラット SLC [®] :Fischer	(Charles River Lab.)
ラット HOS [®] :Donryu	(星野試験動物飼育所)

交雑群

マウス SLC [®] -CDF ₁	(東大医科学研究所)
マウス SLC [®] -BDF ₁	(")
マウス SLC [®] -B6C3F ₁	(")

ミュータント

ヌードマウス BALB/c-nu [®] SLC [®]	(東大医科学研究所)
ヌードマウス BALB/c-nu [®] SLC [®]	(")

Conventional 動物

クローズドコロニー

マウス STD [®] :ddY	(国立予防衛生研究所)
ラット STD [®] :Wistar	(東大医科学研究所)
ラット STD [®] :Wistar/ST	(")

モルモット STD [®] :Hartley	(国立予防衛生研究所)
ハムスター STD [®] :Golden	(")
イヌ FUJ:Beagle	(富士アニマル)
カニクイザル	輸入検疫9週間経過後出荷
アカゲザル	



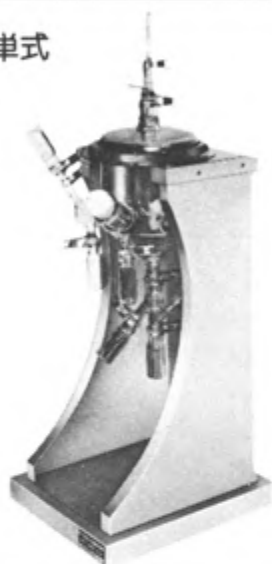
静岡県実験動物農業協同組合

〒435 静岡県浜松市小池町1616番地 TEL(0534)63-0865(代)

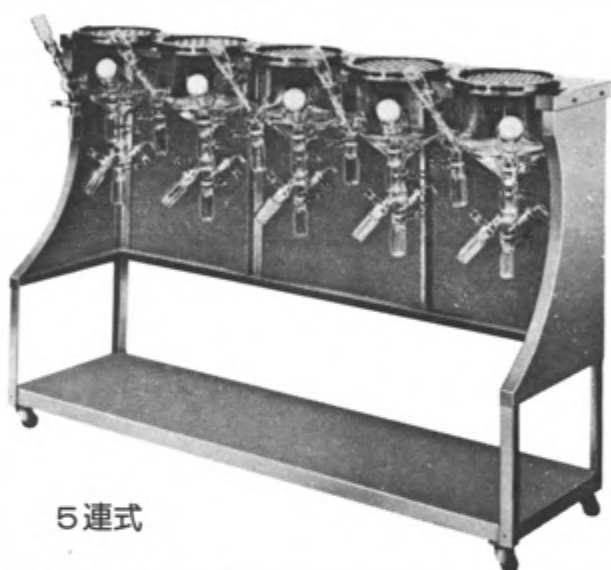
Shizuoka Agricultural Cooperative Association
for Laboratory Animals.

糞・尿を正確に分離し、耐薬品性であること。
代謝ケージ本来の機構と機能を洗いなおして
新しく開発された《メタボリカ》。好評です。

単式



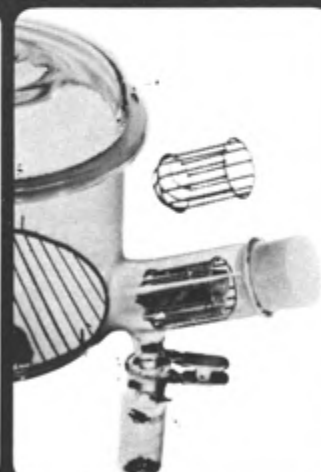
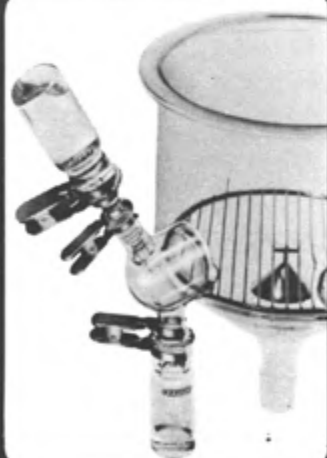
5連式



●新陳代謝研究用
(ST型)

メタボリカ

●ガス吸入実験用
(AP型)

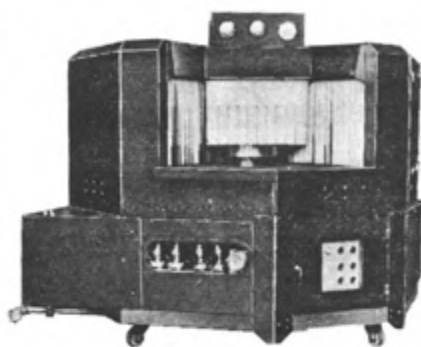


BIONIX
スギヤマゲン

株式会社 ^{げん} 杉山元医理器・開発室資料課宛
〒113 東京都文京区本郷2-34 TEL. 03 (814) 0285 (代)

※カタログのご請求は

豊富な経験・実績・最新の技術 実用新案登録済



RTS-180型

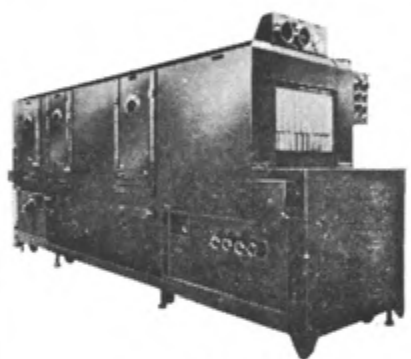
ロータリー式ワンマンワッシャー

Rotary type one-man washer

スチームスプレー付3段洗滌

特長

- あらゆるケージの洗滌が1人の操作で出来る。
- サイクルは理想的なロータリーシステム。
- 強力なスチームスプレーにより清浄な仕上がり。
- ロータリーテーブルのスピードは自由に变速出来る。
- ロータリーサイクルを繰返すことも自由です。
- サイクルを重ねることにより汚染度の著しいケージ類は高度に洗滌されます。



SW-3KS型

自動式ケージ洗滌機

Cage washers

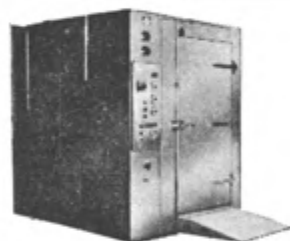
ケージ及び医学研究用各種器具の洗滌消毒に!

自動式(ステンレスネットコンベアー)

- SW-200型
- SW-3K型
- SW-3KS型
- SW-3KSM型
- SW-3KD型
- SW-3KD特殊大型

条件に合った型が選べます。

- 自動各能力H/180~360ケージ(变速機付)
- ※その他リターン型、Uターン型、特注型も製作



SW-A2型

ラックワッシャー

Cage rack washing systems

架台用ラック及び大型ケージの洗滌、消毒、殺菌に!

- SW-A2型(ロータリースプレーシステム/バッチタイプ)
- SW-RT2型(大型ターンテーブルシステム)
- RTS-DM型(中型ターンテーブルオールフレッシュシステム) ※犬、サル、ケージのターンテーブルワッシャー



SW-RT2型

バスルーム、ジャーミサイドルーム、その他全般洗滌、消毒、殺菌バリヤーシステム

※お問合せ及び資料請求は技術研究所にお申込み下さい。

Seiwa 清和産業株式会社

製造発売元

技術研究所 〒132 東京都江戸川区東小松川14-57-7
(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)

これからの無塵衣

Tokiwa エレクテイ

動物室、無菌室、培養室に最適



Tokiwa エレクテイ無塵衣は帝国繊維が開発したステンレス・スチール繊維とポリエステル繊維の混紡糸です。ステンレス繊維を使用しているため従来の無塵衣と比べ静電気防止効果は洗濯することによってほとんど変化することはありません。

別途カタログ御請求下さい。

トキワ科学器械株式會社

東京都台東区上野5-11-1
〒110 TEL 03-833-7861(代)

毒性試験データ処理システム

電子測定機器
血液・生化学検査

電子天秤
成長DATA、臓器

Control Data

Manual検査Data
顕微鏡観察、尿検査

インターフェイス

インターフェイス



データ解析装置



●統計解析結果
・グラフ・表



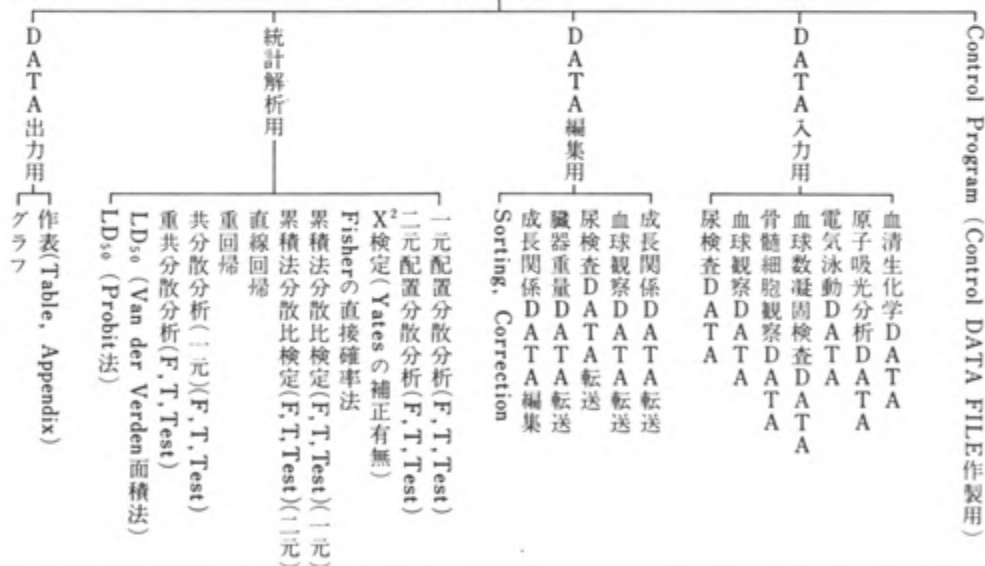
WANG
2200



- | | | | |
|--------|-----------|----------------|-----------|
| ・血液検査 | Data FILE | ・Control | Data FILE |
| ・生化学検査 | Data FILE | ・B.W, F.C, W.C | Data FILE |
| ・尿検査 | Data FILE | ・臓器重量 | Data FILE |

ユーザープログラムの構成

Soft ware



CI 伊藤忠データシステム株式会社

本社 東京都港区北青山2-5-8 ハザマビル

特約販売店



株式会社 サイエンスラボラトリー

SCIENCE LAB. CO., LTD.

〒107 東京都港区南青山2-26-38(梅窓ビル3F)

電話 (03) 470-6330(代)

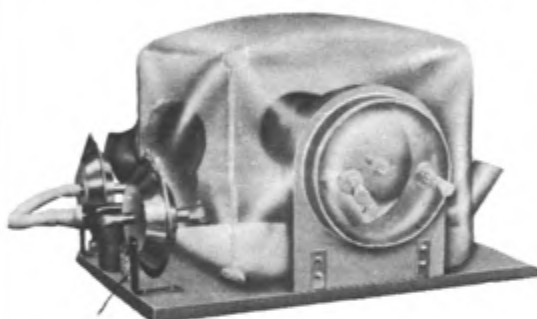
*毒性実験に重要な役割を果す半永久的

TOWAの粉末給餌器(総ステンレス製)



- 1) 破損の心配がない。
- 2) 蓋の開閉がワンタッチ
- 3) 滅菌、洗浄が簡単
- 4) 内面容量が大きい
マウス用 90~100g
ラット用 180~200g
- 5) 薬剤調合が容易
マウス用 75%×45%中板孔 8%
ラット用 110%×55%中板孔13%

無菌動物の実験に*東和式ビニールアイソレーター

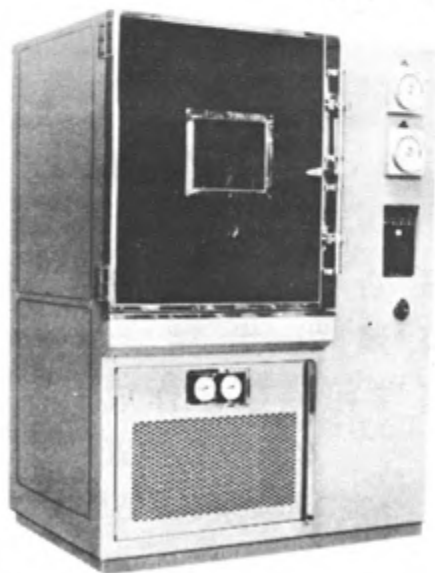


各種動物の実験研究、飼育が完全無菌の状態にて行なえます。取扱い簡便、実用的に製作してあります。価格も特に低廉です。土壌肥料、栄養部門等に広く用いられて居ります。御希望により各種用途に合せた設計、製作も致して居ります。

詳しい資料は、当社迄御連絡下さい。

環境試験には欠く事のできない1台!

東和の低温度恒温恒湿槽GL型



■性能

方式	直湿方式
除湿	冷凍機による冷却除湿方式
温度範囲	-20℃~+80℃
湿度範囲	20%~95%
調節精度	±0.5℃
温度分布	±1.0℃
湿度分布	±3.5%
調節計	比例式指示調節計
観測窓	室内照明、ワイパー付
保安装置	過昇温防止器 空伏防止器 断水警報 冷凍機保護 ファンモーター保護 戻りガス冷却装置付 その他種々

■仕様

型式	内寸法(%) W×D×H
CL-42	450×450×550
CL-62	600×600×650
CL-82	800×600×800
CL-102	1,000×800×1,000
CL-44	450×450×550
CL-64	600×600×650
CL-84	800×600×800
CL-104	1,000×800×1,000

■詳しくは当社迄、カタログ御請求下さい。

理化学機器・基礎医学器
研究用実験台・化学薬品
分析用ガラス器・動物飼育器具



東和科学株式会社

本社 東京都千代田区西神田2-5-4(西神田ビル)
電話 東京 03(261)0524-5・1255-9334番
出張所 茨城県結城市久保田町61-18
電話 茨城 02963(2)3627・5561番

米国FDA・GLP適応受託実験

試験項目

- 急性・亜急性・慢性毒性試験
- 催奇性・繁殖性試験
- 吸入毒性試験
- 局所刺激試験
- 病理試験など

米国最大の受託研究所

HAZLETON LABORATORIES

米国ヘーゼルトン研究所

使用動物

ラット・マウス・モルモット・
ウサギ・イヌ・サルなど

カタログ、問合せ先: _____

ヘーゼルトン・日本事務所

〒104 東京都中央区銀座7-3-13ニューギンザビル ☎(03)574-1631

動物試験受託

医薬品・動物薬・農薬・食品添加物・化粧品・化学物質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。

〈受託項目〉

- 一般毒性試験
- 催奇形性試験
- 発癌性試験
- 繁殖世代試験
- 刺激性試験
- 病理組織標本作成
ならびに検査

試験項目・内容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**

所長 新保幸太郎

〒001 札幌市北区北30条西11丁目
TEL (011)752-4039

〈HRAビーグル犬〉

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



- 品質が均一
- 病原フリー
- 実験値が整一
- 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

● 国産：CSK, EDMビーグル犬

● CONVENTIONAL動物

- ラ ッ ト Wistar
SD
- マ ウ ス ddY/Yoken
ICR
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
(Chinese)

● BARRIER SYSTEM

ラ ッ ト JLA:Wistar

- その他実験用動物及び
各種飼料
- 実験動物器具器材一般

株式 日本医科学動物資材研究所
会社

代表取締役 くさ なぎ 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)

試験、研究用試薬及び器材

FINE CHEMICALS

- ◆ 精密分析用試薬
- ◆ 高速液体クロマトグラフ用試薬
- ◆ アフィニティクロマトグラフ用試薬
- ◆ ガスクロマトグラフ用試薬及び充て
ん剤
- ◆ 原子吸光分析用試薬
- ◆ 電気泳動用試薬及び器材
- ◆ 液体シンチレーション用試薬及び器材

- ◆ 生化学用試薬
- ◆ 組織培養用試薬及び器材
- ◆ 免疫研究用試薬及び器材
- ◆ 環境汚染物質測定用試薬
- ◆ 臨床検査用試薬及び器材
- ◆ ギャルトリウス天秤及びメンブランフ
ィルター
- ◆ ファルマシア、ファインケミカルス製品
- ◆ 人工海水「アクアマリン」各種製品

八洲薬品株式会社

本 社 大阪市西区京町堀 1-8-22 TEL 06(441)8751代

営業所 堺・池田・大東・四国

出張所：高松 工場：大阪

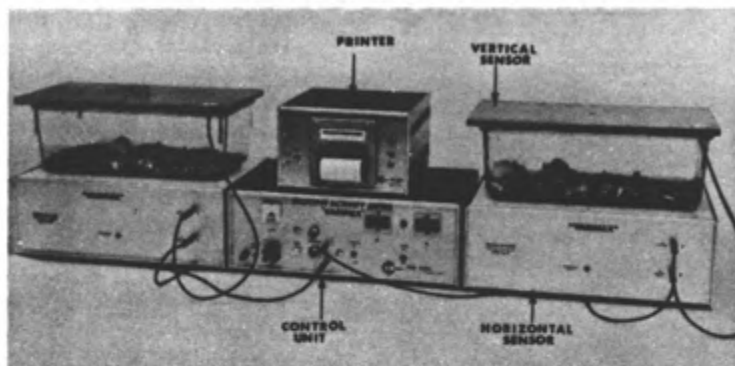
総運動量と立ち上り運動とを区別して測定できます!

米国コロンバス社製

実験動物運動量測定装置

VARIMEX

近年、医学、薬学及び心理学の分野で、特に薬理研究においては、ラットやマウス等の実験動物の運動を客観的且つ定量的に測定する必要性が増加しつつあります。この様な研究者の要求を満たすために開発された製品が実験動物運動量測定装置"VARIMEX"です。"VARIMEX"は米国コロンバス社によって開発され、ラット、マウス等の立ち上り運動(Rearing)をも測定できる装置としては、世界でも比類のない、極めてユニークな実験動物運動量測定装置です。



〈主な利用分野〉

薬理学、行動薬理学、一般生理学および生物学、動物心理学、神経学、その他。

■特徴

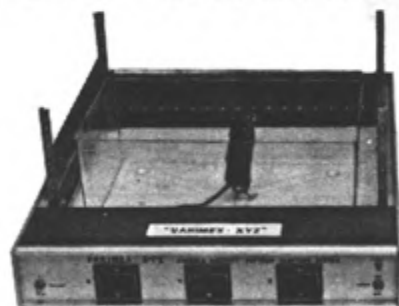
- ①マウス、ラットの総運動量(水平方向および垂直方向の運動量)と立ち上り運動とを区別して測

定できます。

- ②1台のコントロール・ユニット(本体)と2つのセンサーで、2群の動物の比較実験ができます。
③センサーは極めて高感度であり、新生仔の動きも記録可能です。
④周囲の光、音、振動等は測定に全く影響しません。

OPTO-VARIMEX

行動軌跡の記録が可能
最高級の動物運動量測定装置



- ☆赤外線ビームを利用したセンサーにより、水平方向(X-Y方向)の運動を測定できます。
- ☆2枚の調整可能なライト・カーテンにより、立ち上がり運動及びジャンピング運動を測定できます。
- ☆動物の行動軌跡をX-Yレコーダで記録します。
- ☆センサーは床上2.5cmの位置に取付けられているので、尿や堆積物の影響は全くありません。
- ☆大型の透明プラスチックケージ(38×38cm)を使用しています。
- ☆安定性は極めて高く、操作が簡単です。
- ☆本体に取付けられた3ヶの電子カウンターにより、



- 水平方向及び垂直方向の運動量を読取ることもできます。
- ☆データ記録用のプリンターも用意されています。
- ☆一匹又は複数の動物を測定できます。

〈用途〉

1. 麻酔下における運動変化のパターン記録
2. 食事及び水飲みの習性
3. 熱、寒さ、光等の環境に対する動物の好み
4. Circadian Rhythm(サーカディアン・リズム)
(一匹の場合は軌跡の記録が可能です)

日本総代理店

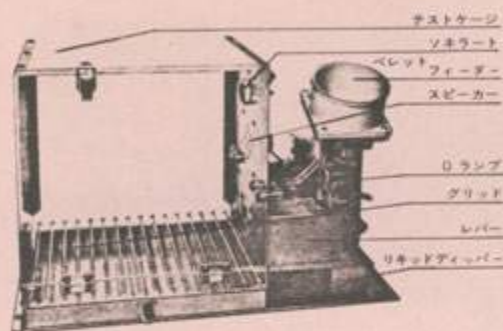


株式会社 **東海医理科**
TOKAI IRIKA CO., LTD.

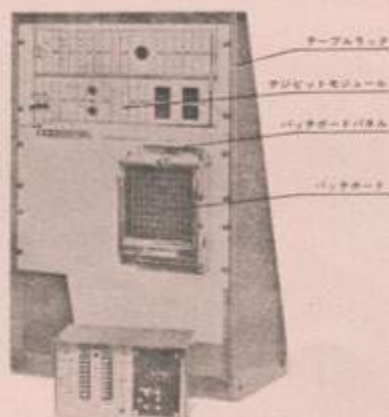
本社: 東京都千代田区内神田3-2-12クハビル
千101 電話 (03)254-0052(代表)
営業所: 大阪(06)787-0544/福岡(092)472-3800

BRS/LVE
テックサーヴ社の

行動科学研究装置



ラット用スキナーボックス



デジビットコントロールシステム



ハーバード型累積レコーダー



テックサーヴ社の輸入代理店を新たに始めました。どうぞよろしくお願ひします。

《応用分野》 安全性研究・行動薬理学・心理学・生物学・衛生学・航空医学・公害関係等の幅広い分野で利用できます。

行動科学研究装置は大別して5つに分類されます。アニマルテストケース、刺激装置、アクセサリ、プログラミング装置、レコーディング装置。これら各装置は各々コネクションケーブル等によって接続され、目的を果しております。テックサーヴ社は世界一の総合行動科学機器メーカーとして豊富なアクセサリ群を用意していますので御利用下さい。

日本総代理店



株式会社 **東海医理科**
TOKAI IRIKA CO., LTD.

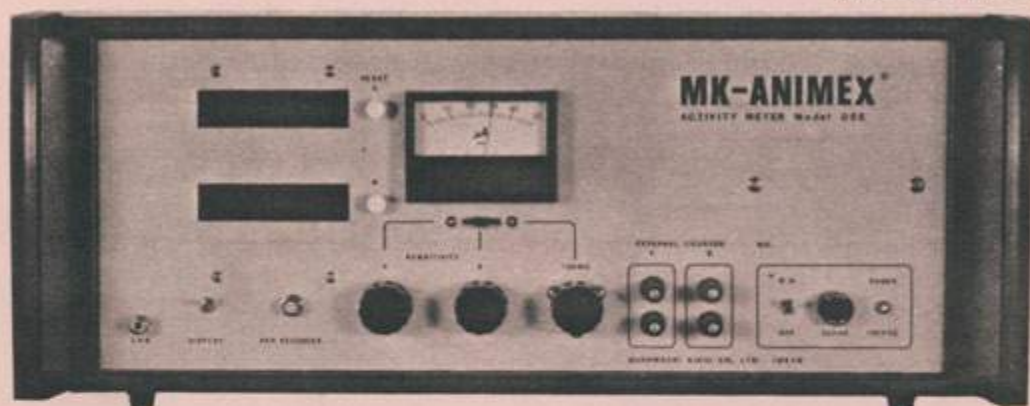
本社：東京都千代田区内神田3-2-12クリハビル
〒101 電話 (03)254-0052(代表)

営業所：大阪(06)787-0544/福岡(092)472-3800

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応コイルを利用して自動的にデジタル計測する装置です。

性能は無論、価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