

第7回毒作用研究会

プログラム

講演要旨

昭和55年6月6日(金)

大阪市西区うつぼ本町

大阪科学技術センター

集会幹事

大阪府立大学農学部 柳谷岩雄

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

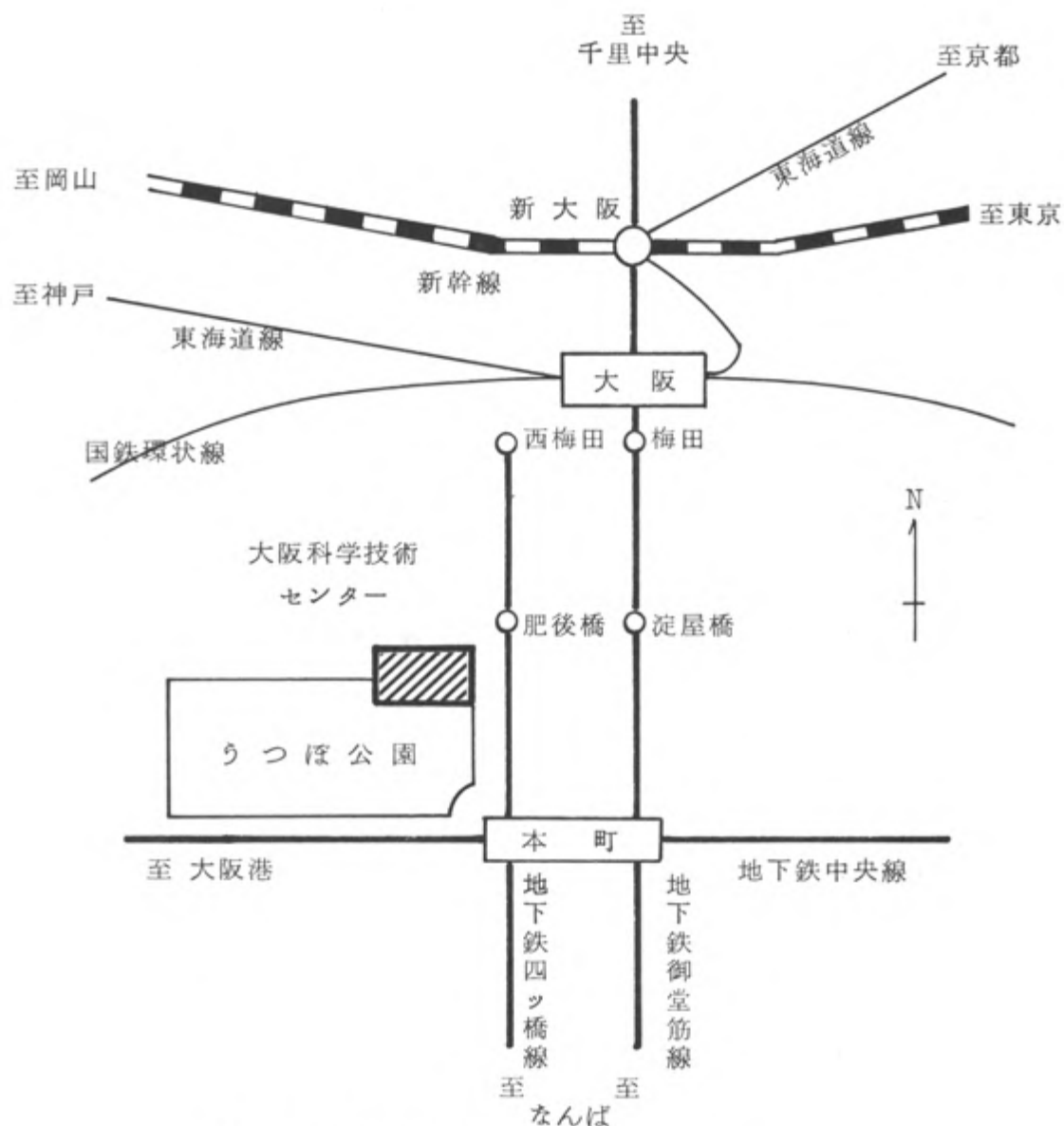
催奇型試験

(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



会場：大阪科学技術センター
 大阪市西区うつほ本町 1-8-4
 Tel 06-443-5321

会場への交通

- ※ 新大阪駅から
地下鉄御堂筋線本町下車，西へ徒歩 7 分
 - ※ 大阪駅から
地下鉄四ツ橋線本町下車，北へ徒歩 3 分
- うつほ公園北側

第7回毒作用研究会次第

集 会 幹 事	大阪府立大学農学部薬理	柳 谷 岩 雄
会 期	昭和55年6月6日(金)	10:00 ~ 17:00
会 場	大阪科学技術センター	
	受 付	4階および8階 C会場 8階 大ホール
	A会場	4階 401号室 展示場 4階 403号室
	B会場	8階 中ホール
会 議	幹 事 会	6月5日(木) 4階 402号室 14:00 ~ 17:00
	評議員会	6月6日(金) C 会 場 12:00 ~ 14:00
一 般 公 演	午前の部	A, B, C, 会場ともに 10:00 ~ 12:00
	午後の部	A, B, 会場ともに 14:00 ~ 15:36
ミニシンポジウム		14:00 ~ 17:00 C会場

主 題 毒性評価における生化学的検査法に関するシンポジウム

- (1) 実験動物よりの試料採取方法による成績の差違について…… 14:00 ~
- (2) 実験動物の管理条件による反応の差違について…………… 14:45 ~
- (3) 薬物投与方法、剤型などによる反応の差違について…………… 15:30 ~
- (4) 総 括 討 論…………… 16:15 ~

◇ 御 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 3,500 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。 { 一般公演：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1台です。
3. 次の発表者は、必ず「次演者席」で待機して下さい。
4. 演題・演者の変更は、なるべく早く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(なるべく英文)は、スライド受付係に提出して下さい。

プログラム

座 長

A 会 場

A-1~A-3	10:00~	柳 浦 才 三 (星 薬 大)
A-4~A-6	10:36~	中 島 泰 知 (大 阪 公 衛 研)
A-7~A-8	11:12~	福 田 英 臣 (東 京 大)
A-9~A-10	11:36~	富 田 勲 (静 岡 薬 大)
A-11~A-13	14:00~	和 田 攻 (群 馬 大)
A-14~A-16	14:36~	北 川 晴 男 (千 葉 大)
A-17~A-18	15:12~	堀 口 俊 一 (大 阪 市 大)

B 会 場

B-1~B-3	10:00~	江 崎 孝 三 郎 (実 中 研)
B-4~B-5	10:36~	谷 村 孝 (近 畿 大)
B-6~B-7	11:00~	亀 山 義 郎 (名 古 屋 大)
B-8~B-10	11:24~	藤 原 公 策 (東 京 大)
B-11~B-12	14:00~	米 沢 猛 (京 都 府 立 医 大)
B-13~B-15	14:24~	酒 井 文 徳 (東 京 大)
B-16~B-18	15:00~	松 岡 理 (放 医 研)

C 会 場

C-1~C-2	10:00~	林 祐 造 (食 薬 安 全 セ ン タ ー)
C-3~C-4	10:24~	山 野 俊 雄 (大 阪 大)
C-5~C-6	10:48~	山 本 博 之 (和 歌 山 医 大)

C-7~C-8	11:12~	塚田祐三 (慶応大)
C-9~C-10	11:36~	伊東信行 (名古屋市大)

ミニシンポジウム

S-1~S-3	14:00~	加藤隆一 (慶応大)
S-4~S-6	14:45~	坂口孝 (ヘキストジャパン研)
S-7~S-9	15:30~	加納晴三郎 (国衛試・大阪)
総括討論	16:15~	大森義仁 (国衛試)

A 会 場

(4階 401号室)

【一般講演 午前の部】

- A-1: 脳組織 Cholinergic System に及ぼすメチル水銀の影響
— マウスの行動について —
○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) 1
- A-2: メチル水銀とセレンの相互作用に関与する蛋白因子について
○林 成光, 鬼頭寛和, 益川 徹 (大阪大・薬・薬理) 2
- A-3: 亜セレン酸ナトリウムの妊娠マウスへの急性毒性
米元純三, 佐藤 洋*, 姫野誠郎, 鈴木継美 (東大・医・人類生態,
*東北大・医・公衆衛生) 3
- A-4: 脳内ジチゾン染色亜鉛の生理的意義に関する研究
○小野 哲, 松井寿夫, 小野弘子, 真鍋重夫, 和田 攻
(群馬大・医・衛生) 4
- A-5: 消化による乳汁中亜鉛の存在形態の変化
○松井寿夫, 小野 哲, 鈴木平光, 小野弘子, 山本昭子, 和田 攻
(群馬大・医・衛生) 5
- A-6: ラット肝ミトコンドリアに及ぼす亜鉛の作用
山口正義, ○倉 雅次, 岡田昌二 (静岡薬大) 6
- A-7: 細胞核および核小体中の微量金属について
小野弘子, 松井寿夫, 山本昭子, 小野 哲, 和田 攻
(群馬大・医・衛生) 7
- A-8: 有機錫の生体内代謝に関する研究
8. フェニル錫の生体内機能に及ぼす影響
真鍋真由美, 岩井秀明, 真鍋重夫, 松井寿夫, 小野 哲, 和田 攻
(群馬大・医・衛生) 8
- A-9: 有機錫の生体内代謝に関する研究
9) トリブチル錫とその代謝産物の生体機能へ及ぼす影響
○岩井秀明, 真鍋真由美, 小野弘子, 山本昭子, 松井寿夫, 小野 哲
和田 攻 (群馬大・医・衛生) 9
- A-10: 有機錫化合物の免疫機能に及ぼす影響
—ジブチル錫化合物による胸腺の萎縮—
○荒川泰昭, 山崎信行, 余 泰宏, 長橋 捷
(東京大・医・衛生) 10

【一般講演 午後の部】

- A-11: 赤血球膜に対する各種金属の影響
 福本敏一, 唐井一郎, 堀口俊一 (大阪市大・医・衛生) 11
- A-12: 抗体分泌細胞を含む免疫系に対する *in vitro* での Cd の影響
 小山 徹, 瀬子義幸, 市来敦幸, 三浦悌二
 (帝京大・医・衛生) 12
- A-13: Cd 投与ラットの肝, 腎ミトコンドリアの酸化的リン酸化反応及び Ca, Mg の影響
 緒方正名, 長谷川 亨, 野上祐作 (岡山大・医・公衆衛生) 13
- A-14: 肝低分子クロム結合物について
 ○山本昭子, 鈴木平光, 松井寿夫, 小野 哲, 和田 攻
 (群馬大・医・衛生) 14
- A-15: クロム鉱さい粉じんのラットによる吸入実験。特に1カ月間吸入後の
 回復について
 ○坂本義光, 神谷信行, 平賀興吾 (東京都立衛研・毒性) 15
- A-16: マンガンの生体内代謝におけるライソゾームの役割
 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) 16
- A-17: NO₂ 急性暴露ラット血清における遊離アミノ酸量の変化 (Ⅱ)
 小林隆弘 (国立公害研) 17
- A-18: NO₂ 暴露によるアミノピリン投与ラットのジメチルニトロソアミン生成
 ○木村孝江*, 楠本繁子*, 中島泰知*, 中村彰夫**
 (*大阪府立衛研・公害衛生, **同, 食品化学) 18

B 会 場

(8 階 中ホール)

【一般講演 午前の部】

- B-1: Benzbromarone の催奇形作用
感受期の確定および分割投与の検討
島村和位, 長谷川徳雄, 寺林幹夫, 青山卓夫(鳥居薬品・研) 19
- B-2: Aspirin によるラット胎仔の指奇形の観察
島村和位, 岩城正広, 青山卓夫(鳥居薬品・研) 20
- B-3: ゲッチングンミニブタを使ったピリメタミンの催奇形性試験
三沢淳二, 小久江栄一, 吐山豊秋*, 金田昌博, 寺本昭二**
(*農工大・農, **残留農薬研) 21
- B-4: 薬物の胎仔毒性と母体機能との関係について
(Ⅱ) アスピリンの胎仔毒性と組織濃度
○伊丹孝文, 江馬 真, 加納晴三郎(国立衛試・大阪) 22
- B-5: MAM 小頭症及び無処置ラットの新生仔期における6-ハイドロキシドーパミン
投与の成長並びに脳内物質に及ぼす影響
田丸政男, 永吉道子, 中原 務, 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) 23
- B-6: Diphenylhydantoin (DPH) と Triethylenemelamine (TEM)
のマウス後世代に及ぼす影響
古賀照二*, 谷村 孝**
(*興和・東京研, **近畿大・医・解剖) 24
- B-7: 高フェニールアラニン血症環境下における胎児の脳遊離アミノ酸と
生後の脳発達について
○高木芳夫, 平野修助(東邦大・医・第2生理) 25
- B-8: チラムのラットにおける24カ月慢性毒性試験
真板敬三, 斎藤 徹, 高橋和明*, 津田修治, 白須泰彦
(残留農薬研) *現所属: 日獣大 26
- B-9: チラムのビーグル犬における24カ月慢性毒性試験
斎藤 徹, 高橋和明*, 津田修治, 三森国敏, 真板敬三
白須泰彦(残留農薬研) *現所属: 日獣大 27
- B-10: トリブチルフォスフェイトの毒性に関する研究
(1) 急性, 亜急性毒性
三友敏江*, 伊藤照夫*, 上野芳夫*, 寺尾 清**
(*東京理科大・薬・毒性微生物化学, **千葉大・生物
活性研) 28

【一般講演 午後の部】

B-11:	サッカリンによるラット膀胱上皮の過形成の病理学的検討 萩原昭裕, 小木曾正*, 柴田道子, 福島昭治* (大雄会医科学研, *名市大・医・第一病理)	29
B-12:	BBNによるラット膀胱粘膜に及ぼす急性変化に関する超微形態学的研究 日比野 勤, 荒井昌之 (名古屋保健衛生大・衛生・病理)	30
B-13:	アンギオテンシンⅠ変換酵素阻害剤投与によるラットおよびイヌの 血漿ならびに腎組織中のレニン活性の変動について 安倍福雄, ○本多浩子, 今井 清, 林 裕造, 橋本虎六 (食品薬品安全センター秦野研)	31
B-14:	化学物質による腎障害ラットの尿中および腎組織内酵素変動 渡辺満利, 野村岳之, 平田真理子, 今井敬子, 小泉治子 (実中研・前臨床医学研)	32
B-15:	ラットにおける実験的ネフローゼ症候群 一生物学的, 光顕的, 電顕的考察— ○白岩和己, 三浦昌己, 松本一彦, 早野和夫 (東洋醸造・研)	33
B-16:	テトラサイクリンと亜硝酸の協同作用による変異源性の発現機作について 笠巻明子, 浦沢正三(札幌医大・衛生)	34
B-17:	ベンゼン中毒とベンゼンの臓器分布について 原田寛子, 神原敬三, 岡田 文, 前岩道彦 (徳島大・医・法医)	35
B-18:	毒性領域における小動物の眼検査法 ○宮森朋世, 中川信一, 宇高奎二 (日本ロシユ研・毒性病理)	36

C 会 場

(8 階 大ホール)

【一般講演 午前の部】

- C-1: ラット肝 cytochrome P-450 再構成系における aflatoxin B₁ の代謝と活性化
○吉澤浩子*, 内丸玲子*, 上野芳夫*, 鎌滝哲也**, 加藤隆一**
(*東京理科大・薬・毒性微生物化学教室,
**慶応大・医・薬理) 37
- C-2: 実験的肝障害ラットの血清および臓器内酵素の変動
○野村岳之, 平田真理子, 服部康弘, 谷本義文
(実中研・血液化学) 38
- C-3: バルビタールのラット肝に及ぼす作用
I. 短期投与による影響
○吉村慎介, 亀地礼子, 今井 清, 林 裕造
(食品薬品安全センター秦野研) 39
- C-4: バルビタールのラット肝に及ぼす作用
II. 長期投与による影響
○今井 清, 畔上二郎, 加藤 博, 米屋浩子, 林 裕造
(食品薬品安全センター秦野研) 40
- C-5: 2 FAA による肝前癌病変発生に対する肝部分切除と四塩化炭素の促進効果
小木曾正, 萩原昭裕*, 柴田道子*, 伊東信行
(名市大・医・第一病理, *大雄会医科学研究所) 41
- C-6: 実験的肝障害時のラットへパプラスチンテストの有用性
○鈴木修三, 谷本義文 (実中研・血液化学) 42
- C-7: ラットの灌流肝による Colloidal Carbon の貧食
高橋千太郎, 松岡 理 (放医研) 43
- C-8: アルコール連続投与に伴う脂肪酸代謝の変化について
村松 信, 栗山欣弥 (京都府立医大・薬理) 44
- C-9: 初代培養肝細胞を用いた in vitro 毒性評価系について
○中筋公吉, 荒内龍夫, 森田 遙, 秋元 健
(第一製薬・研) 45
- C-10: 培養神経組織を用いてのテルル中毒に関する研究
米沢 猛*, 向仲輝雄**
(*京都府立医大・病理, **中央研) 46

〔ミニシンポジウム〕

主 題 毒性評価における生化学的検査方法に関するシンポジウム

(1) 実験動物よりの試料採取方法による成績の差について

- S-1: 血糖測定値と試料採取方法
○森岡 浩, 宮本政樹, 坂口 孝 (ヘキストジャパン,
総合開発研・生物) 47
- S-2: ラットに対する腎機能検査の実際とその問題点
— PSP 排泄試験, クレアチニンクリアランス試験—
○堀井郁夫, 高橋 実, 本間雅裕, 宇高奎二
(日本ロシユ研・毒性病理) 48
- S-3: ラット心電図の毒性試験への応用と解析
第1報 誘導法と年齢差の検討
○野村 護, 小野寺 威, 秋元 健 (第一製薬・研) 49

(2) 実験動物の管理条件による反応の差について

- S-4: 食飼による化学物質の代謝と反応性の差異
加藤隆一 (慶応義塾大・医・薬理) 50
- S-5: 毒性評価における薬物混入飼料 (DAF) 法の役割
○田頭栄治郎, 浦野知子, 柳浦才三
(星薬大・薬理) 51
- S-6: 家兎保定法の差による Pyrogen 反応性の変化について
○川崎浩之進*, 加納晴三郎*, 西尾 晃**
(*国立衛試大阪, **鹿児島大・農・家畜薬理) 52

(3) 薬物の投与方法, 剤型などによる反応の差について

- S-7: 高張液の腹腔内投与による脳障害について
竹内雅也, 森 規子, 高橋雅代, 常見邦順*, 奥岡ゆか子,
田辺恒義**
(*化合物安全性研, **東日本学園大・薬) 53
- S-8: 各種動物における Nicotine の代謝酵素活性の相異に関する研究
(8) 投与方法による生体への影響について
○中嶋敏勝, 仲西安正, 中山 均
(奈良県立医大・薬理) 54

S - 9 : 薬物依存の研究 (第 52 報)

DAF (薬物混入飼料) 法による morphine 依存マウスの獲得

○鈴木 勉, 吉井利郎, 柳浦才三

(星薬大・薬理) 55

(4) 総 括 討 論

毒性評価における生化学的検査方法について。

シンポジウムの全座長および演者。

講 演 要 旨

A-1 脳組織 Cholinergic System に及ぼすメチル水銀の影響
— マウスの行動について —

小林晴男, 湯山 章, 松坂尚典,^{*}竹野 一,^{*}柳谷岩雄

岩手大学農学部家畜薬理,^{*}大阪府立大学農学部家畜薬理

Choline acetyltransferase (ChA) 活性並びに choline (Ch) とり込み機構に対して強い阻害作用を有する塩化メチル水銀 (MMC) をマウスに慢性投与すると, 脳内acetylcholine (ACh) 含量並びに ACh turnover が低下することを第6回本研究会で報告した。今回, これらのcholinergic parameter に対する作用が行動の変化にどの程度関係するかという点について検討した。対照薬として, ChA 阻害剤である 3'-chloro-4-stilbazole (CS) 並びに Ch とり込み阻害剤である hemicholinium-3 (HC-3) についても検討した。

マウス (ICR-JCL, ♂) に MMC (5 mg Hg/kg, ip) を連日投与し, 自発運動, 回転棒機能, 直腸温などについて測定した。自発運動の減少が最も早く, 12日目に現われ, 次いで15日目より回転棒機能の低下が, そして1-2日遅れて直腸温の降下, 体重の減少が現われ, この時点で MMC の投与を中止しても2-3日以内に肉眼的症状を示し, 4-5日以内に死亡した。

一方, CS (100-200 mg/kg, ip) 1回投与後1-3時間で自発運動, 直腸温, 回転棒機能は著明に低下した。これらの変化は投与後5時間でおおよそ回復の傾向を示した。

HC-3 (51-100 µg/kg) 脳内1回投与により, マウスは40分で直腸温及び回転棒機能の低下がみられた。5時間後にはほぼ回復した。

以上のように, MMC による行動の変化は CS ならびに HC-3 のそれとかなり類似しており, MMC の行動の変化がこれら cholinergic system への作用を介することが示唆される。

○ 林 成光、鬼頭寛和、益川 徹

大阪大学薬学部薬理学教室

演者らは、すでに蛋白結合型メチル水銀 (MM) を遊離型に変化させるセレン依存性の組織内因子が還元型 glutathione と可溶性蛋白であることを報告している (日本薬学会 99 年会)。今回はこの可溶性蛋白因子について、その作用機作を明らかにする目的で実験を行った。実験には [^3H]MM を用い、MM 遊離能はベンゼン抽出可能な MM を遊離型 MM とみなし、その放射活性から求めた。

肝可溶性蛋白に結合させた MM は selenite の添加により濃度依存的に遊離した。selenate, selenocystine も MM 遊離を示したが、selenomethionine は無作用であった。Selenite は脳および腎可溶性蛋白に結合させた MM に対しても遊離作用を示した。一方、selenite を投与したラット肝、腎および脳可溶性分画をセレン化合物の代りに用いた場合も顕著な MM 遊離作用が認められた。この作用は selenate, selenocystine だけでなく selenomethionine においても認められた。他方、*in vitro* で肝可溶性蛋白と selenite の反応により調製したセレン化蛋白は albumin 結合型 MM を遊離型に変える作用を有していた。また、標準蛋白として用いた ribonuclease (RNase) はその還元型においてはじめてセレン依存性の MM 遊離を示した。この遊離はセレン化 RNase を用いても認められた。

以上のことから、MM の遊離を引き起こす蛋白結合型 MM とセレンの相互作用は、セレン化合物と蛋白性 SH 基との反応産物により惹起されるものと考えられる。また、このような相互作用は *in vivo* においても起こりうる可能性が示唆された。

亜セレン酸ナトリウムの妊娠マウスへの急性毒性

米元 糸三, 佐藤 洋*, 姫野 誠郎, 鈴木 継美

東大・医・人類生態, *東北大・医・公衆衛生

妊娠マウスにおける、水銀の毒性、分布に対するセレンの影響を検討したこれまでの実験において、セレンが流産を起すことに気づいた^{1,2}。そこで、妊娠マウスへの、セレン一回投与による急性毒性を流産を中心に検討した。使用動物はIVCSマウス。妊娠12日目または16日目に、亜セレン酸ナトリウムを頸背部皮下に注射した。投与量は、0(生理的食塩水), 12.7, 18.6, 27.2, 40.0, 58.8, 86.3 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ である。投与後、出産まで観察し、母体死、流産、胎仔への影響をみた。その結果、妊娠12日目投与では、母動物の死は86.3, 58.8 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 群で起り、LD₅₀は、Weilの方法により、58.7ないし、62.6 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ と計算された。流産は、58.8 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 群(9例中7例)においてのみ起った。流産発生より低いレベルにおいて投与量の増大に伴って、生存出生仔数の減少、着床数に対する生存出生仔数の割合の低下、生存出生仔体重の低下がみられた。妊娠16日目投与では、母動物の死は、40.0 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 群以上で起り、LD₅₀は、42.6ないし45.4 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ と計算された。流産は、27.2 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 群(9例中2例), 40.0 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 群(9例中7例)で起り、流産のED₅₀は、25.7ないし27.4 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ と計算された。12日目投与でみられたような、投与量の増大に伴う胎仔への影響はみられなかった。妊娠16日目投与では、12日目投与に比べ、投与量で一段階、感受性が高い結果となった。流産は、セレンの血管障害作用による胎盤の早期剥離と推察された。

- 1) Nobunaga, T., Satoh, H., Suzuki, T.: Toxicol. Appl. Pharmacol. 47, 79-88 (1979)
- 2) Satoh, H., Suzuki, T.: Arch. Toxicol. 42, 275-279 (1979)

脳内ジチザン染色亜鉛の生理的意義に関する研究

○小野哲, 松井寿夫, 小野弘子, 卓鍋重夫, 知田攻

群馬大学医学部 衛生学教室

〔目的〕 亜鉛中毒症および欠乏症において種々の神経症状がみられる。一方, ジチザン静注により赤染される脳内亜鉛は主として海馬など辺縁系に存在することが, 形態学者により示されているが, この染色亜鉛の生化学的定量法が存在しないため, 生理的意義は不明である。そこで我々は染色亜鉛の生化学的測定法を開発し, 同方法を用いて染色亜鉛(化合物)の精製を試みると共に, 生理的意義を調べた。〔方法〕 ウィスター系各ラットの脳または各部位の等張蔗糖溶液ホモジネートをアルコール沈殿, アルカリ性ジチザンにより染色, クロロホルムに転溶, この溶液の530および650nmの吸光度から染色亜鉛濃度を求める測定法を確立した。また無炭原子吸光法により全亜鉛を測定した。電気ショックはラットの両耳間に50Hz, 70V, 20mAの通電を行なった。染色亜鉛含有量に及ぼす種々の要因の影響を調べる実験にはDD系各マウスを用いた。

〔結果〕 大脳内平均亜鉛濃度は染色亜鉛2.3 μ g/g, 全亜鉛11.5 μ g/gであり, 部位別の染色亜鉛濃度は海馬, 扁桃核, 大脳皮質, 小脳の順に高かった。大脳ホモジネートの遠心分離を行なうと, 染色亜鉛はP₂画分にあり, これを蒸留水で処理したところ, 12万g, 30分の遠心で沈殿し, この沈殿中の亜鉛の50%は染色亜鉛であった。電気ショックを行なうと, 通電時間の延長と共に染色亜鉛は減少, 全亜鉛はほとんど変化しなかった。染色亜鉛含有量に対する種々の要因を調べたが, 変化を及ぼすものは電気ショック以外, 現在のところ見出されていない。〔考察〕 染色亜鉛(化合物)は神経伝達に何らかの関係があると考えられ, 今後共研究を進めたい。

消化による乳汁中亜鉛の 存在形態の変化

○松井寿夫、小野哲、鈴木平光、小野弘子、山本昭子、和田攻

群馬大・医・衛生

・一般人の亜鉛摂取は大部分経口経路であり、亜鉛の毒および栄養作用研究の端緒として消化管での亜鉛状態を調べた。とくに乳児では亜鉛の摂取源は乳汁であり、その含有量は乳児の亜鉛状態に影響する。しかし、人乳と牛乳とでは亜鉛吸収率に差がみられ、人乳の方がよいといわれている。そこで、乳汁中亜鉛の吸収機構を明らかにする目的で、今回は消化酵素およびpHが乳汁中亜鉛の存在形態に及ぼす影響をゲル透過クロマトグラフィーを用いて検討した。

結果) (1) 脱脂乳をSephadex G-75を用いて分画し、各画分の亜鉛濃度を無炭原子吸光法で測定した結果、人乳、牛乳共に亜鉛の大部分はカゼインと考えられる高分子画分に存在した。低分子画分の亜鉛は人乳に多くみられた。(2) ペプシン消化した後のゲル透過では、乳汁中亜鉛の大部分は $Zn(NO_3)_2$ と同じ位置に溶出された。ペプシンを含まない人工胃液(pH 1.2)で処理した場合でも同様に、 $Zn(NO_3)_2$ と同じ位置に亜鉛の大部分が溶出された。ペプシン消化した後、中和してゲル透過した場合には $Zn(NO_3)_2$ よりも前に溶出され、亜鉛は消化生成物と結合していると考えられた。(3) 乳汁をトリプシン処理すると、高分子画分の亜鉛ピークは消失し、亜鉛は $Zn(NO_3)_2$ の溶出位置より前の低分子画分に溶出された。

結論) ペプシン消化または酸性で乳汁中亜鉛の大部分が無機亜鉛と同じ位置に溶出されるので、乳汁中亜鉛は胃内で遊離すると考えられる。一方、アルカリ性の腸内では、亜鉛は比較的高分子の消化生成物に結合していると考えられ、このように結合した亜鉛が吸収にどのような役割をしているのか検討する必要がある。

ラット肝ミトコンドリアに及ぼす亜鉛の作用

山口正義, 〇倉雅次, 岡田昌二

静岡薬大.

〔目的〕 亜鉛は生理金属のひとつであり、その過剰摂取により毒性が発現されることは古くから知られているが、その作用機作については不明である。そこで著者らは亜鉛の毒作用とその発現機構を解明することとした。すでに亜鉛の1回経口投与による生体内動態の知見から亜鉛は肝に著しく蓄積されることを報告した。今回は亜鉛の肝ミトコンドリア酵素への影響を調べたので報告する。

〔実験方法〕 供試動物のWistar系雄ラット(体重100-120g)に硫酸亜鉛(5~20 mg Zn²⁺/100g 体重)を胃ゾンデで1回経口投与し、その後3, 12あるいは24時間目に解剖した。肝は冷0.25Mショ糖溶液で灌流後ホモジネートを調製し、ミトコンドリア画分(Mt)を得た。Mt中の亜鉛量は硝酸で加熱分解後、原子吸光光度計で測定した。またMt中のsuccinate dehydrogenase, glutamate dehydrogenase, malate dehydrogenase および isocitrate dehydrogenase 活性の変動を調べた。

〔結果と考察〕 経口投与した亜鉛は肝細胞内器官の中でMtに多く蓄積した。一方、細胞膜Ca-ATPase, 核RNA polymerase および細胞質 acid phosphatase 活性は亜鉛投与により有意に変動しなかったが、ミクロゾーム glucose-6-phosphatase 活性の有意な低下とMtのsuccinate dehydrogenase 活性の著明な上昇をひき起こした。またMtのglutamate dehydrogenase 活性が著増し、malate dehydrogenase 活性の僅かな増加をも認めた。これらの結果から、肝細胞にとり込まれた亜鉛はMtに蓄積し、Mt酵素に影響を及ぼしていることが明らかとなった。

細胞核および核小体中の微量金属について

小野弘子, 松井寿夫, 山本昭子, 小野哲, 和田政

群馬大学 医学部 衛生

[目的] 細胞核は遺伝情報の貯蔵と発現にたよる重要な細胞内器官であり、そこで営まれる諸反応、例えば DNA、RNA 合成、ヒストンのリン酸化等には Zn その他の金属が関与している事が知られている。そこで我々は、ラット正常肝および、DNA、RNA 合成等の反応が活発に行なわれている再生肝の細胞核内に存在する微量金属の定量を行なった。

[方法] Wistar 系ラット (♂, 200-250g) の肝臓の左、中葉をエーテル麻酔下で切除し、残存再生肝より 2.2 M 蔗糖法を用いて細胞核を分離する。更に核を超音波を用いて破壊し、核小体画分を得る。Ca, Zn は原子吸光フレイム法、Cu, Mn, Cr, Ni はフレイムレス法により定量を行なった。

[結果] 1) 核に含まれる Ca, Zn, Cu, Mn の量は細胞全体の 3% 以下と少ない。一方 Cr, Ni は細胞には微量しか存在しないが、核に占める割合が大きい。2) これ等微量金属は核小体画分にかつる少量に含まれ、蛋白当りの核小体の金属量は核に較べて Zn は 2.5 倍、Ca, Cu, Mn は 7-9 倍、また Cr, Ni は 10-25 倍ときわめて高い。3) 核および核小体の RNA、蛋白量は肝の部分切除後 12 時間頃から増加しはじめ、それに伴い核内の微量金属も術後 12 時間頃から増加し、40 時間迄続く。また核小体中の金属量も術後 12 時間に顕著に増加する。4) 核小体中のこれ等金属は nucleare で処理して RNA、DNA の 60~70% を除去してもほとんど遊離してこず、核小体の蛋白、あるいは nucleare の作用を受けにくい特殊な核酸と結合しているのではないかと考えられる。

真鍋真由美・岩井秀明・真鍋重夫・松井寿夫・小野哲・和田攻

群馬大・医・衛生

高脂血症は動脈硬化性疾患の発生に強く関連しているがその発生機序及び環境化学物質との関連については今だ不明な点が多い。我々は有機錫(トリフェニル錫フルオライド)の一回経口投与により血傾向などの血液学的異常及び著明な高脂血が惹起される事を観察しそのパターンを確認及びその機序を明らかにする事を試み幾つかの知見を得た。(結果・考察)血中脂質ではトリグリセライドの著明な上昇とリン脂質及び、コレステロールの増加が認められ、セルロース・アセテート膜における電気泳動リポ蛋白泳動像はβリポ蛋白・preβリポ蛋白の著明な増加が観察された。臨床生化学的所見においては僅かに肝障害(GOT, ビリルビン上昇)を示唆する知見のみであった。又高脂血の期間に平行し著明な蛋白尿・糖尿が観察された。リポ蛋白リパーゼ(LPL)は、ヘパリン $100\text{U}/\text{kg}$ 静注10分投与後採血し得た postheparin plasma を用い、Ediol を基質として遊離した脂肪酸量をもつて活性値としたが血漿リポ蛋白リパーゼ(PLHA)は対照に比し著明な低下が見られた。又その低下は、NaCl を用いた LPL の抑制実験で肝外性 LPL の低下による事が明らかとなった。血漿と Ediol とのインキュベーションによる FFA 産生能も投与群で著明に低下し、増やも短時間である事が解した。臓器中リパーゼはグルコース、インシュリン、ヘパリン含有リンゲルで溶出させ測定した結果投与群のサギ脂肪組織で対照に比しその低下が明らかであった。 Et_2Sn は脂肪組織リパーゼ抑制により脂質代謝異常をもたらしている可能性がある。凝固系異常では投与のサギで、凝固時間延長、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、血漿プロトロンビン時間(PT)の延長が見られ、脂質代謝異常と関係する可能性が考えられた。

有機錫の生体内代謝に関する研究

9) トリブチル錫とその代謝産物の生体機能への影響

○ 岩井秀明, 真鍋真由美, 小野弘子, 山本昭子

松井寿夫, 小野哲, 和田攻 (群馬医歯)

〔目的〕 トリアルキル錫化合物は他のアルキル錫化合物にくらべ、脳内にとりこまれやすく、それらによる中枢神経系の障害が報告されている。おもに本研究会でトリブチル錫化合物の脳内脱アルキル化の可能性について報告したが、今回は更に脳内代謝及びその機能への影響を代謝産物を含めて検討した。

〔方法〕 家兔にゴマ油に溶解した塩化トリブチル錫を経口投与し(40 mg/kg), 脳各部位, 白質, 灰白質を肉眼的に切り出し, トリブチル錫及びその代謝産物濃度を経日的に, ガスクロマトグラフィー, フレームレス原子吸光法により測定した。脳機能への影響はヘンクス法に没した, ラット脳スライスの酸素消費量を酸素電極法により測定し観察した。

〔結果及び考察〕 脳内のトリブチル錫とその代謝産物は異なる挙動を示した。トリブチル錫は前, 側頭葉, 小脳に多く検出されたが, 各部位共6日目にはその量が減少した。代謝産物のモノブチル錫は6日目でも減少傾向はみられず, 小, 中脳では逆に増加し, 貯留傾向がみられた。又白質, 灰白質のモノブチル錫量は各部位共灰白質>白質であり, 主に灰白質部位で脱アルキルされている可能性が考えられる。酸素消費量への影響は, 塩化トリブチル錫 15mg/kg 経口投与ラットでは見られなかったが, *in vitro* ではモノブチル錫添加の場合にやや阻害傾向がみられた。

有機錫化合物の免疫機能に及ぼす影響
—ジブチル錫化合物による胸腺の萎縮

○ 荒川泰昭、山崎信行、余 泰宏、長橋 捷

東京大学医学部衛生学教室

プラスチック安定化剤として頻用されているジブチル錫化合物の中毒症状としては、従来、胆管の炎症性傷害、 α -ケト酸酸化酵素の阻害などが特徴とされていた。今回、幼若ラットを用い、 LD_{50} の $1/10$ 程度のジブチル錫ジクロリド (DBTC) の経口摂取による毒性検討を70日間にわたって行ない、胸腺および胸腺依存性部位における著しい萎縮を観察した。さらに、従来より微量測定が困難であったジアルキル錫化合物についてガスクロマトグラフィ—(GLC)によるpgオーダーの微量定量法を開発し、このGLCを用いて胸腺萎縮とその臓器中有機錫濃度との関係を検討した。

〔方法〕10匹を1群とするWistar系雄性幼若ラット(3週令:40—45g)を用い、100ppm濃度のDBTCを含むNMF固形飼料を実験開始より4週目まで与え、以後10週目まで無添加飼料を与えた。1、2、4、5、6、8週の各週毎に体重および飼料消費量を記録し、解剖後、各臓器中DBTC濃度を測定した。

〔結果〕DBTCによる食欲低下や、成長阻害は投与期間中ほとんどみられず、肝の肥大、胸腺および脾の萎縮が観察された。特に胸腺の萎縮は著しく、対照群の40%にまで低下した。しかし正常食に戻すとその萎縮は速やかに回復した。また、この現象は胸腺細胞の総数ならびにviability testにおいても全く同様の現象を示した。しかし、骨髓細胞では対照群と差がなかった。さらに、この胸腺の萎縮は胸腺中にDBTCが高濃度に貯留しているときにのみ生じており、DBTC濃度の低下と共にその萎縮も回復した。

赤血球膜に対する各種金属の影響

福本 紘一, 唐井 一郎, 堀口 俊一

大阪市立大学医学部 衛生学公衆衛生学教室

前回の本研究会において、赤血球浸透圧抵抗（以下ORと略す）に対する各種金属の影響についてコイルアラネット型遠心器を用いて検討したところ、HgではORの著明な減少、Pbでは増加、Zn、Mn、そしてCdでは減少傾向を示すことを明らかにした。

今回、私たちはこれらの金属による赤血球膜に対する影響について検討を加えた。

〔方法〕 *in vitro* で赤血球に Pb^{2+} , Hg^{2+} , Cd^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} を作用させて、赤血球内 Na^+ , K^+ の濃度を、同時に赤血球容積を測定した。次に赤血球膜をとり、これに各種金属を添加し、 Na^+/K^+ -ATPase を測定した。

〔結果〕 1) 赤血球内 Na^+ , K^+ の変化はPbでは $0.01 \mu mol/ml$ で K^+ の転出が認められ、 Na^+ には殆んど変化がなかった。Hgでは $0.1 \mu mol/ml$ で Na^+ の転入、 K^+ の転出が認められた。他の金属では $1 \mu mol/ml$ まで変化はなかった。2) Na^+/K^+ -ATPase の阻害度は活性値の50%までが阻害された点でみると、 $Hg > Cu > Cd = Zn > Pb > Mn$ の順になった。3) 赤血球容積は、Pbでは $0.01 \mu mol/ml$ ですでに容積の減少が認められ、 $0.1 \mu mol/ml$ のところで元の容積の約13%まで減少した。その他の金属については $0.1 \mu mol/ml$ まで変化は認められなかった。

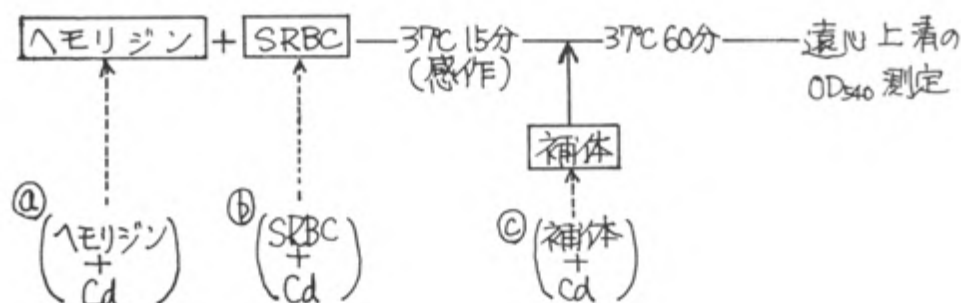
抗体分泌細胞を含む免疫溶血系に対する in vitroでのCdの影響

小山徹, 瀬子義幸, 市来敦幸, 三浦悌二

帝京大・医・衛生

〔目的〕 羊赤血球(SRBC)で免疫されたマウスの脾細胞と、SRBC・補体(C')を混合した免疫溶血系に CdCl₂ を添加すると、溶血量の増加が認められたことを報告する。また、Cdの作用点についても検討した。〔結果〕 (1)免疫脾細胞・SRBC・C'の混合系では、約17 μ Mの CdCl₂ 添加で溶血反応量(OD₅₄₀値)が対照(Cd無添加)の12~40%増加した。(2)上記の系からC'を除くと、Cd無添加の対照と同様に溶血は認められなかったため、添加したCdによるSRBCの溶血はないと考えられる。(3)ヘモリジン・SRBC・C'を混合した通常の免疫溶血系でも、Cd添加によって溶血増加が認められたことから、Cdは免疫脾細胞のヘモリジン分泌を増加させているのではないと考えられる。(4)Cdをヘモリジン・SRBC・C'のいずれに添加しても(図中の①, ②, ③), それらを用いた免疫溶血系で溶血増加が認められた。(5)ヘモリジンにCdを添加しても、感作後にSRBCを洗浄すると、溶血増加は認められなかった。〔考察〕以上の結果から、Cdは、補体結合反応時に働いて免疫溶血量を増加させていると考えられる。

図：通常の免疫溶血系へのCdの添加法



Cd 投与ラットの肝，腎ミトコンドリアの酸化
的リン酸化反応及びCa, Mg の影響

緒方正名，長谷川 亨，野上 祐作

岡山大 医学部 公衆衛生学教室

目的 Cd は以前から生体内及び試験管内実験に於いて，ミトコンドリアを脱共役させる作用を有している事が認められている。我々は，試験管内実験によって，このCd の脱共役作用に対するCa 結合部位やMg の影響を検討してきた。その結果，Cd の脱共役作用部位は，Ca やMg の結合部位を含む事が示唆された。そこで今回は，実際の生体内系に於いても，試験管系と同じ結果が得られるかどうかを検討してみた。

方法 ドンリウ系ラット雄（体重150～200g前後）に生理食塩水に溶かしたCa（2mg/ml）を腹腔内投与によって2.5，5.0，10.0mg/kgの量を投与し，2時間後に於ける肝，腎ミトコンドリアの酸化的リン酸化反応を測定した。またMg（250mg/kg）やCa（50mg/kg）を前投与しCd の作用に対する影響をも合わせて検討した。

結果 Cd の腹投与量に応じてラットの腎，肝の順にミトコンドリアが脱共役した。Cd の毒性に対し，腎の方が肝よりも感受性が高い傾向を認めた。Mg の前投与により，Cd の脱共役作用を肝では抑制したが，腎ではその効果は認められなかった。Ca の前投与によって肝，腎いずれの脱共役作用も抑制された。

考察 Cd の脱共役作用に対しCa, Mg が生体内系でも抑制する事は，Cd の作用部位は生体内系でもCa, Mg の結合部位を含む事が強く示唆される。この事はミトコンドリア内Cd 量をCa や Mg が抑制する事からも示唆される。

肝低分子クロム結合物について

○山本昭子・鈴木平光・松井寿夫・小野哲・和田攻

群馬大・医学部・衛生

六価クロムの投与(マウス, ip)により, 代謝の最も活発であると考えられる肝可溶性画分に極めて早い時期に多量に現われ, 間もなく消失する低分子クロム結合物は, クロム投与後まもなく尿と糞に見出されるクロム結合物と類似のものであり, また少量はがら血漿にも認められ, その量がクロム投与後15分より2時間により多いことから, 肝において毒性の強いクロムをトラップし, 解毒排泄に極めて有用な役割を果している物質であると考えられたが, その結果は才と岡本会において報告した。今回はクロムに対する生体防御機構解明の第一歩として, 家兎肝を用いこの低分子クロム結合物の分離精製を試み, その化学的性質について若干の知見を得たので報告する。

方法と結果 家兎(♂)に $200 \mu\text{mol/kg}$ の重クロム酸カリを静注後屠殺し, 肝のホモジネートより, エタノール抽出, 熱処理ののちイオン交換クロマトグラフィー, ゲル濾過, 薄層クロマトグラフィーおよび電気泳動法を用いて低分子クロム結合物を抽出, 部分精製した。この物質は負に荷電し, セルデックスゲルクロマトグラフィーにより分子量約 2000-4000 の複数物質で, 無イオン水中で重合して分子量数万となるが, 少量の塩添加により容易に解離すること。アミノ酸分析によりクロムとほぼ同モルのアミノ酸(グルタミン酸とグリシニンが主)と主成分とすることなどが判明した。**結論** 重クロム酸カリの投与により生体にとり込まれた過剰のクロムは, 生体の防御機構としてアミノ酸を主成分とする特殊な低分子物質により極めて効率的にトラップされ, 毒性のより低い個々のクロムの排泄に適した特殊結合物として尿, 糞を通じてすみやかに排泄されるものと考えられる。

A-15 クロム鉍さい粉じんのラットによる吸入実験. 特に1か月間吸入後の回復について

○坂本義光 神谷信行 平賀興吾

東京都立衛生研究所・毒性部

クロム鉍さい粉じん(Cr含量28%)をラットに吸入曝露すると、同濃度の関東ローム粉体と比べ鉍さいの可溶性成分の直接的作用によって肺の組織変化が強くなることを既に当研究会で報告した。今回は1か月間曝露したラットの曝露後の鉍さいの影響の有無及び経過について肺の組織変化を中心とした観察を行なった。

実験はSlc-Wistar系雄ラット5週令を用い、1群24匹として、鉍さい粉じん(Cr群)及び比較対照としての関東ローム粉体(JIS群)の各20mg/m³曝露群と実験室内空気のみでの対照群の3群を設定し粉じん吸入実験装置を用い30日間昼夜連続で行なった。曝露後動物はバリアー動物室内で飼育し、曝露終了時及び終了後1, 3, 6か月目に各6例別に同条件で曝露したラットを12か月目に各3例検査に用いた。

体重は曝露終了時より飼育期間を通して、対照、JIS群と比べ小さかった。肺重量はCr, JIS群とも終了時より3か月目まで対照と比べ大きく、その後差はなかった。組織学的には曝露終了時、JIS群と比べ大食細胞の腫大、崩壊が多く、肺胞壁ではJIS群と共通した肺胞上皮の軽度の腫大がみられた他、上皮の剝離により菲薄になった肺胞壁も散見され、肺胞内には大食細胞や壁成分の崩壊残渣の存在が多かった。以上の変化は曝露を中止することにより軽減した。飼育期間の経過に伴い、肺内に残存する大食細胞はJIS群と同様、肺胞内に集簇する傾向を示し、肺内リンパ組織及び縦隔部リンパ節への粉じんの蓄積も同様に増加した。その他Cr群では、気管粘膜上皮の肥厚が終了時より飼育期間を通して認められたが、肺内各気管支及び他の諸臓器には、特に変化は認められなかった。

A-16 マンガンの生体内代謝における
ライソゾームの役割

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〕: Mnの生体内での代謝様式と毒性発現との関係を調べるため、Mn投与後のMnの血中からの消失と肝から胆汁への排泄について検討した。その結果、肝でのMnの代謝にライソゾームが重要な役割を持っていると考えられる知見を得た。〔方法〕: dd系雄マウスに $Mn(OAc)_2$ (200 μ mol/kg)を腹腔内投与し、経時的に血液、肝、胆汁を得た。肝はホモジナイズ後、遠心分離により粗ミトコンドリア画分を得、この画分をショ糖密度勾配遠心法(8.5~40% γ ショ糖, 1050 \times g, 3hrs)にて分離した。それぞれの遠心画分についてMn量およびライソゾーム(Ly), ミトコンドリア(Mt), ペルオキシゾームの各種酵素活性を測定し、Mnの所在を明らかにした。また、Ly活性に影響を与えるとするトリパンプル(25mg/kg), トライトンWR 1339(85mg/kg), 酢酸コルチゾン(50mg/kg)をそれぞれMn投与時の1日4日、30分前に投与し、臓器中のMn量を測定した。〔結果〕: 血中から肝に入ったMnは、主に、LyおよびMtに取り込まれる。Ly中のMnはMt中のMnに比べ経時的な変化が大きく、Mnの取り込み時に高値を示した。また、トリパンプルおよびトライトンWR-1339の投与はMnの血中から肝への取り込みを抑制した。〔考察〕: 肝に入った過剰量のMnは無機Mnと似た低分子のMn(前回発表)としてLyに取り込まれ、Lyを介し胆汁中へ移行するものと思われる。したがって、肝Lyの機能がMnの血中および臓器中からの消失を左右する重要な因子と考えられ、Mnの毒性発現に関係すると思われる。

A-17 NO₂ 急性暴露ラット血清における遊離アミノ酸量
の変化(Ⅱ)

小林 隆 弘

国立公害研

我々はNO₂を動物に暴露すると血清中の遊離アミノ酸組成が大きく変動することを報告してきた。そこで今回ラットをNO₂短期暴露後、肺に入る血液と出てきた血液の血清遊離アミノ酸量の差を肺での遊離アミノ酸の取り込みまたは放出量として、NO₂暴露の影響を検討した。

〈方法〉8～9週令Wistar雌ラット(1群24匹)を以下の2群に分け検討した。1.対照群(ケージ内3時間), 2.3時間20ppm N₂暴露群。暴露後人工呼吸器により呼吸させつつ(4cc, 130回/分)開胸し、右心房より静脈血を左心室より動脈血を0.5ccずつ採取した。4匹分を一試料とし、血清0.5ccを3%スルホサリチル酸0.5ccにて除蛋白後、50μlを日立高速アミノ酸分析計835にて分析した。

〈結果〉対照群では肺でAsp, Ser, Glu, Gly, Ala, Val, Ile, Leu, Lys, His, Arg, Proが取り込まれ、Thr, Met, Tyr, Pheが放出されていたが、3時間NO₂暴露群では、取り込まれていたAsp, Ser, Ala, Val, Ile, Leu, Arg, Proが放出され、放出されていたThr, Met, Tyr, Pheの放出量が増加した。一方取り込まれていたLysは取り込まれ方が減少し、Glu, Gly, Hisは取り込まれ方が増加した。以上の結果は、NO₂急性暴露(20ppm, 3時間)後の血清中の遊離アミノ酸量においてGlu, Gly, Hisが減少、他のアミノ酸が増加する変化と関連しているものと考えられる。

A-18 NO₂暴露によるアミノピリン投与ラットのジメチルニトロソアミン生成

○木村孝江*楠本繁子*中島泰知*中村彰夫**

*大阪府立公衆衛生研究所、公衆衛生室、**同、食品化学課

吸入された大気中の二酸化窒素(NO₂)が生体内アミンと反応してニトロソアミンを生成するか否かについて、Kaut(1970)、Chaudhariら(1979)は否定的な結果を報告している。我々はこの問題を次の方法で検討した。すなわち、アミン供与体としてアミノピリン(AP)を予め投与したラットをNO₂に暴露し、血液、肺、肝中のジメチルニトロソアミン(DMN)の検出、同定ならびに測定を行った。

(方法) JCL:SDラット(♀:100~120g)を用い、被験群はAP投与+NO₂群、対照群は無処置、AP投与、NO₂暴露の3群、各群3匹、AP投与量は、17.5mg/1匹、経口、NO₂暴露は200ppm、2時間。暴露後、直ちにエーテル麻酔、開胸、心臓採血後、肺、肝を摘出、DMNを抽出した。DMNの測定と同定はGC(キヤピラリー)法、GC-MF法、TEA-GC法を併用した。

(結果) AP+NO₂群では、血液中DMNは3つの方法により全例ともほぼ同量が、また、肺、肝からもTEA-GC法によりDMNが検出され、対照群では検出されないかまたは極めて微量であった(表I、表II)。以上の結果から、予めAPを投与したラットの体内において、200ppmNO₂の2時間の吸入によって、DMNが生成されることを認めた。

表I 血液中のDMN量 ppb

ラットNo.	DMN量 ppb		
	GC	GC-MF	TEA-GC
対無処置	1 2 3	N.D.	N.D. } trace
照AP	1 2 3	N.D.	N.D. —
群NO ₂	1 2 3	N.D.~ trace	N.D.~ trace } trace
AP+NO ₂	1	57	65
	2	26	15
	3	35	20
			}41

表II DMN量(TEA-GC)ppb

ラットNo.	DMN量(TEA-GC)ppb		
	血液	肺	肝
対無処置	trace	—	trace
照AP	—	0.7	2.0
群NO ₂	trace	trace	0.5
AP+NO ₂	52	25	14
			(平均値)

B-1

Benzbromarone の催奇形作用

感受期の確定および分割投与の検討

島村和位、長谷川徳雄、寺林幹夫、青山卓夫

鳥居薬品(株)研究所

Benzbromarone を妊娠ラットに器官形成期連続投与を行うと、骨格系を主とした奇形が胚致死を伴って発現することはすでに報告した。今回は胚致死作用と催奇形作用の分離および催奇形性感受期の確定を目的として単回投与実験を実施した。さらに、この実験の結果に基づき、催奇形効果の特異性ならびに感受性を高めるために分割投与実験を行った。

Benzbromarone 単回最大耐量である180mg/kgをWistar-Imamichi ラットの妊娠9日から14日の間のある1日に1回経口投与を行ったところ、死・吸収胚率は76~136%とほぼ一定で、いずれも対照群との差は有意ではなかったが、外表奇形は妊娠11日目投与で136% ($P<0.001$ で有意)と最高に達し、妊娠12日以降の投与では発現は認められなくなった。

次いで、1日量を4回に分割して妊娠11日目に投与する実験を行った。この実験では多段階の用量を設定し、最高は単回投与の180mg/kgより大量の50mg/kg × 4(200mg/kg)/dayとしたが、結果を総合的に評価すると、単回投与法に比し分割投与法のほうが母獣での偏りが小さくかつ死・吸収胚数に比し特異性が高く外形異常が誘発されるという所見が得られた。

島村和位，岩城正広，青山卓夫

鳥居薬品㈱研究所

Aspirin (Asp) のラットにおける催奇形性において、外表、骨格および内臓奇形についての観察は数多く報告されているが、指奇形の詳細な観察についてはほとんどなされていないところから、今回は Asp をラットに適用し、指奇形の成立状況を観察した。

Wistar-Imamichi ラットを用い、Asp は 1 日 1 回経口投与した。投与量は妊娠 11 日においては、375、500 および 750 mg/kg の 4 段階とし、妊娠 12 日については 500、650 および 750 mg/kg の 3 段階とした。20 日令胎仔について metylen-blue 軟骨染色透明標本を作製して観察した。

指奇形の種類を前、後肢別にみると、欠指症は胎生 11 日処理群の後肢に多発し、投与量の増加により前肢にも発現した。胎生 12 日処理群では前、後肢ともに欠指症はみられず、ほとんどが多指症であったが、投与量の増加にともない指奇形の発現が減少するという胎生 11 日処理群の場合と逆の結果が得られた。なお、胎生 11 日高用量群の前、後肢および 12 日処理群の前肢末端部に血腫の合併がみられた。

欠指症の指列別の成立傾向をしてみると、第 1 指列が最も多く、次いで第 2 指列と軸前性であり、欠損の型は中手、中足骨型の完全欠指症が大半を占めた。多指症についてみると、第 2 指列が最も多く、次いで第 1 および第 3 指列で欠指症と同様、軸前性であった。過剰指の型は基節骨重複型および基節骨分岐型が多かった。さらに後肢では、第 1 指の 3 指節症の単独もしくは合併が多くみられた。

三沢淳二⁽¹⁾, 小久江栄一, 吐山豊秋⁽¹⁾, 金田博⁽²⁾, 寺本昭二⁽²⁾農工大・農⁽¹⁾ 残留農薬研⁽²⁾

抗原虫薬であるピリメタミン(Py)は豚胎子への催奇形性が疑われているが、その確証は未だない。そこで我われはミニブタを使ってPyの催奇形性試験を行なった。

材料と方法： 使用動物は当大学で飼育しているゲッチングンミニブタ(Gミニ)の雌7頭(のべ/2回使用)でI群2頭、II群4頭、III群4頭、IV群2頭に群別した。交配日を妊娠0日とし、妊娠//日から35日まで(豚器官形成期)Pyを飼料添加投与した。Pyは飼料中に30 ppm (I群)、60 ppm (II群)、120 ppm (III群)、240 ppm (IV群)の濃度で添加しPy添加飼料として豚の体重の約3%量投与した。母豚は自然分べんさせ妊娠期間を記録した。出産子については外表、骨格、内臓奇形を検査した。またGミニ生産農場の出産子505頭のうち生後/ヶ月までの死亡子130頭の外表、内臓奇形を検査して催奇形性試験の基礎資料とした。

結果と考察： 出産した母豚はI群2頭、II群3頭、III群3頭であり、得られた出産子はそれぞれ/2頭、/3頭、/6頭であった。I・II群の出産子には外表、内臓奇形は認められなかった。III群の出産子/6頭のうち//頭に口ガイ裂、湾曲肢、欠指、多指などの奇形が認められた。またIV群の母豚2頭はPy投与により重度な貧血を呈し、出産には致らなかつた。Gミニ生産農場の死亡子/30頭のうち8頭に口ガイ裂などの奇形が認められた。以上より、Pyは豚に対して催奇形性を示し、催奇形量の域値は18 mg~36 mg/kg・BWの範囲にあると考えられる。また72 mg/kg・BWでは妊娠は継続されないとと思われる。

B-4 薬物の胎仔毒性と母体機能との関係について(Ⅳ)
アスピリンの胎仔毒性と組織濃度

○伊丹孝文、江馬真、加納晴三郎

国立衛生試験所 (大阪)

先に報告したのはアスピリン(ASA)の吸収・代謝に対して、細菌性発熱物質(LPS)が著しい影響を与えることを明らかにした。今回は妊娠動物におけるASAの吸収・代謝および胎仔毒性に対するLPSの影響について検討した。(方法)妊娠ラット(妊娠15日)にLPSあるいは生理食塩水を静注し、2時間後にASAを経口投与した。一定時間後に母体各臓器および胎仔内のサリチル酸(SA)濃度およびATP濃度を、それぞれ蛍光法およびルシフェラーゼ法で測定した。また同様の処置を行なった後、妊娠20日目を開腹し、胎仔への影響を観察した。

(結果)①妊娠ラットにASAを投与すると、大量投与群(100mg/kg)で母体体重の抑制が認められたが、LPS負荷(20μg/kg)した群では中量(250mg/kg)投与群でも強い抑制が認められた。②妊娠20日を開腹し、胎仔を観察したところ、ASAの大量投与群でも認むべき胎仔毒性は観察されなかったが、LPS負荷群では吸収胚、低体重仔および骨格の異常が、ASAの投与量に対応して認められた。③ASAを投与した後の血中のSA濃度はLPSを負荷した群では、高くかつ消失速度も緩やかであった。④ASAを投与した後の母体臓器および胎仔への分布も、同様にLPSの負荷により増加したが、特に胎盤および胎仔での増加が顕著であった。⑤母体肝、胎盤および胎仔肝のATPレベルを測定したところ、LPSを負荷した後ASAを投与した群では母体肝、および胎仔肝のATPレベルが対照に比べて著明に減少していた。

以上より、LPSによるASAの胎仔毒性の増強は、LPSのATP産生の阻害および透過性昂進因子の遊離による組織内SA濃度の上昇と深い関わりがあるものと考えられる。

B-5 MAM小頭症及び無処置ラットの新生仔期における6-ヒドロキシドーパミン投与の成長並びに脳内物質に及ぼす影響

田丸政男・永吉道子・中原 務・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

6-ヒドロキシドーパミン(6-OHDA)はカテコールアミンニューロンの終末に取り込まれ、その神経終末を長期的に傷害する神経毒であることが知られている。これを新生仔ラットに投与すると成長を抑制することが見いだされ、最近脳内カテコールアミンと成長との関係が示唆されて来ている。私共はMAMラット(胎生15日Methylazoxymethanol(MAM)投与による実験的小頭症ラット)の脳半球でモノアミン量が著明に増加することを既に報告してきた。そこで今回は、このMAMラットを用いて、新生仔期に6-OHDA(100mg/kg/dayを生後1日から連続5日間皮下注射)を投与して成長と脳内モノアミン量との関係を検索した。もともとMAMラット(M群)の体重は無処置ラット(C群:胎生期生食水投与)に対してやや低いが、M群に6-OHDAを投与したM6群はM群との間に体重の差は見られなかった。しかしC群に6-OHDAを投与したC6群の生後50日における体重はC群の約70%を示した。又C6群の生後21日における下垂体重量はC群の約50%でそれを体重比に直してもなお減少を示したが、M6群の下垂体重量はM群との間に差を認めなかった。6-OHDAの脳内モノアミン量に及ぼす影響は特にノルエピネフリン(NE)量に著明にみられ、M6、C6群の脳半球のNE量は生後50日でそれぞれの対照であるM群、C群の約1/4に減少した。しかし残存NE量はM6群においてC6群の約2倍を保っていた。6-OHDA投与の体重増加及び下垂体重量に対する影響が無処置群に見られ、MAM群にみられなかったことは、成長と脳内NE量との間になんらかの関係を示すことを示唆するもので今後更に検討したい。

B-6 Diphenylhydantoin (DPH) と Triethylenemelamine (TEM)
の マウス 後世代 に 及ぼす 影響

古賀照二^{*} 谷村 孝^{**}

^{*} 興和・東京研究所 ^{**} 近畿大学医学部解剖学教室

抗痙攣作用を有し、実験奇形学的に口蓋裂の形成が知られている diphenylhydantoin (phenytoin, DPH) の 50、100、150 mg/kg および強い催奇形作用と変異原性を有するアルキル化薬である triethylenemelamine (TEM) の 0.05、0.1 mg/kg を JCL-ICR 系マウスの雄には交配前 60 日から交配終了まで、雌には交配 14 日前より妊娠末期まで (A 群)、妊娠 0 日より妊娠末期まで (B 群)、および交配 14 日前より離乳まで (C 群) 経口投与し、A、B 群では妊娠 18 日に胎仔を検索し、C 群では自然分娩せしめ、さらに後世代の生殖能を検索した。対照群には 0.5% CMC を投与し同様に検索した。

DPH 投与の A、B 群では軽微な催奇形作用が認められ、C 群で 150 mg/kg 投与群で体重の減少、雄側によると思われる交尾率の低下が示されたが、3 群とも胎仔死亡率の増加などは認められなかつた。一方、TEM 投与群の A、B 群に遺残胎盤が増加し、優性致死作用が示唆された。C 群では妊娠期間の延長、生産仔数の減少がみられ、F₂ においても同様生仔数の減少がみられた。異常がみられた F₂ 同志の交配により F₃ にもその遺残胎盤の増加、生仔数の減少が認められた。TEM を処理した雄に見られた変化は休薬により回復することが確認された。TEM の催奇形作用はこの実験条件下では認められなかつた。経胎盤優性致死については Röhrborn (1973) が報告しているが、本実験においては雌雄両方に処置したため、どの生殖細胞に作用したかは不明であるが、妊娠中の処置が F₀ - F₃ 代に関与しうることは考慮すべき重要な問題である。

高フェニールアラニン血症環境下における胎児の 脳遊離アミノ酸と生後の脳発達について

○高木 芳夫・平野 修助

東邦大・医学部・第2生理学教室

我々は、実験動物を用い胎生期の高フェニールアラニン(Phe)血症環境の生後における脳組織発達への影響について研究を進め、高Phe血症環境は生後の脳発達時にシナプス及びミエリン形成に影響を残し、学習行動にも悪影響を与えることを報告した。今回は、胎生期高フェニールアラニン血症の実験動物を用い、高Phe血症環境下における胎児の脳遊離アミノ酸と生後の脳発達について追究を行った。

実験動物の作成はWistar系確定妊娠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、1日平均600mg/100g体重のL-Pheを5日間負荷した。

この飼育方法を続けた場合、母ラットの肝臓Phe水酸化酵素は低値を示すようになるとともに血中のPhe濃度も日を迫うにつれ高値を示すようになった。

胎生期15日より19日に至る期間高Phe血症にした胎児の脳遊離アミノ酸濃度は、Control群に比し、チロシンは2倍に増加するが、Pheは20倍にも増加し、その他の2, 3のアミノ酸についても変化が認められた。

一方、学習行動への影響を生後2ヶ月目に迷路学習を用い、より多面的に調べたところ、胎生期高Phe血症の場合では学習能力や情緒反応の面でも異常が認められ、胎生期高Phe血症と脳の機能発達障害とが密接に関連していることがより明らかとなった。

チラムの ビーグル犬における 24ヶ月慢性毒性試験

齋藤 徹・高橋 和明*・津田 修治・三森 国敏
真板 敬三・白須 泰彦

(残留農薬研) * 現所属：日獣大

チラムの慢性毒性試験をビーグル犬を用いて行った。薬物投与量は0, 0.4, 4および40mg/kg/日であり、必要量をゼラチンカプセルに封入し、24ヶ月間毎日経口投与した。動物は試験開始時に雌雄とも各群4頭ずつを用いた。血液、生化学、尿および眼検査を、0, 4, 13, 26, 39, 52, 78, 104週時に全例行い、104週時に生存動物全例を殺処分し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例は発見後速かに検査した。

40mg/kg投与群において、平均体重の減少ないし増加抑制、飼料摂取量の軽度の低下、薬物嘔吐、流涎、間代性痙攣発作が見られ、眼底出血、赤血球関連検査値の顕著な減少、GOT、GPT、コレステロール、アルカリフォスファターゼ各値の上昇、血糖値の減少、肝細胞の壊死ならびに実質の出血を主体とする肝障害像等が認められ、同群は投与開始後6~29週の間全例死亡した。

4mg/kg投与群において、1部の個体に薬物嘔吐、流涎、間代性痙攣発作が見られた。赤血球関連値の軽度ないし中等度の減少が投与初期に認められたが13週以降は回復傾向が見られた。そのほか、軽度な、コレステロール、アルカリフォスファターゼ値の上昇や血糖値の低下が見られ、多数例に肝細胞萎縮、褐色色素沈着を伴う肉芽腫形成が認められた。

0.4mg/kg投与群では、薬物投与に関連づけられる変化は認められなかった。

以上の結果からチラムのビーグル犬に対する24ヶ月慢性毒性試験の最大無作用量は雌雄とも0.4mg/kg/日と判定した。

なお、サル、ネコにおいても本薬物の投与により眼障害の発現が認められた。

トリブチルフォスフェイトの毒性に関する研究

(1) 急性・亜急性毒性

三友敏江¹⁾、伊藤照夫、上野芳夫、寺尾清²⁾¹⁾ 綜理科大学薬学部毒性微生物化学教室 ²⁾ 千葉大学生物活性研究所

Tributylphosphate (TBP) の急性・亜急性毒性試験を行つたのでここに報告する。〔方法〕 急性毒性試験では、雌雄の ddY 系マウスおよび Wistar 系ラットを用い、TBP のオリブ油溶液を p.o., s.c., i.p. で投与した。亜急性毒性試験では、Wistar 系ラットの雄に 0.13 g/kg、0.46 g/kg (LD₅₀ 値の約 1/10、1/3 量) を 1 ヶ月間連日経口投与した。また、3 ヶ月の亜急性毒性試験は、雌雄の ddY 系マウス、Sprague-Dawley 系ラットを各群 20 匹用いて行つた。TBP を 0.05%、0.2%、1.0% の割合で固型飼料 CE-2 (日本クレア) に混合し、実験群 3 群と対照群の 4 群を給餌した。3 ヶ月後に屠殺剖検し、臓器重量測定、血液学的・血液生化学的検査および病理学的検査を行つた。〔結果〕 LD₅₀ 値は、p.o. でマウス雄: 1.27 g/kg、ラット雄: 1.38 g/kg、ラット雌: 1.53 g/kg とマウス・ラット両種間の差、性差、投与方法による差は大きく認められなかった。病理学的には、高濃度群にネフローゼが認められた。1 ヶ月間の連日経口投与実験の場合には、総量で LD₅₀ 値の約 3 倍、10 倍量を投与したにもかかわらず死亡例は低濃度群で 2 例、高濃度群で 4 例のみであった。剖検の際に数例、肝の肥大が目立った。3 ヶ月間の場合にはマウス・ラット共に 1.0% 群で著しい体重増加抑制、ラットの 0.2% 群でわずかの抑制がみられた。肝実重量は増加傾向にあり、すべての 1.0% 群とマウス雌 0.2% 群に有意差が認められた。腎実重量は減少傾向にあり、ラット雌 1.0%、マウス雌 0.05% (左腎)、0.2%、1.0% 群に有意差が認められた。したがって、本化合物は、腎臓に拮抗的に作用すると推察される。

B-11 サツカリンによるラット膀胱上皮の過形成の病理学的 検討

萩原昭裕・小木曾正[※]・柴田道子・福島昭治[※]

大雄会医科学研究所、名市大・医・第一病理[※]

サツカリンはラット膀胱に弱い発癌性および promotion 作用を有するとされているが疑点も多い。今回、我々はサツカリン投与ラットの膀胱上皮を詳細に検討したので報告する。

サツカリンを粉末飼料に5%の割に混じ、F344系雄ラットに投与し、1・3・5・7・9・12・15・18週に3匹ずつ屠殺し膀胱を、光顕、走査電顕により検索した。更に1・5・9・18週では屠殺1時間前に³H-thymidine(1 μ Ci/g b. w.) を腹腔内投与し、膀胱の光顕オートラジオグラフィーを実施した。

組織学的には3週で膀胱上皮の空胞変性を認め、5週で4～5細胞層、9週以後は5～7層の単純性過形成を観察した。乳頭状又は結節性過形成は全く認めなかつた。走査電顕では、3週で表層細胞の剝離過程を、5週では表層細胞の剝離による中間層細胞の小露出層を認めた。その表面はローブ状の microridges と短かい均一な microvilli で被われていた。9週では、cobblestone 様の外観を呈し軽度に盛り上つた不定形の小病巣を認めた。細胞表面は、上記と同様であったが、更に多形性の microvilli を有する表層細胞を散見した。膀胱上皮の過形成は、9～18週に屠殺したラットすべてに観察したが、この間に数的又は程度の増加は見られなかつた。光顕オートラジオグラフィーでは、サツカリン投与群の膀胱上皮の標識率は各時期とも対照群と比較し有意な高値を示した。標識細胞核の大半は基底細胞に観察された。

以上の結果は、サツカリンの膀胱粘膜に対する promoter としての作用の解析に示唆に富む所見を与えたものと考えられる。

B-12 BBNによるラット膀胱粘膜に及ぼす急性変化に関する
超微形態学的研究

日比野勤、荒井昌之

名古屋保健衛生大学・衛生学部・病理

N-butyl-N-4-(hydroxybutyl)nitrosamine (BBN) をラットに大量投与し、膀胱粘膜に及ぼす急性変化を超微形態学的に検索した。

動物は8週令のFischer系雄ラット30匹を用い、BBNはLD₅₀の $\frac{1}{2}$ 量である900mg/kgの割合に少量のTween 80とともに蒸留水に溶解し、1日1回、計3日間(計2700mg/kg)連続強制投与し、対照群は溶媒のみを投与した。動物は投与終了後1、2、3、4及び6週後に屠殺し、膀胱を中心に光顕的並びに電顕的に検索した。

光顕的には、BBN投与後1週間では、膀胱粘膜に著変をみなかったが、2週後には、膀胱粘膜移行上皮細胞は6~8層へと多層化し、6週後においても、5層前後の単純性過形成がみられた。

電顕的には、BBN投与後1週間では、移行上皮最表層或は中間層細胞の核に核小体のsegregation及びfibrillary nuclear bodyがみられ、基底膜側の毛細血管内皮細胞にfenestrationが観察された。2週後においては、核小体の圧縮状変化とfibrillary nuclear bodyがより多数みられ、毛細血管内皮細胞のfenestrationも観察された。6週後においても、核小体は部分的なsegregationを示し、種々のtypeのnuclear bodyが観察されたが、対照群の移行上皮細胞には、segregationやnuclear bodyなどの出現は認められなかった。

BBN強制投与により比較的短期間に、電顕的に乳頭状或は結節状過形成の部で見られる核小体の変化やnuclear body及び毛細血管内皮細胞のfenestrationなどと同様の所見が得られたことは、今後、各種化学物質の促進或は抑制作用に関する検索の一助となることと思考する。

B-13 アンギオテンシン I 変換酵素阻害剤投与によるラットおよび
イヌの血漿ならびに腎組織中のレニン活性の変動について

安倍福雄, ○本多浩子, 今井 清, 林 裕造, 橋本虎六

(財) 食品薬品安全センター秦野研究所

前報において, Angiotensin 変換酵素阻害剤 Captopril を大量長期投与すると, ラット (SD) およびイヌ (ビーグル) に腎傍糸球体細胞の腫大と増生がおこる事実を述べたが, 引き続き, 腎の形態変化と関連して, 血漿中 (ラット, イヌ) および腎組織中 (ラットのみ) のレニン活性について検討した。レニン活性の測定にはレニンリアキット (ダイナボット社製) を用いた。

イヌの実験 (10 mg/kg, 30 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg の13週間投与) では, 血漿中レニン活性が薬物投与量に比例して上昇した。4週めの測定値は, 対照群: 雌雄とも0.6 Angiotensin I 生成量 ng/ml/hr (以下単位略), 30 mg/kg 群: 雄3.4, 雌3.9, 100 mg/kg 群: 雄2.1, 雌6.3, 200 mg/kg 群: 雄4.1, 雌8.0 で, 雌は雄に比して高値を示したが, 13週めの測定では雌雄間に差がみられなかつた。投与中止後1か月めには雄200mg/kg 群を除き, 全例が対照群の値にまで回復した。

ラットの実験 (1%, 2% 薬物混合飼料の14日間自由摂取) では, 血漿中レニン活性が薬物投与後, 対照群に比して有意な減少を示した。(7日めの測定値: 対照群28.6, 1%群: 12.4, 2%群 11.8)。一方, 腎組織中のレニン活性をみると, 薬物投与群は対照群に比し, 有意な増加を示した。(7日めの測定値: 対照群46.7 Angiotensin I 生成量 $\mu\text{g}/\text{タンパク量 mg/hr}$ (以下単位略), 1%群: 72.6, 2%群 78.2)。

B-14 化学物質による腎障害ラットの尿中および腎組織内 酵素変動

渡辺満利、野村岳之、平田真理子、今井敬子、小泉治子

実験動物中央研究所・附属前臨床医学研究所

目的：尿検査、尿蛋白分析、血清生化学的検査など通常用いられている腎機能検査に異常がない場合でも腎に組織学的傷害がみられることがしばしばあり、これらの検査では軽度な腎障害を診断するのは困難なようである。近年、腎障害診断における尿中酵素定量の意義が注目されてきている。そこで腎障害早期診断の指標としての尿中酵素定量の有用性を、化学物質によりラットに惹起した腎障害について調べた。方法：9週齢のオスWistarラットに kanamycin(KM) 500あるいは1000mg/kg(i. m.)および aminonucleoside(AN)30mg/kg(S. C)を7日間投与し、投与前および投与期間中経時的に尿検査、血清中の尿素窒素とクレアチニンの定量ならびに尿中のLDH、GOT、Ac-P、Al-P、LAP、r-GTの定量を行い、投与期間終了時に腎内のこれら酵素の分布を組織化学的に調べ、LDHおよびGOTを化学的に定量した。腎の組織学的検査も併せ行つた。結果：KM投与による尿細管障害ラットでは、尿中のLDHおよびGOTが、他のいずれの検査における変化よりも早期に著しく上昇した。他の酵素の変動は比較的軽度であつた。尿中酵素の上昇に伴つて尿細管上皮の酵素の減少が組織化学的に観察され、腎組織内の定量によつてもLDHとGOTの減少が認められた。

ANによる糸球体障害ラットではBUNの上昇が尿中酵素の変動に先行していた。腎障害の進んだ時点では尿中のGOT、LDHが上昇した。これらの結果は尿細管障害の診断には尿中酵素、特にLDHおよびGOTの定量が他の腎機能検査よりも有用であること、およびこれら尿中に上昇した酵素は腎の傷害部位尿細管由来であることを示すものであつた。

ラットにおける実験的ネフローゼ症候群 -生化学的・光顕的・電顕的考察-

○白岩和己 三浦昌己 松本一彦 早野和夫

東洋醸造株式会社 研究所

ラットにおける実験的ネフローゼ症候群は、抗腎血清ネフローゼと、Puromycin aminonucleoside (AN) ネフローゼが、代表的モデルとして利用されている。また、近年、Daunomycin (DM) が AN と同様ラットにヒトのリポイドネフローゼ類似の腎障害を起こすことが報告された (医学のあゆみ, 110, 161, 1979)。今回著者らは、核酸合成阻害剤である Daunomycin を、頸静脈より 1 回投与し、作製した DM ネフローゼラットにおいて、その病態と腎組織所見について観察を行なったので報告する。また同時に、昇汞、Amphotericine B による腎障害との比較検討を行なったので、併せて報告する。

DM ネフローゼラットにおける腎の光顕所見としては、糸球体は細胞増殖を示さず、毛細血管の拡張や上皮細胞内に PAS 陽性滴がみられ、尿細管においては、管腔の拡張、管腔内 PAS 陽性物質、上皮細胞の硝子滴および脂肪滴の沈着等が認められた。電顕的には、糸球体基底膜の肥厚はなく、上皮細胞には、dense body がみられ、また、足突起の膨化、融合が広範囲にわたり著明に認められ、slit membrane は消失していた。昇汞を投与したラットにおいては、近位直尿細管上皮細胞の剝離・壊死、尿細管内 PAS 陽性物質等の変化が認められた。生化学的には、DM ネフローゼラットは、高度の蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症を示し、尿中 Ch-E の増加がみられたが、尿中 γ -GTP, LDH, AIK-P, LAP には、変化は認められなかった。一方、昇汞および AMPH-B を投与したラットにおいては、反対に、尿中蛋白、Ch-E の増加はみられず、 γ -GTP, LDH, AIK-P, LAP の有意な増加が認められた。なお、免疫抑制剤の効果についても併せて報告する。

B-16 テトラサイクリンと亜硝酸の協同作用による
変異源性の発現機作について

笠巻明子・浦沢正三

札幌医科大学、衛生学教室

我々は先にテトラサイクリン(TC)と亜硝酸の協同作用により、**bacterial mutation** および染色体異常が誘発されることを報告した。TC-NO₂の協同作用発現機作については、生体内で可能な2つの過程として、(1)、**intragastric condition** でのニトロソアミンの生成、(2)、TCの**4-N-demethylation product**とNaNO₂の反応によるニトロソアミンの生成による過程が考えられる。我々の実験条件下では(2)の過程による可能性が高いことから、TCの**demethylation**により産生されるH·CHOを測定することにより、TC-NO₂の協同作用による変異性発現機作について検討した。

TC(2μmoles)をラット肝**microsome** 酵素系の存在下に37°C、30分反応後、Nash法によりH·CHOの定量を行った結果、微量ながらH·CHOの産生が確認された。また**chinese hamster B131**細胞で観察されたTC-NO₂による染色体異常の発現に**microsome** 酵素系の存在を必要としなかったことから、この細胞中には**mixed function oxidase**系が存在する可能性を考へ検討を行った。B131細胞の**microsome** 分画をとり、これを用いてTCの**demethylation**をみた結果、弱ながらH·CHOの産生を認めた。またこの分画の存在下でTA98の**benz(α)pyrene**による変異発現を観察した結果、陽性結果を得たことから、この細胞には**mixed function oxidase**系が存在すると思われる。以上の結果、我々の観察したTC-NO₂の協同作用による変異性の発現には、(2)の過程が関与することが示唆された。尚(1)の過程についても、**simulated gastric juice**の存在下における反応物について、TA98の**mutation**によって確認した。

ベンゼン中毒とベンゼンの臓器分布について

原田 寛子・神原 敬三・岡田 文・前岩 道彦

徳島大学医学部 法医学

(緒言及び目的) 最近タンカー乗組員がベンゼンタンク清掃中に中毒死する事例に遭遇した。有機溶媒の毒性が大きな社会問題となっている現在、ベンゼン中毒死の判定基準となる新しい指標の探索を試みる。(実験方法) 今回は法医学的見地から、人体に対するベンゼンの安全限界をはるかに越えた濃度での被曝実験を行う。ベンゼン濃度 500 ppm 以上, 室温 20°C, O₂ 120 ml/min. 導通の曝露槽内に, ウィスター系のラット及びマウスを(1群10匹)投入し, ベンゼン被曝により, 痙攣, 麻痺させる。致死例について, 死直後の諸臓器のベンゼン濃度をガスクロマトグラフィー(GC), 気化平衡法で分析する。同時に, 血清 γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP) 活性値を, γ -L-glutamyl p-nitroanilide を基質に, glycylglycine を受容体にしてジアゾ化法(O.D. 560)で測定する。(結果及び考察) マウス(5週令, 雌)の急性中毒死では, ベンゼンの臓器分布濃度(n moles / g wet wt.)は, 皮下脂肪織に最も多く(2264 ± 1830)次に肝臓(238.8 ± 197.2), 脳(170.7 ± 93.7), 以下腎臓, 脾臓の順である。ラットについても, 吸入・経皮・腹腔投与など吸収経路に依りなく, 脳は高濃度を示し, 今回の人屍例(42才, 男, 63 kg)でも, 脳(白質)から高濃度ベンゼンを検出した(但し, 健常はいずれも陰性)。死後の体内侵入は, 皮下脂肪織に多い。急性中毒死ラット(500g, 雌)の血清 γ -GTP 活性値は, 死直後で高値を示した。これは, ベンゼンの急性毒性により γ -GTP が血中に遊出したものと考えられ, ベンゼン中毒の指標として検討中である。

毒性領域における小動物の眼検査法

○宮森 朋世, 中川 信一, 宇高 奎二

日本ロシニ研究所 毒性学病理学部

近年, 薬物の長期連用に起因する視覚異常が大きな問題となっており, 動物実験の段階で薬物の視覚器に及ぼす影響を調べることの必要性が高まっている。我々は毒性試験の一環として実験動物の眼検査を行っているが, これらの中でも特に小動物の網膜機能検査法について述べる。

1. 眼底検査……ラットの両眼を散瞳後, 小動物用眼底カメラを用いて, 網膜面の色調変化, 出血の有無, 網膜内血管の走行状態(蛇行, 交叉, 分枝, 腫脹, 狭窄等の有無), および視神経乳頭の色調変化, 膨隆または陥凹の有無を観察する。併せて写真撮影を行い検索に供する。

2. ERGによる電気生理学的検査……1時間の暗順応後, 電氣的に遮蔽された暗室でラット散瞳眼に電極をあて, 0.3 Jouleの光刺激を与える。このとき網膜に生ずる電位変動の時間的推移を増幅, ポラロイド写真により記録し, 網膜活動電位図 (Electroretinogram; ERG) を得る。得られた波形から, 各構成波の頂点潜時, b波振幅, 律動様小波振幅和 (wavelet index) を計測する。検索結果は, 薬物投与前ならびに投与終了時, 対照群, 各投与群について比較検討し, 網膜機能障害の有無を判定する。ERG解析にあたり, ラットの週齢による波形の変化を考慮しなければならない。これは, 加齢に伴う潜時の延長および振幅の減少が無視できないからである。また, ERGの波形異常と眼底カメラを介して得られた網膜の変化または網膜の組織学的変化との相関については, 網膜病変を起こした動物病態モデルを用いて検討を進めている。

吉澤浩子¹⁾ 内丸玲子¹⁾ 上野芳夫¹⁾ 鎌滝哲也²⁾ 加藤隆一²⁾¹⁾ 東京理科大学薬学部毒性・微生物化学教室 ²⁾ 慶応大学医学部薬理学教室

Aflatoxin B₁ (AFB₁) はラット肝ミクロソームおよび核膜に存在する薬物代謝酵素により、代謝と活性化が行なわれることを明らかにしてきた。今回は、AFB₁ の代謝と活性化に關与する cytochrome P-450 の分子種を明らかにするために、ラット肝から精製した cyt. P-450 を用いて monoxygenase 系を再構成し、AFB₁ の chloroform 可溶性代謝産物の分析および DNA への結合性を検討した。

Chloroform 可溶性代謝産物を TLC 螢光デンストメトリーにて測定したところ、cyt. P-448 系において主代謝産物 aflatoxin M₁ (AFM₁) と微量の aflatoxin Q₁ (AFQ₁) の生成を認めた。両者の生成反応は共に至適 pH 8.0 を示し、K_m 値と V_{max} 値は、それぞれ前者では $1.75 \times 10^5 M$, $1.13 \text{ nmol/nmol P-448/min}$, 後者では $1.22 \times 10^4 M$, $0.386 \text{ nmol/nmol P-448/min}$ であった。Cyt. P-450 系においてはこれらの生成は認められなかった。代謝活性化反応を ³H-AFB₁ の DNA への結合量で調べたところ、cyt. P-450, P-448 の両系において結合反応を認めた。これらの結合反応は共に至適 pH 8.0 を有し、結合量は添加 DNA 量や cyt. P-450, P-448 量に比例した。AFB₁ の結合反応における cyt. P-450 と cyt. P-448 の比活性は前者の方が後者より約 1.5 倍高い値を示した。

以上のことから AFB₁ の AFM₁, AFQ₁ への代謝反応は、cyt. P-448 に依存し、AFB₁ の DNA への結合反応、即ち、代謝活性化は、cyt. P-450, P-448 両者に依存し、その活性比は前者の方が後者より高いことが認められた。

○野村岳之、平田真理子、服部康弘、谷本義文

実中研・血液化学

薬物肝障害による血清酵素の変動は、障害の形式、障害度および測定時期などによつて種々の様相を呈する。我々はこれら動態を検索するため、血清および肝内酵素変動の面から検討した。

S D系ラットに肝炎型障害としてD-ガラクトサミンおよび胆管系障害としてANITをそれぞれ150、450mg/kgおよび60、180mg/kgを単回投与し、経時的に1~72時間まで一般毒性試験に用いる数種の酵素と総蛋白に限定し、その変化を観察した。

D-ガラクトサミン投与群では、7~24時間でGOT、LDH、LAP、OCTおよび γ -GTPが血清で上昇、肝で低下、ChEおよび総蛋白が両者で低下、GPTが血清で上昇、肝で初期上昇後低下を示し、ALPは血清で上昇したが肝での変動は不明瞭であつた。これらの変化は、48時間でほぼ回復傾向を示した。一方ANIT投与群では、前群と異なり肝GPTに低下がみられず、肝ALPの顕著な上昇と肝 γ -GPTおよびOCTの上昇が認められた。72時間で回復する項目が多いなかでALPは血清および肝とも回復傾向がみられなかつた。

投与用量による差では、D-ガラクトサミン群でほぼ用量反応性に変化が強まつたが、ANIT群では付加的に測定した各脂質成分および総ビリルビンに用量反応性変化を認めたものの酵素変動には差がなかつた。両群とも投与用量による変動形式には差はみられなかつた。

本報告では、肝実質障害としての四塩化炭素投与群を含め考察したい。

C-3 パルピタールのラット肝に及ぼす作用

I. 短期投与による影響

○吉村慎介、亀地礼子、今井清、林 裕造

(財)食品薬品安全センター秦野研究所

Phenobarbitalをマウスあるいはラットに長期投与すると、肝腫瘍の発生が促進されるという報告がある。今回我々はPhenobarbitalの類縁化合物であるBarbitalについて、ラットの肝におよぼす影響を短期投与実験(第1報)および長期投与実験(第2報)の両面から検討した。

Barbitalを0.25%、0.5%および1.0%の割合で粉末飼料に混じ、5週齢のSD系雌ラットに8日間自由摂食させた。投与開始後ラットは歩行困難に陥り、嗜眠を呈する例が多数みられ、高濃度群では昏睡状態を示す例もあった。8日後の体重は、0.25%群では対照群と大差なかったが、0.5%以上の群では減少がみられた。解剖時の肝重量をみると、対照群に比し0.25%および0.5%群は絶対重量、相対重量共に増加を示したが、1.0%群では相対重量の増加がみられたのみであった。肝の組織学的所見として、0.25%および0.5%群において小葉中心部の肝細胞に腫大が認められたが、1.0%群では小葉各部の肝細胞が萎縮していた。電顕的には低濃度の群において滑面小胞体の増生が小葉中心部の肝細胞にみられたが、小葉周辺部では対照群と大差なく、その他の肝細胞小器官に著変はなかった。滑面小胞体の増加と平行して、低濃度群では生化学的に肝のチトクロームP-450含量の有意な増加がみられたが、チトクロームb5含量には変化がみられなかった。一方、1.0%群では滑面小胞体の増生はあったが肝のチトクロームP-450含量は対照群のレベルにとどまった。

C-4 バルビタールのラット肝に及ぼす作用Ⅱ，長期投与による影響

○今井 清，畔上二郎，加藤 博，米屋浩子，林 裕造

食品薬品安全センター 秦野研究所

Barbital の大量連続投与による影響，特に肝に対する作用を形態学的な立場から検討した。

生後8週令の Sprague-Dawley 系雌雄ラット各々150匹を1群50匹からなる3群に分けた。雌雄ともに1群には0.5%の割合で，他の1群には0.25%の割合で Barbital を混入した飼料を自由に摂取させ，残りの1群は対照群として基礎飼料CE-2を自由に与えた。Barbital の投与期間は104週とし，105週目に飼料を基礎飼料CE-2に切り換えて，生存例については全例を105～106週目に屠殺，剖検した。生存例，死亡例ともに主要臓器の病理組織学的な検索を実施したが，特に肝の結節性病変については1974年に出されたNCIのラット肝病変の分類基準に従って1) Foci of cellular alteration, 2) Neoplastic nodules, 3) Hepatocellular carcinomas, 4) Cholangiofibrosisに分類した。

その結果，1) Foci of cellular alterationが雄の0.5%群で45例中11例(24%)，0.25%群で50例中5例(10%)，対照群で42例中4例(10%)，雌0.5%群で48例中10例(21%)，0.25%群で50例中14例(28%)，対照群で15例中14例(28%)に，2) Neoplastic nodules が雄0.5%群に50例中1例(2%)，雌0.25%群に50例中4例(8%)，対照群に50例中2例(4%)に，3) Hepatocellular carcinomasが雄の0.25%群に50例中1例(2%)，対照群に42例中3例(7%)，雌0.25%群に50例中1例(2%)に認められた。

更に，雌雄いずれにも Barbital 投与群の約半数の例に小葉中心性の肝細胞の腫大と肝細胞の細胞質の好塩基性顆粒の減少，均質化があり，細胞質内に黄褐色の微細顆粒が出現する例も認められた。

C-5 2FAAによる肝前癌病変発生に対する肝部分切除と四塩化炭素の促進効果

小木曾正・萩原昭裕[※]・柴田道子[※]・伊東信行

名古屋市大・医・第一病理・大雄会医科学研究所[※]

我々は、ラット肝の前癌病変であるHyperplastic Nodule (HN)の形成に対する種々の化学物質や肝部分切除の影響を検討してきた。今回はさらに化学的肝部分切除と考えられている四塩化炭素の投与による効果を追求するため次の実験を行なった。

動物は、8週令のFischer系雄ラットを用い、200ppmN-2-Fluorenyl-acetamide(2FAA)を飼料に混じ2週間投与し、その投与開始24時間後に肝部分切除または、1mlあるいは2ml/kg b. w.の四塩化炭素を経口投与し、実験開始後8週にて屠殺剖検し、肝を組織学的に検索した。

その結果、HNの数および面積も、肝部分切除を施した群が最も多く、次いで、四塩化炭素の高濃度投与群、低濃度群の順であり、2FAAの対照群にはHNの発生は認められず、肝部分切除と四塩化炭素の投与による明らかな促進効果が認められた。

さらに、四塩化炭素と肝部分切除の併用効果をみるために、実験開始後2週間2FAAを投与し、3週目に肝部分切除を行う実験で、2FAA投与開始後24時間後に四塩化炭素を1ml/kg b.w.投与する群と、投与しない群を作り、実験開始後8週で屠殺剖検し、肝を組織学的に検索した。

その結果、四塩化炭素を投与した群が、投与しなかつた群に比して、HNの数および面積が30倍以上と著しい高値を示した。

以上より、四塩化炭素と肝部分切除の併用処置は、HNの発生を著しく高めることが明らかとなり、今後各方面からその本態について検討を加える予定である。

○鈴木修三、谷本義文

実中研・血液化学

へバプラスチンテスト (HPT) は、肝で合成される凝固第Ⅱ、第Ⅶおよび第Ⅹ因子の合成能を反映するため、肝障害時の有用な評価法として注目されている。動物における実験的肝障害時のHPTの変動が、血清酵素の変化などどのような関連をもつかについて検討を試みた。(動物および方法)SD系メスラットを用いた。

a) Galactosamine 腹腔内単回投与 (150および450mg/kg)

b) *p*-Naphthyl Isothiocyanate (ANIT) を経口単回投与 (60および180 mg/kg) などのラットを経時的に48もしくは72時間まで採血し、得られた血漿および血清についてHPT、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間、GOT、GPT、LDH、Al-PおよびLAPを測定した。

(結果および考察) Galactosamine 450 mg/kg 投与ではHPTおよびPTは3時間目から、150 mg/kg 投与では7時間目から延長傾向が認められた。この傾向は投与後24時間目に最も強くみられた。これらの変化は血清酵素の多くと様態を一にするものであるが、肝障害時の初期の指標としてHPTは有用な手段になると考えられた。一方、ANIT投与ラットでは投与後24時間目からHPTはむしろ亢進する傾向がみられた。その機序は不明であるが、ヒトにおける胆道閉塞時のhypercoagulabilityの状態との対比において興味ある現象といえよう。これらの肝障害の相違にみられるHPTの変動についてその他の知見も合わせて報告する。

高橋千太郎 松岡 理

放射線医学総合研究所

目的：粒子状の有害物質の毒性を評価するために、粒子状物質の生体内挙動に関する知見が必要である。第6回本研究会において、静注したコロイドカーボンのラット末梢血中からの消失速度と関連諸要因について報告したが、*in vivo* の実験では、個々の臓器が異物処理にはたす役割を明確にしたい。今回、コロイドカーボンを含む灌流液でラット肝の灌流を行ない、灌流液の流量、カーボン濃度、血清の存在の有無が、肝の貪食に及ぼす影響について検討した。方法：Wistar系成熟雌ラットの肝臓を、Mortimore方式で灌流した。灌流液は、同系雄ラットより採取した血液を、ヘパリン、BSAを含む Krebs-Ringer重炭酸塩液 (KRB) で希釈した血清を含む灌流液と、洗浄血球を上記のKRBに懸濁した血清を含まない灌流液の二種類を用い使用直前に一定量のカーボンを加えた。灌流液は循環させず、門脈より注入し、大静脈より経時的に採取した。貪食率 (P) は次式より求めた。但し、 C_v は注入した、 C_p は大静脈より採取した灌流液中のカーボン濃度である。
$$P = (C_v - C_p) / C_v$$
結果：灌流開始後数分間は、肝内に残存する血液によって希釈され、実際の貪食率より大きな貪食率を示し、その後、ほぼ一定の貪食率を示した。また、灌流液の流量の増加に伴って、貪食率は低下する傾向を示し、灌流液中のカーボン濃度が低下するにしたがって、貪食率は大きくなった。このことは、カーボンの負荷量の減少に伴って末梢血中からの消失速度が大きくなるという *in vivo* の知見と一致する。血清を含まない灌流液を使用した場合においても、血清を含む灌流液を使用した場合と貪食率に有意な差はみとめられなかった。

村松 信, 栗山欣弥

京都府立医科大学 薬理学教室

アルコール (EtOH) の連続投与はしばしばアルコール脂肪肝を招来するが, その発症の背景については不明の点が多い. 従つて EtOH を吸入法, 液体飼料法および EtOH 水溶液経口投与法を用いて, マウスにアルコール脂肪肝を発生させ, その成因について生化学的検討を行った.

- 1) 吸入法 (Goldstein 法) では 3 日間, 液体飼料法 (EtOH : 278 - 633mg / 日) および EtOH 水溶液法 (EtOH : 690 - 750mg / 日) では 1 - 2 週間で脂肪肝の発生をみたが, これは主として中性脂肪 (TG) の増加によるものであつた. 従つて短期間の EtOH 投与による脂肪肝のモデルとしては吸入法を用いたマウスを, 一方, 長期間連続投与による脂肪肝のモデルには, EtOH 水溶液の 2 週間投与を行つたマウスをそれぞれ選び, 以下の生化学的解析に供した.
- 2) ^{14}C -acetate の肝 TG への移行は, 長期間連続投与動物においてのみ増加を示した.
- 3) 肝の脂肪酸合成酵素活性および脂肪酸合成酵素の補酵素供給系として重要なリンゴ酸酵素活性は, いずれも長期間連続投与動物においてのみ活性上昇を示した.
- 4) 末梢脂肪組織における lipase 活性および epinephrine などによる脂肪酸遊離促進作用はいずれも EtOH 投与の影響を受けなかつたが, lipoprotein lipase 活性は短期および長期のいずれの EtOH 投与動物でも活性上昇を示した.
- 5) EtOH 短期投与時には末梢組織の脂肪動員, また長期間投与にはこれに肝での脂肪酸合成の促進が加わり 脂肪肝を形成するものと考えられる.

初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 毒性評価系について

○中筋 公吉, 荒内 龍夫, 森田 逸, 秋元 健

第一製薬・研究所

成熟ラット肝より, M.N. Berry and D.S. Friend に準拠したコラゲナーゼを用いた *in situ* 灌流法により肝細胞浮遊液を作成し, 低速遠心操作で洗浄後, 生存率80%以上のものを培養に供した. 培養は, 10%牛胎仔血清を含む Eagle's MEM 培地を用い, 直径10 cm のプラスチック・ティッシュに 5×10^6 cells/10 ml 濃度に細胞を播種し, 37℃, 5%CO₂-95%空気中で行った. この培養肝細胞は, ほとんど肝实质細胞集団と考えられ, 培養5日目まで維持が可能であった. そこで培養1日目に肝毒性薬物(四塩化炭素, クロロホルム, ブロムベンゼンなど)を, ヅメチルスルホキッドに溶解後, 培地へ添加することにより作用させ, 培養5日目までの間の細胞内・培地中酵素活性(GOT, G-6-Pase, 5'-Nucleotidase)ならびに生体成分含量(コレステロールなど)を測定した.

四塩化炭素, クロロホルム, ブロムベンゼンでは, いずれも $5 \mu\text{l/ml}$ 濃度において, 作用後1日目に細胞内コレステロール含量の増加が, また作用時すべてにわたり細胞内GOT活性の著しい減少が見られた. 細胞内G-6-Pase 活性は, 四塩化炭素作用時のみ特異的に減少した. とくに四塩化炭素作用時に認められたこれらの変化は, *in vivo* 作用時に一般的に知られている変化傾向とよく一致していた. その他の薬物についても, 各測定項目ごとに *in vivo* 作用時との比較を行っている.

米沢 猛^{*}，向仲輝雄^{**}京都府立医科大学 病理学教室^{*}，中央研究室^{**}

テルル化合物は工業的に広く使用され，時に神経中毒症状を来すことがある。我々はテルルの作用について，培養神経組織を用いてその病変の種類や作用部位の検索を行った。

マウス後根神経節及び小脳を型の如く培養し，培養後2日目より 10^{-3} ~ 10^{-8} M濃度のテルル酸カリウム($K_2TeO_4 \cdot 3H_2O$)（以下テルルと略す）を培養液に加えて投与し，髄鞘形成への影響につき検索し，更に，髄鞘形成の完了した3・5・7・9週目の培養にテルルを投与し顕微鏡及び電顕にて検索した。

上述の髄鞘形成に関しては，後根神経節及び小脳培養共に， 10^{-4} ・ 10^{-5} Mで形成抑制が観察された。髄鞘形成後テルルを作用させると， 10^{-4} Mでは24時間以内にシュワン細胞の核濃縮・細胞質の水腫性腫脹が見られた。それに伴い髄鞘の凹凸不整を来し次第に節性の脱髄が生じた。またその程度は，培養の古いものほど顕著になる傾向を示した。しかし髄鞘破壊に比し，神経細胞・軸索の変化は顕微鏡・電顕による観察でも比較的軽度であった。また更に，X線分析装置によって神経細胞・シュワン細胞質内にテルルの沈着を認めた。これらのことから，テルルによる髄鞘形成の抑制及び節性の脱髄は，シュワン細胞・オリゴデンドログリアに対する侵襲であろう。しかし神経細胞・軸索への侵襲は軽度であることから髄鞘関連細胞が残存し得た場合には髄鞘再形成の可能性を示唆するものである。

血糖測定値と試料採取方法

○ 森岡 浩, 宮本政樹, 坂口 孝

メキストシヤパン(株) 総合開発研究所, 生物研究部

長期毒性試験において、機能的、生理学的異常を知るためのパラメーターとして血液生化学的試験が行なわれている。しかし、これらの血液生化学的試験の多くは、臨床検査から直接的に導入、応用されたものが少なくない。従って、実験動物を用いての長期毒性試験の過程で、その機能的異常を知るため、最つとも適当な測定条件、測定方法の選択、応用のための検討は必ずしも充分とは考え難い。その上、このような血液生化学的試験に用いられる採血方法、測定方法やその測定条件などは、各研究者により区々で統一されておらず、類似物質の安全性検討に際して異なった研究機関での成績を比較するのに困難を感じる場合が少なくない。

そこで、我々は血液生化学的試験の重要な測定項目の一つであり、また、ほとんどすべての毒性試験で一般的に行われている測定項目として血糖を取りあげ、系統、性、週齢、採血時の動物の状態(飼食または絶食、麻酔の有無)、採血部位、測定試料(血液、血漿、血清)が、変動要因として、どのようにその測定値に影響を与えるか否かの検討を試みた。そのために先ず、過去10年間に我が国で発表された長期毒性試験に関する論文中に記載されている正常対照群のラット血糖測定値の集計、解析を行い、同時に我々が行った種々の試料採取条件による実験成績を合わせ比較検討した。

以上の結果を総合し、ラット長期毒性試験における血糖測定にあつたこの現状とその測定実施上留意すべき点について考察する。さらに、本を用いた長期毒性試験における血糖測定に際しての試料採取、測定条件などについても比較考察したい。

S-2 ラットに対する腎機能検査の実際とその問題点
—PSP排泄試験, クレアチニンクリアランス試験—

○堀井郁夫, 高橋実, 本間雅裕, 宇高奎二

日本ロシユ研究所, 毒性学病理学部

近年, 毒性試験における腎機能検査は薬物の安全性評価の面で有用な検査項目の一つと考えられている。しかし、ラットのような小動物におけるクリアランス試験, PSP排泄試験は、大動物のような簡単な手技で試験を実施するのが困難とされてきた。今回、我々はSD系ラットに対する Kanamycin (KM) および Puromycin-aminonucleoside (PA) 投与による実験的腎障害モデルを用いて Creatinine clearance 試験および PSP 排泄試験の一般毒性試験での腎機能検査適応性について検索した。

[実験方法]. 尿管障害モデルとして KM 200mg/kg 2週間投与群と 500, 1000mg/kg 1週間投与群と、糸球体障害モデルとして PA 15mg/kg の1週間と2週間投与群を設けた。PSP試験; 予め腹部圧迫により排尿させた後、2ml/100g B.W.の水を夏荷、15分後に 1ml PSP (0.024mg/ml)/rat を尾静脈より静注する。15, 30, 60, 120分目の尿を採取し 5ml に mess-up した後、10% NaOH でアルカリ染色させ pH 濃度を光電比色法にて測定し、Sample O.D. $\times 100 / \text{std. O.D.} \times 2$ の計算式で PSP 回収率 (%) を求めた。Creatinine clearance 試験; 腹部圧迫による強制排尿後、代謝ケージを用い 16時間尿を採取するとともに採血し、尿および血清の Creatinine を測定。Creatinine clearance を 16時間尿量 \times 尿クレアチニン / 血清クレアチニンの計算式で求めた。

[結果]. PSP 排泄試験では無処置群の 60~95% に対し、KM 1000mg/kg 群で 25% と減少した。PA 群では 54% 前後であった。一方、Creatinine clearance で比較すると無処置群の 14~16 に対し、PA 群では 5~7、KM 群では 8~9 であった。これらの成績は、KA および PA の主作用が各々の尿管、糸球体にある事を示唆している。組織学的変化との相関について更に検索を進めている。

S-3 ラット心電図の毒性試験への応用と解析
第1報 誘導法と年令差の検討

○野村 護, 小野寺 威, 秋元 健

第一製薬 研究所

心電図は心機能を反映する検査法として広く臨床領域で用いられている。ラットの心電図については、これまで多くの研究がなされ、その特徴として心拍が早くQRS群を構成する周波数成分が高いため、直記式では波形に歪みが多い。正確な記録にはオシロスコープが用いられている。今回我々は毒性試験への応用を目的としたラットの無麻酔無拘束下での心電図の誘導法について検討するとともに加令による心電図の変化を調べた。実験にはSLC-SD系ラットを用い左右前腕肘側部および大腿後縁部にクリップ電極をペースト塗布し装着し簡易シールドボックス内で手で軽く保定して心電図を記録した。誘導法は標準6誘導(I, II, III, aVR, aVL, aVF)とした。心電図は生体電気増幅器(AB-620G)で増幅した波形をモニターテレビ(VC-21A)で監視し良好な波形をトランジェントメモリー(ZC-601J)に記憶させ、レクチコーダー(WI-640G)で記録した。心電図波形から心拍数, P, R, S, T, 振幅(mV) P, PQ, QRS, ST, QT間隔(msec)を求めた。方法的には第II誘導波形はラットのわずかな動きで影響を受けノイズが混入しやすく、むしろ第I誘導の方が良好波形を得やすいことがわかった。また分娩直後の新生仔では尖鋭P波と長いQT間隔および明らかなST分節を特徴とし心拍数は300/min以下であったが加令に伴ないQT間隔の短縮と心拍数の増加がみられる。3週令以降では成熟ラットと同型の波形を示した。R波は生後1~2週で最大の起電力を示し約2mVを記録しその後徐々に減衰し成熟ラットでは約1mVであった。ST分節は第I誘導では生後3週まで明らかに存在しその後もJunctionとして認められた。

食飼による化学物質の代謝と反応性の差異

加 藤 隆 一

慶應義塾大学・医学部・薬理学教室

1) 絶食の影響

絶食により薬物代謝酵素活性は雌ラットでは軽度の上昇する。一方、雄では性差の著明なヘキソバルビタール水酸化活性などは減少し、反対に性差の少ないアニリン水酸化活性などは軽度の上昇し、雌と同じ変化を示す。その結果、雄ラットではペントバルビタールの麻酔時間、カリソプロドールの麻痺時間は延長し、ストリキニーネの毒性は増強する。一方、マウスでは雌雄とも薬物代謝酵素活性は軽度に増加する。

2) 飼料成分の影響

a) 蛋白含量 - 低蛋白食により薬物代謝酵素活性は雌雄ラットで減少し、ペントバルビタールによる麻酔時間は雌雄とも延長し、ストリキニーネの毒性も増強する。一方、高蛋白食により薬物代謝酵素活性は雌雄ラットにおいて軽度に増加する。

b) ビタミンC欠乏 - ビタミンC欠乏飼料によりモルモットの薬物代謝活性は減少し、ペントバルビタールの睡眠時間は延長し、ストリキニーネの毒性は増強される。

c) 高砂糖食 - 絶食中の雌ラットに砂糖を与えると薬物代謝酵素活性は減少し、雄ラットではさらに一段と活性が減少する。

3) 床敷としておが屑の影響

マウスを絶食する場合、床敷としておが屑を与えると、その摂取により薬物代謝酵素活性は増加する。その程度はおが屑の種類により異なり、一般に杉や松由来の方が増加作用が著しい。

毒性評価における薬物混入飼料(DAF)法の役割

○田頭栄治郎, 浦野知子, 柳浦 戈三

星薬科大学 薬理学教室

鎮静・催眠薬を連続適用すると耐性を獲得することがよく知られている。しかし、注射法(DI法)によりこれらCNS抑制薬の大量用量を初期に1~2回適用すると慢性毒性よりもむしろ急性毒性により死亡する場合があります、中毒用量設定も比較的低くなる傾向がある。薬物依存の立場からも間欠的なCNS抑制では臨床にみられる自発的けいれんをはじめとした重症の退薬症候の有無を観察することは難しい。本報告は鎮静・催眠薬をDAF法およびDI法で連続適用したときの特徴を述べ、依存性評価のみならず一般毒性試験への応用について考察した。

(方法) 実験には全てS.D.系雄ラットを用いた。薬物はphenobarbital(p hB)を主に用いた。薬物適用方法は1) DI法により一定用量(80mg/kg)あるいは少量から漸増適用(5~160mg/kg)、2) DAF法により1 and 2mg/g foodの一定用量、あるいは1/2 and 1mg/foodから4mg/g foodまで漸増適用。薬物適用期間中、症状観察、回転棒試験からCNS抑制の程度及び耐性獲得の時期を、また退薬症候から依存性の程度を評価した。(結果・考察) 1. DI法では強い作用が一過性にみられ、DAF法に比べ安全域が狭く、作用持続も短い。2. DAF法ではCNS抑制が昼夜持続するにもかかわらず耐性の獲得は遅く、体重増加の抑制等の毒性は弱かった。退薬症候も重症だった。3. 依存獲得時、血中からの半減期は6hrと短い、脳内p hBは昼夜ほぼ一定に分布し、CNS抑制の持続・依存の維持と相関した。結論的に、DAF法による漸増適用スケジュールは安全性評価、特に鎮静催眠薬毒性試験に役立つ。

家兎保定法の差による Pyrogen 反応性の変化について

○川崎浩之進^{*}, 加納晴三郎^{*}, 西尾晃^{**}

^{*} 国立征試大阪, ^{**} 鹿児島大. 農. 家畜薬理.

細菌性発熱物質(Pyrogen)による家兎の発熱反応は, さまざまな神経支配を含む複雑な全身反応であるために, 保定法の差異によりその反応性は大きな影響を受けるものと考えられるが, この点については充分明らかではな^らず。今回我々は, 背位, 腹位および首枷保定の3種保定法による Pyrogen の反応性の変化を, 家兎直腸温および耳翼皮小温について検討し, 現在までに以下の成績を得た。

- 1). 無処置の場合, 背位保定の家兎直腸温および耳翼皮小温は約15分間に下降のピークを有する変化を示し, 腹位保定においても程度はやや弱いが同様の傾向を示した。しかし首枷保定では直腸温および耳翼皮小温は大きな変化を示さず比較的安定であった。
- 2). Pyrogen (10, 1 および 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) をそれぞれ静注すると, 背位保定の直腸温は 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で上昇するが, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ では下降の傾向を示した。耳翼皮小温はいずれも持続的な低下を示した。腹位保定の直腸温はいずれの dose においても上昇するが, dose response は明らかでなく, 耳翼皮小温は背位の場合と同様持続的な低下を示した。首枷保定では直腸温は約15と3分間に上昇のピークのある二峰性の発熱曲線を示すが, 耳翼皮小温はこれに対応した下降のピークを有する変化を示した。
- 3). いずれの保定法においても, Pyrogen 静注後2分間に採血した血清を 1ml/kg づつ他の家兎に静注すると, 直腸温は投与1時間前後に約1°C 上昇し, endogenous pyrogen (EP) の存在を示した。
- 4). 採血後, 保定法を背位 \leftrightarrow 腹位と相互に変換すると, 2) に記したそれぞれの反応性も相互に変換した。

高張液の腹腔内投与による脳障害について

竹内雅也、森規子、高橋雅代、常見邦順¹⁾、奥岡ゆか子、田辺恒義²⁾

化合物安全性研究所¹⁾ 東日本学園大学 薬学部²⁾

低毒性物質の急性毒性試験における動物の死因には、化学構造に非特異的な被験物質の物性によるものか、含まれる可能性があり、これを識別する必要がある。今回、我々は、高張液の腹腔内投与によるラットの死因、および体液の変動を検討した。

材料、方法：被験物質の浸透圧が概ね2.8osmolとなるように、50%グルコース、8.12% NaCl および13.16% Na₂SO₄の各水溶液を調製して使用した。

結果：(1) 8週令の雄性SDラットを用いて腹腔内投与による急性毒性試験を実施した結果、グルコースでは3.5ml / 100gにより全例死亡し、そのLD₅₀は、2.24 ml / 100g (11.2 g / kg) となった。Na₂SO₄の3.5ml / 100g投与の場合にも全例が死亡したが、NaClでは3.5ml / 100gによっても半数しか死亡せず、4.2ml / 100gによっても全例が死亡した。これらの各被験液投与により、ラットは烈しい痙攣の故に死亡した。剖検所見では、多量の腹水の貯留と、脳室内又は、髄膜の出血が特徴的であった。

(2) 雌雄SDラットに対し各被験液を3.5ml / 100gずつ腹腔内投与し、20分後および死亡直前の血清および腹水の電解質、蛋白、グルコースの測定および血液学的検査を実施した。グルコース投与ラットは腹水の貯留、血液の濃縮、血清グルコースの著増、血清Naの減少を示した。NaCl投与ラットでは、腹水量の増加は軽度であり、腹水中のNaおよびClは体液の濃度以下に減少し、血清Na、Clの著増を示した。Na₂SO₄投与ラットでは腹水の増加、軽度の血液濃縮、血清Naの著増を示し、死亡直前には血清Kの著増が認められた。

(8) 投与方法による生体への影響について

○中嶋敏勝、仲西安正、中山均

奈良県立医科大学 薬理学教室

我々はたばこ煙または薬物の代謝酵素誘導と内的素因の関係を明らかにするため、種々の観点より追求中である。その際各種動物にニコチンを連続投与した時の肝の薬物代謝酵素活性ならびにCytochrome P-450 (P450)含量において、阻害または促進効果の相反する結果が得られたので、今回投与方法による肝ミクロソーム中のP450含量ならびに肝ホモジネートの薬物代謝酵素活性への影響について検討を加えた。

雄性Wistar系ラットを定温定湿の動物舎にて飼育ならびにニコチン前処置を行ない、投与終了時に7週令になるものを実験に供した。なお、腹腔内注射によるニコチン処置は午前9時より1時間毎に10回/日、20日間注射を行ない、また経口投与によるニコチン処置は20mg/kg/日にならうように飲料水中にニコチンを希釈して自由に飲ませた。肝のホモジネートを10,000 x g, 15分間遠心分離し、上清を薬物代謝活性の測定に、さらに105,000 x g, 60分間遠心分離し、ペレットをP450含量の測定に用いた。ニコチン酸化酵素活性 (Nicotine)はHuckerら、アセチルアミノフロレン水酸化酵素活性 (AAF)はCramerら、ベンズピレン水酸化酵素活性 (BP)はNebertら、P450含量はOmuraらの方法に準拠して行なった。

¹⁾P450, Nicotine, AAF, BPは経口投与による場合、いずれも増加の傾向がうかがわれた。腹腔内注射による場合、Nicotine, BPでは減少傾向がみられたがAAFでは増加傾向がみられた。なおP450含量, Nicotine, BPにおいて経口投与による場合と腹腔内注射による場合との間で有意な差がみられた。

以上の結果より腹腔内注射ならびに経口投与による適用方法の違いによりP450含量ならびに薬物代謝活性に相異を生ずることが示唆された。

○鈴木 勉, 吉井利郎, 柳浦才三

星薬大・薬理

マウスにおける morphine (M) の身体依存形成法には、pellet法注射法などが報告されている。一方、著者らは DAF (薬物混入飼料) 法でラットにおける薬物依存について報告してきた。今回は本法をマウスに応用し、マウスの身体依存形成について検討した。

「方法」実験には ICR系 (20~23g) および ddY系 (13~16g) マウスを1群10匹として用いた。Mは粉末飼料に1, 2, 3mg/g foodの濃度に混入して適用した。実験スケジュールは2mg/g foodを1日あるいは3日間の処置後、naloxone (5mg/kg, s.c.) による誘発禁断を行ない、退薬症候を観察した。また、1, 2, 3mg/g foodをそれぞれ3日間ずつ処置した群についても同様に退薬症候を観察した。退薬症候としては、体重減少, jumping, 'wet dog' shakes, diarrhea, ptosis, lacrimation, writhingなどを60分間観察した。実験期間中は、体重, 摂餌量, 摂水量を測定した。なお、摂餌量の測定には、粉末給餌器 (日本チャールス・リバー社) を用いた。

「結果」マウスは1日3~5gの混入飼料を摂餌し、それぞれ1mg/g foodで150~250, 2mg/g foodで350~500, 3mg/g foodで600~700mg/kg/dayのMを摂取した。Naloxoneによる退薬症候としては、2mg/g foodの1日処置で体重減少, diarrhea, 'wet dog' shakes, jumping, 3日処置で前記症候は強度を増し、他に lacrimation, writhingが観察された。また、1~3mg/g food 9日処置では同種の退薬症候が観察されるが、体重減少, writhingは強度をさらに増した。「結論」DAF法を用いることにより、マウスにおいても期間, 用量に対応した退薬症候が観察でき、DAF法はマウス依存モデル獲得法としても有用と考えられる。

ソフトサイエンス社の新刊・近刊ご案内

実験動物の病理組織

——その検査法と観察の要点——

■編集：榎本 真・林 裕造・田中寿子

B5判 670頁 上製本クロス 定価19,000円

薬物と行動——こころとくすりのコントロール——

■群馬大学医学部 田所作太郎 著

A5判 385頁 上製本クロス 定価 4,500円

環境大気汚染研究のための

吸入実験

■産業医学総合研究所 河合 清之 編
国立公衆衛生院 横山 栄二

B5判 610頁 上製本クロス 定価23,000円

増刷出来 //

実験動物の臨床生化学データ

——病理組織像との関連——

■(財)佐々木研究所 長瀬 すみ 共著
東京慈恵会医科大学 田中 寿子

改訂増補1980年版 比較実験動物学概論

実験動物からヒトへの外挿

■放射線医学総合研究所 松岡 理 著

B5判 430頁 上製本クロス 定価20,000円

●近刊予告

薬物と感覚障害

■順天堂大学医学部 中島 章 編
鶴見大学歯学部 秋吉 正豊

B5判 400頁 上製本クロス 定価25,000円

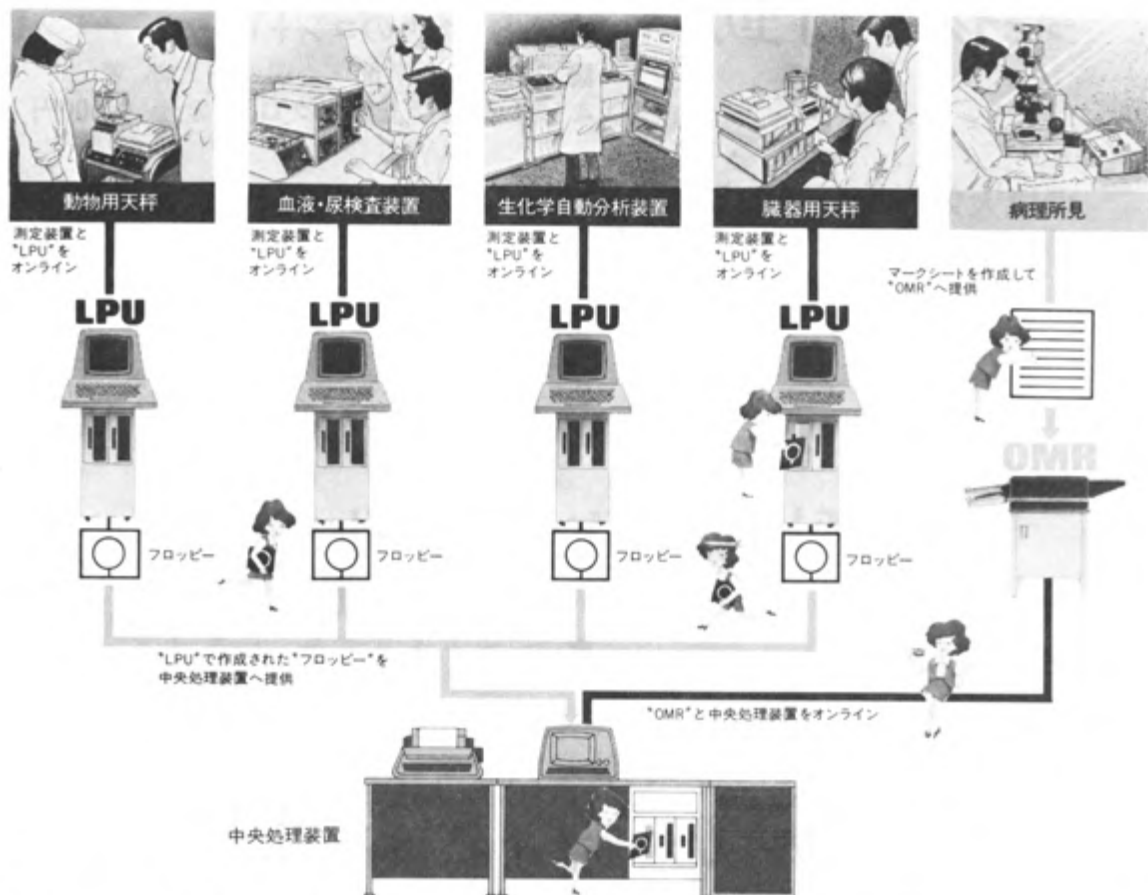
ソフトサイエンス社

107 東京都港区赤坂 96-39
第7高橋ビル<03>404-0461

出版社コード88171

お申込、詳細な資料は
左記までご連絡下さい

測定装置と直結するLPU(Local Processing Unit) フロッピーがデータを運びます。 病理所見マークシートは OMRでコンピューターへ。



毒性試験の各種測定装置とオンライン化されたフロッピーレコーダー“LPU”が、データを自動的にレコード盤状の“フロッピー”に記録し、さらにそのフロッピーが必要に応じてデータを中央処理装置(コンピューター)へ提供します。また、これまで手作業に頼っていた病理所見や奇形のデータ処理なども、新方式の“マークシート”の活用でコンピューター処理ができます。

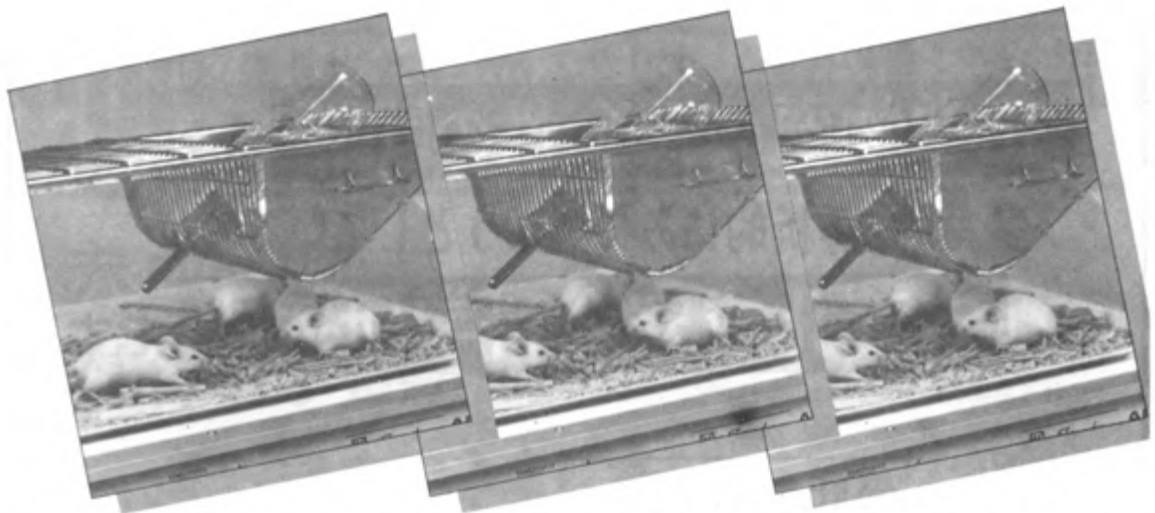
急性毒性から慢性毒性までを自動化

毒性試験データ
処理システム



株式会社 サイエンスラボラトリー

東京都港区南青山2-26-38 梅窓ビル3F 〒107
TEL 03(470)6330(代表)



薬物投与効果の動態的測定に

GLP (実験動物規範) 施行の動きにともない、実験動物の静態的・動態的把握とデータ処理の必要性がますます大きくなってきています。動物の運動の大きさ(速さ)を大、小に分け、一定時間内の運動回数を比較測定し、薬物投与効果を動態的に把握できます。



島津実験動物運動量測定装置 ANIMEX III

- 検出方法が独創的です。
- 自然状態で測定できます。
- 操作が簡単です。

電源スイッチを入れ、動物を入れたケージを装置の上ののせるだけで直ちに測定できます。しかも動物の排尿などの影響はありません。

- 装置間の測定差はありません。

	SE形	DSE形
形 式	1チャンネル測定表示	2チャンネル測定表示
測定方式	LC共振回路の容量変化による共振周波数変化検出方式	
測定対象	マウス、ラット	
動きの大きさ	全体の総運動量または大きな動き測定	レベル設定器により、大・小2種類の動きの大きさ測定
共振周波数	1kHz	
出 力	レコーダ用 -5V~0+5VDC 外部プリンタ用: TTLレベルパルス出力	
表 示	LED 6けた1チャンネル	LED 6けた2チャンネル



島津製作所

604 京都市中京区西ノ京桑原町1 (075)811-1111

● お問合せはもよりの営業所へ

東京 346-(メディカル担当) 5656 (官公庁担当) 5621 (大学担当) 5631 (会社担当) 5690
大阪 373-(メディカル担当) 6547 (官公庁・大学担当) 6550 (会社担当) 6556 ● 福岡 271-0331
名古屋 562-(メディカル担当) 3522 (官公庁・大学担当) 3521 (会社担当) 3527 ● 広島 48-4311
仙台 21-6231 ● 札幌 231-8811 ● 京都 251-(メディカル・官公庁・大学担当) 2845 (会社担当) 2851
神戸 331-9661 ● 高松 34-3031 ● 土浦 51-8511 ● 大分 36-4226

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 横浜市緑区鴨志田町1000番地 (濃度計量証明・神奈川第29号)

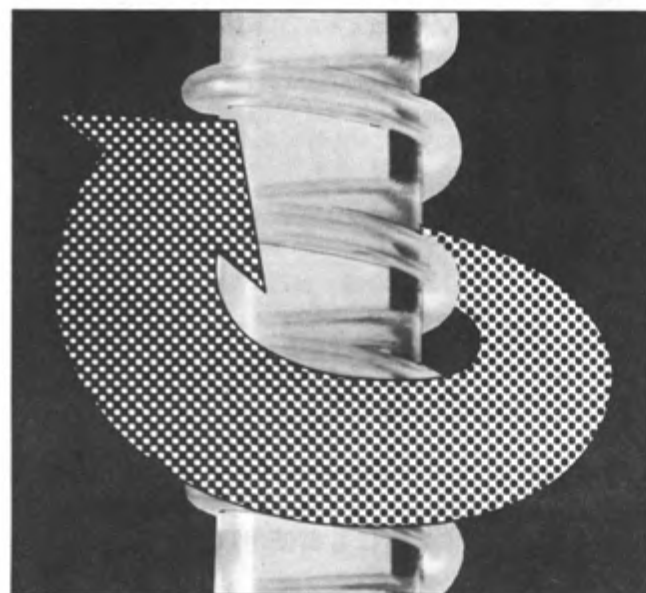
TEL 045 (981) 1211 (代) (作業環境測定・第14-9号)

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)

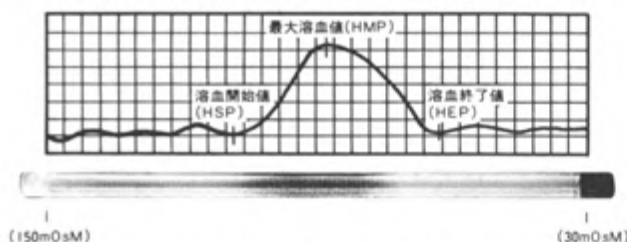
TEL 093 (641) 1111 (代) (作業環境測定・第40-9号)

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ほ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。

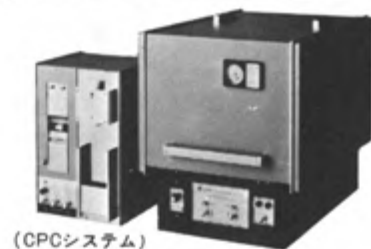
〈特長〉

- 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
- 溶血性試験の自動化
- 慢性(亜急性)毒性試験
- 薬理作用の検討
- 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を測定できます。
- 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
1/1、1/6、1/30、1/300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あります。

KN-74 データー処理装置 (パルス・カウンティング システムRIC-8000C)



自発運動量の計測などで実験者がセットすれば、装置は長時間データーを収録し、すこしの時間で処理します。
(VARIMEX、ANIMEX等にも御使用頂けます。)

〔仕様〕

- 1) 入力チャンネル数 8 Max. 600 Hz
- 2) 測定インターバル 2秒～1時間プログラマブル
- 3) データー処理
 - a) 集録データーの表示、プリントアウト。
 - b) 各チャンネルの最大値、最少値の検索。
 - c) データーのグラフ化。
 - 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) データーの微分、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)

吸入実験装置

〈CISシリーズ〉

実用新案1259589
特許申請中

吸入実験装置〈CISシリーズ〉は、公害対策・職業病の原因
解明に不可欠の動物実験装置です。

当社は(財)実験動物中央研究所をはじめ諸研究機関との技術提携により、汎用性のある実験システム〈CISシリーズ〉を開発しました。このシステムは物理化学・電子工学・衛生化学・実験動物科学など、広汎な分野の技術を総合的に応用したもので〈CISシリーズ〉はこのノウハウを活かした実験目的、使用条件に応じ、適応性のある実験装置として製作されたものです。

〈CISシリーズ〉は広い研究分野に適用できます

- 公害関係 大気汚染・自動車排気ガス・有害ガス・粉塵・煤煙など
- 労働環境 塗装工場・メッキ工場・織物工場・薬品使用工場など
- 毒性検査 スプレー式殺虫剤・蚊取線香・ヘアスプレーなどのガス体・溶剤など

〈CISシリーズ〉は実験目的、実験条件に応じ

設計・製作いたします

この実験装置はシステムとして開発されたものです。実験の目的、使用動物の種類や必要頭数、吸入物質の物性(たとえば粉塵、フェーム、煙)などによって、最も適切な装置を設計・製作できます。

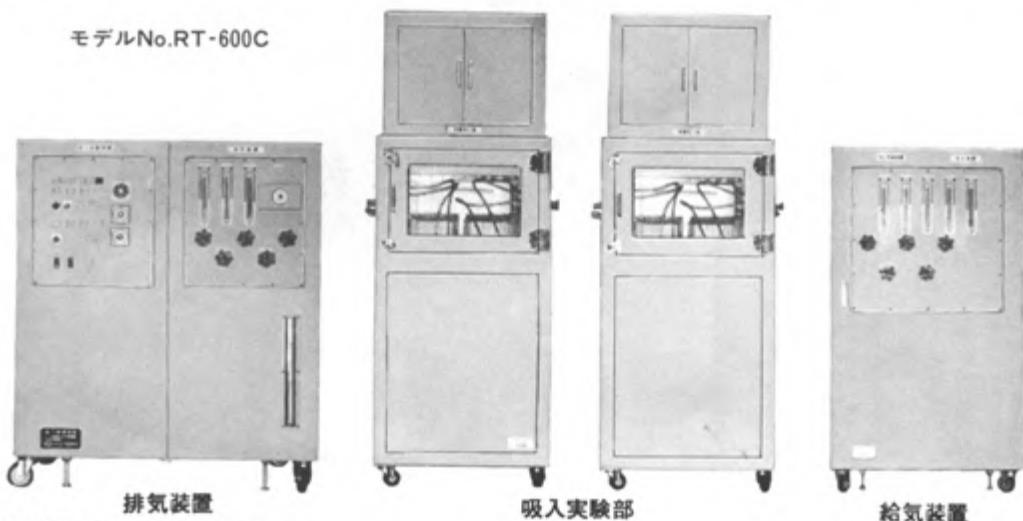
安定した実験結果が得られる汎用性に富んだ

基本性能を備えています

- 1.吸入実験部の環境条件は、常に最良状態に保てます。
- 2.吸入実験部の気密性に、特に留意しました。
- 3.実験吸入箱への吸入物質供給は極めて安定しています。
- 4.操作性に富み、取扱いが容易です。
- 5.日常作業が簡単にできます。
- 6.長期連続使用に耐える耐久性があります。
- 7.実験条件に応じたバリエーション設計ができます。

※リースのご利用をお勧めします

モデルNo.RT-600C



実験動物のトップブランド



日本クレア株式会社

本社・東京営業所 東京都目黒区青葉台2-20-14第2いなりビル5F TEL03(719)7141(代)
大阪営業所 大阪市西区京町堀1-13-2 藤原ビル5F TEL06(441)0756(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

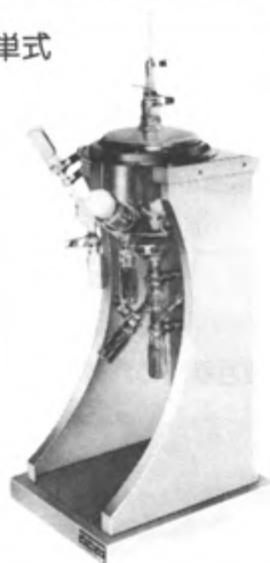
〒243-02 神奈川県厚木市下古沢795 ☎0462(47)8331

●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。

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

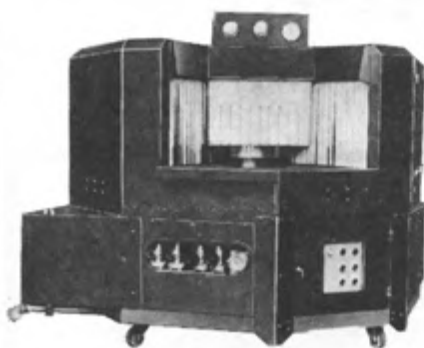
●ガス吸入実験用
(AP型)



BIONIX
スギヤマゲン

株式会社 ^{げん} 杉山元医理器
〒113 東京都文京区本郷2-34

※カタログのご請求は
開発室資料課宛
TEL. 03 (814) 0285 (代)



RTS-180型

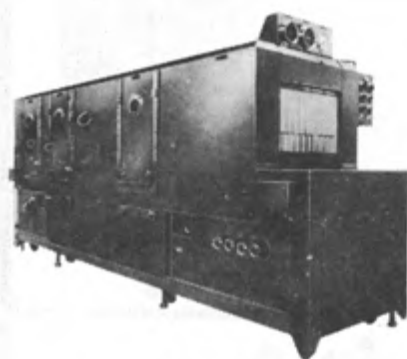
ロータリー式ワンマンワッシャー

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変速出来る。
- 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

ケージ及び医科学研究用各種容器具の洗滌消毒に!

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(変速機付)
- ※その他ノターン型、Uターン型、特注型も製作



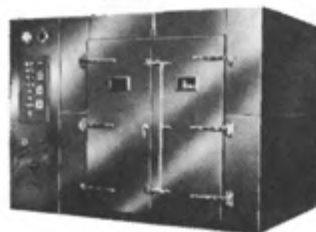
SW-A2型

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/パッチタイプ)
- 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、ジャーミサイダルルーム、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。

安全性試験受託

〈特徴〉

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

〈受託項目〉

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

株式会社 日本生物化学センター

本社 大阪市大淀区豊崎4丁目12-17
TEL. 06 (373) 0 2 0 8
研究所 岐阜県海津郡海津町福江
TEL. 05845 (4) 5631 (代)

〈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
Donryu
- マウス ddY/Yoken
C3H/He 他
近交系各種
- モルモット Hartley
- ウサギ 日本白色種
Newzealand-White
- ハムスター Golden
(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

株式会社 日本医科学動物資材研究所

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) 3 3 0 3 (代表)

東和のマウスケージと粉末給餌器



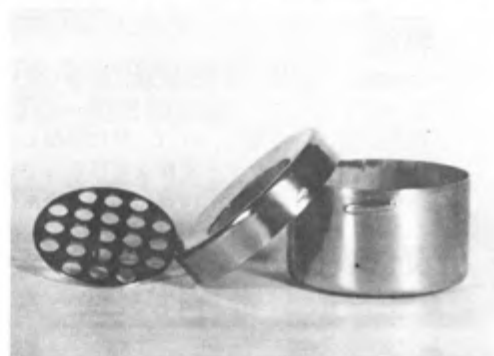
●ニツ折マウスケージ (飼料箱落とし込式)

TW-3(5匹用)18cm×30cm×11cm

(10匹用)23cm×33cm×11cm

その他、各種ケージ類有り

カタログ御請求下さい。



●粉末給餌器(総ステンレス製)

マウス用 75φmm×45Hmm 中板孔 8φmm

ラット用 110φmm×55Hmm 中板孔 13φmm

〈特長〉 薬剤調合が容易

蓋の開閉はワンタッチ

破損の心配がない

動物飼育関連機器
基礎医学機器
農林植物試験器
エネルギー関連機器



東和科学株式会社

東京都千代田区西神田2丁目5-4 電話(03)261-0524(代)
茨城県筑波郡大穂町花畑3-12-16 電話(0298)64-2541(代)

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

米国最大の研究機関の一つ GLP 適合



Litton

Bionetics

受託後直ちに試験が開始できます！



御連絡を賜われれば、係が詳しい説明に伺います。
カタログ、御問合せ先：

受託項目

§ 毒性試験

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

§ 代謝試験

- 吸収、分布、代謝、排泄

§ 化学分析

- ◎使用動物：ラット、マウス、モルモット、
ウサギ、イヌ、サル、ヤギ

リットン・バイオネティクス日本連絡事務所

〒104 東京都中央区銀座7-3-13
ニューギンザビル ☎ (03)572-2768~9

広告から編集制作まで

お忙しい先生方に代って、各学会の広告・展示募集から
講演抄録集、プログラムおよび名簿等の編集制作まで
一括してお引き受けしております。



学術誌専門広告代理店

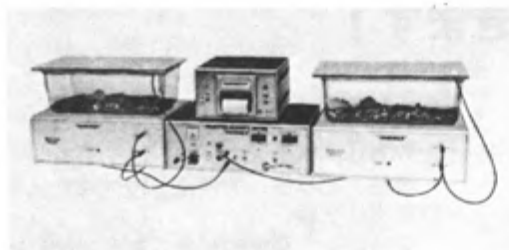
学術広告社



東京都文京区本郷2-30-14 文京ビル 〒113 電話(03)816-7678

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)
薬物学、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。

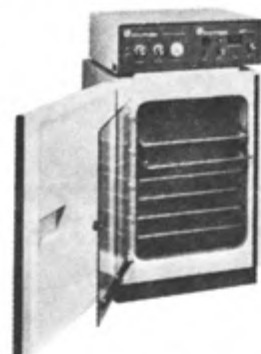
ラットから人間までの血圧を自動測定できます!

米国NARCO社製 非観血式血圧測定装置 PE-300



本装置は高感度トランスジューサーを用いてラット及びマウスの尾動脈よりパルスを検出し、非観血的に最高血圧を自動測定するものです。PE-300は発売以来、研究者の皆さまに好評を得ており、さらにアクセサリを交換すれば各種動物の最高及び最低血圧を自動測定できます。
(特長)
①マウス・ラットの最高血圧を簡単に測定できます。
②カフの交換により、犬・猿・人間等の最高血圧及び最低血圧の測定が可能です。
③本体は一般のチャート・レコーダ等にも容易に接続できます。
④極めて再現性の高い血圧測定装置です。

ウォータージャケット型 CO₂オートマチック Forma Scientific CO₂インキュベーター



高精度
温度範囲 室温-60℃
温度精度 ±0.2℃
温度分布 ±0.2℃
CO₂濃度 0-20%
CO₂精度 ±0.2%
湿度 98%-37℃にて

(CO₂オートマチック機構とは)

庫内におけるCO₂濃度を内部センサーにて感知し常時CO₂を一定に維持します。又外部からCO₂濃度を測定できます。CO₂濃度は0-20%まで精度±0.2%にて任意にコントロールできます。CO₂オートマチックシステムを採用することにより、従来の様にCO₂、AIRを常時フローさせる必要なく、非常に経済的、かつ高精度のCO₂が得られます。

室温29.4℃で連続して-90℃超低温運転が保証されております

フォーマ超低温槽 -90℃



米国フォーマ社の製品は環境試験機器を中心に、世界各国に輸出されております。
試験機器は簡便な使用条件を要求される為、フォーマ社は全ての製品に熱力学、機械工学、電子工学、人間工学に基づいた高度な設計と高度な技術力を結集し研究者の要望に答えるべくつくられており、世界各国の大学、研究所、病院等に於て広く使用され、絶大なる信頼を博しております。

製造元 **Forma Scientific**

●カタログ御希望の方は当社へ御一報下さい。

日本総代理店



株式会社 **東海医理科**
TOKAI IRIKA CO., LTD.

〒101 東京都千代田区内神田3-2-12クリハラビル ☎(03)254-0052
札幌:(011)752-0176 北陸:(0764)78-5652 名古屋:(052)524-5408
大阪:(06)787-0544 広島:(0822)93-2163 福岡:(092)472-3800

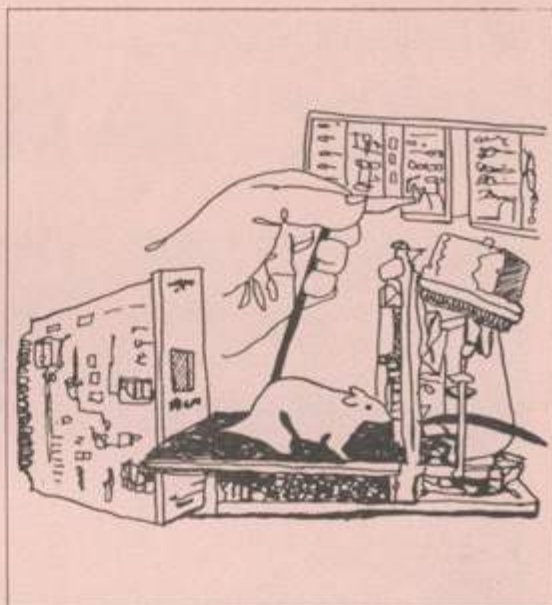
BRS/LVEテックサーヴ社の

行動科学研究装置

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ジ、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、目的を果たしております。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。

〈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。



日本総代理店

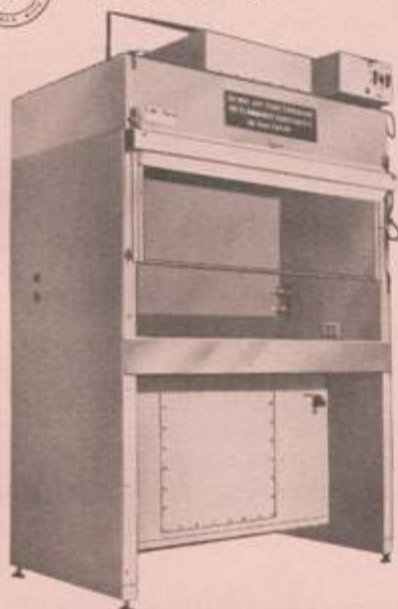


株式会社 **東海医理科**
TOKAI IRIKA CO., LTD.

〒101 東京都千代田区内神田3-2-12クリハラビル ☎(03)254-0052#0
札幌:(011)752-0176 北陸:(0764)78-5652 名古屋:(052)524-5408
大阪:(06)787-0544 広島:(0822)93-2163 福岡:(092)472-3800



米国NSF基準合格品



— 遺伝子組み換え、ウイルス研究に —

米国NUAIRE社製

ラブガード 安全キャビネット

NU-407-424(4FTコンソール型)

NU-407-624(6FTコンソール型)

NuAire社独自のLABGARD SENTRY SYSTEM(エアフローが基準以下に落ちると警報器が鳴り、安全装置が自動的に働き、常に基準内のエアフローを確保する)を採用し、実験者の安全を最大限に保護しています。又、NIH・NSFの基準にのっとり、出荷前に厳密な検査を受け、品質は最高度に保証されています。

〈特長〉

- 生物学的に清潔……キャビネット内外部の洗浄が容易
- ガス・タイト・キャビネット……消毒が容易
- 取外し可能なコントロール・センター……保守が簡単
- エア・バリヤー(空気壁)……10インチ開口付き100LFPM
- ブランド・フォールト保護システムを採用
- 吐出導管フードを採用 ● 静かです……62dBA以下



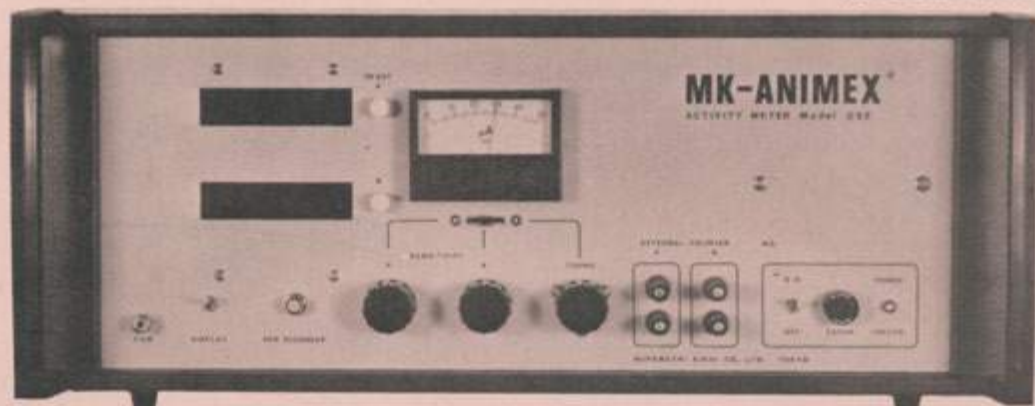
株式会社 **東海医理科**
TOKAI IRIKA CO., LTD.

〒101 東京都千代田区内神田3-2-12クリハラビル ☎(03)254-0052#0
札幌:(011)752-0176 北陸:(0764)78-5652 名古屋:(052)524-5408
大阪:(06)787-0544 広島:(0822)93-2163 福岡:(092)472-3800

実験動物運動量測定装置

MK-ANIMEX

MODEL DSE



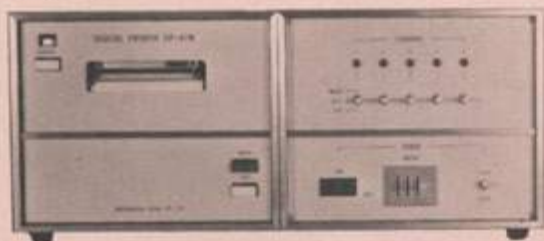
国産化により お求めやすくなりました

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。

- 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



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

24