

第8回日本毒科学会  
学術年会抄録

ABSTRACT

THE 8th ANNUAL MEETING OF  
THE JAPANESE SOCIETY OF TOXICOLOGICAL SCIENCES

32-



# 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

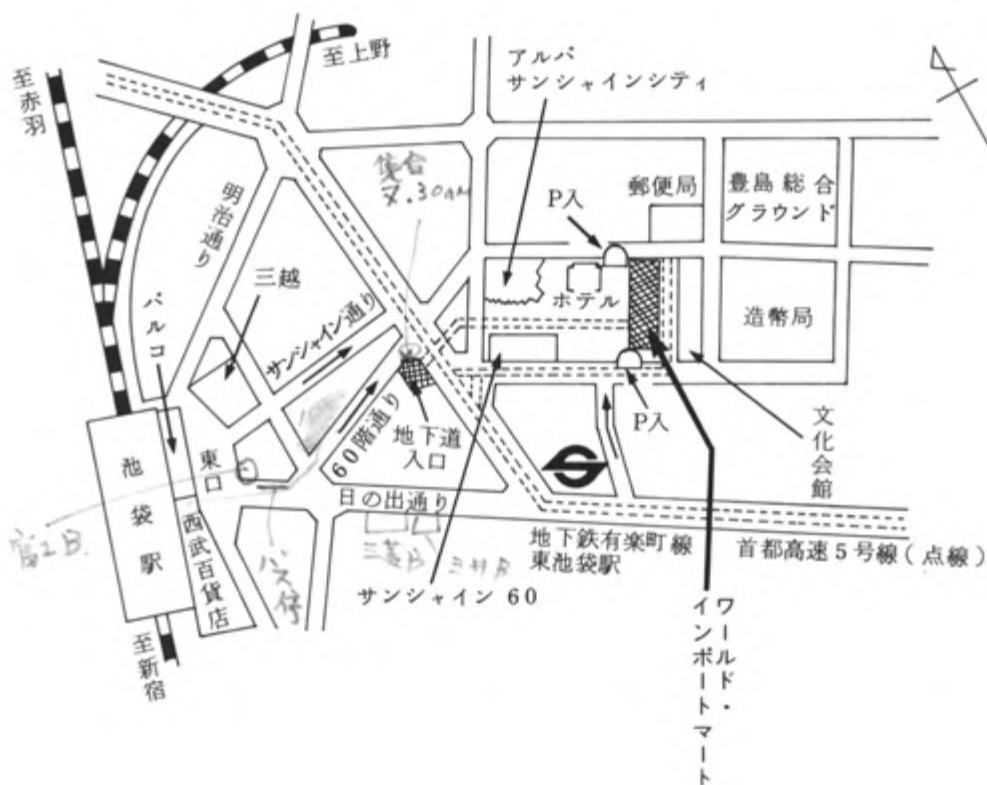
催奇型試験

(各種試験の御相談に応じます)

(株)日本実験医学研究所

浦和市磯岸608-3 TEL (0488) 61-6850-6401

# 会場案内図



## 会場への交通

- 国電 池袋駅中央口より徒歩7分
- 地下鉄 有楽町線東池袋駅より徒歩3分
- 車 首都高速5号線ご利用の方は  
東池袋ランプでお降り下さい。

※会場はワールド・インポート・マート8階です  
東京都豊島区東池袋3丁目1の3  
TEL 987-3161

## 第8回日本毒科学会行事日程

会	長	慶応義塾大学医学部生理	塚田 裕三
会	期	昭和56年6月13日(土)	9:00~17:30
会	場	ワールド・インポート・マート8階 (東京都豊島区東池袋3丁目1の3)	電話 03-987-3161
会	議	理事会	6月12日(金) 16:00~18:00
		評議員会	6月13日(土) 12:15~13:00 A会場
		総会	6月13日(土) 13:00~13:30 A会場
一	般	講演	午前の部 A, B, C, 会場ともに 9:00~11:24 午後の部 B, C, 会場ともに 15:00~17:24
教	育	講演	13:30~15:00 A会場

座長 塚田 裕三(慶大・医)

- L-1 Control of mutagenically active metabolites by activating and inactivating enzymes.  
Franz Oesch  
Professor of Pharmacology  
Der Universitat Mainz
- L-2 Measures and action to the GLP regulations in pharmaceutical companies in the European community.  
Steve J. Harston  
Hoechst Aktiengesellschaft  
Pharma-Forschung

追加発言：日本におけるGLPの現況 高垣 善男(中外製薬)

シンポジウム 15:00~17:30 A会場

主 題 薬物の生体代謝と毒性発現

座長 北川 晴雄(千大・薬)

加藤 隆一(慶大・医)

S-1 分子レベルから見た薬物による毒性発現機序

佐藤 哲男(千大・薬)

S-2 変異原・発癌性物質の代謝的活性化と標的臓器

松島 泰次郎(東大医科研)

16:30 ~ 17:00

S-3 薬物毒性発現の性差, 種差, 系統差, 年令差

鎌 滝 哲 也 (慶大・医)

17:00 ~ 17:10  
S-4 発育に伴う薬物毒性発現の変化 (発達神経病理学の立場から)

松 山 春 郎 (都神経研)

◇ 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 4,000 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
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。

# 第8回日本毒科学会スケジュール

	A 会場	B 会場	C 会場	
9:00	A-1	B-1	C-1	9:00
	↓	↓	↓	
	A-12	B-12	C-12	
11:24				11:24

昼 食

12:15	評議員会			
13:00	総会			
13:30	教育講演			
15:00	シンポジウム	B-13	C-13	15:00
		↓	↓	
		B-24	C-24	
17:30				17:30

17:45-19:30

懇親会(サンシャインシティ・プリンスホテル)

# プログラム

## 座 長

### A 会 場

A- 1 ~ A- 4	9:00 ~	粕 谷 豊 (東 京 大)
A- 5 ~ A- 8	9:48 ~	池 田 正 之 (東 北 大)
A- 9 ~ A-12	10:36 ~	田 辺 恒 義 (東 日 本 学 園 大)

### B 会 場

B- 1 ~ B- 4	9:00 ~	大 森 義 仁 (国 立 衛 生 試 験 所)
B- 5 ~ B- 8	9:48 ~	河 合 清 之 (勞 働 省 産 業 医 学 綜 合 所)
B- 9 ~ B-12	10:36 ~	白 須 泰 彦 (残 留 農 薬 研)
B-13 ~ B-16	15:00 ~	福 田 英 臣 (東 京 大)
B-17 ~ B-20	15:48 ~	柳 谷 岩 雄 (大 阪 府 立 大)
B-21 ~ B-24	16:36 ~	藤 村 一 (岐 阜 大)

### C 会 場

C- 1 ~ C- 4	9:00 ~	吉 村 英 敏 (九 州 大)
C- 5 ~ C- 8	9:48 ~	館 正 知 (岐 阜 大)
C- 9 ~ C-12	10:36 ~	山 野 俊 雄 (大 阪 大)
C-13 ~ C-16	15:00 ~	吐 山 豊 秋 (東 京 農 工 大)
C-17 ~ C-20	15:48 ~	今 道 友 則 (日 本 獣 医 畜 産 大)
C-21 ~ C-24	16:36 ~	柳 田 知 司 (実 験 動 物 中 央 研)

# A 会 場

## 【一般講演 午前の部】 (9:00~11:24)

- A-1: 高速液体クロマトによる肝ミクロソームのピフェニル水酸化活性測定法とその毒性学的応用  
 ○山添 康, 鎌滝哲也, 加藤隆一  
 (慶応義塾大学・医学部・薬理学教室)…………… 1
- A-2: ラット肝の各種チトクロームP-450分子によるアフラトキシンB<sub>1</sub>の選択的活性化反応  
 ○吉澤浩子, 上野芳夫(東京理科大学・薬学部・毒性微生物化学教室)…………… 2
- A-3: パラニトロアニソールとマロチレート投与により誘導されたシトクロームb<sub>5</sub>の肝ミクロソーム薬物水酸化反応に対する促進効果について  
 河田純男\*, 関 孝一\*, 垂井清一郎\*, 杉山俊博\*\*, 岡本光弘\*\*, 山野俊雄\*\*(\* 阪大医・第二内科, \*\* 阪大医・生化)…………… 3
- A-4: *in vivo* 短期検索法を用いたN-nitrosodimethylamine (DMN)の肝に対するdose response について  
 小木曾正, 萩原昭裕, 柴田道子, 白井智之  
 (名市大・医・第一病理)…………… 4
- A-5: Alpha-naphthylisothiocyanate による肝障害後のポリアミン生合成を中心とした肝修復についての検討  
 青木芳和, 町田妙子, 高橋幹雄, 伊藤 啓  
 (北里大学・衛生学部・臨床化学教室)…………… 5
- A-6: 実験的肝障害ラットの凝固・線溶系  
 ○海上 智, 鈴木修三, 平田真理子, 谷本義文  
 (実験動物中央研究所・血液化学)…………… 6
- A-7: ノルハルマンのアニン, エチオニンおよびTrp-p-1のラット肝の前癌病変のInitiation 効果に対する影響  
 玉野静光, 津田洋幸, 白井智之, 伊東信之  
 (名市大・医・第一病理)…………… 7
- A-8: 実験的肝障害に伴う過酸化脂質生成増加におけるカルシウムの意義について  
 中嶋俊彰, 滝野辰郎, 栗山欣弥\*  
 (京都府立医大・第三内科・薬理\*)…………… 8
- A-9: 四塩化炭素障害肝の自律神経作動薬に対する反応性について  
 八田真一, 大鹿英世(札幌医大・薬理)…………… 9
- A-10: ラットおよびウサギ灌流肝によるColloidal carbon の貪食能について  
 ○高橋千太郎, 飯田治三, 松岡 理  
 (放射線医学総合研究所, 障害基礎研究部)…………… 10



A-11:	アンドロゲンによるイヌ肝の封入体 村岡義博, 渡辺 弘, 矢原 功, 吉崎敏夫 (塩野義製薬研究所) .....	11
A-12:	金属の肝細胞内輸送様式の比較検討 特に, 金属の胆汁排泄機序について ○鈴木平光, 岩井秀明, 山本昭子, 小野弘子, 松井寿夫, 小野 哲 呉 国用, 和田 攻(群馬大学・医学部・衛生学教室) .....	12

【一般講演 午後の部】

＜教育講演＞ (12:30~15:00)

	座長 塚田裕三(慶大・医) .....	61
L- 1:	Control of mutagenically active metabolites by activating and inactivating enzymes. Franz Oesch Professor of Pharmacology Der Universitat Mainz	
L- 2:	Measures and action to the GLP regulations in pharmaceutical companies in the European community .....	62
	Steve J. Harston Hoechst Aktiengesellschaft Pharma-Forschung 追加発言: 日本におけるGLPの現況 高垣善男(中外製薬) .....	63

【シンポジウム】 (15:00~17:30)

主 題: 薬物の生体代謝と毒性発現

	座長 北川晴雄(千大・薬) 加藤隆一(慶大・医)	
S- 1:	分子レベルから見た薬物による毒性発現機序 佐藤哲男(千大・薬) .....	64
S- 2:	変異原・発癌性物質の代謝的活性化と標的臓器 松島泰次郎(東大医科研) .....	65
S- 3:	薬物毒性発現の性差, 種差, 系統差, 年令差 鎌滝哲也(慶大・医) .....	66
S- 4:	発育に伴う薬物毒性発現の変化(発達神経病理学の立場から) 松山春郎(都神経研) .....	67

# B 会 場

## 【一般講演 午前の部】 (9:00~11:24)

- B-1: セレンによるメチル水銀の体内分布変化に関する研究  
 岩田平太郎, ○益川 徹, 鬼頭寛和  
 (大阪大学・薬学部・薬理学教室) ..... 13
- B-2: メチル水銀投与ラットの覚醒 - 睡眠リズム  
 有藤平八郎, 須藤綾子, 原 登, 鳥居鎮夫\*  
 (産医研・東邦大・医・生理\*) ..... 14
- B-3: メチル水銀投与ラットの発症および臓器水銀蓄積に対する飼料中無機塩の影響  
 ○中村康則, 増原泰三(日本歯科大学・新潟歯学部・  
 歯科薬理学) ..... 15
- B-4: 無機水銀と亜セレン酸の投与時期と相互毒性軽減現象の関係  
 (2): 水銀とセレンの体内分布の変化  
 ○永沼 章, 石井康博, 井村伸正  
 (北里大・薬・公衆衛生) ..... 16
- B-5: 無機水銀, 亜セレン酸およびグルタチオンの反応生成物の生体内動態  
 ○永沼 章, 太幡純子, 井村伸正  
 (北里大・薬・公衆衛生) ..... 17
- B-6: ラットに対する腎機能検査の実際とその問題点  
 - II. 無処置動物およびHgCl<sub>2</sub>投与による急性腎障害モデルによる  
 PSP排泄試験と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) ..... 18
- B-7: 有機錫の生体内代謝に関する研究  
 12) 錫化合物の脳内酵素に対する影響  
 ○岩井秀明, 真鍋重夫, 鈴木平光, 呉 国用, 松井寿夫, 小野 哲  
 和田 攻(群馬大・医・衛生) ..... 19
- B-8: 有機錫投与家兔における血小板機能について  
 真鍋重夫, 岩井秀明, 松井寿夫, 小野 哲, 和田 攻  
 (群馬大学・医学部・衛生学教室) ..... 20
- B-9: 有機錫化合物の免疫毒性  
 ○荒川泰明, 余 泰宏, 日原真理子, 山崎信行, 藤田俊一  
 (東京大学・医学部・衛生学教室) ..... 21
- B-10: ヨウ化メチルおよびトリブチル錫による高脂血症の発現機序について  
 ○松井寿夫, 真鍋重夫, 岩井秀明, 小野 哲, 呉 国用, 和田 攻  
 (群馬大・医・衛生) ..... 22

B-11:	無機スズの骨代謝におよぼす作用 — カルシウム量とホスファターゼ活性の低下について — 山口正義, ○杉井邦好, 岡田昌二 (静岡薬科大学) .....	23
B-12:	脳組織 cholinergic system に及ぼす酢酸鉛の in vitro での影響, 幼若および成熟マウスを用いて ○小林晴男, 南谷重規, 湯山 章, 松阪尚典 (岩手大学・農学部・家畜薬理学教室) .....	24
【一般講演 午後の部】 (15:00~17:24)		
B-13:	マウスリンパ球の芽球化反応におよぼすヒ素の影響 堤 璋二, 川口 充, ○松本仁人* (東京歯大・薬理, *東日本学園大・歯・薬理) .....	25
B-14:	ヒトの臓器, 組織, 血液中ヒ素の化学形態について 山内 博 (聖マリアンナ医科大学・公衆衛生学教室) .....	26
B-15:	マウスにおける低分子クロム結合物質の生体内分布とクロム結合能 ○山本昭子, 呉 国用, 鈴木平光, 小野弘子, 松井寿夫, 小野 哲 和田 攻 (群馬大学・医学部・衛生) .....	27
B-16:	生体内特異的クロム結合物 (低分子クロム結合物) の精製と その意義に関する研究 ○呉 国用, 山本昭子, 小野 哲, 松井寿夫, 和田攻 (群馬大学・医学部・衛生学教室) .....	28
B-17:	クロム鉱さい粉じんのラットによる1か月間吸入後の終生飼育実験 坂本義光, 神谷信行, 平賀興吾 (都立衛生研究所・毒性部) .....	29
B-18:	亜鉛の生理的意義に関する研究 脳内ジチゾン染色亜鉛の性質について ○小野 哲, 松井寿夫, 小野弘子, 真鍋重夫, 呉 国用, 和田 攻 (群馬大学・医学部・衛生学教室) .....	30
B-19:	カドミウムによる末梢血中リンパ球の細胞構成変化 ○大沢基保, 佐藤和恵, 高橋和子 (帝京大学・薬学部・環境衛生学教室) .....	31
B-20:	長期間カドミウムを投与したサル尿中の低分子たんぱくについて 野見山一生 <sup>1</sup> , 世取山守 <sup>1</sup> , 野見山絃子 <sup>1</sup> , 木村正己 <sup>2</sup> , 赤堀文昭 <sup>3</sup> 政岡俊夫 <sup>3</sup> (1 自治医大衛生学, 2 産医研, 3 麻布大・家 畜薬理学) .....	32

B-21 :	Cephalosporin系抗生剤と gentamicin の正常, 脱水, アシドーシスおよび 片腎ラットに対する相互作用 ○古浜和久, 小野寺威 (第一製薬(株)研究所) .....	33
B-22 :	BBN による膀胱腫瘍の発生とブドウ糖代謝異常 松島正浩*, 柳下沢雄*, 高木芳夫, 平野修助 (東邦大学医学部第二生理学教室・泌尿器学教室*) .....	34
B-23 :	Citrinin による急性腎毒性の種属差に関する実験的研究 日比野勤, 荒井昌之 (名古屋保健衛生大学・衛生学部病理) ...	35
B-24 :	サッカリンによるラット膀胱病変に対する系統差に関する形態学的研究 中野渡純一, 玉野静光, 小木曾正, 福島昭治 (名市大・医・第一病理) .....	36

# C 会 場

## 【一般講演 午前の部】 (9:00~11:24)

9:50 11:2	C-1: 毒性研究のコンピュータによるシステム化(I) ○後藤和則, 西部忠幸(日本曹達株式会社生物科学研究所) ……	37
24 12	C-2: 毒性研究のコンピュータによるシステム化(II) 病理組織所見のコンピュータ処理 ○西部忠幸, 後藤和則(日本曹達株式会社生物化学研究所) ……	38
36	C-3: ラット心電図の毒性試験への応用と解析 第3報 ベクトル解析と誘導法の検討 ○野村 護, 小野寺威(第一製薬株式会社) ……	39
48	C-4: ビーグル犬の脊髄反射に対するキノホルムの作用 …… 後藤正義, 小野秀樹, 赤羽浩一, 金子次男, 福田英臣 田村善隆(東京大学・薬学部毒性薬理学教室・薬品分析 化学教室) ……	40
50	C-5: ナキウサギの感覚器についての形態研究と薬物感受性について 武田植人, 小滝益三, 横田正幸, 鈴木平治郎, 畑 俊明, 坂本匡一(明治製菓株式会社・中央研究所) ……	41
	C-6: 培養小脳組織のミエリン形成に対する各種毒物の影響 長池一博, 塚田裕三(慶応大・医・生理) ……	42
	C-7: 長期皮膚塗布試験において発生したマウスアミロイド症の病理学的検討 奥山隆三, 今井俊介, 関川 進, 大野良隆, 中森一男, 蝶良義彦(奈良県立医科大学・第二病理学教室) ……	43
	C-8: 非ステロイド抗炎症薬の薬効と毒性副作用との相関 ○鶴見介登, 藤村 一(岐阜大学・医学部・薬理学教室) ……	44
	C-9: シトクロムP-450 <sub>B<sub>1</sub></sub> によって触媒されるパラニトロアニゾール脱 メチル化反応の反応動力学的解析 杉山俊博*, 三木伸士**, 三宅可浩**, 山野俊雄* ( *阪大医・生化, **国立循環器病センター・研・生化) ……	45
	C-10: シトクロムP-450 <sub>B<sub>1</sub></sub> とP-448の酵素化学的性質の比較 三木伸士*, 杉山俊博**, 山野俊雄**, 三宅可浩* ( *国立循環器病センター・研・生化, **阪大・医・ 生化) ……	46
	C-11: ロイシンアミノペプチダーゼ(LAP)の毒性診断学的意義 松本一彦, 渡辺秀之, 佐野光一, 白岩和己, 山本 宏 (東洋醸造株式会社・安全性研究所) ……	47

C-12: 妊娠ラットへの核酸合成阻害物質投与による各臓器のライソゾーム  
酵素活性の変動と Dexamethasone の影響

○早川洋一, 田丸政男, 中原 務, 松谷天星丸

(名古屋保健衛生大学・医学部・総医研・発達生理) ..... 48

【一般講演 午後の部】 (15:00~17:24)

C-13: ベンゼン中毒について

— ベンゼンの臓器分布と  $\gamma$ -GTP 活性—

原田寛子, 岡田 文, 神原敬三, 前岩道彦

(徳島大学・医学部・法医学) ..... 49

C-14: 妊娠時トルエン暴露の胎仔マウスに及ぼす影響

重田定義, 相川浩幸, 三澤哲夫

(東海大・医・衛生) ..... 50

C-15: ジブチルヒドロキシトルエン (BHT) による肺障害・致死作用とマウスの系統

○川野澄江, 中尾順子, 平賀興吾

(都衛研・毒性) ..... 51

C-16: ヘムスターにおけるタバコ煙吸入に対する生体反応の定量化

○原田孝則, 真坂敬三, 白須泰彦

(財団法人・残留農薬研究所) ..... 52

C-17: 有機リン農薬アセフェートのコリンエステラーゼ阻害の解析

安藤 清, 若松国光

(国立公害研・環境保健・福岡女子大・家政学部) ..... 53

C-18: 砂糖のラット大腿骨強度におよぼす影響

田村豊幸, ○藤井 彰, 小林寿美

(日本大学・松戸歯学部・薬理学教室) ..... 54

C-19: マウスに対するオルトフェニルフェノールナトリウムの亜急性毒性効果に  
関する研究

柴田雅朗, 福島昭治, 萩原昭裕, 伊東信之

(名古屋市大・医・第一病理) ..... 55

C-20: 2-Mercaptoimidazole (2-MIZ) の毒性に関する研究 (第一報)

池田康和, 鎌田栄一, 小川幸男, 高村二三知, 鈴木幸子,

鈴木康雄, 金子豊蔵, 戸部満寿夫

(国立衛生試験所・安全性生物試験研究センター・  
毒性部) ..... 56

C-21: 高張溶液の腹腔内投与による脳障害に関する研究 (第3報)

○奥岡ゆか子, 石原 敦, 竹内雅也, 田辺恒義

(東日本学園・薬・毒理・化合物安全性研究所\*) ..... 57

16:28	C-22:	薬物依存の研究(第72報) マウスにおけるmorphine 依存と脳中濃度の関連 鈴木 勉, ○吉井利郎, 嶋田光哉, 柳浦才三 (星薬科大学・薬理学教室) .....	58
17:00	C-23:	薬物依存の研究(第70報) 生後初期のNitrazepam 適用による退薬症候 田頭栄治郎, ○中尾健三, 浦野和子, 平森為雄, 柳浦才三 (星薬科大学・薬理学教室) .....	59
17:12	C-24:	薬物依存の研究(第71報) Nitrazepam 経験ラットの二次性退薬症候 田頭栄治郎, ○浦野和子, 中尾健三, 平森為雄, 柳浦才三 (星薬科大学・薬理学教室) .....	60

講 演 要 旨



## A-1

### 高速液体クロマトによる肝ミクロゾームのピフェニル水酸化 活性測定法とその毒性学的応用

○山 添 康, 鎌 滝 哲 也, 加 藤 隆 一

慶応義塾大学 医学部 薬理学教室

Nebert らがベンゾ (a) ピレンを基質として3-メチルコラントレンによるAHH 活性の誘導にマウス系統間で遺伝的差異のあることを報告して以来, もっぱらベンゾ (a)ピレンの水酸化がAHH の指標として利用されてきた。しかしながらベンゾ (a)ピレン水酸化活性の被測定物質である3-ヒドロキシベンゾ (a)ピレンは入手が困難であり, 不安定な物質として知られている。Burke や Parke らは肝ミクロゾームのピフェニル2-水酸化がAHH と同一または類似の酵素によって触媒されると報告しており, ピフェニルをベンゾ (a)ピレンのかわりにAHH の測定に用いることが出来れば薬理遺伝学や毒性学的研究において非常に有用と考えられる。現在, 肝ミクロゾームによるピフェニル水酸化の測定はそのほとんどが蛍光法によって行なわれている。この方法は比較的感度の良い測定法であるが, 4-ヒドロキシ体と2-ヒドロキシ体を分別定量するためにはスリット幅を狭くする必要があり, また兩代謝物が不安定なアルカリ溶液中で測定を行なわねばならないなどの欠点がある。そこで我々は高速液体クロマトを用いた, 抽出操作を必要としないピフェニル2-および4-水酸化活性の定量法の開発を試みた。その結果, 生成した各代謝物を逆相系カラムで分離後, 254nmの紫外吸収によって検出することにより, 兩物質共に20pmol/mg 白/分まで測定可能であった。またこの方法で測定したピフェニル2-水酸化活性とベンゾ (a)ピレン水酸化活性の間には良い相関が認められ, 既に我々がAHH と関連する酵素によって活性化されることを明らかにしたTrp-P-2のN-水酸化, 変異原活性化との間にも良い相関が認められた。

ラット肝の各種チトクロームP-450分子  
による アフラトキシンB<sub>1</sub>の選択的活性化反応

○吉澤 浩子 上野 牙夫

東京理科大学薬学部毒性微生物化学教室

発癌性マイコトキシンであるアフラトキシンB<sub>1</sub>は肝ミクロソームに含まれるモノオキシゲナーゼ系により、ビスフラン環の末端ニ重結合のエポキシ化を介して、活性化を受け、DNA塩基、特にグアニン残基に結合し、変異原性などの生理活性を発現することが、明らかにされている。一方、チトクロームP-450 (P-450) の多様性が認められてきており、最近、我々は、PCB前処理ラット肝のミクロソームに含まれるP-450分子について分離を試みたところ、12の画分 (I-a~g, II-a~e) を得、さらにそれらのうち、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動的に均一な3種のP-450 (I-c, I-d, II-a) を精製し、諸物性を比較検討した (日本薬学会 第101年会 1981年 熊本)。そこで、これらの精製P-450 および精製NADPH-チトクロームP-450還元ヒドロキシ酵素を用いてモノオキシゲナーゼ系を再構成し、アフラトキシンB<sub>1</sub>の代謝活性に関与するP-450の分子特異性、およびチトクロームb<sub>5</sub>の影響を [<sup>3</sup>H]-アフラトキシンB<sub>1</sub>のDNA結合量を指標として検討した。

その結果、精製P-450; I-d (MW: 53,000, CO差スペクトルピーク; 450.5 nm) が高い活性化能を示し、この活性は、チトクロームb<sub>5</sub>の添加により、ほぼ2倍に上昇した。I-c (52,400, 449.5 nm) は、前者の約50%の活性を示し、又、II-a (53,800, 447.5 nm) は、ほとんど活性能を示さなかった。尚、残りの未精製画分についても、代謝活性を調べたところ、活性の高い1画分が存在する結果を得ている。このP-450分子の精製法、および諸物性は、現在検討中である。

### A-3      パラニトロアニソールとマロチレート投与により誘導されたシトクロム $b_5$ の肝ミクロソーム薬物水酸化反応に対する促進効果について

河田純男\*、関孝一\*、垂井清一郎\*、杉山俊博\*\*、岡本光弘\*\*、山野俊雄\*\*

\* 阪大医・第二内科、\*\* 阪大医・生化

近年薬物代謝系におけるシトクロム  $b_5$  の役割が注目されている。杉山らにより、未処理兔肝ミクロソームから精製したシトクロム P-450<sub>B<sub>1</sub></sub> (P-450<sub>B<sub>1</sub></sub>) はパラニトロアニソール脱メチル化反応の活性発現にシトクロム  $b_5$  を必須とすることが明らかになった<sup>1)</sup>。そこで今回、パラニトロアニソール投与により肝ミクロソーム電子伝達系成分の変動と薬物代謝活性の相関性を検討した。

パラニトロアニソールをラットに14日間連日投与(250mg/kg体重)し、経時的に肝ミクロソーム電子伝達系成分の含有量と薬物水酸化活性を測定した。ミクロソーム蛋白当りのP-450含有量は、パラニトロアニソール投与後4日目で対照群と比較して0.9倍に減少し、その後やや増加するが14日目でも1.3倍にすぎなかった。一方、シトクロム  $b_5$  は、4日目ですでに1.5倍ほど増加し、14日目には2.2倍になり明らかに増加した。ベンツフェタミン、パラニトロアニソールの脱メチル化活性もほぼ同様な傾向にあったが、アニリン水酸化活性は14日目でもせいぜい1.5倍に増加するにすぎず、上の二つの薬物代謝活性とは異なった挙動をとっていると思われる。また抗肝脂作用を有するマロチレート(Diisopropyl 1, 3-Dithiol-2-ylidene malonate)の経口投与でシトクロム  $b_5$  の増加することが知られているが<sup>2)</sup>、パラニトロアニソール投与時とほぼ同様の結果を得た。以上の結果によりシトクロム  $b_5$  の変動と薬物代謝活性が密接に相関していることが明らかになり、シトクロム  $b_5$  からP-450への電子伝達機構を考える上でも重要な示唆を与える。

1) Sugiyama et al. J.B.(1980) 87, 1457-1467

2) Kato, M. et al. J. Pharm. Dyn.(1980) 3, 261-263

A-4 *in vivo* 短期検索法を用いた N-nitrosodimethylamine (DMN) の肝に対する dose response について

小木曾 正、萩原昭裕、柴田道子、白井智之

名市大・医・第一病理

近年、化学物質による発癌の過程はイニシエーションとプロモーションの2つの段階に大別されている。我々はラット肝の前癌病変部のマーカー酵素である $\gamma$ -GTが陽性を示す細胞巣を指標とし、*in vivo*で肝に対する発癌物質やプロモーターを短期に検索しうる方法を追求してきたが、本実験では発癌物質のもつプロモーション作用の dose response について DMN を投与して検討したので報告する。

動物は、Fischer 系雄ラット 8 週令を用い、第 I 群は、N-nitrosodiethylamine (DEN) をイニシエーターとして 200 mg/kg b.w. で腹腔内に 1 回投与し、2 週後から DMN を 10 ppm、1 ppm、0.1 ppm の割合で粉末飼料に混合し、6 週間投与した。第 II 群は、DEN の代わりに生理食塩水を投与し、DMN は第 I 群と同様に投与した。第 III 群は、DEN 投与後基礎食のみで飼育した。各群はいずれも実験開始後 3 週目 (DMN 投与 1 週目) に肝部分切除を施行し全経過 8 週で屠殺し、肝を冷アセトンおよび中性緩衝ホルマリンで固定し、 $\gamma$ -GT 染色を行ない、 $\gamma$ -GT 陽性細胞巣の単位面積当りの数および面積の計測を行なった。

その結果、1 cm<sup>2</sup> 当りの  $\gamma$ -GT 陽性細胞巣の数および面積は、第 I 群の DMN 10 ppm 投与で、10.3 個、0.30 mm<sup>2</sup>、1 ppm で 6.1、0.23、0.1 ppm で 4.1、0.14、第 II 群の DMN 投与のみのいずれも 0.2 以下、0.01 以下、第 III 群の DEN 投与のみは、4.0、0.14 であった。

以上の結果から、DMN の投与量による前癌病変の発生には明かな用量相関が示され、0.1 ppm と 1 ppm の間に反応の限界量のあることが明かとなった。これは我々が 2 年間の DMN 発癌実験で得た 1 ppm を最少発癌量であるとする成果とよく一致し、興味深い事実と考える。

## A-5

### Alpha-naphthylisothiocyanate による肝障害後の ポリアミン生合成を中心とした肝修復についての検討

青木芳和, 町田妙子, 高橋幹雄, 伊藤 啓

北里大学 衛生学部 臨床化学教室

Alpha-naphthylisothiocyanate (ANIT) による肝障害は胆管上皮の変性、壊死による胆道閉塞が主因であるといわれているが、近年、肝細胞内での胆汁酸代謝系の異常、小胞体、ミトコンドリア等の実質細胞に対する障害についても注目されている。今回 Wistar 系雄性ラットに ANIT 100 mg/Kg を経口投与して胆汁うっ滞型肝障害を起こさせその後の修復の過程でのポリアミン量と、その合成に関与する尿素サイクルの酵素に注目して検討し以下の結果を得た。

肝 Arginase は ANIT 投与後 24 時間で上昇し、Glycineamidinotransferase も 24 時間以降上昇した。Ornithine carbamyltransferase と Ornithine aminotransferase は 24 時間および 36 時間以降に減少した。Ornithine decarboxylase は 24 時間と 48 時間から 60 時間で上昇を示した。

肝ポリアミンは Putrescine が ANIT 投与 24 時間以降上昇し、Spermidine も 36 時間以降上昇した。Spermine については 24 時間から 72 時間にかけて対照群よりわずかに減少が認められた。

以上の結果より尿素サイクルは Ornithine decarboxylase と協調してポリアミン合成の方向に傾いており、ポリアミン特に Putrescine の変動はこれを良く反映しているものと思われる。また、Spermidine については Putrescine よりもやや遅れて上昇し、Spermine はむしろ減少した。このことは肝の障害に対して Putrescine が、次いで Spermidine がより迅速に反応し、肝修復に関与しているものと思われる。

○海上 智、鈴木修三、平田真理子、谷本義文

実験動物中央研究所・血液化学

目的：肝障害時の指標の一つとして凝固系に関する検査が汎用されつつある。同様に血中線溶現象に変化がみられることは古くから指摘されているものの、肝病態との関係は必ずしも明確ではない。そこでラットに実験的肝障害を惹起し、凝固・線溶系検査の有用性を血清および肝内酵素も含めて検討を行った。方法：9週齢のメスSD系ラットにD-galactosamine (D-GalN) 150mg/kg (i. p.) および $\alpha$ -naphthylisothiocyanate (ANIT) 30mg/kg (p. o.) を21日間反復投与し、投与後8、15、22日目にそれぞれヘパラスチンテスト (HPT)、プロトロンビン時間等の凝固系、プラスミノゲン、 $\alpha_2$ -プラスミンインヒビター ( $\alpha_2$ -PI)等の線溶系およびGOT、OCT、ALPをはじめとする数種の血清および肝内酵素活性について検討を行った。結果と考察：D-GalN投与による肝炎型障害では、HPTの延長、フィブリノゲン (Fbg)量およびアンチトロンビンⅢ (ATⅢ)活性の低下がみられた。一方、血清酵素はALP活性の上昇およびOchE活性の低下がみられたがGOT、GPT、OCT等の活性に変動は認められなかつた。肝内酵素では、特に $\gamma$ -GTP活性の上昇が著明であつた。ANIT投与による胆管系障害では、HPTの促進、Fbg量およびATⅢ活性の上昇がみられた。これらにたいし血清酵素はOCT活性の上昇が最も著しく、GOT、GPT、ALPおよび $\gamma$ -GTP活性の上昇は中等度であつた。肝の酵素活性はALP、 $\gamma$ -GTPが著明な上昇を示し、GPT、OCTには低下がみられた。これらの結果は凝固・線溶系が、肝炎型障害と胆管系障害時の血清酵素の変動とは異なつた有用な鑑別情報をもたらすことが示唆された。

玉野静光、津田洋幸、白井智之、伊東信行

名古屋市大・医・第一病理

タバコのタール中およびトリプトファンの加熱分解生成物中に見出されたノルハルマンおよびハルマンは、各種の発癌物質の変異原性を増強させるほか、変異原性のないアニリンに対し、肝の S-9 フラクションの存在下で著しい変異原性を発現させることが知られている。我々はラット肝の早期の前癌病変である  $\gamma$ -Glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GT) 陽性細胞巣を指標とした Initiation 作用についての *in vivo* 短期検索法を用いて、変異原性のないアニリンおよびエチオニンと変異性のあるトリプトファンの加熱分解産物である Trp-p-1 に対するノルハルマンの Initiation 作用に対する効果について検索した。

実験は 6 週令の F344 雄ラット 170 匹を 10 群に分け、これらに 0.1% ノルハルマン混入飼料を 2 週間投与し、その開始より 1 週間に 2/3 部分肝切除 (PH) を行ない、PH の 12 時間後にアニリン、75 mg/kg、エチオニン、600 mg/kg または Trp-p-1、10 mg/kg を腹腔内投与して Initiation 処置を行ない、更に PH から 2 週間後より 2 週間の 0.02% 2-FAA 混入飼料による投与と  $\text{CCl}_4$  (1ml/kg、1 回経口) 投与による initiate された細胞の Promotion 処置を行ない、全経過 6 週間で屠殺し、発生した  $\gamma$ -GT 陽性細胞巣の単位面積当りの数および面積を測定し、ノルハルマン非投与群のそれらと比較した。その結果、ノルハルマンはアニリン、エチオニンに対し Initiation 作用を発現させる作用や、Trp-p-1 の Initiation 作用を増強させる作用のいずれをも示さなかった。この事実は、ノルハルマンの *in vitro* における変異原性に対する効果は、必ずしも *in vivo* の系で発現しないことを示しており、それらの相関性において興味ある結果が得られたと考える。

A-8 実験的肝障害に伴う過酸化脂質生成増加  
におけるカルシウム意義について

中嶋俊彰・滝野辰郎・栗山欣弥\*

京都府立医大 第三内科、薬理\*

実験的肝障害に伴う過酸化脂質(LP)生成増加とその調節機構について、Wistar系雄性ラット(体重200~250g)に四塩化炭素肝障害( $\text{CCl}_4$  2%  
体重i.p.)を作成して検討を加えた。タウリン投与と行なう場合には、3%タウリン水溶液を3日間自由に摂取させた。タウリン前処置  
後に $\text{CCl}_4$ を投与した群では、 $\text{CCl}_4$ 単独投与群に比べて、 $\text{CCl}_4$ 投与24  
時間後の肝組織像の増悪と肝臓内LP生成の著増を認めた。タウリ  
ン投与ラットでは、ミクロゾームにおける添加 $\text{Ca}^{2+}$ の消失速度に変  
化を認めず、また肝臓内抗酸化物質の含有量にも変動はみられな  
かった。一方、 $\text{CCl}_4$ 投与12、24時間後には肝臓内LP生成の増加を認  
め、これに平行して肝臓内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度も増加した。タウリン前処置後に  
 $\text{CCl}_4$ を投与した群では、 $\text{CCl}_4$ 単独投与群に比べて、PL生成量と及  
び $\text{Ca}^{2+}$ 濃度も有意な増加を示した。また肝ミクロゾームの遊離(非ハム)  
鉄量は、 $\text{CCl}_4$ 投与後増加したが、タウリン処置群と無処置群を差は  
なかった。肝ミクロゾームを用いたinvitroの実験系において、 $\text{Ca}^{2+}$   
の存在は $\text{Fe}^{2+}$ による過酸化脂質生成を促進することか示され、とくに  
この $\text{Ca}^{2+}$ の効果は、 $\text{CCl}_4$ 投与3時間後のラットの肝ミクロゾームを著  
明に認められた。またNADPHによる過酸化脂質生成に及ぼす $\text{Ca}^{2+}$   
抑制効果は $\text{CCl}_4$ 投与ラットでは消失した。以上の結果より、 $\text{CCl}_4$ 肝  
障害に伴う肝臓内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の増加は、肝ミクロゾームにおける $\text{Fe}^{2+}$ によ  
りLP生成機構を促進させて肝臓内LP生成を増加させること、ま  
たタウリンの投与は肝臓内の $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の増加を介して $\text{Fe}^{2+}$ 依存性LP生  
成を増加させると推定される。



# 四塩化炭素障害肝の自律神経作働薬に対する反応性について

八田 慎一 大鹿 英世

札幌医科大学 薬理

CCl<sub>4</sub>投与による障害肝の、自律神経作働薬に対する反応について検討した。(方法)CCl<sub>4</sub>(1 ml/kg)を経口投与したラットを24(24 hr群), 48(48 hr群), 72時間(72 hr群)の時点を実験に用いた。β-アドレナリン作働性反応の指標としてcyclic AMP(c-AMP)量の変化を, 又, コリン作働性反応の指標としてcyclic GMP(c-GMP)量の変化を用い, 肝内及び血中の量を radioimmunoassay(Yamasa c-AMP及びc-GMP定量kit)で測定した。同様に, glucagon に対する反応性を c-AMP 量を基に検討した。肝静脈血中のK濃度の変化をα-アドレナリン作働性反応の指標として用い, 血漿中のK濃度を蛍光光度計で測定した。又, 肝の障害からの修復について DNA 含量を測定した。(結果)isoproterenol (250 µg/kg, s.c.)による肝内 c-AMP 量の増加は, 対照群では約1.4倍であったが, 48,72 hr 群では各々約2倍, 1.7倍と有意の増加を示した。一方, glucagon に対する反応では, 対照群で約11倍と増加したが, 24,48 hr 群ではその増加の程度は減少した。② carbachol (250 µg/kg, s.c.)による肝内 c-GMP 量の増加は, 対照群, 24 hr 群では約1.1倍であるが, 48,72 hr 群では各々約2倍, 1.4倍と有意の増加を示した。③ epinephrine(10 µg/kg, i.v.)に対するK濃度上昇の程度は, 対照群と比較して, 24,48 hr 群で減少した。④肝組織9当りの DNA 量で, 対照群と比較して, 24 hr 群で有意の減少が, 一方48,72 hr 群で有意の増加が見られた。以上のことから, 障害からの回復時(48,72 hr)にβ-アドレナリン作働性及びコリン作働性反応による cyclic nucleotide の肝内増加の生じることが知られ, これらのことと障害からの回復との関連が推測される。

ラットおよびウサギ灌流肝による Colloidal Carbon の  
食食能について

○高橋千太郎、飯田治三、松岡 理

放射線医学総合研究所、障害基礎研究部

目的：粒子状の有害物質の毒性を評価するためには、粒子の生体内挙動に関する知見が必要である。演者らは、標準的な粒子の一つであるコロイドカーボンの末梢血中での挙動について、種々検討を行ってきているが、今回、ラットおよびウサギ灌流肝によるコロイドカーボンの食食能と、その種差について比較、検討した。方法：Wistar系ラットおよび日本白色種ウサギの成熟雄の肝臓をMortimore方式で灌流した。灌流液は、同系老令雄より採取した血液を、ヘパリン、BSA を含む Hank's液で5倍希釈したものであり、使用直前に一定量のカーボンを加えた。灌流液は門脈より注入し、下行大静脈より経時的に採取した。肝によるカーボン除去率（ER）を次式より求めた。 $ER = (Ca - Ce) / Ca$ 、但し、Caは注入した、Ceは採取した灌流液中のカーボン濃度である。結果：両種において、灌流開始後数分間、除去率は急激に低下し、以後、時間経過に伴い、ゆっくりと低下した。前者は肝内に残存する血液による希釈効果であり、後者は、いわゆる「網内系の飽和」によるものと推察された。また、灌流液流量の増加や、灌流液中カーボン濃度の増加に伴い、肝による粒子除去率は低下したが、単位肝重量あたりの取込み量は増加した。流量やカーボン濃度が同一の場合、常にウサギ肝は、ラット肝より低い除去率を示し、単位肝重量あたりの取込み量も小さかった。本結果は、静注したカーボンの血中からの消失速度が、ラットに比べウサギで有意に小さいという *in vivo* での知見と一致する。なお、ラットに関する結果の一部は、第7回本研究会において、すでに報告されている。

村岡義博，渡辺 弘，矢原 功，吉崎敏夫

塩野義製薬研究所

アンドロゲン活性を有する諸種のステロイド：fluoxymerone (FM), methyltestosterone (MT), testosteronepropionate (TP), oxy-metholone (OM), mepitiostane (MTS) をイヌに  $10\text{mg/kg}$ , 6カ月間投与すると肝細胞質内に封入体が，主として中心静脈周辺に高頻度に形成され，その頻度は  $\text{FM} > \text{MT} > \text{TP} > \text{OM} = \text{MTS}$  の順であった。

封入体は円形ないし卵円形， $1.5-15\mu$  径であり，エオジン，クロモトローブ 2 R，メタゾールファストブルー，スタンブラック B で染色され，PAS 反応陰性であった。

電顕的に封入体は SER または RER に連続した対をなした膜から成っていて，多くは同心性に配列し，いわゆる fingerprint 像を示した。中心部には脂質，ミトコンドリア，小胞体をしばしば含んでいた。

FM  $60\text{mg/kg}$  をイヌに連続 15 日間経口投与し，-4, 1, 3, 6, 15 日目および休薬 6, 15, 30 日後に肝針生検により封入体形成を光顕・電顕的に調べた。3 日目から SER が増加し，6 日目になって封入体が低頻度に発生した。以後，投与回数に従って高頻度となり，15 日目ではサイズ  $11\mu$  までの封入体が 20% 以上の肝細胞に，肝細胞 1 個当たり 1-8 個認められた。休薬 15 日で封入体はサイズ，数ともに減少し，30 日では殆んど存在しなかった。

投与 6-10 日から血漿中の磷脂質，コレステロール，トリグリセライドが減少し，前値の約 50% までになったが休薬により回復した。

# 金属の肝細胞内輸送様式の比較検討

特に、金属の胆汁排泄機序について。

○鈴木平光, 岩井秀明, 山本昭子, 小野弘子  
松井寿夫, 小野哲, 吳国用, 和田攻

群馬大学医学部衛生学教室

**目的**: 金属の肝細胞内での輸送様式のうち、特に、胆汁排泄機序について、その異同を比較検討した。 **方法**:  $Mn(OAc)_2 \cdot 4H_2O$  ( $200 \mu mol/kg$ )、 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  ( $25 \mu mol/kg$ )、 $K_2Cr_2O_7$  ( $50 \mu mol/kg$ )、 $Pb(OAc)_2 \cdot 3H_2O$  ( $100 \mu mol/kg$ ) を、それぞれマウスに1回投与(ip)し、血液、肝、肝細胞遠心画分、胆汁におけるMn, Cu, Cr, Pb含量の経時的变化を調べた。また、正常マウスの同組織におけるCa, Znの分布を調べ、さらに、上記Mn投与後の同組織におけるCa含量の経時的变化を検討した。特に、Cuについては、肝の超微形態像の変化および細胞内Cu分布(X線微小部分析)を調べた。 **結果**: 投与されたMnは、大部分、肝ライソゾーム(Ly)に取り込まれ、胆汁中に高濃度に、迅速に排泄された。Caの正常肝細胞内分布はMnに似ており、胆汁中濃度も高かったが、Mn投与により、胆汁中Ca濃度が低下し、肝ミトコンドリア中にCaがプールされた。Cuは肝上清および核・毛細胆管周辺の大型のdense bodyに高濃度に取り込まれ、胆汁への排泄は遅かった。Znは肝上清およびLy画分に分布していた。Pbは肝上清および核画分に、Crは肝上清に取り込まれ、共に、胆汁中含量は低かった。なお、肝Ly画分および胆汁中の金属含量はCa, Mn > Zn, Cu > Cr, Pbの順であった。 **考察**: 金属の肝・胆汁系排泄は、輸送様式がほぼ同様と考えられるMn, Caで特に顕著であり、肝Lyへの取り込みおよびその胆汁への放出の機能に依存していると思われる。また、過剰のCuは大型のdense bodyに蓄積され、胆汁に排泄されると考えられる。これらの事は、金属の体内量の調節を知る上で重要であるばかりが、これらの異常による生体障害を研究する上で意義があると思われる。

## セレンによるメチル水銀の体内分布変化に関する研究

岩田平太郎、○益川 徹、鬼頭寛和

大阪大学薬学部薬理学教室

我々はすでに蛋白結合型メチル水銀 (MM) が還元型グルタチオン (GSH) あるいは組織可溶性画分の蛋白性 SH 基と亜セレン酸の共存下においてベンゼン可溶性水銀に変化することを報告している。今回は生体内で上述の現象が起こるか否かについてメチル水銀投与ラットを用いて検討した。実験には [ $^{203}\text{Hg}$ ]-MM を用い、組織中のベンゼン可溶性水銀は組織を 0.05 M Tris-HCl (pH 7.4) でホモゲナイズ後、2 倍容のベンゼンを加えることにより抽出される放射活性より求めた。

亜セレン酸投与により総水銀量は肝および腎において減少、脳では増加を示した。ベンゼン可溶性水銀は亜セレン酸投与 30 分後に血液、肝および腎で最高値を示したが、その後急速に減少した。このベンゼン可溶性水銀の出現時期は亜セレン酸投与によって起こる水銀の組織分布の急激な変化時期と一致していた。このベンゼン可溶性水銀は薄層クロマトグラフィーにより bis(methylmercuric)selenide であることが判明した。以上の成績は *in vivo* においても bis(methylmercuric)selenide が生成され、しかもこれがセレンによる MM の体内分布の変化に関与している可能性を示すものである。さらに組織内 GSH 含量を減少させた動物における MM の体内分布および亜セレン酸の影響についても併せて報告する。

有藤平八郎，須藤綾子，原 登，鳥居鎮夫\*

産医研， 東邦大．医．生理\*

有機水銀中毒の中樞神経系症状の一つに睡眠障害が報告されている。我々は有機水銀中毒における睡眠障害のメカニズムを探るために，塩化メチル水銀（MMC）を経口投与したラットの覚醒-睡眠リズムを電気生理学的に測定し，MMCの覚醒-睡眠リズムに対する影響を検討した。

（実験） 実験動物としてSD系統雄ラットを用いた。約8週令の動物を麻酔下で前頭皮質（FC）と後頭皮質（OC）および頸筋に慢性電極を埋め込み，手術後約2週後にポリグラフ測定を開始した。覚醒-睡眠状態は24時間連続測定した脳波と筋電図から覚醒（W），徐波睡眠（SWS），逆説睡眠（PS）に分類し，W，SWS，PSの時間分布と照明期（8.00-20.00）と暗期（20.00-8.00）におけるこれらの量を求めた。ポリグラフ測定は投与前3日間と投与後4日毎に1ヶ月以上行なった。MMCは約10週令時に15mg/kg体重を2日にわたって経口投与した。

（結果） MMC投与前のラットは照明期にSWSとPSが多く，暗期になるとSWSとPSが減少し，Wが増加する夜行性動物の多相睡眠パターンを示した。MMC投与後では暗期のW量の減少とSWS量の増加がみられた。PSの一日量は投与前と後ではほとんど変化しなかったが，照明期のPS量が減少し，暗期の量が増加した。MMC投与による暗期のSWS量の増加およびPS量の明暗期逆転は投与後1ヶ月以上にわたって測定した1例のラットでは約40日で投与前の覚醒-睡眠リズムに回復した。

## B-3

メチル水銀投与ラットの発症および臓器水銀蓄積に対する飼料中無機塩の影響

○中村康則 増原泰三

日本歯科大学新潟歯学部 歯科薬理学

目的；先に、水銀の毒性発現に、飼料中の微量セレンまたは飼料蛋白質の質および量の相違が影響することを観たが、今回は飼料中の無機塩類の割合が異なる場合の発症と臓器水銀量について検討した。

方法；市販の複合蛋白飼料（A）、これと蛋白量、ビタミン類、総カロリーを可及的に等しくしたカゼイン飼料（B）について、Aの1/2の無機塩量（B-I）、Aと同じ無機塩量（B-II）、B-Iと同じ無機塩量にA相当のCa量を添加した（B-III）の計4つの飼料群をつくり、S.D系雄性ラット（約190g、1群12匹）に塩化メチル水銀2mgHg/kg/dayを連日経口投与した。飼料はpaired feedingに準ずる制限法で飼育した。各群は投与総量42mgHg/kgの時点で4匹ずつ、残りのラットは重症となるまで投与して除血屠殺した。しかるのち、臓器中の総水銀量およびメチル水銀量を測定した。

結果；食餌摂取量の経過は無処理群間ではほぼ同じであったが、体重の増加はB-I=B-III>B-II>Aであった。一方、投与群ではいずれも発症の時期に前後して食餌量と体重増加の停止、ついで減少をみたが、その程度はA群が最も少なかった。発症の時期はBの3群間には大差なく、A群では遅延がみられた。次に、血液および脳の水銀量は投与早期よりBの3群に比しA群が低い傾向を示したが、最終屠殺時では大差なかった。これに対し、肝および腎の最終屠殺時の蓄積量はA群が最も高い傾向を示した。また、尿への水銀排泄量の経過は投与早期よりA群が明らかに高かった。なお、A群を除く腎では顕著な浮腫性腫大がみられ、これらの組織変化は著しかった。

## 無機水銀と亜セレン酸の投与時期と相互毒性 軽減現象の関係(2):水銀とセレンの体内分布の変化

○永沼 章, 石井 康博, 井村 伸正

(北里大・薬・公衆衛生)

〔目的〕無機水銀と共に亜セレン酸を動物に投与すると両者の毒性の発現が抑えられることが知られている。しかし、無機水銀と亜セレン酸の静注1回投与での毒性軽減作用は同時投与時に認められ、投与時期を1時間ずらすとほとんど認められなくなる。このような現象が生ずる原因を検討するために両物質の投与時期と、水銀とセレンの体内分布の関係を調べた。

〔方法〕ICR系合マウスに $^{203}\text{HgCl}_2$ と $\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$ (共に $25\mu\text{mol/kg}$ )を次のように静注した。Hg群： $^{203}\text{HgCl}_2$ のみ，Se群： $\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$ のみ，Hg+Se群：両者を同時投与，Hg→Se群： $^{203}\text{HgCl}_2$ を投与して1時間後に $\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$ 投与，Se→Hg群：Hg→Se群の逆。投与後経時的にマウスを殺し、 $^{203}\text{Hg}$ と $^{75}\text{Se}$ の体内分布を24時間にわたって測定した。

〔結果と考察〕無機水銀の標的臓器である腎臓へのHgの蓄積はHg群では投与1時間後に最高値(約 $600\text{nmol/g}$ )に達し、Seを1時間後に投与(Hg→Se群)しても蓄積パターンに変化はなかった。しかしSe→Hg群はHg投与3時間後に最高値(約 $550\text{nmol/g}$ )に達し、Hg+Se群は $100\text{nmol/g}$ という低濃度を維持した。脾臓、血漿、赤血球中のHgとSe量はHg群とSe群に比べてHg+Se群は増加し、他の2群は顕著な増加を示さなかった。肝臓のHg量はHg群に比べて併用群では増加したがHg+Se群が最も増加した。以上の結果はHgとSeの相互作用による両物質の体内分布の変化が同時投与時に最も顕著であることを示している。血中のHgとSe量の増加は血液中で両者の相互作用によって起こることから同時投与時には大部分のHgとSeが血中で相互作用を受けるのに対して、他の2群ではその割合が少ないものと考えられる。



## B-5

無機水銀, 亜セレン酸およびグルタチオンの反応生成物の  
生体内動態

○永沼 章, 太幡 純子, 井村 伸正

(北里大・薬・公衆衛生)

〔目的〕われわれは、先に無機水銀, 亜セレン酸と還元型グルタチオン (GSH) の三者が化学的に反応して等モルの Hg と Se, さらに GSH を含有する低毒性物質 (以下 CrX と呼ぶ) が生成することを見いだした<sup>1)</sup>。生体内に GSH は比較的高濃度に存在することから, CrX の生成が無機水銀と亜セレン酸の相互毒性軽減現象に関与している可能性も考えられる。そこで CrX をマウスに投与した場合の Hg と Se の体内分布について検討した。

〔方法〕ICR 系合マウスに  $^{203}\text{HgCl}_2$ ,  $\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$ ,  $^{203}\text{HgCl}_2$  および  $\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$ , または  $^{203}\text{Hg}$  と  $^{75}\text{Se}$  がラベルした CrX をそれぞれ Hg または Se として  $10\mu\text{mol/kg}$  ずつ静注して, 10分, 1, 24時間および7日後の  $^{203}\text{Hg}$  と  $^{75}\text{Se}$  の血液および臓器内蓄積量を測定した。

〔結果〕これまでの報告と同様に  $\text{HgCl}_2$  と  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  を同時投与した際には  $\text{HgCl}_2$  または  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  を単独で投与した場合に比べて肝臓中の  $^{203}\text{Hg}$  と  $^{75}\text{Se}$  量が増加し, 腎臓中の  $^{203}\text{Hg}$  量は減少した。CrX の形で Hg と Se を投与するとこれらの現象がさらに顕著に現われるようになり, 特に腎への  $^{203}\text{Hg}$  と  $^{75}\text{Se}$  の蓄積は著しく減少した。また肝臓中の  $^{203}\text{Hg}$  と  $^{75}\text{Se}$  量は CrX 投与群,  $\text{HgCl}_2$  と  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  同時投与時共に7日の間あまり減少しなかった。これらの結果は CrX 中の Hg と Se が  $\text{HgCl}_2$  と  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  同時投与時の相互作用生成物中に存在する Hg, Se と類似の性質を持つことを示唆している。なお, 血中 Hg および Se 量は同時投与時には増加したが, CrX 投与時には単独投与時とあまり違いがなかった。これは CrX 中の Hg と Se がほとんど赤血球中に取り込まれないためであろう。

<sup>1)</sup>第51回日本衛生学会総会で発表

B-6

ラットに対する腎機能検査の実際とその問題点  
— Ⅱ. 無処置動物および  $HgCl_2$  投与による急性腎障害モデル  
による PSP 排泄試験と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

前報において我々は Kanamycin および Puromycinaminonucleoside 投与による実験的腎障害モデルを用いて PSP 排泄試験および Creatinine clearance (CC) 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、その簡便さ、正確さ、多動物への適用性等の点から、この腎機能検査がラットでの一般毒性試験に充分適応し得る事を示した。今回、無処置動物の同一個体での経時的検査値の変動と  $HgCl_2$  投与によって惹起されるラット腎の形態学的変化と PSP, CC 値の変動について比較検索した。

[実験方法]. 試験動物; (i) 無処置 SD 系ラットの PSP, CC と同一動物について 6, 7, 8 週目に検索した。(ii) 急性腎障害モデルは  $HgCl_2$  1, 2, 4 mg/kg の単回筋肉注射により惹起、注射後 24 時間目の動物を腎機能検査に供した。PSP 試験; 排尿後の動物に 2ml/100g B.W の水を負荷し、その後、1ml の PSP (0.024 mg/ml) / rat を尾静脈注射、30, 60 分目の尿を採取、アリカリ性色させ PSP 濃度を測定、 $Sample\ O.D. \times 100 / Std.\ O.D. \times 2$  にて PSP 回収率 (%) を求めた。CC 試験; 代謝ケージを用いて、ラットの 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、 $16\ 時間尿量 \times 尿\ Creatinine / 血清\ Creatinine$  の計算式にて Clearance (CC) を求めた。

[結果]. 無処置群; 20 例の各個体の示す 6, 7, 8 週での PSP 回収率は約 60~70% で、CC は 10~20 で本試験法がかなり再現性のある値を示す事が示された。

$HgCl_2$  処置群; 1 mg/kg 群では、PSP, CC とともに無処置群と変わりなかつた。2 mg/kg 群では、PSP 10~30%, CC 1~10、4 mg/kg 群では PSP 1~10%, CC は 1 以下であり、PSP, CC 値ともに dose dependent な障害を示唆する値が得られた。

B-7 有機錫の生体内代謝に関する研究  
12) 錫化合物の脳内酵素に対する影響

○岩井秀明, 真鍋重夫, 鈴木平光, 吳国用, 松井寿夫,  
小野哲, 和田攻.

群馬大・医・衛生

錫化合物のうちトリアルキル錫は中枢神経系の障害を起こすこと  
で知られている。そこで今回は錫化合物の脳内酵素に対する影響を  
*in vitro*, *in vivo*で観察し, 毒性との関係を検討した。

**方法** 酵素:  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase,  $\text{Mg}^{2+}$ -ATPase。ウワバイン存在下, 非存在  
下の両反応液中に酵素液を加え, ATP添加により反応を開始させ,  
15分後にもつる反応液中の無機リンを Fiske-Subbarow 法で測定した。  
ウワバイン存在下の活性を  $\text{Mg}^{2+}$ -ATPase 活性とし, 非存在下の活性との  
差を  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase 活性として表わした。動物: Wistar 系雄性ラッ  
ト (300-350g)。試料調整: ラット大脳を抽出し, ホモジナイズ後  
遠心分離を行ない, 粗ミトコンドリア画分を得, ジギトニン処理後東  
験に供した。*in vitro*: 反応液中に各種の有機, 無機錫化合物を  $10^3$   
~  $10^7$  M 濃度となるように添加し, 酵素活性値を測定した。*in vivo*:  
1 群 3 匹のラットにゴマ油に溶解した  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{SnCl}$  を各々 40, 5 mg/kg  
となるように 1 回経口投与し, 経時的に脳を取り出し酵素活性値を測定した。

**結果** *in vitro*:  $10^{-5}$  M 濃度にもつる  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase 活性の阻害は  
 $\text{Bu}_3\text{SnCl}$ ,  $\text{Bu}_2\text{SnCl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{SnCl}$  が大きく,  $10^{-4}$  M 濃度では更に著しい活性低下が  
見られたが,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_2$  は逆に活性化の傾向を示した。 $\text{Mg}^{2+}$ -ATPase 活  
性も  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase 活性とほぼ同様の傾向を示したが, 阻害度は  $\text{Na}^+$ ,  
 $\text{K}^+$ -ATPase 活性に比して低かった。*in vivo*:  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  投与群では  
両 ATPase 共, 阻害傾向がみられるが,  $\text{Et}_3\text{SnCl}$  投与群では  
投与後早期に阻害傾向がみられた ( $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase >  $\text{Mg}^{2+}$ -ATPase) も  
のの 2 日, 4 日目では活性値の回復傾向がみられた。他の酵素につい  
ても現在検討中である。

## 有機錫投与家兎における血小板機能について

真鍋重夫, 岩井秀明, 松井秀夫, 小野寺哲, 和田攻。

群馬大学医学部 衛生学教室

目的: トリフェニル錫投与家兎にみられる高脂血症は、血中インスリンの絶対的不足に基づく糖尿病性高脂血症である事、即ち、胰岛より分泌されるべきインスリンが十分になく、グルカゴンによりては、分泌不全の存在する事を既に明らかにした。今回、更に血小板の顆粒放出過程の同様に障害されるかどうか、血小板凝集能及びATP放出能より検討したのをご報告する。

方法: 日本白系種・雄性家兎(新3トキク)を飼育とし、有機錫のLD50の1/4量を、ネラトシカチーテルを用いて1回投与した。投与後、3日目、10日目には2時間絶食後、(3.2%)のエン酸採血し、遠心機操作にてPPP(即ち血小板血漿)及びPPP(乏血小板血漿)を採取した。血小板機能の測定にはルミナブリゴメーターを使用し、血小板凝集能及びATP放出能を測定した。血小板凝集導入剤として、ADP及びCollagenを用いた凝集率及びATP放出量を測定した。予後の実験では、有機錫としてはトリブチル錫、トリフェニル錫を検討し、他の有機錫としてはトリフェニルペンチエン等について検討した。

成績: トリフェニル錫投与家兎においては、著しい血小板凝集能の低下とATP放出能の低下を認め、また、トリブチル錫投与家兎にも、比較的軽度であるが同様の傾向を認めた。以上より、トリフェニル錫は、胰岛のインスリン・グルカゴン分泌が十分に血小板の顆粒放出過程をも障害する。トリブチル錫も同様の傾向がみられる。結論: 有機錫の種類による分泌過程の障害する可能性が示唆された。

○荒川泰昭、余 泰宏、日原真理子、山崎信行、藤田俊一

東京大学医学部衛生学教室

ジブチル錫化合物 (DBTC) を摂取した動物 (とくにラット、マウス) では、胸腺および胸腺依存性部位の選択的萎縮が観察されるが、この胸腺萎縮は可逆的であり、しかも胸腺中 DBTC 濃度と相関している。またこの胸腺に対する萎縮活性は、各種有機金属化合物の中ではとくにジブチル錫、ジオクチル錫などジアルキル錫化合物において強く、選択的である。DBTC 暴露時ではコントロール群に比し、胸腺細胞の Cell viability の低下や DNA 合成の阻害が認められ、機能的にもロゼット形成能、幼若化能など T 細胞系免疫機能の低下が認められた。しかし PFC 反応では有意差が認められなかった。

培養細胞 (胸腺細胞、骨髄細胞) を用いた *in vitro* の毒性実験でも同様に DBTC による DNA 合成の著しい阻害や Cell viability の低下、さらに幼若化能の抑制などが観察された。

以上の結果から、DBTC による胸腺の萎縮は細胞死による胸腺細胞の消失によるものであり、DNA 合成の阻害に大きく依存しているものと思われるが、*in vitro* における他の各種有機金属化合物との比較培養実験では、*in vivo* での胸腺萎縮にみられるようなジアルキル錫化合物の著しい選択性は認められなかった。

## B-10 ヨウ化メチル およびトリブチル錫による 高脂血症の発現機序について

○松井寿夫, 真鍋重夫, 岩井秀明, 小野哲, 吳国用, 和田 攻

群馬大・医・衛生

ヨウ化メチルおよびトリブチル錫は、その曝露によりヒトや動物に高脂血症が生じることが知られている。しかし、その発現機序は明らかではない。今回、脂肪質によるウサギの高脂血症について、その性状と発現機序を検討した。(方法) 日本白色種雄性家兔に、ヨウ化メチルは皮下に(57mg/kg/day, 2回投与)、トリブチル錫は、経口的に(100mg/kg, 1回投与)投与し高脂血症を生じさせた。経口的に血漿中の空腹時血糖、トリグリセリド、リポ蛋白の測定、および糖負荷試験を行なった。リポ蛋白の分析はAir Fuge(Beckman)による超速心法で行なった。糖負荷試験の際、インスリンとグルカゴンも同時に測定した。さらに高脂血症の著しい時期に肝、腎、脾(ラウ島)、甲状腺、副腎、脳の光顕的・電顕的観察を行なった。(結果) 1)、ヨウ化メチルによる高脂血症の血漿中には主にVLDLが増加していた。耐糖能試験では特有なGTT曲線を示し、インスリンとグルカゴンの分泌異常がみられた。肝の組織変化として著明な脂肪肝がみられ、電顕的にVLDLの分泌亢進像が認められた。高脂血症の発現機序としてインスリン・グルカゴンの分泌異常によるVLDL産生亢進の関与が示唆された。2)、トリブチル錫の場合には、Ⅱ～Ⅴ型高脂血症を示した。血糖値の上昇がみられ、糖負荷試験で軽度の糖尿病型の耐糖能異常がみられた。インスリンの分泌異常もみられた。一方、形態学的には肝にVLDLの産生亢進像などの異常所見は認められず、この高脂血症はLPL活性低下を主な原因とする糖尿病性高脂血症と考えられた。

## 無機スズの骨代謝におよぼす作用

— カルシウム量とホスファターゼ活性の低下について —

山口正義, 〇杉井邦好, 岡田昌二

静岡薬科大学.

**[目的]** スズメッキされた缶詰飲食品の普及に伴ない, スズ摂取の機会が多くなって来る。演者らは, ラットにおける無機スズの無作用量の研究から, スズによる骨がもっとも鋭敏に影響されることを知るに至った。そこで無機スズの骨代謝における作用機構を明らかにする目的で, 今回, 骨無機質成分とホスファターゼ活性の変動とを調べたので, その知見を報告する。

**[方法]** 塩化第一スズ溶液 ( $1.0 \text{ mg Sn}^{2+}/\text{kg}$  体重) を離乳後の Wistar 系雄ラット (65-67g) に 1日 2回, 3, 7, 14 および 28 日間連続経口投与した。ラットはスズ最終投与の 17 時間目に殺し, 血液と大腿骨を採取した。血液の遠心分離で得た血清中カルシウム (Ca) と無機リン (Pi) 量, ホスファターゼ活性の変動を調べた。大腿骨は, 筋肉繊維, 骨髓を除去し, 骨端上部, 骨幹および骨端下部に分け, Ca と Pi 量, 種々のホスファターゼ活性を測定した。

**[結果と考察]** スズ投与により血清中 Ca, Pi およびアルカリホスファターゼ (ALPase) 活性には有意な変動が観察されなかった。一方, スズ投与により, 骨 Pi 量は有意に変動しなかったが, 骨 Ca 量は投与 28 日目に骨端下部で有意な減少が認められた。骨の石灰化に関与する酵素である ALPase, ピロホスファターゼおよび ATPase の中で, 骨端下部における ALPase 活性がスズ投与により有意に低下された。スズが骨に明らかに蓄積されて来たことから, スズ投与後の骨 Ca 量の低下はスズによる ALPase 活性の低下に起因するものと考えられる。

\*. M. Yamaguchi, R. Saito, and S. Okada,

Toxicology 16, 267-273 (1980).

## B-12

脳組織 cholinergic system に及ぼす酢酸鉛の  
in vitro での影響, 幼若および成熟マウスを用いて

○小林晴男, 南谷重規, 湯山 章, 松坂尚典

岩手大学農学部家畜薬理学教室

cholinergic system に対する酢酸鉛の影響を, 幼若マウス (幼若) および成熟マウス (成熟) の脳組織を用いて in vitro で検討した。  
方法: 21-25 日齢 (幼若) および 4 カ月齢 (成熟) の ICR-JCL 系マウスを実験に供した。1) acetylcholine (ACh) 遊離実験は, 大脳皮質切片を 30 mM KCl (脱分極性) あるいは正常  $K^+$  (自発性) を含む Krebs Ringer 液中で  $37^{\circ}C$ , 30 分間 incubate した。2) high affinity choline uptake (HACT) 実験は大脳皮質粗シナプトソーム分画を用いた。1), 2) の Krebs Ringer 液中の  $Ca^{++}$  濃度を 2.8 mM と 3.3 mM について検討した。3) acetylcholinesterase (AChE) および 4) choline acetyltransferase (ChA) の酵素標本は成熟マウス大脳皮質より作製した。5) muscarinic ACh receptor (AChR) は, 大脳皮質膜標本の quinuclidinyl benzylate (QNB) 結合能を調べた。

成績: 幼若組織に対して, 酢酸鉛は  $10^{-4} M$  において 3.3 mM  $Ca^{++}$  濃度における脱分極性 ACh 遊離を, また  $10^{-5} M$  において 2.8 mM  $Ca^{++}$  濃度における自発性 ACh 遊離を, いずれも約 20% 阻害した。成熟組織に対して, 酢酸鉛は ACh 遊離にほとんど影響しなかった。2)  $10^{-5}$ ,  $10^{-4} M$  酢酸鉛は幼若組織の HACT をそれぞれ 15, 30% と濃度依存的に促進させたが, 成熟組織ではほとんど影響を及ぼさなかった。3)  $10^{-4} M$  酢酸鉛は ChA 活性を約 20% 阻害した。4)  $10^{-4} M$  以下の酢酸鉛は AChE 活性および QNB 結合にほとんど影響を及ぼさなかった。

以上より, 酢酸鉛は in vitro において脳組織 cholinergic parameter に対して, 特に強い作用を示さなかったが, ACh 遊離と HACT に対して幼若と成熟組織で感受性に差異がみられた。



堤 璋二, 川口 充, ○松本仁人\*

東京歯大・薬理, \* 東日本学園大・歯・薬理

薬物の生体に及ぼす影響とくに毒性を調べる目的には、細胞レベルでの研究は有意義と考える。本研究では、マウス脾臓由来の健康リンパ球を用い、幼若化促進物質である phytohemagglutinin (PHA) 又は Concanavalin A (Con A) の添加によっておこる芽球化に対して  $As_2O_3$  がどのように作用するかを検索し、さらに芽球化反応の過程すなわち DNA, RNA 又は蛋白質合成に対する  $As_2O_3$  の作用を知るため、 $^3H$ -thymidine ( $^3H$ -T),  $^3H$ -uridine ( $^3H$ -U) 及び  $^3H$ -leucine ( $^3H$ -L) のリンパ球とり込みに対する  $As_2O_3$  の影響を検索した。1)  $^3H$ -T のとり込みの最も多い PHA 及び Con A の至適添加量は、それぞれ  $10 \mu g/ml$  と  $3 \mu g/ml$  であった。なおこれは  $^3H$ -U 又は  $^3H$ -L の場合も同様であった。 $^3H$ -T のとり込みは *in vitro* では各量  $As_2O_3$  (1, 3, 10, 30,  $100 \mu g/ml$ ) の添加によりいずれも強く抑制された。*in vivo* では、 $As_2O_3$  の各量 (0.1, 0.5, 1.0,  $10 mg/kg$ ) の経口投与により、 $^3H$ -T のとり込みは dose-response をもって抑制された。

2)  $^3H$ -U のとり込みは *in vitro* では  $As_2O_3$  の各量の添加により、すべて強く抑制された。*in vivo* では PHA 添加時の  $^3H$ -U とり込みは  $As_2O_3$  各量投与によりむしろ促進の傾向を示し Con A 添加時は抑制と促進の二面が出現した。3)  $^3H$ -L のとり込みは *in vitro* では  $As_2O_3$  各量添加によりすべて強く抑制された。*in vivo* では、PHA 又は Con A 添加時のいずれでも、 $^3H$ -L のとり込みは  $As_2O_3$  の経口投与により最高約 50% 程度の抑制が見られた。

以上からマウス脾臓由来リンパ球においてヒ素は DNA 合成を著明に抑制するが、RNA 合成に対する作用は明らかでなく蛋白質合成に対する抑制作用は軽度であると思われる。

山内 博

聖マリアンナ医科大学 公衆衛生学教室

本研究はヒトの臓器や組織，血液などに沈着しているヒ素と，尿に排泄しているヒ素の化学形態について解明を試みた。

〔調査試料〕 臓器，組織は当大学病院で行なった病理解剖の時の検体である（男15名，女10名）。また，血液，尿，頭髮は当大学の教員と学生の検体である。ヒ素の分別定量法は，演者が開発した超低温捕集—還元気化法—原子吸光光度計で行なった。

〔結果〕 血液中総ヒ素濃度は平均 $0.9 \mu\text{g}/100\text{g}$ であり，化学形態はAs(V)が40%，As(III)とジメチルアルシン酸（DMAA）が各30%であった。肝，腎，肺，脾，皮フ，筋肉，十二指腸組織などの総ヒ素濃度は， $9-316 \text{ ng}/\text{g. wet wt.}$ の範囲であった。つぎに総ヒ素濃度に対する各ヒ素の割合は，As(V)が60-80%，As(III)が15-30%であった。これにメチルヒ素化合物のメチルアルソン酸（MAA）が，肝と腎の大部分で約3%を占めていた。さらに，肺，脾，皮フ，筋肉と肝や腎の一部から，DMAAが5-10%の割合で検出した。頭髮中総ヒ素濃度は平均 $170 \text{ ng}/\text{g}$ であり，このうち約70%がAs(V)，30%がAs(III)であった。胆汁中総ヒ素濃度は平均 $31 \text{ ng}/\text{g. wet wt.}$ であり，このうち約70%がAs(V)，30%がAs(III)であった。尿中総ヒ素濃度は平均 $57.3 \mu\text{g}/\ell$ であり，このうち67%がDMAA，20.4%がMAA，5.8%がAs(V)，6.6%がAs(III)であった。

〔まとめ〕 ヒトの臓器や組織に沈着していたヒ素の化学形態は，As(V)が主体であり，ついでAs(III)，さらにDMAAあるいはMAAが微量に存在していた。これに対して，尿中ヒ素の主体はDMAAであった。

マウスにおける低分子クロム結合物質の  
生体内分布とクロム結合能

○山本昭子, 吳 国用, 鈴木平光, 小野弘子,  
松井寿夫, 小野 哲, 和田 攻,

群馬大学・医学部・衛生

重クロム酸カリ投与時, マウス, 家兎, イヌの肝可溶性画分に認められる低分子クロム結合物質(LMWCr)について, その化学的性質ならびに生理的意義について検討し, これまでこの物質がクロムの解毒排泄に重要な役割を演じていることを認めさせた。今回は, クロム代謝様式の概要を知るため, LMWCrの生体内分布, 生成部位および高分子クロム結合物との関連について検討した結果を報告する。

1) 生体内分布: 正常マウスおよび重クロム酸カリ投与マウスについて, 臓器不モジネートの遠心上清中LMWCr結合クロムを測定した。湿重量あたりLMWCrは両者とも肝, 腎に最も多く, 脾, 小腸, 鞏膜, 脳にも広く分布していた。

2) LMWCrの生成部位を知る目的で, 重クロム酸カリ一回投与後LMWCr含量の多い肝と腎について行った経時的観察では, クロム結合LMWCrの初期蓄積に大差は認められなかった。

3) 正常マウス肝よりLMWCr画分を得, *in vitro*における無機クロム添加によるクロム結合能を, albumin, transferrin のそれと比較した結果  $LMWCr \gg transferrin > albumin$  であった。

4) 重クロム酸カリ投与マウス肝よりLMWCr画分を分取し, *in vitro*においてクロム結合LMWCrから albumin, transferrin へのクロム移行量をしらべた結果, 両蛋白の無機クロム結合能に比して極めて少なかった。

〔結語〕 LMWCrはマウス肝, 腎その他各臓器内に極めて広く分布し, そのクロム結合能は通常クロムとの結合が論議されている高分子物質に較べて極めて大である。従って体内に入ったクロムの大部分は, 体内各所で可みやかにLMWCrとほり排泄されると考えられる。

生体内特異的クロム結合物(低分子クロム結合物)  
の精製とその意義に関する研究

○吳 国用 山本昭子 小野哲 松井寿夫 和田 攻

群馬大学医学部衛生学教室

クロム投与動物の肝, その他臓器, および尿に存在する低分子クロム結合物の生理的意義を明らかにする目的で本物質を精製し, 主にクロムの排泄と解毒に対する作用を検討した。

1. 低分子クロム結合物(LMWCr)を  $K_2Cr_2O_7$  を投与した成犬肝よりエタノール沈澱法とゲル濾過法で精製し, 二分画の肝LMWCr IとIIを結晶物として得た。

2. 家兎に  $K_2Cr_2O_7$  (VI),  $CrCl_3 \cdot 6H_2O$  (III) と LMWCr を各々静注後の腎クリアランス値は6価と3価無機Crに比べてLMWCrで著しく高い。

3. LMWCrの尿中排泄率は6価と3価Crに比べて全ての時間で高い値を示した。

4. マウス腹腔内投与  $LD_{50}$  値はCrとしてLMWCr 134.9 mg/Kg,  $CrCl_3 \cdot 6H_2O$  32.13 mg/Kg,  $K_2Cr_2O_7$  13.13 mg/Kgであった。

5. 上記三種クロム化合物を各々マウス腹腔内注入2h, 4h後血漿と肝腎上清のCr量は  $K_2Cr_2O_7 > CrCl_3 \cdot 6H_2O > LMWCr$  の順であった。

6. 正常人の尿(pH 5.5~6.0)に  $CrCl_3 \cdot 6H_2O$  を加え  $37^\circ C$  で30分間incubateした場合, 尿中LMWCrとクロム結合量はCrとして  $14.33 \pm 5.51 \mu g / \mu l \text{ 尿} = 7mg$  であった。

7. 正常尿pH範囲では酸性尿がアルカリ性尿より,  $37^\circ C$  が  $24^\circ C$  より, 3h incubateした時が1h incubateした時より, Cr(III)を加えた時がCr(VI)を加えた時より尿中LMWCrに結合するクロムが多かった。

8.  $200 \mu \text{ mole } K_2Cr_2O_7$  をラット腹腔内投与後1hの尿には6価無機CrとLMWCrが排泄されるが, 3h後の尿にはLMWCrしか排泄されない。

9. 正常尿, 慢性腎炎尿と糖尿病尿のLMWCrのクロム結合能を測定し比較した。

B-17 クロム鉍さい粉じんのラットによる1か月間吸入後の  
終生飼育実験

坂本義光 神谷信行 平賀興吾

都立衛生研究所 毒性部

クロム鉍さい粉じん(Cr含量28%)を1か月間曝露したラットをバ  
リヤー飼育室に移し、肺を中心とした病理組織学的検索を行なった。  
曝露後1, 3, 6および12か月間飼育したラットでの変化は前報報告し  
た。今回は終生飼育したラットについての検索結果を報告する。

ラットはSlc-Wistar系雄5週令を用いクロム鉍さい粉じんおよび  
関東ローム粉体の20mg/m<sup>3</sup>曝露群と対照の3群を設定し、30日間昼夜  
連続で曝露を行った。曝露したラットは死亡あるいは瀕死状態まで  
バリヤー飼育室で飼育した。

飼育期間中の生存率は曝露終了後70週目で対照群1/5, 関東ローム  
群1/5, 鉍さい群1/5, 110週目で各々5/5, 5/5, 7/5, 123週目で1/5, 1/5, 3/5  
であった。対照および関東ロームは123週, 鉍さい群は124週で飼育を  
終了した。体重は鉍さい曝露群では、終了時より他の群に比べて小  
くその後もこの傾向は持続するが、増加率では差がなかった。

肺の組織変化は鉍さい群に気管支末端部での上皮細胞の増生を伴  
う巣状炎症が散在性に認められた。鉍さい粉じんを食食した大食細胞  
は炎症巣に少なく異なった部位の肺胞腔内に多くみられ、リンパ  
組織中にも存在していた。鉍さい群でみられた気管支末端部での  
変化は対照および関東ローム群ではみられなかった。腫瘍は対照群  
で転移性腫瘍が1例認められたのみであった。

曝露後12か月での肺の組織変化は、粉じんを食食した大食細胞の  
集簇がみられたのみであったが、今回はこれに加えて気管支末端部  
での炎症が観察された。

脳内ジチザン染色亜鉛の性質について

○小野哲, 松井寿夫, 小野弘子, 眞鍋皇夫, 吳国用, 知田攻

群馬大学医学部衛生学教室

〔目的〕 脳内のジチザンで染色される亜鉛の役割について様々な論じられているが、未だその意義ははっきりしていない。我々は昨年の本学会において、この染色亜鉛の測定法について発表したが、今回は測定法を利用して染色亜鉛の精製を行ない、その性質を調べた。

〔方法〕 試料としてウイスター系ラットの脳を用いた。電気ショックの実験はラットの両耳間に50Hz, 70V, 20mAの電流を40秒間通電した。シナプトゾーム画分はWhittakerの方法に導いて得た。ガラスカラムはFPG-3000M, 120-200 meshを用いた。

〔結果〕 電気ショックにより染色亜鉛量に最も顕著な減少が認められたのはシナプトゾーム画分であったが、全亜鉛含有量の変化は各画分共ほとんどみられなかった。染色亜鉛を精製するためシナプトゾーム画分を用い、遠心分離およびガラスカラムにより分離操作を進めたところ、全亜鉛や蛋白に対する染色亜鉛の存在比が次第に高まり、染色亜鉛1モルに対して蛋白数万 $\mu$ , N末約40モルの画分を得た。またこの画分の亜鉛は0.1モル食塩水により可溶となる。この粒子画分を用いて染色亜鉛の結合相手物質の同定を行なうことを試みた。

〔考察〕 電気ショックの実験結果は、電気ショックにより亜鉛がシナプスから出入りするよりも、むしろ染色亜鉛が単に非染色亜鉛に変化することを示唆する結果と思われる。染色亜鉛の精製を行なった結果、染色亜鉛の少なくとも一成分は主として微粒子に存在し、シナプス小胞体と類似のものであることを示唆している。この亜鉛の結合相手物質の同定およびその生理的意義について解明したい。

## カドミウムによる末梢血中リンパ球の細胞構成変化

○大沢基保 佐藤和恵 高橋和子

東京大学 薬学部 環境衛生学教室

カドミウム(Cd)の短・中期暴露により、動物の感染抵抗力が低下することが知られている。この原因として、リンパ球の抗体産生能の低下や細胞性免疫の抑制が考えられている。われわれは、sub-clinical doseのCdの皮下投与により、動物の末梢血中リンパ球の構成が形態学的にリンパ芽球様の大形リンパ球に転移することを報告した(Ohsawa & Kawai, Environ. Res., 24 (1981) 192)。本研究では、Cd投与によるマウス末梢血中リンパ球の細胞種構成(T、B細胞)の変化の有無を検討した。

〔実験方法〕 0.5 および 1.0 mg/kgのCdCl<sub>2</sub>をICRマウスに5日間連日皮下投与し、7日目に末梢血中のリンパ球をNa-metrizoate/Ficollを用いた比重遠心法で分離採取した。リンパ球中B細胞、T細胞の割合は間接蛍光抗体法により、抗IgG抗体と結合する細胞をB細胞、抗Thy-1.2抗体と結合する細胞をT細胞、両方に結合しない細胞をNull細胞として算出した。

〔結果・考察〕 Cd投与群ではB細胞の比率と細胞数が有意に減少していたが、T細胞とNull細胞の数には有意な変化はなかった。このことからCdのcytotoxicityに対する感受性はB細胞の方が高いと考えられる。TまたはB細胞由来の株細胞を用い、in vitroでCdのcytotoxicityを調べたところ同様の傾向が得られた。また、Cd投与マウスでは、脾臓重量のSpleen-somatic indexが有意に大きいことから、末梢血中の障害を受けたBリンパ球を補うため、代償的に脾臓が肥大化した可能性が示唆される。飲料水にてCdを投与した場合の結果も併せて報告する。

B-20 長期間カドミウムを投与したサル尿中の低分子たん白について

野見山一生<sup>1</sup> 世取山守<sup>1</sup> 野見山絃子<sup>1</sup> 木村正己<sup>2</sup>  
赤堀文昭<sup>3</sup> 政岡俊夫<sup>3</sup>

1 自治医大衛生学 2 産医研 3 麻布大畜産薬理学

**緒論** カドミウムに暴露していると低分子たん白尿がみられることはよく知られている。しかし、その発症機序についてはいまだ種々論議のあるところであるので、今回検討した。

**方法** サルに100  $\mu\text{g}/\text{g}$  のカドミウムを含む固形飼料を144週投与し、3週ごとに生体影響を検討した。低分子たん白は抗サル $\beta_2$ -ミクログロブリン（以下MG）抗体を用い、一元免疫平板拡散法、免疫電気泳動法、交叉免疫電気泳動法により尿中MGの性質を検討するとともに、尿中への出現時期についても検討した。また、尿たん白をSDS-電気泳動したのち銀染色をし、低分子たん白尿出現時期についても検討した。

**結果** 1)抗サルMG抗体を用いた実験：ヒトMGとは免疫学的に近親反応があり、共通抗原を持ってはいたが、電気泳動度は多少異っていた。今回作製された抗サルMG抗体のMG検出感度は2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。尿中MG排泄量の増加は尿中たん白排泄量の増加の時期よりはるかに遅れて観察された。2)SDS-電気泳動-銀染色法による実験：分子量1.2（MG）、1.8万のたん白が42週以降、2.5万のたん白（RBP）が50週以降に出現した。アルブミンは50週以降多量に排泄されていたが、低分子たん白排泄も急増した。尿たん白、尿糖は72週、54週以降検出された。

**考察** 尿中MGの軽度上昇は腎前性のもので、リンパ球表面のMG産生高進、血中MG上昇によるものであり、尿中MG急上昇はMGの尿細管での再吸収低下によると考えられた。



B-21 Cephalosporin系抗生剤と gentamicin の正常、脱水、  
アシドーシスおよび片腎ラットに対する相互作用

○古 浜 和 久 、 小 野 寺 威

第一製薬(株)研究所

臨床的に cephalosporin 剤はしばしばアミノ配糖体抗生剤と併用され腎障害誘発の可能性をめぐって議論されている。今回われわれは正常飼育、脱水、アシドーシスあるいは片腎切除の条件下でラット腎に対する諸種 cephalosporin 剤と gentamicin (GM) の相互作用を検討した。

実験には体重 150-180 g の JCL-SD 系雌ラットを用いた。実験期間中、正常飼育(正常ラット)投薬前日より終了日まで 5 ml/rat/day に飲水制限(脱水ラット)、投薬 2 日より終了日まで 1% NH<sub>4</sub>Cl 液給水(アシドーシスラット)また投薬 2 週間前に右腎切除(片腎ラット)を行なった動物に cefoxitin (CFX, 2 g/kg/day, iv)、cephalothin (CET, 2 g/kg/day, iv)、cephaloridine (CER, 0.8 g/kg/day, iv) の各 cephalosporin 剤および GM (80 mg/kg/day, sc) を 10 日間連日、単独または併用投与し腎機能検査および腎病理検査を行なった。

その結果、正常ラットにおける GM 単独投与時および併用投与時の腎障害の強さは GM 群 > CER+GM 群 = CET+GM 群 > CFX+GM 群 の順であり各 cephalosporin 剤併用による GM 腎毒性の減弱が認められた。一方脱水、アシドーシスおよび片腎ラットにおいては、腎障害の程度は GM 群 = CER+GM 群 = CET+GM 群 > CFX+GM 群 の順であり、CFX 併用群にのみ GM 腎障害の減弱が認められた。この際 CET および CER 併用群では一般状態の悪化により数例が死亡した。

以上のように GM ラット腎障害に対する cephalosporin 剤の影響はその種類および実験条件により若干異っていた。

松島正浩\*, 柳下次雄\*, 高木奇夫 平野修助

東邦大学医学部才二生理学教室\* 泌尿器学教室

DruckreyらはN-butyl-N-butana(4)nitrosamine (BBN)をラットに20週間至口投与すると、膀胱に特異的に腫瘍が発生するこを明らかにした。さらに橋本ら、BBNの代謝産物Butyl(3-carboxypropyl)nitrosamineが発癌物質であると報告した。我々も膀胱癌の発生機構について明らかにする。

そこで、発癌に至る組織学的ならびに解糖系の変化を追究し、BBNによる膀胱腫瘍の発生機構を明らかにしようと考へた。

生後7週間のDonryu系雄ラットに0.05% BBN含有飲料水を自由に摂取させ、5、10、15、20週目に漏血層較し、膀胱を摘出し、組織学的ならびに糖代謝の変化を調べた。

形態学的にはBBN投与後10週以上皮細胞のhyperplasiaがみられ、15週以降では全例に膀胱腫瘍の発生を認めた。発癌過程に伴う糖代謝の変化を追究するため、膀胱粘膜をKrebs-Ringer-Phosphate Buffer (pH7.4)を含むガラス管中に浮遊させ、基質として $^{14}\text{C}$ -glucoseの3-1は $^{14}\text{C}$ -6]-glucoseを使用し、発生する $^{14}\text{CO}_2$ ならびに乳酸生成量を調べた。ドウ糖利用による $\text{CO}_2$ 生成は、Embden-Myerhof Parnas Pathway (EMP)を有する場合に $^{14}\text{C}$ -6]-glucoseを基質として取り、hexose-monophosphate pathway (HMP)を有するものは $^{14}\text{C}$ -6]-glucoseを主に利用していることから $^{14}\text{CO}_2$ 生成量の両者の比を調べたところ、組織学的変化のみられる時より早期に発癌傾向のある場合には、EMPの活性が優位となりこが明らかとなった。

## Citrininによる急性腎毒性の種属差に関する実験的研究

日比野 勤、荒井昌之

名古屋保健衛生大学衛生学部病理

Penicillium Citrinumより分離精製された黄色結晶のCitrininは腎障害物質として知られているが、今回ラット、マウス、ハムスター及びモルモットに比較的大量を腹腔内に投与し、腎の急性変化を経時的に検索したのでその大要を報告する。

使用動物はF344雄ラット20匹、ddy雄マウス20匹、ゴールデンハムスター雄20匹及びハートレイ系雄モルモット10匹を用い、Citrininは50% EtOH・DMSO等量混合液に溶解し、それぞれ体重kg当り35mgの割合に腹腔内投与を行い、1、24、48、72、96時間後に屠殺し、腎を中心に主要臓器の変化を光顕的並びに電顕的に観察した。

ラットではCitrinin投与後、1時間後から尿細管上皮細胞の空胞変性、腫大がみられ、24及び48時間には尿細管上皮の変性・壊死が著明となり、72及び96時間においてなお尿細管上皮細胞の変性脱落が一部に認められた。マウス及びハムスターでは腎尿細管上皮細胞の変性、壊死などはラットに比し軽度であった。モルモットでは、Citrinin投与後1時間では尿細管上皮細胞の腫大、24時間には細胞の腫大に加え、空胞変性・壊死がみられ、これらの変性・壊死は48及び72時間に著明に認められ、96時間においても、なお持続した。

電顕的には尿細管上皮細胞の刷子縁の変形、脱落、細胞質の空胞化、ミトコンドリアの腫大、クリスタの脱落及び滑面小胞体の拡張並びに増生が種々の程度に観察された。

Citrinin投与による腎尿細管上皮細胞の空胞変性及び壊死はラットに最も著明にみられ、モルモットではその変化が他の動物より遅延してしかも軽度であった。

## B-24 サッカリンによるラット膀胱病変に対する系統差に関する形態学的研究

中野渡純一、玉野静光、小木曾 正、福島昭治

名古屋市大・医・第一病理

膀胱発癌における強力な Promoter であるサッカリンの膀胱に対する影響がラットの系統により如何に差があるかを検討した。

動物は Wistar、F344、SD および ACI 各系の雌ラットそれぞれ 30 匹を用い、実験群として 5% Sodium Saccharin (SS) 含有飼料投与群と、対照群として基礎飼料投与群を設け、それぞれ投与開始 12、24、36 週後に 5 匹ずつ屠殺し、膀胱を光顕的ならびに走査電顕的に検索した。また屠殺前日に各群共 4 時間尿について Osmolality、pH および尿沈査などの検査を施行した。

その結果、SD 系ラットでは SS 群で体重増加抑制が著明にみられ、Wistar、ACI、F344 の順に軽度となっていたが、SS 摂取量には各系共に差はなかった。SS 群では各系共 pH は弱アルカリに傾き、 $Mg(NH_4)PO_4$  結晶が対照群に比してより多く認められたが、系統間の差はみられなかった。光顕的に SS 群の膀胱は ACI の 12 週で軽度の単純性過形成がみられ、24 週では単純性過形成が高度になると共に乳頭状ないし結節状過形成の出現が認められた。しかし、Wistar、F344、SD ではほとんど変化がみられなかった。走査電顕的には 12 週の時点より膀胱上皮の表層細胞に Pleomorphic microvilli、short uniform microvilli や rosy~leafy microridges がみられる病変があり、特に ACI で著明で、以下 Wistar、F344 の順にみられ、24 および 36 週ではより高度にみられた。しかし、SD ではほとんど正常像を呈していた。

以上、ラットにおける SS による膀胱病変には明らかな系統差の存在することが示された。

## 毒性研究のコンピュータによるシステム化 (I)

○後藤和則・西部忠幸

日本曹達株式会社 生物科学研究所

我々は、亜急性・慢性毒性試験のデータをデータ収集ステーション (L P U) を使い、off-line で処理するシステムを開発し、好結果を得ているので報告する。

システムを設計する上で次の点に留意した。

(1) 低コストのシステムであること。(2) コンピュータの専門知識を必要とせず誰でも簡単に扱えるシステムであること。(3) データ入力時のミスは極力抑えること。(4) システムの拡張が容易なこと。

〔システムの概要〕：各種測定機や分析機からデータが発生する際には、L P U をその場所まで移動させL P U を介してデータはフロッピーディスクに格納される。この場合、あらかじめ実験計画 (実験番号、期間、投与量、動物種と数など) や I D 番号を登録しておけば、データはこれに従いエラーチェックを受けながら自動的に入力される。更に、L P U には前回のデータが記憶されているので前回の値との比較検討もその場で行うことも可能である。

収集されたデータは、中央のコンピュータにフロッピーディスクを介して送られマスタファイルが作成される。中間、最終報告の際には、データはここから適当な統計処理が施され速かに出力される。

出力された表はそのままで報告書となる。尚、病理組織所見については、マークシートにその所見をコードで記入し、O M R から直接中央のコンピュータに入力される方式を採用した。

このように off-line によるデータ処理システムは、中央のコンピュータの負担も軽く、比較的低価格でしかも柔軟性の有るシステム開発が可能であるように思われた。

## C-2 毒性研究のコンピュータによるシステム化(Ⅱ) 病理組織所見のコンピュータ処理

○ 西 部 忠 幸 ・ 後 藤 和 則

日本曹達(株) 生物科学研究所

われわれが開発した病理所見のコンピュータ処理方法は、国際病理学用語(SNOP)コードを応用したものである。

SNOPは、局所解剖学コード(T)、病理形態学コード(M)、病因学コード(E)及び機能コード(F)の4大分類から成っているが、毒性研究用にはT及びMコードに若干のコードを加えて利用するものとした。

即ち、2桁のTコードと4桁のMコードで病変の部位(臓器)と内容(所見)を表示することが出来るので、この他に病変の強さとか型が表示する必要があった。もとよりSNOPは人体病理を対象としたものであり、実験動物を対象とするには若干の修正が必要であった。具体的には、Tコードの中で55(唾液腺)を55A(耳下腺)・55B(舌下腺)・55C(顎下腺)に分けたり、病変の多い77A(前立腺)と77B(精囊)を独立させたりして毒性研究用に改善した。また、Mコードの場合には4桁コードを用いても必ずしも1コードが1病変を指す分けでは無いので、TコードとMコードの合成により適格な病変を表示する様にした。例えばM-4000には“炎症NOS”以外に129もの炎症名が含まれているが、T-56(肝臓)と合わせて56-4000で“肝炎”、71-4000で“腎炎”を表示する如くである。病変の強さと型のコードを1桁で新設し、更に1桁の病因コードを加え、1所見を8桁コードで示すものである。得られた所見コードをマークシートにブロック文字で記入しOMRにかければ、自動的にコンピュータ処理されて個体別データとグループ別の要約が“output”されるのである。

ラット心電図の毒性試験への応用と解析  
第3報 ベクトル解析と誘導法の検討

○野村 護, 小野寺 威

第一製薬(株) 研究所

(目的) 無麻酔無拘束下における, ラット心電図の詳細な記録は, 毒性試験における心障害発現の予測に有用であることを既に報告した。(第7回毒作用研究会, 薬学会第101年会) 心電図の正当な評価には, 通常, 標準6誘導および胸部単極誘導等が必要とされているが, ラットの毒性試験において全ての誘導法を記録することは困難である。そこで, より有用な情報が得られると考えられるベクトル解析に必要な心電図の誘導法を検討し, ベクトル心電図(VCG)と比較した。

(方法) 実験には10~20週令のSLC系雄ラットを用いた。心電図記録は標準6誘導(I, II, III, aVR, aVL, aVF)および胸部単極誘導(V)とした。ベクトル心電図の記録にはメモリー式ベクトル心電計(MVC-40A:日本光電)を用い家森ら(1976)の方法に従って, 心直交誘導法によって得たスカラーX, Y, Zから, 前額面(F), 矢状面(S), 水平面(H)として記録した。

(結果と考察) 同じ動物で繰り返し記録した場合の波形の変化は, I誘導およびスカラーXで少なくaVF, VおよびZで比較的大きかった。ECGから線型変換によって得た, 各面の平均電気軸ベクトルは, VCGとほぼ同等の電位と角度を示した。また, 電気軸の右方変位を起すことが知られているImipramineではII誘導に変化が認められずIおよびV誘導に右軸変位を示唆するQRSの変化がみられた。従って, X, Y, Z軸からのECG誘導は, ベクトル解析および, その時間的経過の記録が可能であり, 毒性試験に応用し得るものと考えられた。

## C-4

### ビーグル犬の脊髄反射に対するキノホルムの作用

○後藤正義，小野秀樹，赤羽浩一，金子次男，福田英臣，田村善蔵

東京大学薬学部毒性薬理学教室・薬品分析化学教室

〔目的〕イヌにキノホルム(CQ)を長期間経口投与すると下肢に運動失調が発現する。しかし、この原因については明らかではない。そこで、CQを経口投与しながら神経系の機能を検索し、運動失調のおこる原因を追求した。

〔実験〕生後11～12ヶ月のビーグル犬5匹を用いた。CMC 10%を混合したCQを漸増的に3匹に経口投与した。対照群の2匹にはCMCのみ投与した。

〔結果〕CQを投与後33日から79日までの間に3匹のいずれにも下肢の運動失調を認めた。左後肢の甲部の皮下に刺激針を刺し電気刺激し、同側の前頸骨筋よりEMGを測定すると、潜時の速い反射波と遅い反射波を認めた。CQ投与犬では遅い反射波の消失が認められた。ペントバルビタール麻酔下に神経を刺激し、内・外腓腹筋の等尺性の収縮から張力と不応期を観察した。不応期については投与群と対照群に有意の差を認めなかった。筋張力は、重症投与犬で顕著に低下していたが、他の2匹では対照犬と差を認めなかった。外側腓腹筋に10～400gの負荷をかけ筋紡錘からの発射を測定した。重症犬の1匹を除いて、負荷の増加にともなって筋紡錘からの発射頻度も増加し、両群の間に差を認めなかった。投与犬の脊髄の組織学的検索では、頸髄Goll束の変性が著明で、胸髄レベルで減弱し、腰髄レベルでは変化は認められなかった。

〔結論〕CQ投与によって運動失調の生ずる原因は、頸髄Goll束の神経線維が変性するために、末梢から上位への知覚入力遮断されるためと考えられる。



武田植人，小滝益三，横田正幸，鈴木平治郎，畑俊明，坂本匡一

明治製菓株式会社 中央研究所

ナキウサギは、アフガニスタン原産でウサギ目に属し実中研が中心となり進めている共同研究たる催奇形研究班のナキウサギの有用性に関する研究（統括者：西村秀雄）を担当するに当たって得られたものである。今回演者等は、ナキウサギの感覚器の特性について視聴覚器を中心にして検討し、2, 3の知見を得たので報告する。

動物の親を実験中研より入手し、自家繁殖した成熟ナキウサギ（生後25～27週令）で健康状態良好なものを供試した。

A) 散瞳および縮瞳検査：硫酸アトロピン1%液を点眼しても散瞳作用は認めなかった。一方、塩酸ピロカルピン1%液を点眼すると3分後より縮瞳作用が発現し、5分後には約 $\frac{1}{2}$ にまで縮瞳し、その後回復し始め、60分後には点眼前までに回復した。

B) 網膜活動電位（ERG）：a波は15～20 $\mu$ v, b波は160～200 $\mu$ vで、ラットやウサギのERGと比較するとa波の電位は $\frac{1}{4}$ ～ $\frac{1}{5}$ であった。

C) 眼底所見：眼底は濃い眼底色素におおわれ、乳頭はやや上部に位置し、白色円形で網膜主要血管（動，静脈）は認められず、脈絡膜血管と思われる赤色を呈した部分が認められた。

d) 聴覚検査：感音性は、モルモットとほぼ同様であった。

e) これらの結果は、マウス，ラット，ウサギ，ビーグル犬等の他の実験動物と比較し、視覚器の面で薬物感受性、虹彩括約筋機能が異なり、網膜の神経上皮層である錐，杆体系機能および眼底形態が異なり、しかも網膜主要血管が認められない点等の事より動物種差が推定された。

C-6

培養小脳組織のミエリン形成に対する各種毒物の影響

長池一博，塚田裕三

慶應大・医・生理

神経系は発生過程に障害を受けた場合，不可逆的な損傷を被むる場合が多い。そこで本実験は各種毒性物質が発育期の脳に対しどのような影響を与えるかをラット又はマウスの培養小脳組織を用い，主としてミエリン形成に注目し検索した。

細胞分裂を阻害することが知られている Methylazoxymethanol Bromodeoxyuridine, Cytosine arabinoside を出生直後からの培養系に添加した場合，培養組織中の細胞の脱落，数の減少が認められたが，ミエリン形成に対してまったく影響を与えなかった。しかし，胎生期からの培養組織に胎生 16～18 日にこれらの薬物を添加するとミエリンの形成は完全に抑制された。一方，タンパク合成阻害剤である Cycloheximide を生後 8～13 日相等の培養に添加した場合，神経細胞の脱落も多数認められたが，ミエリンの形成も障害された。糖タンパクの合成を障害する Tunicamycin もまた Cycloheximide と同様にミエリン形成に対し強い抑制作用を示したが，Cycloheximide と異なり，グリア細胞により強い障害を与えた。生物由来の神経毒である Tetrodotoxin を培養液中に添加した場合，ミエリンの形成開始時期には影響を与えなかったが，その形成率に対し濃度依存性に抑制効果がみられた。

以上の各種毒物の培養小脳組織への添加の結果から，小脳のミエリン形成は胎生期に分裂したミエリン形成細胞が，生後のタンパク合成や糖タンパク合成を背景として形づくられて行くもので，神経機能発現は少なくともミエリン形成開始のトリガーとはなっていないことが考えられ

た。

## 長期皮膚塗布試験において発生したマウス アミロイド症の病理学的検討

奥山隆三，今井俊介，関川 進，大野良隆，中森一男，螺良義彦

奈良県立医科大学第二病理学教室

マウスにおけるアミロイド症は、A系、DBA系、CBA系、あるいはSM/ML系等に好発とされている。一方アミロイド症は、カゼイン、アゾカゼイン、珪酸ソーダ、塩酸、カドミウム等の皮下投与で誘発されることが知られており、いずれも組織の炎症や壊死を併発する物質であるので慢性の炎症及び組織障害がアミロイド症の大きな原因と考えられている。しかし、皮膚塗布によるアミロイド症の報告は少ない。

今回我々は、トリクロルベンゼン(TCB)のddYマウスにおける長期皮膚塗布試験を行なった際に全身の諸臓器に高率にアミロイド症の発生を経験したので報告する。

実験動物は、ddY/SLCマウス雌雄の5週令を用いた。検体は、1・2・4 Trichlorobenzeneでアセトンを経材として、マウス背部に2年間連続塗布を行なった。

実験の結果、皮膚の変化は対照群よりも実験群に多く認められ、表皮の肥厚や痂皮形成などが見られた。又、それに伴ないアミロイド症の発生も雌雄ともに対照群よりも実験群に多く発生した。

これらアミロイドは、肝臓、脾臓、副腎、腎、肺に多く、又、膝、リンパ節、大腸にも見られた。なお、アミロイドは、H-E染色の他にコンゴレッド染色、チオフラビンT染色にて同定した。

また、TCBの急性経口毒性実験においては、特にアミロイド症は見られなかった。しかし、TCB自体にアミロイド症を誘発させる因子があるかどうかは、今後検討すべき問題である。

○鶴見介登、藤村 一

岐阜大学医学部薬理学教室

抗炎症作用は一種の細胞毒作用とも考えられるので、薬効と毒性副作用との関係を、30種の非ステロイド抗炎症薬（NSAID）について解析し、将来への可能性について検討した。

ラットにおけるLD50とカラゲニン足浮腫の抑制ED30とを対数でプロットすると、それぞれよい相関を示すA、B2群に大別された。従つてその群内では毒性の強い程薬効も大きいことが認められたが、A群に比しB群の回帰直線は右に平行移動した型を示し、同一薬効でも毒性の弱い薬物のあることが認められた。またアジュバント関節炎抑制の最小有効量とLD50との関係についても同様の相関関係が認められた。A群に属する薬物は従来のNSAIDが主で、B群の薬物は新しく、薬効は強く毒性の弱いNSAID開発の可能性が示唆された。胃障害UD50とLD50との関係をみると、薬効よりばらつきは大きくなつたがやはり2群に別けられた。しかしB群に属する薬物は薬効のB群とは多少異なり、また胃障害の極端に弱いNSAIDもあつて、胃障害は必ずしもLD50と相関せず直接の死因とは考えられない。他方腸障害は引起すものとししないものとのに分けられ、障害を呈するNSAIDは比較的強い薬効を有し、LD50と相関して直接の死因と思われた。しかし胃障害と同様薬効との相関は少なく、また全く腸障害を呈さないNSAIDも半数近くあつて、胃腸障害の弱い強力なNSAIDの開発が可能と思われた。その他NSAIDに共通の毒作用は認められなかつた。

杉山俊博\*、三木伸士\*\*、三宅可浩\*\*、山野俊雄\*

\* 阪大医・生化、\*\* 国立循環器病センター・研・生化

未処理ウサギ肝ミクロソームより精製したシトクロム P-450<sub>B<sub>1</sub></sub> (P-450<sub>B<sub>1</sub></sub>) は、パラニトロアニソール脱メチル化反応の活性発現においてシトクロム *b<sub>5</sub>* を必須とすることを既に報告した<sup>1)2)</sup> すなわち本反応にはミクロソームに存在する2系統の電子伝達系 (NADH系と NADPH系) が密接に関与している。そこで今回、パラニトロアニソール脱メチル化反応の再構成系を用いて、本反応に必要とされる2個の電子の伝達経路について酵素反応動力学的に解析した。

本反応の活性は、一酸化炭素、フェニールイソシアニド、メチラポンあるいは青酸イオンにより阻害された。また基質-P-450 結合体は、タイプ I 型のスペクトルを与えた。一方、本反応の再構成系には、トリトン X-100 の共存を必要とし、最大活性をもたらす濃度は、0.03% であった。この濃度は、NADH-シトクロム *b<sub>5</sub>* 還元酵素 (Fp<sub>1</sub>) と NADPH-P-450 還元酵素 (Fp<sub>2</sub>) によるそれぞれのシトクロムの還元速度を最大にする濃度とほぼ一致した。さらに本反応は、両シトクロムのモル比が 1:1 の時その最大活性を示すことが分かった。

以上の結果から、P-450<sub>B<sub>1</sub></sub> の触媒するパラニトロアニソール脱メチル化反応に必要な2個の電子のうち第1番目の電子は Fp<sub>2</sub> から第2番目の電子はシトクロム *b<sub>5</sub>* からそれぞれ1電子ずつ P-450<sub>B<sub>1</sub></sub> に供給され、酸素の活性化に利用されるものと推察される。

1) Sugiyama, T. et al. J.B.(1980) 87, 1457-1467

2) Miki, N. et al. J.B.(1980) 88, 307-316

## C-10

### シトクロム P-450<sub>B1</sub> と P-448 の酵素化学的性質の比較

三木伸士\*、杉山俊博\*\*、山野俊雄\*\*、三宅可浩\*

\*国立循環器病センター・研・生化、\*\*阪大・医・生化

肝ミクロゾームシトクロム P-450 (P-450) の分子多様性は、近年になって数種類の P-450 が単離精製され、その存在が明らかになってきている。

我々は固定化シトクロム *b<sub>5</sub>* を用いたアフィニティークロマトグラフィーにより未処理兎肝ミクロゾームから P-450 を精製し、得られた標品をさらに CM-Sephrose CL-6B カラムクロマトグラフィーを行ない、ひとつの P-450 アイソザイム (P-450<sub>B1</sub>) を精製し、また、この方法により P-448 をも精製し得た。得られた P-450<sub>B1</sub> および P-448 の SDS-ゲル電気泳動法による分子量はそれぞれ 52,000 と 54,000 であり、分光学的には P-450<sub>B1</sub> は低スピン型、P-448 は高スピン型のシトクロムであった。また P-448 の一酸化炭素結合型の吸収極大は 448nm に存在した。

*S. aureus* V<sub>8</sub> protease による水解で得たペプチドの SDS-ゲル電気泳動パターン、アミノ酸組成、とくにトリプトファン含量、N-末端部分の一次構造から P-450<sub>B1</sub> は、すでに報告されている P-450<sub>1</sub>、P-450<sub>LM2</sub>、P-448<sub>1</sub>、あるいは P-450<sub>LM4</sub> とは異なった分子種であることが判明した。また、P-450<sub>B1</sub> および P-448 に対する抗体はそれぞれ P-448 および P-450<sub>B1</sub> とは交叉反応を示さなかった。

以上のことから P-450<sub>B1</sub> は P-448 と分子量的には類似の分子種であるが従来報告されている P-450 とは明らかに異なった P-450 アイソザイムであることが示された。

松本一彦, 渡辺秀之, 佐野光一, 白岩和己, 山本 宏

東洋醸造(株) 安全性研究所

Leucinaminopeptidase(LAP)は臨床的に肝胆道疾患の診断に, Alkalinephosphatase(ALK-P)と共に広く利用されている酵素である。

LAPは基質に Leucyl- $\beta$ -naphthylamide, Leucyl-p-nitroanilide などの合成基質を基質にし得るアシルアミダーゼ(E.C.3.4.11.2)とロイシンペプチドあるいはロイシンアミドを基質にする, いわゆるロイシンアミノペプチダーゼ(E.C.3.4.11.1)に分類され, 前者はclinical-LAP, 後者はtrue-LAPと呼ばれている。毒性試験において, 従来, 測定されてきたLAPはヒトと同様, clinical-LAPである。今回, ラットを用いて胆管結紮あるいは $\alpha$ -Naphthylisothiocyanate(ANIT)投与による胆汁うっ滞モデルを作成し, clinical-LAP, true-LAPを測定したところ, ALK-PあるいはBilirubinが上昇してもclinical-LAPは上昇せず, ラットにおいてはclinical-LAPの病態診断学的意義はヒトの場合と全く異なり, ALK-P上昇の傍証とはなり得ないことがわかった。このことは胆管結紮したウサギあるいは肝障害犬を用いた場合でも同様であり, イヌ, ラット, ウサギの胆汁中に本酵素活性がほとんどないことから, ヒトにおけるような診断価値はないものと思われる。一方, ロイシンアミドを基質に用いたtrue-LAPは四塩化炭素で肝実質障害を起こした場合, あるいはANITで肝胆道障害を惹起した場合に著明に上昇しGOT, GPTと並び,

実質性肝障害の毒性診断  
に使用できるかもしれな  
い。

	N	LAP		GOT (K.U)	GPT (K.U)	Alk-P (K.A.U)	Biliru. (mg/dl)
		Leu- $\beta$ -Na. (mU/ml)	Leu-NH <sub>2</sub> (mU/ml)				
Control	5	38	72	101	11	19	0.1
ANIT	5	25	192	552	174	70	4.5
Bile duct ligation	5	28	740	445	162	52	9.5

$\bar{x}$

○早川 洋一 田丸 政男 中原 務 松谷天星丸

名古屋保健衛生大学 医学部 総医研 発達生理

私共は既に核酸合成阻害物質 [methylazoxymethanol (MAM) 又は cytosine arabinoside] が妊娠ラットに投与された場合、その胎仔の障害された脳においてライソゾーム酵素 (L.E.) 活性が上昇することを報告した。そこで、脳のライソゾームの性質及び役割を検索する目的で、ライソゾーム膜の stabilizer とされている dexamethasone (Dex) の L.E. 活性に及ぼす影響を生化学的に追及し、脳と他の臓器との比較を行った。Wistar-Imamichi 系白鼠を用い、妊娠 14、15、16 日の 3 日間 Dex の 3 dose (15、30、60  $\text{mg}/\text{kg}$ ) を 1 日 2 回に分け腹腔内投与し、非障害群、障害群に分け、障害群には MAM 20  $\text{mg}/\text{kg}$  を、非障害群には同量の生食水を妊娠 15 日に 1 回腹腔内投与し 4 群とした。妊娠 17 日にエーテル麻醉下に汚血屠殺し、胎仔及び母ラットの脳、肝及び胎盤を摘出し、そのホモジェネートを L.E. 活性測定試料に供した。L.E. 活性には年令差があり、脳では  $\beta$ -glucuronidase ( $\beta$ -glu.), acid DN ase (DN ase) 共に胎仔で高値を示し、肝では  $\beta$ -glu. は母ラットに高く、DN ase は胎仔と母ラットの活性が、ほぼ等しかった。Dex 投与により非障害群の胎仔脳の L.E. 活性は対照に比し変化を示さず、MAM 障害脳で上昇した L.E. 活性に対してのみその上昇抑制を示した。母ラットの肝では非障害、障害群共に Dex 投与によって L.E. 活性の低下が示された。胎仔の肝重量は非障害、MAM 障害群共に Dex の投与量に比例して減少を示したが、L.E. 活性には変化が認められなかったことから、Dex の毒作用に対する反応系とライソゾームの動態とは相関を示さず、Dex は脳では障害時のみ、肝では障害の有無にかかわらず stabilizer として働き、Dex に対する臓器の感受性に差があった。



ベンゼン中毒について  
 ——ベンゼンの臓器分布と $\gamma$ -GTP活性——

原田寛子・岡田 文・神原敬三・前岩道彦

徳島大学医学部法医学

法医学的見地から、ベンゼン中毒死判定の指標作成を試みる。前回は、安全限界をはるかに越えたベンゼン濃度の曝露槽内で、Wistar系雌ラット及びマウスを用いて、ベンゼン中毒死に至らせ、ベンゼンの臓器分布とベンゼン中毒時の血中 $\gamma$ -GTP ( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase) 活性値の変動を調べた。今回は、腹腔内投与について検討する。(実験) ① Wistar系雌ラット、体重250gの腹腔にベンゼン0.3ml(ベンゼン腹腔・LD1 $\sim$ 2g/kg)を投与し、中毒死に至らせ、臓器のベンゼン分布をガスクロマトグラフィー、気化平衡法で測定する。②ベンゼン中毒時の血中 $\gamma$ -GTP活性値の変動を経時的に観察する。 $\gamma$ -GTP活性値の測定は、 $\gamma$ -L-glutamyl-p-nitroanilideを基質に、glycylglycineを受容体にしてジアゾ化法(OD560)で行う。(結果) ①ベンゼンの臓器分布濃度( $\mu$ moles/gm. wet weight)は、皮下脂肪織(18.25 $\pm$ 7.81)、肝臓(7.52 $\pm$ 3.53)、腎臓(2.57 $\pm$ 1.11)以下、脾臓、肺、心臓の順である。脳については、大脳(1.94 $\pm$ 0.73)、脳幹(1.83 $\pm$ 0.69)、小脳(1.46 $\pm$ 0.52)である。②ベンゼン中毒時の激しい痙攣、麻痺時に、 $\gamma$ -GTPは血清中に遊出し、その活性上昇が一過性にもたらされる。即ち、腹腔内投与後20 $\sim$ 40 min.で $\gamma$ -GTP活性の著明な上昇がみられ、1時間以後は下降をたどる。24時間ではほぼもとに回復する。

以上より、ベンゼン中毒初期及びベンゼン中毒死の際の $\gamma$ -GTP活性値の上昇確認は、ベンゼン中毒死判定の一指標を与えるものと考えられる。

## 妊娠時トルエン暴露の胎仔マウスに及ぼす影響

重田 定義 相川 浩幸 三澤 哲夫

東海大・医・衛生

トルエンの妊娠に及ぼす影響をしらべる目的で、11週令のICRマウスを交配後、妊娠1日目から17日目まで、トルエン0(対照)、100、1000ppmに毎日6時間暴露し、妊娠18日目に $\frac{2}{3}$ の母マウスを剖腹して、着床数、生存胎仔数、外表奇形および骨格奇形を検査し、また残り $\frac{1}{3}$ は出産せしめて仔マウスの発育状態を観察した。

結果：平均生存胎仔数、平均着床数、死亡侵蝕仔数、胎仔体重には対照群、トルエン暴露両群の三者間に差はなく、吸収胎数がトルエン暴露群にやや多い傾向はあるが有意の差ではない。また外表奇形についても開眼等の眼の異常や外脳がみられたものの三者間に差はみられない。いっぽう、骨格異常については、腰肋がみとめられた仔マウスは、100ppm群203匹中18匹、8.9%、1000ppm群165匹中46匹、27.9%に対し、対照群では180匹中27匹、15%で、対照群と1000ppm群、100ppm群と1000ppm群の間にそれぞれ有意差がみられたが、対照群と100ppm群の間には有意差はなかった。なお、腰肋以外の骨格異常は少なかった。出産後の発育に関して、開眼、開眼、発毛、巣ばなれ、産乳などの時期や、体重増加度については対照群、100ppm、1000ppmの三群間に有意の差はみられなかった。

以上の知見から、トルエンの<sup>マウスの</sup>妊娠に及ぼす影響は胎仔の骨格異常の発生率からみて100ppmでは影響をうけないが、1000ppmでは影響をうけることが示唆された。

ジブチルヒドロキソトルエン (BHT) による肺障害  
致死作用とマウスの系統

○川野澄江, 中尾順子, 平賀興吾

都衛研・毒性

BHT 1回腹腔内投与によるマウスの死亡の様相について, 系統間の比較検討を行った。7週令, 雄の近交系マウス5系統, クローズドコロニー・マウス1系統を用い, 床敷にベータ・チップ (Northeastern Products Corp., N.Y.) を使用した。LD<sub>50</sub>値は, DBA/2N 138, C3H/HeN 179 (近似値), AKR 538, C57BL/6N 917, BALB/c AnN 1739, ICR-JCL 1243 mg/kg 体重であり, 最高値と最低値との間には, 10倍以上の差が認められ, また, 用量 (log) - 死亡率 (probit) 曲線の勾配にも顕著な系統差が認められた。すなわち, DBA/2N, BALB/c AnN における勾配がきわめて急であるのに対して, C57BL/6N, ICR-JCL における勾配は著しく緩やかで, AKR においては, その中間であった。死亡率にみられるこのような顕著な系統差にもかかわらず, その死亡のほとんどは, 投与量, マウスの系統にかかわらず, 投与後4~6日目に発生し, 剖検で認められた顕著な障害は, 肺におけるはなはだしい出血と水腫であった。BALB/c AnN では, 1350 mg の高用量に至るまで死亡例は皆無であったが, その約 1/4量の 350 mg ですでに著しい体重減少と肺重量の増大がみとらされた。以上の結果から, BHT の肺障害・致死作用における系統差は, BHT またはその代謝物による著しい肺水腫, 肺出血の度合 (肺胞内皮系細胞の障害の程度と関係?) に関連があるものと推測された。

## ハムスターにおけるタバコ煙吸入に対する生体反応の定量化

○原田孝則、真板敬三、白須泰彦

財団法人 残留農薬研究所

雄のゴールデンハムスターに1日2回、10、20および30本の3段階の濃度でタバコ煙をHamburg II型Smoking Machineを用い4および13週間暴露し、喫煙に対する生体反応の定量化を計り、その影響について数量的に比較検討した。また、同時にビタミンC添加(1%の割合で飼料中に混入)群を設け高濃度群(1日2回、30本)と同一条件で吸煙させたタバコ煙効果に対するビタミンCの影響について調査した。

タバコ煙吸入群において、食餌効率が濃度依存性に低下し中高濃度群では明らかなる体重増加抑制が認められた。臓器重量では、高濃度群の副腎の重量が暴露4週間後に増加した。病理組織学的には、肺胞内マクロファージの数がタバコ煙濃度および暴露期間に関連して増加した。しかし、ビタミンC添加群においては、食餌効率の低下および肺胞内マクロファージの増加が抑制され、副腎の重量増加も認められなかった。ビタミンAの定量試験では、暴露4週間後にタバコ煙吸入群における肝組織中の単位重量当りのビタミンA含有量( $\mu\text{g/g}$ )が有意に増加したが、タバコ煙濃度との関連性は特になかった。暴露13週間後では、中高濃度群の肝単位重量当りのビタミンA含有量は同様に有意に増加したが、ビタミンC添加群および低濃度群では対照群との差は特になかった。

以上の結果、肺組織中のマクロファージの算定は、喫煙の生体に対する影響を知る上で有力な指標となり得ることが示唆された。また、ビタミンCはタバコ煙効果を抑制する作用を有するよう思われた。なお、喉頭粘膜の変化についても現在検討中である。

有機リン農薬 アセフェートのコリンエステラーゼ阻害の  
解析

守藤 満・若松 国光

国立公害研 環境保健・福岡女子大 家政学部

血清コリンエステラーゼの阻害剤であるアセフェートの作用を、酵素反応速度論の面から検討した。酵素と基質との反応は、種々のアセフェート濃度域において、Michaelis-Mentenの式に合致しない。これは、基質が effector として作用し、基質濃度により、解離定数が変化することを示している。このためプロステリック効果を仮定し、Hill 式を適用してみた。その結果、血清コリンエステラーゼの反応速度は、アセフェートの全濃度域において、Hill 式で表現出来ることが判明した。アセフェート剤の阻害は、解離定数の低下として現れられる。

田村 豊幸 ○藤井 彰 小林 寿美

日本大学松戸歯学部薬理学教室

先に演者らはCa欠乏飼料をラットに4週間投与すると、摘出した大腿骨強度(ひねり・圧縮・曲げ強度)が著明に減少し、また単位断面積当りの強度も低下することを見出し、骨強度において正常なCa代謝が必須条件である事を報告した。また砂糖を含んだ飲料水を与えていると、飼料の摂取量が著しく低下することを報告した。今回演者らは、砂糖を含む飲料水をラットに飲水させ、大腿骨強度におよぼす影響を検討した。

方法：雄性Wistar系ラット5週齢を10群(10匹/群)に分け、一般飼料、Ca欠乏飼料を与え、10%砂糖水、1.5%コーヒー+10%砂糖水、Coca Cola、オロナミンC、蒸留水を自由飲水させた。4週間後に屠殺し、左右大腿骨を摘出し、グリセリン中に保存した。圧縮・曲げ強度はオートグラフにて、ひねり強度はトルク試験機にて測定し、大腿皮質骨硬度はヌーブ硬度計にて測定した。

結果：①一般飼料とCa欠乏飼料を比較すると、すべての群において骨断面積比(S-Ca欠/S-一般)は83~94%であったが、骨強度比では圧縮47~68%、曲げ42~53%、ひねり57~82%と低い傾向が見られ、Ca欠乏飼料において単位断面積当りの骨強度低下が示された。②一般飼料、Ca欠乏飼料ともに、砂糖を含有する飲料水を自由飲水させることにより、大腿骨強度(圧縮・曲げ・ひねり)が低下する傾向が見られた。③大腿骨硬度は各群に差異が小さいことから、骨強度の変化は海綿骨に由来すると推測される。

柴田雅朗、福島昭治、萩原昭裕、伊東信行

名古屋市大・医・第一病理

柑橘類の防ばい剤として用いられている Sodium o-phenylphenate (OPP-Na) のマウスに対する 亜急性毒性効果を検討したので、その大要を報告する。

実験は 5 週令の B6C3F<sub>1</sub> 系マウス(日本チャールス・リバー)を用い、OPP-Na を 4、2、1、0.5、0.25 % の割合で粉末飼料(オリエンタル M) に添加した群および対照群の計 6 群を作製した。各群雌雄 10 匹を用い、13 週間自由経口摂取させた後、屠殺剖検し、血液学的ならびに病理組織学的検索を行なった。また、4、8、13 週経過後に附置の 2 % 群雌雄各 3 例について、標的臓器と考えられる膀胱の走査電顕的検索を行なった。

体重推移は、4 % 群において対照群に比し、雄で 20 %、雌で 15 % の増加抑制が認められた。摂餌量は、4 % 群雌雄で減少傾向を示し、飲水量では雌でやや増加傾向を示した。尿検査では、4 % 群雌雄で pH の上昇と尿比重値の低下が認められた。臓器重量では、4、2、1 % 群の雌雄ともに用量相関をもって肝の有意な増加を認め、脾では 4 % 群雌雄で減少を認めた。血液学的検索においては特記すべき変化がみられなかった。

病理組織学的検索では、肝、腎、脾に特記すべき変化を認めず、膀胱にも粘膜の単純性ならびに乳頭状ないし結節状過形成などの変化を認めなかった。さらに走査電顕的には、膀胱の表層上皮細胞は多角形を示し、大小不同などはみられず、細胞表面には peaked microridges が多数存在し、OPP-Na の投与に起因すると考えられる特記すべき変化は、OPP-Na の 13 週投与では全く認められなかった。

池田康和 鎌田栄一 小川幸男 高村二三知 鈴木幸子 鈴木康雄  
金子豊蔵 戸部満寿夫

国立衛生試験所 安全性生物試験研究センター 毒性部

チオ尿素系有機ゴム加硫促進剤の一つである2-mercaptoimidazolineはラットで甲状腺癌，マウスで肝癌，さらに兎で脳の奇形を生ずることが報告されている。今回慢性毒性試験の実施に先立ち1回経口投与による急性毒性試験および免疫機能への影響について検討した。

方法および結果：動物は5週令の ddY 系，SPF，雄雌マウスを使用し，10%2-MIZ アラビアゴム懸濁液を胃管により1回経口投与した。動物は投与直後より鎮静を示し，その後時間とともに振戦，流涎，流涎および閉眼がみられた。死亡は後弓反張を伴った強直性痙攣の後に起こり，6時間以内に生死が決定した。以上より2-MIZのマウス経口LD<sub>50</sub>値は雄4.15 g/kg，雌4.35g/kgであった。また7日間生存した動物の血液検査で白血球数の減少に用量関係がみられたので，2-MIZ投与後経時的に血球数，臓器重量，リンパ系組織への<sup>3</sup>H-チミジン取り込み量，免疫機能への影響および脾臓より分離したリンパ球へのmitogen添加による細胞活性を調べた。白血球数の減少は投与6時間目よりみられ，リンパ球の減少が主体であった。胸腺および脾臓の重量減少は1日目よりみられ，またそれら臓器の細胞数の減少および，10<sup>6</sup>個あたりの有核細胞への<sup>3</sup>H-チミジン取り込み減少が1日目にみられた。免疫機能への影響ではDNCBによる遅延型接触皮膚炎の程度が2-MIZを感作1，3日前，および3日後に投与した時抑制され，またSRBCによるPFC数の増加，抗体価およびグロブリン量の増加は2-MIZ投与1日目に減少した。mitogenであるLPS，Con-A，およびPHA-Pの添加で分裂能は抑制あるいは，その傾向がみられた。



# 高張溶液の腹腔内投与による脳障害に関する研究 (第3報)

○奥岡ゆかり, 石原敦, 竹内雅世\*, 田辺直義

東日本学園大・薬・毒理, 化合物安全性研究所\*

〔目的〕低毒性物質の急性毒性試験においては、その投与容量に限  
度があるため、極端に薬物濃度を増す必要がみこり、この際、投与  
された動物が激しいけいれんを伴う脳内出血死をみこす事実には、我  
々は興味を持ち実験を行なつてゐる。今回、我々は、高張溶液投与  
後の生体内の電解質変動について実験を行なつたので報告する。

〔方法〕高張溶液としては、2.8 Dsmol/l になる三種の水溶液  
(50% Glucose, 8.12% NaCl, 13.16% Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)を用い、  
これらの3.5 ml/100gを雌ラット(B. W. 約200~300g, Wistar系)  
の腹腔内に注射し、経時的に、腹水、血清をサンプリングし、電解  
質(Na, K, Cl)を測定した。

〔結果〕①Naの動き：NaCl群、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>群では腹腔内投与後、  
早い時期に腹水中のNaの急激なる消失が見られたが、血中での  
Na上昇は、急激なものではなかつた。Glucose群では血中Na  
の減少が見られ、腹水中ではNaの移行が見られた。②Kの動き：  
各投与群とも、投与後の時間経過に伴い、血中および腹水中のK濃  
度の著明なる上昇が見られ、死亡時には概ね、10 mEq/lに達した。  
③Clの動き：NaCl群では、ClはNaと同じような動きを示し、  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>群、Glucose群では、血中では減少、腹水中では上昇を  
示した。〔結論〕ラットは高張溶液の腹腔内投与により激しいけい  
れんを伴う脳内出血を起こして死亡するが、血中Kおよび腹水中K  
濃度は死亡に至るまで経時的に上昇した。細胞外液中のK濃度の上  
昇と脳内出血についての相関性は不明である。

C-22 薬物依存の研究 (第72報)  
マウスにおける morphine 依存と  
脳中濃度の関連

鈴木 勉, ○吉井利郎, 嶋田光哉, 柳浦才三

星薬科大学 薬理学教室

「目的」 DAF (薬物混入飼料)法による morphine (M) 依存マウスの血中濃度については、第54回日本薬理学会総会で報告した。今回は、M混入飼料適用時の脳中濃度、および休薬による脳内消失について検討した。

「方法」 実験には ICR 系雄性マウス (23~26 g) を使用した。M は粉末飼料に 1, 2, 3 mg/g food の濃度に混入し、それぞれ3日間ずつ9日間適用した。その後、18:00 に休薬する群と、M適用を継続する群 (依存群) に分け、両群とも 18:00 より3時間ごとに24時間、それぞれ8~12匹ずつ脳を摘出した。Mの定量は Patrick et al (1975) の方法にしたがった。また、M

1, 2 および 3 mg/g food 適用時の脳中濃度についても測定した。

「結果・考察」 M混入飼料 1, 2 および 3 mg/g food 適用時にマウスはそれぞれ平均 144, 300, 431 mg/kg/day の M を摂取した。この時の M 脳中濃度は 0.06, 0.11, 0.14  $\mu\text{g/g tissue}$  であり、血中濃度のほぼ 1/2 の値であった。また、M 依存群では M 脳中濃度が 9:00 に最高 (0.18  $\mu\text{g/g tissue}$ )、18:00 に最低 (0.09  $\mu\text{g/g tissue}$ ) となる日内変化を示し、血中濃度の日内変化と対応していたが、その変化は平たんであった。休薬群では、休薬3時間後に 0.03  $\mu\text{g/g tissue}$  に減少し、休薬6時間後には測定限界以下となった。また、この時退薬症候は、休薬4時間目ごろより、体重減少、下痢などが出現した。

「結論」 DAF法による M 依存マウスの脳中濃度は血中濃度と対応する。Mの消失は血中より遅く、約6時間で消失する。

C-23 薬物依存の研究(第70報)  
生後初期のNitrazepam適用による退薬症候

田頭栄治郎, 中尾健三, 浦野和子, 平森為雄, 柳浦才三

星薬科大学 薬理学教室

ラットに生後比較的初期から dams を介して抗不安薬である nitrazepam (NZE) を適用したときの発達毒性を薬物依存性の見地から検討した。生後7~14日および14~21日という1週間のNZE (1mg/g food) 適用では, dams および offspring とともに軽度の hyperirritability がみられたのみだった。3週間(3~21日, 7~28日および14~35日)の薬物適用により, dams に Straub tail, vocalization, hyperirritability, および数例に軽度な clonic seizure がみられたが全般的に軽度~中等の退薬症候であった。しかし生後初期から suckling rats (3~21日および7~28日) に同濃度の NZE-admixed food (1mg/g food) を適用すると, 退薬24~48hr にかけて restlessness, ataxia, aggressiveness, hyperkinesia, clonic seizure, および clonic-tonic convulsion 等の重症の退薬症候を呈した。生後おそい時期(14~35日)から薬物を適用した場合, dams 同様軽症の退薬症候を呈したのみであった。これらけいれんを含めた退薬症候は barbital (2mg/g food) を交叉適用することによって完全に抑制されたことから, dams および suckling rats とともに NZE の身体依存性を獲得していることが確認された。さらに生後初期から NZE を適用すると, NZE の身体依存性は matured rats に比べて明らかに早く獲得し, しかもそれにつづく退薬症候も明らかに増大することがわかった。

## C-24 薬物依存の研究 (第 71 報)

### Nitrazepam 経験ラットの二次性退薬症候

田頭栄治郎, ○浦野知子, 中尾健三, 平森為雄, 柳浦才三

星薬科大学 薬理学教室

授乳期に N Z P 依存を経験したのち 6-7 週令に達した offspring にみられる遅発毒性について barbiturates を急性ならびに連続適用したときの生体の反応性, および痙れんの閾値の観点から検索した。〔方法〕下記に示した種々の時期に N Z P を経験した offspring について, 1. barbital (B, 250 mg/kg, i.p.) による睡眠時間, 2. pentetrazol (P T Z) による痙れんの発現時間 (latency), 3. phenobarbital の motor incoordination に対する tolerance development (rotarod test) あるいは 4. B の physical dependence formation に及ぼす影響をみた。

I: Nontreatment, II: 7-14 day, III: 14-21 day, IV: 3-21 day, V: 7-28 day および VI: 14-35 day

〔結果〕 1) barbital 睡眠時間には N Z P を経験した時期あるいは摂取期間に相関した変化はみられなかった。2) 全体的に N Z P を経験した offspring には P T Z 痙れんの latency が短縮する傾向にあった。特に, 退薬症候が重症だった offspring ほど latent toxicity として痙れんを惹起しやすい状態であった。3) 授乳期に重症の退薬症候を発現した offspring (IV 群) では耐性の獲得が早いにもかかわらず, barbital の身体依存性を形成しやすく, 同時に退薬症候も増大した。特に退薬痙れんを伴う時点に達すると退薬症候の増強 (intensity) のみならず長く持続する傾向を示した。これらの成績から生後初期に N Z P 依存を経験したラットでは持続性の二次性退薬症候

(secondary withdrawal signs) の一つとして痙れんを発現しやすい状態にあることを示唆する。

CONTROL OF MUTAGENICALLY ACTIVE METABOLITES BY ACTIVATING  
AND INACTIVATING ENZYMES

---

F. Oesch

Section on Biochemical Pharmacology, Institute of Pharmacology, University of Mainz, Obere Zahlbacher Strasse 67, D-6500 Mainz, FRG

The formation or disposition of reactive metabolites is controlled by many different enzymes. Especially well studied is the important group of enzymes responsible for the control of reactive epoxides. Many natural as well as man-made foreign compounds possess olefinic or aromatic double bonds. Such compounds can be transformed to epoxides by microsomal monooxygenases present in many mammalian organs. By virtue of their electrophilic reactivity such epoxides may spontaneously react with nucleophilic centers in the cell and thus covalently bind to DNA, RNA and protein. Such alterations of critical cellular macromolecules may disturb the normal biochemistry of the cell and lead to cytotoxic, allergenic, mutagenic and/or carcinogenic effects. Whether such effects will be manifested depends on one hand on the chemical reactivity as well as other properties (geometry, lipophilicity) of the epoxide in question. On the other hand, enzymes controlling the concentration of such epoxides are important contributing factors.

Several microsomal monooxygenases exist differing in activity and substrate specificity. With respect to large substrates, some monooxygenases preferentially attack at one specific site different from that attacked by others. Some of these pathways lead to reactive products, others are detoxification pathways. Enzymes metabolizing such epoxides represent a further determining factor. These enzymes include epoxide hydrolase and glutathione S-transferases. These enzymes do not play a pure inactivating role but can in some cases also act as coactivating enzymes.

Enzymes involved in biosynthesis and further metabolism of epoxides differ in quantity and sometimes also in substrate specificity between organs, developmental stages, sexes and animal species. They therefore represent one important contributing factor to differences in susceptibilities.

MEASURES AND ACTION TO THE GLP REGULATIONS  
IN PHARMACEUTICAL COMPANIES IN THE EUROPEAN COMMUNITY

---

Steve J. Harston  
Hoechst Aktiengesellschaft  
Pharma-Forschung

Abstract

Regulatory approval of the quality, safety and efficacy of new drugs is commonly based on a review of reports of studies conducted by - or on behalf of - the company wishing to market the product. The approval is thus, to a very large extent, conditional upon the report accurately reflecting the true results of the study concerned.

In the early 1970's the American Food and Drug Administration (FDA) became aware of major problems in the conduct of animal toxicity studies. On November 19, 1976, a draft set of GLP-regulations were published in the American "Federal Register", the final regulations were issued in December 1978 and came into force in the U.S.A. on June 20, 1979.

In the present paper an outline, based on personal experience and contacts with GLP-personnel in other organisations of the reaction of the European pharmaceutical industry to the FDA, and other, GLP-regulations will be given. The following topics will be considered:

- definitions
- organisation & personnel
- facilities
- equipment
- operations
- test and control articles
- study-protocol and -conduct
- records and reports.

## L-追加発言

### 日本におけるGLPの現況

高垣 善男

中外製薬(株)新薬研究所

日本政府によるGLP規制は、現在のところまだ施行されていない。厚生省は1982年4月より医薬品に関して実施するといっており、農薬あるいは一般化学物質に関しても農林省および通産省がそれぞれ施行準備中であり、近い将来に施行のはこびとなるものと思われる。

しかし一方では、わが国の試験施設で実施された安全性試験の資料がFDAなどへINDまたはNDA申請用として提出された場合には、FDAのGLP規制の適用をうけることになっており、わが国で実施された、あるいは実施中の試験にもすでにGLP規制が行われている。すなわち、FDAは米国内はもとより国外への適用も含めていることは周知の通りであり、二国間協定が締結されていないわが国の施設に対して、すでにFDAは査察を行っており、開発の国際化を前提とする場合には、わが国でもGLP規制は必須であると考えてよい。したがって多くの施設がGLPをすでに導入しているか、しつとあるといつてよからう。

そのような状況下で、日本製薬工業協会は自主的に、“医薬品の安全性に関する試験規範(1980年1月)”を制定し、かつ具体的な技術的対応を計るなどを行ってきた。同規範にはFDA・GLPにほぼ沿った内容が盛り込まれている。また、厚生省の施行しようとしているものも、これと大きく異ならないと思われるが、OECDのGLP(案)の内容をこれに加味するようきいて

## 分子レベルから見た薬物による毒性発現機序

佐藤 哲男

千葉大学薬学部

薬物の毒性発現機構を論ずる場合、生化学的知見と形態学的所見が相俟って一つの結論を導き出すことが要求される。その際毒性をマクロのレベルでとらえることは勿論必要であるが同時に分子レベル、細胞レベルでの検討もなされねばならない。今日、生化学的手法による毒性の解析技術は極めて高度なレベルまで発展しており、従って結論に到達するためには多角的な検索が必要である。本シンポジウムで演者が与えられた演題はその内容が非常に広範にわたるので今回は薬物の毒性発現と軽減機構について次の二点にしぼり話を進めたい。

## 1. 代謝的活性化と組織高分子へのコバレントバインディング

アセトアミノフェンにより代表される様に、肝において代謝を受けた薬物の代謝物がDNA, RNA, タンパクなどと強固な共有結合をする例が最近多く報告されている。その上この様な結合がひきがねとなって組織障害を引き起すこともよく知られている。これらについて最近の知見をまとめて紹介する。

## 2. 薬物毒性とグルタチオン関連酵素系

薬物毒性を軽減する系として種々の抱合反応が知られているが、中でもGSH transferase,  $\gamma$ -GTPに関して詳細な基礎的研究が進められている。今回はそれらの分子レベルにおける従来の報告を中心に概説する。



## 変異・癌原性物質の代謝活性化と標的臓器

松島泰次郎

東京大学 医科学研究所 癌生物学研究部

発癌性物質の多くは変異原性物質であり、DNAに損傷を与える。変異原性あるいはDNA損傷性を指標にして発癌物質をスクリーニングすることが可能になった。然し変異・癌原性物質の大部分は哺乳動物の体内で代謝的活性化を受けてはじめて変異原性や発癌性などの生物学的活性を示すものである。発癌性物質の短期検索法には微生物や培養株細胞が用いられているが哺乳動物と同じ代謝活性化系を持たないものがあるので、代謝活性化系を併用する必要がある。S9mix法(マイクロゾーム経由法)、細胞経由法、宿主経由法が行われている。

発癌物質には臓器特異性があり、それぞれ癌化を起す標的臓器が決っている。活性化酵素の分布、発癌物質の生体内分布などによって決ってくる。短期検索法で見出された変異・癌原性物質の標的臓器を知る必要がある。

動物に変異原性物質を投与し、各臓器を取り出し、組織小片を試験管内で<sup>3</sup>H-チミジンとインキュベートする。DNAを抽出し<sup>3</sup>H-チミジンの取り込みを調べる。DNA量と放射能から不定期DNA合成(UDS)即ちDNA損傷に基づくDNA修復合成を求める。発癌性物質はその標的臓器でUDSを誘発する筈である。胃でこのUDSを調べると胃発癌物質はUDSを誘発したが、胃以外の臓器の発癌物質はUDSを誘発しなかった。この方法を用いて変異原性物質として検索された物質の標的臓器を短期日で推定することが出来る。

## 薬物毒性発現の性差, 種差, 系統差, 年令差

鎌滝 哲也

慶応義塾大・医・薬理

薬物や発癌性物質を含む毒物の毒性発現には用いた実験動物によって著しい種差, 系統差, 性差, 年令差が認められる。これらの差は代謝酵素の違いに由来することが多いので, この点を中心に述べる。

種差: 代謝的活性化や不活性化に関与するチトクロームP-450(以下P-450), エポキシド水解酵素および各種の抱合酵素の活性に種差がある。これらの活性の種差が酵素の性質の違いによるものか, 量的な違いによるものかは簡単に判断できない。例えばラットやウサギの肝ミクロゾームには多種類のP-450が存在するが, その内少なくとも2種のP-450の性質は良く似ておりラットとウサギに共通したP-450種があることが想像される。

系統差: マウスやラットを用いて主に検討されている。マウスのブロムベンゼンによる肝障害発生率の系統差は, その代謝活性化経路の系統差と一致することが報告されている。

また3-メチルコランスレン(MC)によるベンツピレン水酸化活性誘導の系統差は肝可溶性画分に存在するMCなどの結合たん白の量の違いによるとされる。

性差, 年令差: P-450依存性の薬物酸化活性のみならず, 各種抱合酵素の活性にも性差や年令差が認められる。ラットの性差発現に寄与するP-450は複数あるらしいことを当研究室で見い出している。また, P-450の年令差についても既に研究されている。

## 発育に伴う薬物毒性発現の変化 発達神経病理学の立場から

松山 春郎, 小川 恵弘

東京都神経科学総合研究所

傷害に対する反応性は、未熟な組織と成熟組織とでは異っている。このことは神経系の如く、その本来の機能が発揮出来るようになる迄、生後なほ年月を要する組織では特に著しい。

ラットでは神経系の発育が盛になるのは、胎生後半で、終脳でいえばニューロン形成が盛になるのは14日頃で、小脳では生後である。このような細胞分裂の盛な時期に、DNA合成を阻害するといわれる化学物質を作用させると、この未熟な細胞は壊死に陥る。例えばMethyl azoxy methanol 20mg/kgを妊娠14日のラットの腹腔内に注射すると、8時間後に脳室壁に少数の細胞の壊死がみられるようになり、48時間で最高に達し、3日もすると修復される。然しこの動物が成熟しても大脳は小さく皮質深層の神経細胞が少なく、甚しいときは脳梁欠損や孔脳症となる。MAM投与を、胎生10日頃に行へば脊髄、生後数日では小脳の奇型が生ずる。

glutamate, aspartateなどの酸性アミノ酸を、生後10日迄のマウス皮下に0.5-4g/kg注射すると、数時間内に視床下部と網膜に神経細胞の壊死がみられる。成熟マウスの視床下部弓状核に病変を起させるには、更に大量の投与が必要であり、網膜には病変をみない。

# 人名索引

## - A -

赤羽 浩一：C 4  
 赤堀 文昭：B 2 0  
 相川 浩幸：C 1 4  
 青木 芳和：A 5  
 荒井 昌之：B 2 3  
 荒川 泰昭：B 9  
 有藤平八郎：B 2  
 安藤 満：C 1 7

## - F -

藤井 彰：C 1 8  
 藤村 一：C 8  
 藤田 俊一：B 9  
 福田 英臣：C 4  
 福島 昭治：B 2 4  
           C 1 9  
 古浜 和久：B 2 1

## - G -

呉 国明：A 1 2  
           B 7, B 10, B 1 5  
           B 1 6, B 1 8  
 後藤 和則：C 1  
           C 2  
 後藤 正義：C 4

## - H -

Harston, S. J.  
           : L 2  
 萩原 昭裕：A 4  
           C 1 9

原 登：B 2

原田 寛子：C 1 3  
 原田 孝則：C 1 6  
 畑 俊明：C 5  
 八田 慎一：A 9  
 早川 洋一：C 1 2  
 日原真理子：B 9  
 日比野 勳：B 2 3  
 平賀 興吾：B 1 7  
           C 1 5  
 平森 為雄：C 2 4  
           C 2 3  
 平野 修助：B 2 2  
 平田真理子：A 6  
 堀井 郁夫：B 6  
 本間 雅裕：B 6

## - I -

飯田 治三：A 1 0  
 池田 康和：C 2 0  
 今井 俊助：C 7  
 井村 伸正：B 4  
           B 5  
 石原 敦：C 2 1  
 石井 康博：B 4  
 伊藤 啓：A 5  
 伊東 信行：C 1 9  
           A 7  
 岩井 秀明：A 1 2  
           B 7, B 8, B 1 0  
 岩田平太郎：B 1

## - K -

鎌田 栄一：C 2 0  
 鎌滝 哲也：A 1  
           S 3  
 神原 敬三：C 1 3  
 神谷 信行：B 1 7  
 金子 次男：C 4  
 金子 豊蔵：C 2 0  
 川野 澄江：C 1 5  
 加藤 隆一：A 1  
 河田 純男：A 3  
 川口 充：B 1 3  
 木村 正己：B 2 0  
 鬼頭 寛和：B 1  
 栗山 欣弥：A 8  
 小林 晴男：B 1 2  
 小林 寿美：C 1 8  
 小木曾 正：A 4  
           B 2 4  
 小滝 益三：C 5

## - M -

町田 妙子：A 5  
 前岩 道彦：C 1 3  
 真坂 敬三：C 1 6  
 真鍋 重夫：B 7  
           B 8, B 10, B 1 8  
 政岡 俊夫：B 2 0  
 増原 泰三：B 3  
 益川 徹：B 1

松井 寿夫：A 1 2  
B 7, B 8, B 1 0  
B 1 5, B 1 6, B 1 8  
松本 仁人：B 1 3  
松本 一彦：C 1 1  
松岡 理：A 1 0  
松坂 尚則：B 1 2  
松島 正浩：B 2 2  
松島泰次郎：S 2  
松谷天星丸：C 1 2  
松山 春郎：S 4  
三宅 可浩：C 9  
C 1 0  
三木 伸士：C 9  
C 1 0  
南谷 重規：B 1 2  
三澤 哲夫：C 1 4  
村岡 義博：A 1 1

- N -

長池 一博：C 6  
永沼 章：B 4  
B 5  
中原 務：C 1 2  
中嶋 俊彰：A 8  
中森 一男：C 7  
中村 康則：B 3  
中野渡純一：B 2 4  
中尾 順子：C 1 5  
中尾 健三：C 2 3  
C 2 4  
西部 忠幸：C 1  
C 2  
野見山紘子：B 2 0  
野見山一生：B 2 0  
野村 護：C 3

-- O --

Oesch, F. : L 1  
小川 幸男：C 2 0  
小川 恵弘：S 4  
太幡 純子：B 5  
大野 良隆：C 7  
大沢 基保：B 1 9  
大鹿 英世：A 9  
岡田 文：C 1 3  
岡田 昌二：B 1 1  
岡本 光弘：A 3  
奥岡ゆか子：C 2 1  
奥山 隆三：C 7  
小野 弘子：A 1 2  
B 1 5, B 1 8  
小野 哲：A 1 2  
B 7, B 8, B 1 0  
B 1 5, B 1 6, B 1 8  
小野 秀樹：C 4  
小野寺 威：B 2 1  
C 3

- S -

坂本 匡一：C 5  
坂本 義光：B 1 7  
佐野 光一：C 1 1  
佐藤 哲男：S 1  
佐藤 和恵：B 1 9  
関 孝一：A 3  
関川 進：C 7  
世取山 守：B 2 0  
柴田 雅朗：C 1 9  
柴田 道子：A 4  
重田 定義：C 1 4  
嶋田 光哉：C 2 2

白井 智之：A 7  
A 4  
白須 泰彦：C 1 6  
白岩 和己：C 1 1  
須藤 綾子：B 2  
杉井 邦好：B 1 1  
杉山 俊博：A 3  
C 9, C 1 0  
鈴木平治郎：C 5  
鈴木 平光：B 1 5  
B 7, A 1 2  
鈴木 幸子：C 2 0  
鈴木 修三：A 6  
鈴木 勉：C 2 2  
鈴木 康雄：C 2 0

- T -

高垣 善男：L-追  
田頭栄治郎：C 2 3  
C 2 4  
高木 芳夫：B 2 2  
高橋 和子：B 1 9  
高橋 幹雄：A 5  
高橋 実：B 6  
高橋千太郎：A 1 0  
高村二三知：C 2 0  
武田 植人：C 5  
竹内 雅也：C 2 1  
滝野 辰郎：A 8  
玉野 静光：A 7  
B 2 4  
田丸 政男：C 1 2  
田村 豊幸：C 1 8  
田村 善蔵：C 4  
田辺 恒義：C 2 1  
垂井清一郎：A 3

谷本 義文：A 6  
津田 洋幸：A 7  
塚田 裕三：C 6  
堤 璋二：B 1 3  
鶴見 介登：C 8  
螺良 良彦：C 7  
戸部 満寿夫：C 2 0  
鳥居 鎮夫：B 2

- U -

上野 芳夫：A 2  
宇高 奎二：B 6  
海上 智：A 6  
浦野 知子：C 2 3  
B 2 4

- W -

和田 攻：B 7  
B 8, B 10, B 15  
B 16, B 18, A 12  
若松 国光：C 1 7  
渡辺 弘：A 1 1  
渡辺 秀之：C 1 1

- Y -

山口 正義：B 1 1  
矢原 功：A 1 1  
山本 昭子：A 1 2  
B 1 5, B 1 6  
山本 宏：C 1 1

山野 俊雄：C 1 0  
A 3, C 9  
山内 博：B 1 4  
山崎 信行：B 9  
山添 康：A 1  
柳下 沢雄：B 2 2  
柳浦 才三：C 2 2  
C 2 3, C 2 4  
湯山 章：B 1 2  
吉澤 浩子：A 2  
余 泰宏：B 9  
横田 正幸：C 5  
吉井 利郎：C 2 2  
吉崎 敏夫：A 1 1

# 前臨床試験 標準操作手順書

上巻 毒性学編 下巻 病理学編

近刊 / G. E. Paget & R. Tomson 監修 / 日本製薬工業協会監訳 / 各巻B5・総頁約700・予23,000円

厚生省GLP規制の実施に備えて、日本製薬工業協会安全性委員会は、現段階で最も信頼に値すると評されたスコットランドの Inveresk Research International 使用の SOP (標準操作手順書) を内部資料として40社で翻訳した。GLP準備の中で最も多くの労力と時間を費やす標準操作手順書作成のための見本として、わが国唯一の出版物であり、計り知れない便宜を研究所に与える必備書。

## 実験動物の臨床化学

最新刊 / 谷本義文著(財)実験動物中央研究所血液化学部長 / A5判・304頁 上製箱入 定価 16,000円

本書は、臨床化学の立場からみた各動物種の特性、得られた成績をどのように解析し、評価するべきかの理論と方法、検査値の診断的意義付けと影響因子、ヒトへの外挿の可能性と限界性等の前臨床試験における臨床化学検査の根本課題に対し、さまざまな角度からアプローチを試みている。また、異常とは何か、正常と異常の鑑別は何によってなされるか、異常の機序は何か等の問題にも可能な限りの論述がなされている。豊富なデータと学的理論、及び著者の手掛けた数多くの毒性試験から得た経験とにより、単なるデータ集の域を超えて、斯界で初めて指針を与える成書。4月23日刊行。

## 長期動物実験 —設問形式118問—

新刊 / 高垣善男監修, 著 坂口孝・鎌山直子著 / A5判・384頁 上製箱入 定価16,800円

医学・薬学・生物学・獣医学等の各領域で、近年、発癌、老化、慢性毒性等の研究の進展につれ、動物実験の長期化の必要性が増してきている。しかし、実際に長期実験を行ってみると、それは従来の短期・中期実験の延長というわけにはゆかず、長期実験固有の多くの解決を要する問題点がある。本書は、研究者の方々からよせられた長期動物実験実施に関する193の疑問点を執筆陣が十分に討議し、近代情報整理学的手法に従い118問に整理・体系付け、学的な裏付けと豊富な経験とによって懇切丁寧に解答したものである。実験を適正に企画・実施する際留意すべき問題点を網羅した必携の書。

## GLPに適合する安全性試験のやり方

残部僅少本 / 高垣善男著(中外製薬(株)新薬研究所次長) / A5判・336頁 上製箱入 定価 9,800円

"Good Laboratory Practices" は、化学物質の安全性に関する前臨床試験が適正に行われるために特に設けられた規制である。米国FDA、OECDに続き、わが国でも厚生省はGLP規制の内容を明示し、昭和57年度より完全適用をする予定でいる。また、農林水産省、通商産業省でも準備が進められている。本書は、GLP規制の内容を、多くの事例・見本の引用と十分な補足説明とにより、詳細にわかり易く解説したものである。著者の専門である毒性学・実験動物学等の知識が多く取り入れられ、規制に適合する前臨床試験を実際に行えるよう、実務面への配慮も十分になされている。

学術図書出版 清至書院 160 東京都新宿区西新宿7-7-26-509/03(365)-0423/振替東京 6-88033

# ■ サイエンスフォーラム の毒性関連図書【絶賛発売中!!】

## 毒性試験ハンドブック

来たるべきGLPに対応し、農薬・一般化学物質開発に必要な  
毒性試験情報を網羅

■編者 白須泰彦 (財)残留農薬研究所毒性部長  
吐山豊秋 東京農工大学教授

■発行日/昭和55年5月30日 ■造本・体数/A4判9ボ横2段組668頁 ■定価/48,000円

### ▶内 容◀

#### I. 試験法マニュアル

1. 実験動物の飼育管理
2. 急性毒性試験
3. 亜急性・慢性毒性試験、発癌性試験
4. 繁殖試験
5. 催奇形試験
6. 変異原性試験
7. 吸入毒性試験
8. その他の特殊毒性試験
  - A. 皮膚粘膜炎毒性試験
  - B. 過敏症試験
  - C. 感覚器障害試験
9. 生体機能試験法

#### 10. 動物代謝試験

11. 生体内動態解析法
12. 環境生物の毒性試験

#### II. 主要ガイドライン

1. 農薬に関するEPAの毒性試験ガイドライン(全訳)
2. TSCAの毒性試験基準(全訳)
3. National Toxicology Program 1979年度計画概要
4. 飼料添加物の評価基準に基づく試験の手引
5. 微生物を用いる変異原性試験ガイドライン

#### III. 用語集

#### IV. 毒性学関係文献

隔  
月  
刊

## 変異原と毒性

Mutation & Toxicology

環境化学物質の毒性情報・試験法の開発・  
法規制の動向一毒性分野における本邦唯一  
の専門情報誌一

●B5判100頁●定価各集3,000円

〈定期購読会員募集中!!〉

### 各集〈特集〉テーマ

第2集 第2回環境変異原国際会議報告

第3集 培養細胞による迅速毒性検定法の  
開発

第4集 「食糧と癌」第32回日本栄養・食糧  
学会シンポジウムにおける講演より

第5集 癌原性物質の代謝と毒性発現

第6集 Ames試験の有効性をめぐって

第7集 水道における塩素処理と塩素化合物  
の毒性

第8集 微生物による簡易毒性試験法の開発  
—Ames試験以降の動向—

第9集 神経系および感覚器に対する化学物  
質の毒性検出法

第10集 化学物質毒性試験の現状と動向  
—わが国および各国ガイドラインより—

第11集 環境変異原としての亜硝酸塩の最新  
研究動向

第12集 金属の変異原性・発がん性

第13集 発がんプロモーションをめぐる最近  
の話題

第14集 DNA障害と修復

第15集 化学物質の代謝的活性化と毒性発現

第16集 化学物質による呼吸器障害  
(昭和56年7月発行)

お申込み・お問合せは  
直接当社まで御連絡下  
さい。



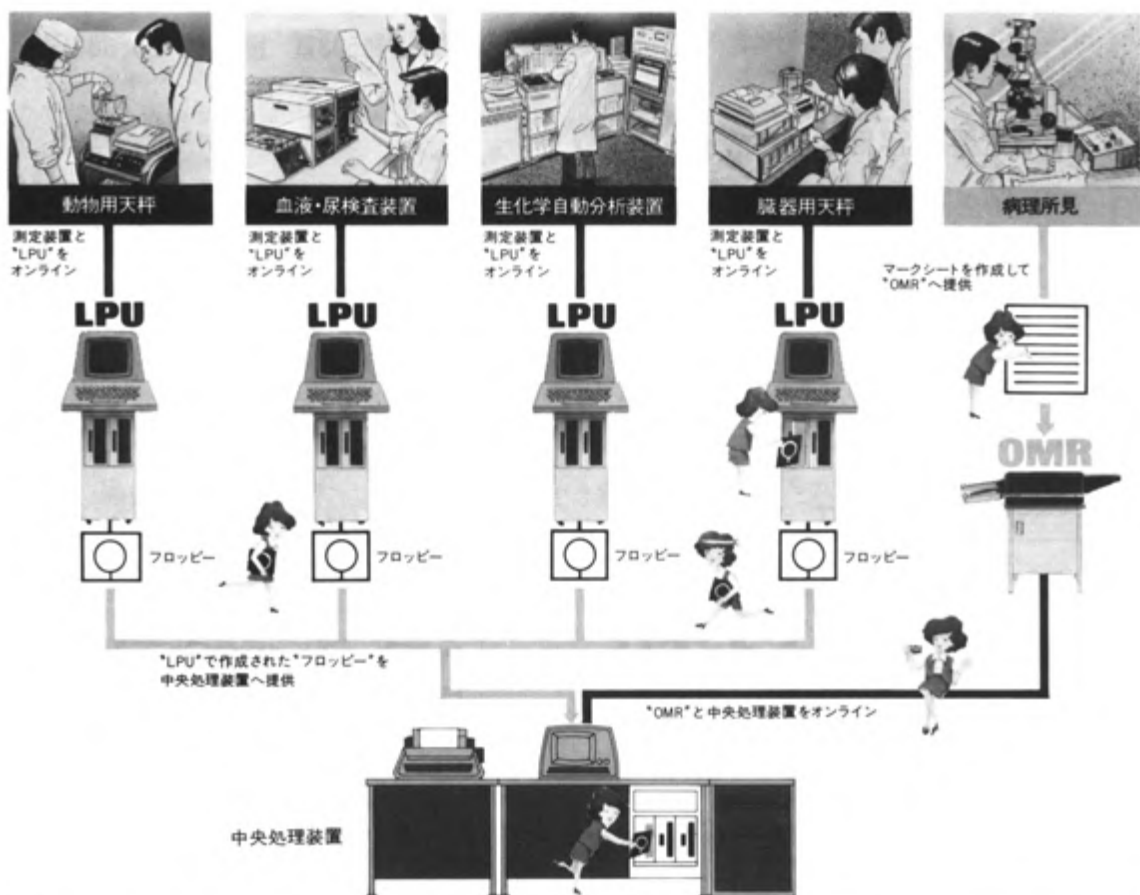
株式会社 サイエンスフォーラム

〒113 東京都文京区本郷3-38-11 本郷スカイビル  
☎(03) 814-8691(代)





# 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)

# マイコン HPLC に 満足をお届けします

NEW



LC-4A, 紫外分光光度計検出器, カラムオープン, オートサンプラ, 自動ゼロ点調整器, データ処理装置の組合せ例

島津高速液体クロマトグラフ

# LC-4A

## 新発売

- 抜群のグラジエント送液性能を誇る高性能送液系を備えています。
- 送液系以外にカラムオープン, 検出器, オートサンプラがマイコン制御できます。
- プログラミングの自由度が大きく, 広い用途に応じられます。
- 分析条件, タイムプログラムなどのパラメータをプリントできます。
- 高いコストパフォーマンスを誇ります。



## 島津製作所

第一科学計測事業部

604 京都市中京区西ノ京桑原町1 (075)811-1111

● お問合せはしよりの営業所へ

東京 346・(官公庁担当) 5621・(大学担当) 5631・(メディカル担当) 5656・(会社担当) 5690  
土浦 51-8511 ● 大阪 373・(官公庁・大学担当) 6550・(メディカル担当) 6547・(会社担当) 6556  
高松 34-3031 ● 京都 251・(官公庁・大学・メディカル担当) 2845・(会社担当) 2852 ● 福岡 271-0331  
大分 36-4226 ● 名古屋 562・(官公庁・大学担当) 3521・(メディカル担当) 3522・(会社担当) 3527  
広島 48-4 3 1 1 ● 仙台 21-6 2 3 1 ● 札幌 231-8 8 1 1 ● 神戸 331-9 6 6 1

# 静岡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	( " )

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)

#### 近交系

マウス BALB/cCr Slc	(東大医科学研究所)
マウス C57BL/6Cr Slc	( " )
マウス C3H/He Slc	( " )
マウス DBA/2Cr Slc	( " )

#### 交雑群

マウス SLC-CDF <sub>1</sub>	(東大医科学研究所)
マウス SLC-BDF <sub>1</sub>	( " )
マウス SLC-B6C3F <sub>1</sub>	( " )
ミュータント	
ヌードマウス BALB/c- <sup>nu</sup> /Slc	(東大医科学研究所)
ヌードマウス BALB/c- <sup>nu</sup> /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	
アカゲザル	輸入検疫9週間経過後出荷



## 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.

# 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



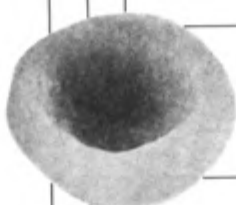
## 三菱化成安全科学研究所

- 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)

わずか10 $\mu$ lの血液で  
身体に関する最大の情報が  
得られます。

健保適用200点

検査センター  
病院  
大学  
研究所  
製薬会社



●肝・胆道疾患(重症度の判定)

●溶血性貧血診断

●人工透析モニターリング

●保存血液のモニターリング

●新薬開発

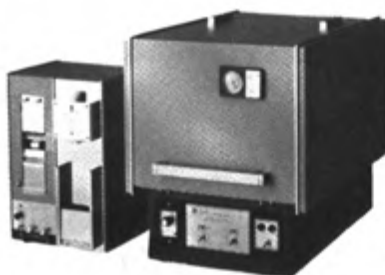
●慢性毒性試験

●補体活性測定

●注射剤溶血

●実験動物の管理

☆全国250か所の大学病院、  
研究所、製薬会社  
検査センターで利用の実績



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

●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 大阪市東淀川区東中島1-18-31(星和ビル) 電話 (06) 325-3621  
九州営業所 〒810 福岡市博多区中洲5-6-20(明治生命館) 電話 (092) 291-6680

# Charles River



高い飼育技術が育てたチャールス・リバーの実験動物。

## International Standard

クローズドコロニー COBS<sup>®</sup> ラット CRJ:CD(SD)

クローズドコロニー COBS<sup>®</sup> マウス CRJ:CD-1(ICR)

近交系 COBS<sup>®</sup> ラット F344/DuCrj(Fischer), SHR/NCrj

近交系 COBS<sup>®</sup> マウス C3H/HeNCrj, BALB/cAnNCrj

C57BL/6NCrj, DBA/2NCrj

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

CRJ:B6C3F<sub>1</sub>

マウス・ラット・ハムスター用飼料(CRF-1)

実験動物用床敷(ホワイトフレークペータチップ)

動物実験機器(ケージラック、給水器、給餌器)



日本チャールス・リバー株式会社

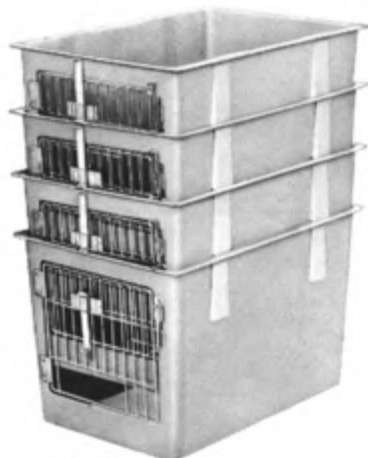
〒243-02 神奈川県厚木市下古沢795 ☎0462(47)8331

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

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

# グラスファイバーケージ 特許申請中

特殊樹脂をガラス繊維で強化したFRP (Fiber reinforced plastics) を使用し、化学的、物理的特性を向上させました。



## 特長

- 軽くて取扱い易く、耐水性、耐衝撃性があります。
- 保温、吸音性があり、最良の環境が得られます。
- 内部に継ぎ目がなく、洗浄が容易で衛生的です。
- 耐熱性、耐薬品性が特にすぐれています。
- 積み重ねが可能で、保管スペースをとりません。
- ブラケットシステム (ハンギングタイプ) のケージとして最適で、ラット、ウサギ、ネコ用があります。

## 流水洗滌ユニット



実験動物のトップブランド



# 日本クリア株式会社

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 〒153 TEL03(719)7141(代)  
大阪営業所 大阪市西区京町堀1-13-2 藤原ビル 〒550 TEL06(441)0755(代)



米国オーソ・ダイアグノスティックシステムズ社製



革新的な8項目血液検査装置  
**ELT-8** をお届けします

最新のレーザー技術とコンピューター技術の組合せによる

血小板を含む8項目血液検査装置です

米国オーソ・ダイアグノスティック システムズ社製ELT-8



### 最新のレーザー技術です

ELT-8は、血球によるレーザー光の散乱を利用した最新の極めてユニークな技術を採用しています。

### 血小板を含む8項目が測定できます

赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、血小板数(PLT)、赤血球色素濃度(HGB)、ヘマトクリット値(HCT)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)の8項目のほか、各血球のサイズの分布が同時に測定できます。

### 必要検体量はわずか100 $\mu$ lです

100 $\mu$ lの全血検体ですべての分析が1分間で終了。希釈操作など一切不要です。

### キャリブレーションは自動的に行われます

キャリブレーションは迅速に行われます。標準血液の分析値をキーボードでインプットし、次にこの標準血液を測定すると、その結果に基づいて自動的に検量線が補

正されます。



### ヒストグラム表示ができます

RBC、WBC、PLTのサイズの分布曲線を測定しながら(リアルタイムで)ブラウン管(GRT)のスクリーンに3種同時に、または個別に表示することができます。これは従来の機種に見られない新しい機能であり、診断および治療のモニターに大いに役立つものと思われます。



### 高度な精度管理ができます

精度管理用検体のデータはコンピュー

ターに記憶され、平均値、CVのデータとともに数値表、管理図としてGRTに表示されます。さらに、プロッターでハードコピーをとることもできます。



### 最高の精度、幅広い測定範囲

通常の繰り返し精度はWBCではCV30%以下、RBCではCV2.0%以下です。血小板の場合は、ユニークな測定機構により他の追随を許さない精度が得られます。例えば血小板数10万/mm<sup>3</sup>でCV20%以下、5万/mm<sup>3</sup>で50%以下、さらに1万/mm<sup>3</sup>ですら15%以下です。

### 目詰まりがありません

巧妙な流体処理技術(HYDRODYNAMIC FOCUSING)の採用により、測定部の目詰まりはありません。

輸入発売元  
**三菱化成工業株式会社**  
機材事業部

(〒100)東京都千代田区九の内2-5-2 ☎03-283-6789

販売元  
**株式会社 バイオメディカルシステムズ**

本社 東京都文京区本郷2-10-9(富士ビル)TEL.03-816-2883  
大阪センター 大阪府東淀川区東中島1-8-31(星和地所ビル)TEL.06-325-3627  
九州営業所 福岡市博多区中洲5-6-20(明治生命館)TEL.092-291-6680

KN-70 NATUMEX(誘導電波感応方式)

# 動物自発運動量測定装置

従来の製品より感度が100倍以上良くなりました。



## 〔特 徴〕

- ①ラット・マウスの移動がなくても姿勢を変えることにより、カウントがとれます。
- ②AUTO TUNING 回路がついており糞尿温度等による変化は自動的に補正されるので、長時間の測定もできます。
- ③ラット・マウスの立ちあがりの回数をはかれます。
- ④感度を揃えることが簡単に出来ます。

## 〔オプション〕

- ※プリンターは、1, 4, 8chで、時系列データと積の打ち出しが出来ます。
- ※レコーダーは、アナログ出力用1, 2ch
- ※データ処理装置の用意もあります。

## 〔出 力〕

H タイプ	S タイプ
アナログ：全運動(水平+垂直)	アナログ：全運動(水平+垂直)
デジタル：全運動(水平+垂直)	デジタル：全運動(水平+垂直)
デジタル：大小*(水平+垂直)	
デジタル：立ち上がり回数	

- ※全運動は、 $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{8}$ ,  $\frac{1}{16}$ ,  $\frac{1}{32}$ に出力切り換え。
- ※大小運動は、レベル切り換え。
- ※立ち上がりは、レベルによる切り換えがついています。

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)

# 新製品 NBS微生物検査自動化システム

## 突然変異原性テストの自動化・省力化にお役立てください。

このシステムは、自動的に培地を滅菌保温し、さらに無菌下で充填する装置と自動コロニーカウンタより構成されています。とくに突然変異原性テストに威力を発揮します。

### アガー・マチック 自動培地滅菌装置 MODEL AS-3

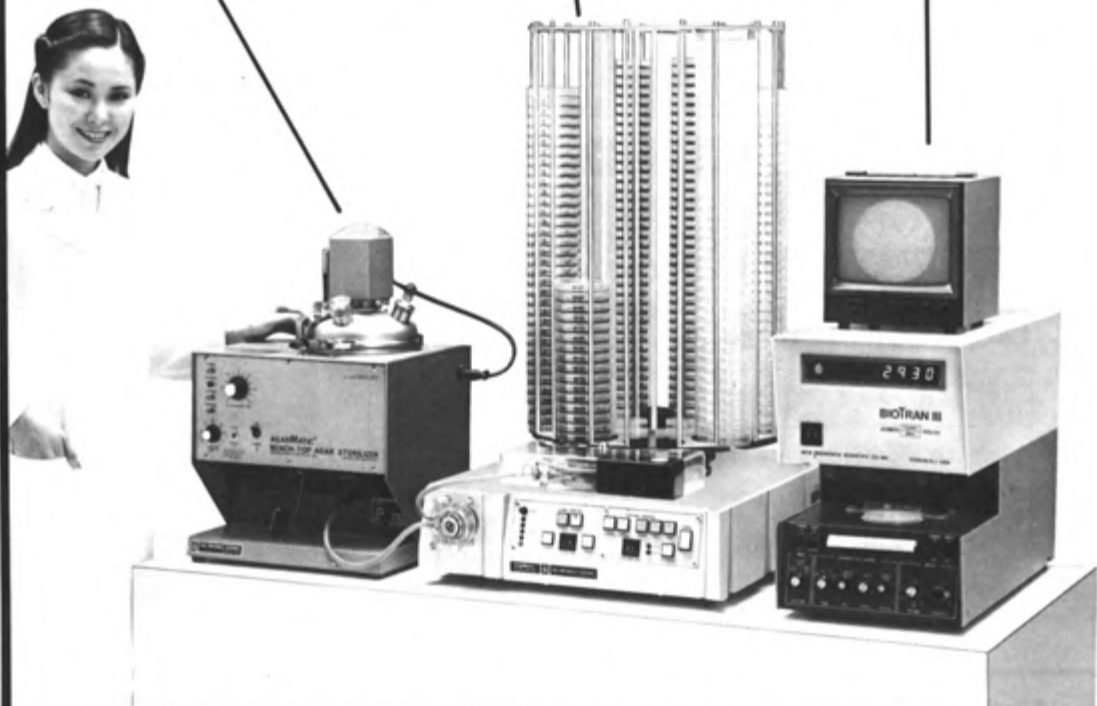
培地をオートクレーブで自動的に滅菌し、保温温度に保ちます。蓋をしてから約45分で分注可能です。

### ポアー・マチック 自動培地無菌充填装置 MODEL MP-320

自動培地滅菌装置モデルAS-3と連動することにより、無菌下で自動的に均一な充填ができます。充填能力は、充填量15mlで15皿/分です。

### バイオトラン 自動コロニーカウンタ MODEL C-112

0.5秒で培養後のコロニー数をデジタル表示します。とくに再現性がすぐれており、データ・プロセッサを合わせてご使用頂ければより便利です。



NEW BRUNSWICK SCIENTIFIC CO., INC.

日本総代理店

久保田商事株式会社

本社 〒113 東京都文京区本郷3-29-9

☎03(815)1331(代)

札幌・仙台・新潟・名古屋・大阪  
広島・四国・福岡

呼気・糞・尿代謝実験用

# メタボリカ CO-2M

本装置は、代謝実験用メタボリカ・M型をベースに発展させ、マウスの運動量、呼気量等に合わせて、ケージ本体から呼気吸収びんに至るまで、全く新しく設計・製作したものであります。

構造は単純明快で、容易に外界と遮断できるので、 $^{14}C$ 標識化合物を投与しての実験ができます。

本装置を用いることによって、それぞれの形態の排泄物を分離・採取し、代謝物の収支決算を行うことができます。

\*パンフレット、すぐお送りします。



METABOLICA・type CO-2M

**BIONIX**  
スギヤマゲン

株式会社 杉山<sup>けん</sup>元医理器  
〒113 東京都文京区本郷 2-34

☎03(814)0285



• Compactness

(開口)160×(奥行)70×(高さ)180cm

大量飼育用ケージ

# multi-C マルチック® 240

この小さなスペースの中で……

- ①ケージ数：5ケ×8段×2面=80ケージ
- ②1ケージにマウスを5匹同居させた場合の収納可能匹数：5匹×80ケージ=400匹
- ③仕切板使用時：80ケージ×3=240個室
- ④特殊機構の水圧調節器と精密給水バルブによって、各段同一水圧の完全自動給水方式
- ⑤架台もケージも全て標準化したコンボ方式
- ⑥ケージはフタ、仕切板、給餌器を簡単に着脱して、スミからスミまで洗浄できます。
- ⑦架台：ステンレス、ケージ本体：アルミ製

\*パンフレット、すぐお送りします。

**BIONIX**  
スギヤマゲン

株式会社 杉山<sup>けん</sup>元医理器  
〒113 東京都文京区本郷 2-34

☎03(814)0285

全自動高速冷却遠心機

# RD-20Ⅲ

遠心力のプリセッティングがきめて  
正確...ワンタッチで、その時の回転数は  
デジタルで表示されます。

- 遠心力自動表示機構
- 回転数表示機構
- 校正ボタンスイッチ機構
- オーバースピード防止機構
- オートロックシステム機構
- 自動制御機構

- 自動ソフトブレーキ
- 低・高速、全域に強い  
パワーモーター
- 強力冷却
- 正確な温度管理
- 耐蝕性に優れた遠心室
- 豊富なローター  
バリエーション
- 使い易くなった  
コンパクト設計



**トミー精工株式会社**

本社 東京都練馬区旭町2-2-12 TEL(03) 976-3111 〒176  
札幌 札幌市北6条東2丁目(フジヤ矢野科学内) TEL(011)741-1511 〒065  
大阪 大阪市淀川区西中島6-4-6 TEL(06) 305-3333 〒532  
福岡 福岡市東区馬出1-18-3(新興精機内) TEL(092)641-8451 〒812

豊富な経験・実績・最新の技術

## 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調整出来る。
- ロータリーサイクルを繰返すことも自由です。  
(完全重複洗滌)



RTS-180型モデル

**Seiwa** 清和産業株式会社

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

## 〈HRAビーグル犬〉

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



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

●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)3303(代表)

米国最大の研究機関の一つ GLP 適合



# 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：

リットン・バイオネテイ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

## 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

## 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

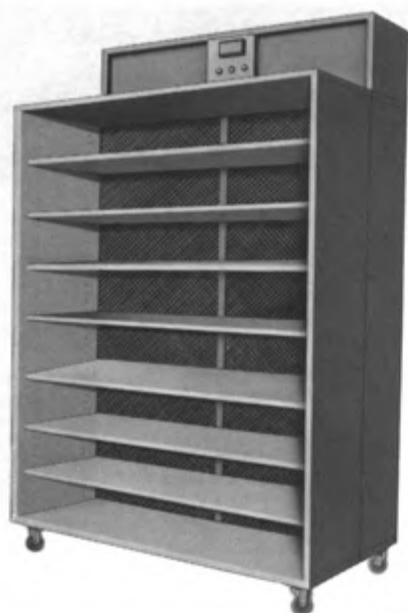
試験項目・内容についてはお気軽に下記に電話でお問合せ、ご相談ください。

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





# バリアーラック TAR-15

〈簡易型無塵無菌飼育装置〉

プレイフィルターと高性能メインフィルターを使用し、動物飼育棚各段にクリーンな空気を平均に送り込み、飼育棚上及びその周辺(前方700mm)を、無塵無菌の状態に保つ画期的な装置です。

飼育棚：(A)デコラ張板製 (B)ステンレス製

集塵率：0.3 $\mu$ 粒子にて99.9%以上

風量：960m<sup>3</sup>/hr (Max)

電源：単相100V, 200W, 50/60Hz

外寸：1500(W)×760(D)×2200(H)mm

エネルギー関連機器・分析機器  
研究用実験台・動物ケージ  
理化学機器・公害関連機器  
農林植物試験機・基礎医学機器



## 東和科学株式会社

本社営業所 東京都千代田区西神田2-3-8 TEL 03(261)0524代  
筑波支店 茨城県筑波郡大穂町花畑3-12-16 TEL 0298(64)2541

## 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)

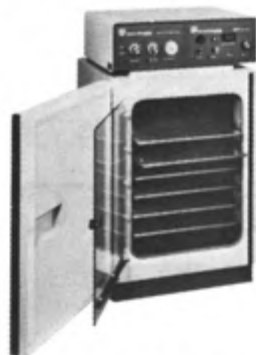
- ①マウス・ラットの最高血圧を簡単に測定できます。
- ②カフの交換により、犬・猿・人間等の最高血圧及び最低血圧の測定が可能です。
- ③本体は一般のチャート・レコーダ等にも容易に接続できます。
- ④極めて再現性の高い血圧測定装置です。

ウォータージャケット型

CO<sub>2</sub>オートマッチク

Forma Scientific

**CO<sub>2</sub>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℃  
CO<sub>2</sub>濃度 0~20%  
CO<sub>2</sub>精度 ±0.2%  
湿度 98%+37℃にて

(CO<sub>2</sub>オートマッチク機構とは)

庫内におけるCO<sub>2</sub>濃度を内部センサーにて感知し常時CO<sub>2</sub>を一定に維持します。又外部からCO<sub>2</sub>濃度を測定できます。CO<sub>2</sub>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。CO<sub>2</sub>オートマッチクシステムを採用することにより、従来の様にCO<sub>2</sub>、AIRを常時フローさせる必要がなく、非常に経済的、かつ高精度のCO<sub>2</sub>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

**フォーム超低温槽 -90℃**

MODEL  
8200

MODEL  
8138



米国フォーム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。

試験機器は苛酷な使用条件を要求される為、フォーム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.**

本社 〒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/仙台(0222)75-2514/金沢(0762)23-4648  
名古屋(052)524-5408/大阪(06)305-6328/広島(0822)93-2163  
愛媛(0899)21-3015/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。アビマルテストケージ、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、目的を画してあります。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ー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 ●行動楽理学 ●心理学 ●生物学
- 衛生学 ●疫学 ●公衆関係等の幅広い分野で利用できます。



輸入発売元



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(千代田ビル  
平10) 電話 (03)254-0052(代表)  
営業所 大阪(06)787-0544/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音が鳴り、安全装置が自動的に働き、  
常に室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、  
出荷前に検定検査を受け、品質は最高度に保たれています。

## 〔特長〕

- 生物学的に清潔———キャビネットの材料部は洗浄が容易
- カビ・ダニ・ウイルス対策———清潔が容易
- 取外し可能なコンソール・センサー———検定が簡単
- エア・フローサー(空気流)———10インチ開口付き10VCFM
- アラウンド・フロー(空気流)保護システムを採用
- 吐出調整ブレード付
- スクリーン———620BA31付

日本総代理店



株式会社 **東海医理科**  
TOKAI IRIKA CO., LTD.

本社 平10) 東京都千代田区内神田3-2-12(千代田ビル) ☎(03)254-0052  
札幌(011)756-0176/仙台(022)75-2514/金沢(0162)23-4648  
名古屋(052)524-5408/大阪(06)205-6329/広島(082)192-2163  
安芸(0899)21-3015/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歩行運動量及びあらゆる動作についての比較計測を無痛コイルを利用して自動的にデジタル計測する装置です。

性能は無敵、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。

●ケージの床数や複数、形、構造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黑暗中で測定できます。

●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、運動の種類も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。

紙巻、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4-3-7(本社)

〒103 電話(03)241-2444