



Japanese Society of Toxicological Sciences

第13回日本毒科学会学術年会 プログラム・要旨集

昭和61年7月23日水
京王プラザホテル
1986 東京

第13回 日本毒科学会学術年会

期日：昭和61年7月23日(水) 午後2時より

会場：京王プラザホテル

会長 村野 匡 (ヘキスト ジャパン株式会社)

会平耐等会考陸書本日 回01第

実行委員

実行委員長	坂口 孝(ヘキスト ジャパン株式会社)
実行委員	大納 俊彦(同上)
	小林 孝好(同上)
	後藤 正義(同上)
	机 政弘(同上)
	宮本 政樹(同上)
	山根 親志(同上)

事務局

〒350 埼玉県川越市南台1-3-2
ヘキスト ジャパン株総合開発研究所
☎ (0492)43-6070、6511

目次

ごあいさつ	5
プログラム	7
お知らせとお願い	12
シンポジウム	13
ワークショップ I	29
ワークショップ II	45
ワークショップ III	57

ごあいさつ

第13回日本毒科学会学術年会在開催されるにあたり、謹んで御挨拶申し上げます。

今年は第四回国際毒科学会議が日本で開催されますことから、日本毒科学会の学術年會もこれに関連した有意義な企画を立ててはどうかと、酒井理事長をはじめ理事の方々より御提案をいただきました。通例の学術年會であれば、会員の皆様も御存じの通り、日頃の研鑽の成果を多数御報告願ひ、これに対する活発な討議を頂くのが恒常の形式ですが、今年はこの経緯から、国際毒科学会議実行委員会の御好意により国際会議の中日にあたる7月23日の午後、同じ京王プラザホテルの会場を使用して日本毒科学会学術年會を開催することとなりました。

プログラムの内容につきましても種々検討を加えました結果、一般演題は国際会議の方で大幅なポスターセッションが行なわれることから希望の方々にはこれに御参加願ひ、日本毒科学会の学術年會としては一般講演は行なわず、シンポジウムとワークショップを各々一つずつ実施することに決定した次第です。

シンポジウムでは、薬物の開発領域に携わる方々の関心を集めております前臨床試験知見における急性毒性試験をテーマとして取り上げます。今回、特にLD50の意義について、当領域における専門家であるスイスのツビンデン教授と実験動物中央研究所前臨床医学研究所長、柳田知司先生の司会の下に、内外のトップクラスのスピーカーの参加を得、各方面からの御意見を基に今一度問い直してみたいと思います。

昨年、大森義仁会長により始められたワークショップは、毒性関連研究に従事しておられる方々が日常遭遇される実技上の疑問点や指針に関する具体的テーマの解説的講義を主題としてとりあげ、大好評を博しました。この意義深いワークショップを今回も引続き行なうこととし、『検体の採取をめぐって』『動物の眼検査の問題点』『病理組織診断をめぐって(その2)』という3つのテーマで、各々の権威であられる谷本義文先生、松本一彦先生、福井正信先生、白居敏仁先生、林裕造先生、そして藤原公策先生という6名の先生方に司会をお願いし、それぞれ多数の専門家の参加をいただき、実現のはこびとなりました。

申すまでもなく、各先生とも大変御多忙であられます。にもかかわらず、私の身勝手な依頼を快く進んでお引受け下さいました。この場をお借りして、心より厚く御礼申し上げます。

会員の諸先生方におかれましても、多数御参加の栄を賜わり、有意義な学術年會となりますよう心からのお願いを申し上げ、御挨拶と致します。

第13回日本毒科学会学術年會

会長 村野 匡

プログラム

シンポジウム

7月23日(水)、14:00~16:00

エミネンスホール

急性毒性試験—その問題点と新動向—

司会：GERALD ZBINDEN

(Toxicity Institute, University of Zurich, Switzerland)

柳田 知司 ((財)実験動物中央研究所付属前臨床医学研究所)

- | | |
|-------|---|
| 14:00 | 会長あいさつ 村野 匡 (ヘキスト ジャパン(株)) |
| 14:05 | 1. 序論
柳田 知司 ((財)実験動物中央研究所付属前臨床医学研究所) |
| 14:10 | 2. 問題点の展望と提言
GERALD ZBINDEN
(Toxicity Institute, University of Zurich, Switzerland) |
| 14:40 | 3. 臨床薬理学の立場から
中島 光好 (浜松医科大学 薬理学講座) |
| 14:55 | 4. 薬品開発研究の立場から
宇高 奎二 (日本ロシュ研究所) |
| 15:10 | 5. アメリカにおける最近の動向
LESTER M. CRAWFORD
(Food and Drug Administration, U.S.A.) |
| 15:25 | 6. 総合討論 |

ワークショップ I

7月23日(水)、14:00～18:00

錦の間

検体の採取をめぐって

～検体採取の実験成績への影響を中心として～

司会：谷本 義文 ((財)実験動物中央研究所付属前臨床医学研究所)
松本 一彦 (東洋醸造(株) 安全性研究所)

(a) 血液生化学的検査における検体採取と影響因子

野村 護 (第一製薬(株)中央研究所 安全性研究センター)

(b) 血液学的検査における検体採取と影響因子

鈴木 修三 ((財)実験動物中央研究所付属前臨床医学研究所)

(c) 尿採取と尿中成分の検討

松本 一彦、守野 豊彦、本山 径子、原ひとみ
(東洋醸造(株) 安全性研究所)

(d) 薬物代謝実験におけるマイクロゾーム分画の調製法

大野 泰雄 (国立衛生試験所 安全センター)

(e) ラットにおける胆汁採取とその解析

中山 邦夫 (日研化学(株) 大宮研究所)

(f) モルモットにおける内耳リンパ液採取とその利用

森岡 浩、小林 孝好 (ヘキスト ジャパン(株) 総合開発研究所)

ワークショップII

7月23日(休)、14:00~18:00

錦の間

動物の眼検査の問題点

～安全性試験に必須の眼部検査実施上注意すべき点をとり上げて～

司会：福井 正信 (国立予防衛生研究所 獣疫部)

白居 敏仁 (萬有製薬㈱ 開発研究所)

(a) 実験用小動物の眼検査、とくに眼底観察の実際

赤池 勇、安達 二郎 (中外製薬㈱ 開発研究所)

(b) 食肉類 (ビーグル犬を中心に) の検査法と実施上の問題点

福井 正信、古川 敏紀 (国立予防衛生研究所 獣疫部)

(c) 霊長類 (カニクイザルを中心に) の検査法の実際とその問題点

鈴木 通弘 ((社)予防衛生協会)

長 文昭 (国立予防衛生研究所 筑波霊長類センター)

(d) 実験用動物の眼底組織検査

標本摘出と組織標本作成法の問題点、正常組織像と異常像

田中 浩二、松井 恭子、久野 博司、白居 敏仁

(萬有製薬㈱ 開発研究所)

Ronald S. Eydelloth (Merck Institute for Therapeutic Res. Labs.)

ワークショップⅢ

7月23日(水)、14:00~18:00

錦の間

病理組織診断をめぐって(その2) ——肝の基本病変——
～安全性試験において認められる各種肝病変と
その組織診断上の問題点について～

司会：林 裕造 (国立衛生試験所 病理部)
藤原 公策 (東京大学農学部 家畜病理学教室)

- (a) ラット肝の前癌病変および境界性病変について
長谷川良平 (国立衛生試験所 病理部)
- (b) ラット肝の腫瘍性病変について
菅野 純 (国立衛生試験所 病理部)
- (c) マウスの肝臓における腫瘍性病変
松沼 尚史 (三共(株) 生物研究所)
柳井 徳麿 (同社 安全性研究所)
- (d) 薬物投与でみられた非腫瘍性肝病変
宮脇 宏彰 (武田薬品工業(株) 中央研究所)
- (e) 薬物による肝の非腫瘍性病変
渡辺 満利 ((財)実験動物中央研究所付属前臨床医学研究所)
- (f) 病理組織診断をめぐって(その2)
今井 清 (食品薬品安全センター 秦野研究所)

お知らせとお願い

●参加者の皆様へ

1. 予め参加申込みをしてある方は、お手元の参加章に所属・氏名をご記入下さい。
2. 参加章をお忘れの方又は紛失された方は、受付へお申し出下さい。
3. 当日参加の方は、受付で参加費（¥3,000）をお支払の上、参加章及び「プログラム・要旨集」をお受取り下さい。
4. 国際毒科学会議参加者は、参加費をお支払いいただく必要はありません。
5. 学会受付は正午より開かれています。
6. 会場へお入りの際は、必ず参加章を胸におつけ下さい。胸ポケットのない方は、受付でピン付きの名札入れをお受取り下さい。
7. 会場内は禁煙です。喫煙は、必ず灰皿のある場所でなさして下さい。
8. 追加発言や討論の採択、時間の調整など、会場内での進行については、座長の指示に従って下さい。
9. 駐車場は特に設けませんのでご了承下さい。
10. 会場内での写真撮影は固くお断り致します。

●評議会・総会

7月23日(休)午後5時より、シンポジウム終了後引き続きエミネンスホールで開催致します。

シンポジウム

シンポジウム「急性毒性試験—その問題点と
新動向」の司会にあたって

柳 田 知 司

勸実験動物中央研究所 附属前臨床医学研究所

今般、急性毒性試験の問題点に関するシンポジウムを、スイス、チューリッヒ大学毒性学研究所のZbinden教授と共に司会させていただくことになりました。教授は、ご存じと思いますが、従来の医薬品や農業等の開発研究のための急性毒性試験には不必要に多数の動物が用いられ、また、致死量ばかりが重視されて毒性発現機序等の重要な観察が欠けているという問題の指摘を1981年のArch. Toxicologyに発表し、それ以来、機会がある毎にこの問題を論じて来られ、世界の急性毒性試験を新しい方向へと変えた学者であります。元来、日本毒科学会には、薬物の各種安全性試験法について学術的および倫理的観点から検討を加え、その妥当な線に関する学会としてのコンセンサスを得て行きたいという考えがありますが、今回村野会長によって、その手初めとして急性毒性試験の問題がシンポジウムとして取り上げられることになりました。シンポジウムではそもそもその問題提起の本人であるZbinden教授に基調講演およびこの問題に関する欧州諸国の動向についてのお話をお願いし、次いで動物からヒトへの臨床第一相試験の立場から浜松医大の中島光好教授に、また製薬メーカーに籍を置く毒性研究者の立場から日本ロシュ研究所の宇高圭二所長に試験の問題点についてお話いただく予定です。その後、FDAのCrawford部長に博士のご意見と北米の動向についてお話を伺った上で、フローラからのご発言も交えていろいろな角度からの意見交換を行い、わが国ではこの問題にどう対処して行くべきかを明らかにしたいと考えています。多数の方のご参加と活発なご発言をお願い致します。

Preclinical Assessment of Acute Toxicity of Drugs
Overview of Problem and Improvement

Gerald Zbinden

Institute of Toxicology, Swiss Federal Institute of
Technology and University of Zurich, Switzerland

For the protection of laboratory personnel and workers in the pharmaceutical and chemical industry some knowledge of the acute toxic hazards of drugs is important already at an early state of development. When the substance is introduced into clinical practice, accidental and suicidal intoxications of hospital employees, patients and their relatives become possible. For this reason, detailed knowledge of signs and target organs of intoxication, reversibility of lesions, possibility of interactions with other drugs and alcohol, and methods of therapy of acute poisoning must be available. Traditionally, the evaluation of acute toxicity was based on the "LD50 Test". Since this procedure requires large numbers of animals and causes marked suffering to part of the subjects, relies on mortality rather than morbidity, and since its results are influenced by many intrinsic and extraneous factors, it is criticized by animal protection groups and biomedical scientists alike.

Several new methods have been developed which permit the determination of LD50 values with satisfactory precision, using small numbers of animals. Moreover, techniques are now available which permit the discovery and quantification of a variety of toxic but non-lethal effects. Approaches that lead to a reduction of pain and suffering include application of quantitative structure-activity relationship procedures, sequential testing starting with low doses, humane killing of subjects showing signs of severe and protracted distress, and avoidance of tests with compounds having corrosive and potent local irritating properties. With drugs, approximate estimates of a median lethal dose or a maximal non-lethal dose are usually sufficient, since a ranking according to acute toxic hazards and classification for legal and labeling purposes is not necessary. Thus, precise point estimates of acute lethality are of limited interest. However, with other chemicals, a data base suitable for classification purposes must usually be available. New approaches to classification of hazardous chemicals that are based on morbidity rather than mortality data and that do not require determination of a precise LD50 will be discussed.

急性毒性試験—その問題点と新動向
臨床薬理学の立場から

中島光好

浜松医科大学薬理学講座

薬の安全性の指標としてヒトでの試験に移行する以前に少なくとも急性毒性試験と亜急性毒性試験が完了されている必要がある。臨床試験の第一相では対象が大部分の場合健常人であり、薬物のヒトでの吸収・排せつ等薬物動態及び耐薬性・安全性に関する情報を得る事を主目的とする為、その初回投与量・増量比率・最高投与量決定には何よりも被験者の安全が重視されねばならない。その為の情報を提供するのが急性・亜急性毒性試験を含んだ前臨床試験である。我々の教室では現在までに20数種（抗生剤10種、循環器薬10数種、その他）の日本で開発された薬剤についての第一相試験を行ってきた。これらの薬剤は我々の教室で最初にヒトに投与された訳であり、そこでは安全性が最も重視された。初回投与量決定には種々 criteria が発表されており、それに則って行なわれるが、我々は安全性の面から毒性に関する情報を重視し、最も感受性の高い動物での 1) LD₅₀の 1/600 2) 最大無作用量の 1/60 或は 3) その両者を充たす投与量を初回投与量とする場合が大部分であった。1) が急性毒性試験より、2) が亜急性毒性試験より得られる情報である。一方、一用量せいぜい6~7人を対象とする第一相試験の end-pointはもし何等かの作用が認められれば (1)有害作用に関しては、言わばED_{10~20} (2)期待した効果に関しては \leq ED₁₀₀、何ら作用が認められなければ (3)臨床期待用量の二倍程度までであり、必ずしも何らかの作用が認められるまで増量するとは限らない。ヒトで理論上、常用量で作用が認められないであろう薬の代表が抗生物質であり、必ず何らかの作用が確認できると期待される

薬に降圧剤等循環器薬がある。この大別して二群の薬剤について第一相試験より retrospectiveに眺めた場合、急性・亜急性毒性試験のどちらが、或はどのように有用であったか否か、を調べた。

前記国産薬に外国産薬を含めた20種余の循環器薬の第一相試験を行なった結果より、自覚症等何らかの作用を目安として日本人での最小作用量を求めて、初回投与量決定の criteria であるLD₅₀値及び最大無作用量との関係を調べた。いずれの値もヒトでの最小作用量とは相関がなかった。又いずれか一方のみを criteria として初回投与量を決定したとすれば、7~9薬剤で初回投与量がヒトでの最小作用量を越えると推定された。抗生剤のうち一剤で肝機能異常が慢性毒性試験の組織検査で確認され開発が中止された。

近年、動物実験そのものに対する動物虐待という批判、LD₅₀算出の再現性の低さ、死を end-pointとする事の意義等からLD₅₀算出を目的とする急性毒性試験の見直しが叫ばれている。臨床試験を行なう側から見れば所謂安全域LD₅₀/ED₅₀として試験を行なう上で参考になるが、第一相試験の前記 end-pointより考えればむしろLD₁及び亜急性毒性試験の症状・組織所見の方が現実的であると考えられる。又、ヒトでの最小作用量の推定には動物でのED₅₀の方が情報が多いと思われる。従って、LD₅₀算出のみを目的としたものではない、情報量の多い急性毒性試験が望まれる。

急性毒性試験 — その問題点と新動向 ——「薬品開発研究の立場から」——

宇高奎二

日本ロシュ研究所

近年、医薬品の急性毒性試験においてその意義およびLD₅₀値の必要性については、多くの疑問点が掲げられて来ている。そこで本報告では、急性毒性試験の目的(Goal)、意義(Rationale)、有用性を考慮した実施法(Strategy)について日本製薬工業協会医薬品評価委員会の見解を中心に解説し、これらの知見をもとに急性毒性試験のあり方、LD₅₀値の必要性について考察する。

1. Goal: 薬物の単回過量投与に際しておこる中毒量、致死量と中毒現象を予知するとともにその後に実施する反復投与による毒性試験のための情報を得ることを目的とする。ここにいう中毒現象は、(1) 発現する症状の推移と回復性、(2) 遅延毒性、(3) 標的臓器、(4) 被験薬物の投与量との関係について得られた成績とその解析を通して把握される。

2. Rationale: 急性毒性試験は、医薬品開発上、安全性試験の中での位置付けとしては開発の早期に実施されるものである。従って、惹起される生体反応を、単回投与時の量的な面と質的な面で考えると、量的なものは用量段階とその中毒量もしくは致死量との相関が主となり、質的なものは発現した毒作用の機序と標的臓器の把握が主となる。従って、急性毒性試験を計数的な生体反応として把握すると、ヒトへの外挿への考慮とともに、他試験への情報提供面でも有意義な試験系となる。

3. Strategy: 試験実施に際しては、急性毒性試験は本質的には量的な方法で把握するより、量的および質的な両面での把握がより重要であるという立場から、小動物、大動物ともに、使用する動物種

の特徴を生かし、被験薬物の薬理作用などから予測される毒性を考慮して、最小限の動物数から(1)概略・致死量、(2)1回投与時の毒性把握、(3)標的臓器の把握、(4)回復性の把握など必要な情報を得るように努める。ことに、小動物においては、被験薬物の性状を考慮した上で中毒症状の推移を観察記録する。これは、投与量と毒性発現の量的関係を把握するのに有用である。一方、大動物は中毒症状の詳細な観察に有用であり、生理学的、血液学的あるいは血液生化学的検査を加えることが可能である。

[Conclusion and Recommendation]

急性毒性試験では、医薬品の毒性試験計画に当たっての被験薬物の毒性プロファイルの概略と、この試験に続く連続投与試験への投与量設定などの必要情報が明らかにされればよい。ことにLD₅₀値については、治療指数あるいは安全指数として利用されてきたが、実際には段階的な中毒症状観察や死にいたる過程の観察から、その薬物の生物学的作用がかなり把握できる。上述の毒性プロファイルの把握と概略の致死量が求められればLD₅₀値の算出は必要としない。

Recent Trends in American Countries

Lester M. Crawford

Center for Veterinary Medicine, Food and Drug
Administration, The United States of America

This presentation will be concerned with recent trends in America with the use of animals in biomedical experimentation in general and drug testing in particular. Of particular interest will be an analysis of practices and emergent attitudes within the U. S. Food and Drug Administration relative to animal testing.

Data will be presented which show that the formal LD50 test is of limited importance in the development of drugs and that the pharmaceutical industry now employs alternative methods in evaluating acute toxicity. The paper will describe alternative tests, such as the so-called limit tests including the up-and-down method. Use of novel in vitro determinants of toxicologic potential also will be discussed including tissue cultures of vaginal, cervical and uterine cells, human corneal cells, rabbit corneal cells, human umbilical cord cells, rabbit skin, fibroblast cultures, cadaver skin, chick embryos, genetic probes, unscheduled DNA synthesis, mammalian cell transformation, mouse lymphoma and the Ames Salmonella Reversion test.

Finally, the paper will offer some predictions for the future of drug testing and some suggestions for drug registration officials and the pharmaceutical industry regarding modern animal experimentation.

ワークショップ I

検体の採取をめぐって
検体採取の実験成績への影響を中心として

谷本義文¹⁾，松本一彦²⁾

1) 実中研 前臨床研 2) 東洋醸造 安全性研

動物実験における検体は目的によってさまざまである。検体の採取をめぐってという表題から，即座に血液を，あるいは尿を思い浮かべる人もいよう。この両者を考えただけでも，単に採取の方法だけではなく，採取部位や採取後の処理の仕方によって成績を大きく左右する。実験成績の信頼性を確保する意味からも動物における検体採取法の基準化が望まれる現況のなかで，各発表者には永年の科学的経験を基に血液生化学的検査，血液学的検査，尿検査，薬物代謝実験のためのマイクロゾーム調製法，胆汁採取あるいは内耳リンパ液採取などについてどのような影響因子が考えられ，どのように影響をもたらすかを中心に御発表をお願いしてある。

詳細については，各発表者の抄録を参考にしたい。

この検体採取もめぐる基礎篇および応用篇について，御参加者の忌憚のない御意見，御批判を仰ぎ，動物実験における検体採取およびその後の処理に関する基準化の踏み石となることを念願している。

血液生化学的検査における検体採取と影響因子

野村 護

第一製薬株式会社中央研究所安全性研究センター

毒性試験における、実験動物の血液生化学的検査は生体に及ぼす影響を知るパラメータとして、毒性評価に不可欠である。しかし、動物の系統や絶食の有無、採血部位、検体の分取条件、分析法、測定意義等種々の問題点があることが指摘され、既に多くの研究者によって報告され、日本毒科学会年会のワークショップ等にも度々取り上げられている。今回は検体採取にかかわる影響因子について、動物と検体の両面から主としてラットで検討を加えた演者らの実験結果、および一部他の研究機関によって検討された成績を基に、これらの問題点と解決への方策を論じたい。

動物に由来する影響因子：動物の系統、性、年令等の要因以外に飼育温度、湿度、飼料の種類、飼育形態等の環境要因は基本的な影響因子として重視されているが今回は実際の現場での問題点を発掘するという観点から、これらの項目を除外した。今回の検討項目は、1)絶食の影響、2)麻酔の影響、3)採血時間による影響、4)採血部位による影響、5)採血回数の影響、6)採血技術の影響とした。その結果、何れの項目も複数の生化学的検査パラメータに影響を認めしたが、特に麻酔深度、頻回採血、未熟な採血技術等の因子は評価系に対する影響が大きく基本的な改善を要する項目であろうと考えられた。

検体に由来する影響因子：動物血液の生化学的分析法に対する問題点、あるいは測定値に対する解釈、測定の意義等根本的な解決を要する問題が残されているが、先に挙げた理由から取り上げなかった。検討項目は、1)抗凝固剤による影響、2)検体の分離条件(温度、時間、遠心重力)による影響、3)保存条件(温度、期間)による影響、4)希釈による影響とした。4)の希釈による影響は微量採血の際、複数の生化学的検査パラメータを測定する必要性があることから検討項目に加えた。その結果、検体の分離条件による影響は大きく、バラツキあるいは異常値の原因の一つであろうと考えられた。また、検体採取の際は検査値に対する影響を極力なくすような手技手法を常に考慮し、レベルの向上に努めると同時に一定した方法で実施するべきであろう。

血液学的検査における検体採取と影響因子

鈴木修三

(財)実中研・前臨床研・血液化学

動物実験から血液学的な情報を得ようとした場合、末梢血液が最も一般的かつ重要であるが、その他にも骨髄、脾臓およびリンパ節などの細胞も重要な情報源となる。これらの検体の採取は当然目的によって選択されるが、検体の採取とその後の処理が適切に行なわれたなら、検査の半分は成功したと考えてよい。

今回のワークショップでは血液学的検査を中心とした検体採取に関し、以下の角度からいくつかの例を挙げて検討したい。

- 1) 動物の血液学的特性
- 2) 実験環境や実験条件の動物生体に及ぼす影響と血液学的検査
- 3) 検体採取部位、採取方法と血液学的検査
- 4) 検体採取後の処理と安定性
- 5) 実験に使用する動物と検査方法

とくに、2)については、ラットの絶食と凝固・線溶系の関係に関する実験成績について報告する。すなわち、オスJc1:SD系ラットを使用し、第I群(自由摂餌群)、第II群(夜間摂餌群)および第III群(昼間摂餌群)の3群を設け、午後5時より絶食を開始し経時的に凝固・線溶系に関する検討を行なった。この結果、第I群および第II群は絶食14時間目で明らかな凝固時間の延長が認められ、この傾向は絶食時間に随伴して顕著にみられた。これに対し第III群では絶食18時間まで変化は認められず、その後絶食22時間目以後は、第I群および第II群と同様の変化を示した。また、これらの凝固時間の延長は摂餌させることにより速やかに回復することが明らかになった。

尿採取と尿中成分の検討

松本一彦、守野豊彦、本山径子、原ひとみ

東洋醸造株式会社 安全性研究所

本ワークショップでは尿検査にまつわる問題を1. 採尿法、2. 試験紙を用いる定性試験と生化学的定量試験、3. 蓄尿、膀胱尿及び新鮮尿の違い、4. 腎障害時における尿中酵素と電解質の測定意義、の4項目に分けて、いろいろな施設から提供していただいた写真ならびにデータを発表する形態をとることにした。特に、1の『採尿法』では、ラット、ウサギ等の代謝ケージを集めて紹介し、その特徴について述べる。また、特殊な採尿法として、サルならびにラット新生仔の採尿法を紹介する。2の『定性試験と定量試験』では従来行われている試験紙による定性法と生化学的手段による定量法との相関を蛋白、ケトン体、pH等で検討し、さらに、試験紙による定性試験では最近開発された機械による判定法と、従来行っている肉眼的判定法の実験動物における同一性について検討した結果を示す。3では『蓄尿、膀胱尿、新鮮尿』の定性試験における違いを述べ、さらに蓄尿時間と毒性評価の問題についても報告する。4ではアミノ配糖体抗生物質、塩化第二水銀、ダウノマイシン等により惹起した腎障害ラットにおける、尿中酵素及び電解質の測定意義と解釈について諸施設のデータならびに意見を例示する。また、同時に尿中酵素の中でもN-Acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG)をとりあげ、その測定法における諸問題ならびにそのアイソザイムについても触れる予定である。

薬物代謝実験におけるマイクロゾーム分画の調製法

大野泰雄

国立衛生試験所，安全センター，薬理部

通常の薬物代謝活性測定のためのマイクロゾーム分画は，細切した臓器を約4倍量の1.15%のKClあるいは0.25Mのショ糖溶液中でホモジナイズした後，低温で分画遠心することにより得る。上記溶液に10-50mM程度のTris-HCl，磷酸，或いはHEPESを加えpHを7.4に調製したものをを用い，またEDTAやBHTが加えられることもある。薬物代謝活性には種差，系統差，性差が存在する他，多くの化学物質により影響を受ける。

〔絶食による影響〕脂肪酸の不飽和化活性が減少し，ニトロソジメチルアミン脱メチル化活性(NDMA-D)等が増加する。

〔血液の混入の影響〕十分放血すれば肝臓を用いた通常の代謝実験には不都合はない。しかし，肝障害物質を投与した場合や肝以外の臓器の場合には，ヘモグロビンに由来する420nm周辺の吸収がcyt. P-450やcyt. b₅の定量を妨害する。臓器を生理食塩水や0.25Mのショ糖溶液で充分灌流することによりかなり影響を除ける。

〔ミトコンドリアの混入の影響〕混入を完全に防ぐことは困難である。肝以外の臓器，例えば腎ではこの混入によりcyt. P-450やNADPH cyt. c red. 活性の定量が妨害される。前者についてはコハク酸によりミトコンドリアを予め還元しておくことにより(Ohnoら，1982)，また後者についてはKCNによりミトコンドリアの電子伝達系を阻害することにより，影響を除ける。

〔保存の影響〕窒素下-80℃で多くの酵素は安定である。しかし，NDMA-Dのように凍結保存により著明に活性が低下する場合もある。

ラットにおける胆汁採取とその解析

中山 邦夫

日研化学株式会社 大宮研究所

近年胆汁採取を必要とする動物実験が増えつつある。今回は *in vivo* での胆汁採取と生体への影響について、*Wistar-Imamchi* 系ラットを用いて検討した結果を報告する。

通常、エーテル麻酔下で胆管カニュレーションを行なうが術後1時間の胆汁流量は $38.2 \mu\text{l}/\text{min}/\text{Kg}$ にすぎないのに対して、2時間以後は約 $60 \mu\text{l}/\text{min}/\text{Kg}$ に増加し24時間持続したが、48時間目に再び $47.3 \mu\text{l}/\text{min}/\text{Kg}$ に低下した。手術直後の直腸温度は 32.9°C と非常に低く、ボールマンケージに移して室温で飼育中の直腸温度は術後1時間目でも 34.9°C とまだ低く、4時間後に漸く 37.1°C と正常に回復した。この様に無処置では麻酔からの覚醒が遅いため、ヒートランプ等で回復を早める手段が必要であろう。胆汁中には、タンパク質及びグルコースがそれぞれ $0.7 \text{g}/\text{dl}$ 及び $19 \text{mg}/\text{dl}$ 認められ、 Na 、 K 及び Cl もそれぞれ 154 、 5.0 及び $93 \text{mEq}/\text{l}$ 存在した。したがって胆汁を体外へ排出させると、24時間で血清 K と Cl の低下となってその影響があらわれ、48時間継続すると更に血清 Na 及び Cl がそれぞれ 116 及び $73 \text{mEq}/\text{l}$ に著しく低下し、 K 濃度が $9.3 \text{mEq}/\text{l}$ もの高い値に達することが観察された。この様な変化を改善するため、グルコース 2.5% と塩化ナトリウム 0.45% の混合溶液を胆汁採取の際にラットに自由に摂取させたところ、血清 Na 及び Cl が正常レベルにまで回復し、 K も正常近くまで回復した。その他の血清、尿及び胆汁中成分についても併せて報告する。

モルモットにおける内耳リンパ液採取とその利用
—採取法のテクニックとその利用をめぐる諸問題について—

森岡 浩, 小林孝好

ヘキストジャパン㈱・総合開発研究所

聴覚障害を引き起こす可能性のある薬剤投与後の内耳リンパ液への薬剤の移行, または内耳リンパ液組成値の変動を検索することは, 薬剤による聴覚障害発現の可能性を予測し, あるいは, その作用機序を知るための有用な手段の一つと考えられる. しかしながら, 我々が実際にこれらの研究に着手するためには, まず第一に側頭骨の奥深くにある内耳から, 極く微量の内耳リンパ液を血液等に汚染されることなく採取する技術を獲得しなければならない. 特に内外リンパ液を分離採取する際には, 内リンパ液, 外リンパ液を区別, 同程するための判断基準を考える必要がある.

我々は, 有色モルモットを使用し, 一般的によく用いられている内耳への毛細管穿刺による毛細管現象を利用した方法で内耳リンパ液採取法を検討した, その際, 内外リンパ液の分離採取の判断基準として電解質レベルの差を応用し, 文献的に報告されている正常モルモットの値に近い値が得られるまで検討を重ねた. 内リンパ液は, 採取できる量が個体あたり, $0.2 \sim 1 \mu\text{l}$ と微量なため, 4個体のものをブールし, 1検体とした. 結果的には, 外リンパ液中の Na^+ , K^+ 濃度はそれぞれ, 142 ± 7 , $4.3 \pm 0.4 \text{ mEq/l}$, 内リンパ液の Na^+ , K^+ 濃度はそれぞれ, 7.1 ± 1.0 , $134 \pm 4 \text{ mEq/l}$ と比較的文献値に近い値が得られた. 今回は, 我々が行ってきたリンパ液採取法の詳細と, それにからんだ問題点を紹介するとともに, この方法を利用して検討したループ系利尿剤の内耳リンパ液への移行の有無と電解質(Na^+ , K^+)バランスへの影響, さらに内耳リンパ液中の抗生物質濃度測定への応用についてもふれたい.

ワークショップII

動物の眼検査の問題点安全性試験に必須の
眼部検査実施上注意すべき点を取りあげて

司会 福井正信¹⁾、白居敏仁²⁾

1) 国立予防衛生研究所・獣疫部 2) 萬有製薬(株)開発研究所

医薬品開発上、安全性試験の一環として感覚器に対する影響の検査は、重要課題となっている。なかでも、視覚器に対する負の影響を与える医薬品は、投与された個人の生涯を大きく変える可能性があるため慎重に行うことが求められる。本コーナーでは眼部検査中、眼底に主たる対象を置いた。現在、眼の安全性試験で通常、対象となる動物はラット及びイヌである。しかし、ここではラットに近縁の小型齧歯類、マウスもその対象に加え、またヒト近似の霊長類中、カニクイザルも選んで対象動物とし論ずることとした。小型齧歯類は、その行動が俊敏で取り扱いに多少の技術を要し、かつ体格が小さいため、基本的には手技の安定性上、麻酔下の作業が好ましい。また、特殊開発機器での観察・記録が、より好適で容易となる。ここで紹介される標準像および一部の異常像は、とくに現場の研究者・技術者に参考となるものである。小型齧歯類に比し、参考資料も多く、取り扱いも比較的容易なビーグルでは、幾つかの興味ある資料の提示が期待される。ここでの標準観察手技、標準・異常像も、前グループ同様参考となろう。国立予研が誇り得る閉鎖清浄環境下育成カニクイザル群の各齢標準像及び異常像も、貴重なものである。最後に小型齧歯類での撮影眼底像と、その組織像との対比の提示は、長期間にわたる地味な観察努力の結果であり、将来の一層の発展が期待される。

実験用小動物の眼検査、とくに眼底観察の実際。

赤池 勇 ・ 安達二郎

中外製薬㈱開発研究所

近年、前臨床試験の場においても薬物の安全性評価の一項目として実験用小動物の眼検査が日常的に取り入れられデータが蓄積されつつある。

今回、我々は「小実験動物用コーワ眼底カメラRC-2型 (Model-621)」を用いて、マウス・ラット等の眼検査、とくに眼底撮影を行う際の撮影条件を検討したのでその結果を中心に報告する。

通常眼底撮影：マウス・ラットを用いて、通常眼底撮影を行う際の使用フィルム感度とフラッシュ光量について検討した結果、アルビノ系ではASA64・光量No.4~5、有色系では ASA200・光量No.5・6 (マウス) またはNo.4 (ラット) の条件下撮影時に良好な像がえられた。

蛍光眼底撮影：ラット・ハムスターを用いて励起・ろ過フィルター (4~5) および蛍光造影剤 (10%Fluorescein Na液) の注入量について検討した。その結果 励起フィルターとしてKW-47B、ろ過フィルターとして KW-12または KW-15を用いることにより良好な像がえられ、造影剤の注入量はラットで 0.8ml/kg, ハムスターでは 1.2~1.6ml/kgが適切な量であった。

留意点：何れの場合にも、使用する眼底カメラについて、使用フィルム、撮影光量、励起・ろ過フィルター、蛍光造影剤注入量等の撮影条件を事前に十分検討し、経験を積んだうえで撮影にのぞむことが必要である。

なお、マウス・ラット・ハムスターの他、モルモット、ウサギ、チンチラ等の正常眼底像ならびに若干の異常眼底像についても併せて紹介する。

食肉類（ビーグル犬を中心に）の検査法と 実施上の問題点

福井正信、古川敏紀

国立予防衛生研究所・獣疫部

獣医学領域において第2次世界大戦後、最も進歩の著しかった分野の一つが比較眼科学とされている。なかでもイヌに対象を求めた調査・実験・研究は、多くの家畜・野性動物についての研究報告のなかでも、きわだって多いものがある。この進歩は個体数がヒトの周辺に見られる哺乳動物の家畜のなかで、この動物のそれが群を抜いて多いこと、したがって対象となる個体、もしくは材料の選定が比較的容易なこと、その性質が温順で、取り扱い・観察などが無麻酔条件下でも可能なこと、体格が好適な大きさのためヒト用に開発された機器類が、そのままもしくは多少の改良を施すだけで、本種動物に応用可能なことなどが挙げられよう。

ここでは、周辺分野の情報についても多く恵まれている本種動物について、とくに眼検査の標準作業と作業実施上注意すべき点の幾つかを挙げる。安全性試験の特質上、犬種はビーグルを主たる対象とする。事前検査は、施設導入時と実験開始前の2回は少なくとも実施し、その結果の検討を経て実験に入ることが望ましい。撮影・記録の作業には、ほぼ同一技術水準の3名のチームで当たるのが好結果を生む。散瞳剤滴下などの事前処理は十分な時間的余裕をもって行うべきである。観察・記録は、眼底の中心野・乳頭にはじまり周辺などに及ぶ。各齢の標準眼底像・異常像は、われわれが長期飼育したビーグル及びその他の群からの収集例である。ここでは蛍光眼底撮影法およびその像なども併せて提示する。

霊長類（カニクイザルを中心に）の検査法の実際と その問題点

鈴木通弘、長 文昭※

社団法人 予防衛生協会、※国立予研 筑波霊長類センター

眼底検査を安全性試験の場において実施する場合、各動物種の加齢にともなう標準像の変化を正確に把握しておくと同時に、自然発生の異常像についてもその所見や発生頻度を知っておくことが必要である。ここでは、当センターで行っているカニクイザル(*Macaca fascicularis*)の眼底検査手技、0-20歳齢における各齢の標準像、野生由来および育成ザルにみられる異常像について紹介する。

眼底の観察・撮影：観察20分ほど前に動物にまず散瞳剤を滴下し散瞳を確認後、塩酸ケタミンによる全身麻酔下で携帯用眼底カメラにより行う。

標準像：網膜の色調は0-3日齢では淡紅色、7-14日齢では部分的に緑青色が加わり、60-90日齢では全面緑青色を呈する。1歳齢では灰青色を呈し、挿入光線反射能も高くなる。7歳齢以上では褐色に変化し、反射能は次第に低下する。自然分娩の新生仔においては約70%の割合で網膜出血が認められる。出血は片側性もしくは両側性にそれぞれの眼底で1ヶ所から10数ヶ所記録され、生后3-14日後までには自然に消失する。一方、帝王切開による出生例での本症出現率は約30%と自然分娩仔と比べ有意に低く、かつ、その程度も小規模である。

異常像：野生由来および育成ザルにおいて、円板域では小円板症、円板拡張、有髄神経線維形成等、網膜血管については、動脈蛇行、静脈蛇行、動・静脈の蛇行、動静脈交叉、銅線化動脈、動脈吻合、静脈新生、硝子体動脈遺残、動脈の栓塞等、その他、網膜色素変性、黄斑変性、非中心性網膜変性、網脈絡膜欠損、新生仔期以外の網膜出血等を認めている。

実験用動物の眼底組織検査

標本摘出と組織標本作成法の問題点、正常組織像と異常像

田中浩二, 松井恭子, 久野博司, Ronald S. Eydelloth^{*}, 白居敏仁

萬有製薬(株)開発研, ^{*}Merck Institute for Therapeutic Res. Labs.

眼球は従来その組織学的特性により通常パラフィン標本作製が比較的困難な組織の一つとされている。又、ホルマリン固定標本では多少のアーチファクトは免れないのが現状である。しかしながら近年小動物ゲツ歯類あるいはイヌ等の中動物の毒性試験において眼病変の組織学的診断が必要とされている。演者らは実験動物病理組織標本作製技術懇話会で報告された方法を取り入れ、良好な眼組織標本を得ている。今回その手順をも含め、演者らが観察したラットの眼病変のいくつかを病理組織学的に、一部眼底カメラによる臨床所見と合わせて報告する。

I. 眼球組織標本作成法

固定液： 6% グルタルアルデヒド	100 ml
3.7% ホルムアルデヒド	100 ml
リン酸緩衝液 (pH 7.4)	200 ml

1. 眼球(ラット)摘出後上記固定液で4時間固定、
2. 眼球の約1/4を矢状方向にカミソリで除去、
3. 同固定液で20時間固定、
4. 包埋は通常の手順(ただし水洗は不用)で実施。

II. 観察眼病変

1. Focal Retinal Atrophy
 2. Retinal Dysplasia
 3. Preretinal Hemorrhage
 4. Preretinal Arteriolar Loop
 5. Coloboma of the Optic Disc and Choroid
 6. Axonal Degeneration of the Optic Nerve
- 附 1. Posterior Cataract 2. Corneal Degeneration

ワークショップⅢ

病理組織診断をめぐる ―肝の基本病変―

林 裕造¹、 藤原公策²

国立衛生試験所・病理¹、 東大・農・家畜病理²

肝臓は、外来性化学物質に最も影響を受けやすく、毒性研究において最も重視されるべき臓器である。本ワークショップでは、安全性試験において通常認められる各種の肝病変を腫瘍性病変、非腫瘍性病変およびその境界性病変に分け、それらの組織学的特徴および毒性試験における意義について検討してみたい。

非腫瘍性病変については、基本的な病像の供覧のみならず、正常像および生理的な適応性変化と毒性病変との鑑別にも重点を置いた。腫瘍性病変については、既にNIH から提示されているラットの腫瘍性病変および非腫瘍性病変の組織学的分類 (JNCI, 64:179-206, 1980) のほか、わが国からも、昨年、化学発癌研究に従事している病理学者によって、実験小動物における肝病変の組織学的分類 (Exp. Path., 28:140-141, 1985) が提案されている。これらの分類を中心に、前癌病変や境界性病変を含め肝腫瘍性病変の組織診断基準について述べる。

ラット肝の前癌病変および境界性病変について

長谷川良平

国立衛生試験所 病理部

肝臓は、薬物代謝の主要な臓器であり、経口的に摂取もしくは投与されたものばかりではなく、その他の方法で投与された化学物質の毒性および癌原性の主要な標的臓器である。

慢性毒性試験においては、悪性腫瘍の発生が癌原性評価の指標として重要であることは言うまでもないが、近年注目されている発癌過程の早期より出現してくる腫瘍性病変、すなわち前癌病変も癌原性評価において重要であると考えられている。肝は、主に肝細胞、胆管系細胞、血管系細胞よりなり、それぞれから悪性腫瘍が発生してくるが、頻度としては肝細胞性のものが多い。前癌病変に関して、歴史的には種々の組織学的変化が前癌病変として提唱され検討がなされてきたが、最近では肝細胞由来のものについて精力的に研究がなされており、胆管系、血管系の前癌病変についての知見は少ない。

通常のH&E染色標本により認められる肝細胞癌に関連した小病変には、過形成細胞巢 (focus or area) と過形成結節 (nodule) がある。それらはさらにいくつかのsubtypeに分けられており、それらの腫瘍性病変としての位置付けには統一した見解が得られていない。一方、種々のマーカー酵素等を指標とした組織化学的な微小病変の研究が発展しており、これらの手法を用いて前癌病変から腫瘍性病変への進展についても検討がなされている。また、これら肝の前癌病変を指標とした発癌物質の短期検索法の開発も試みられている。

今回は、肝細胞癌の前癌病変とされている種々の過形成細胞巢や結節および組織化学的マーカー酵素偏倚細胞巢のなかからいくつかの代表例を選んで紹介し、それらの組織学的あるいは組織化学的な特徴、および境界性病変について呈示する。

ラット肝の腫瘍性病変について

菅野 純

国立衛生試験所 病理部

肝臓は、投与された化学物質の毒性および癌原性の主要な標的臓器であり、慢性毒性試験において種々の変化が生じるが、中でも腫瘍の発生が癌原性評価の指標として重要視されている。

ラット肝腫瘍の組織型分類は前癌病変の認識の変遷につれ幾度かの修正がなされてきたが、National Toxicology Program (1986)から下記のような分類が提唱されている。

--<NTP NOMENCLATURE FOR RAT HEPATOPROLIFERATIVE LESIONS>--

Foci of cellular alteration

Clear cell foci/Eosinophilic or ground glass foci
/Basophilic foci/Mixed foci

Hyperplasia

Focal/Multifocal

Hepatocellular adenoma

Hepatocellular carcinoma

Cholangioma

Cholangiofibrosis (adenofibrosis)

Cholangiocarcinoma

Hepatocholangiocarcinoma

Hemangioma/Hemangiosarcoma

Other selected hepatic lesions (省略)

(これは1984年11月厚生省がん研究助成金による我が国の33病理学者によるworkshop(名古屋)におけるマウス、ラット、及びハムスターの肝病変の病理組織分類とはhyperplastic nodule と adenoma、hyperplasia の扱いの点で異なっている)。肝癌発生過程の早期より出現してくる前癌病変に関しては国立衛試・長谷川が述べるが、ここではラットの肝細胞、胆管系細胞、血管系細胞由来の各腫瘍の、良性悪性の鑑別、また各組織型間の鑑別の問題について述べる。

○松沼尚史，柳井徳麿

三共（株）生物研究所，＊安全性研究所

実験動物を用いた安全性試験で，その結果の評価に当り，被験物質に起因した変化を抽出するために，使用した動物において元来発症するいわゆる背景病変に関する蓄積データを参照する場合がある。試験が長期間におよぶ癌原性試験では，試験期間中に動物は，性成熟を經過し，被験物質の他に生体に対して影響を与える内的あるいは外的の様々な要因が変動する中で老化する。したがって，癌原性試験では，背景病変に関する蓄積データが特に重要な情報となる。

そこで，マウスを用いた癌原性試験の対照群に検出した肝臓の腫瘍性病変（肝細胞腺腫，肝細胞癌，血管腫など）を材料として，その病理組織学的な診断における問題点を提示する。老化マウスで比較的高率に検出される肝細胞の腫瘍では，核分裂の頻度は低く，細胞や核の異型性は少ない場合が多い。まれに，肺へ転移することもあるが，転移の観察された肝細胞腫瘍と，そうでないものとで，腫瘍の形態的特徴に差が明らかでないことも多い。つまり，マウスの背景病変において，肝細胞の腫瘍性増殖と非腫瘍性増殖，あるいは良性腫瘍と悪性腫瘍のそれぞれ境界について判定するための明確な基準を設定することは，形態学的な特徴にのみ依拠したのでは困難であろう。したがって，前癌病変の解析を進めて腫瘍発生に至る形態学的な特徴と共に，肝細胞の腫瘍化を示唆する適切な指標を明らかにし，実際の試験に応用できるようにする必要がある。

薬物投与でみられた非腫瘍性肝病変

宮脇宏彰

武田薬品・中研

肝臓は薬物が生体内で受けるさまざまな代謝の中心である。とくに薬物が経口的に腸管から吸収される場合は、門脈経由で肝臓に入り、ここで解毒される。したがって多くの場合、肝臓は薬物の主要な標的臓器である。

薬物またはその代謝物が直接的に肝臓に作用して、非腫瘍性病変を発現する場合、主要な標的部位は肝細胞、胆管系、網内系細胞、間質などでほとんど肝臓全域にわたる。

薬物の投与を受けた肝細胞の主要な病理組織学的変化は、萎縮、脂肪変性、硝子滴変性、硝子変性、色素変性、壊死など物質代謝障害に由来した退行性病変であり、まれに、肥大や過形成など病的増殖がみられる。胆管系の主要な変化は、胆管の拡張、増生、胆汁栓の出現など、胆汁うっ滞に関連した病変が多い。網内系細胞や間質の変化には出血や壊死がみられることもあるが、一般的に反応は軽度で、炎症性細胞の浸潤など修復現象として起こることが多い。

これらの病理組織学的変化が薬物に起因することを、更に明確にするには、以下の事実が満たされていることが必要であろう。1) 組織学的に自然発生病変と区別できる。2) 病変の程度や発現頻度に用量相関性がある。

3) 実験的に再現性がある。4) 薬物の投与時期と病変発現に密接な関連がある。5) 薬物の細胞や組織に対する親和性や蓄積性がとくに強くない限り、休業によって病変が修復する。中でも自然発生病変との鑑別はとくに重要で、上記の諸病変の中には実験動物の飼育環境、加齢、感染などによって発現する自然発生病変と類似の変化が多く、これらの病変との鑑別は薬物の毒性を正確に評価する上で重要である。

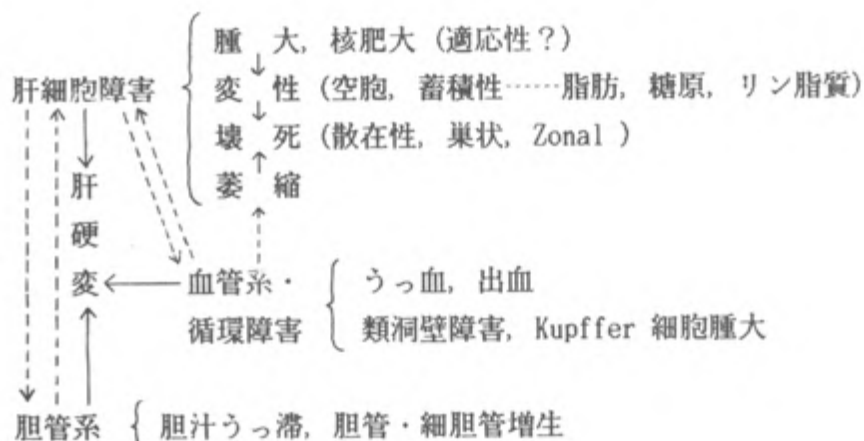
今回は2・3の薬物について、われわれが経験した病理組織学的変化を紹介し、毒性評価上の参考に供したい。

薬物による肝の非腫瘍性病変

渡辺満利

実中研・前臨床医学研究所 実験病理部

毒性試験において観察される肝の組織障害は、病変が主に出現している組織の種類から、肝細胞、胆管系および血管系に大別できよう。しかし、これは単に障害の表現型による分類であって、同じような組織変化であっても起る機序は薬物によってさまざまであり、詳細に観察すればそれぞれの病変に差異がある。また、肝はこれら3系統の組織が相互に関連して機能している以上、障害部位もそれぞれ別個に限局して終ると言うわけにはいかない。さらには、これらの変化に反応して間質の変化も出現してくる。したがって、実際に観察する組織変化は、このような簡単な分類ではすまされないことが多い。障害の起り方と各組織構成要素の関連を考慮に入れると、薬物による肝障害の主なものは、以下のような関連で示すことができる。このような組織変化の事例を呈示し、薬物による肝の組織変化を考えてみたい。



今 井 清

食品薬品安全センター秦野研究所

前演者によって肝に見られる定型的な中毒性病変が紹介される予定であるので、私は比較的特殊な例と考えられる2～3の肝病変を供覧したい。

17 α 位にアルキル基を有し、経口的に投与して蛋白同化作用、あるいは男性ホルモン作用を示すステロイドホルモンにより肝内胆汁鬱滞を起こすことは周知の通りであるが、実験的に明らかな胆汁栓の形成を伴った病理形態学変化を惹起することは困難であるとされて来た。しかし、マウスに17 α アルキルステロイドを投与すると著明な黄疸を伴った肝内胆汁鬱滞が生ずることを見出したので、その病理学的変化を紹介する。次に、コレステロール低下作用を目的とした脂質代謝改善薬によって肝細胞内に特異的にベルオキシゾームが増加することが明らかにされているが、クロフィブレート投与したマウスの肝臓の変化を通常の光学顕微鏡的観察のみならず、組織化学的観察所見を加えて紹介したい。バルビタールをはじめとする所謂薬物代謝酵素の活性化作用を有する薬物は、滑面小胞体の増生を主体とする特異的な形態学的変化を、特に小葉中心体の肝細胞にもたらし、これらの変化は肝細胞の化学物質に対する適応反応と考えられるが、大量の薬物代謝酵素活性化剤を長期間投与すると、巨細胞あるいは多核細胞の形成、リポフスチンの増加など興味ある所見が認められるので供覧したい。

その他、胆汁酸による小葉間胆管、トランキライザーによる特異的な巣状肝細胞壊死、抗マラリア剤によるリン脂質症なども併せて紹介したい。

本学術年会の開催については下記の関係各位の御協力を頂いております。

アイ・シー・アイ・ファーマ株式会社	東洋醸造株式会社
味の素株式会社	鳥居薬品株式会社研究所
アップジョンファーマシューティカルズリミテッド	日本化薬株式会社
エーザイ株式会社筑波研究所	日本シェーリング株式会社
大塚製薬株式会社	日本商事株式会社
小野薬品工業株式会社	日本新薬株式会社
科研製薬株式会社	日本チバガイギー株式会社
グレラン製薬株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
興和株式会社東京研究所	日本メジフィジックス株式会社
三共株式会社	日本ルセル株式会社
参天製薬株式会社	日本レダリー株式会社
サンド薬品株式会社	日本ロシュ株式会社
株式会社三和化学研究所	萬有製薬株式会社
塩野義製薬株式会社研究所	藤沢薬品工業株式会社
住友化学工業株式会社	ヘキストジャパン株式会社
住友製薬株式会社	ポーラ化成工業株式会社研究所
第一製薬株式会社	三井製薬工業株式会社
大正製薬株式会社	三菱化成工業株式会社
台糖ファイザー株式会社	三菱油化薬品株式会社
大日本製薬株式会社	株式会社ミドリ十字
大鵬薬品工業株式会社	明治製薬株式会社薬理安全性研究所
武田薬品工業株式会社	持田製薬株式会社
田辺製薬株式会社	森下製薬株式会社
中外製薬株式会社	山之内製薬株式会社
株式会社津村順天堂	吉富製薬株式会社
帝人株式会社中央研究所	ライオン株式会社生物科学研究所
財団法人動物繁殖研究所	湧永薬品株式会社中央研究所

(五十音順)

第13回 日本毒科学会学術年会
プログラム・要旨集

発行日 昭和61年7月1日

発行人 村野 匡

発行所 ヘキスト ジャパン 株式会社 総合開発研究所

〒350 埼玉県川越市南台1-3-2 ☎(0492)43-6070、6511



Japanese Society of Toxicological Sciences