

第9回日本毒科学会 学術年会

プログラム・要旨集

ABSTRACT

THE 9th ANNUAL MEETING OF
THE JAPANESE SOCIETY OF TOXICOLOGICAL SCIENCES

1982. July 27 ~ 28



昭和57年7月27日・28日

札幌市教育文化会館

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。量をしてから約45分で分注可能です。

ホアー・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、テータ・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 千113 東京都文京区本郷3-29-9
☎03(815)1231(代)

札幌・仙台・新潟・名古屋・大阪
広島・福岡・福岡

期 日 昭和57年7月27日(火)～28日(水)
会 場 札幌市教育文化会館
会 長 田 辺 恒 義(東日本学園大学薬学部薬理,毒理学教室)

顧 問

渡 辺 享
(東日本学園大学理事長)
安 倍 三 史
(東日本学園大学学長)
寺 島 正 直
(東日本学園大学薬学部長)

実行委員

菅 野 盛 夫
(北海道大学医学部第二薬理学教室)
羽 賀 正 信
(東日本学園大学薬学部衛生化学教室)
高 田 昌 彦
(東日本学園大学薬学部薬剤・製剤学教室)
門 間 芳 夫
(東日本学園大学薬学部薬理学教室)
仙 石 弘 文
(東日本学園大学学務局)

第9回 日本毒科学会行事日程

- 会 議 日本学術会議毒科学研連委員会 7月26日 14:00～15:00
(南1条西5丁目)「ホテル・アルファ」
- 学 会 理 事 会
機 関 紙 編 集 委 員 会 } 7月26日 14:30～18:00
「ホテル・アルファ」
- シンポジウム
ワークショップ } 打ち合わせ会 7月26日 15:00～17:00
(南大通西6丁目)「北海道医師会館8F」
- 評議員会・総会 7月28日 D会場 13:00～14:00
- 一 般 講 演 7月27日 午前の部 A, B会場 10:00～12:00
午後の部 A, B会場 13:00～17:30
7月28日 午前の部 C, D会場 9:10～10:46
- ワークショップ 7月27日 C 会場
- I, 毒性試験法の改良とその評価 13:00～15:00
(座長 菅野盛夫, 小野寺 威)
- II, 長期毒性試験における実験動物の
加齢性病変 15:00～18:00
(座長 森 道夫, 前川昭彦, 林 裕造)
- 教 育 講 演 7月28日 D 会 場
- I, J. B. Hook ; Mechanisms of Nephrotoxicity 大井 玄
11:00～12:00
(座長 酒井文徳, 大井 玄)
- II, 織田敏次; 薬物の安全性と臨床 14:00～15:00
(座長 田辺恒義)
- シンポジウム 7月28日 D 会 場 15:00～17:30
舉丸毒性 (座長 熊本悦明, 大竹信三郎)

◇ 御 注 意 ◇

【参加者の方へ】

1. 会場の玄関の扉は朝8時半に開きますので御諒承下さい。
2. 既に参加をお申込みの方は、名札（参加章）を左胸部につけて下さい。
3. 当日参加をお申込みの方は、受付で参加費5,000円を納入して、名札と講演要旨を受けとって下さい。
4. 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。
5. 原則として呼出はいたしません。
6. 会場内は禁煙といたします。
7. 会場内での写真撮影は御遠慮下さい。

【演者の方へ】

1. 講演時間を厳守して下さい。一般講演：発表9分，討論3分
2. スライドは講演開始1時間前までに該当会場のスライド受付に提出して下さい。但し、2日目早朝の方は、前日にC会場前の受付へお出し下さい。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、なるべく早く係員まで申し出て下さい。
5. Jap. J. Toxicol. Sci. に掲載するための講演抄録（英文）は所定の用紙にタイズしたものをスライド受付係に提出して下さい。

【懇親会について】

1. 第一日目（7月27日（火））終了後、懇親会を札幌ビヤガーデンで行います。
2. 懇親会会場へは、学術年會会場入口からバスで御案内申し上げます。
一日目の学会終了後、会場入口に御参集下さい。
3. 懇親会出席は当日でも受け付けます。（会費4,000円）

第9回 日本毒科学会学術年会日程一覧

		A会場 (4F)	B会場 (3F)	C会場 (1F小ホール)	D会場 (1F大ホール)
7月27日 火曜日	10:00	A-1 } A-9	B-1 } B-8		
	12:00	昼 食			
	13:00	A-10 } A-28	B-9 } B-28	C-1~C-5 ワークショップI (毒性試験法)	
	15:00			C-6~C-13 ワークショップII (加齢性病変)	
	18:00	懇 親 会			
7月28日 水曜日	9:00			C-14 } C-20	D-1 } D-8
	11:00				D-9 教育講演 I
	12:00	昼 食			
	13:00				評議員会・総会
	14:00				D-10 教育講演 II
	15:00				D-11~D-14 シンポジウム (率丸毒性)
17:30					

座 長 一 覧

[A 会 場]

7月27日(火)

A 1~A 3	10:00~10:36	大 賀 皓 (北大・獣医・薬理)
A 4~A 6	10:36~11:12	田 村 豊 幸 (日大・松戸歯・薬理)
A 7~A 9	11:12~11:48	佐々木 健 一 (東北薬大・がん研二部)
A 10~A 12	13:00~13:36	斉 藤 和 雄 (北大・医・衛生)
A 13~A 16	13:36~14:24	中 井 健 五 (秋田大・医・薬理)
A 17~A 19	14:24~15:00	和 田 攻 (群大・医・衛生)
A 20~A 22	15:00~15:36	平 賀 興 吾 (都立衛研・毒性)
A 23~A 25	15:36~16:12	佐 藤 哲 男 (千大・薬・薬物)
A 26~A 28	16:12~16:48	池 田 正 之 (東北大・医・衛生)

[B 会 場]

7月27日(火)

B 1~B 4	10:00~10:48	荒 井 昌 之 (名古屋保健衛大・ 衛生・病理)
B 5~B 8	10:48~11:36	高 島 英 伍 (国立公衆衛生院・ 衛生薬学部)
B 9~B 11	13:00~13:36	鶴 見 介 登 (岐阜大・医・薬理)
B 12~B 14	13:36~14:12	大 鹿 英 世 (札医大・薬理)
B 15~B 17	14:12~14:48	坂 口 孝 (ヘキストジャパン 総合開発研)
B 18~B 20	14:48~15:24	亀 山 勉 (名城大・薬・薬作)
B 21~B 23	15:24~16:00	矢ヶ崎 修 (大府大・農・家畜薬理)
B 24~B 28	16:00~17:00	後 藤 正 義 (東大・薬・毒性薬理)

[C 会 場]

7月27日(火)

ワークショップ(Ⅰ)	13:00~15:00	菅野盛夫(北大・医・二薬理) 小野寺威(第一製薬)
ワークショップ(Ⅱ)	15:00~18:00	森道夫(札医大・病理) 前川昭彦(国立衛試・病理) 林裕造(国立衛試・病理)

7月28日(水)

C 14~C 17	9:10~ 9:58	斉藤秀哉(北大・医・一薬理)
C 18~C 20	9:58~10:34	加藤隆一(慶大・医・薬理)

[D 会 場]

7月28日(水)

D 1~D 4	9:10~ 9:58	野村岳之(実中研・前臨床医研)
D 5~D 8	9:58~10:46	戸部満寿夫(国立衛試・毒性)
教育講演(Ⅰ)	11:00~12:00	酒井文徳(学術振興会) 大井玄(東大・医・衛生)
教育講演(Ⅱ)	14:00~15:00	田辺恒義(東日本学園大・薬 ・薬理・毒理)
シンポジウム	15:00~17:30	熊本悦明(札医大・泌尿器科) 大竹信三郎(エーザイ中央研)

ワークショップ (I)

7月27日(火) (13:00~15:00) C会場(1F小ホール)
「毒性試験法の改良とその評価」

座長 菅野 盛夫(北大・医・第二薬理)
小野寺 威(第一製薬)

- C-1 毒性試験におけるラットの生活リズム自動観測の意義
○栗原 久, 田所作太郎
(群大医・行動医学研・行動分析)
- C-2 中枢性抗高血圧薬による副作用に関する研究
—アンビュロ・ドリンコメーターを用いたSHRの自発運動および飲水行動の解析—
○南 勝, 富樫 広子, 坂東 幸英, 黒沢美枝子
小池 勇一, 斉藤 秀哉(北大・医・第一薬理)
- C-3 腎毒性の評価
○遠藤 仁, 古関千寿子 (東大・医・薬理)
- C-4 ラットを用いた視覚および聴覚毒性試験法
○佐藤 秀蔵, 西田 信之, 宮嶋 宏彰, 千葉 祐広
(武田薬品・中央研究所)
- C-5 整粒装置付きミスト吸入毒性試験用チャンパー
○岩崎 真, 吉田 稔, 津田 修治, 白須 泰彦
(残留農薬研)

— 総合討論 —

ワークショップ (II)

7月27日(火) (15:00~18:00) C会場(1F小ホール)
「長期毒性試験における実験動物の加齢性病変」

座長 森 道夫(札医大・病理)
前川 昭彦(国立衛試・病理)
林 裕造(国立衛試・病理)

- C-6 毒性評価における問題点
○林 裕造 (国立衛試・病理)
- C-7 実験動物の自然発生腫瘍
○前川 昭彦 (国立衛試・病理)
- C-8 前癌病変の評価
○森 道夫 (札医大・病理)
- C-9 加齢に伴う諸臓器の退行性病変
○宇高 奎二 (日本ロシユ研・毒性学病理学部)
- C-10 ラット泌尿器系の加齢性病変
○渡辺 満利 ((財)実中研・前臨床医学研究所)
- C-11 造血器およびリンパ組織の加齢性病変—Sprague-Dawley系ラットを中心にして—
○今井 清 ((財)食薬安全センター秦野研)
- C-12 老齢ラットにおける自然発生性神経根神経症
○三森 国敏, 真板 敬三, 白須 泰彦
(残留農薬研)
- C-13 ヒト老化の病理—特に小動物との比較—
○金子 仁 (日本医大・老人病研究所)

— 総合討論 —

教 育 講 演

7月28日(水) D 会場(1F大ホール)

11:00 D-9 Mechanisms of Nephrotoxicity

○ Prof. J. B. Hook

(Center for Environmental Toxicology,
Michigan State University)

座長 酒 井 文 徳 (学術振興会)

大 井 玄 (東大・医・衛生)

12:00~14:00 昼 食, 評議員会と総会

14:00 D-10 薬物の安全性と臨床

○織 田 敏 次 (国立病院医療センター総長)

座長 田 辺 恒 義 (東日本学園大・薬・薬理・毒理)

シ ン ポ ジ ウ ム

7月28日(水) (15:00~17:30) D会場(1F大ホール)

「 睾 丸 毒 性 」

座長 熊 本 悦 明 (札医大・泌尿器科)

大 竹 信 三 郎 (エーザイ中央研)

D-11 睾丸機能に対する薬物の毒性に関する検討, 特に抗生物質および抗癌剤の精子発生能に対する毒性の形態学的検討

○塚 本 泰 司 (札医大・泌尿器科)

D-12 性腺刺激ホルモンによる睾丸機能の調節

○宮 地 幸 隆 (静岡県立総合病院)

D-13 Blood-Testis Barrier の薬物及び毒物透過性について

○奥 村 勝 彦 (京大・医・附属病院薬剤部)

D-14 遺伝毒性検索の観点から

○土 川 清 (国立遺伝研・変異遺伝部)

— 総 合 討 論 —

A 会 場 (4F)

7月27日(火)

10:00~10:36

座長 大賀 皓 (北大・獣医・薬理)

A-1 高張液のラット腹腔内投与とアシドーシス発生について

○奥岡ゆか子, 布目 千晶, 門間 芳夫, 田辺 恒義
(東日本学園大・薬・毒理・薬理)

A-2 ガス状物質の毒性

—吸入濃度と血中, 組織中濃度の関係について

○阪田 正勝, 吉田安紀子, 大友 文夫, 新家 昇,
羽賀 正信 (東日本学園大・薬, 同・歯[※])

A-3 Isoproterenol 連続投与後の唾液腺機能の変化

○大鹿 英世, 宮本 篤, 八田 慎一
(札幌大・薬理)

10:36~11:12

座長 田村 豊 幸 (日大・松戸歯・薬理)

A-4 末梢交感神経ニューロンからのノルアドレナリン放出に対するウアパインの毒作用発現機構

○中里 幸和, 大賀 皓 (北大・獣医・薬理)

A-5 Doxorubicinのマウス致死作用に対するTinoridineの影響

佐々木健一, ○斉藤 正明, 門馬 恵子
(東北薬大・がん研二部)

A-6 ラット実験う歯に及ぼすtellurium 塩の影響

田村 俊吉, ○松本 仁人, 比嘉 保, 猿田 峻
(東日本学園大・歯・歯科薬理)

11:12~11:48

座長 佐々木 健 一 (東北薬大・がん研二部)

A-7 薬物の毒性に関する研究(第30報)

—蔗糖の生体内カルシウム動態に対する影響—

田村 豊幸, 藤井 彰, ○小林 寿美, 久保山 昇
(日大松戸歯・薬理)

A-8 マイクロカプセル化によるダイアジノンの毒性低下

○細田 勝彦, 岡野 浩, 広瀬 清信
(日本化薬株・農薬・上尾研)

A-9 活性型ビタミンD₃によるラット副甲状腺の組織変化

○小山 保, 蒔田徳太郎, 榎本 真[※]
(帝人生物医学研・安評センター[※])

12:00~13:00

— 昼 食 —

13:00~13:36

座長 斉藤 和 雄 (北大・医・衛生)

A-10 メチル水銀の胆汁中排泄における動物種差

○永沼 章, 井村 伸正 (北里大・薬・公衆衛生)

A-11 塩化メチル水銀(MMC)の中樞神経障害に及ぼすポリ塩化ビフェニール(PCB)の影響

○高村二三知, 鎌田 栄[※], 池田 康和[※], 小川 幸男[※],
金子 豊蔵[※], 堀内 茂友[※], 戸部満寿夫[※]

(畜産生物科学安全研究所, 国立衛試・安全性生物試験研究センター・毒性部[※])

A-12 有機水銀投与によるラットの睡眠リズムの変化

○有藤平八郎, 守 和子, 原 登, 鳥居 鎮夫[※]
(産医研, 東邦大・医・第一生理[※])

13:36~14:24

座長 中 井 健 五 (秋田大・医・薬理)

A-13 マウス横隔膜の収縮に対するカドミウムおよび水銀の作用におよぼすシステインおよびカルシウムの影響

○西村 昌数, 浦川 紀元[※]
(大府大・東京大[※] 農・家畜薬理)

A-14 Chlorpromazineと Imipramine のラット肺における蓄積・代謝に及ぼす水銀イオンの影響

○大宮 彬男, 中井 健五, (秋田大・医・薬理)

A-15 塩化第二水銀と亜セレン酸ナトリウムのラット消化管吸収における相互作用

○遠藤 哲也, 中谷 省三, 木村 良平[※] 村田 敏郎[※]
(東日本学園大・薬・静岡薬大[※])

A-16 制癌性白金錯体化合物の臓器毒性について(1)

○石井 邦雄, 徳永友喜子, 張 卓仁, 加藤 隆一
喜谷 喜徳[※]
(慶応大・医・薬理, 名市大・薬・薬品分析化学[※])

14:24~15:00

座長 和 田 攻 (群馬大・医・衛生)

A-17 有機錫の生体障害機序

—特に膜刺激応答系阻害について—

○真鍋 重夫, 岩井 秀明, 小松 伸一, 小野 哲
和田 攻, 松井 寿夫 (群馬大・医・衛生)

A-18 ブチル錫化合物の胎盤透過性及びラット母仔における代謝について

○岩井 秀明, 小松 伸一, 真鍋 重夫, 松井 寿夫
小野 哲, 和田 攻 (群馬大・医・衛生)

A-19 各種金属毒性に対する鉄の効果

○太田 久吉, 吉川 博 (岐阜大・医・公衆衛生)

15:00~15:36

座長 平 賀 興 吉 (都立衛研・毒性)

A-20 哺乳動物に見出される特異的クロム結合物質(LMWCr)の構造と機能

○小野 哲, 真鍋 重夫, 和田 攻
(群馬大・医・衛生)

A-21 クロム鉱さい粉じんのラットによる2年間吸入実験

○坂本 義光, 神谷 信行, 平賀 興吾
(都立衛研・毒性部)

A-22 脳組織cholinergic systemに及ぼす酢酸鉛のin vivoでの影響

—幼若および成熟マウスを用いて—

○小林 晴男, 府田 誠一郎, 湯山 章
(岩手大・農・家畜薬理)

15:36~16:12

座長 佐 藤 哲 男 (千大・薬・薬物)

A-23 ヒト胎盤のアルコール・薬物代謝とその意義

○小松 伸一, 小野 哲, 真鍋 重夫, 松井 寿夫
和田 攻
(群馬大・医・衛生)

A-24 薬物誘発性糖尿病の代謝動態の相違

○松井 寿夫, 和田 攻, 真鍋 重夫, 小野 哲
岩井 秀明, 小松 伸一, 中島 克行

(群馬大・医・衛生)

A-25 テトラクロロエチレンのヒトにおける代謝

—ことに代謝能力の限界について—

○池田 正之

(東北大・医・衛生)

16:12 ~ 16:48

座長 池田 正之

(東北大・医・衛生)

A-26 シアン感受性シトクロムP-450

—単離および薬物酸化活性の再構成—

○三木 伸士, 三浦 冽, 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[※])

A-27 シトクロムP-450によるハロゲン有機化合物の脱ハロゲン反応について

藤井 宏融[※], 三木 伸士[※], 三浦 冽[※], 杉山 俊博[※]
盛大 倫夫[※], 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[※])

(広大・医・麻酔[※])[※]

A-28 6-アミノニコチンアミドの薬物代謝系に対する影響

○楢山 静優, 佐藤 哲男, 蔡 淑桂, 北川 晴雄
(千葉大・薬・薬効・安全性学・薬物)

(懇親会行バスは玄関前より発車)

B 会 場 (3F)

7月27日(火)

10:00 ~ 10:48

座長 荒井 昌之

(名古屋保健衛生大学・衛生学部病理)

B-1 ダイホルタンのマウスにおける慢性毒性試験

○小木曾 正, 関 健司, 萩原 昭裕, 柴田 道子
福島 昭治, 伊東 信行(名市大・医・第一病理)

B-2 N, N'-diphenyl-p-phenylenediamine (DPPD) のラットにおける慢性毒性試験

○柴田 道子, 萩原 昭裕, 柴田 雅朗, 白井 智之
津田 洋幸, 伊東 信行(名市大・医・第一病理)

B-3 Sodium O-Phenylphenateの膀胱内注入によるラット膀胱粘膜変化の電顕的観察

○日比野 勤, 荒井 昌之

(名古屋保健衛大・衛生・病理)

B-4 2-Mercaptoimidazole (2-MIZ) の毒性に関する研究

—第二報 亜急性毒性試験—

○池田 康和, 鎌田 栄一, 安原加寿雄, 小川 幸男
鈴木 幸子, 中路 幸男, 金子 豊蔵, 戸部満寿夫

(国立衛試・安全性生物試験研究センター・毒性部)

10:48～11:36

座長 高 島 英 伍 (国立公衆衛生院衛生薬学部)

- B- 5 ウサギ肺胞マクロファージによる径の異なるラテックス粒子の貪食について
○久保田善久, 高橋千太郎, 松岡 理 (放医研)
- B- 6 非特異的エステラーゼ染色によるラット白血球の鑑別
○岩崎 利郎, 小野寺 威
(第一製薬㈱・中央研究所)
- B- 7 マウス脾リンパ球に対する合成洗剤の効果
○鈴木 澄子, 高島 英伍
(国立公衆衛生院・衛生薬学)
- B- 8 培養筋細胞及び線維芽細胞におよぼす局所麻酔薬の作用
○萩原 康子, 小沢鏑二郎
(国立神経センター・機能研究部)

12:00～13:00 - 昼 食 -

13:00～13:36

座長 鶴 見 介 登 (岐阜大・医・薬理)

- B- 9 分子レベルからみた薬物の毒性発現機構 (第1報)
—血清アルブミン-ビリルビン結合に対する薬物の作用—
○長谷川順一, 野崎 正勝, 鶴見 介登, 藤村 一
(岐阜大・医・薬理)
- B- 10 分子レベルからみた薬物の毒性発現機構 (第2報)
—肝ミトコンドリア機能に対する抗炎症薬の影響—
○野崎 正勝, 長谷川順一, 丹羽 雅之, 鶴見 介登
藤村 一 (岐阜大・医・薬理)
- B- 11 臭化メチルによる脳内モノアミン代謝の変化
○本間 健資 (労働省・産医研)

13:36～14:12

座長 大 鹿 英 世 (札幌大・薬理)

- B- 12 ハロゲン化炭化水素によるラット肝障害について
○石川 浩, 伊藤洋次郎, 橋本 敬祐[※]
(サンド薬品, 関東労災病院[※])
- B- 13 ラットおよびウサギ肝によるコロイドカーボンの貪食
○高橋千太郎, 松岡 理 (放医研)
- B- 14 実験的肝障害からの修復に及ぼす自律神経作働薬の影響
○八田 慎一, 大鹿 英世, 田中 護
(札幌大・薬理)

14:12～14:48

座長 坂 口 孝 (ヘキストジャパン・総合開発研)

- B- 15 発生毒性試験における酵素組織化学: アルカリホスファターゼを中心に
○安田 峯生, 仲村 春和 (広島大・医・第一解剖)
- B- 16 ラットにおける体重増加抑制の影響
○加藤 道幸, 古浜 和久, 山田 明甫
(第一製薬㈱・中央研究所)
- B- 17 血液生化学検査の変動要因の検討
— 1. コレステロール値について —
○稲津 水穂, 小川 隆, 和田 直人, 宮本 政樹
坂口 孝 (ヘキストジャパン㈱総合開発研究所)

14:48 ~ 15:24

座長 龜山 勉 (名城大・薬・薬作)

- B-18 マウスにおけるAllethrinによる振戦発現におよぼす薬物の影響
○尾鼻 範子, 西村 昌数, 矢ヶ崎 修, 柳谷 岩雄
(大府大・農・家畜薬理)
- B-19 ウズラにおけるキノホルムによる運動障害
○後藤 正義, 森下 信一, 福田 英臣
(東大・薬・毒性薬理)
- B-20 各種アミノ酸前処置によるラットにおけるmethamphetamineの作用の変化
○栗原 久, 田所作太郎
(群馬大・医・行動医学研・行動分析)

15:24 ~ 16:00

座長 矢ヶ崎 修 (大府大・農・家畜薬理)

- B-21 薬物の特殊毒性に関する研究(その6)
—メチマゾールのマウス生殖細胞に及ぼす影響の検討—
○小松 節子, 橋本 孝雄, 竹内 幸一, 赤塚 謙一
(明薬大・第一薬物)
- B-22 ボツリヌスA型毒素の作用におよぼす毒素フラグメントIの影響
○西村 昌数, 矢ヶ崎 修, 柳谷 岩雄, 小崎 俊司[※]
阪口 玄二[※]
(大府大・農・家畜薬理・獣医公衆衛生[※])
- B-23 ラットに対する腎機能検査の実際とその問題点
—Ⅲ慢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, 本間 雅裕, 高橋 実, 宇高 奎二
(日本ロシユ研究所・毒性学病理学部)

16:00 ~ 17:00

座長 後藤 正義 (東大・薬・毒性薬理)

- B-24 薬物依存の研究(第86報)—Morphine混入飼料適用によるマウス自発運動変化
(その2)
鈴木 勉, ○吉井 利郎, 河合 貞子, 柳浦 才三
(星薬科大・薬理, 心理)
- B-25 薬物依存の研究(第87報)—ラット脳内糖質・エネルギー代謝系に及ぼすbarbital依存・
退薬の影響
柳浦 才三, ○角野 勝彦, 中尾 健三, 田頭栄治郎
(星薬大・薬理)
- B-26 薬物依存の研究(第88報)—Nitrazepam経験ラットのmorphine依存性
田頭栄治郎, ○浦野 知子, 柳浦 才三
(星薬大・薬理)
- B-27 薬物依存の研究(第89報)—授乳期のエタノール摂取による発達毒性
田頭栄治郎, ○松川 恵子, 浦野 知子, 柳浦 才三
(星薬大・薬理)
- B-28 薬物依存の研究(第90報)—Methamphetamineの耐性とQuinineの併用効果
○鈴木 勉, 荻原 宏仁, 吉井 利郎, 嶋田 光哉
二方 章, 柳浦 才三
(星薬大・薬理)

(懇親会行バスは玄関前より発車)

C 会 場 (1 F 小ホール)

7月27日(火)

13:00~15:00 ワークショップ(I)

「毒性試験法の改良とその評価」

座長 菅野盛夫(北大・医・第二薬理)
小野寺威(第一製薬)

- C-1 毒性試験におけるラットの生活リズム自動観測の意義
○栗原久, 田所作太郎
(群馬大・医・行動医学研・行動分析)
- C-2 中枢性抗高血圧薬による副作用に関する研究
—アンビュロ・ドリンコメーターを用いたSHRの自発運動および飲水行動の解析—
○南勝, 富樫広子, 坂東幸英, 黒沢美枝子
小池勇一, 斉藤秀哉(北大・医・第一薬理)
- C-3 腎毒性の評価
○遠藤仁, 古関千寿子(東大・医・薬理)
- C-4 ラットを用いた視覚および聴覚毒性試験法
○佐藤秀蔵, 西田信之, 宮嶋宏彰, 千葉祐広
(武田薬品・中央研究所)
- C-5 整粒装置付きミスト吸入毒性試験用チャンバー
○岩崎真, 吉田稔, 津田修治, 白須泰彦
(残留農薬研)

— 総合討論 —

15:00~18:00 ワークショップ(II)

「長期毒性試験における実験動物の加齢性病変」

座長 森道夫(札医大・病理)
前川昭彦(国立衛試・病理)
林裕造(国立衛試・病理)

- C-6 毒性評価における問題点
○林裕造(国立衛試・病理)
- C-7 実験動物の自然発生腫瘍
○前川昭彦(国立衛試・病理)
- C-8 前癌病変の評価
○森道夫(札医大・病理)
- C-9 加齢に伴う諸臓器の退行性病変
○宇高奎二(日本ロシュ研・毒性学病理学部)
- C-10 ラット泌尿器系の加齢性病変
○渡辺満利((財)実中研・前臨床医学研究所)
- C-11 造血器およびリンパ組織の加齢性病変(Sprague-Dawley系ラットを中心に)
○今井清((財)食薬安全センター秦野研)
- C-12 老齢ラットにおける自然発生性神経根神経症
○三森国敏, 真板敬三, 白須泰彦
(残留農薬研)
- C-13 ヒト老化の病理—特に小動物との比較—
○金子仁(日本医大・老人病研究所)

— 総合討論 —

(懇親会行バスは玄関前より発車)

7月28日(水)
9:10~ 9:58

座長 伊 東 信 行 (名市大・医・一病理)

- C-14 非ステロイド系消炎鎮痛薬坐剤投与後のラット直腸粘膜における組織所見について
○牧田 市郎, 島津 肇, 寺内 淳, 鎌田 皎[※]
柳沼 英哉, 森下製薬(株)・薬理研, 阪大・薬・薬剤[※]
- C-15 ケトプロフェン毒性の種差
○小泉 治子, 今井 敬子, 渡辺 満利
(財)実中研・前臨床医学研究所)
- C-16 Dibromochloropropane (DBCP)の亜急性毒性
○三枝 順三, 京野 洋子, 河合 清之
(労働省・産医研)
- C-17 アミノ酸加熱分解物中の変異原の代謝的活性と変異原性との関連について
○加藤 隆一, 鎌滝 哲也, 山添 康
(慶大・医・薬理)

9:58~ 10:34

座長 加 藤 隆 一 (慶大・医・薬理)

- C-18 3-(p-Chlorophenyl)-1,1-dimethylurea (CMU) と Norharman (NOR) の共存下における変異原性の誘導について
○笠巻 明子, 浦沢 正三 (札幌大・衛生)
- C-19 Sodium L-ascorbateのラット膀胱前癌病変発生に対する促進効果
○柴田 雅朗, 福島 昭治, 白井 智之, 倉田 靖
鈴木 実, 伊東 信行(名市大・医・第一病理)
- C-20 肝薬物代謝酵素誘導剤, THQDのラット肝前癌病変発生に対する促進効果
○倉田 靖, 津田 洋幸, 玉野 静光, 中野渡純一
小木曾 正, 伊東 信行(名市大・医・第一病理)

D 会 場 (1 F 大ホール)

7月28日(水)

9:10~ 9:58

座長 野 村 岳 之 (実中研・前臨床医研)

- D-1 ビーグル犬を用いての眼毒性試験(ジंकビリチオン中毒をモデルにして)
1. 臨床所見
○久世 博, 乾 俊秀, 堀 正樹, 岡庭 梓
(田辺製薬・安全性研究所)
- D-2 ビーグル犬を用いての眼毒性試験(ジंकビリチオン中毒をモデルにして)
2. 病理組織学的所見
○乾 俊秀, 久世 博, 高田 博, 林 伸光
岡庭 梓 (田辺製薬・安全性研究所)
- D-3 Panimycin(DKB)のカニクイ猿聴覚器におよぼす影響について
○横田 正幸, 武田 植人, 坂本 匡一, 瀬戸 登
五十嵐 真[※]
(明治製薬・中央研究所, Baylor University(USA)[※])

- D- 4 ラット心電図の毒性試験への応用と解析 第4報
 一薬物性心筋障害時の評価法の検討一
 ○野村 護, 小野寺 威
 (第一製薬㈱・中央研究所)

9:58~10:46 座長 戸部 満寿夫 (国立衛試・毒性)

- D- 5 新生仔ラットへの新しい静注法
 ○久野 博司, 内田 恭子, 小松 哲郎
 (日本メルク 萬有㈱研究所安全性研究部)

- D- 6 生殖試験のコンピュータによるシステム化
 ○原田 滋雄, 松橋 邦夫, 四居 靖彦, 渡辺 敏樹
 高山 敏, 森田 通
 (第一製薬㈱・中央研究所)

- D- 7 Life Table 手法を用いた長期毒性試験における腫瘍発生率算出の試み
 ○村田 共治, 北垣 忠温
 (クマイ化学・生物科学研究所)

- D- 8 一般毒性試験における統計的手法の検討
 ○山崎 実 (武田薬品・中央研究所)

11:00~12:00 教育講演 (I)
 座長 酒井 文徳 (学術振興会)
 大井 玄 (東大・医・衛生)

- D- 9 Mechanisms of Nephrotoxicity
 ○Prof. J. B. Hook
 (Center for Environmental Toxicology,
 Michigan State University)

14:00~15:00 教育講演 (II)
 座長 田辺 恒義 (東日本学園大・薬・薬理・毒理)

- D- 10 薬物の安全性と臨床
 ○織田 敏次 (国立病院医療センター)

15:00~17:30 シンポジウム
 座長 熊本 悦明 (札幌医大・泌尿器科)
 大竹 信三郎 (エーザイ中央研)

- D- 11 睾丸機能に対する薬物の毒性に関する検討, 特に抗生物質および抗癌剤の精子発生能
 に対する毒性の形態学的検討
 ○塚本 泰司 (札幌医大・泌尿器科)

- D- 12 性腺ホルモンによる睾丸機能の調節
 ○宮地 幸隆 (静岡県立総合病院)

- D- 13 Blood-Testis Barrier の薬物及び毒物透過性について
 ○奥村 勝彦 (京大・医・附属病院薬剤部)

- D- 14 遺伝毒性検索の観点から
 ○土川 清 (国立遺伝研・変異遺伝部)

— 総合討論 —

講 演 要 旨

○奥岡ゆか子、布目千晶、門間芳夫、田辺恒義

(東日本学園大・薬・毒理、薬理)

(目的) ラット腹腔内に大量の高張液を投与すると、大量の腹水の貯留と脳内出血死を起し、その際、血中pHの経時的低下を伴うことを第102年会薬学会で報告した。今回は血中pHの低下について、さらに実験を行なったので、その結果を報告する。

(方法) 高張溶液としては、2800 mOsmol/Lになる三種類の水溶液(50%Glucose、8.12%NaCl、13.16%Na₂SO₄)を用い、これらの3.5 ml/100gを、18~24 hr絶食した雄ラット(B.W.約200g、Wistar系)の腹腔内に注射し、注射前、注射後5~15分おき、又は死亡時に、あらかじめカニューレーションをした股静脈よりヘパリン加採血し、全血pH、pCO₂、pO₂を測定した。さらに、血中乳酸濃度を測定した。

(結果) 1. 血中pH:各投与群において、時間経過に伴い、著明なるpHの低下が見られた。2. 血中pCO₂:NaCl群では投与後20分の時点で最も高いpCO₂を示し、のち減少傾向であった。Na₂SO₄群、glucose群とも、投与後、緩慢なる上昇、死亡時には著明なる高値を示した。3. 血中pO₂:全投与群ともに、投与後5~10分で有意な減少を示し、のち時間経過に比例して減少した。4. 血中乳酸濃度:NaCl群では投与後20分まで増加、のち平衡に達した。Glucose群、Na₂SO₄群は、投与後5分で著明に増加し、のち平衡状態、死亡時には、さらに著明に増加した。

(総括) ラットでの高張液の腹腔内投与後のアシドーシスには、呼吸性及び代謝性の両原因が混ざり合い、複雑な関与の仕方をしているものと予測される。この点に関する今日までの結果を報告する。

A-2 ガス状物質の毒性
吸入濃度と血中、組織中濃度の関係について

※ ※
阪田正勝，吉田安紀子，大友文夫，新家 昇，羽賀正信

東日学園大・薬，同・歯※

ガス状物質が生体に作用する場合、毒性が強い場合には微量の吸入で死亡し、毒性の低いものでは酸素欠乏が死因となる。今回ガス状物質の毒性および中毒の証明について検討を加えるため我々の身近に存在するガス状物質として二酸化炭素、プロパンガス、都市ガス、自動車排気ガス、フロンガスおよび麻酔用笑気ガスについて、吸入濃度と症状および血液、組織中濃度の関係について検討した。

(実験方法) ラットを内容積40ℓの密閉箱に入れ、各種濃度のガスを吸入させ、吸入濃度と症状の関係を観察、死亡したものについて血液と組織中のガス濃度を測定した。また吸入濃度と血中濃度の経時的な実験には家兎を用い、麻酔下、マスクにより吸入させ、経時的に大腿動脈より動脈血を採取し、ガスクロマトグラフと血液ガス分析装置を用い、血中ガス濃度、および pH, pO_2 , pCO_2 を測定した。血中および組織中ガス濃度の分析は Head Space Method によった。

(結果・考察) 一酸化炭素を含む都市ガス、自動車排気ガスでは死因は明らかに一酸化炭素中毒で、CO と共存する炭化水素が血中、組織中から検出され、その組成から中毒原因ガスの究明が可能であった。フロンガスとプロパンガスでは高濃度で麻酔作用が見られ、死因は呼吸中枢麻痺と考えられたがフロン-22では吸入濃度15-20%で激しい分泌の亢進が見られ死因は分泌物を吸込むことによる窒息死と考えられた。吸入濃度と血中濃度には相関関係が見られ、組織濃度は長時間吸入のものの脂肪組織に高濃度が検出された。二酸化炭素の場合は明らかに pO_2 , pH の低下, pCO_2 の上昇が見られ、この傾向は100% CO_2 吸入の酸素欠乏の場合より、50% CO_2 吸入で死亡までの時間の長びいたものの方が強かった。これは吸入の絶対量が多いためと考えられる。笑気ガスの場合は酸欠でのみ死亡する。笑気ガスと炭酸ガスの酸素欠乏による死亡の場合の肺の所見に肺胞の著しい萎縮が見られたが、これはそれらのガスの血液への溶解性が高いため、呼吸停止後血流中に移行するためと思われる。

A-3 Isoproterenol連続投与後の唾液腺機能の変化

大鹿英世・宮本篤・八田慎一

札幌医科大学 薬理学教室

Isoproterenol (ISO) の反復投与によるラット耳下腺の唾液分泌機能の変化を、 α -および β -adrenergic agonists に対する反応性の上から検討した。〔方法〕雄性 Wistar ラットに DL-ISO を 3 日間 (3mg/kg, i.p., /日3回) 連続投与し、最終投与から16~20時間絶食させてから耳下腺を摘出した。この組織切片に α -もしくは β -agonists を作用させ、amylase, potassium (K^+) の放出、および cyclic AMP (cAMP) を測定した。また、intact な動物の耳下腺を一且 *in vitro* で ISO に曝した後、 α -、 β -agonists を作用させ同様の測定を行った。測定には、Bernfeld の方法 (amylase 活性)、炎光分光光度法 (K^+)、radioimmunoassay法 (cAMP) を用いた。

〔結果〕(1) ISO を連続投与したラットの肥大耳下腺組織の amylase 含量 (mg protein 当り) は対照動物の組織に比して約20%減じていた。また $10\mu\text{M}$ ISO および 1mM dibutyryl cAMP による amylase 放出も前者において減弱していた。

(2) ISO により肥大した耳下腺の切片からの K^+ の放出は、 $10\mu\text{M}$ ISO により減少せず、また $100\mu\text{M}$ epinephrine による K^+ 放出は、対照動物の耳下腺に比して2.5倍に増大した。

(3) *in vitro* で ISO の前処置を受けた組織では、洗浄後の ISO による amylase 放出、cAMP 量の増加が著しく阻害された。更にこの前処置群では、 α -agonist による K^+ 放出は対照群に比して増大していた。

以上の結果は、耳下腺の分泌機能に関して、ISO の反復投与が、 β -response の低下と、 α -response の亢進を起こす可能性を示唆している。

○中里幸和, 大賀 皓

北大・獣医・薬理

特異的なNa-K ATP ase 阻害薬であるウアバインは、強心配糖体として用いられているばかりではなく、色々な生理機能におけるNa-K ATP aseの役割を知るための最も有力な武器となっている。末梢神経からの伝達物質の放出に対するウアバインの作用に関しても報告されているが、その作用機構は必ずしも解明されていない。それ故、今回は末梢交感神経からのノルアドレナリン放出に対するウアバインの作用を観察し、その作用発現機構を検討した。〔方法〕雄モルモットを放血死させた後、両側の精管を摘出し、小試験管に注入した1 mlのクレス液中に浸漬し、37℃で連続的にインキュベートした。〔成績〕①ウアバイン 10^{-4} Mを精管に作用させるとノルアドレナリンの放出が増加した。この効果は、ウアバイン適用後20分目から現われ徐々に増大し、50分目に最大に達した後次第に減衰した。②ウアバインによるノルアドレナリンの放出促進は、外液Ca不存下ではみられなかった。③Ca存在下においても、ウアバインの効果はNa濃度を低下させるに従って減衰し、Na 25mMではほぼ消失した。④テトロドトキシン 1.56×10^{-6} Mは、ウアバイン効果の発現を著しく遅延させ、かつ抑制した。⑤抗コクシジウム薬であるモネンシン(Na・イオノフォー) 10^{-5} Mは、ウアバイン効果発現の時間経過を著しく短縮した。壁在神経刺激もまたモネンシンと類似の影響を与えた。

以上の成績は、末梢交感神経終末においては、Na-K ATP ase活性の阻害は伝達物質であるノルアドレナリンの遊離・漏出を起こすこと、その際、NaとCaイオンが必要であることを示している。

A-5 Doxorubicinの Maus 致死作用に対する
Tinoridine の影響

佐々木 健一, ○ 斎藤 正明, 門馬 恵子

東北薬大 がん研二部

Doxorubicin (DR) は *in vitro* で free radical 産生を促進して過酸化脂質を引き起こすことが報告され、副作用として (TZ) の心毒性との関係が注目されている。一方, Tinoridine は抗酸化作用を有す酸性抗炎症剤である。そこで我々はマウスを用い DR の急性毒性に対する TZ の影響を検討した。

方法: 全て adY 系の 23 g 前後の雄性マウスを 1 群 12-32 匹用いた。DR 20 mg/kg (i.p.) 投与による毒性に対する TZ (5-100 mg/kg, s.c.) の延命効果を 20 日間観察した。血清および心臓の過酸化脂質は常法に従い TBA 法で測定した。

結果: DR 20 mg/kg (i.p.) 投与マウスは 8 日以内に全例死亡した。TZ 25 あるいは 50 mg/kg を DR 投与 15 分前投与すると約半数が生存した。TZ 100 mg/kg を 3 時間前投与では約 60% が生存した。DR 投与 3, 6 時間後に TZ 50 mg/kg 投与マウスでは 70-80% の生存を示した。また DR 投与 24 時間前, あるいは 2 時間前および 2 時間後の 3 回 TZ 5, 25, 50 あるいは 100 mg/kg 投与したマウスでは生存率は 10-20% であった。未処置マウスにおける血清および心臓の過酸化脂質は 4.91 あるいは 168.1 nmol/ml or g malondialdehyde に相当した。DR 20 mg/kg 投与により血清および心臓の過酸化脂質は投与 12 時間後が最大の値を示し 6.9 および 201.7 であった。しかし DR 投与 15 分前に TZ 25, 50, 75 あるいは 100 mg/kg 投与マウスの血清ではそれぞれ 5.1, 4.6, 3.6 および 5.0 の値を示した。同様に DR 投与による心臓の過酸化脂質の増大に対しても TZ は抑制効果を示した。TZ はマウス Ehrlich 固型がんに対する DR の抗がん効果をわずかに増大させた。以上のことから TZ は DR の毒性の抑制剤としての有用性が示唆された。

A-6 ラット実験齲蝕に及ぼす tellurium 塩の影響

田村俊吉,[○]松本仁人, 比嘉 保, 猿田 峻

東日本学園大学 歯学部 歯科薬理

Sodium tellurite 及び Sodium tellurate をラットに経口投与して、ラットの実験齲蝕に及ぼす影響を観察した。また、tellurium 塩類と glutathione 及び cysteine の併用効果についても観察した。

実験には wistar 系 albino rat を使用した。ラットは生後 3 週目に離乳させた 40 g 内外の雌を用いた。

実験飼料は casein 20% を含む正常蛋白食餌で、これに sodium tellurite 或は sodium tellurate を添加した。さらに tellurium 塩添加食餌に、glutathione 或は cysteine を配合した。

ラットの体重は離乳後、週 2 回、12 週間の実験終了まで、一般状態を観察しながら測定した。実験終了後、臓器所見の観察及び血清の生化学的検査を行なった。

大腿骨、顎骨、歯については乾燥重量、灰化重量、Ca、Pi 量の測定を行なった。

齲蝕の観察は常法によって行なった。

tellurium 塩添加食餌によって、ラットの成長は抑制された。血清 Ca、Pi 量は著明な変動はなかった。GOT、GPT、Alp に一部上昇がみとめられた。

大腿骨、顎骨、歯の灰分、Ca、Pi 量に著明な変動はなかった。

tellurium 塩を添加した食餌により、実験齲蝕発生は増加がみられた。

tellurium 塩による実験齲蝕増悪作用は、glutathione 或は cysteine 併用により抑制傾向が認められた。

田村 豊幸、藤井 彰、○小林 寿美、久保山 昇

日本大学松戸歯学部薬理学教室

蔗糖の生体に対する作用に関する一連の実験で、我々は、蔗糖を長期大量投与することにより、アスピリン胃潰瘍が増加すること、骨強度が低下すること、糖尿病に類似した病態を生成すること、 NH_4Cl による代謝性アシドーシスに類似した病態が見られることなどを報告している。これらの蔗糖摂取による生体の変化は、生体内のカルシウムと相関が大きいと考えられるので、今回蔗糖を一定期間投与した場合の、生体のカルシウム動態について検討した。

方法：Wistar系雄性ラットを4群に分け、第1、2群には精製水、第3、4群には10%砂糖水を自由飲水させ、さらに第2、4群には NH_4Cl を $100\text{mg}/\text{Kg}\cdot\text{day}$ の用量で、1日2回、20日間経口投与した。ラットは1匹ずつ代謝ケージに入れ、週3回体重、摂餌量、摂水量、糞便、および尿量を測定し、それぞれに含まれているカルシウム、無機リンを定量した。また、体内で糖中間代謝産物について検討するため、低ビタミン B_1 飼料も正常飼料と共に用いた。

結果：①尿量は第1、2群で差が見られなかったが、第3、4群では6~8倍であった。②カルシウム、リンの尿中排泄量は、第4群>第3群≒第2群>第1群であった。③カルシウム、リンの摂取量は、第1群≒第2群>>第3群≒第4群となり、生体内に保持されるカルシウム量は、蔗糖摂取により大きく低下した。④ビタミン B_1 を欠乏した飼料を与えることにより、③の結果はさらに強く見られた。

A-8 マイクロカプセル化によるダイアジノンの毒性低下

○ 細田勝彦、岡野 浩、広瀬清信

日本化薬㈱ 農薬事業部 上尾研究所

(目的) 農用・防疫用殺虫剤として用いられるダイアジノン〔O,O-Diethyl-O-(2-isopropyl-4-methylprimidinyl-6)phosphorothioate〕のマイクロカプセル化による毒性低下作用について検討した。

(実験) (1)急性毒性：ダイアジノン原体(DZ=純度97.7%)およびダイアジノンマイクロカプセル(MC=Pennwalt社製 23%剤)のラットに対する経口LD₅₀はDZ♂868、♀822 mg/kgであるのに対して、MCでは♂♀とも9200 mg/kg以上と10倍以上の毒性低下であり、一方、マウスのDZ♂145、♀195 mg/kgであるのに対して、MCでは♂♀とも9200 mg/kg以上と50倍以上の毒性低下を認めた。

(2)毒性低下作用：抗Ch-E作用を指標としてDZおよびMCの毒性を♀ラットを用い比較検討した。

A) DZおよびDZの約10倍分量のMCを1回経口投与し経時的に血漿・血球・脳の抗Ch-E作用を測定したところ各Ch-E活性の経時的变化はDZとMCはほぼ同様なパターンであり、その抗Ch-E作用はMCの方が投与量が多いにもかかわらずやや弱かった。この条件でのラット糞中におけるダイアジノン排泄量をGLC分析した結果、MCは投与量の94.5%を、DZは0.3%を排泄させていたことより、ラット体内での吸収排泄の差が毒性低下につながったものと考えられた。

B) DZとMCを2週間または4週間連続経口投与し、血漿Ch-Eに対する抗Ch-E作用を測定した結果、MCはDZの10倍分量の投与でほぼ同等の抗Ch-E作用を示し、連続経口投与においてもMCの方がDZより毒性低下した。

A-9 活性型ビタミンD₃によるラット副甲状腺の組織変化

小山 保， 蒔田 徳太郎， 榎本 真[※]

帝人生物医学研究所， [※]安評センター

合成活性型ビタミンD₃である1 α -hydroxycholecalciferol (以下1 α -HCCと略)の高用量をラットに連続投与した時，副甲状腺に特異な囊胞形成を認めた。今回本変化を光顕および電顕を用いて経時的に検討したので報告する。

Wistar系雄ラットに1 α -HCCを12.5 μ g/kgの用量で毎日経口投与し，10日目，20日目および30日目に屠殺，副甲状腺組織について光顕および電顕による検討を加えた。

その結果，10日目では副甲状腺は萎縮傾向を示し，prosecretory granuleの蓄積がみられた。20日目および30日目には，細胞外に液体成分が貯留して大小の囊胞形成を生じており，実質はわずかに残存するのみであつた。即ち，残存実質の各主細胞は萎縮し，細胞間spaceの拡張と多数の細胞質突起の交叉がみられた。囊胞に面した細胞は扁平化し，その自由表面は小突起状であつた。またこれらの主細胞はいずれも細胞内小器官に乏しく機能減退を示唆した。囊胞中には遊離したり，島状および樹枝状に残つた実質と連絡する好酸性の主細胞もみられた。

本変化は，1 α -HCCが生体内で代謝されて生ずる1 α ,25-dihydroxycholecalciferol自体，あるいはその生理活性により生ずる高カルシウム血症に基づく副甲状腺機能の持続的な抑制効果の結果生じた一種の退行性病変と考えられる。Hypervitaminosis Dに於けるラット副甲状腺の囊胞形成については，未だ他に報告がなく，発生機転や形態変化の上で興味ある知見と考えられる。

A-10 メチル水銀の胆汁中排泄における動物種差

○永沼 章, 井村伸正

(北里大・薬・公衆衛生)

〔目的〕メチル水銀の赤血球中での存在状態に動物種差および系統差のあることが明らかにされている。メチル水銀の生体内挙動の動物種差を詳しく検討することは、メチル水銀の代謝や毒性発現機構を解明する上で有用な手段になると思われる。そこで今回は、メチル水銀代謝の重要な段階と考えられる胆汁中へのメチル水銀の排泄における動物種差について検討した。

〔方法〕雄のラット(Wistar)、マウス(ICR)、家兔(日本白色)、モルモット(Hartley)の胆管に麻酔下でポリエチレンチューブを挿入後 $\text{CH}_3^{203}\text{HgCl}$ を $3\mu\text{mol/kg}$ 静注して、投与後4時間にわたって胆汁を採取し、 ^{203}Hg 量を測定した。また Sephadex G-15 を用いて得られた胆汁をゲルろ過した。

〔結果と考察〕マウスを除く3種の動物について ^{203}Hg の胆汁中排泄量を測定した結果、3種ともMeHg投与40分後には最高値に達した。 ^{203}Hg の胆汁中への排泄率は4種の動物間に顕著な種差が認められ、MeHg投与後2時間目～4時間目の胆汁中 ^{203}Hg 排泄率(% of dose/2hr)はラット0.61%、マウス0.091%、家兔0.036%、モルモットは0.019%とラットでの排泄率が著しく高く、この傾向はMeHg投与24時間後でもほぼ同様であった。この結果からマウス、家兔、モルモットではメチル水銀の体内動態において胆汁中排泄および腸肝循環がラットほど重要な役割を果たしていないものと考えられる。なおゲルろ過の結果、胆汁中の ^{203}Hg はラットでは95%がグルタチオンと結合していたが、マウスでは40%しか結合しておらず、家兔およびモルモットでは98%以上の ^{203}Hg がグルタチオン以外の物質に結合していた。

塩化メチル水銀 (M M C) の中枢神経障害に及ぼすポリ塩化
 ビフェニール (P C B) の影響

○高村二三知^{*}, 鎌田栄一^{*}, 池田康和^{*}, 小川幸男^{*}, 金子豊蔵^{*}
 堀内茂友^{*}, 戸部満寿夫^{*}

畜産生物科学安全研究所

* 国立衛生試験所 安全性生物試験研究センター 毒性部

広く環境を汚染している P C B と, M M C の相互作用を検討する
 目的で, M M C 投与ラットにおける後肢麻痺を主な指標として, P
 C B (K C - 4 0 0) が如何なる影響をおよぼすかを検討した。

方法: Wistar-SLC, 雌ラット, 1 群 20 匹に M M C 20 ppm, M M C
 50 ppm, P C B 1 0 0 ppm, M M C 2 0 ppm + P C B 1 0 0 ppm,
 M M C 5 0 ppm + P C B 1 0 0 ppm の 5 飼料を 6 カ月間与え,
 一般中毒症状, 体重, オープンフィールドテスト, ペントバルビター
 ル麻酔時間の測定を行い, 対照群とそれぞれ比較した。また, 183 日
 目に生存動物すべてについて, 血液学的検査及び生化学的検査を行い,
 剖検の後, 臓器を摘出し重量を測定した。また, 臓器の一部で総水銀
 量の測定も行った。

結果: M M C の単独投与により後肢麻痺, 体重減少, 貧血, 腎及び
 副腎, 脾臓の重量増加と尿素窒素の増加, オープンフィールドテストで
 Ambulation や Rearing に減少が認められ, これらに対して P C B の
 同時投与は後肢麻痺作用に対しては抑制的に働き, 体重減少, オープ
 ンフィールドテスト及び死亡率については M M C の高用量では拮抗的
 に, 低用量では協力的に作用する事が認められた。また, 腎臓, 副腎
 及び脾臓の重量増加と尿素窒素の増加に対しては P C B は何ら影響
 を及ぼさなかった。一方, P C B の単独投与により認められたペント
 バルビタール麻酔時間短縮作用, 肝重量増加は M M C によって影響
 されず, ただ, P C B の脂質代謝への影響を M M C はやや増強する
 傾向を示した。183 日目に解剖した動物の総水銀量では各臓器の蓄積
 量とも P C B の同時投与は何らの影響も及ぼさなかった。

A-12 有機水銀投与によるラットの睡眠リズムの変化

有藤平八郎^{*}，守 和子^{*}，原 登^{*}，鳥居鎮夫^{**}

産医研^{*}，東邦大．医．第一生理^{**}

（緒言） 有機水銀中毒の症状の一つとして睡眠障害が報告されている。我々は塩化メチル水銀（MMC）の投与前後の睡眠-覚醒リズムをポリグラフ測定し，睡眠サーカディアンリズムを求めた。

MMCのラット睡眠リズムにおよぼす影響について検討した。

（実験） SD雄ラット（8週令）に麻酔下で前頭皮質と後頭皮質と頸筋に電極を植え込み，手術後2週間後にポリグラフ測定を開始した。ポリグラフ測定はMMC投与前の4日間連続と，投与開始3～6日目の4日間および10日の間隔をおいて4日連続測定をくりかえした。ポリグラムより覚醒-睡眠状態を覚醒（W），徐波睡眠（SWS），逆説睡眠（PS）に分類し，各々の2時間値の分布を求めた。MMCは15mg/kg体重/日を2日連続して経口投与した。照明期は8:00-20:00，暗期は20:00-8:00であった。ラットはポリグラフ測定用ケージで個別飼育した。

（結果） MMC投与によって暗期（活動期）のSWS量が著るしく増大し，その後で漸減する傾向を示した。照明期のSWS量は投与前の値と変らなかった。投与後のSWSサーカディアンリズムは投与前と同様に明暗サイクルに同調した。投与後のPS全日量は投与前の値と変らなかったが，照明期前半のPSが抑制され，暗期前半に最大値を示した。投与後のPSサーカディアンリズムは投与前のリズムに比較して2～4時間の位相遅延を示した。このPSリズムの位相解離はSWSサーカディアンリズムが完全に回復した後でもなお持続した。MMCによる睡眠リズムの経日的変化と脳内各部位の水銀蓄積量との関係を検討した。

マウス横隔膜筋の収縮に対するカドミウムおよび水銀の作用におよぼすシステインおよびカルシウムの影響

西村昌数[※]・浦川紀元^{※※}

大府大[※]・東京大^{※※}・農・家畜薬理

摘出運動神経筋標本において、カドミウム (Cd) は神経興奮時の伝達物質の遊離を抑制することにより、興奮伝達を抑制することが知られている。この作用は神経終末におけるCaの流入を抑制することに起因すると考えられている。一方、Cdの作用がcysteineにより阻止されることから、Cdの作用部位としてSH基が考案されている。本研究では、マウス横隔膜神経筋標本における機械反応に対するCdおよび他のSH基阻害物質の作用が、cysteineおよびCa濃度に関して共通するか否かを調べた。1) Cd (塩化カドミウム、 2.8×10^{-5} M) は、間接刺激時の単収縮 (IT) を約50%抑制したが、cysteine (5.6×10^{-5} M) あるいはCa濃度の増加によりこの作用は阻止された。2) Hg (塩化第二水銀、 2.8×10^{-5} M) は、直接刺激時の単収縮 (DT) を一過性に増強し、ついでITおよびDTをともに抑制し、さらに筋を収縮させた。これらの作用はcysteine (5.6×10^{-5} M) の前適用で阻止されたが、後適用では効果が認められなかった。Hgの作用は不可逆性であり、Ca濃度により影響されなかった。3) p-chloromercuribenzoic acid (PCMB、 5.6×10^{-5} M) は、DTを一過性に増強し、ついでDTおよびITをともに抑制し、さらに筋を一過性に収縮させた。これらの作用はcysteine (5.6×10^{-5} M) あるいはCa濃度の増加により抑制されなかった。以上の成績から、運動神経筋標本に対するCdの作用は、その選択性および機作に関してHgあるいはPCMBのそれと共通しないと考えられる。

○大宮 彬男 ・ 中井 健五

秋田大・医・薬理

〔目的〕 chlorpromazine (CPZ) と imipramine (IMP) が、ウサギの肺ではほとんど代謝されないのに反して、ラットの肺ではN - 酸化により活発に代謝されることを、我々は報告した。一方、Devereux と Fouts (1974) は、ウサギ肺のミクロソームがN, N - dimethylaniline (DMA) をN - 酸化する活性が高く、かつこの活性は Hg^{2+} により著しく亢進されることを報告している。今回、ラット肺におけるCPZ と IMP の蓄積と代謝に及ぼす Hg^{2+} の影響を、 ^{14}C - 標識薬物と肺単離かん流標本およびミクロソーム分画標本を用いて検討した。

〔結果〕1. 肺かん流実験. 無処置肺のかん流液中の放射能は急速に下降し、CPZ・IMPともに10分で約80%が肺にとりこまれた。しかし、その後かん流液中の放射能は上昇しはじめ、両薬物が肺親和性の低い物質に転換され、肺から循環中に再び放出されることを示した。この再放出は $Hg^{2+} 100 \mu M$ により著明に抑制された。60分のかん流で、CPZ とIMPは投与量(3.3 μM)の各々約40%と20%がN - 酸化物に変換され、この代謝変換は Hg^{2+} により有意に抑制された。

2. in vitro 代謝実験. 肺ミクロソーム・ ^{14}C - 標識薬物・NADPHのインキュベーションによる該薬物のN - 酸化は、 Hg^{2+} により濃度依存的に抑制された。最高3.3mMの基質濃度の範囲内で、 Hg^{2+} のN - 酸化亢進効果はみとめられなかった。なお、N - 酸化物以外の代謝物は検出されなかった。

〔結論〕ラット肺のCPZ または IMP N - 酸化酵素は、その Hg^{2+} に対する反応の相違から、ウサギ肺のDMA N - 酸化酵素とは異なるものと思われる。

A-15 塩化第二水銀と亜セレン酸ナトリウムの
ラット消化管吸収における相互作用

○ 遠藤哲也, 中谷省三, 木村良平*, 村田敏郎*

東日本学園大学・薬学部, 静岡薬科大学*

〔目的〕 $HgCl_2$ と Na_2SeO_3 は相互に毒性を軽減することは良く知られているが両者の消化管吸収における相互作用に関する知見は少ない。そこでこのことを反転腸管を用いて検討した。

〔方法〕 ラット反転腸管を $HgCl_2$, Na_2SeO_3 (各々 $10^{-4} M$) 及び両者の等モル溶液中で incubation し、 Hg , Se の uptake と transport を比較した。その腸管ホモジネートを遠心分離し、上清中の Hg と Se の量を測定し、またゲル濾過 (Sephadex G-75) を行なった。一方 $HgCl_2$ と Na_2SeO_3 のモル比を変えて Hg , Se の uptake と transport を検討した。

〔結果と考察〕 $HgCl_2$ と Na_2SeO_3 の等モル溶液中で 15, 30 分間 incubation したときの Hg の uptake は Se の uptake より多く、またこの両者の uptake は $HgCl_2$, Na_2SeO_3 単独の場合よりも多かった。45 分 incubation 後の Hg と Se の uptake はモル比約 1 対 1 で、また 1000g, 100000g 各上清中の Hg と Se のモル比も 1 対 1 であった。しかし各上清中の Hg と Se の残存率は $HgCl_2$, Na_2SeO_3 単独に比べ有意に低かった。100000g 上清のゲル濾過溶出パターンは等モル溶液と $HgCl_2$, Na_2SeO_3 単独の場合とで大きく相違した。一方等モル溶液中の Hg と Se の transport は $HgCl_2$, Na_2SeO_3 単独の場合より低かった。 $HgCl_2$ と Na_2SeO_3 のモル比を変えた実験から、両者は互いの uptake を増加させ transport を減少させることが明らかとなった。 $HgCl_2$ と Na_2SeO_3 が消化管内に共存したとき両者の一部は $HgSeO_3$ として挙動することが推察された。 $HgSeO_3$ は $HgCl_2$, Na_2SeO_3 と比べて腸組織との親和性は高いがその透過性が低いと思われる。その結果両者が共存したときの Hg と Se の吸収率は両者単独の場合に比べて低いと考えられる。

A-16 制癌性白金錯体化合物の臓器毒性について (1)

○石井邦雄, 徳永友喜子, 張卓仁, 加藤隆一, 喜谷喜徳*

慶応大・医・薬理, 名市大・薬・薬品分析化学*

cis-dichlorodiammineplatinum (II) (CDDP) は、種々の癌に治療効果が認められているが、副作用として重篤な腎障害を引き起こすことが知られている。我々は、CDDP に匹敵する抗腫瘍性を有し、かつ毒性の低い薬の開発を目的として、数種白金錯体化合物の作用を検討してきた。今回、強い抗腫瘍作用の見出された oxalato (1R, 2R-cyclohexanediamine)platinum (II) (OCP), D-glucuronato (1R, 2R-cyclohexanediamine)platinum (II)・nitrate (GCP). および bis(D-glucuronato) (1R, 2R-cyclohexanediamine)platinum (II) (BGCP) の臓器毒性を CDDP と比較したので報告する。

Wistar系雄ラット (7週令, 体重約200g) を用いた。化合物は生理食塩液に溶解し、LD₅₀の1/4量を腹腔内に投与した。投与後5日目, 10日目に動物を屠殺し、各臓器を摘出して病理組織学的検索を行うとともに、血液の生化学的性質に検討を加えた。CDDP 投与群では、腎ヘンレ係蹄に上皮細胞壊死が見られたほか、血清BUN値, クレアチニン値が上昇する等、明らかに腎障害が発生していたが、他群では顕著な腎障害の兆候は認められなかった。しかし、OCP, GCP および BGCP 投与群では、多くの例で脾に炎症性細胞浸潤が観察され、血清インスリン値の低下が認められる場合もある等、脾に対する毒性があるものと考えられる。次に、CDDP と BGCP とをより詳細に比較するため、腹腔内への急性, 亜急性投与による毒性を、臓器、血液、尿への影響を指標に更に検討した。また、腹腔内での何等かの直接作用による毒性発現の可能性を除外するため、現在、静脈内投与による毒性を検討中である。併せ報告したい。

有機錫の生体障害機序

—特に膜刺激応答系阻害について—

真鍋重夫・若井秀明・小松伸一・小野哲・和田攻
松井寿夫

群馬大学 医学部 衛生学教室

目的：トリフェニル錫（TPT）投与家兎では、インスリンばガリではなくグルカゴン分泌も抑制される。更に、トリブチル錫（TBT）及びトリシクロヘキシル錫も家兎においてインスリン分泌を抑制する。（既報）。また、TPT、TBTは血小板の凝集及びATP分泌を阻害する（前回の本学会にて発表）。この様に、これら有機錫は細胞の分泌過程を抑制する可能性を示唆されるため、血小板を材料として、細胞の刺激応答系に及ぼす有機錫の影響を ^{14}C -アラキドン酸でラベルした血小板の膜リン脂質の変動や、刺激時のサイクリックAMPの推移を測定することにより検討した。

実験：日本白色種、雄性家兎より得た血小板血漿を用い、 ^{14}C -アラキドン酸で血小板をラベルした。脂質、アラキドン酸代謝物等は薄層クロマトグラフィーで分画し、それぞれ相当するスポットを液体シンチレーションカウンターで測定した。サイクリックAMPは、ラジオイムノアッセイ（Amersham）にて測定した。

結論：①いずれの有機錫も、コラーゲン凝集、ATP分泌を阻害する。②有機錫処理血小板においては、サイクリックAMP産生は低下する。③刺激時のアラキドン酸遊離阻害の機序として、有機錫によるジアラセライド（DG）リパーゼ阻害が考えられる。

以上より有機錫による膜刺激応答系の阻害はAキナーゼ系には関連せず、DGリパーゼ阻害によるものと考えられる。このことは、有機錫による膵島インスリン分泌抑制と関連する可能性を示唆しているものと考え検討中である。

ブチル錫化合物の胎盤透過性及びラット 母仔における代謝について

岩井秀明, 小松伸一, 真鍋重夫, 松井寿夫, 小野哲, 和田攻

群馬大・医・衛生

目的 ブチル錫化合物の胎盤透過性および母体, 胎盤, 胎仔における代謝動態の差異を知る為に次の検討を行なった。

方法 各ブチル錫化合物 (Bu_3SnCl , Bu_2SnCl_2 , $BuSnCl_3$) を妊娠18日目のWistar系ラットの各群に各々1回皮下注射し ($40mg/kg$), 経時的に肝, 脳, 血液, 胎盤, 胎仔肝, 胎仔脳を抽出した。各組織中の各ブチル錫の分別定量は, 酢エタ抽出, シリカゲルクロマトグラフィにより分離精製後, フレームレス原子吸光法により行なった。

結果及び考察 母肝では各投与群とも数 $μg/g$ 量の錫化合物が検出された。 Bu_3SnCl 投与群胎仔肝には他化合物投与群胎仔肝に比べ錫化合物の存在が多く認められた。これらの結果は Bu_3SnCl は比較的容易に胎盤を通過し胎仔へ移行するが, Bu_2SnCl_2 , $BuSnCl_3$ は Bu_3SnCl に比べ胎仔へ移行しにくい傾向が有ることを示している。又母脳でも同様の結果が観察され, ブチル錫化合物の胎盤透過性と血液-脳関門透過性に類似傾向が見いだされた。次に各ブチル錫化合物の生体内変換の程度を観察すると, Bu_3SnCl 投与群の胎仔肝中では Bu_3Sn^{+} 量が少なく, 代謝物量, 特に $BuSn^{3+} + Sn^{4+}$ 量が多いことが分かった。これは Bu_3SnCl が胎盤通過後, 胎仔肝で急速に代謝された為と思われ, 妊娠後期胎仔肝での代謝が盛んであることを示していると考えられた。ブチル錫化合物の胎仔への影響を考慮する場合, Bu_3SnCl , 更にその代謝物による影響の有無が注目される。

A-19 各種金属毒性に対する鉄の効果

太田久吉、吉川 博

岐阜大学医学部公衆衛生学教室

少量の同一または異種金属の前投与が、ある種の金属群の大量投与による急性毒性を軽減せしめることについて報告してきた。本実験は、生体必須金属であるFeの前投与あるいは同時投与による他金属の急性毒性に対する影響について検討した。

実験にはddY系雄マウス（5週令）を用いた。検査した金属はMn, Cr^{6+} , Cr^{3+} , Ni, Cd, Pb, Cu, Hg である。投与はすべて腹腔内注射である。死亡率の観察（7日間）には各群10匹を使用した。また、これら金属の中Pb, Cd, Mnについては、投与後1日と4日目の肝・腎・脾中金属量を定量し、Feの金属含有に対する影響を検討した。

Fe前投与で死亡率が低下したのはCd, Pb、同時投与で低下したのはMn, Cr^{3+} , Cr^{6+} , Pb, Cuであった。

金属の臓器含有量については、CdがFe前投与で肝中Cd量が有意に増加し、Fe同時投与で脾中Cd量が増加した。Pbでは、Fe前投与でCdとは逆に肝中Pd量が有意に減少し、Fe同時投与では腎中Pb量が著しく増加した。Mnでは、Fe同時投与で肝・脾中Mn量が増加した。

以上の結果から、Feは多くの金属の急性毒性を軽減せしめる作用のあることが明らかになった。しかし、Feの前投与と同時投与で毒性軽減作用に相違があり、Feの金属毒性軽減の機構は今日いまだ不明であるが、いくつかの機構の存在が考えられる。

哺乳動物に見出される特異的クロム結合物質
(LMWCr)の構造と機能

小野哲、真鍋重夫、和田攻

群馬大学 医学部 衛生学教室

クロムはその過剰症とともに、必須金属であることもよく知られている。この必須性に関して、これまで主として耐糖能との関連が研究されてきたが、その研究は主として酵母から抽出したクロム化合物を用いたものであった。したがって、哺乳動物の体内にそのような作用を有する物質が存在するか否かという点はわかっていなかった。

われわれはクロム投与動物の肝、その他の臓器に存在する特異的クロム結合物質(以下 LMWCr と略す)を見出した。この物質は、分子量約 1500、主として 2 成分よりなり、クロムの解毒、排泄に重要な役割を果たしていることはすでに報告した。

今回は LMWCr の精製を進め 2 成分を単離し、その性質を調べた。さらに LMWCr と糖代謝の関係についても調べた。LMWCr の精製はクロム投与犬の肝より、ゲル濾過、イオン交換カラム、高速液体クロマト法などにより行った。その結果、LMWCr-I および LMWCr-II が得られたが、前者はアミノ酸分析により数種のアミノ酸を含むことが判明した。また後者は結晶として得られ、元素分析、赤外線吸収スペクトル、X 線回折などのデータから、主として、 Na_2HPO_4 とクロムからなる物質であった。次に LMWCr の糖代謝への影響を調べた。ラット副腎丸の脂肪細胞浮遊液を用い、ゲルコースの脂肪画分へのとり込みに関与する影響を調べたところ、LMWCr-I がインスリンの作用を減弱させる効果を示すのに対し、LMWCr-II の場合にはインスリンの効果を増強した。さらに、LMWCr とインスリンの糖代謝に対する作用機構を調べた。

A-21 クロム鉍さい粉じんによる2年間吸入
実験

坂本義光 神谷信行 平賀興吾

東京都立衛生研究所 毒性部

クロム鉍さい粉じん(Cr含量2.8%)の経気道摂取による生体への影響を観察する目的で、粉じん吸入実験装置を用いて昼夜連続の吸入曝露実験を行なった。1, 3か月間吸入実験および1か月間吸入後終生飼育実験は前回までの本学会で報告した。今回は鉍さい粉じん2年間吸入実験における呼吸器系の組織学的観察結果を報告する。

動物はF344/Ducryjラット、雄を用い、クロム鉍さい粉じん0.2および1mg/m³、比較対照として関東ローム粉体1mg/m³の粉じん曝露群と実験室内空気のみを対照群の4群を設定した。各群20匹ずつのラットを用い5週令時より105週間昼夜連続で曝露を行なった。

生存率は対照群55.5% 関東ローム粉体群72.2%、鉍さい0.2mg/m³群75%、1mg/m³群100%であった。実験期間中の体重増加の推移は各群とも変化はなかった。肺重量は粉じん曝露群で対照群に比べ有意に大きかった。鉍さい0.2mg/m³群と1mg/m³群との間には差はなく、また両群とも関東ローム群に比べ小さかった。

組織学的には、肺に、限局性の肺胞壁に沿った立方状の細胞の増生が鉍さい1mg/m³群に10例、0.2mg/m³群に3例、関東ローム群に8例認められたが、対照群にはみられなかった。肺内の粉じん粒子は、関東ローム粉体群同様、そのほとんどが大食細胞に貪食された状態で肺胞内や肺内リンパ組織および縦隔部リンパ節中に存在していたが、その周囲の組織には、線維の増生などの変化は特に見られなかった。鼻腔、気管にも特に変化は認められなかった。

A-22 脳組織 cholinergic system に及ぼす酢酸鉛の *in vivo* での影響, 幼若 および 成熟マウス を用いて

○ 小林 晴男, 府田 誠一郎, 湯山 章

岩手大学 農学部 家畜薬理学教室

脳組織 cholinergic system は *in vitro* では, 酢酸鉛 に対して 幼若組織の方が 成熟組織 より 影響 を受け易いことを 報告した (第 8 回本学会)。今回, 酢酸鉛を 慢性投与 して, 幼若 および 成熟マウス の脳部位 cholinergic system について検討した。

方法: ICR 系マウス を用い, 5匹 の子マウスを は育 する母マウスに分娩翌日より 酢酸鉛 (2 mg/kg, 対照には生食水) を 毎日 / 回, 20 日間 皮下投与 した。幼若マウス (幼若) は 22~25 日齢に, 母マウス (成熟) は投与終了翌日に と 殺して, 線条体, 大脳皮質 (皮質), 海馬の 3部位 について, 数種の cholinergic parameter について検討した。

結果: 1) 粗 synaptosome 標本 による high affinity choline uptake は, 鉛暴露 を受けた 幼若では 皮質 において 低下がみられたが, 成熟 では 各脳部位 とも 有意な変化はなかった。2) choline acetyltransferase (ChAT) 活性は, 幼若 の 3脳部位 において 低下したが, 成熟 の ChAT 活性は 有意に 変化しなかった。3) acetylcholinesterase (AChE) 活性は 幼若 の海馬, 皮質 において 有意に低下 したが, 成熟 では いずれの部位 も 変化なかった。4) acetylcholine (ACh) 含量は, 幼若の 海馬 において 減少 したが, 成熟 では いずれの 脳部位 も 変化 なかった。5) と 殺前に ^3H -choline を 静注 して, ACh turnover rate を 測定 したところ, 幼若 の 線条体 で 低下 したが, 成熟 では 有意な変化 は 認められなかった。6) muscarinic ACh receptor (^3H -QNB 結合) は, 幼若 および 成熟の 全脳部位 で 有意 に 低下した。

以上のように, 酢酸鉛 のマウス 脳組織 cholinergic system に及ぼす影響は, ACh receptor への作用を除き, 幼若は成熟より感受性大である。

A-23 ヒト胎盤のアルコール・薬物代謝とその意義

○小松伸一, 小野 哲, 真鍋重夫, 松井寿夫, 和田 政

群馬大学 医学部 衛生学教室

妊娠中の母体が暴露を受けた化学物質の胎児への影響を考える上で、胎盤の化学物質の代謝は重要な因子の一つと思われる。今回は基礎的データをを得る目的で、ヒト胎盤のミクロゾーム及びラット肝ミクロゾームの薬物代謝、アルコール代謝について諸酵素各活性を測定、比較した。

妊娠36週～42週において分娩した産婦より得られた胎盤及びあらかじめ24時間絶食にしておいたラットの肝を使用した。得られた組織は、0.25モルショ糖溶液又は1.15% KCl溶液にてホモジナイズし、2,000 rpm 低速遠心にて上澄を採り、これを10,000g 高速遠心、更にその上澄を105,000g にて超遠心してミクロゾーム分画を得た。又このミクロゾーム分画の一部を電子顕微鏡標本作製に使用し、この標本にて小胞体の存在を確認しておいた。各酵素活性の測定は、比色法又は蛍光法により測定した。

ヒト胎盤ミクロゾームでは、アミノピリン *N*-デメチラーゼが比較的良好に検出され、ラット肝のそれとの比較及び胎盤特性との関係を見る上でよい指標となるように思われた。又アルコール代謝としてのアルコール脱水素酵素の測定は、補酵素として *thio*-NAD を使用する *m*-アミルアルコール-*thio*-NAD 系及びエタノール-*thio*-NAD 系にて測定を行うことにより顆粒分画アルコール脱水素酵素が *m*-アミルアルコールにより強い親和性を示すという性質を裏付ける結果を得た。

薬物誘発性糖尿病の代謝動態の相違

松井寿夫、和田 政、真鍋重夫、小野 哲
岩井 吉明、小松伸一、中島克行

尹羊馬大・医・衛生

実験的糖尿病を惹起する薬物としてアロキサ、ストリプトゾレンがよく知られ、広く用いられている。これは膵 β 細胞の破壊をもたらす。最近、真鍋らは有機錫¹、トリトリフェニル錫化合物によりウサギにインスリン欠乏による高血糖および高脂血症をひき起こすことを明らかにし、これはインスリン欠乏 β 細胞の破壊によるものでなく、合成糖原貯蓄によることを認めた。そこで、今回はアロキサとトリフェニル錫による糖尿病の相違に関して検討した。

実験1、水酸化トリフェニル錫をゴマ油に懸濁し、これを各種動物に経口投与し、感受性の種差を検討した。その結果、ラット、マウス、モルモットには糖尿病は発現せず、ウサギのみ感受性がみられた。従って、アロキサに比べて感受性の低い動物が少ない。

実験2、ウサギにおけるアロキサおよびトリフェニル錫による糖尿病の代謝動態の比較。アロキサ糖尿病ではインスリン欠乏に伴ってグルカゴンの上昇がみられ、同時に遊離脂肪酸およびケトン体の血中上昇が顕著であった。一方、トリフェニル錫糖尿病ではFFAおよびケトン体の上昇は著明でなく、この理由としてグルカゴン分泌抑制が関与していることが考えられた。

以上の結果から、従来の、疼痛を含めた実験的糖尿病では高グルカゴン血症を伴っているのに対し、トリフェニル錫糖尿病ではグルカゴン分泌抑制があり、従来のうさぎとは異なる実験的糖尿病であると考えられる。

テトラクロロエチレンのヒトにおける代謝
ことに代謝能力の限界について

池田 正之

東北大学衛生

テトラクロロエチレン (TETRA) を用いて洗淨作業に従事し、職業的に暴露を受けている人 61 名 (男子 36 名、女子 25 名) を対象に各個人ごとの 1 日の暴露濃度時間荷重平均値 (TWA) を活性炭フェルト濃度計を用いて測定するとともに、作業終了時の尿を検体として尿中代謝物である総三塩化物 (TTC) と、また呼気を検体として呼気中に排泄される未変化体を定量した。暴露濃度が TWA 100 ppm に到るまでは尿中代謝物濃度はほぼ暴露濃度に比例して直線的に上昇するが、それ以上の濃度では最早直線関係を維持しない。暴露濃度 (TWA : x ppm) と尿中 TTC (比重 1.016 に補正 : y mg/ml) の間の回帰曲線を最小自乗法によって求めると下式を得る。

$$y = 88.9(1 - e^{-0.0060x}) \quad r = 0.935 \quad n = 61 \dots (1)$$

この曲線は y の値が $x \approx 100$ でほぼ飽和し、かつ 90 をこえないことを示唆する。なお 100 ppm 以下ではほぼ TTC は直線的に上昇することからこの範囲内での直線回帰を想定すると下式を得る。

$$y = 1.525 + 0.404x, \quad r = 0.845 \quad p < 0.001 \quad n = 46 \dots (2)$$

$x < 100$ の範囲では (1) 式と (2) 式の相違は 5% 以下である。

他方 TETRA の暴露 TWA と呼気中に排泄される TETRA の濃度との比は暴露 TWA の変化にかかわらずほぼ一定である。 $x \approx 50$ の条件下で体内呼吸 : 尿中排泄 : 呼気中排出の比を求めると大略 100 : 2 : 38 で 50% 以上が体内に残存し、後刻排泄されることになる。これらの所見は構造の類似するトリクロロエチレンに比して TETRA が著しく代謝を受けにくいことを示している。

° 三木伸士、三浦 洌、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 (以下 P-450) は異物・薬物代謝の末端酸化酵素であることが知られている。またこの P-450 とシアンとの相互作用も示唆されている。我々は兎肝ミクロゾームからシアン感受性シトクロム P-450 の単離精製に成功し、得られた標品を P-450_{CN} と名付けた。P-450_{CN} 標品は SDS-ゲル電気泳動的に均質であり、比含量は 15 nmol heme/mg protein であった。SDS-ゲル電気泳動法による P-450_{CN} の分子量は 50,000 と算定された。P-450_{CN} は同ゲル上でフェノバルビタール誘導型 P-450 (P-450_{PB}) あるいは P-450_{B1} と異なった移動度を示した。P-450_{CN} の分光学的性質は以下のとおりであった。酸化型標品は 415, 535, 568 および 645nm に、ジチオナイト還元型は 413 および 544nm に、一酸化炭素結合型は 449 および 555nm に吸収極大を示した。P-450_{CN} 標品を用いて *p*-ニトロアニソール脱メチル化反応系の再構成を行なった。脱メチル活性再構成には P-450_{CN}、NADPH-P-450 還元酵素および NADPH が必須であった。本脱メチル化活性はデタージェント可溶性シトクロム *b*₅ により 10 倍活性が増加し、また 0.008% のトリトン X-100 により活性は 6 倍増加した。P-450_{CN} を含む再構成系による脱メチル活性は 1mM のシアンにより 94% 阻害された。さらに本再構成系は 20 μM のフェニルイソシアニドで完全に、また 60 μM のメチラポンおよび一酸化炭素 (CO/O₂ = 9:1) により 32 および 24% にそれぞれ阻害された。これらのことから本再構成系の末端酸化酵素は P-450_{CN} でありかつ再構成系がシアンに対して高度の感受性を示すことが判明した。

A-27 シトクロム P-450 によるハロゲン有機化合物の脱ハロゲン反応について

藤井宏融**、三木伸士*、三浦 洌*、杉山俊博、
盛生倫夫**、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、
** 広大・医・麻酔

有機ハロゲン化合物のシトクロム P-450 系による脱ハロゲン反応の研究は、P-450 の酸素活性化の機構をさぐる場合のモデル系として、また薬物や異物の代謝物質による人体組織障害の機作をさぐる上からも興味あると考えられる。われわれはミクロソームから、シトクロム b_5 、数種のシトクロム P-450 のアイソザイム、およびそれらのレダクターゼを単離精製して、至適トリトン X-100 存在下の再構成系を組み立て、還元型ピリジンヌクレオチドを電子供与体として麻酔薬ハロセンなどのハロゲン有機化合物の脱ハロゲン反応を追求した。

再構成系は無酸素条件下でハロセン ($CF_3 \cdot CHBrCl$) 脱ブローム化を行い主として $CF_3 \cdot CH_2Cl$ を生じた。NADPH を電子供与体とした場合、反応生成物はミクロソームでは 2 種類の生成物、 $CF_3 \cdot CH_2Cl$ と $CF_2=CHCl$ 、であるのに反し、再構成系では $CF_2=CHCl$ はほとんど検出されなかった。この反応が P-450 依存性であることは、P-450 阻害剤による反応の抑制から明らかであった。スピントラッパー、N-tert-butyl- α -phenylnitron を用いて反応を追跡した結果、脱ブロームハロセンスピントラッパー付加反応物の存在が電子スピン共鳴 (EPR) の実験から証明された。またスピントラッパーは P-450 系による $CF_3 \cdot CH_2Cl$ の生成を阻害した。

用いた P-450 アイソザイムでは P-450_{PB} (フェノバピタール誘導) が $CF_3 \cdot CH_2Cl$ 生成において最も活性が高く、P-450_{B1} (われわれによって単離された P-450)、P-448 (3MC 誘導) の順となった。さらにシトクロム b_5 系から P-450 への第 2 電子供与による脱ハロゲン反応への影響などをしらべる実験を行い、P-450 脱ハロゲン反応機作を検討した。

○ 梶山 静優、佐藤 哲男、蔡 淑桂、北川 晴雄

千葉大学 薬学部 薬効・安全性学講座 薬物学研究室

6-アミノニコチンアミド(6-AN)は、ピリジンヌクレオチド依存性酵素の拮抗物質として広く知られており、その毒性としては、遅延性神経毒および短肢症が代表的なものである。演者らは、6-AN投与による薬物代謝酵素の変動をアミノピリン(AM)およびヘキソバルピタール(HX)を用い、*in vivo*ならびに*in vitro*で検討した。〔方法〕ラット肝ミクロゾーム(Ms)は常法により調製し、6-AN(20 mg/kg *i.p.*)は、15時間前に前投与した。血液中AMおよびHX、ならびにそれらの代謝物の測定には、GC-MSを用いた。〔結果〕(1) *in vivo* 実験、AM投与後のAM、モノメチル体(MAA)および4-アミノアンチピリン(AA)などの血中濃度において、6-AN前処置ラットでは、対照群に比べて、AM、MAA濃度は低下し、AA濃度は増加した。6-ANによるこのAA濃度の増加は、MAAを投与した場合にも認められた。HXの血中濃度も、6-AN前処置群で投与30分後に対照群より低値を示した。また6-AN投与により、肝Ms薬物代謝酵素活性は増加したが、*cyt. P-450*量の変化は見られなかった。(2) *in vitro* 実験。6-AN添加による薬物代謝酵素活性の変動は見られなかった。またAMおよびMAAを基質にした時の K_m 、 V_{max} も、6-AN添加による影響は、ほとんど認められなかった。〔考察・結論〕今回得られた結果から、6-AN投与により薬物代謝酵素活性の増加が認められ、この現象が6-ANの直接作用よりは、むしろ体内で生成されたNAD(P)の6-アミノ同族体によるものであることが推察された。

B-1 ダイホルタンのマウスにおける慢性毒性試験

小木曾正、関健司、萩原昭裕、柴田道子、福島昭治、伊東信行

(名市大・医・第1病理)

食品における殺菌剤、防腐剤、添加物等の発癌性が問題視されている。今回、我々は、農産物の殺菌剤として、特にジャガイモに広く用いられているダイホルタン(N-(1,1,2,2-tetrachloroethylthio)-4-cyclohexene-1,2-dicarboximide)のマウスにおける長期経口投与による発癌性の有無を中心として検索したので、その大要を報告する。

実験には、6週令のB6C3F₁系マウス(日本チャールズリバー)を用いた。雌雄各々50～51匹を1群として、ダイホルタンをオリエンタルM粉末飼料中に、0, 0.075, 0.15ならびに0.3%の濃度でそれぞれ混入して96週間自由摂取させ、その後、基礎飼料にて8週間飼育した。合計104週にて屠殺剖検し、全身諸臓器を病理組織学的に検索した。

その結果、雌雄ともにダイホルタンの投与濃度に相関して体重増加抑制が示され、特に0.3%投与群では著しく、0.3%投与群の雌は、実験開始後86週、雄は103週までに全例死亡した。他の群の104週での生存数は、0%群の雌が35/50(70%)、雄が34/50(68%)、0.075%投与群の雌が39/51(76.5%)、雄が34/51(66.7%)、0.15%投与群の雌が、24/51(47.1%)、雄が34/51(66.7%)であった。肉眼的所見は、腫瘍発生が肝に最も多く見られ、次いで、皮下、肺、下垂体、前胃、小腸、心臓等にも認められた。

現在、病理組織学的検索を実施中である。

柴田道子、萩原昭裕、柴田雅朗、白井智之、津田洋幸、伊東信行

名市大・医・第1病理

ゴム、重油、家畜の飼料の酸化防止剤である N,N'-diphenyl-p-phenylenediamine(DPPD) のラットにおける発癌性について検索したのでその大要を報告する。

動物は6週令のF344系ラット(日本チャールス・リバー)雌雄それぞれ50匹を1群とし、DPPDを粉末飼料M(オリエンタル酵母)に0, 0.5, 2.0%の割合に混入して104週間投与後、8週間基礎食にて飼育し、113週に全生存動物を屠殺剖検した。全身諸臓器の病理組織学的検索を行なうとともに、尿検査、血液学および血液生化学的検査もあわせて行なった。

その結果、112週での生存率は、雌では対照群30/50(60%)、0.5%群30/50(60%)、2.0%群35/50(70%)、雄では対照群32/50(64%)、0.5%群29/50(58%)、2.0%群41/50(82%)であった。体重変化については、全期間を通じ、雌雄とも対照群に比して検体投与群が低く、また用量相関性もみられた。飼料摂取量では雌雄とも差異はみられず、検体摂取量において用量相関性がみられた。尿検査では対照群と検体投与群間に差異はみられなかった。血液学的検査では、雌の検体投与群にRBC、Hb、Htにおいて増加がみられた。臓器重量では、肝の絶対および相対重量において雌雄ともに対照群に比し、検体投与群が減少を示した。病理組織学的に皮下、下垂体、甲状腺、肝、腎および睪丸などに腫瘍の発生がみられたが検体投与群と対照群の間に差を見い出さなかった。

以上、DPPDはラットに対して発癌性を示さないことが明らかとなった。

日比野勤・荒井昌之

(名古屋保健衛生大学衛生学部病理)

Sodium O-Phenylphenate (OPP-Na) を長期間経口投与することによりラット膀胱腫瘍を発生させたとの報告が見られている。そこで、我々は種々の濃度の OPP-Na をラット膀胱内に直接注入することによる膀胱粘膜の急性変化を超微形態学的に観察した。

動物は 6 週令の雌 Fischer 系ラット 60 匹を用い、6 群を作成した。OPP-Na は生理的食塩水 0.2ml に溶解し膀胱に注入した。第 1 群 (10 匹): OPP-Na を LD₅₀ の 1/2 量である 750mg/kg、第 2 群 (10 匹): OPP-Na 250mg/kg、第 3 群 (10 匹): OPP-Na 100mg/kg、第 4 群 (10 匹): OPP-Na 50mg/kg をそれぞれ 1 回、経尿道的に注入した。第 5 群 (10 匹): 生理的食塩水のみ、第 6 群 (10 匹): 無処置の対照群とした。OPP-Na 注入後、24 及び 48 時間目に屠殺し、膀胱上皮粘膜の変化を光顕的並びに電顕的に検索した。

第 1 及び 2 群では 24 及び 48 時間のいずれも出血性の膀胱障害が同程度に見られ、重篤症状を呈した。第 3、第 4 群では軽度の出血が認められたが、第 5 及び第 6 群の膀胱には著変は見られなかった。光顕的には、OPP-Na 高濃度群では基底膜直下に出血が著明で、そのため移行上皮細胞層がほとんど遊離した部もみられた。走査電顕的に、第 1 群及び第 2 群で、移行上皮の表面には rosy microridges と short uniform microvilli が見られ、第 3 及び第 4 群ではほぼ正常と同様な microridges であった。透過電顕的には移行上皮細胞間隙の拡張は見られず、基底層には強い出血、基底膜の断裂などが見られた。

以上、直接 OPP-Na 注入による膀胱の変化は、形態学的にエンドキサンや強酸などによる変化とは明らかに異なった像を示し、粘膜下の部により強い影響を与えることが推察された。

池田 康和 鎌田 栄一 安原 加寿雄 小川 幸男 鈴木 幸子
中路 幸男 金子 豊蔵 戸部 満寿夫

国立衛生試験所 安全性生物試験研究センター 毒性部

チオ尿素系有機ゴム加硫促進剤の一つである 2-Mercaptoimidazoline (2-MIZ) はマウスで hepatoma, ラットで thyroid carcinoma を起こし, ラットやハムスターで催奇形性を示すことも報告されている。我々はすでに第 8 回本学会で 2-MIZ の急性毒性について, また 1 回大量投与での免疫抑制作用についてもあわせて報告した。今回慢性毒性試験の実施に先立ち, マウスを用いて亜急性毒性試験を行った。

方法: ddY/S1c 系マウス (5 週令) を 1 群雌雄 20 匹の 5 群として, 工業用の 2-MIZ (住友化学, 純度 99.8 % 以上) を 0, 0.02, 0.06, 0.18 および 0.54 W/W% になるように固型飼料 (船橋農場, F-2) に添加して 13 週間自由に摂取させた。投与期間中一般症状を毎日観察し, 体重および摂餌量を週に一度測定した。投与開始 1, 2 および 4 週目に 0.02 と 0.06 % 群を除いた各群, 13 週目にはすべての群の各 5 例について血液学的検査, 血清生化学的検査 および病理組織学的検査を行った。なお, 0 と 0.54 % 群のマウスについては各時期で血清 T_4 量の測定も行った。

結果: 体重増加抑制が雄の 0.18% 群以上と雌の 0.54% 群で著明にみられた。28 日目以降の剖検で雌雄の 0.18% 群以上で甲状腺肥大がみられ, T-CHO の増加が雌雄の 0.18% 群以上で著明であり, 0.54% 群の血清 T_4 の減少も初期より認められ, 組織学的に甲状腺のろ胞コロイドは減少し, 28 日目以降ではろ胞上皮の過形成も認められ, 2-MIZ による甲状腺の機能低下作用が示唆された。また RBC, Hgb および Hct に減少がみられたが, MCV や MCH に変化が認められず, 定型的な甲状腺機能低下に伴う低色素性貧血の像とは考えられなかった。臓器重量では肝に増加, 腎に減少が認められた。

ウサギ肺胞マクロファージによる径の異なるラテックス粒子の貪食について

○久保田善久、高橋千太郎、松岡 理

放射線医学総合研究所

目的：肺胞マクロファージ(AM)は吸入された粒子の処理に重要な役割を担っている。吸入粒子は多様な粒子径を有しているにもかかわらず、近年のAMに関する研究において粒子径と貪食能の関係について検討したものは少ない。それ故、演者らは $1\mu\text{m}$ と $2\mu\text{m}$ の径を有するLatex粒子を用い、AMの貪食能に及ぼす粒子径の影響について検討した。方法：ウサギ(日本白色種)を放血と殺し、肺洗浄によって採取した細胞をHank's液で洗浄した後、10% FCS加EagleMEMで静置培養した。1時間の前置培養後、 $1\mu\text{m}$ および $2\mu\text{m}$ のLatex粒子(Dow chemical)を $10^7 \sim 5 \times 10^9$ 個/mlの濃度で負荷し、一定時間培養後、洗浄、風乾して、メイギムザ染色を行い貪食粒子数を鏡検にて算定した。結果： $1\mu\text{m}$ を負荷した場合、培養時間、負荷粒子数の増加に伴ってAM1細胞あたり貪食された平均粒子数も増加した。 $2\mu\text{m}$ の場合も同様な傾向がみられたが、 $1\mu\text{m}$ の場合と異なり負荷粒子数が 5×10^9 /ml、培養時間120分を越えると飽和あるいはそれに近い状態となり、その時の1細胞平均貪食数は約100個であった。培養時間、負荷粒子数が同一で“飽和”の起らない範囲では、 $1\mu\text{m}$ と $2\mu\text{m}$ 間で貪食粒子数に有意な差はなかった。以上のことから、 $1\mu\text{m}$ あるいは $2\mu\text{m}$ のLatex粒子が単位時間あたり貪食される数はAMが飽和状態を示さない範囲で負荷された粒子の質量ではなく、数に依存することが示唆された。

○岩崎 利郎, 小野寺 威

第一製薬 (株) 中央研究所

免疫系に關与する薬物の毒性試験では各動物の有している免疫能を知ることが重要である。従ってその毒性評価にあたってはリンパ球のみならず, その subpopulation の分類が必要である。また薬剤によってはリンパ球の幼若化あるいは大型化が起り, リンパ球と単球との鑑別が困難なことがある。

そこでヒトT細胞鑑別に用いられる α -naphthyl-acetate esterase (ANAE) 染色ならびに単球の特異的染色である α -naphthyl-butyrate esterase (ANBE) 染色をラット末梢血に応用し, リンパ球の分類を行なうとともに単球との鑑別を試みた。

(1) α -naphthyl-acetate esterase 染色によるリンパ球の分類

ラット尾静脈から血液を採取し, KNOWLES 変法に従い ANAE 染色を行った。ラットでの本法による染色性については脾臓, リンパ節のT細胞領域に陽性, B細胞領域に陰性であり, T細胞に特異的であることが判明した。次にSD系ラットに cyclophosphamide (CY)・methotrexate (MTX) および L-18-muramylpeptide (MDP) を5日間投与したところ, CY, MTX ではリンパ球数, T細胞数が減少したが CY の T細胞比率の上昇が認められた。MDP では変化がみられなかった。

(2) α -naphthyl-butyrate esterase 染色による単球の鑑別

本法を thioglycolate 腹腔内投与による遊出マクロファージに応用した結果, 明らかに他の細胞と染色性が異なり鑑別可能であった。次に酢酸プレドニゾンおよび MDP を10日間投与したSD系ラットの単球比率を調べたところ, ギムザ染色で有意差を示さなかったにもかかわらず, ANBE 染色では有意の上昇が認められた。

以上の結果 ANAE 染色および ANBE 染色を用いることによりラットリンパ球の subpopulation の検出およびラット単球の鑑別がそれぞれ可能であり毒性試験に応用し得ると考えた。

B-7 マウス脾リンパ球に対する合成洗剤の効果

○鈴木 澄子, 高 島 英 伍

国立公衆衛生院 衛生薬学部

日常生活の場で大量に使用されている合成洗剤に対する関心は高い。本研究では合成洗剤中の界面活性剤を取り上げ、免疫系、特に抗体産生系への影響について検討した。

〔実験, 結果〕 実験はマウスで行ない、脾リンパ球を取り出して抗原 SRBC(羊赤血球) に対する抗体産生応答を抗体産生細胞の数として PFC(Plaque Forming Cell) 法により算定した。

LAS(直鎖アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム) 溶液を皮内注射でマウスに週 2 回、4 週間投与した後、in vivo あるいは in vitro において SRBC で免疫し PFC 数を測ったが、LAS 投与群と対照群の間に差は認められなかった。

一方、脾リンパ球を取り出して培養する際、LAS 等の界面活性剤を培養液中に添加すると、SRBC に対する in vitro の抗体産生、レクチンによるリンパ球幼若化等のリンパ球活性化に対し、濃度依存的に阻害が観察された。

そこで、LAS 等の体内運命が問題となるが、 $[^{14}\text{C}]$ LAS をマウスに皮内あるいは静脈内投与し、全身オートラジオグラフィーを行なったところ、皮内注、静注いずれの場合も排泄は速く、1 日後にはほとんどが体内より消失していた。

〔考察〕 LAS 等、合成洗剤中の界面活性剤はリンパ球に直接与えた場合にはその活性化阻害の作用をあらわすが、LAS を in vivo で投与した場合、今回の実験の限りでは、抗体産生に影響は認められず、これは LAS が体内よりすみやかに排泄されるということに一つの原因があると思われる。

萩原 康子 小沢 鉄二郎

国立神経センター 機能研究部

局所麻酔薬には細胞毒性があることが知られている。筋組織でも bupivacaine を注射すると変性壊死をおこす。また、培養筋細胞を用いた形態学的研究で、筋芽細胞と分化した筋管細胞とでは bupivacaine への感受性に差があることが報告されている。

我々は局所麻酔薬の培養筋細胞及び線維芽細胞に対する毒作用を定量的に検討した。数種類の局所麻酔薬の作用を比較した結果、dibucaine が最も低濃度で筋管細胞を変性破壊した。今回は dibucaine の毒作用について報告する。培養系を用いたのは薬物効果を細胞が生きてままで経時的に顕微鏡で観察できることや作用条件の変化や薬物効果の定量的測定が可能のためである。

筋細胞及び線維芽細胞は 11-12 日目ニワトリ胚の胸筋及び皮フから得た細胞を培養した。単核の筋芽細胞は、成長して筋管細胞を形成し、筋に特徴的な構造タンパクや creatine kinase などの酵素を蓄積してくる。ここでは dibucaine が培養筋細胞及び線維芽細胞を破壊する作用を、残存する細胞の数や量で表わした。このための指標として、DNA 量や creatine kinase 活性を用いた。dibucaine によって筋管細胞が破壊される程度は pH 依存性であり、アルカリ側でより強い毒性がみられた。単核の筋芽細胞や線維芽細胞も同様に pH 依存性の破壊を受けた。しかし、dibucaine に一度さらされた単核細胞でも、生き残った細胞は、dibucaine を除いた後、培養を続けると成長することが認められた。

B-9 分子レベルからみた薬物の毒性発現機構（第1報）
血清アルブミン-ビリルビン結合に対する薬物の作用

長谷川順一、野崎正勝、鶴見介登、藤村 一

岐阜大・医・薬理

血清アルブミンは生体成分と結合し、生体のバランスを保っていると考えられている。なかでもビリルビンは強力に結合するものの一つであり新生児の溶血性黄疸発現期に、ある種の薬物が非結合型ビリルビン濃度の上昇を来たし核黄疸の誘因となると報告されている。従って薬物によるビリルビン遊離の検討から、本有害作用をある程度予測可能となる。他方弱酸性の非ステロイド抗炎症薬(NSAID)とか、ある種の抗生物質、また warfarin、tolbutamide などは血清アルブミンに対し強い相互作用を示すことはよく知られている。しかし、これらの薬物による結合型ビリルビンの遊離作用を正確に測定することは極めて困難であり、多数の報文の実験系が実際に問題となるほどのビリルビンの遊離を反映しているかどうか疑問がある。そこでヒトおよびウシの血清アルブミンに対するビリルビンの first binding site を指標とし、薬物相互作用を検討した。タンシ化アルブミンの蛍光はビリルビン結合によりエネルギー転位を起こし消光するため、薬物による消光の緩和の測定にて検討した。本報を用いNSAID、サルファ剤、抗生物質、ステロイド剤などによるビリルビン遊離作用を試験したところ、ある種のNSAIDに強い作用が見られ、核黄疸の誘因とされるサルファ剤などではほとんどこの作用は認められなかった。これらの成績ならびに本実験系の有用性について報告する。

B-10 分子レベルからみた薬物の毒性発現機構 (第2報)
肝ミトコンドリア機能に対する抗炎症薬の影響

野崎正勝、長谷川順一、丹羽雅之、鶴見介登、
藤村 一

岐阜大・医・薬理

医薬品は体内で生体高分子と何らかの相互作用を示し、その機能に影響をあたえると考えられる。非ステロイド抗炎症薬 (NSAID) は共通した作用として比較的強い生体高分子機能抑制作用が認められ、これは抗炎症活性をよく説明すると同時に有害作用の原因となり得ることもある。そこでモデル薬物としてNSAIDを選び肝ミトコンドリアの機能に対する影響から肝毒性の予測の可能性を検討した。ラット肝ミトコンドリア画分をSchneiderの方法に準じて得た。NSAIDによる膨潤誘起作用をenergized(0.225M sucrose) およびpseudoenergized(0.15M KCl)swelling で試験した。またミトコンドリア呼吸機能に対する影響を酸素電極法を用いstate3呼吸への作用を中心に検討した。20余種のNSAIDの中にはenergized swellingを生じるものは存在せず、100 μ M添加時脱共役作用を有するfenamate類とかclidanacは用量依存的にpseudoenergized swellingを生じ、本反応はsucroseにより停止した。非常に強いswellingを起すtioxaprofenの反応はsucroseにより停止しなかった。大部分のNSAIDは明白な脱共役作用を有しておらずstate3呼吸抑制作用が認められた。一般にNSAIDによる肝ミトコンドリア機能抑制作用は膜に対する直接作用が主たるものと考えられるが強い脱共役作用を具備し、swellingを誘起する薬物の存在は毒性学上興味深いと思われる。

B-11 臭化メチルによる脳内モノアミン代謝の変化

本間 健資

労働省 産業医学総合研究所

臭化メチル (Methyl bromide : MB) は、木材や農産物などの燻蒸剤として、あるいはメチル化剤として、倉庫・サイロ・研究室などで使われている。MBは沸点が低く蒸気圧が高いため、常温で気体として存在し、色・においはほとんどない。MB吸入によるとの中毒症状は、軽い中毒では、頭痛・悪心・めまいなどであるが、症状が重くなると共に、運動失調・意識や記憶の障害・けいれん・妄想・幻覚などがあらわれる。肺気腫による呼吸障害もあるが、中枢神経症状が主で、しばしば症状の発現が遅い事がある。動物を使ったMBの毒性試験は数が少ないが、中枢神経毒性に関する実験は僅かである。そこで、MBの毒性実験を始めるにあたって、その中枢神経毒性の検討に着手する事とした。SD系雄性ラットに暴露箱内でMBガスを暴露した。ガス濃度はFIDガスクロモモニターした。24時間暴露では、100ppm以上で死亡例がみられた。暴露時間を半分または倍とすると、死亡例がみられる濃度が倍または半分となる傾向が認められた。死亡例では、肺の著るしい出血とけいれんが認められた。行動の変化をみると、MB暴露により、著るしい行動量の減少や体温下降が認められた。高濃度暴露で生存したラットも四肢に後遺症がみられ、Rotarod testでは、ほとんど棒の上にとどまる事が出来なかった。MB暴露後に脳内の神経伝達物質あるいはその候補物質を定量したところ、高濃度暴露で、ノルエピネフリンが大極に減少したが、ドーパミン・セロトニン・アセチルコリンの変化は小さかった。サイクリックAMPとGMPも大幅に増加または減少した。

石川浩¹⁾，伊藤洋次郎¹⁾，橋本敬祐²⁾

1)：サンド薬品，2)：関東労災病院

ハロゲン化炭化水素の内、典型的な肝障害性物質であるクロロホルムおよび四塩化炭素をラットに経口投与することによつて生ずる肝の初期変化を肝実質細胞の“ballooning化”の出現を基軸として病理組織学的に検討したので同時に行つた血清生化学検査結果とあわせて報告する。

使用動物は Spnague-Dowley系 (S P F) の雌雄ラットでクロロホルムあるいは四塩化炭素の 10% (v/v) オリーブ油混液を金属性の胃ゾンデを用いて経口的に一回投与し 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 48, 72, 96, 120, 144 時間後にそれぞれ屠殺，剖検し対照群と比較した。

経時変化：クロロホルム投与群では雌雄共 12 時間目で、はじめて ballooning 化の初期段階とみなされる中心静脈周囲 1—3 層の肝細胞における核の若干の濃縮と細胞質の均質明調化が認められ、24, 30 時間では ballooning 化は質量共に顕著となつた。

血清 GOT, GPT 活性変化は ballooning 化と比較的平行していた。四塩化炭素投与群では雌雄共に投与後 30 分で既に中心静脈周囲 1—数層の肝細胞の核の濃縮と細胞質の均質、明調化が認められ、特に雄では 6 時間以降 ballooning 化肝細胞が顕著に認められた。又 12 時間以降中心—中間帯境界部の中心静脈同心円上に 1—2 層の ballooning 化肝細胞の並ぶ例が多かつた。血清 GOT, GPT 活性変化はクロロホルム投与群同様、肝細胞の ballooning 化と比較的平行していた。四塩化炭素投与群の肝細胞 ballooning 化は雄で顕著に認められた。四塩化炭素投与群ではクロロホルム投与群より ballooning 化は短時間で出現した。

B-13 ラットおよびウサギ肝によるコロイドカーボンの貪食

○高橋千太郎、松岡 理

放射線医学総合研究所

目的：演者らは、粒子状有害物質の毒性を評価するための基礎的知見を得る目的で、標準粒子の一つであるコロイドカーボンの生体内挙動に関する検討を行っている。第7、8回本学会で報告したように、ラット灌流肝はウサギ肝の約2倍の速度で血中のカーボン粒子を除去する。今回、この種差をもたらす要因について検討した。方法：Wistar系ラットおよび日本白色種のウサギに体重100gあたり8mgのコロイドカーボンを静注し、血中からの消失速度を求めた。投与後16、60分でと殺、無作為に15個の肝臓組織片を取出し、うち5個については2% KOHで消化しカーボン含量を求めた。残り10個については、1組織片あたり5枚の切片を作製、各切片につき100視野を、すなわち、1個体の肝臓あたり無作為に5000視野を観察し、1視野あたりの肝細胞とカーボンを貪食したクッパー細胞の数を求めた。結果：ラットの血中カーボン消失速度はウサギの約2.5倍であったが、投与後60分の肝沈着量は両動物種とも、組織1gあたり2.0~2.4mgで有意な差は認められなかった。1視野あたりの肝細胞数は、ラットで 13.7 ± 1.8 個、ウサギで 14.2 ± 1.7 個と有意な差がみられなかったが、カーボンを貪食したクッパー細胞の数はラットで 6.0 ± 0.6 個、ウサギで 4.1 ± 0.5 個と有意に異なり、単位体積あたりのクッパー細胞の数の差が、血中からのカーボン消失速度に差をもたらす一要因であることが推察された。

八田慎一 ・ 大鹿英世 ・ 田中 護

札幌医科大学 ・ 薬理学教室

前回、我々は回復期にある CCl_4 障害肝 (CCl_4 投与後 48 及び 72 時間) で、isoproterenol (ISP) に対する cyclic AMP (cAMP) 蓄積反応と、carbachol (CCh) に対する cyclic GMP 蓄積反応とが増強していることを報告した。今回、肝 cAMP 蓄積増強の機序について adenylate cyclase (AC) 活性の面から検討することと、自律神経作働薬の肝 DNA synthesis への影響を検討することを目的として実験した。

(方法) CCl_4 (1 ml/kg) を経口投与したラットを 24 (24 hr 群)、48 (48 hr 群)、72 (72 hr 群) 時間の時点で実験に用いた。AC 活性は Y. Salomon の方法を一部改変して測定した。DNA synthesis は前回と同じ方法で測定した。

(結果) (1) 48 hr 群と 72 hr 群で、basal 及び ISP 刺激性 AC 活性は、対照群と比較して有意の上昇を示した。(2) 48 hr 群及び 72 hr 群で、肝 DNA synthesis は ISP (250 $\mu\text{g}/\text{kg}$) の前投与で促進された。これらの促進は phentolamine (5 mg/kg) の前処置で影響されなかった。72 hr 群で、CCh (250 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、epinephrine (250 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 及び phenylephrine (500 $\mu\text{g}/\text{kg}$) の前投与によって DNA synthesis はそれぞれ促進された。上記薬物を対照動物へ前投与した際には、肝 DNA synthesis の促進は見られなかった。

(結語) (1) 回復期の肝で見られる cAMP 蓄積の増強は、一部は AC 活性の上昇によるものと思われる。(2) 回復期の肝の DNA synthesis は β -adrenergic agonist のみならず、 α -adrenergic agonist や cholinergic agonist によっても促進される可能性があり、これらのことは対照群での場合と比較して回復期の肝を特徴づけるものである。

安田 峯生， 仲村 春和

広島大学医学部第1解剖学教室

医薬品の生殖に及ぼす影響に関する動物試験法の解説には，検索方法の項に「必要に応じて組織学的あるいは組織化学的方法による詳細な検索をも行うものとする。」との記載がある。しかし，どのような組織化学的方法がどのような場合に有効であるかについての検討は少ない。マウスの発生途上に，神経管基板の一部に，一過性にアルカリホスファターゼ (ALP) 活性が出現する。化学物質の発生毒性検出指標として，このALP活性の変化が役立つか否かを検討した。

動物にはJCL-ICRマウスを，被験物質としてはALP阻害作用の知られている塩化カドミウム(Cd)，レバミゾール(Lv)，およびテオフィリン(Tp)を用いた。Cd 5 mg/kg，Lv 20 mg/kgまたはTp 200mg/kgをマウスの妊娠10.5日および11.5日(腔栓発見日=0日)に各1回，計2回腹腔内投与した。2回目の投与より1時間後に胚子を取り出し，4%ホルムアルデヒドで固定，クリオスタット切片を作り，Mayaharaら(1976)の方法でALP活性を組織化学的に検出した。一部の胚子についてはNoseら(1973)の方法によりALP活性を生化学的に測定した。

その結果，LvではALP阻害効果は明らかではなかったが，Cdでは組織化学的にも生化学的にも阻害効果が認められた。Tpについては現在検索中である。同一処置を施した胚子でも，そのALP活性にはかなりのバラツキが見られ，成績の評価にはいろいろと問題があることが示唆された。これらの物質の中樞神経系器官形成，組織分化に及ぼす影響については，現在追求中である。

(文部省科学研究費環境科学特別研究 56030047 による。)

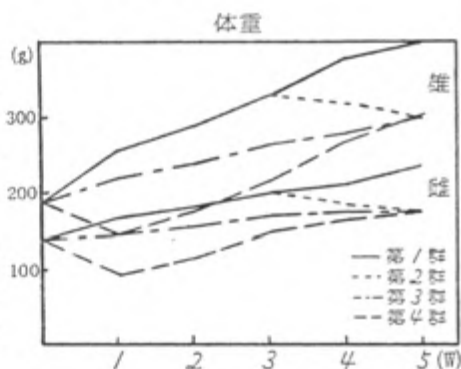
○加藤道幸 古浜和久 山田明甫

第一製薬(株) 中央研究所

(目的) 亜急性、慢性毒性試験において、薬物の毒性を適確に評価するためには、体重増加抑制に起因する変化を整理把握しておく必要があると思われる。今回我々は、ラットを用いた亜急性毒性試験において遭遇する3種類の体重増加抑制モデルを作製して、臨床検査値の変動および形態学的変化の整理を試みた。

(方法) 6週令の雌雄SD- SLC

ラット、40匹を1群10匹ずつ4群に分けて使用した。第1群は市販固型飼料を5週間自由摂取させ、対照群とした。第2、3および4群は図に示すように最終平均体重が対照群の約80%になるように給餌制限を行った。なお水は全ての実験群で自由摂取させた。



(成績) 臨床検査では、第2、3および4群において血清コリンエステラーゼ(雌)、クレアチニン、尿素窒素(雄)濃度の低下が認められた。第2群では他に、血清トリグリセライド(雄)、アルカリホスファターゼ濃度の低下、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の上昇も認められた。一方形態学的には、第2、3および4群の全てのラットに耳下腺腺房細胞の腫大が認められた。第2群では、胸大動脈周囲の褐色脂肪および肝細胞の萎縮性変化が他群より高率に認められ、また第4群のみに、大腿骨髄の脂肪細胞の増加が認められた。

1. コレステロール値について

稲津水穂，小川 隆，和田直人，宮本政樹，坂口 孝

ヘキストジャパン株式会社総合開発研究所

医薬品あるいは化学物質の安全性を検討する上で，長期毒性試験は不可欠のものであり，生体に及ぼす影響を知るパラメーターとして多くの血液生化学的検査が導入されている。しかし，これらの血液生化学検査は，ヒトの臨床検査から動物実験に直接的に導入されたものが多く，導入時の測定条件・測定方法・応用のための検討は必ずしも充分とは言えない。森岡らが第7回の本学会において発表した様に，血液生化学的検査で最も一般的と考えられる血糖値においても，各研究機関により測定方法はもちろんの事，測定および試料の採取条件はまちまちで，その値も研究機関間でかなりの差異がみとめられた。

今回，血糖と同様に血液生化学検査項目として一般的で比較的変動の少ないと考えられるコレステロール値について，過去10年間に我国で発表された長期毒性に関する論文中より正常対照群の値を集計し解析をこころみた。その結果，加齢により上昇する傾向がみられ，さらに測定方法・試料の採取条件により測定値の変動が認められた。

そこで，種々の試料採取ならびに測定条件のもとで，正常ラットのコレステロール値を測定することにより，その変動要因を検討したので報告する。

尾鼻範子・西村昌数・矢ヶ崎修・柳谷岩雄

大府大・農・家畜薬理

Allethrin (ALT) は、ピレスロイド系殺虫剤の有効成分の一つであり哺乳動物に全身性の激しい振戦を誘起する。一方ALTは知覚神経に高頻度の反復性興奮を誘起することが知られており、この反復性興奮が振戦発現に関連すると考えられているが、振戦発現を媒介する神経伝達機構は不明である。本研究では、ALTによる振戦を修飾する神経伝達遮断薬の作用を調べることにより、ALT振戦の発現を媒介する神経伝達機構について検討した。実験には5~6週令、体重22~28gのddy系雄マウスを用いた。ALTは10% Tween80懸濁液とし尾静脈内に適用した。マウスに発現した振戦には0~2の評点を付した。ALT (5.56~8.0mg/kg) は、用量依存性の激しさおよび持続を伴う振戦を誘起した。ALTの作用は、pento-barbital (10~20mg/kg、i.p.)、chlorpromazine (1~5mg/kg、i.p.)、reserpine (0.01mg/kg/day、7days) およびphentolamine (10~20mg/kg、i.p.) の前処置により有意に抑制された。他方、p-chlorophenylalanine (300mg/kg p.o.) およびmethysergide (10mg/kg、i.p.) による前処置は、ALTの作用を有意に増強した。しかし、trihexyphenidyl (10mg/kg、i.p.)、atropine (5~10mg/kg、i.p.) あるいはscopolamine (0.5mg/kg、i.p.) はALT振戦にほとんど影響しなかった。以上の成績から、ALT振戦の発現にはアドレナリン作働性伝達が介在する可能性があり、セロトニン作働性伝達はこの経路に抑制的に働くことが考えられる。

○後藤正義、森下信一、福田英臣

東京大学薬学部毒性薬理学教室

我々はキノホルム(CF)を長期投与したビーグル犬について、運動障害の発現機序の解明のために、生理学的検索をおこなってきた(第8回日本毒科学会で発表)。しかし、多数例を用いる基礎実験では小型の実験動物が望ましいので、ウズラについてCFの長期投与実験をおこなった。

方法 CFは1%CMCに懸濁し、孵化8日目より漸増的に経口投与した。日祝日は休薬した。対照群(10匹)にはCMCのみを、低用量群(10匹)には第1, 2日に30mg/kg, 第3, 4日に100mg/kg, 第5日以後300mg/kgを投与した。高用量群(10匹)には同じ日程で100mg/kg, 300mg/kg, 1000mg/kgを投与した。

結果 約45日間観察した。低・高用量群の体重曲線は対照群と差がなかった。低用量群には運動障害は認められなかったが、高用量群に11日目から運動障害の発現を認めた。その頻度は日数の増加とともにしだいに増大した。発症の初期には腰をおとして静止する時間が多くなり、症状が進展すると横から押したときに平衡を保つことができず体を傾けたり転ぶようになった。10匹全例に運動障害を認めた。交叉性伸展反射は低用量群では全例(9匹)に認められたが、高用量群では検索した9例のうち5例に認めることができなかった。反射をおこす刺激の閾値(V)は対照群, 低用量群, 高用量群でそれぞれ0.69, 2.23, 3.03(反射の生じたウズラについて)であり、投与群では反射反応をおこすのに大きな電気刺激を必要とした。脊髄の組織学的検索結果についても報告する。

○栗原 久, 田所作太郎

群馬大学医学部行動医学研・行動分析

グルタミン酸ナトリウム (MSG) をはじめとし、いくつかのアミノ酸あるいはアミノ酸塩 (アミノ酸類とする) は化学調味料や栄養補給として広く使われている。MSG を大量摂取すると中国料理店症候群のような有害反応が出ることもあるが、通常その毒性は低い。しかし場合によってはある種の薬物の効果を修飾する可能性がある。今回我々は methamphetamine (MAMP) のマウス自発運動 (SMA) 促進効果に及ぼす数種のアミノ酸類前処置の影響について検討した。

〔方法〕使用したアミノ酸類は、MSG、アスパラギン酸ナトリウム (MSA)、GABA、アラニン (AL)、リジン塩酸塩 (LY) およびアルギニン塩酸塩 (AR) で、投与用量は 1 および 2 g/kg i.p. とした。MAMP は 2mg/kg s.c. に固定した。dd系成熟雄マウスにアミノ酸類を投与後直ちに直径 25 cm の tilting 型円形位置移動測定装置に入れ、30分経過後 MAMP を投与し、その後 180 分間にわたって SMA 量を測定した。

〔結果〕アミノ酸類自身は、SMA 量の変化を起こすことはなかった。MAMP は投与後約 50 分を最大として SMA を促進した。MSG および MSA の前処置は MAMP の SMA 促進効果を増強し、LY および AR は逆に減弱し、GABA および AL は変化をきたさなかった。本結果は酸性アミノ酸のナトリウム塩は MAMP の効果を増強し、塩基性アミノ酸の塩酸塩は減弱することを示唆している。類似した MAMP の効果の増強および減弱が、それぞれ HNaCO_3 および NH_4Cl の前処置でも起こることから、MAMP の排泄速度の変化が関与している可能性がある。

メチマゾールのマウス生殖細胞に及ぼす影響の検討

○小松節子 橋本孝雄 竹内幸一 赤塚謙一

明治薬大 第一薬物学教室

目的 演者等は、これまでに、メチマゾール (ME) をマウスの妊娠前ならびに妊娠初期に投与して、毒性学的立場から、種々の検討を試みてきた。今回は、マウス精巣中の精原・精母細胞、及び、受精卵中の雄性前核に対する染色体異常誘発試験を実施したので報告する。なお、マイトマイシンC (MMC) ・エチルメタンスルフオネイト (EMS) において、優性致死誘発と染色体異常誘発との相関性について検討したので、併せて報告する。

方法 実験動物は、ICR系雄性マウスを使用した。陽性対照薬としてMMC 3 mg/kg・EMS 250mg/kg、陰性対照薬として生理食塩液0.1ml/10gを、それぞれ皮下投与した。MEは180・90mg/kgとした。精原・精母細胞は、薬物投与後、常法に従い標本を作製検鏡した。雄性前核は、同系雌性マウスと交配させ、排卵18時間後に、卵管膨大部より1細胞期胚を回収し、低張固定を行ない、ギムザ染色にて標本を作製した。これを6週間行ない、1週毎に集計した。

結果 EMS において、1・2週目に、MMC において、3週目以降に、未受精卵・変性卵が出現した。MMC 5・6週目において、1細胞期胚の分裂中期に到達する時間に遅れがみられ、雄性前核に、高頻度のbreak・exchangeが観察された。精原・精母細胞においては、MMC群に異常を認めた。MEは生理食塩液と、同程度であり、染色体異常を誘起しないと判定した。

西村昌数[※]・矢ヶ崎修[※]・柳谷岩雄[※]・小崎俊司^{※※}・
 阪口玄二[※]

大府大・農・家畜薬理[※]・獣医公衆衛生^{※※}

ボツリヌス菌毒素の神経毒成分はA~F型から成るが、特定の型についてはガングリオシド特に G_{T1b} により毒性が低下することから、 G_{T1b} は生体における毒素の受容物質に関連する可能性が述べられている(Simpson & Rapport, 1971)。この毒性分はフラグメントI(MW, 約10万) およびII (MW, 約5万) から成り、それぞれ結合性および毒性に与ると考えられている。本研究では、マウスに対するA型毒素の毒性におよぼす G_{T1b} の影響をA型毒素フラグメント(F_A-I)の濃度に関して調べ、さらにマウス横隔膜神経筋標本における間接刺激時の単収縮(IT)に対するA型毒素の作用におよぼす F_A-I の影響を調べることにより、A型毒素の受容物質としての G_{T1b} の関連性を検討した。(1)A型毒素と G_{T1b} を試験管内で反応させた後の毒素のマウスに対する致死効果は G_{T1b} の濃度に依存して抑制された。(2)A型毒素、 G_{T1b} および F_A-I を同時に反応させたところ、 G_{T1b} の抑制作用は F_A-I の濃度に依存して抑制された。(3)A型毒素のフラグメントII (F_A-II)は G_{T1b} の作用にほとんど影響しなかった。(4)A型毒素はマウスの横隔膜筋のITを濃度に依存して抑制した。しかしながら、A型毒素のIT抑制作用は F_A-I あるいは F_A-II の存在下で影響されなかった。以上の成績から、ボツリヌスA型毒素の毒性は G_{T1b} により抑制され、この抑制は F_A-I により阻止されることを確かめたが、神経膜における毒作用部位(受容物質)としての G_{T1b} の役割には疑問が残された。

B-23 ラットに対する腎機能検査の実際とその問題点、
— Ⅲ. 慢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、本間雅裕、高橋実、宇高奎二

日本ロシユ研究所、毒理学病理学部

前報において、ラットにおけ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、その充分な適応性を示し、更には H_2O_2 投与による急性腎障害モデルを用い両試験とも形態学的障害度と平行した検査値が得られる事を示した。今回、ラットに対しKanamycin(KM)を6ヶ月間連続した腎障害モデルを用い、経時的に腎機能検査を行ない、PSP試験およびCC試験の慢性毒性試験への適応性を検索した。

〔実験方法〕試験動物； KMを0, 50, 100および200mg/kg/dayの投与群(1群12匹)で6ヶ月間連続筋肉内投与し、PSP試験については3, 5, 8, 12, 14, 21および26週目に検査を行なった。26週目にはCC試験、血液生化学的検査(ALP, BUN等)および腎の病理組織学的検索を行なった。PSP試験； 排尿後の動物に2ml/100g B.W.の水を夏荷した後、1ml PSP(0.024mg/ml)/ratを尾静脈注射後、1時間中の尿を採取、アルカリ発色させPSP濃度を測定、Sample 0.Dx100/Std. 0.Dx2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、尿と血清のCreatinine(C)を測定、16時間尿量×尿のC/血清のCの計算式にてCC値を求めた。

〔結果〕PSP試験； KM 50mg/kg群では全投与期間を通して変化を認めず、100mg/kg群では26週目に、200mg/kg群では21および26週目に有意なPSP値の減少が認められた。CC試験； 26週間投与終了時200mg/kg群で有意なCC値の減少が認められた。血液生化学的検査； 100および200mg/kg群でBUN値の上昇がみられた。以上の変化は、慢性毒性試験での腎機能障害を示唆し得る結果であった。

B-24 薬物依存の研究 (第 86 報) Morphine 混入
飼料適用によるマウス自発運動変化 (その 2)

鈴木 勉, O吉井利郎, 河合貞子, 柳浦才三

星薬科大学 薬理, 心理

「目的」DAF法により morphine (M) を慢性適用すると、M 反復投与による自発運動 (SMA) 促進作用の増強 (逆耐性) が発現しないことを第 11 回精神薬理研究会で報告した。今回は、M と同様に SMA 促進作用の増強がみられる methamphetamine (MA) について、M 混入飼料を適用した場合の SMA 促進作用の変化について検討した。また、M 反復投与時の M 血漿中濃度の測定を行い、この逆耐性についての検討も行った。

「方法」実験には ICR 系雄性マウスを使用し、SMA は tilting cage 法により測定した。MA の SMA 促進作用の検討には、M 混入飼料 1mg/g food (MAF) 群と普通飼料 (NF) 群を設け、両群とも MA 1mg/kg を 3~4 日 1 度皮下投与し SMA を 7 回測定した。また、M 反復投与時の M 血漿中濃度測定には、MAF 群と NF 群に M 10 mg/kg を 3~4 日に 1 度 6 回皮下投与し、7 回目の投与後 1 時間に血液を採取して M の定量を行った。また、M を単回投与したものについて同様に定量を行い対照とした。

「結果・考察」M 反復投与時の M 血漿中濃度は、SMA 促進作用の増強が認められた NF 群において、M 単回投与群との間に有意差は認められなかつた。また、MA の SMA 促進作用に対する MAF の影響は、NF 群で SMA 促進作用の増強がみられたのに対し、MAF 群ではこの増強作用はみられなかつた。したがって、少量であつても常に M が適用される MAF 適用により、M と同様に MA の SMA 促進作用の増強 (逆耐性) が生じないことが示唆できる。

柳浦才三，角野勝彦，中尾健三，田頭栄治郎

星薬科大学・薬理

Barbital(B) 依存形成あるいは退薬症候発現機序を解明する為には，B長期投与あるいは退薬により惹起される，脳内生化学的・神経化学的变化が重要であると考え，第55回日本薬理学会総会（東京）に於て，脳内adenylate cyclase 活性変化を，日本薬学会第102年会（大阪）に於て，糖質代謝系の変化を報告した。今回，先の報告と同様にDAF法を用いて，依存を形成させ，脳内エネルギー代謝系について検討を行った。

【方法】 S. D.系雄性ラット（5.5週令）を用い，DAF法により依存を獲得させた。mild state（18日投与），severe state（36日投与），及び退薬後17. 24. 48時間に，脳を摘出し液体窒素凍結後，ポリトロンを用いて，PCAにより除蛋白を行った。各基質は酵素学的に測定を行った。又，解糖系律速酵素活性も，3.2 M sucrose（pH7.4，containing 40 μ M EDTA，2mM Tris）によりhomogenizeした標品について測定を行った。

【結果・考察】 creatine phosphate (CP)及びATPの和は，B単回投与，18日処置で減少し，32日処置により正常レベルまで回復した。一方，退薬後17時間でCP+ATPは上昇するが，24時間以後減少を示した。一方adenosine nucleotide 含量は，三部位でその総量変化に一定の傾向はなかったが，AMPの著明な増加及び，ATPの減少を退薬後24時間，48時間に認めた。こうした結果から，Bは，急性適用で脳内エネルギー代謝を抑制し，退薬により，エネルギー代謝系の代謝回転の上昇及び，高エネルギー物質（CP+ATP）の分解が認められた。こうした変化は，先に発表した，糖質代謝系変化と平行性が認められた。

田頭栄治郎、○浦野知子、柳浦才三

星薬科大学 薬理学教室

先の第8回毒科学会において、授乳期にNZPを3-21日齢まで適用すると退薬により痙攣がみられることを報告した。さらに成熟するとPTZにより痙攣が誘発されやすく、barbital依存の獲得も強められることがわかった。そこで今回は、授乳期にNZPを経験したラットを用いてmorphineの鎮痛作用および依存性獲得への影響を検討した。「方法」薬物混入飼料法で、出産3日目から21日目まで混入濃度1 mg/g foodのNZPを母親のミルクを介してoff-springに適用した。適用終了後、普通飼料で6-7週齢に達するまで飼育し、以下の実験を行つた。対照群には、実験期間中普通飼料を適用した。1) M 10 mg/kg (s. c.)の鎮痛作用を50°の温水を用いたtail flick法で測定した。2) M 20 - 100 mg/kgまで漸増皮下適用(1日2回)し、M依存を獲得させた。各用量の適用最終日にM皮下適用を中止して退薬し、退薬症候の観察を行つた。

「結果・考察」1)対照群に比較してNZP経験ラットでは、Mの鎮痛作用は強度も弱く、持続時間も短かかつた。この結果から、barbital睡眠時間の短縮と同様に、M鎮痛作用の軽減傾向がみられたことから抑制作用に対して耐性を獲得しやすくなると思われる。2) M漸増適用期中、両群の一般症状に差はみられなかつた。退薬による体重減少についてはNZP経験群の方が対照群に比べ有意に抑制されていた。が、退薬症候は、明らかに増強され、特に外界刺激の亢進および攻撃性が、体重が完全に回復した時点においても持続してみられた。この結果より授乳期にNZPを経験したラットでは鎮静催眠薬の依存性のみならず、麻薬鎮痛薬の依存形成をも増強すると思われる。

B-27 薬物依存の研究 (第 89 報)
授乳期のエタノール摂取による発達毒性

田頭栄治郎、○松川恵子、浦野知子、柳浦才三

星薬科大学 薬理学教室

授乳期に母乳を介して ethanol を経験した offspring の 6-7 週齢における発達毒性を barbiturates の連続適用時における耐性獲得および依存形成に及ぼす影響の点から検討した。

「方法」生後 3-21 日の間、ethanol 10% 溶液を母体を通じて適用した。生後 21 日を離乳日と定め、ethanol 適用を中止し、その後 6-7 週齢に達した時点で実験を開始した。Phenobarbital 混入飼料、1 と 2 mg/g food 適用期間中、phenobarbital の運動協調障害に対する耐性獲得をみるため回転棒試験を毎日 1 回行なった。鎮静催眠薬の身体依存形成に及ぼす影響をみるため、barbital 混入飼料を 0.5 から 8 mg/g food まで漸増適用した時の身体依存形成および退薬症候を観察した。

「結果」母体の ethanol 摂取量は 9-26 g/kg/day であつた。Ethanol 適用期間中、offspring に生長抑制が認められたが生存率にはほとんど差はみられなかつた。Ethanol 適用中止による退薬症候は認められなかつた。Phenobarbital の耐性獲得は早まる傾向がみられた。また barbital 依存形成時休薬による体重減少は対照群が休薬後 40 時間目に最高体重減少率 5.5% を示したのに対し、ethanol 経験ラットでは 72 時間目に 7.4% の最高体重減少率を示し、退薬症候の悪化が認められた。また持続時間も延長した。

「結論」以上のことから授乳期に ethanol を経験したラットでは barbiturates に対する早期耐性獲得、そして依存形成の促進が認められた。

B-28 薬物依存の研究 (第 90 報)
Methamphetamine の耐性と Quinine の
併用効果

○鈴木 勉, 范姜宏仁, 吉井利郎, 嶋田光哉,
二方 章, 柳浦才三

星薬科大学 薬理学教室

我々は Methamphetamine (MA) に対する preference の実験において、強制試行時の MA 混入飼料の摂取量が抑制され、さらに quinine (Q) の併用により、この抑制は著明に増強されることをみいだした。そこで、MA および MA と Q の併用による摂餌行動に及ぼす影響と耐性を検討した。「方法」実験には 5 週令の SD 系雄性ラットを 1 週間、6 時間 (10:00 ~ 16:00) の制限摂餌で訓練後、1 群 6 匹として使用した。実験には以下の群を設けた。1. MA 0.125 mg/g food 群, 2. MA 0.125 plus Q 0.5 mg/g food 群, 3. Q 0.5 mg/g food 群, 4. 無処置群, 5. MA 3 mg/kg s.c. 群, 6. MA 5 mg/kg s.c. 群, 7. MA 3 mg/kg s.c. と Q 50 mg/kg p.o. 併用群, 8. MA 5 mg/kg s.c. と Q 50 mg/kg p.o. 併用群, 9. Q 50 mg/kg p.o. 群, 10. 対照群。投与はすべて摂餌 30 分前に行つた。実験期間は 2 週間とし、体重および摂餌量を測定した。「結果・考察」薬物混入飼料処置群では、MA 及び MA と Q 併用群において摂餌量と体重の抑制が観察され、抑制の程度は併用群が著明であつた。この抑制が MA と Q の併用による嫌悪効果の増強か薬効かを決定するため、注射による実験を行つた。MA と Q の併用群では同様に摂餌量と体重の著明な抑制が観察された。しかし、MA 群では初期抑制を示すが、その後は対照群との差はみられなかつた。また、Q 混入飼料の処置あるいは Q 投与でも摂餌量と体重に差は認められなかつた。以上の結果より、MA の摂餌量抑制作用に対する耐性は注射の方が早く獲得され、MA と Q の併用は著明な摂餌量抑制を示すことが示唆できる。

C-1 毒性試験におけるラットの生活リズム自動観測の意義

○栗原 久，田所作太郎

群馬大学医学部行動医学研・行動分析

入院患者の症状判定にとって、体温、脈拍、食欲、あるいは排便・排尿の連続的記載は貴重な参考資料となる。毒性試験でも実験動物の全身症状を物語る指標の連続的、定量的な観察が望まれる。手近な試みとして、体重測定あるいは摂餌・飲水量の計測があげられるが、これらを長期間手動的に行なうことは不可能であり、かつ操作そのものが動物に影響することもある。今回紹介するラット生活行動の全自動記録装置は、これらの問題解決への一つの試案である。私達はすでにラットの運動・摂餌・飲水行動（生活行動）の全自動観測装置の開発について報告した（神経精神薬理3：785～803、1981）。その後さらに改良を加え、正確、簡便かつ安価な機器開発に努力している。今回は現在までにえられたデータを整理するとともに、インドメサシン投与による消化管潰瘍発生を例にあげ、生活行動観測結果の毒性試験における意義にふれたいと思う。普通飼育時におけるラットの運動・摂餌・飲水量のそれぞれを3時間ごとに記録すると、3行動は互いに同調し、夜行性動物特有な暗期に高頻度を示す安定した日周リズムがえられる。インドメサシン10～16 mg/kg を経口または腹腔内に単回投与すると、しばしば多発的かつ著明な腸潰瘍が発生し、投与3日後をピークとして徐々に回復する。この時の生活行動リズムは潰瘍の重篤度に応じダイナミックに変化し、このリズムの失調現象から死亡や回復過程をある程度予測することが可能である。この装置を使用することによって、ラットの病変を早期かつ適確に把握することができるので、毒性試験での応用範囲は広いと思われる。

中枢性抗高血圧薬による副作用に関する研究
—アンビュロ・ドリンコメーターを用いた SHR の自発運動
および飲水行動の解析—

南 勝, 富樫広子, 坂東幸英, 黒澤美枝子, 小池勇一, 斉藤秀哉

北海道大学医学部第一薬理学教室

〔目的〕 群大田所教授らの開発した Automatic Ambulo-Drinkometer を用いて以下の研究を行った。(A) 高血圧モデル動物 Spontaneously Hypertensive Rat (SHR) における中枢性抗高血圧薬の行動薬理学的検討。(B) 脳卒中モデル動物 Stroke-Prone SHR (SHRSP) の脳卒中発症前後の行動リズムの解析。〔方法〕 SHR, SHRSP および対照の Wistar Kyoto Rat (WKY) を 12 時間ごとの人工照明による明暗環境下で一定の室温, 食餌で飼育した。飲水と行動の記録は田所らの装置を用いた。中枢性抗高血圧薬としては clonidine (CLO) および guanfacine (GUA) を使用した。〔結果〕 (A) (1) SHR, SHRSP および WKY ともに暗期のちよこまが運動 (自発運動) も飲水行動も明期のそれらに比し有意に高値をとり夜行性動物特有の概日リズムを示した。(2) CLO 投与 SHR において, 自発運動量と飲水行動は明期での増加, 暗期の前半に減少さらに暗期の後半に増加の 3 相性の行動変化が観察された。なお, CLO と同程度に血圧を降下させた量を投与された GUA 投与 SHR も同様な 3 相性行動変化を示したが, CLO と比べてその行動におよぼす影響は軽度であった。(B) WKY も SHRSP も老令化とともに自発運動が低下した。特に SHRSP は 40 週令を過ぎると各個体間のバラッキが大となり, 自発運動, 飲水行動ともに概日リズムの乱れおよび脱同調を示すものが出現した。このような例は脳卒中で死亡した。〔結語〕 Ambulo-Drinkometer により, 中枢性抗高血圧薬の鎮静, 口渇等の随伴症状の解析が可能であった。SHRSP を用いた脳卒中発症前後での行動リズムの異常をモニターできた。以上より本装置は行動薬理学ならびに病態生理学の研究に有用と思われる。

C-3 腎毒性の評価

遠藤 仁, 古関 千寿子

東京大学医学部薬理学教室

腎臓は血液から尿を産生する臓器であるので、尿の異常が腎の変化を反映することは当然である。しかし腎の構造は複雑であり、又腎毒性を示す薬物、毒物の腎障害発生機序は殆ど解明されていないので、先ず或る腎毒性の発現が腎内の如何なる部位で生じ始め、如何なる終時期的変化を示すかを尿所見から明らかにすることを試た。ラットに昇汞や gentamicin(GM)を投与すると尿中に alkaline phosphatase (Al-p)や γ -glutamyltranspeptidase (γ -GT)等の排泄増加が認められる。この酵素尿は投与後数日にして対照レベルに回復する。他方血液中のこれら酵素活性に有意の変化は認められないので、尿中排泄の増加は腎組織に由来するものと推定できる。

対照ラット腎をコラゲナーゼで処理し、腎構成ネフロンを実体顕微鏡下で単離した。糸球体から集合尿細管に至るネフロンを幾つかの分節に分けて、上述の酵素活性を測定すると、Al-p も γ -GT も共に近位尿細管に高い活性が認められた。Al-p は近位尿細管全長に亘って比較的平坦に分布しているのに反し、 γ -GT は糸球体に近い起始部では低く、尿流に沿って高まり、終末部で再び若干低下する分布を示した。ラット腎より刷子縁膜を蔗糖密度勾配遠心法で分離すると両酵素共に皮質ホモジネートの数～十倍の活性上昇が得られたので、これらの酵素は近位尿細管の刷子縁膜に豊富に存在することが判明した。昇汞処理ラットより近位尿細管を単離し、 γ -GT 活性を測定すると中部～終末部の活性が著明に低下していたことより、尿中 γ -GTの排泄増加は同部位からの刷子縁膜の遊離を、同時に GMでは起始部刷子縁膜に特有の変化を生じさせたものと評価できる。

C-4 ラットを用いた視覚および聴覚毒性試験法

佐藤秀蔵，西田信之，宮島宏彰，千葉祐広

武田薬品工業株式会社・中央研究所

薬物による動物の視覚および聴覚障害検出法として，行動学的，電気生理学的方法および組織学的方法がある。

ラットでは，一般行動の変化を指標として上記の感覚障害を検出することは極めて困難であるが，オペラント行動を利用することにより，これら感覚に関連した入力および出力系を含めてその毒性を検出できると考え，初めにオペラント行動を利用して既知視覚毒性物質の明暗弁別能に及ぼす影響を調べた。Diaminodiphenoxybutane (DAPB)，diaminodiphenoxypentane (DAPP) および ethambutol (EB) はラットの明暗弁別域値を有意に上昇させた。Iodoacetic acid (IAA) は域値に影響しなかった。次いで，無麻酔・無拘束下に網膜電図 (ERG) および視覚誘発電位 (VEP) を記録したところ，DAPB は ERG および VEP の両者を抑制し，EB は VEP のみを抑制した。IAA はほとんど影響しなかった。DAPB 投与例についての病理組織学的検索の結果，網膜視細胞層の著しい障害が確認された。

聴覚毒性は，オペラント行動を利用した聴覚域値の測定により検出できた。すなわち，聴覚障害作用を有することが知られている kanamycin の連続投与により，ラットの聴覚域値は有意に上昇した。さらに，組織学的検索により聴覚障害が認められた。

以上の事実より，オペラント行動を利用することによって，視覚および聴覚に関連した入力および出力系を含めてその毒性を検出でき，さらに電気生理学的方法により薬物の作用部位の推定できるものと考えられた。最後に，病理組織学的検索を行い，傷害部位を確認することが必要である。

岩崎 真，吉田 稔，津田修治，白須泰彦

残留農薬研

エアロゾルの吸入実験においては，粒子サイズに対する配慮が必要である。演者らは，計画的に制御した粒子サイズで吸入実験を実施するために，整粒装置付き鼻部暴露型ミスト吸入毒性試験装置を開発した。この装置は，粒子の慣性衝突を利用し，慣性パラメータの式から得られるジェットノズルの口径を選択することにより任意の粒子サイズを設定でき，10匹のラットを同時に暴露できる。整粒装置は動物の吸入部位の直下に配置し，粒子発生器で先ず発生させたミストを，上部のジェットノズルから上向きに噴き出させ，その上方に設置した衝突板との慣性衝突によって分級させ，設定サイズ以下の粒子のみが，すぐ上方の吸入部位まで到達するようにした。チャンバー内部には円錐円筒形中筒を設置し，内部空間を狭め，薬物の消費を少なくするとともに，流れの淀みも防止するよう考慮した。また，ミストを下方から上方に送ることにより，たとえば，凝集により意図しない大粒子が形成されても，重力の影響を受け，吸入部位まで到達しない。アニマルホルダーとチャンバーとの接続はノックピン形式にし着脱を容易にした。更にこれを外カバーで覆い気密性を確保した。この装置で，オリーブ油と水のミストを発生させた。その結果，設定値以上の大きな粒子は，ほぼ完全に除去することができた。濃度の立ち上り，消失も2分以内であった。濃度及び粒度分布の安定性についても，4時間の運転で良好な結果が得られた。以上の事から，本装置はミストの吸入実験において極めて利用価値が高く，信頼性の高い結果が得られると考えられる。

C-6 毒性評価における問題点

林 裕 造

国立衛生試験所 病理部

毒性試験の実験期間が長期化するにつれて、試験成績評価の妨害因子としての自然発生病変に遭遇する機会が増加してきた。本ワークショップでは、これらの自然発生病変の中で、加齢に伴ってその発生率と程度が高くなる各種非感染病変を主な対象とし、それらの病理形態像、鑑別診断、病理発生機序、試験成績評価における問題点等について論じたい。

1. 検体投与によって増強もしくは軽減される自然発生病変
2. 検体投与に影響を受けない自然発生病変
3. 検体の毒性発現に影響を与える自然発生病変

C-7 実験動物の自然発生腫瘍

前 川 昭 彦

国立衛生試験所 病理部

実験動物に於ける自然発生腫瘍は、動物の種は勿論、系統によっても大きく異なる。実験動物の自然発生腫瘍に影響を及ぼす各種因子としては、飼料因子、飼育環境因子、ホルモン因子、遺伝的素因や微生物因子等が挙げられる。

マウスの自然発生腫瘍：腫瘍の発生頻度は系統により大きく異なり、高い系統ではほぼ100%近くを示す。代表的なマウスの腫瘍としては、肺、乳腺（雌）、肝等の腫瘍及びリンパ腫-白血病、細網肉腫等である。近年癌原性試験に繁用されているB₆C₃F₁マウスの自然発生腫瘍は雄では肝、肺、造血、網内系の腫瘍が多く、雌では造血、網内系の腫瘍、次いで肺、肝、子宮等の腫瘍が多い。

ラットの自然発生腫瘍：一般に1年半以前の発生は少なく、24ヶ月を越える頃より急激に増加する。マウスと同様、系統により、腫瘍発生頻度、好発臓器が大きく異なる。一般に下垂体、副腎、甲状腺、膵等の内分泌臓器や乳腺、睪丸、子宮等の生殖器の腫瘍が多く、マウスに多い肺や肝の腫瘍は少ない。癌原性試験によく用いられるF-344ラットに於ては雄では睪丸腫瘍が圧倒的に多く、次いで白血病及び内分泌系の腫瘍や乳腺、皮下の腫瘍が、又雌では乳腺、子宮、下垂体を中心とする内分泌系の腫瘍及び白血病が多い。

ハムスターの自然発生腫瘍：マウス、ラットに較べれば自然発生腫瘍の頻度は低いと云われている。一般には副腎、甲状腺や膵ラ氏島等の内分泌系にその発生が高いが、下垂体には少ないのが特徴である。又白血病、前胃や腸管等の消化管腫瘍、子宮腫瘍等をみるが、肺、睪丸や乳腺の腫瘍は少ない。

森 道夫

札幌医科大学 病理学教室

われわれが行って来た化学物質による肝癌形成過程の解析を中心にして、肝臓における前癌病変の評価と、それらの病変の加齢に伴う変化についてのべる。

1. 化学物質を投与すると、肝には先づ増生巣 hyperplastic fociとよばれる肝細胞集団が出現する。この病巣は肉眼的にはもちろん、通常の染色では顕微鏡下でも認め得ない場合が多いが、酵素組織化学では周囲の健常肝組織より活性が低いという特徴があり (enzyme deficient foci)、特に正常肝で陰性のガンマーGTP 活性が強く染め出されるので、同定が容易になる。多数の増生巣は経過に伴って消失するが、その一部は周囲の肝組織を圧迫性に増生する増生結節に進展し、肉眼的にも認め得るようになる。

増生結節の一部は次第に化学物質の投与を中断しても増生しつづけるようになり、その一部は肝癌に進展するが、多くの結節は動物と共に一生を終える。

2. 加齢に伴って、無処置の動物でも、ガンマーGTP 陽性の増生巣が肝臓に出現する頻度が高くなるので、発癌試験の評価には注意が必要である。

3. 逆に一定量の化学物質を投与した場合には、加齢に伴って肝の反応は弱くなり、前癌病変の形成、肝癌の発生は少なくなる傾向がある。

宇高 奎二

日本ロシユ研究所・毒性学病理学部

近年、安全性試験の一環として小動物を用いた長期毒性試験や発癌性試験がさかんに行われるようになってきた。しかし、動物の加齢に伴う自然発生性病変が加味されてくるため、被験物質に相関した病変の特徴がつかみ難く、安全性評価に支障を来す事が多い。そこで、本報告ではセミSPF条件下で飼育したSDならびにWistar系ラット雌雄各160匹の出生から死に至る過程でみられる自然発生腫瘍以外の加齢に伴う全身諸臓器の病変を主として病理組織形態学的立場から血管を中心に細胞組織の退行性変化、肉芽支持組織の変化を演者独自の立場から解析したのでその成績を呈示する。

特に、ここで留意すべき事は全身諸臓器に発現する加齢に伴う老化性変化を時の経過と共に変動する血清酵素、グルコース値、血清蛋白量などの低下傾向から伺われる基礎代謝の低下、更には動物体内のhomeostasisを漸次崩壊させていく一つの過程をみなし、成育、老化過程でみられる動物の全組織をより生理的に考えられる変化とより病的にみられる変化に大別、再生細胞系と非再生細胞系からなるそれぞれの臓器群についての光顕下での変化の過程を総括したことである。

特に、血管を中心に検索した事は加齢と共に多くの血管は線維の増殖、膠原線維の増生などで内腔が狭小化を示す。そのために局所の血管周囲部では貧血や硬塞がおこり組織の変性、壊死を惹起する事が多くみうけられる。このような変化は、直接的あるいは間接的に老化性変化を修飾しているものと考えられるが、老化性変化のースパクトルとして御理解いただければ幸です。

渡辺満利

(財)実中研・前臨床医学研究所

尿細管の硝子円柱を主体とし、糸球体の硬化および間質の変化を伴ってくる病変が、多くの系統のラットで加齢とともに進行性に高頻度に発生する。このような腎変化に対しさまざまな名称が与えられているが、日本実験動物学会では、とりあえず、慢性腎症と呼ぶことを申し合わせている。慢性腎症は、ラット腎の加齢性病変として取り挙げられる唯一のものと言える。そこで今回は、ラット腎の加齢性病変を慢性腎症を中心に、

1. 泌尿器系の自然発生病変
2. 慢性腎症の病理組織学的特徴
3. Wistar, Sprague Dawley および Donryu ラットの慢性腎症発生頻度の比較
4. Sprague Dawley ラットの異なつた実験時期における慢性腎症発生頻度の差
5. 薬物起因性腎変化の慢性腎症による修飾

について述べ、長期毒性試験におけるラット慢性腎症の取り扱いについて考えてみたい。

今 井 清

(財) 食品薬品安全センター 秦野 研究所

造血器およびリンパ組織においては、加齢に伴って生理的にその構成成分が少しずつ変化する。例えば、骨髄での造血細胞の数は加齢に伴って次第に減少するし、小動物で生理的に見られる脾臓での髓外造血巣もリンパ細胞とともに加齢とともに縮小する。しかし実験用小動物においてこれらの変化を数量的にしかも経時的に検討した報告はほとんどない。

今回演者は Sprague-Dawley 系ラットについて造血臓器における種々の加齢性変化についてまとめる機会を得たので報告する。先ず Sprague-Dawley 系ラットを用いて骨髄における造血細胞巣（赤色髄）と脂肪細胞巣（黄色髄）の比率の変化、脾臓における赤色髄とリンパ細胞の比率の変化、リンパ組織のリンパ細胞の大きさの変化等を組織計測により経時的に測定し、末梢血の血液像あるいはミエログラムと関連づけながら比較検討した結果を報告する。更に数量的取り扱いが困難な加齢に伴う変化例えばリンパ節の髓索にみられる形質細胞の増殖、骨髄の限局性線維化、等を供覧するとともに造血臓器の腫瘍性病変についても言及する。因みに造血臓器の腫瘍としては白血病、胸腺腫が散発的にみられ、また発生頻度はきわめて低率であるが、脾臓あるいはリンパ節の細網細胞肉腫、リンパ腫、線維腫等が認められている。

三森国敏， 真板敬三， 白須泰彦

残留農薬研

老齡ラットに頻発する神経根神経症(Radiculoneuropathy)は，1962年 Bergらにより Sprague-Dawley系ラットにおいて報告されて以来，種々の系統において同様の報告がなされているが，本病の初発障害部位については明確にされていない。今回，演者らは雌雄各56匹の Sprague-Dawley系ラットを無処置のまま Barrier System 環境下で135週齢まで飼育し，その末梢神経系を光顕的および電顕的に観察した。光顕的には，有髄神経線維の髄鞘の著しい膨化を主体とする神経根神経症の変化は，83週齢の雄の腰部脊髓腹根および馬尾に初発した。この変化は，104週齢以後，後軀から全身の末梢神経に波及し，神経症状を発現する程の重篤な病変に進展した。

後軀末梢神経の電顕的観察では，神経根部において最も顕著に見られた変化は有髄神経線維の周期間線部離開による髄鞘内の大空隙形成であり，その空隙内に大食細胞の侵入や髄鞘の胞状融解が随伴して観察された。神経根部での髄鞘変性に陥った神経線維の軸索の多くは，その口径の減少を示したが，正常の構築像を維持していた。重篤な脱髄部においてのみ軸索膜や神経細糸の崩壊が見られた。Waller変性型の神経線維変性は神経根部で稀に，坐骨神経で頻繁に認められた。脊髓腹角や脊髓神経節の各 Neuronには著変は見られなかった。神経線維の修復性変化として，神経根部では髄鞘再生が顕著に，坐骨神経ではこの変化に加えて神経線維の再生所見が頻繁に見られた。Onion bulb形成は観察されなかった。

以上のように，本病においては，神経根部と遠位部での病変の質は異なっていた。両者における病変発現に関して考察を加えた。

金子 仁

日本医科大学 老人病研究所

老化動物組織の対照として老年者の病理学的所見を述べる。当研究所には全国大学及び病院の御好意で100才以上剖検例（最高は112才で101才男性を除いてすべて女性）12例が保存されている。これら症例を検索し、主として脳、心に見られる老年者特有の病理所見を抽出し、老化動物などと比較した。a)リボフスチン、極めて多量のリボフスチンを神経細胞、心筋細胞その他に認める。リボフスチンはH. E. 染色で黄色、PAS染色陽性である。b)神経原線維変性、神経細胞はBodian染色で観察すると原線維が太くよじれる。c)老人班、大脳皮質に主として認められ、Bodian染色で斑点状に見える。中心にアミロイドが認められる。d)マリネスコ小体、神経細胞の核の中に見られる核小体と略同じ大きさの好酸性小体である。主に中脳のメラニン含有細胞に見られる。e)アミロイド変性、心筋や消化管などの小血管にしばしば認められる。コンゴ赤染色陽性であり、偏光顕微鏡で緑色に光る。一方ウイスター系ラット雌生後33ヶ月～36ヶ月数例の組織と比較すると、神経原線維変性、老人班、マリネスコ小体、アミロイド変性は全く認められない。唯リボフスチンと考えられる色素が神経細胞、心筋細胞内に僅かに認められる。肝重量、卵巣の組織像を参考にするとラットの3年は未だはっきりした老化所見を示さないものと考えられる。一方ICRマウスを12ヶ月以上飼育すると全身アミロイドーシスを一部に認め、ビタミンE欠乏食でウイスターラットを飼育すると神経細胞にリボフスチンらしい色素が増し子宮には明らかに同色素の著明な沈着を見る。以上の所見に留意し小動物とヒトの加齢を検索すべきである。

非ステロイド系消炎鎮痛薬坐剤投与後のラット直腸
粘膜における組織所見について牧田市郎¹⁾, 島津肇¹⁾, 寺内淳¹⁾, 鎌田皎²⁾, 柳沼英哉²⁾¹⁾森下製薬(株)薬理研究所, ²⁾大阪大学薬学部薬剤学教室

非ステロイド系消炎鎮痛薬は一般に胃腸障害を引き起こすことが知られている。一方、これらの薬物を坐剤として直腸投与した際にも粘膜障害を示すことが報告されている。

今回、われわれは、酸性消炎鎮痛薬として、インドメサシン、サリチル酸、フェニールブタゾン、デイクロフェナックNa、塩基性消炎鎮痛薬として、ベンジダミンHCl、メピリゾール、エモルフアゾンなどについて、ラット1匹当たりの投与量がインドメサシン、デイクロフェナックNaでは5%濃度の10mg/kg、サリチル酸、フェニールブタゾン、ベンジダミンHCl、メピリゾール、エモルフアゾンでは10%濃度の20mg/kgとなるように、W-H15を基剤とするラット用の坐剤を調製し、直腸投与後の粘膜に及ぼす影響を病理組織学的に比較検討した。

各坐剤一回投与一時間後に直腸粘膜の変性、壊死、脱落、出血、毛細血管の拡張、炎症性細胞浸潤、固有層の浮腫、粘膜下層の浮腫などの所見が認められ、粘膜組織障害の程度は、酸性消炎鎮痛薬であるフェニールブタゾン、デイクロフェナックNa、インドメサシン、サリチル酸などに強い傾向を示し、塩基性消炎鎮痛薬のメピリゾール、エモルフアゾンでは弱かった。また、これらの組織障害は投与後1~3日まで持続し、6日後には回復を示した。

以上の成績について、病理組織所見を中心に報告する。

小泉治子 今井敬子 渡辺満利

(財)実中研・前臨床医学研究所

ケトプロフェンは非ステロイド系の抗炎症薬であり、抗炎症薬の共通した毒性として知られている消化管障害および腎障害が、本薬のサル毒性試験で認められている。本薬の排泄経路は動物種により異なり、ラットやイヌでは50～60%が糞中に、サルでは70%以上、ウサギでは90%以上が尿中に排泄されることが調べられている。そこでこれら排泄経路の異なる各種動物を用いて本薬の亜急性毒性を比較検討し、毒性発現と排泄経路との関連を調べた。さらに実験動物として開発が進められているミニブタについても本薬の毒性を調べ他の動物と比較した。投与量は15, 30, 60および240 mg/kgとし1日1回30日間経口投与した。

いずれの動物でも、主として消化管の潰瘍と腎の乳頭壊死が認められた。ラット、イヌおよびウサギでは15 mg/kg投与で死亡がみられはじめ、60 mg/kg投与ではほとんどの例が死亡した。ミニブタでも30 mg/kg投与で死亡がみられた。一方サルは240 mg/kg投与でも死亡しなかった。死亡時期はラットおよびウサギで最も早く、投与3日目より死亡がみられはじめ、イヌでは15日目より、ミニブタでは18日目より死亡がみられた。死亡はいずれも消化管の穿孔性潰瘍によるものであり、生存していた例にもほとんど消化管潰瘍が形成されていた。サルにおいても240 mg/kg投与で潰瘍がみられたが、60 mg/kg投与では潰瘍はなかった。このように本薬の消化管に対する毒性は、これらの動物間で程度が著しく異なっていたが、その差異は排泄経路の種差とは一致していなかった。

三枝順三・京野洋子・河合清之

労働省産業医学総合研究所

DBCPは1977年労働衛生上問題とされた。以来、その中毒学的研究は活潑に行なわれつつあるが、亜急性あるいは慢性中毒実験の成績はほとんど報告されていない。そこでDBCPの亜急性毒性を検索した。

材料および方法：SDラット（雄8週令）の皮下に、10、30、100mg/Kgを週2回、12週連続投与し、投与終了後1日、12週、24週に各群5匹を剖検し、病理組織学的に検索した。

成績：主な変化は精巣と腎に認められたが、病変の質および程度は各観察時点において大差なかった。精巣は30および100mg/Kg群で精細管萎縮を呈し、精子形成不全に陥っていたが、うち100mg/Kg群では各観察時点において3～4匹が著明な臓器萎縮を示していた。腎はいずれの濃度群でも、主に近位尿細管直部において上皮の核腫大を呈し、30mg/Kg以上群では異型巨核巨細胞の出現、100mg/Kg群では加えて上皮の変性・壊死も認められた。このほか、100mg/Kg群24週の5例中3例の投与部皮下にMalignant Fibrous Histiocytoma (MFH)が発生した。

考察：上記の成績から、DBCP頻回暴露により精巣および腎に修復不能な障害が惹起されることが示唆された。腎近位尿細管に出現した巨核巨細胞はおそらくは倍数体であり、頻回暴露により非可逆的な染色体異常が生じた結果と考えられた。DBCPは発がん物質であることが確認されているが、暴露終了後比較的短期間でMFHが発生し注目された。腫瘍発生については検索を続行中である。

○加藤隆一・鎌滝哲也・山添 康・

慶応大学・医・薬理

近年、杉村らによりアミノ酸、蛋白、蛋白性食品の加熱により、ベンゾピレンなどよりはるかに強力な種々の変異原が産生されることが明らかにされた。そのもののいくつかについては既に癌原性も証明されている。これらの変異原は、異項環芳香族アミンであり、いずれもそれ自身では変異原活性を示さず、肝 9000×9 上清酵素により代謝的活性化を受けることが必要とされた。

我々はこれら変異原の代謝的活性化の本態ならびにその変異原性の強さとの関連性につき Trp-P-1, Trp-P-2, Glu-P-1, Glu-P-2, amino- α -carboline および aminomethyl- α -carboline を用いて検討したので報告する。

これら変異原の活性化の本態は、いずれもミクロゾームの薬物代謝酵素系による N-水酸化であることを、肝ミクロゾームおよび精製チトクロム P-450 系を用いて確認した。興味深いことには、これらの代謝的活性化はいずれも P-448 タイプのチトクロムにより行なわれ、ベンゾピレンの代謝的活性化とは異なるチトクロム P-448 により行なわれる。

また、Glu-P-2 や aminomethyl- α -carboline の変異原活性が、メチル基1つの差で Glu-P-2 や amino- α -carboline にくらべて活性がきわめて弱いことは、N-水酸化体が生成されにくいことが原因であることが明らかにされた。

Trp-P-2 の各種動物の肝ミクロゾームによる変異原活性化の強さも、N-水酸化体の生成と相関していて、いずれの動物においても N-水酸化が活性化の本態であることが確認された。

室 卷 明 子 ・ 浦 沢 正 三

札幌医科大学・衛生学教室

人体における農薬汚染状況についての最近の知見によると、その毒性が無視できない状況にある。これまでの動物実験あるいは疫学調査成績から、農薬の中にも発癌性や催奇形性が認められているものがあることから、その遺伝毒性についての検討は重要である。

我々はこれまで複数の物質の協同作用による変異原性について研究してきた過程で、農薬CMUがNORとの共存下で変異原性を示す現象を観察したので、その変異原性発現機作について検討した。

CMUとNORを各単独および共存下、ラット肝ミクロソーム(S-9 Mix)の存在下あるいは非存在下でSalmonella typhimurium TA98および100を用い、Ames Testにより変異原性の検討を行った。その結果、S-9 Mix存在下で両物質を同時に反応させた時にのみ、TA98に対して変異原性が認められ、特にNORを予めS-9 Mixと反応させた後CMUを加えた場合に著るしい変異原性の発現が認められた。また、CMUはChinese hamster B241 cellに対しても同様に、NORとS-9 Mixの共存下で著るしい染色体異常誘起能を示した。一方、CMUのS-9 Mixによる代謝を検討した結果、N-demethylationが認められ、NORはこの脱メチル化を阻害することが確認された。

CMUは土壌バクテリア、植物および哺乳動物体内でその尿素側鎖が脱メチル化され、その過程で産生されるモノメチルアミン置換体が除草活性を示すことが知られている。またNORの作用の一つとしてモノアミン酸化酵素活性を阻害することが知られている。以上の知見から、我々が観察したCMU-NORの変異原性には、この機作によるモノメチルアミンが重要な役割を演ずるものと推測される。

柴田雅朗、福島昭治、白井智之、倉田靖、鈴木実、伊東信行

名市大・医・第1病理

発癌の二段階説に基づき、医薬品や食品添加物として用いられている Sodium L-ascorbate (SA) のラット膀胱前癌病変発生に対するプロモーション効果を検討した。

6週令の F344 雄ラット 80 匹を 4 群に分け、第 1, 2 および 3 群にはイニシエーターとして 0.01% BBN を 4 週間投与した後、プロモーションの段階に 5.0, 1.0% SA および基本食を、また 4 群には 5.0% SA のみを各々 32 週間投与した。実験終了後、膀胱粘膜の前癌病変である乳頭状ないし結節性過形成 (PN 過形成) の頻度と基底膜 10 cm 当りの数を画像処理装置を用いて比較検討した。

体重推移は各群共差異はなく、BBN および飼料摂取量においても各投与群間に差異は認められなかった。摂水量は、5.0% SA を投与した 1 および 4 群で増加傾向を示した。尿検査では、1 および 4 群で軽度の pH の上昇、尿浸透圧の低下および尿沈渣中の $MgNH_4PO_4$ 結晶の増加傾向を認めた。また、イニシエーターとして BBN を投与した 1 ~ 3 群で移行上皮細胞の集合塊を散在性に認めた。

膀胱の病理組織学的検索では、BBN 単独投与の 3 群に比し、1 群に PN 過形成発生頻度の明らかな増加を認め、更に基底膜 10 cm 当りの発生個数においても 1 および 2 群に有意な増加を認めた。また、乳頭腫発生の増加傾向を 1 および 2 群に認めた。5.0% SA 単独投与である 4 群の膀胱粘膜には著変を全く認めなかった。なお、各群とも結石形成はみられなかった。

以上、SA の膀胱発癌プロモーターとしての作用を明らかにし得たと考える。

倉田 靖・津田洋幸・玉野静光・中野渡純一・小木曾 正・伊東信行

名古屋市大・医・一病

肝薬物代謝酵素誘導作用のある phenobarbital は肝発癌のプロモーターでもあることは、よく知られている。そこで、phenobarbital と同様に強い肝薬物代謝酵素誘導作用を持つことが、最近見いだされた 1-(3-trifluoromethylphenyl)-3-(2-hydroxyethyl)-quinazoline-2,4-dione (THQD) の発癌プロモーション作用の有無をラット肝の前癌病変を指標とした *in vivo* 短期試験法を用いて検索した。

方法：6週令の F344 雄ラット 90 匹を 4 群に分け、第 1 群にはイニシエーターとして DEN 200mg/kg b.w. を i.p. し、その 2 週後より 0.05% THQD、および positive control として 0.05% phenobarbital を 6 週間および 30 週間経口投与した。2 群は DEN 投与後基礎食のみにて飼育した。3 群には、DEN の代わりに 0.9% NaCl を i.p. し、2 週後より 6 および 30 週間、上記の物質を投与した。各群とも実験開始後 3 週目に肝細胞増殖促進のために肝部分切除を行なった。実験期間は 8 週および 32 週で、発生した肝の組織化学的 γ -GT 陽性細胞巢の単位面積あたりの数と面積を画像処理装置を用いて測定した。

結果：8 週屠殺群では、0.05% THQD 投与群に phenobarbital と同様な γ -GT 細胞巢の発生の増加傾向がみられ、さらに 32 週観察後の屠殺群では、THQD のプロモーション効果は、より顕著となり対照群に比し有意に数および面積の増加が示された。

以上の成果から、phenobarbital 類似の肝薬物代謝酵素誘導剤である THQD には肝発癌に対するプロモーション作用を有することが明らかとなった。尚その機序については今後の検討が必要と考える。(本研究の一部は文部省がん特別研究費によった。)

D-1 ビーグル犬を用いての眼毒性試験
(ジンクピリチオン中毒をモデルにして)
1. 臨床所見

久世博，乾俊秀，堀正樹，岡庭梓

田辺製薬 安全性研究所

われわれはビーグル犬を用いた種々の薬物の毒性試験において，日常業務として眼検査を実施しているが眼に特異的に病変をおこす薬物に遭遇することは極めてまれである。そこで，網膜に障害をもたらす既知の薬物を用いて，どのような病変が，いつ，どこの部位に出現するか，またその障害はどんな検査によって認知できるかについて検討し，現在の検査手技に改良を加えた。

方法：8～9カ月齢の雌雄ビーグル犬8頭を用いた。使用薬物として，ジンクピリチオン（ZPT）50%溶液を用い，投与量を40mg/kgとして週3回投与（3日連続投与，4日間休薬）で3ないし9回経口投与を行った。動物は定期的に体重，摂餌量を測定し，そのほか，一般症状および行動観察を行った。眼検査として，前眼部検査および眼底カメラによる通常ならびに蛍光眼底検査を行い，一部の犬についてはERG検査を行った。

結果：ZPTの経口投与により，初期には脈絡膜壁紙（Tapetum lucidum）上に斑状出血あるいは網膜下浮腫が認められ，投与を続行することにより網膜剥離に至った。眼底像の病変と瞳孔の散大は同時期に現われ，眼底像での病変が進行するにつれ，瞳孔径も広がった。完全に網膜が剥離した1例では瞳孔は散大したままで，行動学的にも盲目であると判断され，ERGを描記しても無反応であった。なお，投与初期に現われた斑状出血は，乳頭よりかなり離れたところにみられ，乳頭部を中心とした通常の眼底検査では視野外となるため広角のオブサルモスコープを用いた観察が重要であると思われた。

ビーグル犬を用いての眼毒性試験
(ジンクピリチオン中毒をモデルにして)
2. 病理組織学的所見

乾 俊秀, 久世 博, 高田 博, 林 伸光, 岡庭 梓

田辺製薬 安全性研究所

前演者の報告したジンクピリチオン (ZPT) 投与ビーグル犬について病理組織学的に検討した。動物は3および6回投与終了2日後, 9回投与終了7日後に各2例, 9回投与終了15日後に1例をそれぞれ殺処分し, さらに無処置対照犬1例を加えた。全身諸臓器の光顕的検索および網膜, 脈絡膜および視神経の電顕的検索の結果, 臨床所見を裏付ける以下の眼球および視神経病変が認められた。

網膜および脈絡膜の病変は1例(9回投与)を除き全ZPT投与例で認められ, その拡がりには視神経乳頭より背側で脈絡膜壁紙の発達部位に一致していた。病変部の脈絡膜壁紙には多数の好中球が浸潤し, 壁紙細胞の変性および脱落が見られた。同時に色素上皮の膨化および脱落, 網膜桿錐状体の崩壊が見られ, 多数の好中球および赤血球を含む滲出物の増加により網膜は桿錐状体層において剥離していた。さらに, 好中球浸潤は脈絡膜血管板および網膜神経細胞層にも波及し, 網膜を形成する種々の細胞層の変性も認められた。以上の病変は3回投与例で既に完成していた。一方, 視神経病変は軸索の変性・脱落を主とし, それに伴って髄鞘の肥厚あるいは断裂, 食細胞の出現が見られた。電顕的に, 変性した軸索は電子密度が高く構造が不明瞭で, 崩壊像も多発し, 該部の髄鞘には膨化と構造の不規則化が目立った。これらの神経変性は視神経・視索の全域にわたり観察されたが, 外側膝状体の神経細胞に異常は認められなかった。以上の神経病変は6回以上の投与例に見られ, 9回投与2例(1例は9回投与後15日間の回復期間を置いて殺処分)において顕著であり, 網膜病変の見られなかった例でも軽度ながら認められた。

横田正幸、武田植人、坂本匡一、瀬戸登、五十嵐真、*

明治製菓株式会社中央研究所 *Baylor University (USA)

アミノ配糖体抗生物質をモルモットに i.m. 投与すると耳介反射消失や蝸牛外有毛細胞消失等の聴覚器障害が発現することが知られている。今回、著者等はカニクイ猿にパニマイシン (DKB) とゲンタミシン (GM) を 35 日間にわたり i.m. 投与し、聴覚器への影響について検討した。カニクイ猿はインドネシア原産の雌性動物を日本クレアを通じ輸入後、9 週間検疫を行い、4 週間馴化し、一般状態良好、一般行動で異常がなく、しかもガルトンホイッスルより 5 および 15 KHz の音を負荷し、正常な反応を示した動物のみ 1 群 3 頭とし供試した。投与量は 25 および 50 mg/kg とし、投与期間中、体重測定および耳介反射測定は週 1 回行なった。投与終了後、ヴィットマーク固定液で聴覚器を固定し、ツエロイジン切片を作製し、光学顕微鏡下で観察した。DKB 各投与群および GM 25 mg/kg 投与群では死亡例なく耳介反射消失はなかった。GM 50 mg/kg 投与群では投与開始 13 日目に 1 例、23 日目に 2 例が呼吸麻痺により投与後 1 時間以内に死亡したが耳介反射の消失や一般行動の異常はなかった。光顕検索における蝸牛有毛細胞の消失例は DKB 各投与群では認められなかった、GM 25 mg/kg 投与群では 6 耳 (3 頭分) 中 1 耳、50 mg/kg 投与群では 6 耳中 5 耳に認めた。この他、前庭器への影響についても検討したが、これらのデータを比較すると DKB の聴覚器毒性は GM より明らかに弱かった。また、猿とモルモットを比較すると猿に対する聴覚器障害の方がモルモットよりも弱いことがわかった。

○ 野村 護, 小野寺 威

第一製薬 (株) 中央研究所

(目的) ラット心電図を毒性試験のパラメータとして加える場合、無麻酔無拘束下に記録する必要がある。我々は、ラット心電図を容易に且つ詳細に記録する方法の開発と、波形を複合的に解析することにより心筋障害発現の予測に有用であることを、既に報告してきた。今回、評価法の検討として、諸種薬物による心筋障害モデルを作出し、心電図波形の解析と、心筋病変との関連性について検討した。

(方法) 実験には5~10週令のSD系雌雄ラットを用いた。心電図記録はI, aVF および胸部単極誘導(第5肋間胸骨左縁)とし、それぞれX、Y、Z誘導とした。薬物は1-Isoproterenol・HCl (ISP) の0.3mg/kg・c およびAdriamycin (ADR) の4mg/kg i.v を1週間投与し、心筋障害モデルを作出した。心電図の波形解析は、各コンポーネントの振幅から、空間的なベクトル解析をするとともに、各潜時についての時間分析を行ない、心筋病変と各解析パラメータについての相関を求めた。

(結果) ISP の心筋病変は、乳頭筋から始まり内層をとりまく壊死巣として認められ、心電図上の変化としてはST の低下が明らかであるがR波の増高は顕著でなかった。しかしベクトル解析によりマグニチュードの増大とQRS-T angleの離反が認められた。また、ADR の病変は心筋全層に広がる空胞変性として認められ、ベクトル解析上のパラメータの変化は一定せず時間分析によりQRS、QT 時間の延長が明らかであった。病変との相関性は一定していなかった。

(考察) ラットなどのように不安定な電気軸を示す心電図評価では、心直交誘導による空間ベクトル解析が有用と考えられた。また、ベクトル的な変化を示さない場合には時間分析による評価が有用であった。これらのことから、毒性試験における心毒性スクリーニングには2つの解析法と心直交誘導による心電図記録が必要であろうと考えられた。

新生仔ラットへの新しい静注法

久野 博司・内田恭子・小松哲郎

日本ミルク厚生(株)研究所安全性研究部

新生児及び小児に適用する医薬品を用発する場合には、新生仔、哺乳仔及び幼若動物に於ける毒性を検討する必要がある。このためにはこれらの動物への各種投与方法を確立することが必須である。新生仔ラットへの各種投与方法はGibson及びBecker(1967)が詳しく報告している。しかし、彼らの用いた動物は生後0日齢であり、我々の経験では新生仔ラットの死亡率は生後3日齢迄が高く、こうした目的には生後4日齢以上の動物を用いることがより適当であると考えられる。一方、彼らの報告した尾静脈よりの静注法は生後3日齢以上の動物に於ては尾静脈が判別し難いことから困難となる。そこで、皮膚を通して容易に観察できる静脈からの確実に注射法を用発し、基礎的事項について若干の所見を得たので報告する。

1. 静注法: 30 gauge 18mmの皮下針(夏目製作所)を用いて前顔面静脈、口唇静脈又は浅側頰静脈から注射し、止血は注射部位を軽く圧迫することにより行なった。

2. 生理食塩液1回静注後の生後成長: 生理食塩液10mg/kgを生後4日齢のSD系ラットに上記静脈より1回静注した。離乳に至る期間の観察に於て体重など生後成長に異常は観察されず、又母動物の哺育行動に異常は認められなかった。

3. 連続静注: 本静注法により繰り返し静注できる期間を検討した結果、生後4日齢より7日齢迄の期間生理食塩液10mg/kg/dayを1日1回注射することができた。

以上の結果からこの方法が新生仔ラットに於ける毒性試験の際の静注法として有効な方法であると考へる。

原田滋雄・松橋邦夫・四居靖彦・渡辺敏樹・高山敏・森田遼

第一製薬 (株) 中央研究所

演者らはGLPに対応し、作業の効率化と精度向上を志向した生殖試験のコンピュータシステムを開発したのでその概要と特徴について報告する。

システムは次の三部から構成される。即ち、1) 試験の進行管理 2) データ収集、3) データの解析・結果の出力・保存、から成り、このうち 1) 2) にはソードM203 マイクロコンピュータ (BASIC) を、3) にはパロースB7800 による社内TSS (FORTRAN) を使用した。

進行管理は、予め登録したプロトコールおよび死亡、分娩等の状況変化に従い、システムが毎日実施すべき試験項目、対象となる動物番号などを指示するほか、実施もれについてのチェックも行う。

データ収集については、動物室における体重等の測定は天びん・マイコンのオンラインシステムで行い、実験室における検査データは紙テープパンチシステムで行う。天びん・マイコンオンラインシステムではディスプレイに測定すべき動物の個体番号、ケージ番号、識別マーク、前回測定データなどが表示される。

収集されたデータはTSS端末からホストコンピュータに送られ保存されるが、必要に応じて途中集計、最終データが出力される。

本システムではデータ収集部と解析・出力部を明確に区分し、マイコンと大型コンピュータをそれぞれの機能をいかした形で使いわけたこと、アセンブラ等の特殊言語や特殊装置 (特注品) の使用を避けたことなどにより、システム全体の柔軟性を確保することが出来た。また一連のシステム開発を生殖試験担当者が中心となって行ったので、GLP に十分適応した機能を盛り込むことが出来たほか、今後システムを修正する必要が生じた場合にも迅速、柔軟かつ適切に対応することが可能である。なお、本システムは演者らの研究所で開発中の研究情報システムのサブシステムを構成するものである。

○村田 共 治、北 垣 忠 温

クミアイ化学・生物科学研究所

動物を用いた化学物質の発癌性試験の場合、腫瘍以外の原因で死亡する例を少数にとどめ、試験終了時に多くの動物を確保することが必要である。しかし、一般にげっ歯類を用いた長期毒性試験では、動物を中間時期に屠殺して中毒症状を経時的に追跡している。このような試験系における総腫瘍発生率を算出する場合、計算の方法によって大きい差を生ずるおそれがある。

演者らは農薬の2年慢性毒性試験における対照群の動物の自然発生腫瘍率を2、3の計算法によって解析した結果、Mckinney, G. R. et al. (1968)のLife Table手法を一部改変した計算法が最も適切であると考えられたので報告する。

Wistar系ラット雄123頭、雌126頭を用いた。試験開始後26、52および78週に、雄雌それぞれ18、20および20頭を、104週には全生存動物を屠殺した。剖検および病理組織検査は中途死亡、切迫屠殺動物を含め、全ての動物について行った。

試験期間中、雄81頭、雌45頭に腫瘍の発生を認めた。単純法で計算すると、腫瘍発生率は雄65.9%、雌35.7%。有効総数法では雄90.2%、雌48.5%。Life Table手法では雄99.9%、雌57.7%であった。中間屠殺および腫瘍以外の原因で死亡した動物を除いて計算した腫瘍発生率は雄100%、雌55.9%であり、Life Table手法で求めた値が、真の腫瘍発生率に最も近似であると考えられた。

Mckinney, G. R. et al. Toxicol. Appl. Pharmacol.
12, 68-79 (1968)

山 崎 実

武田薬品工業株式会社 中央研究所

亜急性毒性試験あるいは慢性毒性試験において薬剤の持つ潜在的な毒作用を検出する目的で多数の測定および検査が行われる。現在最も一般的で習慣的に使われている統計手法は2群間の平均値の差を検定するために考案された Student あるいは Aspin-Welch の t 検定である。しかし、これらの t 検定によって対照群と数用量の薬剤投与群とのそれぞれの比較検定を行うと、分散の不安定性に基づき t 値が変動したり、多重比較の数に比例して推論の危険率が高くなる。そのため、推計学的にはもとより、生物学的にも問題とならないような変動を有意な変化と判断し、判定全体の信頼性を損なうと考えられる。

そこで、3群以上の群を用いる一般毒性試験で対照群と投薬群の多重比較を行うに適した推計学的手法について検討し、コンピュータで演算処理するためのアルゴリズムを考案した。すなわち Bartlett の分散の一樣性の検定で分散が一樣な場合は一元配置型の分散分析を行い、群間に有意性を認めた場合は Dunnett あるいは Scheffé 法によって各投薬群と対照群との一対比較を行い、分散が一樣でない場合はデータを順位に変換して Kruskal-Wallis 法を適用し、群間に有意性を認めた場合は Dunnett 型あるいは Scheffé 型の平均順位の検定を行う方法である。

最近行われたラット1か月毒性試験にこの手法を適用した結果、用量-反応関係が逆転するような異常な判定パターンが減少し、ほぼ妥当な有意性判定が可能となった。

D-9

Mechanisms of Nephrotoxicity

Prof. J. B. Hook

(Center for Environmental Toxicology,
Michigan State University)

織 田 敏 次

国立病院医療センター

薬物の臨床的評価は、その有効性と安全性につきる。前臨床試験を経て、いずれも最後はヒトを対象になされなければならない。種差による違いはいかんともしがたい。

実験薬理学のパイオニアといわれる Withering の着想自体が大量を用いると危険なものでも少量であれば優れた薬たりうる、との経験に始まっているといわれる。とすれば、薬害も当然の帰結なのだろうか。薬物本来、異物なのである。それだけに、安全性の追求には有効性のそれ以上に真剣でなければならない。

臨床試験は Phase 1 ～ 4 へと順次移行、より慎重な臨床的検討が加えられる。そして使用範囲を拡大していく。その結果、有効性が有害作用を上廻るとき、初めてその有用性が認められて、承認許可の運びとなる。臨床の立場から、それぞれの過程について、次の事項を中心に、例をあげながら解説を試みる。

1. 薬物中毒の臨床的現象

- a 細胞障害性 (cytotoxic)
- b 炎症性 (inflammatory)
- c 過敏性 (allergic)
- d 蓄積性 (depository)

とくに過敏性の反応が最重要、これだけは動物実験による予測がまったく不可能である。

2. 薬物の臨床試験 Phase 1 ～ 4

とくに薬害のモニタリング制度について、ならびにその成果について触れる。当該メーカーおよびその使用者の側にも、薬害の監視網が幾重にも張られている。それらの実態についても述べてみたい。

塚 本 泰 司

札幌医科大学泌尿器科教室

睪丸機能に対する薬物の影響の機序は，大まかには直接作用と間脳-下垂体-睪丸系を介しての間接作用とに分類することができる。後者には多数のホルモン剤が含まれ，前者には抗生物質，抗癌剤，重金属類やある種のホルモン剤が含まれる。睪丸機能のうち，精子発生能に関してみると，Nitrofuransなどの抗菌剤，Alkylating agentsなどの抗癌剤，Cadmiumなどの重金属類が精子形成障害を引き起こすことが従来より知られている。しかし，抗生物質あるいは抗菌剤または抗癌剤などの睪丸への毒性に関しては，病態の特殊性もあり，基礎的，臨床的検討を含めた詳細な研究は上記の薬剤を除けば決して多くはない。特に最近の新しい抗生物質あるいは抗菌剤の開発，あるいは抗癌剤の開発，治療法の改善には飛躍的な進歩がみられ，ことに後者に関しては，患者の予後の改善に伴う治療率の向上に伴い，抗癌剤の睪丸毒性による精子発生能障害が治療後に明らかとなる例が出現し，治療上の重要な問題点となって来つつある。すなわち，このような精子発生能障害が，reversibleなものなのか，irreversibleなものなのか，あるいは投与量，投与期間とどのような関係にあるのか，また投与を受けた時期と睪丸の発育との関係などについては不明な点が多い。

泌尿器科領域においても，特にある種の抗癌剤の睪丸毒性が最近明らかにされつつあり注目されている。

このような点から，本シンポジウムにおいては，抗生物質ないしは抗菌剤，および抗癌剤の睪丸への毒性を形態学的検討を中心に報告し，さらに精細管への障害と，FSH, Inhibinの関連などに関してもできれば言及したいと考えている。

宮 地 幸 隆

静岡県立総合病院

間質細胞刺激ホルモン (LH) は睪丸の Leydig 細胞からの testosterone (T) 生成を調節しているが、ホルモン量によっては刺激効果のみならず T 産生に対して負の効果も示す。

LH (hCG) は Leydig 細胞の膜 receptor に特異的に結合したのち、adenylate cyclase 活性を高め cyclic AMP を産生する。cyclic AMP は protein kinase を活性化し、各種タンパク質を磷酸化してホルモンの作用を発現する。この一つの機構に T 合成酵素の磷酸化も考えられており、cholesterol から T 合成が亢進する。

人に in vivo で hCG を投与すると睪丸静脈血中の cyclic AMP は著増し T 産生も促進する。ラットに於ても in vitro で hCG は Leydig 細胞に特異的に結合し cyclic AMP と T の産生を増加させる。

hCG 投与効果は T 産生増加という short term effect 以外にもかなり長期にわたり long term effect を Leydig 細胞に及ぼす。これらの効果は hCG 投与量によっては T 産生を増加させる方向へ働かず、むしろ T 合成をいくつかの step で block さえする。即ち hCG 投与後 Leydig 細胞の (i) hCG receptor の減少又は消失 (ii) hCG receptor と adenylyate cyclase の接触の抑制 (iii) phosphodiesterase 活性の変動 (iv) protein kinase 活性の変動 (v) steroid 合成酵素の活性化 (vi) steroid hormone の放出などの過程が複雑に変動する。

従って、通常 LH はある生理的範囲内に維持されているが、この balance が急性にくずれても標的細胞である Leydig 細胞はいくつかの段階で調節され、T 産生の恒常性が逸脱しないように見事な調節系が存在している。

奥村 勝彦

京都大学医学部附属病院薬剤部

薬物あるいは毒物が生体内で睪丸毒性を示すためには、いずれの物質も血液から睪丸組織へ移行することが必要である。血液-睪丸、特に、血液-精細管の間には特異な関門が存在し、物質透過は非常に制限を受けて遅くなることが Setchell らにより明らかにされている。

現在までのところ、この Blood-Testis Barrier に関する報告は少なく、Blood-Brain Barrier, Placental Barrier に比し不明な点が多い。組織学的・生理学的研究、薬物、毒物の動態学的研究の結果を総合すると次のようにまとめることが出来るであろう。

1. 睪丸の毛細血管壁には脳の毛細血管にみられるような強固な barrier は存在せず、細胞間液への物質輸送は蛋白結合した物質以外比較的容易である。従って Leydig cell 等は血液中に存在する物質と割合簡単に接触する機会が多いと考えられ、ホルモン分泌作用等は、薬物、毒物の影響を受け易いと推察される。

2. 精細管の基底膜及び Sertoli cell 間に強固な barrier が存在し、毛細血管から細胞間液に移行してきた物質の精細管内への透過を阻止している。

3. この barrier は、生体内の barrier の中でも最も強固な Blood-Brain Barrier に近いものであり、分子量 100 以上で、かつ脂溶性の低い物質の透過は非常に制限される。従って Spermatogenesis に関与する細胞は脂溶性の低い物質からは完全に守られているといえるが、脂溶性の高い物質との接触は避け難いと考えられる。

以上の Blood-Testis Barrier の特性と毒性発現の可能性について論述する。

土 川 清

国立遺伝学研究所変異遺伝部

前臨床試験における、遺伝毒性の検索に関連した、主としてマウスについての「睪丸毒性」を考察する。

1) 化学物質の投与と形態異常精子の増加：化学物質（医薬品を含む）を投与したマウスの精巣上体から採取した精子には、形態異常を示すものの頻度が、既知の多くの変異原や発がん物質では明らかに増加する。その機構について考察する。

2) 生殖細胞の分化段階による突然変異誘発率の差異と化学物質による突然変異体の特性：化学物質による遺伝子突然変異・染色体異常は、精原細胞よりも成熟分裂後の精子形成期に作用するほうが誘発率が高い。またエチルニトロソウレアにより精原細胞で誘起された特定座位の突然変異は、放射線により誘発されたものにくらべて、ホモ致死が少ない。

3) 成熟分裂後の精子形成期に化学物質により誘起される染色体異常：この分化段階で誘起された染色体異常は、優性致死として検出され、精子形成期のうち、染色体異常が高率に誘発され易い時期は、変異原の種類によって異なる。優性致死率には、系統間での差異がみられ、それは化学物質に対する生体内代謝と受精後の卵内修復能の系統差がおもな要因である。さらに卵内修復能の誘導と抑制も可能な見通しがついてきた。それで他の試験系によって変異原性が確認されながら、優性致死誘起性を示さない化学物質も、実は精子に染色体異常を誘起しているが、すべて卵内で修復されるため、もし修復能を抑制すれば検出できるのか、あるいは生体内代謝による不活化や、*testicular-tubular barrier* により活性物質がターゲットに到達しないために検出できないのか、今後検討すべき問題と考える。

人 名 索 引

人名索引

(演題番号の○印は、演者を示す)

- A -

赤塚 謙一 : B 2 1
 荒井 昌之 : B 3
 新家 昇 : A 2
 有藤平八郎 : ○A 12

福田 英臣 : B 1 9
 福島 昭治 : B 1
 C 1 9
 古浜 和久 : B 1 6

本間 雅裕 : ○B 2 3
 本間 健資 : ○B 1 1
 Hook, J. B. : ○D 9
 堀 正樹 : D 1
 堀井 郁夫 : ○B 2 3
 堀内 茂友 : A 1 1
 細田 勝彦 : ○A 8

- B -

板東 幸英 : C 2

- G -

後藤 正義 : ○B 1 9

- C -

千葉 祐広 : C 4
 張 卓仁 : A 1 6

- H -

羽賀 正信 : A 2
 萩原 昭英 : B 1
 B 2
 萩原 康子 : ○B 8
 范姜 宏仁 : B 2 8
 原 登 : A 1 2
 原田 滋雄 : ○D 6
 長谷川順一 : ○B 9
 B 1 0
 橋本 敬祐 : B 1 2
 橋本 孝雄 : B 1 2
 八田 慎一 : A 3
 ○B 1 4
 林 伸光 : D 2
 林 裕造 : ○C 6
 日比野 勤 : ○B 3
 比嘉 保 : A 6
 平賀 興吾 : A 2 1
 広瀬 清信 : A 8

- I -

五十嵐 真 : D 3
 池田 正之 : ○A 2 5
 池田 康和 : A 1 1
 : ○B 4
 今井 敬子 : C 1 5
 今井 清 : ○C 1 1
 井村 伸正 : A 1 0
 稲津 水穂 : ○B 1 7
 乾 俊秀 : D 1
 : ○D 2
 石井 邦雄 ○A 1 6
 石川 浩 ○B 1 2
 伊東 信行 : B 1
 B 2, C 1 9, C 2 0
 伊藤洋次郎 : B 1 2
 岩井 秀明 : A 1 7
 ○A 1 8, A 2 4
 岩崎 真 : ○C 5
 岩崎 利郎 : ○B 6

- E -

遠藤 仁 : ○C 3
 遠藤 哲也 : ○A 1 5
 榎本 真 : A 9

- F -

府田誠一郎 : A 2 2
 藤井 彰 : A 7
 藤井 宏融 : A 2 7
 藤村 一 : B 9
 B 1 0

— K —

角野 勝彦：OB25
鎌田 栄一：A11
 B 4
鎌田 皎：C14
鎌滝 哲也：C17
神谷 信行：A21
金子 仁：OC13
金子 豊藏：A11
 B 4
笠巻 明子：OC18
加藤 道幸：OB16
加藤 隆一：A16
 OC17
河合 清之：C16
河合 貞子：B24
木村 良平：A15
北垣 忠温：D 7
北川 晴雄：A28
喜谷 喜徳：OA16
小林 晴男：OA22
小林 寿美：OA 7
小池 勇一：C 2
小泉 治子：OC15
小松 節子：OB21
小松 伸一：A17
A18, OA23, A24
小松 哲郎：D 5
古関千寿子：C 3
小山 保：OA 9
久保田善久：OB 5
久保山 昇：A 7
久野 博司：OD 5
倉田 靖：C19
 OC20

栗原 久：OB20
 OC 1
黒沢美枝子：C 2
久世 博：OD 1
 D 2
京野 洋子：C16

— M —

前川 昭彦：OC 7
真板 敬三：C12
牧田 市郎：OC14
蒔田徳太郎：A 9
真鍋 重夫：OA17
A18, A20, A23
 A24
松橋 邦夫：D 6
松井 寿夫：A17
A18, A23, OA24
松川 恵子：OB27
松本 仁人：OA 6
松岡 理：B 5
 B13
三木 伸士：OA26
 A27
南 勝：OC 2
三森 国敏：OC12
三浦 例：A26
 A27
宮嶋 宏影：C 4
宮地 幸隆：OD12
三宅 可浩：A26
 A27
宮本 篤：A 3

宮本 政樹：B17
門馬 恵子：A 5
門間 芳夫：A 1
守 和子：A12
森 道夫：OC 8
盛生 倫夫：A27
森下 信一：B19
森田 遙：D 6
村田 光裕：OD 7
村田 敏郎：A15

— N —

永沼 章：OA10
中井 健五：A14
中路 幸男：B 4
中島 克行：A24
仲村 春和：B15
中野渡純一：C20
中尾 健三：B25
中谷 省三：A15
中里 幸和：OA 4
二方 章：B28
西田 信之：C 4
西村 昌数：OA13
B18, OB22
丹羽 雅之：B10
布目 千晶：A 1
野村 護：OD 4
野崎 正勝：B 9
 OB10

— O —

- 尾鼻 節子：○B18
織田 敏次：○D10
小川 隆： B17
小川 幸男： A11
 B 4
小木曾 正：○B 1
 C20
岡庭 梓： D 1
 D 2
岡野 浩： A 8
奥村 勝彦：○D13
奥岡ゆか子：○A 1
小野 哲： A17
A18, ○A20, A23
 A24
小野寺 威： B 6
 D 4
大賀 皓： A 4
大宮 彬男：○A14
大鹿 英世：○A 3
 B14
太田 久吉：○A19
大友 文夫： A 2
小崎 俊司： B22
小沢鉄二郎： B 8
- 坂口 孝： B17
坂本 匡一： D 3
坂本 義光：○A21
阪田 正勝：○A 2
猿田 峻： A 6
佐々木健一： A 5
佐藤 秀藏：○C 4
佐藤 哲男： A28
関 健司： B 1
瀬戸 登： D 3
柴田 雅朗： B 2
 ○C19
柴田 道子： B 1
 ○B 2
嶋田 光哉： B28
島津 肇： C14
白井 智之： B 2
 C19
白須 泰彦： C 5
 C12
椛山 静優：○A28
杉山 俊博： A26
 A27
鈴木 実： C19
鈴木 幸子： B 4
鈴木 澄子：○B 7
鈴木 勉： B24
 ○B28
- 田頭栄次郎： B25
 B26, B27
高田 博： D 2
高橋 実： B23
高橋千太郎： B 5
 ○B13
高島 英伍： B 7
高村二三知：○A11
高山 敏： D 6
武田 植人： D 3
竹内 幸一： B21
玉野 静光： C20
田村 俊吉： A 6
田村 豊幸： A 7
田辺 恒義： A 1
田中 護： B14
寺内 淳： C14
戸部満寿夫： A11
 B 4
富樫 広子： C 2
徳永友喜子： A16
鳥居 鎮夫： A12
土川 清：○D14
津田 修治： C 5
津田 洋幸： B 2
 C20
塚本 泰司：○D11
鶴見 介登： B 9
 B10

— S —

- 三枝 順三：○C16
蔡 淑桂： A28
斉藤 秀哉： C 2
斉藤 正明：○A 5
阪口 玄二： B22

— T —

- 田所作太郎： B20
 C 1

— U —

- 内田 恭子： D 5

宇高 奎二： B23

OC 9

浦川 紀元： A13

浦野 知子：○B26

B27

浦沢 正三： C18

渡辺 敏樹： D 6

柳浦 才三： B24

B25, B26, B27

B28

安田 峯生：○B15

安原加寿雄： B 4

横田 正幸：○D 3

吉田安紀子： A 2

吉田 稔： C 5

吉井 利郎：○B24

B28

吉川 博： A19

四居 靖彦： D 6

湯山 章： A22

— Y —

矢ヶ崎 修： B18

B22

山田 明甫： B16

山野 俊雄： A26

○A27

山崎 実：○D 8

山添 康： C17

柳沼 英哉： C14

柳谷 岩雄： B18

B22

— W —

和田 攻： A17

A18, A20, A23

A24

和田 直人： B17

渡辺 満利：○C10

C15

AFIP 病理組織標本染色法 マニュアル

改訂第3版・6月刊 / Lee G. Luna (米国防軍病理学研究所 病理組織検査部長) 編 / 平山章 (東京女子医科大学 助教授 病院病理科科長)・富山茂 (東京医科歯科大学 医学部 病理学第1教授) 共訳 / B5版・約320頁・上製箱入 予価8,500円

病理学の世界の権威である米国防軍病理学研究所の俊秀が、長年の伝統に、近年開発された多くの新技術を加えて大改訂を行った最高峰の組織染色法マニュアル。原著は1953年初版刊行、爾来実に30年余の歴史の評価に耐えて改訂を続けてきた。本改訂版には、旧版の出版後に開発され、発表された新しい技術、特殊染色法に加えて、米国防軍病理学研究所で開発された未発表の技術を多く収録した。一方初心者にも熟練者にも重要であると考えられる伝統的な技術については繰り返し詳説されている。本書に記されている数多くの写真や図、例えば、薄切時における種々の問題とその原因を解説した図、薄切の方法を順を追って説明した写真、固定・包埋・薄切の際に起こり得る人工産物 (artifacts) について解説した32枚の写真などは多くの情報を読者に与えるであろう。原著に掲載されている写真版の転載には万全を期し、全て米国マクローヒル社よりフィルムを買い上げて使用した。

英和 和英 GLP用語辞典

最新刊 / 笠原明編 / A5判・約320頁・価16,800円
本辞典は、GLPの内容の十分な理解のために、FDA-GLPの諸条項に用いられている用語を網羅・整理し、英和・和英共に容易に引けるようにしたものである。一般的用語も極力収録し、英文書類・報告書の作成、和訳等の便に供した。またFDA-GLPの原文とその対訳 (日本製薬協会安全性委) を見開きで掲載、さらにわが国厚生省のGLP (医薬品の安全性試験の実施に関する基準) を掲載するなど、多角度からGLPの内容を把握・理解できるよう数々の工夫を施した。

血液学 ヒトと動物の接点

最新刊 / 谷本義文 (実中研 血液化学部長) 著 / A5判・約900頁・上製箱入 定価24,000円
各種実験動物の血液に関するほとんど全ての内容を網羅。特に動物種差に留意し、各動物種間の血液性状の特性を把握理解できるように配慮。正常血液のみならず、異常時の血液性状を深く的確に追求。特に薬物に起因する血液の異常は、血液側・薬物側両面から整理されている。豊富な図表と引用文献 (文献数約2,700) で従来の知見を整理・体系化し、ヒトと動物の血液における接点と解離点を明確にすることを試みた体系的血液学の最新版。

データの解析・評価を中心とした 毒性試験報告書のまとめ方 Vol. I 毒性・一般薬理試験 Vol. II 統計解析編

新刊 / 林裕造 (国立衛生試験所 病理部長) 他編 / 各A5・揃約658頁・上製箱入 Vol. I 16,800円 II 12,000円
毒性学・一般薬理学関連の報告書作成に不可欠な用語・述語の選定、図表作成法、文献引用法等を多くの文例で詳説。さらに、症状観察・病理学的検査・臨床化学検査・血液学的検査・実験動物と飼育管理・統計的方法等の各分野毎に章を設けて、適切なる記載とそのため不可欠であるデータの解析・評価法を徹底的に追求した斯界初の成書。試験計画の段階から最終報告書の作成に至るまでを一貫した立場で解説。

実験動物の臨床化学

谷本義文著 / A5・304頁 上製箱入 定価16,000円
臨床化学の立場からみた各種動物の特性、成績の解析評価法、検査値の診断的意義付けと影響因子の整理、異常の機序等の問題に、さまざまな角度からアプローチを試みた書。

長期動物実験 設問形式 118問

高垣善男監修著 / A5・384頁 上製箱入 16,800円
GLPを念頭においた慢性毒性試験法テキスト。実験の計画・実施・成績の解析・評価等の手順に沿って、長期動物実験実施上留意すべき問題点を網羅し、懇切丁寧に解答した必携の書。

非臨床試験 標準操作手順書 上巻=毒性学編 下巻=病理・臨床化学・血液他

日本製薬工業協会 安全性委員会監訳 / 各巻B5判・揃約900頁 上製箱入 定価各巻 24,000円
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 (SOP) 作成のための見本として、わが国唯一の出版物であり、毒性試験手技・実験動物飼育管理技術書としても最高峰の書。

〈カラーアトラス〉

目でみる実験動物の病気

——ウイルス・細菌・原虫・寄生虫病——

■国立予防衛生研究所 武藤健・中川雅郎著/A4/110頁 18,500円

マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギの53種に及ぶ病気を網羅した実験動物の感染症診断に必携のアトラス。臨床徴候から内眼病変、組織病変、病原にいたる検索過程が視覚的に追求できる編集。鮮明なカラーにより病的材料を再現。

最新農薬データブック

——PESTICIDE DATA BOOK——

■農業技術研究所 富沢長次郎・上路雅子 編著/B5/310頁 9,800円

我国で初めての研究者向けの農薬に関するINDEX, 1600種に及ぶ全農薬を収録。ISOネーム/各国の登録名/商品名/製造会社/適用病害虫・雑草/化学名/化学構造/分子量/物理・化学データ/毒性データを詳細に収録。英名総索引, 和名索引, 種類別索引

STATISTICAL METHOD FOR COMPARATIVE STUDIES

疫学・臨床医学における

比較研究のための統計学

——偏り修正の技法を中心に——

John Wiley & Son 社刊, S. Anderson 編著
監訳: 重松逸造, 柳川洋/A5 310頁 7,500円

比較研究は新薬の臨床評価, 薬効, 各種データの有意性判定のために不可欠な手法であり, 種々のプログラムや新規施策の実施にあたって, その効果判定や影響評価の解明に大きな役割を果たす。多彩なケーススタディーを紹介しながら比較研究の計画と解析に必要な統計学的手法を解説。

近刊

INTRODUCTION TO BIOCHEMICAL TOXICOLOGY

毒性生化学

エルゼビア・ノース・ホーランド社刊
E. Hodgeson, F. Guthrie 編
監訳: 佐藤哲男, 本山直樹/B5 500頁

——内容——
吸収と分布/毒性動力学/比較毒性学/毒性物質の代謝 I, II/異物代謝に影響する生体因子・化学的因子, 環境因子/排出/毒性物質とレセプターの相互作用/コリンエステラーゼ阻害/中枢神経系の毒性生化学/酸化のおよび光リン酸化反応に対する毒性物質の影響/核酸, たんぱく代謝に対する影響/遺伝毒性……etc.

ソフトサイエンス社

〒107 東京都港区赤坂9-6-39 第7高橋ビル
電話 <03> 404-0461 振替 東京-3-98299

取次: 日販・東販・西村・鎌谷及び丸善の各本支店

医歯薬出版*新刊図書

疾患モデル動物ハンドブック

No.2

川俣順一(阪大名譽教授) 松下 宏(和歌山県立医科大教授) 編

A5判 654頁 定価9,800円 円350

- ヒト疾患の病理, 診断および治療研究の土台となる疾患モデル動物に関して, 全国の大学, 国公立・民間で行われている研究の中から, 疾患別にモデルを選んで取上げた。
- No.2では, とくに癌のモデル動物, 動物での発癌と移植・制癌について詳しく取上げ, 実験的発癌については, 一覧でほぼ網羅して紹介。
- GLPについて, 流行性出血熱の予防・対処等について, 動物実験施設の排気, 排泄物・廃棄物処理などの側面からも解説した。

主要目次

I 疾患モデル動物 血液系 代謝内分泌系 循環器系 呼吸器系 消化器系 腎泌尿器系 脳神経系 骨・筋肉系 皮膚間質系 視覚系 聴覚系 感染 免疫・アレルギー 奇形, 染色体, 生殖器異常 腫瘍 老化その他一般 II 実験的発癌 III 動物可移植がん一覧 IV 動物実験における制がん V 疾患モデル動物作出・維持の新技术—発生工学的技術ならびに体外授精・胚の凍結保存技術を中心に— VI 流行性出血熱 VII GLP VIII 動物実験施設の廃棄物処理 IX 動物実験ガイドライン策定に関する学会会議報告

〈好評!〉

疾患モデル動物ハンドブック

川俣・松下 編

A5判 820頁

定価12,000円 円350

人癌とヌードマウス

下里幸雄(国立がんセンター部長) 玉置憲一(東海大教授)

B5判 356頁 定価7,800円 円300

- ヒト癌研究とヌードマウスに関する最新の研究成果を, 54名に及ぶ執筆者がそれぞれの貴重な実験成果を踏まえて記述した本邦初の, 研究上の示唆に富む書。

主要目次

I がん研究に用いられるヌードマウスの特性 II ヌードマウスにおける人癌増殖 III ヌードマウス移植腫瘍の機能 IV ヌードマウス移植腫瘍の特性と治療 V ヌードマウスを用いた腫瘍実験方法 付) ヌードマウス可移植性ヒト腫瘍

実験動物の開発

〈好評発売中!〉

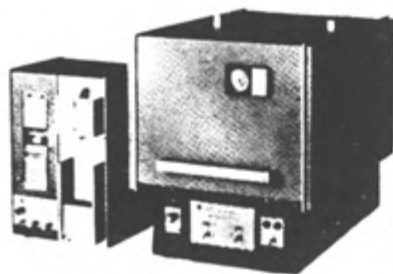
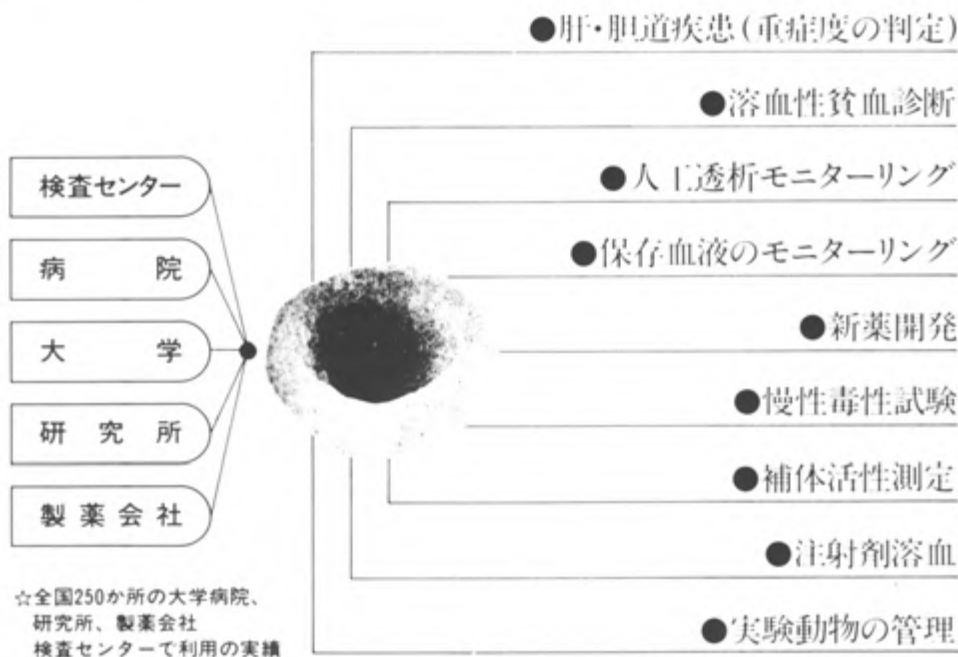
田嶋嘉雄(東大名譽教授) 編

B5判 232頁 定価6,000円 円300

- がん, 免疫, 老化, 安全性, 代謝, 心理, 行動その他実験動物を必要とする分野に分け, 各分野での歴史と現状, 研究目的に適した動物の検討, 開発, 改良についてまとめた。

医歯薬出版株式会社 ☎113 東京都文京区本駒込1-7-10 ☎03(944)3131(大代表)

わずか10 μ lの血液で
身体に関する最大の情報が
得られます。



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



発売元

三菱化成工業株式会社

機材事業部

〈〒100〉東京都千代田区丸の内2-5-2 ☎03-283-6789



販売元

株式会社 ダイアヤトロン

本社 東京都千代田区東神田2-5-12 ☎03-863-6241
札幌☎011-271-6961・名古屋☎052-772-9561・広島☎082-291-4601
仙台☎0222-25-5691・大 阪☎06-325-3621・福岡☎092-471-7188

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

単式



5連式



●新陳代謝研究用
(ST型)

メタボリカ

●ガス吸入実験用
(AP型)



BIONIX
スギヤマゲン

株式会社 杉山^{げん}元医理器
〒113 東京都文京区本郷2-34

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

KN-210 ラット尾動脈圧測定装置

非観血的にラットの尾動脈圧を測定するデジタル血圧計です。



構成

- | | |
|----------|-------------|
| ① 血圧計本体 | ⑤ 脈拍計 |
| ② 測定部 | ⑥ 予熱箱 |
| ③ 操作部 | ⑦ デジタルプリンター |
| ④ ラット固定器 | |

KN-357 ソクセキ ラット後肢足蹠浮腫容積測定装置

岐阜大学医学部薬理学教室
(藤村 一教授)御指導



新製品

特徴

- ① 測定時ポットの大きさを自由に切り替えることができ、動物の大きさや浮腫率に合わせたポットを選ぶことができます。カラゲニン浮腫(0~100%)、Yeast浮腫(0~150%)、Adjuvant関節炎の腫脹(0~300%)等幅広い応用が可能です。
- ② 測定時、ラットの足に付着しとり出される水を自動的にかつ速やかに補充します。
- ③ 操作が簡単で測定時間も短く、1度に大量の測定ができます。
- ④ 測定精度が高くバラツキが小さい。
- ⑤ 使用する水は、水道水に市販の液体洗剤を混ぜたものでよく糞尿、足の汚れによる水質の変化が測定値に影響しません。
- ⑥ 水銀等を用いず公害の心配がありません。
- ⑦ プリンターの接続が可能で記録保存上からも便利です。

KN-70 NATUMEX(誘導電波感応方式) 動物自発運動量測定装置



(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。
- ② AUTO 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はかれます。
- ④ 感度を揃えることが簡単に出来ます。

KN-75 KN式口タロッド



マウス又はラットの自発運動活性を落下時間法で測定するための装置です。秒積算カウンターはそれぞれ独立した始動ボタンを備えていますので、5匹の動物を同時に試験できます。

回転数 3, 5, 8, 10, 15, 20/min
 回転軸径 ϕ 30(マウス) ϕ 90(ラット)
 積算カウンター 1秒毎自動積算方式(4桁)
 復帰ボタン付
 自動停止装置付

寸法 W580×L330×H520mm

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

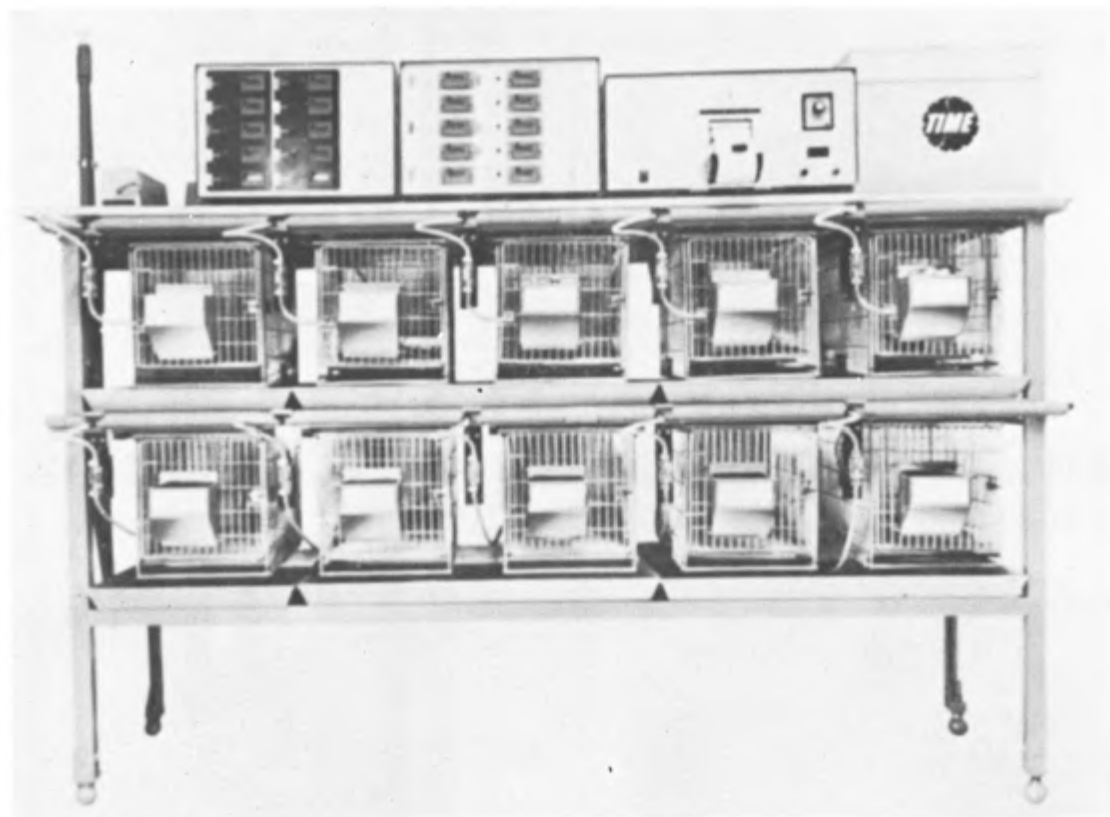
〒113 東京都文京区湯島2丁目18番6号
 電話 03(813)3251(代表)



アンビュロ・ドリンコメーター

GT-791020型

群大式 ラット用



生活リズム測定装置

薬理・毒性試験に応用することをおすすめします。

小原医科産業株式会社

〒165 東京都中野区江古田4-28-16
電話 03-389-2451

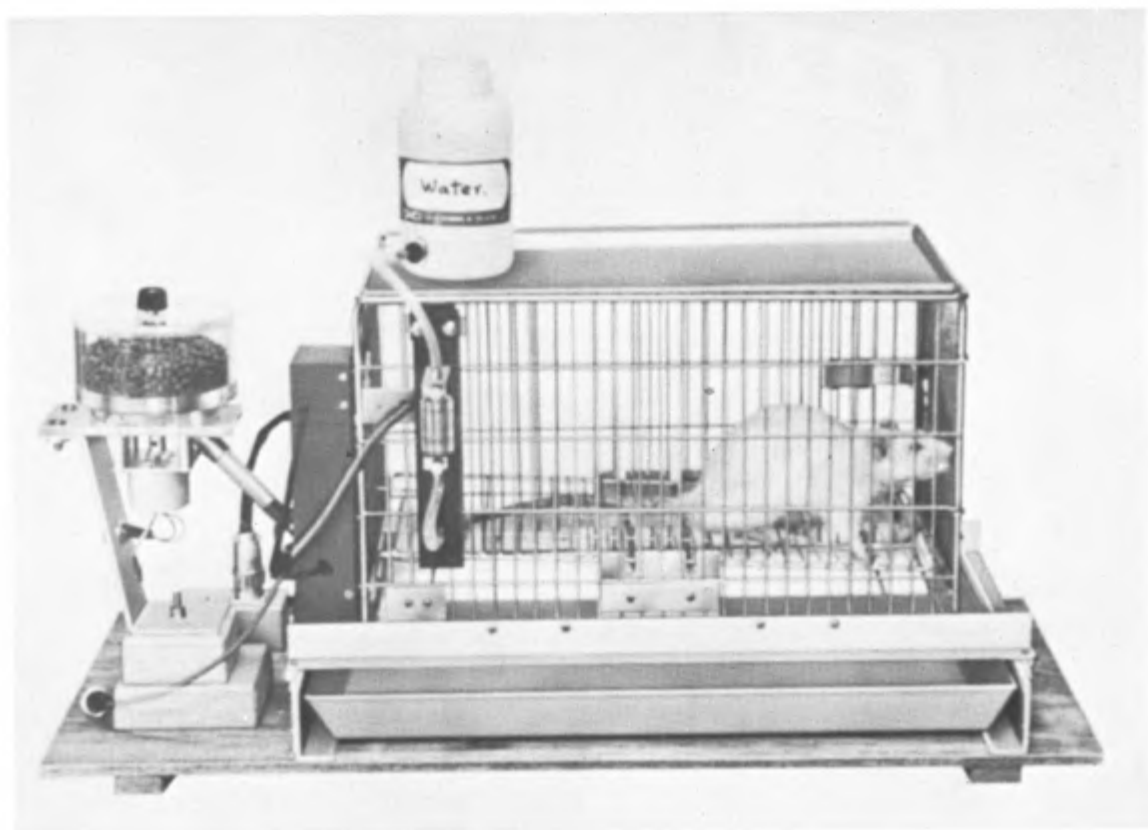


群大式 ラット用

スリーポイントメーター

GT-8113型

生活リズム測定装置



薬理・毒性試験に応用することをおすすめします

小原医科産業株式会社

〒165 東京都中野区江古田4-28-16

電話 03-389-2451

デンカ生研の 実験動物用試薬

新発売

実験動物の検疫補助に!

◇…補体結合(CF)反应用試薬…◇

センダイウイルス(HVJ)乾燥CF抗原
センダイウイルス(HVJ)乾燥CF抗血清

Tyzzler菌(RT株)乾燥CF抗原
Tyzzler菌(RT株)乾燥CF抗血清

マイコプラズマ・フルモニス乾燥CF抗原
マイコプラズマ・フルモニス乾燥CF抗血清

◇…………凝集反应用試薬…………◇

ネズミコリネ菌(C. Kutscheri)凝集反应用抗原
ネズミコリネ菌(C. Kutscheri)凝集反应用抗血清

気管支敗血症菌(B. bronchiseptica)凝集反应用抗原
気管支敗血症菌(B. bronchiseptica)凝集反应用抗血清

◇…………関連試薬…………◇

補体結合試験用試薬セット
CF-KIT(50%溶血マイクロ法)

■資料・カタログご希望の方は製造元第2営業部までご請求
ください。

製造



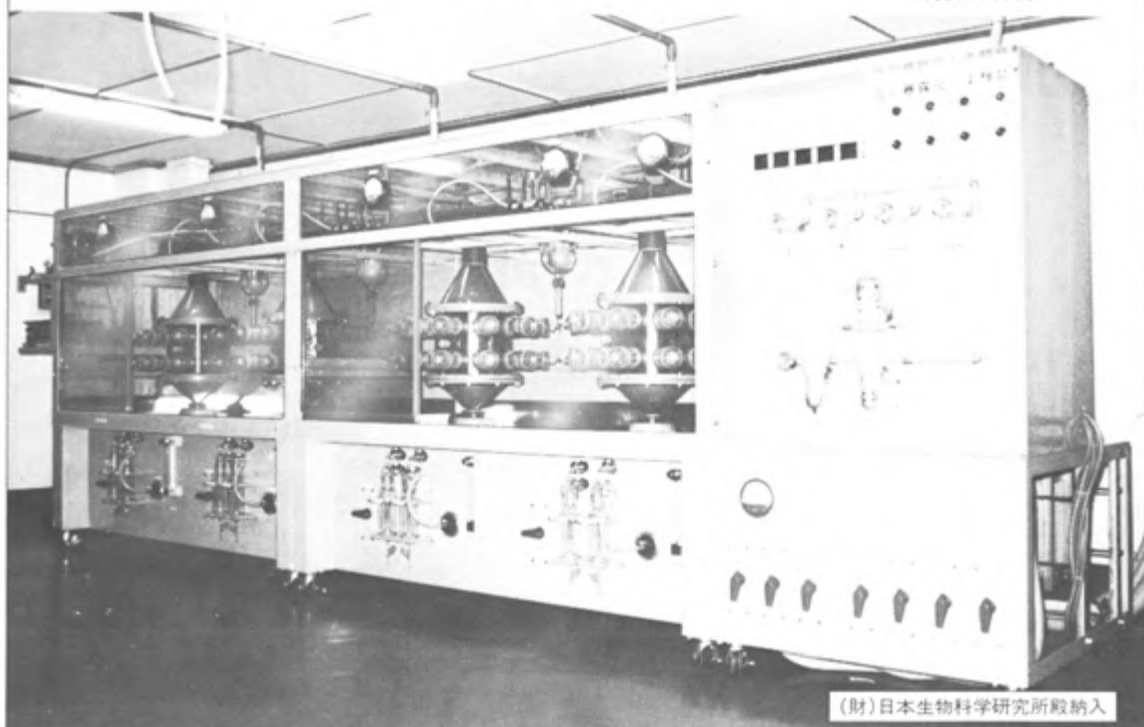
デンカ生研株式会社

東京都中央区日本橋兜町12番1号
TEL 03-669-9091代 旧社名 東芝化学工業㈱

頭部曝露吸入実験装置

〈CISシリーズ〉

実用新案1259589
特許978508

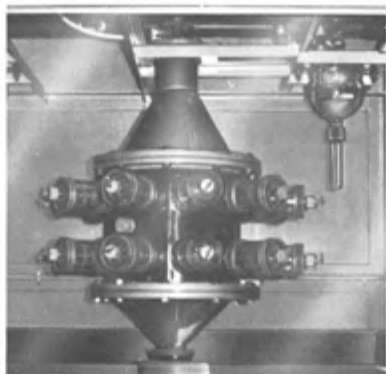


(財)日本生物科学研究所蔵納入

吸入実験装置〈CISシリーズ〉は、化学物質の安全性及び職業病等の原因解明に不可欠の動物実験装置です。特に頭部曝露吸入実験装置は、吸入物質の種類によっては全身曝露方式に於て皮膚呼吸が問題となるために、開発されました。

特長

- 気積が小さくとれるため、貴重な試料の吸入実験に適しています。
- また、充満、排出が短時間ですむため、矩形波に近い曝露ができます。
- チャンバー形状が円錐形に近い構造になるため、垂直層流が得やすく、濃度分布が均一化されます。
- 高濃度が得やすく、LD₅₀ 決定の実験には最適です。



チャンバー・ミスト発生器

装置の構造

頭部曝露チャンバーが、クリーンベンチ内に設置され、各チャンバー毎に試料発生装置が組込まれています。

- チャンバー
- 試料作成部 (ミスト発生器)
- 給気処理部
- 排気処理部
- クリーンベンチ
- 操作盤
- スプレー駆動装置

実験動物のトップブランド



日本クレア株式会社

本社・東京営業所 東京都目黒区青葉台2-20-14第2いなりビル513 T E L 03(719)7141 (代)
大阪営業所 大阪市西区京町堀1-13-2 藤原ビル550 T E L 06(441)0755 (代)

動物試験受託

“GLP体制下の安全性試験受託”

医薬品・動物薬・農薬・食品添加物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。

〈受託試験〉

- ・急性毒性試験
- ・亜急性毒性試験
- ・慢性毒性試験
- ・生殖試験
- ・催奇形性試験
- ・発癌試験
- ・皮膚刺激試験
- ・眼粘膜刺激試験
- ・筋肉刺激試験
- ・その他

〈使用動物〉

- ・マウス
- ・ラット
- ・イヌ
- ・ウサギ

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**

取締役 所長 新保 幸太郎

〒001 札幌市北区北30条西11丁目849番地 TEL(011)752-4039

安全性試験受託研究機関

— 業務内容 —

1. 毒性研究部門

- ※急性、亜急性、慢性毒性のあらゆる投与経路による研究。
- ※生殖および催奇形性の研究。
- ※魚(淡水魚)による毒性の研究。
- ※吸入(経気道投与)による毒性の研究。
- ※上記のほか特殊毒性の研究。

上記の研究は、医薬品、医薬部外品、農薬品、食品、食品添加物、化粧品、化学物質、理化学機器、医療機器、および人工臓器等広範囲の原料、製品について安全性の評価を行います。

2. 病理研究部門

- ※病理組織標本作成(ヘマトキシリン・エオジン染色のほか特別な染色)
 - ※電子顕微鏡写真撮影
 - ※尿化学的検査
 - ※血液形態学的検査
 - ※血液生化学的検査
- 検査項目はご希望により実施

3. 一般薬理研究部門

- ※中枢神経系(行動観察、抗痙攣等)
- ※自律神経系(摘出臓器、瞬膜等)
- ※呼吸循環系(摘出心臓、呼吸血圧等)
- ※末梢神経系(局所麻酔作用等)
- ※その他(利尿、催吐、抗炎症等)

私共は、日々進歩する研究技術の研鑽を深めつつ、あらゆる物質の安全性研究に最大の成果をあげて、委託者のお役に立つことを念願としております。



株式会社

臨床医科学研究所

〒330 大宮市佐知川原237番地
TEL. 0486-23-0883

〈HRAビーグル犬〉

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



- 品質が均一
- 病原フリー
- 実験値が整一
- 基礎データが確立
- 数量的供給が可能
- 国際的な信頼が高い

●HRAのサル類

- ▲Hazleton Research Primates (カニクイ・リスザルの検疫所)
- ▲Texas Primate Center (アカゲ・カニクイザルの人工繁殖場)

●BARRIER SYSTEM

ラット JLA:Wistar

●CONVENTIONAL 動物

ラット Wistar
Donryu
マウス ddY 均系
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
サル カニクイザル他
(検疫後出荷)

- その他実験用動物
- 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)

安全性試験の受託

Nippon Institute for Biological Science

財団法人 日本生物科学研究所の協力による試験

医薬、農薬、食品添加物、化粧品、化学物質、その他

〈受託項目〉

- ☆一般毒性試験 (急性、亜急性、慢性毒性試験)
- ☆特殊毒性試験 (催奇形性、後世代、発癌性、刺激性試験)
- ☆吸入毒性試験
- ☆病理組織標本の作製および検査
- ☆その他

試験項目、内容などについては下記にご照会下さい。
担当者がご相談、ご説明に伺います。



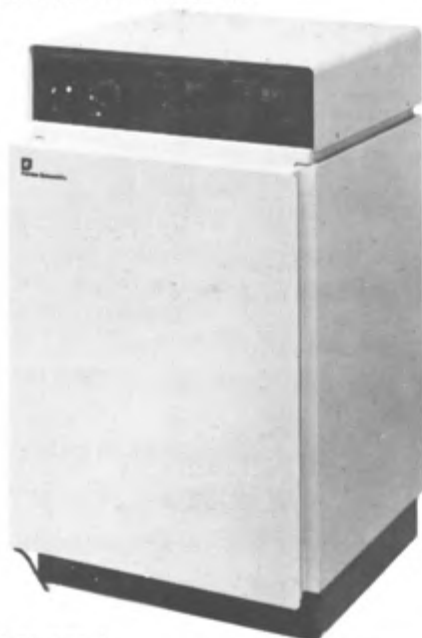
日生研株式会社

NISSEIKEN CO., LTD.

〒198 東京都青梅市新町2221-1

TEL. 0428-31-5135(代)

Forma Scientific



新発売 コンタミフリー設計

オートマチック 炭酸ガス培養装置

フォーマ社オートマチックCO₂培養装置は高度なエレクトロニクス技術革新より生れた最高の精度と安定性で世界中の培養室で愛用されております。

機種もウォータージャケットタイプ(標準型3158からダブルチャンバータイプ) エアードラフト型(標準型3029型から各種) 及びセルローラー内蔵の大型エアードラフト型等、各目的に合った種々の培養装置を用意しています。

■特長

- 高精度CO₂センサー内蔵でCO₂濃度をデジタル表示。
- 可変温度(-60℃)コントロール及び+37℃セクター切替スイッチ付き。
- CO₂濃度警報器、及び温度警報器付き。
- 庫内のCO₂濃度を均一にするための拡散ファン付き。
- 水滴防止用前面ドアヒーター付き。

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 / 京都(075)241-3908-9 / 大阪(06)305-6328
広島(082)293-2163 / 愛媛(0899)21-3015 / 福岡(092)472-3800



スリー社

NEW

クリオスタット・マイクローム TEタイプ

英国スリー社が永年の経験をもとに80年代にマッチしたオープントップ式クリオスタット・マイクロームとして生まれかわりました。

特長

- マイクロプロセッサ内蔵のデジタル温度コントロールシステム
- プログラミング・オートデフロスト方式
- 正確かつ簡単なアンチロールシステム
- ルーチンワークに便利なオート・ドライブ機構

※HR, HRM, HRLM (-70℃)タイプも従来通り取扱っています。

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 / 京都(075)241-3908-9 / 大阪(06)305-6328
広島(082)293-2163 / 愛媛(0899)21-3015 / 福岡(092)472-3800

埋め込み式連続微量注入器

alzet[®] ミニ浸透圧ポンプ

MINI OSMOTIC PUMP



alzet[®] ミニポンプは、マウス、ラット等の実験用小動物の皮下、あるいは腹腔内に埋め込むことができ、腹腔に溶解された薬液で薬物を体内に連続的に注入できる小型自動ポンプです。

埋め込み後は体液の浸透圧により、自動的に1μl/Hで1週間(2001型)又は0.5μl/Hで2週間(2002型)連続的に動物体内の全身系又は、脳、脊髄、静脈等の局部へ薬物を注入する画期的なポンプです。

	MODEL	2001	2002	2 ML 1	2 ML 2
駆動式薬液容量(μl)		1	0.5	10	5
リークバック容量(μl)		200	200	2000	2000
ポンプ径	φ (mm)	3.0	3.0	5.1	5.1
ポンプ高	φ (mm)	9.2	0.7	1.4	1.4
長さ	φ (mm)	1.0	1.0	6.5	6.5
重	φ (μg)	1.1	1.1	5.1	5.1

各品に資料、記載を掲載しております。下記へ御請求下さい。

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クリハビル ☎(03)254-0052(代)

札幌(011)752-0176 / 仙台(022)735-2514 / 東京(076)2123-6648

名古屋(052)524-5408 / 京都(075)241-3908 / 大阪(06)305-6328

広島(082)293-2163 / 福岡(099)21-3015 / 福岡(092)472-3800

AUTOMEX 実験動物運動量測定装置

AUTOMATIC ANIMAL ACTIVITY MONITOR



ラット・マウス等のドラッグ・スクリーニングに最適のシステム

"AUTOMEX" は薬業及び毒性スクリーニング用としての、簡単で信頼性の高い運動量測定装置の需要に応えるために開発されたものです。"AUTOMEX" を数台組合わせて使用すれば、実験の時間を大幅に短縮することができます。他のグループとの比較測定も容易に行なえます。

"AUTOMEX" は感度を全く同一にできる低価格の運動量測定装置としてはじめてのものであります。

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クリハビル ☎(03)254-0052(代)

札幌(011)752-0176 / 仙台(022)735-2514 / 東京(076)2123-6648

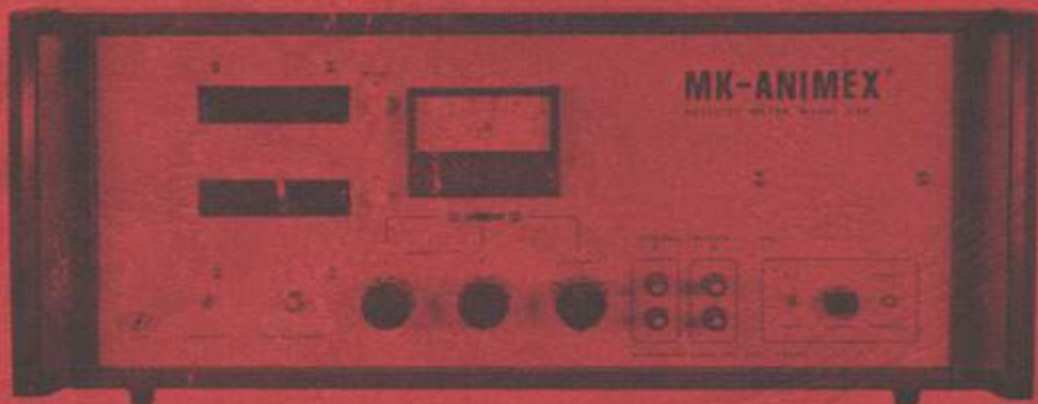
名古屋(052)524-5408 / 京都(075)241-3908 / 大阪(06)305-6328

広島(082)293-2163 / 福岡(099)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自発運動量及びあらゆる動作についての比較計測を感応コイルを利用して自動的にデジタル計測する装置です。

性能は無類、価格的にも国産化によりお求めやすくなりました。

- 高耐用ケージは、金属以外はどんなものでも使用できます。特別なテストケージは必要ありません。
- ケージの床敷や食餌、尿、排泄物も測定には影響しませんので、長時間のテストも食餌習慣を妨害することなく行なえます。
- 外部の光線状態に関係なく、夜行性の動物の運動も暗黒中で測定できます。
- 光電、又は赤外線検出法の様に一匹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ありますのでペンレコーダに接続して、運動の種類を分析することも可能です。

プリンタ



プリンタ

MK-ANIMEX 専用のデジタル・プリンタです。

- 1-5チャンネル。
- カウンタ、タイマ内蔵。
- 積算、印字後リセット切替え可能。

製造発売元

室町機械株式会社

東京都中央区日本橋室町9-8(大辻ビル)

〒103 電話(03)241-2444