

衛生試験所報告

第100号分冊

昭和57年

国立衛生試験所

目 次

業 務 報 告	S 1
特別研究報告	S 33
誌 上 発 表	S 61
学 会 発 表	S 94
衛 試 例 会	S 103
昭和56年度に行った主な研究課題	S 108
国家検定及び検査等の処理状況	S 111
国立衛生試験所標準品	S 120

CONTENTS

Annual Reports of Divisions	S 1
Reports of Collaborative Study	S 33
Summaries of Papers Published in Other Journals	S 61
Titles of Speeches at Scientific Meetings Semminars	S 94
Semminars	S 103
Main Research Projects Carried Out in 1981	S 108
Survey of The Results of National Tests	S 111
Reference Standards Prepared by National Institute of Hygienic Sciences	S 120

業 務 報 告

Annual Reports of Divisions

昭和 56 年度 業務 概況

所 長 下 村 孟

最近の厳しい社会情勢及び財政事情等にかんがみ、緊急の課題となっている行政全般にわたる簡素化、効率化及び減量化を図る行政改革の推進は、いわゆる「昭和55年行政改革」及び「今後における行政改革」により実施されてきたが、昭和55年11月長期的かつ総合的な視点に立った抜本的な行政改革案を策定するための新たな臨時行政調査会を設置する法案が成立し、昭和56年3月に小さな政府のための行革を目指して第2次臨時行政調査会委員が任命され、同年4月には調査会による行政改革の検討課題がまとめられるなど行政改革の推進は本格的にスタートした。

同年7月には昭和57年度予算編成に向けた支出削減等と財政再建、行政の合理化、効率化の推進等の具体的な緊急的措置をとりまとめた第1次答申が提出された。

政府は、この答申を最大限に尊重し、速やかに所要の施策を実施に移すとの基本方針のもとに対処することとし、「行財政改革に関する当面の基本方針」（行革大綱）が昭和56年8月25日の閣議で決定された。この行革大綱のうち、①歳出額の抑制、②現行の定員削減計画（第5次）の改定強化等は当所にとっても大きな関連のある事項であり、第6次定員削減計画で、昭和57年度から5年間で20名（各年度4名）の定員を削減することが決定されたことなど、今後の業務処理上極めて厳しい状況となっている。

更に、第2臨調においては、昭和57年2月に許認可事務の整理、合理化の改善案をまとめた第2次答申が提出され、5月には7月に予定されている基本答申を前に各部会報告が国民関心の中に次々と提出されたところである。

当所における行政事務等の改善については、これまで行政サービスの改善を図るほか、検定業務の改善及

び合理化の方策等について検討を進めてきたが、支出削減による財政再建及び行政の合理化、効率化等の厳しい行政改革という状況の中で、科学技術の進歩、社会の進展に対応してその任務を着実に遂行し、十分に責任を果たして行くためには、昭和54年4月に将来計画拡大委員会によって策定された「国立衛生試験所将来計画」を基本にして常に業務の見直しと能率化を図り、柔軟な体制を整え、今後より一層の合理化、効率化を図っていく必要があると考えている。

国連環境計画（UNEP）の国際有害物質登録制度（IRPTC）のナショナルコレスポンドント及びWHOが中心となって進めている国際化学物質安全性計画（IPCS）のリード機関としての国際的情報業務は、年々質、量ともに増加しており、迅速、的確に処理することが困難な状況となっていたが、昭和57年10月から化学物質情報部に国際情報室の新設及び室長1名の増員が認められた。国の行財政が厳しい状況の中で認められたことは、業務の重要性はもとより、これまでの業績が認められたものと認識しており、今後更に業務の充実に努めていく必要がある。

次に、バイオハザード防止対策の推進であるが、厚生省健康安全管理規程と相まって、当所における病原体の取扱に関する危害防止及び安全管理基準を確立することにより、職員健康と安全確保を図ることを目的として、昭和56年9月「病原体等安全管理規程」を新たに制定した。また、放射線障害予防対策については、「国立衛生試験所放射線障害予防規程」に基づいて実施されてきたところであるが、昭和55年5月に放射線防止法及び関係法令が改正されたので、同規程及び細則の見直しを行い、昭和57年3月に一部改正を行った。今後はこれらの規程の適正な運用により職員健康及び安全が確保されることを期待している次第で

ある。

総 務 部

部長 渡 邊 登
前部長 北 原 数 美

昭和57年4月1日付で北原数美部長、鈴木幸人庶務課長は退職し、医薬品副作用被害救済基金総務部長、事業部長にそれぞれ就任した。

1. 組 織

昭和56年度は、新たな組織は認められなかったため、組織の変更はなかったが、昭和57年度組織定員要求において、化学物質情報部に国際情報室の新設（57年10月1日より）が認められた。

なお、56年度等級別定数改訂要求により主任研究官

の定数が48人から49人と1名増となった。

2. 定 員

昭和55年度末の定員は310名であったが、第5次定員削減計画に基づき行政職(一)1名、行政(二)1職名、研究職2名、計4名の定員が削減されたので、昭和56年度末の定員は、指定職2名、行政職(一)51名、行政職(二)39名、研究職214名、計306名となった。

なお、昭和57年度はさきに述べた、国際情報室の定員として研究職1名（6カ月）の増員が認められている。

3. 予 算

昭和56年度予算総額は、2,502,254千円で前年度の2,339,849千円に比較して162,405千円の増額となっている。

増額の主な内容としては、人当経費48,603千円を除くと研究費のうち人当研究費は7,696千円(1人当たり

資料 昭和56年度予算額

区 分	昭和55年度 (A)	昭和56年度 (B)	対前年度差 引増△減額 (B) - (A)	備 考
	(千円)	(千円)	(千円)	
(組織)厚生本省試験研究機関	2,232,981	2,332,097	99,116	
(項)厚生本省試験研究所	2,102,853	2,146,904	44,051	
人 当 経 費	1,441,245	1,489,848	48,603	
一般事務経費	52,438	47,556	△ 4,882	動物舎特殊備品購入費の減
研 究 費	222,684	234,768	12,084	人当研究費単価の増 @1,210千円→1,260千円
特別研究費	17,426	17,204	△ 222	1. 生活関連諸物質の微量 分析新技術の開発研究 (9,363千円) 2. 医薬品、食品添加物等 の安全性評価のための新 技術利用と評価基準の確 立に関する研究 (7,841千円)
標準品製造費	6,633	7,219	586	直接材料費及び光熱水料の 増額
安全性生物試験研究センター運営費	198,387	223,731	25,344	光熱水料の増額
薬用植物栽培試験場運営費	147,983	110,985	△ 36,998	機械器具整備費の減
情報活動運営費	15,229	14,869	△ 420	
施設管理事務経費	768	724	△ 44	
(項)血清等製造及び検定費	103,659	132,055	28,396	直接材料費及び光熱水料の 増額
(厚)生本省試験研究所施設費	26,469	53,138	26,669	4. 10.11号館ボイラー取替 工事
(組織)厚生本省試験研究機関	106,868	170,157	63,289	
(項)国立機関原子炉試験研究費	34,970	70,434	35,464	
(項)放射能調査研究費	1,661	1,661	0	
(項)国立機関公害防止等試験研究費	70,237	98,062	27,825	
計	2,339,849	2,502,254	162,405	

①1,210千円→1,260千円)、光熱水料(電気,ガス)の値上げによる増額(一般事務経費681千円,安全性生物試験研究センター25,344千円,薬用植物栽培試験場運営費11,922千円)、標準品製造費及び検定検査材料費のうち直接材料費の原価計算改訂による増額、検定検査用特殊機械購入費15,898千円が新規に認められた。

減額の主なものは、薬用植物栽培試験場運営費のうち機械器具整備費の予算措置が昭和55年度で終了したので54,000千円減額となったものである。

国立機関原子力試験研究費においては、新規テーマ2課題(①体内適用放射性医薬品の安全性に関する研究48,018千円,②血液回路の放射線滅菌による材質変化とそれに対する品質改良並びに滅菌効果に関する研究4,122千円)が認められた。

国立機関公害防止等試験研究費においては、新規テーマ2課題(①汚染レベルを前提とする環境化学物質の安全性試験に関する研究21,705千円,②生物質を指示剤とする環境汚染物質の監視システムに関する研究22,146千円)が認められた。

なお、昭和56年度事項別予算額は別表のとおりである。

合成化学研究部

部長 神谷 庄造

概要

ここ数年実施して来た「2-クロロエチルニトロソウレイド基を有する複素環化合物の合成研究」、「発癌性N-トロソ化合物の合成と反応性に関する研究」、「2-オキサゾリドン誘導体の合成研究」、「チアゾール及び1,3,4-チアジアゾール誘導体の合成研究」、「芳香族アミン類の代謝中間体の合成と反応性に関する研究」の5課題の研究は、いずれも少い人数で全力を出して追求した研究であったが、多大の成果を収めてここに終了することが出来た。

現在毒性部では、「化学物質の細胞刺激と生体反応との関係に関する研究」の一環として「ホルムアルデヒドの生体に及ぼす影響、特に発癌性に関する研究」が実施されているが、当部は56年度より本研究に参加することになった。分担研究の課題は「タンパク質並びに核酸関連化合物とホルムアルデヒドの反応」である。

55年度より始った厚生科学研究(薬務局審査課)の「医薬品原料規格集の作成に関する研究」は、川村部

長、江島部長、持田部長並びに東西両薬協、技術委員会の方々の御協力によって作業が順調に進み、現在67品目の品質規格が完成し、そのうち43品目が既に審査課より内示された。

研究業績

1. 生理活性物質の合成とそれらの化学反応に関する研究

ニトロソ尿素誘導体の合成研究のなかで、ニトロソ尿素誘導体のニトロソ基の転位反応 $[RN(NO)CONHR' \rightleftharpoons RNHCON(NO)R']$ 、ニトロソ尿素誘導体のトリアツェン誘導体及びカルバミン酸エステルへの変換反応 $[RR'NCON(NO)Ar \longrightarrow RR'N-N=NAr, ArN(NO)CONHAr' \longrightarrow Ar'NHCOOR]$ 、などの3種の新反応を見出した。(→誌上発表1,学会発表2)

また、ニトロソ基の転位速度、脱ニトロソ速度、アルキル化能などの化学的パラメーターと染色体異常誘発能や抗腫瘍活性などの生物学的パラメーターを比較検討し興味ある結果を得ている。(文部省がん特別研究、岡田班報告)

1-(2-ヒドロキシアルキル)尿素類を希硫酸と亜硝酸ナトリウムでニトロソ化したところ、相当するニトロソ尿素体は得られず、環状カーバメイトのN-ニトロソ体である3-ニトロソ-2-オキサゾリジノン誘導体を得られた。この種の閉環反応の応用性並びに反応機構について検討した。(学会発表5)

抗腫瘍剤を得る目的で1,3,4-チアジアゾール誘導体を多数合成したが、このなかで2-アシルアミノ体、2-アジド体などがL-1210に対して有効であり、特に2-プロパノイルアミノ-1,3,4-チアジアゾールが強い効力を示した。(→学会発表1)

抗腫瘍性化学官能基を有する化合物のスクリーニングに関する研究においては、当部で合成した25種の化合物についてラット腹水肝癌AH-13及びマウス白血病L-1210を用いる抗腫瘍性のスクリーニングを行い、構造活性相関について検討した。これらの化合物のなかで1-(2-クロロエチル)-1-ニトロソ-3-(2-ピリジルメチル)尿素N-オキサイド及び1-(2-クロロルエチル)-1-ニトロソ-3-(2-ピリジルエチル)尿素N-オキサイドが両実験腫瘍に対して強い効果を示した。これらの化合物はすでに許可になっているACNU以上の効力を示した。

新医薬品の合成研究を目的として実施しているシアノトリアツェン誘導体の合成研究においては、ジヒドロ型複素環のシアノトリアツェン類に2種類の異性体の存在することを認めたので、 ^{13}C -NMRを用いてそ

これらの存在比を明らかにした。(→学会発表3)

2. 生理活性物質の作用発現に関する研究

1,3-ジアリルニトロソ尿素類の生理活性と化学反応性についてはよく知られていないが、今回合成したこれらの化合物のなかで二、三のものが抗 AH-13 作用を示した、これらの化合物は AH-13 細胞に対してアリルジアゾニウム化合物と同じような細胞崩解作用や染色体のフラグメンテーションを示すことより、1,3-ジアリルニトロソ尿素類の抗 AH-13 作用の機構は、このものが先ずアリルカルバミン酸ジアゾエステルに転位し、このものより生ずるジアゾニウム化合物が活性中間体であることを推定した。(→学会発表4) 1,3-ジアリルニトロソ尿素類は、ベンセン中の熱分解に際してベンセン誘導体、ピフェニル誘導体、再生成尿素などを与える事実より、この種の化合物の活性中間体はアリルカルバミン酸ジアゾエステルであることを証明した。本研究より派生した問題として、種々のパラ置換 1-フェニルアゾ-2-ナフトール類の溶液状態及び固体状態における互変異性について分光学的に検討した。〔衛生試験報, 99, 17(1981)〕

メチルアニリン類の S-9 による代謝について検討し、多数の代謝産物中 N-水酸化体のみが変異原性を有する代謝中間体であることを確認した。

ホルムアルデヒドの発癌性に関する化学的研究においては、先ずたん白質に対するホルムアルデヒドの作用を見るために、たん白質の最も簡単なモデルとして数種の環置換アミノ酸並びに環置換 N-アシルアミノ酸とホルマリンとの室温での反応を試みた。環置換アミノ酸のなかでは、ヒスチジン及びトリプトファンがそれぞれ高収率でメチレン閉環体の N-ハイドロキシメチル体を与えた。一方、N-アシルアミノ酸ではメチレン閉環体は生成せず、N-ハイドロキシメチル体あるいはメチレンビス体を生成した。57年度では、ホルムアルデヒドと小ペプチド類及び核酸関連化合物との反応を検討し、更らにホルムアルデヒドの発癌機構を考察する予定である。(毒性部との共同研究、環境衛生局へ報告)

薬 品 部

部長 江 島 昭

概要

昭和56年4月に採用された志村尚司技官は昭和57年3月末に当所を退官して大阪府へ転出し、阿曾幸男技官が採用された。チュニジア国の技術援助のプロジェクト

「医薬品の品質管理に関する技術援助」における研修性として、昭和55年7月～12月の間 Mr. Fathi Saffar, 昭和56年8月～昭和57年3月の間 Mr. Sadok Zgarni の両氏を受入れ、それぞれ薬学に関する指導を行った。また昭和55年11月から同プロジェクトの専門家としてチュニジア国立栄養研究所(チュニス)へ派遣されていた石橋無味雄主任研究官が昭和57年3月末に1年5カ月の任期を終了し、帰国した。

業務成績

1. 国家検定

総件数は795件で、前年度より120件(13.1%)の減少である。主としてブドウ糖注射液(89件)、塩酸エタンプトール錠(13件)及び避妊薬(12件)のカッコ内件数の減少による。件数の内訳はプロチオナミド2件、同錠なし、塩酸エタンプトール54件、同錠90件、避妊薬8件、ブドウ糖注射液634件、リンゲル液7件であった。避妊薬は55年度以来減少の傾向にある。ブドウ糖注射液は減少して前年度の件数とほぼ同程度になった。

2. 特別審査試験

総件数242件で前年度より40件増加した。内訳は解熱鎮痛薬118件、新薬98件、殺虫剤26件であった。

3. 特別行政試験

総件数44件で前年度よりわずかに減少した。国産あへん10件、輸入あへん34件である。

4. 一斉取締試験

アスピリン、アセトアミノフェン、アミノピリン及びスルピリンを含む坐剤23件について行った。アスピリン坐剤の中には1ヶ当りの含量のばらつきの大いもの、1ヶ内のアスピリンの分布の不均一性の大きいものなどがあつた。

5. 標準品製造

麻薬等の鑑識に供する標準品として、向精神薬 DET(N,N-diethyltryptamine) 及び Parahexyl 各々 20g 及び大麻成分である Δ⁹-THC の 0.2% 溶液 4,330 ml(10 ml 入りアンプルに 433 本)を製造した。

6. その他

生物学的同等性判定基準作成に関する研究(メトログニゾール錠及びインドメタシンカプセル→審査課)、体液中覚せい剤検出法に関する研究(第3年次報告(最終)、麻薬課)、医薬品の原料規格集の作成に関する研究(第3年次、審査課)、医薬品添加物の使用基準に関する研究(シクロデキストリン他、審査課)、厚生省がん特別研究、輸入熱帯病の薬物治療法に関する研究(審査課)、不安定医薬品の純度向上に関する研究及び有害試薬を用いる医薬品試験法の改良に関する

研究(安全課)、医薬品製剤の迅速分析法作成に関する研究(グルタチオン及び同錠、監視指導課)及びステロイドホルモン製剤の製造管理及び品質管理の向上に関する研究(監視指導課)などについて協力した。

研究業績

1. 医薬品の分析化学的研究

i) 高速液体クロマトグラフ法を用いる方法

体液中のテオフィリンの定量(→誌上発表 14)、かぜ薬中の解熱鎮痛剤、祛痰剤の定量(→誌上発表 15, 16)、かぜ薬中の抗ヒスタミン剤の定量(→誌上発表 12)、坐剤中の解熱鎮痛剤の定量(→誌上発表 17, 19, 学会発表 16)、イオン性医薬品の分析(→学会発表 14)、アミノ酸の分析(→学会発表 15)、混合製剤中の微量配合成分の定量(→学会発表 17)などを発表した。

ii) オートアナライザーを用いる方法

シクランジレートカプセルの純度試験及び定量法(→学会発表 11)、坐剤の含量均一性試験(→学会発表 16)、混合製剤中の微量配合成分の含量均一性試験(→学会発表 17)などにオートアナライザーを利用し、含量均一性試験への応用を試みた。

iii) マイクロクリスタルテストを用いる方法

向精神剤の同定法として研究した。(→学会発表 18)

iv) 比色法による方法

坐薬中の解熱鎮痛剤の定量(→誌上発表 16)について比色法による方法を検討した。

2. 医薬品の安定性に関する研究

塩酸メクロフェノキサートの固体状態における加水分解(→学会発表 13)について研究した。

3. 医薬品の安全性に関する研究

輸液中の微粒子の測定について(→学会発表 12)は昭和50年度及び51年度において厚生科学研究として取上げられ、その成果は第10改正日本薬局法の製剤総則、注射剤の項に採用されたが、これが昭和57年度からブドウ糖注射液及びリンゲル液の国家検定の基準中に入るため、その実施方法について検討した。

4. 医薬品の有効性に関する研究

内服固形製剤のバイオアベイラビリティ(→誌上発表 12)、生物学的同等性の試験法に関する研究(→学会発表 7, 誌上発表 17)、ビーグル犬とヒトとの比較研究(→学会発表 6, 9, 10)、胃内容排出速度に関する研究(→学会発表 9)、食事及び制酸剤等のバイオアベイラビリティに及ぼす影響(→誌上発表 3, 4, 5, 9, 学会発表 9)、フロセミド錠の薬理効果とバイオアベイラビリティ(→学会発表 8)、カルブタミド錠の臨床的非同等性(→誌上発表 6)、ジアゼパム錠のバイオ

アベイラビリティ(→誌上発表 7, 8)など主としてバイオアベイラビリティの各因子の医薬品製剤の生物学的同等性を論じる上での働きと限界について製剤学的あるいは生理的要因の上から追求した。これらの研究の結果、医薬品製剤がどのように製造され、製剤化されるべきか、そして用法用量について改めるべき点はないか、などの問題へ進んで行けるものとする。

5. 麻薬及び習慣性薬物に関する研究

ヒト汗中に排出する覚せい剤の超微量検出法の研究を前年度に引き続き行った。(→学会発表 18)

生物化学部

部長 川村 次良

概要

チュニジア国の技術援助プロジェクトの協力事業として昭和56年8月～昭和57年3月の間、National Institute of Nutrition (Tunis) の Mr. Barkaovi Taieb を研修及び見学の目的で受け入れた。また、部長は昭和57年1月10日～23日の間、インドネシア国へ国立品質管理試験所プロジェクト事前調査団員として出張した。

遺伝子組換えにより生産される医薬品の規格・試験法等に関する研究業務を開始した。

業務成績

1. 国家検定

インシュリン製剤106件及び脳下垂体後葉関係製剤62件について検定を行ったが、いずれも合格品であった。

2. 特別審査試験

ステロイドホルモン剤、豚皮、ペプチド製剤、酵素製剤など18件につき審査を行った。最近、臓器の抽出製剤などその本質の確認が困難な製剤の承認申請が行われている。

3. 一斉収去試験

ブロメライン製剤(配合剤を含む)について崩壊試験及び含量試験を行った結果、含量不足による不合格品が、4検体あった。

4. 特別行政試験

粗ウロキナーゼ及びセラチオペプチダーゼについて試験を行った。

5. 標準品製造

昭和56年度の標準品製造品目及びその出納状況については、巻末の表を参照されたい。

6. その他

i) セラチオペプチダーゼ、 β -ガラクトシダーゼ、セアブローゼの酵素製剤などの規格・試験法について検討し、薬務局審査課へ報告した。

ii) 抗菌性物質製剤基準の大改正に参加し、主として日本薬局方との相関について説明した。また、臨床診断薬懇談会(東西医薬品工業協会)においてブドウ糖及び尿酸の診断薬基準作成に協力した。

研究業績

1. 医薬品の規格及び試験法に関する研究

i) ステロイドホルモンの定量法に関する研究

ピロールを用いるけい光定量法を血中のヒドロコルチゾンの定量に応用した。(→学会発表 20)

ii) ステロイドホルモン製剤の製造管理及び品質管理の向上に関する研究

液体クロマトグラフ法を用いてプレドニゾン製剤の定量について検討した。(厚生科学研究, 薬品部等と共同研究, 薬務局監視指導課へ報告)

iii) 不安定性医薬品の純度の向上に関する研究

液体クロマトグラフ法を用いてノルエピネフリン水溶液の安定性につき検討し、得られた定量値を比色定量で得た値と比較検討した。(厚生科学研究, 星薬科大学等と共同研究, 永井恒司主任研究者へ報告)[衛生試報, 100, 40 (1982)]

iv) 医薬品製剤の迅速分析法作成に関する研究

プロメライン製剤につき、従来の定量法の測定値に関し、その変動を最少にするための要因について検討した。(委託研究, 薬品部等と共同研究, 薬務局監視指導課へ報告)[衛生試報, 100, 141 (1982)]

v) ホルモン製剤の持続作用に関する研究(厚生科学研究, 静岡薬大, 北大薬学部と共同研究, 薬務局安全課へ報告)(→誌上発表 18)

vi) 医薬品の規格及び試験法に関する研究(委託研究, 滝谷昭二班長へ報告)

vii) 有害試薬を用いる医薬品試験法の改良に関する研究(厚生科学研究, 勝井五一郎主任研究者へ報告)

viii) DNA 関連技術の保健・医療分野への応用に関する研究(委託研究, 染谷四郎班長へ報告)

2. 医薬品の有効性及び安全性に関する生物化学的研究

i) ペプチド及びタンパク質製剤の純度に関する研究

液体クロマトグラフ法によるインシュリンの定量法につき、検討した。(→学会発表 21)

ii) 多形核白血球機能の分子機構並びに各種薬剤の有害作用発現機構に関する生物化学的研究(都臨床医学総合研究所, 都赤十字血液センターと共同研究)

多形核白血球を熱処理微生物並びに可溶性刺激剤で刺激した際の呼吸上昇に対するピラズロン系薬剤の影響影について調べた。

iii) 遺伝子組換えを利用して生産される医薬品に対する承認審査のための基礎的研究

遺伝子組換えを利用して生産されるヒトインシュリンに対する承認審査のための基礎的研究を行った。(厚生科学研究, 東大薬学部等と共同研究, 野島庄七主任研究者へ報告)

iv) DNA の抽出・解析・合成技術の開発に関する研究(科学技術振興調整費, 放射線化学部等と共同研究, 松原謙一主任研究者へ報告)

3. 生体内活性物質の作用機序に関する研究

i) ステロイドホルモンの代謝及びその作用機序に関する研究

20 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素の活性発現に関与するアミノ酸残基を光化学修飾及び反応動力学的パラメータの pH 依存性から推察した。(→誌上発表 19)

ii) 糖尿病合併症の発症に関する酵素化学的研究

正常家兎水晶体中の単糖類の含有量及びその代謝酵素活性を調べた。また、正常家兎水晶体中のアルドース還元酵素を均一に精製し、その酵素化学的性状を調べた。(→学会発表 22)

4. 標準品に関する研究

i) 化学分析用標準品の品質規格に関する研究

新規にフルオシノロンアセトニド標準品を確立し、リゾチーム標準品の安定性について検討した。また、アスコルビン酸、塩酸チアミン、塩酸ピリドキシン、ニコチン酸、葉酸、リゾチーム、リボフラビン、リン酸ヒスタミン及びルチン標準品の品質規格について検討した。[衛生試報, 100, 166, 167, 168, 170, 172, 173, 175, 177, 179, 182, 184 (1982)]

ii) バイオアッセイ用標準品の設定に関する研究

キノゲナーゼ国際標準物質の試料を酵素法によって共同検定し、WHO へ報告した。また、キノゲナーゼの国内標準物質を設定するための共同検定を行った。(WHO 英国標準品研究所, 東京理科大学薬学部等と共同研究)

放射線化学部

部長 寺尾 允 男

概要

昭和56年7月1日付で当部第一室長, 城戸靖雅技官

が畜産生物科学安全研究所に転出し、かわって、池瀧秀治技官が室長に昇格した。また、昭和56年4月、鈴木和博技官が採用となり、更に7月、沢田純一技官の東京大学薬学部からの転入があった。

昭和56年度においては、放射性医薬品、薬物代謝、重金属の毒性発現、ポリスクレオチドの合成、薬物の生体膜及び免疫機能に及ぼす影響などについての研究業務を行った。

業務成績

1. 放射性医薬品の特別審査試験

RIA 等による *in vitro* テスト用キット及び *in vivo* 診断薬など14品目について、提出された申請書の試験法を中心に審査を行った。その結果、9品目について試験法等に問題が認められ、再検討することを要求した。

審査の対象となった品目数は以下の通りである。

¹²⁵ I 標識 <i>in vitro</i> テキスト用キット	12品目
¹²⁵ I 標識 <i>in vitro</i> 診断薬	1品目
^{99m} Tc 標識 <i>in vivo</i> 診断薬	1品目

研究業績

1. 体内適用放射性医薬品の安全性に関する研究

^{92m}Tc-フィチン酸テクネツウムを、常用量及び常用量の50倍量を投与（静脈注射）したラット（1群8匹）の血清タンパクについて、グラジエントスラブゲル電気泳動法により解析した。投与後3日目及び7日目の血清について、対照群と比較した結果、泳動時間を変えても投与群のラット血清タンパクに変動は認められなかった。

ビーグル犬（5匹）に常用量の50倍量を投与した血清についても同様に解析した結果、投与後1日目、3日目、7日目の血清タンパクは投与前のそれと差は認められなかった。（原子力研究費）

2. 放射性医薬品の品質試験法に関する研究

^{99m}Tc 標識放射性医薬品キットについて前年度と同様、Gelman 社製 ITL-SG の TLC プレートを用いて迅速試験法について検討した。また、標識用キットに含まれる Sn²⁺ の簡易迅速定量法について検討した。（原子力研究費）

3. 放射性医薬品の品質確保に関する研究

体外適用放射性医薬品の品質試験法として等電点電気泳動法が有用なこと、またタンパクの染色法として銀染色法がすぐれていることを示した。（厚生科学研究）

4. 依存性薬物の生物学的研究

モルヒネの代謝物であるモルヒノンに前もってマウス投与したのち、モルヒネを投与すると、モルヒネの鎮痛活性並びに急性毒性が明らかに低下することが認

められた。また、オピオイドレセプターの ³H-ナロキソンとの特異的結合がモルヒノンにより抑制されることが認められた。（→学会発表 23, 24, 誌上発表 20）

5. 鉛中毒の毒性発現に関する研究

前年度に引き続き、鉛の生体に及ぼす作用について検討した。鉛投与ラットの肝臓に鉛結合物質が誘導されることを明らかにした。この物質は分子量及び亜鉛の挙動の関連から、メタロチオネイン様タンパクを推定している。

6. 免疫担当細胞の機能に関する研究

i) 家庭用品に使用される各種化学物質のアレルギー反応増強効果に関する調査研究

家庭用洗剤に含まれる酵素のアレルゲン性及び直鎖アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム (LAS) のアレルギー増強効果について Balb/c マウスを用いて検討した。

また、化学物質一般のアレルギー増強効果を比較的簡便に、かつ高精度に試験する方法として、二次抗体を用いるラジオイムノアッセイ法 (RAST) の応用をめざし、基礎条件を検討した。（厚生科学研究）

ii) T細胞に及ぼす薬物の影

ゴム加硫促進剤であるエチレンチオ尿素のT細胞に及ぼす影響を検討したところ、ヘルパー及びサブプレッサー両T細胞の活性をともに低下させることが明らかとなった。（→学会発表3）

7. 赤血球の老化に関する研究

環境汚染物質の生体膜機能に及ぼす影について検討する目的で、各種重金属の赤血球膜タンパクリン酸化に対する効果を、SDS-スラブゲル電気泳動とオートラジオグラフィにより解析した結果、水銀やカドミウムは、膜タンパクのリン酸化を全体に上昇させるほか、正常の腸ではリン酸化されないタンパクが著しくリン酸化されるなど、膜機能に影響を与えることが明らかとなった。

8. DNA 合成技術に関する研究

DNA 合成技術に関する研究の全国的プロジェクトの一環として、オリゴスクレオチドからポリスクレオチドリガーゼによるポリスクレオチドの合成について検討した。

9. 遺伝子組換えを利用して生産される医薬品に対する承認審査のための基礎的研究

遺伝子組み換え技術により生産されるヒトインシュリン等の医薬品の承認にあたって審査すべき問題点につき検討した。（厚生科学研究）

生 薬 部

部長 原 田 正 敏

前部長 名 取 信 策

概要

当部における研究は、過去十年あまり天然有害物質の化学的研究を中心としてきたが、本年度で多くの研究を打切ることとし、一方科学技術振興調整費にもとづく漢薬の薬効を志向した研究を開始した。近年の、漢方製剤の医療への応用の増加に対応して、漢薬系生薬及び製剤の研究に当面の研究の中心を移す予定である。

本年1月、坂東技官が勤続39年の上、退職した。4月1日名取部長が明治薬科大学教授として転出し、後任部長として千葉大学薬学部教授原田正敏が就任した。更に義平第二室長が環境衛生化学部長に昇任し、福岡主任研究官が医化学部に転出、一方大阪支所より野口主任研究官と鈴木技官が転入した。

業務成績

1. 本年度は一斉取締試験・特別行政試験の該当品目がなかった。
2. 局方生薬の規格整備 本年度の初めに第10改正日本薬局方が公布されたので、生薬に関する改正点及び未処理事項を整理し、更に全般的な見なおしを行い、第11改正に備えて記録に残した。(→誌上発表 21, 22)
3. 特別審査 従来と同様、生薬を含む製剤(かぜ薬 104件)について審査を行った。

研究業績

1. 生薬・生薬製剤の規格・試験法の基礎研究
局方生薬の規格改正及び市場生薬の品質調査を通じて、長年にわたる資料及び研究結果の蓄積があるので、これらのまとめに着手した。前年度の柴胡、麻黄、甘草に引き続き、黄連、炮附子、当帰、川芎、桂皮の品質評価法について検討を行った。(→誌上発表 23, 24, 25, 26)
2. 植物資源の医薬的利用に関する研究
中薬「板藍根」の成分について発表した。(→誌上発表 27)

駆瘀血生薬の化学・薬理学的総合研究の一環として、「トウキ」、「センキュウ」、「ジャクヤク」について、70%メタノールエキスを作成し、班員に供給する一方、一部については更に分画を行って、薬理作用を検索した。(科学技術庁調整費による)

3. 天然有害物質の化学的研究: 特に変異原性・発がん性及び細胞毒性を示す物質の検索, 同定, 構造研究及び生物活性

i) 有害植物成分特に変異・発がん物質の研究

ワラビの発がん物質の追究の過程でフラボノイドの変異原性が発見されその系統的研究が行われてきたが(→誌上発表 28, 29), これらは発癌性は認められず(→誌上発表 30), 天然変異・発癌物質の研究の問題点が明らかにされた。(→学会発表 27) 一方, 天然キノン類の中にも弱い変異原性を示すものが, いくつかあることが判明した。(→学会発表 26)(国立がんセンター, 東大医科研と共同研究, 一部文部省環境科学特定研による)

ワラビの発がん物質の追究は, Ames 法による検索, Evans らの牛血尿症発症フラクションの追究を続行し, 後者からは thiamine 分解性を示す *O*-caffeoylshikimic acid を同定したが, いずれも発癌性と関係する結果はえられなかった。一方, 明らかに強い発癌性を示すワラビのメタノールエキスが ACI 系ラットで発癌性を示さなかったことから, ワラビの発癌性物質の追究は, 原点に立ち戻って行う必要があることとなった。(東大医科研等と共同研究, 文部省癌特研による) なお, pteroin 類の ^{13}C -nmr の系統的解析を続行した。(→学会発表 29)

ii) マイコトキシンの研究

chaetochromin, *O*-methylsterigmatocystin の毒性実験を続行した。actin と結合し特異な作用を細胞に対して示す chaetoglobosins については, その化学構造の報告をまとめ(→誌上発表 31, 32, 33), ^{13}C -NMR を用いた生合成実験を行い(→学会発表 28, 30), 更にそれらの作用機作について検討した。(→誌上発表 35, 36)

Chaetomium 属のマイコトキシン産生の検索をまとめて発表した。(→誌上発表 34)(衛生微生物部, 横浜市大医学部, 東京都臨床医学総合研等と共同研究)

療 品 部

部長 大 場 琢 磨

概要

昭和57年2月, 日本医工(株)製の透析器を使用し, 透析患者の眼の充血と結膜炎様の症状を訴える事故が173人に発生し, 3月12日の新聞, テレビで報道された。メーカーは製品の製造販売を中止し, 厚生省は所管の秋田県と大阪府に調査を指示すると共に, 当所に原

因究明の試験検査を依頼してきた。したがって当部を中心とし関連各部と協力体制を組織し、当部は透析器の構成材料の溶出物の分析を、毒性部は溶出物の動物への注入による反応を、衛生微生物は透析器の無菌試験を、薬理部は溶出物の溶血性等をそれぞれ分担し、現在試験を続行中である。当部では一日も早く結論を出すために、療品室以外の部員も協力して実験を行っている。これを機会として医療用具の安全性確保についての見直しのため、医療用具の許認可体制の強化と医療用具の GMP 実施が検討され具体化されてゆくと思われる。

また昭和56年11月に日本医科器械学会の招待講演で来日した FDA の Dr. Bruch からエチレンオキサイド (EO) に対する方針を直接聞くことができ、今後のわが国における EO の規制に大いに役立つことができた。

業務成績

1. 特別行政試験 透析器事故原因究明

事故のおこった透析器の中心部であるホローファイバーは東洋紡(株)が製造したもので、これから溶出されるものについて重点的に化学分析を行ない、原因を近く発表できるものと思われる。

2. 一斉取締り試験

1980年アメリカでタンポン使用での事故にかんがみ昭和56年度の一斉取締り試験品目には月経処理用タンポンが選ばれた。

輸入品1社3品目、国産10社16品目、計19品目について当部では基準による試験を行い不適品はなかった。なお同時に衛生微生物部においても無菌試験を行ったが、これも不適と判定されたものは一つもなかった。

3. 家庭用品の試験検査

昭和56年7月27日付の官報で防虫加工剤 4,6-ジクロル-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール (DTTB) (商品名ミチン LA)、防炎加工剤ビス(2,3-ジブromプロピル)ホスフェイト化合物及び家庭用エアゾール製品中のメタノールの3物質の規制基準が告示された。

年次計画による試験検査は塩素系溶剤とゴム添加剤の各2品目について行った。

4. 理化学試験室のスペクトル測定

核磁気共鳴装置 FX-200 型は、夜間連続で自動積算により微量試料の測定が精度よくできるようになったため、フルに利用されている。昨年末冷却用の液体窒素にモレが生じたため、そのパッキング取替えた以外1年以上故障もなく稼働している。

研究業績

1. 軟質塩化ビニル製血液回路の可溶性溶出防止に関する研究

人工腎臓用血液回路は塩ビ (PVC) 製であるが、これに可溶性として使われているフタル酸エステル (DEHP) の発がん性実験がアメリカがん研究所 (NCI) で行なわれた。発がん性を示す投与量は、血液回路から人体に溶出する量に比らべて、はるかに多量であるが、溶出量を減少させることが必要となった。そこで日本医療用プラスチック協会の協力で、プラズマ照射、放射線照射、二層成型チューブ、可溶性樹脂使用のチューブなどを試作し、これに血漿を環流して DEHP の溶出量は測定し、従来品よりも 1/10~1/5 に減少させることができた。(厚生科学研究、都立アイソトープ研と共同、薬務局へ報告)

2. 高分子材料による生体有害物質の吸着分離に関する研究

イオン交換樹脂及び吸着型樹脂の混床を用い、血液中の尿素と共存する尿酸、クレアチニン、メチルグアニジン等の尿毒症成分の吸着除去を続いて研究し、最適の混床比率を見出した。昭和55年11月に特許出願したものを改良し、新たに昭和57年5月に「尿毒症成分の吸着剤」を出願した。(→学会発表 33)(→誌上発表 41)

3. 人工腎臓用血液回路の放射線滅菌による材質変化に関する研究

血液回路の材質は PVC であり、放射線照射により分解を受け易い。この滅菌線量は従来 2.5 Mrad とされていたが、最近製造工程における菌の汚染が少なくなったので、2.0 Mrad でも無菌化できると考えられ、2.0 Mrad 以下の照射での材質変化を溶出物試験を中心として検討した。(原子力研究費、衛生微生物部と共同)(→学会発表 34)

4. 家庭用品に含まれる化学物質の分析化学的研究
合板の接着用樹脂に由来するホルムアルデヒドの発散の理論を数式を展開して検討し、デンケータ法の測定値の意味を明らかにすると共に、そのデンケータから家具中や室内のホルムアルデヒド濃度を予測できる可能性について考察した。

昨年に引き続いて厚生省のモニター病院においてアレルギー性接触皮膚炎を起こした患者が使用したゴム手袋等の家庭用ゴム、プラスチック類に含まれる有害物質の分析を行なった。(東京医大、東邦大医学部と共同)

5. 機器分析におけるコンピュータ利用に関する研究

プロトン核磁気共鳴スペクトルの Sdtler に集録されている3万種のデータを既存の NOVA ミニコンの磁気テープに収納することに成功した。これにより未知物質のスペクトル検索が約10分で可能となり、この方面の利用が非常に便利になったが、今後これに FX-200 の測定データも追加収納してゆくことになる。(→学会発表 35, 36, 37)

環境衛生化学部

部長 義平 邦利

前部長 谷村 顕雄

概要

空気については大気汚染物質の常時測定を例年通り実施した。NO_x は横ばい、それ以外は年々減少の傾向にある。

化粧品などは、一昨年薬事法の改正により一部成分の表示が義務づけられるなど、最近化粧品に対する注目は高まり、業務量は増加の一途をたどっている。本年度は、化粧品の経時安定性、化粧品原料基準の追加改訂、染毛剤の分析法、及び化粧品中のニトロ化合物など、化粧品の行政試験研究の遂行に努力した。

水道水に関しては前年度に引き続きトリハロメタンの発生メカニズムと除去方法、低沸点有機塩素化合物の生体影響に関する研究を実施し、新たに陸水域の有機ハロゲン化合物の分析法に関する研究を開始した。

人事面では、昭和57年3月31日まで食品添加物谷村顕雄部長が当部長と併任されていたが、同年4月1日に生薬部義平邦利室長が部長に就任した。

昭和56年8月、タイ国 National Environmental Board の Mrs. Monthip S. Tabucanon が来所し、同施設、技術研修について意見を交換した。また中室克彦技官は同所に昭和57年1月12日より1年間技術指導のため出張中である。

佐谷戸安好室長は国際協力事業団の調査団の一名として、タイ国首都圏水道公社水質トレーニングセンターの教育計画策定援助のため昭和56年10月5日より一箇月間出張した。

施設面では、昭和57年3月、部長室及び第二室関係が消防法対策などのため、10号館に移転した。

業務成績

1. 前年に引き続き東京都内3箇所の国設自動車排出ガス測定所で各種自動計測器を用いて大気汚染物質の常時測定を実施した。また、測定値の集計、日報及び月報の作成は極めて複雑であるので、霞ヶ関測定所で

はコンピュータを組み込んだデータ収集装置を製作し、仕事の効率化をはかった。3箇所の調査は次の11項目である。一酸化炭素、一酸化窒素、二酸化窒素、二酸化硫黄、オゾン、アルデヒド、浮遊粒子状物質、メタン、非メタン、全炭化水素、交通量。(環境庁大気保全局へ報告)

2. 化粧品関係

i) 一斉取締試験

薬事法中の化粧品品質基準によって化粧品などに含まれるホルモン類は、その含有量が規制されている。本年度はホルモンを含有するクリーム20検体について卵胞ホルモン、鉛、カドミウムの定量試験及び pH の測定などを行った。その結果、卵胞ホルモン量が申請書と相違する検体が一検体認められた。(薬務局監視指導課へ報告)

ii) 化粧品原料基準の改訂

化粧品原料基準の追加品目の審議にあたり担当品目に関する文献を調査し、詳細な実験を行い規格を作成した。また、既収載品目の見直しも行い、既収載品目と追加品目に関する試験法の統一をはかることに努力した。(薬務局審査課へ報告)

3. 水関係

水道水中の総トリハロメタンの存在状況に関する研究

全国38箇所の衛研、水道局水質検査センターとの分析精度検討のためのクロスチェック試料作成と115水道局190試料のトリハロメタンの四季変化、水質成分との相関関係、その他についてデータ処理を行った。(環境衛生局水道整備課へ報告)

研究業績

1. 建築物内における空気質の衛生管理基準の設定に関する研究

i) 一般住居内の窒素酸化物汚染実態を大気汚染状況、室内発生源との関連において検討した。〔衛生試験報, 99, 34(1981)〕

ii) 大規模建築物(映画館、図書館、書店)及び一般住居内のホルムアルデヒド汚染の実態を大気汚染状況、室内発生源、空調設備等との関連において検討した。(→学会発表 38)

2. 空気中に含まれるガス状及び粒子状物質の微量分析の開発に関する研究

呼吸器疾患等の原因物質の一つである大気中の硫酸ミストをテフロンフィルターに捕集したのち、アセトンを用いて抽出後、ジアゾメタンでメチル化し、GC-FPD を用いて定量する際の基礎的検討を行った。

3. 放射能調査に関する研究

i) 鳥根県太田市三瓶山附近の河川水、井水について、天然放射性核種の分析を行った。(→学会発表 39)

ii) 食品、土壌のヨウ素定量法の検討をした。分析法は水酸化カリウム添加灰化法及び亜リン酸・硫酸還元蒸溜法を応用した。蒸溜法に改良を加え、ppm オーダーのヨウ素を定量することが可能となった。また本法は原子力施設周辺の ^{131}I 、 ^{129}I 等のモニターに利用し得ると考えられる。

4. 化粧品の時時安定性に関する研究

薬事法の改正により、3年未満で著しく品質を損う化粧品は使用期限の表示が必要となった。化粧品の時時安定性に関する基準は現在確立されていないので、クリーム、乳液、化粧水、及び固型白粉などの剤型について時時安定性の試験を実施した。

加速試験の結果は審査課に報告したが、2年間にわたる室温長期保存試験については現在実施中である。(厚生科学研究、薬務局審査課へ報告)

5. 染毛剤の分析法に関する研究

最近、染毛剤は指定成分の表示が義務づけられ、簡易分析法の開発が必要となっている。そこで、酸化染毛剤の系統的分析法を確立するために、TLCとHPLCを併用する基礎的分析法の検討を行った。その結果、基剤中の13種類の芳香族アミン化合物及びポリアミノフェノールを含有する処方について満足する結果が得られた。(→学会発表 41)

また、染毛剤第1剤と第2剤の反応性についても検討を行った。(→学会発表 40)

6. 化粧品中のニトロソ化合物に関する研究

前年度に引き続き、化粧品中のニトロソ化合物について、溶媒抽出法、カラム法(イオン交換樹脂及びシリカゲルなど)などの前処理法を比較検討し、製品に応じた方法を確立した。また、クリームなどのモデル化粧品にNDELA(N-ニトロソジエタノールアミン)を500, 300, 100 ppb添加し、上記前処理法で検出器としてTEA(Thermal Energy Analyzer)を用いる方法と非TEA(GC, HPLC)法について定量法の精度を検討した。(薬務局安全課へ報告)

7. 水道水質基準及び試験方法の設定に関する研究

i) 水道水の標準分析法の開発に関する研究: 水道水質基準の追加、改定などの基礎資料をえるために、水道水中のブロムイオン、フルオランセン、3,4-ベンゾフルオランセン、非イオン界面活性剤などの分析方法の研究を行った。(環境衛生局水道整備課へ報告)

ii) 公共用水域における有機塩素化合物の発生メカニズムとその除去方法に関する研究: フミン酸成分と塩素によって生成する CHCl_3 及び CCl_3NO_2 の反応

速度論的検討とフミン酸の塩素化中間生成物をGC-MSを用いて解析を行った。(水道環境部、環境庁総合プロジェクト研究、丹保班へ報告)

iii) 陸水域の有機ハロゲン化合物の分析手法に関する研究: 水道水中の有機ハロゲン化合物TOCIの分析方法の開発を行うためTOX計(クロマトリー法)の基礎的検討、TOCIの簡易測定法、濃縮操作などについて研究を行った。(水道環境部水道整備課、環境庁総合プロジェクト研究、大沢班報告)

iv) 低沸点有機塩素化合物の生体影響に関する研究: ^{14}C ラットの投与時の ^{14}C , Brの体内分布、尿、ふん中への排泄など体内挙動について検討を行った。(環境庁総合プロジェクト研究、大森班報告)

v) 水道水中に含有するジクロロエチレン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、四塩化炭素、クロルデン、1,1,1-トリクロロエタン、ピレン、アントラセン、アクリロニトリル、アクリルアミドなどについて変異原活性の検討を行っている。

8. 水道用品等の規格設定に関する研究

水道用薬品及び用品などについて規格策定のため、アスファルト系塗装剤、アスベスト管などの成分分析並びに溶出試験を行った。(水道環境部水道整備課へ報告)

9. 温泉の衛生化学的研究

温泉浴場水の維持管理指針設定のため、飲用泉の汚染の実態と調査方法について検討を行った。(環境庁自然保護局へ報告)

10. 水利用に関する衛生化学的研究

i) 飲料水中の低沸点有機塩素化合物の定量的解析: 低沸点有機塩素化合物のうちトリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタンなどの地下水、水道水中の経年変化、河川の汚濁量等について調査研究を行い、これらの物質の生体曝露量を把握するための検討を行っている。(厚生省がん研究助成金、内山班報告)

ii) 建築物維持管理資材の衛生安全性確保手法の策定に関する研究: 貯水槽の清掃に用いられる洗浄剤、充てん剤、塗料、防錆テープなどの衛生確保のための行政上の指導指針策定のため研究班を組織し、3箇年継続研究の初年として、資材の溶出試験、成分分析、並びにエポキシ樹脂硬化剤の毒性試験を行っている。(環境衛生局企画課へ報告)

食 品 部

部長 内 山 充

概要

食品衛生に関する化学分析の技術が全国的に高い水準に整備されたので、試験検査をより comparable にするために、公定試験法の拡充、改訂が急がれている。また、食品の変質物や汚染物の安全評価に当たって、毒性情報と並んで曝露量や動態が考慮される趨勢となって来たことを受けて、食品部の検査研究業務の内容も徐々に変化しつつある。

4月1日付で食品添加物部より辰野隆主任研究官が当部へ配置換えされた。また内山真夫主任研究官は米国テキサス大学へ脂質代謝酵素の研究のため出張している。国内外の研究者に対する研修が随時行われた。

業務成績

1. 輸入食品検査

化学試験では地中海ミバエ防疫用の EDB が大きな社会的話題となった。米国产レモン、オレンジ、グレープフルーツ、パイア、及び比国产マンゴーについて計49件、63検体の EDB 検査を行い経時的減衰も調べて判定した。ゴム製乳首中の鉛2件は、検出限界明示の必要性を結論した。異物試験は輸入冷凍肉11検体中2検体が不可(寄生虫トリヒナを検出)であったほかワイン1件を行った。

輸入港の食品衛生監視官3名の研修を2箇月間にわたり行った。

2. 規格・基準試験等

ドレッシング類につき油脂と重金属の試験法検討及び実態調査、新形態食品として焼肉のたれ類についての重金属の試験検査、及び衛生規範作成に関連してみその中の異物検査が56年度の業務として行われた。

3. 試験法の作成等

清涼飲料水中の鉛、カドミウム、ヒ素及びスズの規格試験法を作成した。(環境衛生局)

食品中の残留農薬標準分析法として有機リン剤、有機塩素剤をはじめ約80種の農薬についての分析法を設定した。(環境衛生局)

生物試料中の化学物質: 塩素系農薬, PCB, HCB, フタル酸エステル類, トリブチルリン酸等の系統分析法を作成した。(環境庁)

4. 残留農薬実態調査

輸入農産物: 大麦(及びモルト), そば, グレープフルーツ, こしょうについて4機関に委託し調査した。

研究業績

1. 農薬の残留とその変動に関する研究

i) 食品中のフェノキシ酢酸系除草剤の分別定量法を確立した。[衛生試報 100, 193(1982)]

ii) 調理食品中のベンジレート系, フタルイミド系農薬の定量分析法を作成し, 全国の試料につき分析, 検討した。(厚生省がん研究)

iii) 農作物中の残留エトプロップの分析法を確立し(→誌上発表 50), 更に畜水産物中のトリクロロホンの分析法を検討した。(環境衛生局へ報告)

2. 人工汚染物の代謝と化学毒理学(→誌上発表 51)

i) リン酸トリエステル類の魚毒性, 魚体への分布及び消長を定量に明らかにし(→誌上発表 52), 静水系と流水系において比較検討を加え(→学会発表49), 更に魚体組織による代謝の構造特異性を *in vitro* で検討した。(→学会発表 50, 誌上発表 53) またトリブチルリン酸についてラットによる *in vivo* の代謝物を確認し代謝経路を推定した。(→学会発表 51)(国立機関公害防止総合研究)

ii) 有機リン殺虫剤の低濃度における解毒系の解明のため, フェニトロオクソンの代謝(→誌上発表 54)及びフェニトロチオンの代謝(→誌上発表 55)について速度論的考察を行った。

iii) PCT の長期投与とマウスの組織内分布と蓄積について検討した。(→誌上発表 56)

3. 食品中の化学物質の作用と生体応答

i) 塩素系薬物による生体内過酸化指標の変化を明らかにし[衛生試報 100(1982); 文部省特別研究], 他の毒性についても調査検討した。(→誌上発表 57)

ii) 有機リン殺虫剤の生体膜修飾作用を解明するため膜酵素の遊離及び血球膜の脆弱性の変化を検討した。

iii) くま笹及び米ぬかの多糖質の経口投与による免疫活性の変動を PFC 法で試験し, 老若両マウスで有意な賦活化をみとめた。

iv) 貧食作用に伴って生成する過酸化水素の測定法を電気化学的方法で検討した。

4. 食品中の天然汚染物

i) アフラトキシン類の香辛料, 卵, 乳製品中からの分析法の検討(環境衛生局へ報告)及び実験動物臓器内分布を試験した。

ii) 誘導体形成法によるステリグマトシステンの HPLC 分析法を開発した。(→学会発表 52, 誌上発表 58)

iii) 調理食品中のオクラトキシン A, パツリンの分析を検討し, 全国の試料につき定量した。(厚生省がん研究)

iv) 食品混入昆虫の酵素活性より混入時期を判定する試みをイソフェン酸脱水素酵素, ロイシンアミノペプチダーゼ等の諸酵素の活性の有無を指標として行った。

5. 食品汚染物の実態と人体曝露の解析 (→誌上発表 59)

i) 食品汚染物データベースは昭和55年度採取試料までの10箇年分約62万件の保存整理が完了し, 全国衛生研究所へモニタリングデータのフィードバックを行っている。(→誌上発表 60, 61, 環境衛生局へ報告)

ii) 日常食品中の汚染物摂取量調査研究は11機関の協力の下で行われ, 年次推移や摂取経路の解析などに多くの知見を得た。(環境衛生局へ報告)

iii) がん原性汚染物の日常摂取量の解明とそれにに基づく危険度評価を行った。(厚生省がん研究)

iv) FAO/WHO による分析データ信頼性管理テストの有機塩素, アフラトキシン類, Cd, Pb に参加した。

6. 未検知汚染物の検知システムの確立

魚介類等の生物質を指標として未検知汚染物を検知する手法開発を企て, 4 機関との協力の下, GLC や HPLC のパターン認識, 魚介の酵素活性の変化, ステロイド検索などを検討した。(国立機関公害防止総合研究)

7. 食品及び生体の変質と異常成分

i) 放射性医薬品投与後の体組織内でのラジカル生成を検討した。(原子力総合研究)

ii) 生物電気化学センサーの食品及び生体成分測定への応用を検討した。(特別研究)

iii) エネルギー負荷による食品中でのラジカル生成とその転位につき検討した。

iv) 油脂及び組織内の過酸化物の TBA 反応に際しての共存抗酸化剤や酸素の影響を解明し (→学会発表 53, 誌上発表 62), また反応時の pH により呈色度の相異なる原因を明らかにした。(→誌上発表 63) 発色触媒としての各種形態の鉄の示す特異性を明らかにした。(→学会発表 54)

v) 単細胞たん白質中の奇数脂肪酸の乳脂中への移行について検討した。(→誌上発表 64)

vi) 葉緑素分解物のフェオホルバイドとフィトールの両者の分析法を進展させ (→学会発表 55), それを利用して漬物等における葉緑素の分解様相を明らかにした。(特別研究)

8. 食品規格に関する検査法の改良

i) シアン配糖体含有の豆類からのシアンの分析法におけるグリコシダーゼの作用過程を検討し改良する

と共に一般食品への応用を試みた。(環境衛生局へ報告)

ii) 水産食品中のメチレンブルー, マラカイトグリーン定量法を検討した。(環境衛生局へ報告)

9. 食中毒に関する研究

オゴノリ, ツルシラモ中の毒性物質の検討をひきつづき行い, 分画, 毒性試験(毒性部が担当)と並んで, 陽, 陰イオン, アミノ酸, 有機酸, アルカロイド等の検索や定量を行ったが, 中毒原因物質の解明には至っていない。

食品添加物部

部 長 谷 村 顕 雄

概要

地中海ミバエ駆除に使用されるエチレンジブロマイド(EDB)が沖縄産農産物に使用されており, その発がん性が立証されたため, 内地到着時に残留しないよう現地にて視察, 調査を行い, くん蒸条件などの改善により, 所期の成果が得られた。当所病理部における実験で臭素酸カリウムにがん原性が見出されたため, 市販食品について実態調査を行うと共に, 医化学部と共同で, 吸収, 排泄, 蓄積についての基礎データを作製した。昭和56年9月第7回国際ニトロソ化合物研究会議(東京)が開催され, 当部よりは医薬品のニトロソ化について発表が行われた。会議終了後海外研究者の訪問もあり, 活発に情報交換を行った。

業務成績

1. 製品検査

食用色素: 検査件数 301, 合格 301, 不合格 0

2. 特別行政試験

i) 沖縄産サヤインゲンの EDB 残留試験

モデルケースではくん蒸, 排気終了後 0.34 ppm のものは8時間後に, 14.4 ppm のものは21時間後に定量限界以下となった。フィールドにおけるくん蒸では25時間後に 0.04 ppm の残留を認めたので, くん蒸条件, 方法等の改善をはかり, 以降内地到着時点で残留は認めなくなった。(食品化学課)

ii) 食品に含まれる臭素酸カリウムの実態調査並びにラットにおける吸収, 排泄, 蓄積

市販魚肉ねり製品及びパンに含まれる臭素酸カリウムの分析を在来法並びにイオンクロマト法により実施, 上記食品の一部に若干の残留を認めた。吸収, 排泄, 蓄積に関する実験は, ラットに経口投与し, 血液, 尿及び腎臓について分析したが血液, 尿よりの回収率は

極めて低く、また腎臓への蓄積も認められなかった。

(食品化学課)

iii) 食品添加物標準分析法の作成

食品中のアルギン酸塩及びプロピレングリコールエステルをカルバゾール・硫酸比色法にて、また食品中の三二酸化鉄(ベンガラ)については原子吸光法による定量法を作成した。〔衛生試報 100, 195(1982)〕(食品化学課)

iv) 天然添加物の成分規格の設定

グアガム、タマリンド種子多糖類、ペクチン、アルギン酸の規格を設定した。また天然着色料の有害不純物混入の実態を調査した。(食品化学課)

v) 器具容器包装の規格作成などについて

①合成樹脂からの溶出物の検討

規格作成の対象はポリカーボネートとポリビニールアルコールで、ポリカーボネートはモノマー、安定剤、紫外線吸収剤、ポリビニールアルコールは蒸発残留物、滑剤、紫外線吸収剤について長期溶出試験を行った。

(食品化学課)

②市販製品についての試験

AS, フェノール, メラミン, メタクリル各樹脂17品目について規格試験に基づいて、短期、長期の溶出試験を行った。(食品化学課)

③ゴム中の加硫促進剤の分解と第2級アミンの生成
哺乳用乳首からの第2級アミンの溶出量を測定した。(厚生科学研究, 全国衛協発表)

④食品包装内の有機溶剤の定量

菓子袋(菓子入り, 空袋), 即席めん(袋内に揮散する有機溶剤)を定量した。(食品化学課)

⑤学校給食用食器改善に関する試験

メラミン樹脂, ポリスルホン, ポリカーボネート, ジアリルフタレート樹脂などについて溶出試験を行った。(文部省)

vi) 食品添加物の1日摂取量に関する調査

陰膳方式による1日摂取量はサッカリン N.D. ~ 1.2 mg, BHT N.D. ~ 0.055 mg, BHA N.D. ~ 0.056 mg であった。(厚生科学研究)

研究業績

1. ニトロソ化合物に関する研究

i) ニトロソ化反応促進物質について

保水乳化安定剤のコンドロイチン硫酸ナトリウム(CSNa)が、ニトロソ化反応を促進することを見出した。CSNa 0.5%, ジメチルアミン(DMA) 2 mM, NaNO 2 mM, pH 3.5 では対照に比べ約70倍のニトロソジメチルアミン(NDMA)を生成した。

ii) 揮発性ニトロソ化合物の生成及び反応性につ

いて

加硫促進剤であり、また農業のエチレンビスジチオカーバメートの代謝・分解産物であるエチレンチオウレア(ETU)を亜硝酸と反応させるとN-ニトロソエチレンチオウレア(NETU)を生成し、その速度は非常に速い。NETUはpH 5で1次分解速度定数 $K=0.6 \times 10^{-4} \text{ S}^{-1}(25^\circ)$ であった。またNETUは酸性でニトロソ基を転移する。(→学会発表 58)

iii) 医薬品のニトロソ化について

スルピリンのニトロソ化に及ぼすpH, 亜硝酸塩濃度, アスコルビン酸等の影響を調べた。(学会発表 57) また、スルピリンのニトロソ化生成物の変異原性に対するSH化合物の増強作用について検討した。(→誌上発表 68, 学会発表 56)

iv) ラットにおける硝酸塩及びDMAの代謝について

ラットの下部消化管内に硝酸塩とDMAを同時注入したところ、NDMAの生成を認めた。経口的に投与したDMAは速やかに尿中に排泄されるが、下部消化管内にも数ppmのDMAが存在した。市販飼料で飼育した場合、DMAの尿中排泄量は摂取量より多かった。(→誌上発表 69, 学会発表 61, 62)

2. 着色料に関する研究

HPLC法による食用タール色素の分析法を検討し、市販食用緑色3号中の主な付随色素はエチルアニリン型、エチルベンジルアニリン型であり、それぞれ0.36~5.70%, 0~3.53%混在していることを明らかにした。(→学会発表 60)

3. 発がん試験用検体の動物飼料中の安定性

発がん性試験用飼料に添加された検体の含量及び安定性について検討した。プロピルガレート, ニトロフラントインの含量低下は認めなかったが、BHT, ジフェニル, BHAは表示量に比べ低い値を示した。このうち、BHAの減少する原因は昇華によることを確認した。(→誌上発表 71) またトリエタノールアミン水溶液を動物飼育室内に1箇月間放置したがほとんど分解は認められなかった。〔衛生試報 100, 198(1982)〕

4. 畜水産食品中の残留物質の検査法に関する研究
新指定の飼料添加物につき、HPLC法による畜肉からの分析法を確立した。また、既設の試験法にHPLC法を導入した分析法の開発を試み、従来法におけるブランク値の問題を解決した。(厚生科学研究, 乳肉衛生課) また水産用医薬品については、魚組織からの微量分析法(0.05 ppm)を設定した。(→学会発表 59)

5. HPLCによる食品添加物の分析

保存料サッカリンなどの逆相型カラムにおける挙動

は、カルボン酸類とスルホン酸類では、移動相の pH により影響を受ける。また、アミド類は pH の影響を受けないのでこれを指標として、上記諸物質の pH による保持挙動を調べた。〔衛生試報 100, 147(1982)〕

衛生微生物部

部 長 倉 田 浩

概要

本年度の当部の人事、業務内容等は昨年度とほとんど変動がない。ただ、医薬品の無菌試験法に新しくメンブランフィルター法が10局に加えられたので、昭和57年度内において実施にとりかかれるよう準備と予備テストが繰返された。特に新しい研究業務としては、生薬原料の滅菌法技術の開発、食肉類の残存抗生剤の生物学的検出法、食品由来酵母菌の毒性検索等があげられる。海外協力としては、JAICA の医薬品管理を目的とするチュニジア国に対する援助に協力した。

業務成績

1. 国家検定、検査（輸出検査を含む）

ブドウ糖、リンゲル、インシュリン、ホルモン、避妊薬、腸線縫合糸等、総計 1,636件（うち細菌試験 822件、真菌試験814件）を行ったが不適品はなかった。

2. 一斉取締試験

卵胞ホルモン含有クリーム20件、月経処理用タンポン19件、計39件について、特に特定菌を対象とする細菌試験のみを実施したが、不適品はなかった。

3. 輸入食品試験

冷凍魚介類200件、そのほか加熱摂取冷凍食品 5件、冷凍うなぎ212件、その他冷凍食肉及びチーズケーキ等82件、総計499件の細菌検査が行なわれ、その中49件（9%）が陽性検体であった。また18株の細菌同定確認試験が行われた。本年度は真菌を対象とする検体はなかった。

研究業績

1. 医薬品、化粧品、医療用具等の衛生微生物学的研究

i) 放射線照射による医薬品、化粧品の微生物活性汚染防止に関する研究

生薬原料並びに酵素剤原料に対する照射滅菌効果の検討を引続き行っている。有効照射線量のおよその見当が得られているが、成分変化に関する調査がまだ不十分なので、この点を詳細に追究している。

ii) 医薬品、化粧品などの防腐殺菌剤に関する研究

iii) 血液回路の放射滅菌による材質変化とそれに対

する品質改良並びに滅菌効果に関する研究

透析用の血液回路に用いる塩ビ管の滅菌に放射線滅菌を用いた場合の効果を指標菌を用いて試験したところ 32.5 Mrad で無菌となることが判明した。

iv) 温泉中の細菌の検出法に関する研究

飲用泉の衛生学的評価基準の設定のための一部として微生物試験法の規格がないので、これを新しく設定するための調査を行った。

v) 大腸菌変異株の性質とその応用に関する研究

2. 食品の衛生微生物学的研究

i) *Bacillus cereus* の生態・毒素原性に関する研究

自然界に分布する本菌の生態を知るために本菌のコレリシン型別が有効か否かを検討した。また本菌の産生する下痢型毒素と嘔吐型毒素の性状、実験動物に対する生理活性等の本態に関する究明を行っている。（→学会発表 64~68）

ii) 輸入食品のサルモネラ汚染、耐性菌の分布等に関する研究

昭年54~55度に各種輸入食肉より検出した菌株について薬剤感受性を検討した。

iii) 液卵、卵製品等の細菌学的規格基準設定

卵製品及び鶏糞便由来のブドウ球菌 569 株について生物学的性状と由来別との関連を検討し、汚染経路の追跡を行っている（→誌上発表 74, 75）

iv) 腸管微生物の代謝に関する研究

N-ニトロソ化合物並びにシクラミン酸等の生成並びに代謝の研究を行っている。（→学会発表 63, 誌上発表 72, 73）

v) ロングライフ牛乳の保存性、ビフィデス等の検出適正培地の検討

8社、9銘柄のLL牛乳の6箇月間の保存性を調査した結果、2箇月までは無菌性が保証されたが、風味そのほかの理化学的品質では若干の銘柄に劣化が認められた。

vi) 畜水産食品中の残留物質検査法に関する研究

複合的に食肉中に残留すると思われる数種の抗生剤を分別同定する目的で開発されたマイクロバイオオートグラフィの有効性の検討を行っている。

vii) 食品中の有害真菌に関する研究

① 食品の真菌学的規格基準設定のための基礎資料を得る目的で即席食品、乳製品（マヨネーズ、ドレッシング、マーガリン等）、その類以品についての真菌試験を行った。

② マイコトキシンに関する研究では、アフラトキシンの各種農産物及び食品に対する試験法等規格基準の設定に要する資料の提供を行った。また、輸入落花

生について、*Aspergillus flavus* の分布と該菌のアフラトキシン産生能の検討を行うと同時に、国内産の大小麦類より検出される *Gibberella zeae* のトリコテセン産生能についても調査を行った。前者では、インドネシア、スーダン産のものに汚染が高いことが認められた。(→学会発表 69, 75, 77, 誌上発表 81, 83)

③ 食品汚染酵母に関する研究、主として食品由来の酵母の検出、同定と分離株の酵素活性などの調査を行っている。(→学会発表 78, 誌上発表 76)

④ 真菌の分類、同定、保存に関する研究、食品(特に本年度は輸入香辛料)などや、各種環境中における真菌分布、生態を知る目的で行った調査で得られた菌株の同定を行った。この中にネパール等インド亜大陸で採取した生薬、香辛料由来真菌が含まれている。(→学会発表 69~74, 76, 誌上発表 77~80, 82)

⑤ 食品の微生物制御のための適正技術の確立に関する調査研究

食品の微生物基準並びに試験法の再検討を行っている。

医 化 学 部

部長 山 羽 力

概要

足立透主任研究官が昭和56年3月31日付で退職し、京都府衛生公害研究所へ転出した。また4月1日付で生薬部福岡正道主任研究官が当部に配置換えされた。

業務成績

特別審査試験 解熱鎮痛剤中のビタミンの規格・試験法に関する審査を16件行った。

研究業績

1. 食品添加物の代謝に関する研究。(環境衛生局行政研究)

i) オルトフェニルフェノール (OPP) 及びオルトフェニルフェノールナトリウム (OPP-Na) の代謝

OPP 及び OPP-Na を 2% 含有する餌を Fischer 系雄性ラットに連続投与したときの尿中代謝物を HPLC で定量すると、投与期間が 3~4 箇月となるにつれ、OPP-Na 投与群の方が OPP 投与群に比べて、遊離形の OPP 及び 2,5-dihydroxy 体の排泄量が増加する傾向を示した。(→学会発表 84)

ii) ソルビン酸の代謝

IPC 系雄性マウスにソルビン酸及びソルビン酸カリウムを 15% 含有する餌を連続投与し、その間、腸内

内容中に出現する変異原性物質の消長を追跡したところ、酸性物質分画中に投与後 6~8 箇月の間に、対照群に比して Ames 試験陽性物質 (S-9 処理) の生成が認められた。同様なことは尿についてもみられた。

iii) チアベンダゾールの代謝

代謝研究に用いる、 ^{14}C -チアベンダゾールを合成するための cold での予備実験を行った。

2. 家庭用品に含まれる化学物質の代謝に関する研究 (環境衛生局行政研究)

i) ゴム加硫促進剤の代謝

代謝研究に用いる ^{14}C -2-(4'-morpholiniothio)benzothiazole の合成を行った。

ii) 助染剤の代謝

^{14}C -1,2,4-trichlorobenzene の尿中及び血中の代謝物の構造を明らかにした。

iii) 防炎加工剤の代謝

^{14}C -tris (2-chloroethyl) phosphate の合成を行い、ラットに経口投与後、その吸収、分布、排泄について調べた。(→学会発表 82)

3. 異物代謝における酵素化学的研究

i) エステル型化合物の酵素分解に関する研究

bis (2,3-dibromopropyl) phosphate 及び mono (2,3-dibromopropyl) phosphate のラット臓器 (肝、腎、小腸) 酵素による分解を調べ、tris 体の場合と比較検討した。(→学会発表 83)

ii) 脂環族第一アミンの酸化的脱アミノ機構の研究

前年に引きつづき脂環族第一アミン類の肝ミクロソームによる脱アミノ機構を $^{18}\text{O}_2$ を用いて検討し、また基質特異性、動物種差などについても調べた。(→誌上発表 84)

4. N-ニトロソ尿素誘導体の生化学的研究

^{14}C で標識したモノニトロソ尿素及びジニトロソ尿素のクロマチンのアルキル化及びカルバモイル化を比較した。またこれらのニトロソ化合物で DNA またはクロマチンを化学修飾後、RNA ポリメラーゼに対する鋳型活性並びに DNase に対する感受性を比較検討した。(文部省がん研究)(→学会発表 86, 87, 誌上発表 85)

5. 放射性腎診断薬に関する研究

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ - α , β -dimercaptopropionic acid の合成を行い、動物によりよい腎のイメージを得ることができた。(→学会発表 79, 81, 88)

6. 細管式等速電気泳動 (イソタコホレス) による代謝物の分析 (特別研究)

イソタコホレスによる 2- 及び 4- ヒドロキシビフェニルグルクロニドの β -グルクロニダーゼによる

加水分解を比較し、基質特異性並びに酵素の起源による差違を明らかにした。(衛生試報, 100, 159(1982))

7. 分離生細胞による代謝研究(特別研究)

ラット肝分離細胞を用い、没食子酸プロピルの代謝物の同定を行い、経口投与したときの尿中代謝物のパターンと比較した。4-O-メチル没食子酸の量が尿中に比べて低いのは反応系にメチル供与体が不足していること、更に溶剤にアルコールを用いると、エステル交換が起こることを明らかにした。

8. Spore を使用した液体 S-9 法による Rec-assay の検討

生体の水溶性試料をそのまま DNA 傷害性試験に適用するとき、従来の液体 S-9 法では、菌の growth の判定が困難であったり、生菌数の測定に労力がかかる等の欠点があった。加糖培地を使用し、菌の growth を BTB の色変により判定する簡便な方法を考案した。(→学会発表 85)

化学物質情報部

部長 竹中 祐典

概要

国際有害化学物質登録(IRPTC)制度と国際化学物質安全性計画(IPCS)に関連した国際的な情報交換と情報評価の業務を円滑におこなえるよう組織の拡充と増員を要求していたところ、国際情報室長(研究職 2 G)の増員が昭和57年10月から認められた。

業務成績

1. 国際有害化学物質登録(IRPTC)制度

IRPTC データプロフィールに収録されているわが国の関連データの見直し作業をひきつづきおこなった。

IRPTC の協力のもとにソ連が提案(昭和56年6月22~27日、レニングラードにおける専門家会議)した「国際貿易の対象となる化学物質の毒性及び安全性データシート」のフォーマットについて省内関連各課並びに関連省庁の意見を収集し、IRPTC 本部並びにソ連に回答した。

照会一回答サービスとして、「シアノアクリル酸メチルの貯蔵、安全性のための規制、規準」、「有機スズ化合物の規制」、「アクリロニトリルとプロピレンの毒性情報」、「食品に含まれるヒスタミンの法的限度と規準」、「アルドリン、デイルドリン、エンドリン及び DDT の規制と関連情報」などについて調査した。

昭和56年度 IRPTC 国内協力委員会を昭和57年2月19日に開催し、ナショナルコレスポンドント業務の報

告と全般的検討をおこなった。

なお、昭和56年9月29日に IRPTC の Director, J. W. Huismans 氏が当所を訪問し、安全性生物試験研究センターならびに化学物質情報部を見学するとともに、IRPTC 国内ネットワークの強化について関係者と協議した。

2. 国際化学物質安全性計画(IPCS)

ヘルスクライテリア「LAS と関連化合物」の第1次ドラフトは、「ヒトへの影響」の項の執筆が遅れ、またその内容がヘルスクライテリア作成指針に準拠していない部分もあったため、その項の補填及び修正作業が続けられている。

IPCS 第2回技術委員会(昭和56年2月、ジュネーブ)に提案し、受諾されたヘルスクライテリア「トリコチセン類」の第1次ドラフトについては、当所の倉田浩部長(担当項目:全体のまとめ、菌の分類、汚染源と存在)を班長として、一戸正勝(汚染源と存在、並びにモニタリング)、上野芳夫(実験毒性並びにゼアラレノン)、大坪浩一郎(トキシコシスとヒトへの影響及び汚染実地(分析、代謝、生化学並びにブテノライド)の各先生を分担執筆者に選び、その執筆が進められている。情報調査室は関連文献のオンライン及びマニュアル検索、全文献リストの作成、必要な原著論文の収集をおこない、分担執筆者に必要な情報を提供した。

第2回技術委員会に提供し、受諾されたヘルスクライテリア「合成ピレスロイド」についても、情報調査室は関連文献のオンライン並びにマニュアル検索を行った。

IPCS の新しいプロジェクトとして予定されている化学物質の short evaluation システムについて調査依頼があり、所内関係者並びに関連省庁の意見を収集し、セントラルユニットに回答した。

IPCS 関連事業について専門家から助言を受ける IPCS ヘルスクライテリアドキュメント原案検討委員会を昭和57年3月11日に開催し、外国リード機関が作成するヘルスクライテリア第1次ドラフトの国内評価体制のあり方などを協議した。

IPCS の Mnager, M. Mercier 氏は昭和56年9月28日に当所を訪問し、安全性生物試験研究センター並びに化学物質情報部を見学するとともに、関係者と IPCS の諸問題を協議した。

なお、WHO/FAO 合同食品添加物専門家委員会(JECFA)を IPCS に組み入れる WHO 側の方策にしたがい、わが国リード機関がテンポラリーアドバイザーを指名し、そのアドバイザーが同委員会に出席す

るよう求められたので、その第26回委員会(昭和57年4月19~28日, ローマ)に当所安全性生物試験研究センターの林裕造病理部長並びに環境庁保健調査室の山本章氏(前厚生省官房国際課長補佐)の出席をお願いした。

3. オンライン情報検索と情報誌作成

オンライン検索は、日本科学技術情報センターのJOISの利用が178件、DIALOGが99件、NIH-EPA-CISが21件となっている。利用度の高いデータベースはCAS(131件)、MED-LINE(66件)、TOXLINE(40件)などである。

衛試情報はNo.2とNo.3を編集し所内外の関係者に配布し、情報調査室ニュースはNo.11からNo.16までを作成し所内研究者に配布した。

4. 図書係業務と衛生試験所報告の発行

i) 図書係業務

昭和56年度の図書購入状況は次のとおりである。

()内は昭和55年度分を示す。

外国図書	1,337千円	(2,783千円)
外国雑誌	11,786	(10,433)
国内図書	—	—
国内雑誌	797	(704)
合計	13,920	(13,920)

図書購入費は前年度と同額で、外国雑誌の増額分に1,450千円ほど充当する必要があるため、外国図書費から相当分を削減せざるを得なかった。国内図書は前年度に引きつづき購入不能となった。

図書係への外来閲覧者数は255名で、外部からの文献複写依頼は60箇所から549件に達し前年度よりやや増加の傾向がみられる。

日本薬学・図書館協議会関東地区例会(昭和56年11月17日, 星薬科大学)には部員1名が参加した。

3回にわたって開催された図書委員会の事務局を担当した。その主な議題は、図書購入予算、衛生試験所報告第99号の編集、衛生試験所報告第100号記念総索引の作成について、などであった。

ii) 衛生試験所報告の発行

図書編集委員会に協力し、衛生試験所報告第99号を編集し、予定どおり昭和56年10月に1100部を発行し、所員並びに所外、外国の関連機関にその約1000部を配布した。

研究業績

バイオロジカル・データベース作成検索システムの研究

ネットワーク共用による化合物情報等の利用高度化に関する研究の一環として、変異原データ、小核誘発

性データ及び催奇形性データのデータベース構築のための基本設計をおこなった。(科学技術庁科学技術振興調整費)

安全性試験研究センター

センター長 大森 義 仁

昭和54年から2年間にわたり、当センター薬理部長を併任されて居られた東京大学薬学部薬品作用学教室の粕谷豊教授が大学に帰られ、56年8月より当所の高伸正薬理部長が薬理部長に昇任した。粕谷先生には在任期間中に入院、手術を受けられた時期もあったが、終始薬理部職員の指導に力を注がれ、複雑な業務の処理をこなされたことに感謝する。

病理部の荻生俊昭君は引きつづき米国FELS研究所に留学中である。

本年度より始まった日米科学技術協力に係る研究事業の一環として57年2月に林病理部長と石館変異原性部長が米国に出張しNTPや化学物質安全性に関する研究所を歴訪し、米国の現状の視察と第一線研究者との意見交換を行った。

3ヶ年にわたる検討を行ったわが国におけるGLPに関しては“医薬品の安全性試験の実施に関する基準”として昭和57年3月31日付で厚生省薬務局長より各都道府県知事あてに通知が出され、今後当センターも基準への整合性確保のため各面での対応に努力する必要がある。

GLPと対応する、医薬品の安全性確保のための試験法のガイドラインの検討も本年度のセンター各部の協同した重要な業務であった。

56年度のセンター各部の業務は、従来通り、国家検定のほか医薬品、食品、食品添加物その他の安全性に係る各種試験研究で、厚生省薬務局、環境衛生局、水道環境部、環境庁、科学技術庁や文部省からの依頼や研究費によるものであるが、年々その規模と対応する範囲が増大しつつあり、各官庁や大学機関との協同研究も着々実績をあげつつある。

またセンター各部長らが今年度もIPCS(IRPTC)やOECDなどの各種専門家委員会に随時出席したが、今後もこれらの国際的な交流がセンターの業務との関連で増加するものと考える。

毒 性 部

部 長 戸 部 満 寿 夫

概 要

昭和42年度から15年間に亘って研究を続けていた原子力平和利用の一環である原子力特定総合研究の照射食品の安全性に関する研究が予算上終了した。学問的興味に乏しく、個人的利の殆んどない、このしんどい仕事を、唯他の利のために終始黙々として遂行された部員の努力に深く感謝する。

年度終了間際の3月、新発売の人工透析器に起因すると見られる眼障害が発生し、その原因追究の実験が始まった。

56年秋、北京から知識欲旺盛で人なつっこい張慎志さんが来られ、2週間程滞在された。

57年2月1日付で、7年間をここで送った萩穂恵子君(第2室所属)が退職された。

研究業績

1. 医薬品

i) 注射剤の安全性に関する研究(薬務局委託研究)

本研究の成果の一部で作定した「筋注による局所障害性試験を実験」を実際に実施したところ、試験法に若干の修正が必要となり、そのための実験を実施した。(薬務局へ報告)

ii) 抗腫瘍剤の併用時の毒性に関する研究(厚生省がん研究)

55年度に引続いて Mitomycin と 5-FU の併用毒性試験(6箇月間)を実施した。(厚生省報告)

iii) 放射性医薬品の毒性試験

56年度より5年間に亘って放射性医薬品の安全性を調べる。

56年度は肝シンチグラフィ用診断薬である ^{99m}Tc -フィチン酸テクネシウムのラット及びイスにおける毒性試験を行った。

2. 照射食品の安全性に関する研究(原子力研究)

i) 照射みかんのマウスによる慢性毒性試験、ラットによる慢性毒性試験及びマウスによる次世代試験(科学技術庁原子力局へ報告)

3. 食品添加物

i) オルトフェニルフェノール(OPP)チアベンダゾール(TBZ)及びジフェニル(DP)の相乗毒性に関する研究。

ラットを用い、急性毒性試験を行った。

(食品化学課へ報告)

ii) チアベンダゾールの催奇形性に関する研究
ウサギを用いて実験を行った。

4. 家庭用品

i) ゴム加硫促進剤のメルカプトベンゾチアゾール、ジフェニルグアニジン、メルカプトイミダゾリン及び2-(モルホリノ)ベンゾチアゾールのマウスによる慢性毒性試験を継続して実施し、更にN-シクロヘキシル-2-ベンゾチアゾールスルフェンアミドの亜急性毒性試験をマウスで行った。

ii) 防炎加工剤のトリス(2,3-ジクロロプロピル)ホスフェイトのマウスによる慢性毒性試験、2,4,6-(トリプロモフェニル)2-メチル-2,3-ジプロモプロピルエーテルのラットによる慢性毒性試験、またビス(2,3-ジプロモプロピル)ホスフェイトマグネシウムのラットによる長期毒性並びに催奇形性試験を各々継続して実施した。更に新たにトリス(2-クロロエチル)ホスフェイトについてマウスによる急性毒性試験を実施した。

iii) 塩化ベンザルコニウムの妊娠初期マウスに及ぼす影響を追究していたが、極く微量で着床阻害並びに流産を生じる証拠は得られなかった。(厚生省家庭用品安全対策室へ報告)

iv) 厚生科学研究として「家庭用スプレー製品の安全対策に関する研究」のうち「事前評価について」のテーマについて研究を行った。

v) 防菌・防黴剤のPCP-Baについて経皮慢性毒性試験を継続して、またクロロキシレノール、 α -プロモシナムアルデヒドについて急性毒性試験を行った。

5. 既存化学物質

ビス(2,3,3,3-テトラクロロプロピル)エーテル及びペンタクロロエタンについて亜急性毒性試験を終了し、慢性試験を開始し、またポリ臭素化ビフェニルのマウスによる慢性毒性試験を継続した。また、パラ-sec-ブチルフェノールについて亜急性試験を行い、新たに2,4,4-tert-ブチルフェノールについて急性試験を行った。

6. その他

i) 低沸点有機塩素化合物の生体機能に及ぼす影響に関する研究(環境庁・公害防止)

プロモフォルム、ジプロモクロロメタン及びプロモジクロロメタンの3化合物について、慢性毒性試験を継続した。

ii) オゴノリ類海藻の中毒原因成分の生体への影響に関する研究

オゴノリ類海藻の生体影響をラット及びイスを用いて調べた。(科学技術庁へ報告)

iii) 銅酸化物の生体に及ぼす影響に関する研究

緑青の毒性について研究するが、56年度では塩基性炭酸銅のラットによる急性毒性試験を実施した。(食品衛生課へ報告)

iv) 実験動物の血清生化学値に関し、コンピュータ利用による対照値分析を行った。

薬 理 部

部 長 高 仲 正

概要

前薬理部長粕谷 豊氏(東京大学薬学部教授)は、昭和56年7月31日付で併任期間が終了し、末梢薬理研究室長高仲 正が8月1日付で部長を命ぜられた。また、同8月1日付で藤森祝之助主研究官が末梢薬理研究室長に任命された。

本年度より科学技術振興調整費による証、経穴の科学的実証及び生薬資源の確保に関する特定総合研究の分担研究として、駆瘀血剤の薬理学的研究、厚生科学研究費によるジャコウ代替品の開発に関する研究の分担研究として、ムスコンの安全性に関する研究、原子力試験研究費による体内適用放射性医薬品の安全性に関する研究の分担研究として、放射性医薬品の生体解毒機能に及ぼす影響に関する研究に着手した。また、科学技術振興調整費による化合物総合データベースシステムの形成に関する研究の分担として催奇性データベース構築のため調査検討を行っている。

一方、次世代動物の肝機能異常に関する研究(文部省科学研究費)、医薬品、食品添加物等の安全性評価のための新技術利用と評価基準確立に関する研究Ⅰ(特別研究)については本年度で研究を終了した。

業務成績

1. 国家検定

昭和56年度はブドウ糖注射液634件、リンゲル液7件について発熱性物質試験を行い、すべて適と判定された。

2. 特別行政試験

i) 粗ウロキナーゼ1件について発熱性物質試験を行ない不適と判定された。

ii) 人工透析器事故の原因求明の一環として透析器よりの抽出物について溶血性試験を行ったが、溶血性は認められなかった。

研究業績

1. 医薬品等の薬理作用に関する研究

i) 駆瘀血剤の薬理学的研究

生薬部、毒性部と共同で桃仁、当帰、芍薬、川芎の

エキスについてラットを用い、一回及び連続経口投与を行い、薬理学、毒性学的作用を調べた。(科学技術振興調整費)

ii) ジャコウ代替品の開発に関する研究

合成ムスコンの急性毒性を検討した。(厚生科学研究費、薬務局へ報告)

iii) 医薬品等の中枢作用に関する研究

中枢作用機序の解明と安全性評価法開発の一環として、脳内カテコールアミン量を増加させたモデル動物について、メタンアンフェタミン等を用いて特異行動の発現機序を考察した。更に塩素系農薬のアミン神経系への影響を調べた。(→学会発表 96, 103)(→誌上発表 91)

iv) 放射性医薬品の生体解毒機能に及ぼす影響に関する研究

^{99m}Tc-フィチン酸テクネチウムは常用量の50倍を投与しても肝薬物代謝活性の変化は軽度であった。(原子力試験研究費)

v) 注射剤の溶血性に関する研究

薬物の筋肉内投与による局所障害性を予知する方法として、血清CPK活性の上昇を指標にして、注射剤、注射剤添加物について実際に検討した。(厚生科学研究費、薬務局へ報告)(→学会発表 99)

vi) 腎における薬物代謝活性を変動させる要因に関する研究

四塩化炭素による腎薬物代謝活性の変動を調べ、肝部分切除の場合と比較検討した。(→学会発表 104)

vii) 芳香族アミン類の代謝及び毒性発現の動物種差に関する研究

5種の小動物について検討し、アセトアミノフェンの脱アセチル化はモルモットが最も高く、フェネチジンのO-脱エチル化はラットが最も低い値を示した。(→学会発表 100)

viii) 多剤併用療法的安全性に関する研究

肝、腎障害動物でゲンタマイシンの排泄遅延と尿中諸酵素活性の変動との関係について検討した。(厚生科学研究費、薬務局へ報告)

ix) 医薬品の *in vivo* におけるニトロソ化に関する研究

シメチジンについてラット、モルモットを用いて検討した。胃内におけるニトロソ体の生成は少なかった。またモルモットの胃内にはニトロソシメチジンの分解を促進する成分の存在が示唆された。(がん研究助成金、厚生省へ報告)(→誌上発表 92, 93)

x) ニトロソアミン類の臓器障害性及び毒性発現機序に関する研究

ニトロソジメチルアミン、ニトロソメチルブチルアミン、ニトロソメチルベンジルアミンについて肝での脱アルキル化活性を調べ、その性質を比較検討した。(→学会発表 98, 文部省へ報告)

2. 医薬品・食品添加物等の後世代に及ぼす影響に関する研究

i) 食品添加物の次世代に及ぼす影響に関する研究
チアベンダゾールの催奇形性試験では、奇形は認められなかったが、高濃度では胎子の発育抑制がみられた。また、ビタミンAの催奇形性試験では、高用量群に多種類の複合奇形が認められ、出生仔の4日令生存率も低下した。(食品等試験検査費、環境衛生局へ報告)(→学会発表 105, 106)

ii) 家庭用品に用いられる化学物質の次世代に及ぼす影響

2-メルカプトイミダゾリンは催奇形作用が認められた。また、エチルフェニルカルバミン酸亜鉛には催奇形性は認められなかったが、用量依存的な胎仔死亡が見られた。(家庭用品等試験検査費、環境衛生局へ報告)

iii) ステロイドホルモンの男性化作用に関する研究
テストステロンによる雌胎仔男性化の作用機序について、断頭胎仔を用いて検討した。また、出生仔について血中性ホルモン濃度の変化を測定した。(→学会発表 101)

iv) 次世代動物の肝機能異常に関する研究
男性ホルモン剤の経胎盤投与により、雄出生仔の肝薬物代謝酵素活性は50日令に至っても低く、活性の性差は減少していた。(文部省科学研究費、文部省へ報告)(→学会発表 96)

v) 出産前後の肝薬物代謝酵素に及ぼす誘導剤メチルコラントレン及びフェノバルビタールの効果に関する検討

メチルコラントレンでは、肝薬物代謝酵素系の誘導パターンが出生を境にして胎仔型から成熟動物型に移行することを明らかにした。(→学会発表 102, 誌上発表 90)

3. 安全性評価法の開発に関する研究

i) 医薬品・食品添加物の安全性評価のための新技術利用と評価基準の確立に関する研究

腎の障害部位を尿中のたん白、酵素等から推測する方法についてピュロマイシンとゲンタマイシンを用いて検討し、低用量の両薬物で特徴的な変動パターンを認めた。また、ラットの発育過程を追って自発運動量及び条件回避反応に関する基礎的研究を行った。(特別研究), [衛生試報 99, 156(1981), 100, 51(1982)]

[業務報告, 51(1982)]

ii) 標識化合物による医薬品、食品添加物等の安全性を予測する *in vitro* 試験法の開発研究

腎における代謝の種属差を *in vitro* 測定法により、検討しアミノピリンの代謝はハムスターが最も高く、ニトロソジメチルアミンの代謝はマウスが最も高い値を得た。(原子力試験研究費、科学技術庁へ報告)

4. 医療用具の安全性に関する薬理学的研究

i) 医療用具に残留するエチレンオキサイドの安全性に関する研究

エチレンオキサイドの溶血性及び皮膚刺激性について発表した。(→誌上発表 94)

病 理 部

部 長 林 裕 三

概要

「環境化学物質の発癌試験に関する研究」において臭素酸カリウムがラットに癌原性を有する事が判り本年2月の研究会議において黒川らにより報告がなされた。その他研究業務において特別の変化はなく順調に継続し発展している。8月に萩生俊昭君が一掃帰したが再留学のため10月米国 FELS 研究所に渡った。

研究業績

1. 自然発生腫瘍に関する研究(文部省がん特別研究)

2. 化学物質の癌原性と標的臓器との相関に関する研究(N-ニトロソ化合物の化学構造と発癌標的臓器との相関並びにそれに及ぼす動物系統差の影響)

3. 食品添加物、農薬、医薬品の安全性に関する研究

i) チラム慢性毒性及び癌原性の研究(厚生省がん特別研究)

ii) 臭素酸カリウムの慢性毒性及び癌原性の研究(厚生省がん特別研究)

iii) カラメルの慢性毒性及び癌原性の研究(厚生省がん特別研究)

iv) ピペロニルブトキサイドの慢性毒性及び癌原性の研究(厚生省がん特別研究)

v) 酢酸レチノールの慢性毒性及び癌原性の研究(厚生省がん特別研究)

vi) トリエタノールアミンの慢性毒性及び癌原性の研究(厚生省がん特別研究)

vii) 黄色4号の慢性毒性及びがん原性の研究(厚生省がん特別研究)

- viii) ヒダントインの慢性毒性及び癌原性の研究(厚生省がん特別研究)
- ix) 塩化第二鉄の慢性毒性及びがん原性の研究
- x) フェニルブタゾンの慢性毒性及び癌原性の研究(厚生省がん特別研究)
- xi) 抗腫瘍剤の安全性に関する研究(厚生科学研究費)
- xii) 解熱鎮痛剤の安全性に関する研究(厚生科学研究費)
- 4. 化学物質の癌原性閾値に関する研究
 - i) エチルニトロソ尿素の癌原性閾値に関する研究
- 5. 実験動物による発癌試験法の開発に関する研究
 - i) 新生仔投与方法に関する研究
 - ii) 経胎盤投与方法に関する研究
 - iii) 胃癌発生における修飾因子に関する研究(胃, 十二指腸粘膜の発癌における促進要因)(文部省がん特I)
- 6. 癌の動物モデルを用いた実験的研究
 - i) 膵臓癌発生に関する実験的研究
 - ii) 魚粉加熱分解物の癌原性検索に関する研究
- 7. 試験管内発癌の実験研究
 - i) 器管培養法による実験
 - ii) 細胞培養法による実験(胃, 腸細胞の発癌による機能変化(文部省がん特別研究))
- 8. 原発白血病の実験病理学的研究
 - i) 白血病の発生機序に関する研究
 - ii) 白血病発生 α 過程の細胞遺伝学的検査及び組織発生に関する研究
- 9. 食品の毒性評価に関する基礎的研究
- 10. 人癌発生に外挿するための動物発癌試験
- 11. 実験犬胃癌による化学療法の研究
- 12. 放射線医薬品の各種臓器に及ぼす組織学的変化に関する研究
- 13. 急性並びに慢性中毒性病変の成立機序に関する研究
 - i) バラコート中毒における肺出血の解析
 - ii) モノクロタリン中毒における肺病変の解析
 - iii) アドリアマイシンによる腎病変成立に関する研究

変異原性部

部長 石 館 基

概要

昨年度に引き続き、医薬品、食品添加物、農薬、家

庭用品、その他の生活関連化合物、並びに水や空気に含まれる環境汚染物質について、微生物あるいは哺乳動物細胞を用いる変異原性試験を実施してきた。特に、食品化学課の要請により、現在、本邦で使用されている食品添加物(天然添加物を含む)の約1/3についての変異原性試験が終了している。また、厚生省がん研究班に所属し、発癌性物質の短期スクリーニング法の開発に関する基礎的研究も引き続き実施した。

昭和56年9月に東京で開催された第3回国際環境変異原会議、並びに12月に開催された第10回日本環境変異原学会では、主催者側として、当部は一致協力してその任を果たすことができた。

研究業績

1. 食品添加物の変異原性に関する研究

i) 食品添加物54種について、サルモネラ菌6株(TA 92, TA 94, TA 98, TA 100, TA 1533, TA 1537)を用いる突然変異試験(Ames試験)、並びに、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験を行った。

ii) 天然添加物15種について、培養細胞を用いる染色体異常試験を行った。

iii) 前年度に陽性の結果が得られた9検体について、マウスを用いる小核試験を行い、生体内での染色体異常誘発性について検討した。(i), ii), iii)いずれも食品化学課へ報告)

2. 医薬品の変異原性に関する研究

i) 解熱鎮痛剤アミノフェノール類4種について、サルモネラ菌(TA 100, TA 98, TA 1535)を用いるAmes試験、及び培養細胞を用いる染色体異常試験を行った。Ames試験では、通常のラットのほかに、シリアン・ハムスターの肝S9を添加する実験を行った。(薬務局安全課に報告)

ii) 放射性医薬品の変異原性に関する研究

肝診断薬フィチン酸テクネチウムについて変異原性試験を行い、低線量における効果を検討した。(科学技術庁へ報告)

3. 環境汚染物質の変異原性に関する研究

i) ガス状及び揮発性化学物質の変異原性、並びにその試験法の開発に関する研究

開発中のガス曝露システムに更に改良を加え、基礎的実験条件を吟味した。(環境庁企画調整局へ報告)

ii) ディーゼル・エンジン排ガスの変異原性に関する研究(結核研究所と共同)

排ガスの短期曝露(最長1週間)を受けたマウス、及び長期曝露(3箇月間)を受けたラットの骨髄を用いて小核試験を行った。(環境庁大気保全局へ報告)

iii) 低沸点性有機塩素化合物の変異原性に関する研究

ジブロモクロロメタン, ブロモジクロロメタンについて, マウス小核試験を行った。(環境庁企画調整局へ報告)

iv) 水道水中の微量有機物質の変異原性に関する研究

水道水中の微量有機化合物及び関連物質10種類について Ames 試験並びに染色体異常試験を実施。

4. 医薬品, 食品添加物等の安全性評価のための新技術利用と評価基準の確立に関する研究(特別研究)

変異原性試験法に関する基礎的研究を行い, 生活関連物質の遺伝毒性並びに発癌性を予知するために必要な試験法について, 総合的に検討し, また行政に反映し得る試験法基準に関する基本的な考え方を検討した。(→学会発表 120, 誌上発表 107)

5. サルモネラ菌を用いた突然変異原性に関する研究(厚生省がん研究)

PCB あるいは PB+BF 前処理したハムスター肝 S9 について, 間接変異原物質の代謝的活性化能, 並びに薬物代謝酵素活性を比較検討した。(→学会発表 127)

6. 変異原物質の DNA 損傷型に関する研究

大腸菌の DNA 修復欠損株を用いて, 7種類の N-ニトロソ-N-アルキル尿素, 及びフェニルヒドロキシルアミン類の DNA 損傷型を分類した。(→学会発表 122)

7. 化学構造と変異原性の相関性に関する研究(合成化学研究部と共同)

メチルアニリンの変異原性について検討し, 代謝的活性化体である N-水酸化体(4-メチルフェニルヒドロキシルアミン)を S9 mix 存在下で単離・同定した。(→学会発表 121, 128, 誌上発表 112)

8. 培養細胞の染色体異常による発癌物質短期検索法の改善と評価に関する研究(厚生省がん研究)

哺乳動物培養細胞を用いる染色体異常試験と生体における小核試験について, 定量的に比較検討した。(→学会発表 123, 誌上発表 109)

9. マウスを用いる小核試験法の開発に関する研究

i) 小核試験に高感受性を持つ系統について, その機構に関する基礎的研究を行った。(→学会発表 130)

ii) アクリジンオレンジ蛍光染色法を導入して, 試験精度の向上及びラットを用いる可能性について検討した。(→学会発表 124, 129)

iii) 小核試験の機械化のために, フローサイトメトリの導入の可能性について検討中。

10. ラット白血病の発生と増殖過程における染色体分析(文部省がん特別研究, 病理部と共同)

プロピルニトロソ尿素によって誘発されたラット胸腺腫から樹立した移植性腹水腫瘍について, その核型解析を行い, 特異性について検討した。(→学会発表 126)

11. 変異原物質の情報収集

化学物質情報部と協力し, 生活関連諸物質の変異原性に関するデータをコンピュータに集録し, 日米毒性研究協力, 及び WHO/IPCS など国際間での協力体制を確立するための準備を行った。(科学技術庁委託研究)

大 阪 支 所

支所長 加 納 晴三郎
前支所長 井 上 哲 男

昭和57年4月1日付をもって, 井上哲男支所長が退官し, 加納晴三郎薬理微生物部長が支所長に昇任した。大阪支所においては国家検定, 製品検査, 一斉取締試験, 特別行政試験, 輸入食品検査などを行っているがほぼ例年なみの件数を処理している。

これらの業務のほか, 特別研究, 厚生科学研究及びその他の研究について, 以下各部に述べるような内容のものが採りあげられ, それぞれに成果を挙げている。

以下各部別に詳述する。

薬 品 部

部 長 持 田 研 秀

概 要

昭和56年6月1日付で, 岡岡薬品第二室長が大阪府薬剤師協会保健センターに転出し, 同日付で後任に岡田敏央主任研究官が就任した。また新に NIH に留学中の長谷川隆治技官を迎えた。更に昭和57年4月1日付で本所生薬部に野口衛主任研究官が配置換えとなり, 櫛谷真美技官を迎え, 当部の人員構成も一新され, 抗体産生能など免疫化学的な基礎研究を計画中である。

業 務 成 績

1. 国家検定

本年度はブドウ糖注及びリンゲル液の処理件数は1,025件で, 50%, 20ml ブドウ糖注1件が異物検査で不適となった。プラスチック容器のブドウ糖注の容

量別総数に対する比率は 500 ml 以上 49.8%, 20 ml 以上 70.1% と昨年より上廻る傾向を示している。別にプロチオナミド10件の理化学試験を実施し、いずれも適品であった。

2. 一斉取締試験

抗腫瘍剤テトラヒドロフリフルオロウラシルを含有する内服固形剤27件につき、定量試験を実施し、全品適であった。

3. 特別行政試験

国内産収納あへん12件(内訳、和歌山2件、岡山6件、香川4件)のモルヒネ含有量の試験を実施した。

4. その他

第十改正日本薬局方収載化学薬品の改正作業(安全課)、医薬品の原料規格集の作成に関する研究(第2年次、審査課)、有害試薬を用いる試験法の改良に関する研究(安全課)、不安定医薬品の純度向上に関する研究(安全課)、化粧品原料規格改正案の作成に関する研究(審査課)及び医薬品の試験法・規格の作成に関する研究(公定書協会)に協力した。

研究業績

1. 医薬品と高分子物質の相互作用に関する研究

i) 脂肪消化酵素リパーゼの新しい測定系として、基質を胆汁酸ミセル中に可溶化したミセル系の開発を試み、デオキシコール酸ミセルにラウリン酸ビニルエステルを可溶化し、リパーゼを作用するときに生成するアセトアルデヒドを MBTH 法により定量し、酵素反応を追跡し、速度論的解析を行った。(→学会発表 132)

ii) アラビアゴムの主成分であるアラビン酸塩の高分子電解質の諸性質を明らかにするために、種々のアラビン酸塩水溶液の浸透圧係数及び対イオン活量係数を測定し、1価、2価カチオンの結合性、 Na^+ に対する Ca^{2+} の選択的な吸着性を明らかにした。Manning の理論よりアラビン酸の荷電間距離、水溶液中のコンホメーションを推定した。(→学会発表 133)

iii) フェノチアジン系向精神薬の水溶液中における会合体形成に関する総説を行った。(→学会発表 134)

2. 製剤の安定性に関する分析化学的研究(昭和56年度厚生科学研究)

前年に引続き、塩酸プロカイン注の安定性について、プロカインとその分解生成物であるパラアミノ安息香酸(PABA)の溶媒抽出法による相互分離定量法を確立した。更にプロカインとPABAの溶媒抽出時の溶媒の役割を検討し、溶媒和が大きく影響することがわかった。

3. 薬物への標識イムノアッセイの応用

カリクレインの標準化を目的とし、ブタ臍由来のA, Bを精製し、抗血清を調製した。この抗原特異性、交叉反応では、共に免疫定量法の標品として差がない。各種試料の酵素標識イムノアッセイと犬動脈血流増加の成績はほぼ一致する結果を得た。(→学会発表 135)

4. 医薬品の規格試験法の作成に関する研究(昭和56年度公定書協会：滝谷班)

JP 10 に新しく収載された不溶性微粒子試験法のガイドラインを作成した。その詳細は顕微鏡メムブラン法の操作手順とテレビモニター方式の採用とハイアック自動微粒子測定法について記述した案を提出した。

食 品 部

部長 慶田 雅 洋

概要

昭和56年8月5日に外海泰秀主任研究官が1年間の予定でタイ国(医科学局食品分析研究所)に出張した。器具・容器包装の試験法について指導する目的である。また、鈴木英世技官が56年8月1日に1年間にわたる海外留学(米国ノースカロライナ大学薬学部)を終えて帰国した。ジンチョウゲ科植物 *Wikstroemia indica* の抽出物より、抗白血病成分化合物の分離・同定を行った。(→誌上発表 140) なお、同技官は57年4月1日付で生薬部に配置換になった。

部長は56年4月26～5月1日にかけてシンガポール国家化学会の主催で開催された第1回アジア太平洋化学会会議に出席し、分析化学に関する講演を行い(→学会発表、昭56-151, 誌上発表 133)、シンガポール大学医学部その他の学術研究機関を訪問した。

食品中の添加物の標準分析法の作製作業はおおむね終了し、57年2月に原案を厚生省食品化学課へ送付した。(→学会発表、昭56-150, 136, 137, 138, 141, 誌上発表 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 127, 128, 129, 131, 132, 133, 134)

業務成績

1. 製品検査

タール色素426検体について試験した。食用赤色3号として申請されたもの2検体が、“他の色素”の項で不合格となった。

2. 輸入食品検査

45件123検体について260項目の試験を行った。昭和56年6月に神戸港より輸入されたコーヒー豆(核皮を除去した未焙焼の淡緑色半乾製品)に荷役中に硝酸ナトリウム粒(肥料)が混入するという事故があり、指

定検査機関と協力してコーヒー豆の硝酸塩含量の全品検査を行った。(本号資料参照)

昭55年6月以来カリフォルニア州サンフランシスコ周辺での地中海ミバエの発生の報に接し、わが国では56年8月17日加州産生果実の対日輸出の際には消毒するよう米国政府に要請し、EDB (ethylene dibromide) 燻蒸処理加州産かんきつ第一船が56年10月8日横浜に入港した。以後、当部は食品部(東京)と協力して神戸及び東京港を通して輸入されたオレンジ、グレープフルーツ及びレモンのEDBの残留検査を行った。

昭43年12月に新潟県下で酢酸ビニル樹脂製ふうせんによりシンナー様中毒を生ずる事件に関して、本所食品添加部と協力して検査の結果、0.2~0.3%のトルエンを検出した。〔辰濃、慶田、谷村：衛生試報、87, 86(1969)〕。本年度は韓国、台湾産のプラスチックバルーンが輸入され、大阪、神戸両港より検査を依頼された。検体の揮発成分はエタノールを主とするもの(15.4~19.8%)と酢酸エチルを主とするもの(24.9~28.3%)に分けられ、メタノール含量はnd~3.0%の範囲であった。また、酢酸ビニルモノマーは1.9~5.7%、その他の成分は0.1%以下で、ベンゼンは痕跡量(1.8~8.0 ppm)検出されたにすぎず、トルエンは全く検出しなかった。(→学会発表 140)

57年2, 3月に厚生省食品衛生課の依頼により大阪、神戸駐在の食品衛生監視員(山本、處)の研修を実施した。

3. その他

国際協力事業団昭和56年度輸出入食品検査技術コースの研修を昨年と同様に実施した(56年10月~12月)。研究業績

1. 食品・添加物等の安全性に関する研究

食品添加物の1日摂取量調査に関する研究(昭和56年度厚生科学研究)は本年はサッカリン・サッカリンナトリウム、BHT及びBHAの実態調査を行った。1976~1980年の5年間、全国5ブロックでそれぞれサッカリン2, 598, BHT 1297, BHAは1415の使用対象食品について各添加物の分析を行った。厚生省実施の国民栄養調査の成績をもとにして上記添加物の使用対象食品の1人1日平均摂取量を求め、これに含量実態調査値を乗じて上記添加物の1人1日平均摂取量を求めた結果はサッカリンナトリウム10.4 mg, BHT 0.273 mg, BHA 0.216 mgであって、WHOの定めたADIの50 kg体重値と比較するとそれぞれADIの8.4, 1.1又は0.9%に相当することがわかった。また、陰膳方式による1日摂取量調査も合わせて実施した。(→学会発表 142) なお、本調査の実施に当た

っては、食品添加物部、北九州市環衛研、仙台市衛試、山梨県衛公研及び鳥根県衛公研の協力を得た。

食品添加物の試験法に関する研究では、食用タール色素の製品検査のために定められた方法を改良する目的で、高速液体クロマトグラフを用いて、アゾ及びキサンテン色素中の原料物質、反応中間体及び付随色素の存在の確認並びに同定を行った。また、本法を化粧品用色素の純度試験にも応用した。(→誌上発表 125)

食品中の有害物質等の試験法に関する研究については、除草剤としての尿素系農薬リネュロン(linuron)、及び酸アミド系農薬のジフェナミド(diphenamide)並びにDCPA(3',4'-dichloropropionanilide, 別名propanil)などの残留分析法を作成した。(昭和56年度厚生科学研究)

2. 食品中の生体有害作用物質に関する研究

モデルエコシステムにおける環境汚染物質の動態に関する研究については、前年度に引続いて、アニリン及びその誘導体について構造活性相関を知る目的でアニリン、N-メチルアニリン、N,N-ジメチルアニリン、O-トルイジン及び2,6-キシリジンの5種の化合物を選び、水棲動物(ヒメダカ、ワキン及びコイ)に対する毒性の比較実験を行った。2,6-キシリジン、N-メチルアニリン及びジメチルアニリンはいずれの魚種でも仮死現象(へい死せず横転したまま生存する)が認められ、半数致死濃度(LC₅₀)と半数横転濃度(EC₅₀)の間に差が認められた。アニリン及びO-トルイジンでは魚体内蓄積量は試験溶液濃度に比例して増加するが、2,6-キシリジン、N-メチルアニリン及びN,N-ジメチルアニリンの場合は試験溶液濃度を増加させても魚体内蓄積量は一定レベル以上に上昇せず、閾値が存在することがわかった。(環境庁国立機関昭和56年度公害防止研究)

薬理微生物部

部長 加納 晴三郎

概要

4月1日付をもって加納部長が部長事務取扱いのまま支所長に昇任した。しかし部員一同、業務、研究両面に精励し、後述のような成果をあげた。

第10局における無菌試験の改正に伴い、本所及び支所の関係者各位の努力の結果、無菌室の改良とメンブランフィルター法無菌テストシステム装置の装置及び試験用器具類の整備が行われ、7月施行に対する検査態勢が整った。

業務成績

一般業務としては、ブドウ糖及びリンゲル注射液の国家検定が1025件あったが、発熱及び無菌試験にはいずれも全件数が合格した。輸入食品の細菌検査は行われなかった。

研究業務

研究面では、前年に引き続いて発熱物質に関する研究と、胎生薬理学に関する研究とが、二つのグループによって行われた。

発熱物質に関する研究グループは、前年度に続いて厚生科学研究班の簡易内毒素試験法(Limulus test)に関する研究その他の機関と協同で行い、標準内毒素の調製及び製剤化において当研究班の中心的役割を果たした。更に、標準内毒素についての詳細な薬理的並びに物理化学的研究に加えて、電子顕微鏡による超微形態学的研究が行われ、その業績の一部が毒素シンポジウム及び獣医学学会に発表された。(→学会発表144, 145, 誌上発表142, 143) また内毒素の発熱活性及びLAL活性の強さは、カルボシアニン色素との結合の強さとよく対応し、この結合反応はウサギ大脳プロテオリピッドにより阻害されることが明らかにされた。(→誌上発表144, 145, 146) このように内毒素の物性面からの解析の進展とカルボシアニン色素による化学的定量法の確立により、内毒素の分子生物学論の一層の発展が期待される。

胎生薬理学研究グループも、前年度に引き続いてアスピリンの胎仔毒性に対する内毒素の増強作用の機序について検討を加え、内毒素による薬物の胎仔への移行促進は、母体血清アルブミン濃度の低下と遊離脂肪酸濃度の上昇によるたん白との結合性の低下によることを明らかにした。(→誌上発表151, 学会発表147) また、胎仔の血清蛋白である α -フェトプロテインとサリチレートとの結合性について検討し、 α -フェトプロテインは母体血アルブミンよりも結合能が低いことを見出し、これがサリチレートが高濃度に遊離型で胎仔へ移行したことの一要因となることを示唆した。(→学会発表149) 更に薬物による催奇形の機構の一端を明らかにするための一つのアプローチとして、すでによく研究され、また定量可能である、トリバンブール(TB)を用いて、胎仔障害の機構の詳細な研究が行われ、TBを正常血清と混合して投与すると、胎仔毒性が減弱することを明らかにし、TB投与後の血清中に胎仔障害を誘発する因子の存否が目下検討されつつある。(→学会発表146, 148, 誌上発表152)

以上の研究実績の他に、本年度は家庭用品安全対策の一環として、防炎加工剤であるトリス(クロロプロ

ピール)ホスフェートのラットに対する催奇形性試験を行い、実験の範囲内では催奇形性を認めないことを報告した。(厚生省報告, 57年4月)

北海道薬用植物栽培試験場

場長 本間 尚治郎

概要

科学技術庁特別研究において薬用植物の育種研究がとりあげられ、5場で分担して試験を遂行しているが、当場ではトウキの系統選抜に当たっている。

麻薬課の委託試験としてハカマオニゲン・ケンの栽培研究も行い、前者は今年が最終年度である。

今年は非常に降雨量が多く、災害が多発し、当場でも試験作物が被害をこうむった。

種子交換については、163種を採種し筑波試験場に送付した。入手種子は、477種で主な研究作物及び類縁植物を育種素材として諸外国より導入した。

研究業績

1. トウキ(科学技術庁特別研究)

ホッカイ、ヤマト両種について、種特有の形質を具備した難抽苔系統の育成を目的に選抜を始めた。

前年育成した各系統の苗を定植したが、過湿・冠水等で活着率が50~75%と低かった。

残存株よりヤマト及びホッカイの種特有の形態形質を具備した個体を選抜した。

他に、低温伸長性の大きい系統を育成するため、生育初期に葉位の進んだ個体を選抜したが、その多くは早期に抽苔・開花した。初期生育の早い個体は早生系統に属する可能性がある。

受精様式については、虫媒を主とし、一部風媒が行なわれる他殖性を推論した。

抽苔・開花は苗の栄養状態に支配され、日長はその促進あるいは抑制に作用するようである。

2. ハカマオニゲン

寒冷地における栽培体系を確立するため、播種期・栽植密度・系統比較試験等を続行してきた。

i) 栽植密度試験

朔果収量構成要素を果数と果重の2要素に解析すると、果数は栽植密度の影響が大きく、平均1果重は小さい。

根にもテバインが含有されるので、その収量を調べた。支根は直根性で60cmの深さに達し、収穫は容易でなく耕土も破壊する。

ii) 系統比較

WG-1 系統は UNB 系統よりも生育収量がまさる。WG-1 系統の中、北海道採種系統は春日部採種系統より越冬率の点でまさるが、朔果収量は劣った。UNB 系統の中では、UNB-21 の朔果及び根収量が多かった。

なお、本試験は今年をもって終了し、最終報告書を提出した。(厚生省薬務局、57年3月)

3. ケン

寒冷地における多収穫技術の確立の一環として、本年は切傷・採汁時期を検討した。

朔果の肥大は開花後10日ではほぼ最大に達した。切傷・採汁は開花後10日、20日1回切傷と慣行法を比較した。開花後20日になると有効歩合がやや低下する他は、アヘン収量・モルヒネ含量とも変化は少なかった。爽収量・朔果収量は切傷時期の影響は受けにくいようである。

4. ジャクヤク

高成分含量、多収、耐病性、早熟性等を具備した薬用品種の育成を目的として長期間にわたり材料の増殖が行われてきたが、各系統とも試験に供し得る程度個体数が増えたので、特性調査に着手、育成した65系統の形態形質及び生理形質を調査した。

開花の早晩性については、中性が多く、晩生が次ぎ早生は少なかった。萌芽の早晩性と開花の早晩性はほぼ一致するが、一部一致しない系統も見られた。花色は白と桃色が多く、ほとんど重弁であった。

65系統の中、全く同一系統と極端に個体数の少ない系統を除いた53系統の収量及び成分含量も調査した。

1株当たり支根数に占める中根(太さ1~2cm)の割合は、系統による差異が見られ、中根の多い系統の選抜が可能のように思われた。

支根数は、支根長と相関が高く、支根長と根重との相関も著しく高い。成分については、ペオニフロリン、オキシペオニフロリン、アルビフロリン、ガロタンニン含量を調べた。

ペオニフロリン含量と根重・根長との間には全く相関が見られなかった。

筑波薬用植物栽培試験場

場 長 宮 崎 幸 男

概要

本年度の主な業務は下記の研究業績及び業務成績の項で述べるような研究並びに調査に関する業務で、前年度より継続のものが大部分であった。

業務成績

1. 薬用植物の自生地調査

筑波におけるミシマサイコの自生状態の調査及び當場周辺の自生薬用植物の分布について調査を行った。

2. 植物採集調査

種子交換を主な目的とし、日本産薬用植物及び日本固有植物の分布調査を行うとともに、株種の可能性について調査した。本年度は茨城県内の小貝川近辺、加波山、高萩市、筑波山、足尾山、並びに當場周辺を主な調査対象区域とし、約4000種について調査し、種子230種、苗50を採集した。

3. 種子交換の実績

種子の保管 約1,130種(昭和56年及び57年度、5試験場分)

受入れ 144件 延べ約1930種

配布 187件 延べ約4380種

西室長は中国の生薬生産地視察及び学術交流のための調査団に加わり、昭和57年6月15日より2週間中国に出張し現地調査を行った。また佐竹室長は科学技術庁中期在外研究員として昭和57年7月1日より1箇月間アメリカ、ドイツ及びイギリスの薬用植物園を訪問し、薬用植物に関する調査研究を行った。

なお昨年度より始まった薬用植物関係の種苗法にかかわる業務として、本年度はオウレンがとりあげられ、新品種登録審査規準の作成について厚生省側より宮崎場長、佐竹、西両室長が参画し、同規準案の策定に当たった。

研究業績

1. ミシマサイコ(科学技術振興調整費)

i) 優良系統の選抜、育成に関する研究

野生種では国内の産地の異なる7系統について種子の形態、発芽、幼植物の形態、生育特性について比較研究を行った。また栽培種では春日部で長年にわたり選抜を重ねてきた個体群を一標準系統とみなし、形態並びに生理・生態的特性について個体間の比較研究を行い、併せて個体選抜を行った。

ii) 受精様式に関する研究

寒冷紗覆、隔離栽培などにより自然受粉の場合との結実の比較を行った。また小花での葯と柱頭の成熟過程について走査電子顕微鏡による観察を行い、両者の熟期のずれについて検討した。

iii) 栽培条件と生育との関係についての研究

栽培条件としては昨年度と同じく温度と土性をとりあげた。温度についてはファイトロンで本年度は30°-25°(昼一夜)、25°、25°-20°、20°-15°の4区のもとで比較試験を行った。土性については昨年度と同

じくコンクリートポットで当地土壌（壤土）のほか黒土（壤土）、赤土（砂壤土）、山砂（砂土）の4区のもとで比較試験を行った。

2. トウキ（科学技術振興調整費）

i) 優良系統の選抜、育成に関する研究

野生種としては北海道、米山、五頭山、伊吹山で採集した種子を用い、栽培種のヤマトトウキ、ホッカイトウキの種子をも併せて供試し、形態的特性及び発芽について系統間の比較を行った。

ii) 受精様式に関する研究

ミシマサイコの場合と同じ方法で受精様式について検討した。

iii) 栽培条件と生育との関係についての研究

栽培条件として温度をとりあげ、ミシマサイコの場合と同じような温度条件の異なる4区のもとで生育の比較試験を行った。

3. ハカマオニゲシ

本年度は主として栽植密度、施肥量に関する研究を行った。そしていままでの研究結果を総合し、単位面積当りのコデインの生産性についてケンと比較、検討した。（薬務局麻薬課へ報告）

4. ケン

系統保存、技術保存の立場から筑波における栽培法について検討した。（薬務局麻薬課へ報告）

5. ハトムギ類

市場品の特性を明らかにするとともに優良品種の育成を目的とし、外国産9系統、国内産4系統を収集し、各系統の特性について比較、検討した。またこれらの一部を用いて育成した交配種についても特性調査を行った。〔衛生試験報, 100, 212(1982)〕

6. そのほか

主として品種保存を目的とし、下記の植物について筑波における栽培法の検討を行った。ヒロハセネガ、ボタン、シャクヤク、アカヤジオウ、チョウセンニンジン、ムラサキ、ズボイシア、センナ、ステビア。

伊豆薬用植物栽培試験場

場長 大野 忠 郎

概要

当場の圃場に関する青野川の河川改修工事は昭和57年度の静岡県中小河川改修工事として行われることになり、56年11月にその補償について県下土木事務所と話し合が行われた。圃場面積の補償用地（廃川敷）の整備は現在（昭和57年5月上旬）大部分が終り、補

償を要する建物の移築・植物の移植等は57年度中に行われる予定である。

本年度の主な業務は、研究業績の項に記したようなズボイシア、ミシマサイコ、センナなどについての栽培及び育種の研究であるが、ほかに下記のような種苗交換に関する業務も行われた。

種苗交換 採集種子 74種

入手 16件、延べ 186種

配布 16件、延べ 91種

研究業績

1. ズボイシア

目的：優良系統の育成及び栽培法の確立

実績：i) 成分含量からみた優良系統の選抜

昭和55年度採葉の24検体につき千葉大学薬学部で成分の分析を行い、有効成分含量の時期的変化と、成分含量からみた優良系統の選抜について検討した。

成葉について有効成分含量の時期的変化（収穫時期6月10日、8月4日、10月6日の3回）と各系統（M-I-3₂、M-II-8-3₁、M-II-8-14₁）の3系統）間の差異について二元配置の分散分析を行った結果、総アルカロイド含量、ヒオスチアミン含量は共に時期的にも、系統間にも有意差は認められなかった。スコポラミン含量は収穫時期間にも、系統間にも共に5%水準で有意差が認められた。M-II-8-3₁はM-II-8-14₁よりもスコポラミン含量が多く、また6月10日収穫の成葉は8月4日収穫の成葉よりもスコポラミン含量が高かった。

系統 M-II-8-6₂ の部位別（幼葉、成葉、古葉、莖）と収穫時期（6月10日、8月4日、10月6日）の成分含量に及ぼす影響について二元配置の分散分析を行った。この場合も総アルカロイド含量、ヒオスチアミン含量は共に部位間にも、収穫時期間にも有意差は認められなかった。スコポラミン含量は収穫時期による有意差は認められなかったが、部位間には5%水準で有意差が認められ、莖は幼葉、成葉、古葉のいずれよりもスコポラミン含量が低く、幼葉、成葉、古葉の相互間には有意差が認められなかったことは前年の成績と同様であった。

ii) 昭和56年度採取検体の特性

圃場栽培のものを昭和56年7月20～21日採葉を行った。個体当たりの収量は本年度も系統間に可なりの差が認められた。leichhardtii に近い葉形のものも3系統認められた。

2. ミシマサイコ

目的：栽培法の確立と品種改良

実績：i) 圃場栽培における生育、収量の経年変化

昭和55年4月25日播種したものを同年12月より同56年11月まで毎月1回収穫調査を行った。生育1年目の12月上旬収穫の主根収量(10a当たり風乾重)18.4kgであり、その後主根収量はわずかず増大するが、生育2年目の5月下旬までは著しくなかった。生育2年目の6月下旬から増大が著しくなり8月上旬には最高(10a当たり風乾重で42.3kg)に達し、その後11月上旬までかなり高い収量(29.2~39.2kg)を示した。

ii) 土壌 pH の相違が生育と収量に及ぼす影響

ポット試験で土壌 pH を硫酸又は炭酸カルシウムで調節して pH を 4.5, 5.5, 6.0, 6.5, 7.5, 8.0 の 6 水準として試験をしようとしたが、調節に失敗し目的を達し得なかった。

iii) 優良品種の選抜に関する研究

昭和55年度において収集した野生のミシマサイコ6系統(石廊崎, 天子山, 同当場採種, パイオパーク, 大室山, 長者ヶ原)につきポット試験によって系統の特性調査を行った。草丈は6月10日から8月5日まで系統間に有意差は認められなかったが、8月18日から系統間に有意差が認められ始め、石廊崎, 天子山, 天子山当場採種, パイオパークの各系統は草丈が高かった。生葉数は6月10日の調査開始の日から収穫まで全調査期間を通じて系統間に有意差が認められ、石廊崎の系統は他の系統に比較して著しく葉数が多く、これに次いで長者ヶ原の系統が多かった。葉長は天子山当場採種, 石廊崎, 天子山の各系統が長く、大室山, 長者ヶ原の2系統が短い傾向が認められた。葉幅(最大葉の葉幅)は7月7日から11月24日までの全調査期間を通じて系統間に有意差が認められ、石廊崎, 天子山当場採種の2系統が広く、長者ヶ原, 大室山の2系統が狭い傾向が認められた。葉位は石廊崎系統が最も優れ、長者ヶ原系統がこれに次ぎ、その他の系統間には有意差は認められなかった。分枝数も石廊崎系統が最も優れ、その他の系統については葉位の場合と同様であった。収穫時の地上部生重は石廊崎系統が重く、大室山系統は軽い傾向が認められた。また収穫時期における成熟果実重は大室山系統が他の各系統よりも重かった(5%水準で有意)。主茎の直径は石廊崎系統と長者ヶ原系統とは他系統に比して大きい傾向を示した。地下部の生重は石廊崎, 長者ヶ原の2系統が優れ、大室山, 天子山当場採種の2系統が劣っていた(5%水準で有意)。主根生重は天子山, 長者ヶ原, 石廊崎の3系統が優れていた(5%水準で有意)。主根長は天子山系統が優れ、大室山, パイオパークの系統が劣っていた(5%水準で有意)。風乾成熟果実重は大室山系統が他のいずれの系統よりも重かった(5%水準で

有意)。風乾地上部重(花器を除いたもの)は石廊崎の系統が最も重く、長者ヶ原, 天子山, パイオパークがこれに次ぎ、天子山当場採種, 大室山の順に劣っていた。生育調査, 特性調査, 収穫調査の結果を総合して考察すれば、生育良好で根の収量の多いものは石廊崎, 天子山, 長者ヶ原の3系統であった。生葉数, 葉位, 分枝数多く、主茎の直径の大きい系統は根の収量も多い傾向が認められた。

iv) 生殖様式及び近交弱勢について

自家受精, 他家受精のいずれであるかを確認する目的で4月28日圃場に播種した当場採種の石廊崎系統のもの生育1年株につき、開花前の9月16日に個体ごとに寒冷紗で被覆した7個体と、無処理区(被覆しない)7個体について12月中旬にその結実状態を調査した。播種期がかなり晚かったので開花結実も遅れて両区共に7個体中1個体しか結実しなかった。結実した個体は寒冷紗被覆区は11個の、無処理区は14個の複散形花序がそれぞれ結実した。複散形花序当たりの結実果実数及び結実果実重量は共に無処理区の方が寒冷紗被覆区に比し有意に(0.1%水準)優れていた。複散形花序当りの花梗数(単散形花序の花梗数)に対する複散形花序当りの結実果実数によって計算した結実歩合(%)の逆正弦変数は無処理区が寒冷紗被覆区に比し0.1%水準で有意に優れていた。すなわち、寒冷紗で被覆して自家受精を強制すると結実がさまたげられる傾向が認められた。

3. センナ

目的: 栽培適地の環境条件の解明及び栽培法の確立
実績: 5月20日から2週間間隔で(5月20日, 6月6日, 6月20日)3回圃場に採種し11月5日収穫した。6月6日播種のは5月20日播種のものに比し葉の収量が劣った。

4. ステビア

目的: 系統の保存
実績: 昭和52年度より継続して栽培中の系統を保存中である。

和歌山薬用植物栽培試験場

場 長 堀 越 司

概要

前年に比し冬(12月, 1月)はやや寒く、春(3月, 4月)は比較的温暖で、降水量変化なく、日照時間は2月を除き多く、ケン, トウキ, ミシマサイコの生育は順調であった。しかし温室無暖房は冬の寒さで、一

部の植物は被害を受けた。

なお特調費の試験(トウキ, ミシマサイコ)を開始するとともに, 見学, 栽培指導など, 来場者も多く多忙さを極めた。

業務成績

1. 薬用植物栽培文書応答 36件
2. 植物(種苗舎)入手 52件, 179種
 " 配布 34 80
3. 植物調査 テンダイウヤク, ニッケイ, コセリパオウレン, キハダ, ワサビ, アサマリンドウ(キツネノシヨソペンタゴ), イカリソウ, タデアイ(ツバキ, マルバ, リュウキュウ, 百貫, 赤茎千本, チジミ), キノクニスズカケ, キミノハナミショウガ, クマタケラン, シマユキカズラ, ベニブキ。
4. ケン耕作者栽培講習会(1981, 9.25~26)
5. 種子交換用として, 51種を採種調製して, 筑波菜試に送付した。
6. 日高県事務所主催グリーンスクール('81.11.12), 竜神村婦人大会('81.12.3), 印南町母子愛育大会('82.3.30)にて講演, 56年度特殊農産物新規導入事業(印南町)に対し, 指導, 協力, 来場者は300余名であった。

研究業種

1. ケシ
 品種及び系統保存並びに技術保存を目的に育成管理し, 開花調査, アヘン採種, 種子の保存を行った。
 - i) 開花調査
 インド系極早生が, 4月13日に開花始, 早生多収育成が4月25~28日に開花最盛となり, 晩生系一貫種他は5月9日が開花最盛で, 5月12日が開花終了であった。
 - ii) アヘン採取 早生系は5月13日, 晩生系は5月25日より開始し, 各4回づつ採取した。
 - iii) 種子保存 1系統5果, 8区77系統, 他に3区6系統を導入し保管した。
2. ハカマオニゲシ
 UNB(18.21.24)(53.11.15播)の開花始めは5月11日, WG-1(53.11.15播)の開花始めとなり, 開花最盛はUNBが5月8日, WG-1が5月12日で, 開花終了は5月28日であった。
3. オウレン
 - i) '80年11月 美山村串本地区より入手したセリバオウレン(丹波系)苗を植付本数, 株間の相異について試験続行中である。
 - ii) '81年3月 上記地区より入手した苗を, 杉林, 柿畑, みかん畑, 水田あと(土付, 水洗, エビスグサ

下)にて試験続行中である。

4. ミシマサイコ

- i) 優良品種の育成に関する試験(優良系統の選抜)
 '81年12月筑波菜試に中間報告した。
- ii) 摘花試験
 '80年4月播(種子島系)第2年次秋堀上げ, 生育収量について調査した。
 区分, 摘花(花蕾の摘除), 50cm 切除(地上より), 放任(対照), 地下部の生育(根張, 第1次分岐根数, 根太)は, 50cm 切除区が他に比し若干優る傾向を示した。即ち摘花と根系の肥大生長や労力などから考えると, 50cm 切除(1年次 30cm)が望ましいようである。
- iii) 開花順位と生育収量(採種法の改良, 個体選抜)
 当场(御殿場系)2年株'80年秋採種, 完熟粒や'81年5月播1年次の生育について調査した。

区分, 早, 中, 晩生系, 頂花, 第1, 2, 3次分枝花, a) 完熟粒, 頂花は早, 晩生ともに80%以上の完熟度であって, 全体平均の75%を凌駕した。第1次分枝花は早, 晩生ともに80%以上で全体平均の83.6%と同じか, それを凌駕した。第2次分枝花では, 早, 中生ともに80%以上で, 全体平均の80.4%を凌駕した。第3次分枝花では, 早生のみが全体平均44.6%を凌駕し, 中生の20%は最低であった。上記のことからミシマサイコの採種は頂花, 第1, 2次分枝花では問題ないが, 第3次分枝花は完熟度が低く不適と思われる。ただし, 更に検討を要する。

b) 生育, 発芽不揃いで, 個体差大きく, 一定の傾向は認め難い。1年次における抽苔は, 開花順位や生育時期によっても相異なるが, 11月では58~100%の抽苔が確認された。

5. トウキ(大和)

- i) 優良品種の育成に関する試験(優良系統の選抜)
 '81年12月筑波菜試に中間報告した。
- ii) 苗の“芽クリ”試験
 '81年春, 奈良県福田氏より入手種子を播種し, 育成1年苗を'82年3月16日定植し, 試験続行中である。
 区分, 極大苗(根頭径 12.5~22.0mm), 大苗(根頭径 11.0~17.0mm), 中苗(8.0~10.0mm), 小苗(4.6~6.0mm)。

6. トウスケボウフウ

'80年秋長野にて採種したものを, 2mm 篩選して供試した。12月に掘り上げ調査した。

- i) 播種期試験 区分. 2, 3, 4, 5月播, 生育は2, 3, 4月とも大差なく, 5月は極端に劣り, 収量は2>3>4>5月の順であって, 品質は, 2, 3, 4月

は1級品であった。播種期は全体を考慮して2,3月が適当かと思われる。

ii) 間引試験 区分. 5, 15, 25 cm, 放任, 生育, 収量品質ともに 5 cm が最も優り, 25 cm は最少であった。間引きは 5 cm 程度が放任でも良いのではないかと思われるが, 更に検討したい。

iii) 畑地条件の相異が, 生育, 収量, 品質に及ぼす影響について検討した。

下畑は新規作付けであり, 地力, 保水力があって, 排水良好, 土層深く軟らかく, 上畑は連作であり, 地力, 保水力なく乾燥し土は固く下畑に比し条件の悪いことが特長である。すなわち, 上畑, 下畑について比較検討した。

下畑は生育収量ともに優り, 特に根頭径太く, 分岐根数多く, 根系は長大であるのに反し, 品質は必ずしも良くなく2級品であった。収量の増大と品質, 連作の問題については更に検討したい。

7. サジオモダカ(ケンの後作)

'81年6月16日~7月2日に定植し, 當場系5系統, 筑波系1系統を抽苔と生育収量について調査検討した。

i) 抽苔. 7, 8, 9月のうち8, 9月が多く, 9月は1日当たり 32.6 で最も多く, 8月は 18.9 本. 7月は 9.2 本であった。系統による差異は認められず, 苗の大小に関係するようである。

ii) 生育, 収量, 當場ポットの自生苗は, 優り當場育苗の當場系, 筑波系がこれに次いだ。なお育苗法, 多植期, 苗の大小, 葉数などが, 抽苔, 生育収量に影響するものと思われるので更に追究したい。

8. その他 キハダの2年生苗山出, タイワンキハダのさし木苗の畑植, クチナン, ゲンノショウコのさし木試験, ツバキハタデアイ, マルバタデアイ, アワアイ, アワ百貫, 赤茎千本, チジミタデアイ, リュウキュウタデアイの特性調査も実施した。

種子島薬用植物栽培試験場

場 長 高 城 正 勝

概要

気温は1月が例年より最高, 最低ともに低く, 最低極温は -1.6° を記録し降雪を見た。5, 6月の梅雨期が空つゆであり, 台風時期には雨量が僅かだったため年間降水量は 1971.5 mm で例年に比し約 700 mm 低い量であった。10月22日台風24号が種子島の東 300 km の海上に接近し北東に進んだため瞬間最大風速 31.5 m を記録した。10月下旬の台風は初めての経験

である。

8月10日に科学技術庁中川長官並びに加藤研究調整局長が当場を訪問した。過去の研究業績及び現在実施中のミシマサイコの優良種の育種及び将来の研究計画等について要点を概略説明し場内を案内した。

11月11日に自動車ニッサンスカラインハッチバック PJR 30 H エアコン付を購入。

本年は昨年に引き続き南日本新聞紙上に薬草手帳と題して毎週1回連載し, 112回をもって終了した。ところが約 300 人の人々から薬用植物について種苗の分譲, 栽培品の指導, 薬草に対して手紙及び電話による相談, 問い合わせがあった。

交換用種子は島内において 111 種採集し, 筑波試験場に送付した。そのほか自然植物の採集調査は島内及び奄美大島において実施した。

栽培試験は主にミシマサイコ, ウコン及びニッケイ属植物などについて行い, 系統保存及び展示植物としては *Rawolfia* 属植物, ガジュツ, コカ, キナ及びスチビアなどであった。

1. ミシマサイコ

目的: 産地別の特性を調査して系統及び筒体選抜を行い, 優良種の育種を実施。

i) 産地別種子調査

採 集 地	略号	1000粒量
宮崎県えびの市加久藤	Ki	1.61 g
福岡県北九州市平尾台	Hi	1.82 g
山口県美祿郡秋吉台	Ya	2.24 g
高知県高知市一宮東山	Ko	2.51 g

ii) 特性調査

各産地別の発芽率は Ki が 69.3%, Hi が 59.0%, Ya は 37.2% で最も低く, Ko が 63.8% であった。

抽だい株の草丈は最終調査の 56.12.14 では Ki が 106.6 cm, Hi が 93.1 cm, Ya は 82.8 cm, Ko は 77.9 cm を測定した。

葉長は各産地の比較では著しい相異は見られなかった。すなわち第1葉から第5葉の平均は Ki が 16.4 cm, Hi が 17.9 cm, Ya が 15.5 cm, 及び Ko が 17.6 cm であった。

葉幅については Hi が他の3産地と異なって著しく広く, 第1葉から第5葉の平均は 2.6 cm, 次いで Ki が 1.7 cm, Ya が 1.2 cm, Ko が 1.0 cm で最細かった。

産地別収穫生根重は1株当たり Ki が 18.77 g, Hi は 16.46 g, Ya が 6.4 g が最も低く, Ko は 14.88 g を計量した。

2. ウコン

i) 系統別の生育及び収量について

目的：系統別の特性を調査し南西諸島における栽培法を確立する。

内容：供試した系統はジャワ系 No. 2, インドネシア, 台湾及び種子島の4系統で種ウコンは 56.2.27 に 2 千分の 1 a ポットに 1 箇所ずつ植え付けた。用土は砂質壤土を用い、肥料は当場の慣行によった。種いもの重量は、1 箇平均ジャワ系 No. 2 が 68.8g, インドネシア系 68.8g, 台湾系 51.0g, 種子島産が 57.2g であった。

草丈は種子島産が 176.7cm で最高を示し以下台湾系 165.3cm > インドネシア系 143.8cm > ジャワ系 No. 2 が 131.6cm であった。

葉数はジャワ系 No. 2 が最高で 26.3 枚を数え次いでインドネシア系 24.3枚 > 台湾系 20.0 > 枚種子島産は最少で 15.7 枚であった。

収穫量は 1 株当たり台湾系が 236.4g で最高を示し以下種子島産 233.5g > インドネシア系 183.36g > ジャワ系 No. 2 が 177.6g であった。

ii) 根茎の形成順位による生育及び収量について

目的：南西諸島におけるウコン栽培法の確立

内容：形成順位とは早く形成された根茎を第 1 とし以下第 2, 第 3 としして辺を設け、2 千分の 1 a ポットに 56.2.27 に 1 箇所ずつ植え付けた。用土は場内の砂質壤土を用い、肥料は当場の慣行によった。

試験区は第 1 形成根茎及び第 2 同, 第 3 同の 3 区とした。植え付けた根茎重量は第 1 区が 139.29g, 第 2 区が 102.07g, 第 3 区が 47.0g であった。

草丈は各区とも 10 月下旬から 11 月中旬にかけて最高を示した。最高は 3 区で 139.7cm 次いで 1 区が 134.8cm, 2 区が 129.1cm であった。

葉数は 1 区が 28.3 枚, 2 区が 27.3 枚, 3 区は 26.0 枚を数えた。

収量は 1 株当たり 1 区が 252.07g で最高, 以下 3 区が 218.34g, 2 区 206.62g を計画した。

主根茎の乾燥歩留は 1 区が 23.81%, 2 区が 22.88%, 3 区が 27.31% であった。

iii) 植え付けの深さが生育及び収量に及ぼす影響

目的：南西諸島における栽培法の確立

内容：供試根茎はジャワ系 No. 2 を用いた。植え付けの深さは 0cm (地表面) 5cm, 10cm, 15cm 及び 20cm とし、56.5.1 に 2 千分の 1 ポットに植え付けた。用土は砂質壤土、肥料は当場の慣行によった。

草丈は各区とも 10 月から 11 月中旬にかけて最高に達した。すなわち 5cm 区が 140.0cm で最高を示し次いで 10cm 区が 135.4cm 以下 15cm 区 109.3cm, 20cm 区 105.5cm, 0cm 区が 102.8cm の順であった。

葉数は 5cm 及び 20cm 区が 21.3 枚, 10cm 及び 15cm 区が 20.3 枚, 0cm 区は 17.3 枚であった。

収穫根茎重は 5cm 区が 1 株当たり 225.33g で最高を示し、次いで 10cm 区が 217.83g 以下 15cm 区が 207.28g, 20cm 区が 203.19g, 最低は 0cm 区の 113.67g であった。

主根茎の乾燥重量は 1 株当たり 15cm 区が最高で 37.85g 次いで 10cm 区 37.41g, 20cm 区が 34.78g, 5cm 区が 34.45g, 最低は 0cm 区の 16.44g であった。

本試験の結果、植え付けの深さは 15cm 前後が最良の成績であった。

3. ニッケイ属植物

目的：南九州及び南西諸島における栽培の確立

内容：広南柱皮は樹高 4m に達して生育良好、56.4 に開花し、57.3.4 月にかけて種子が成熟し 92 粒採種した。現在育苗中である。

特別研究報告

Report of Collaborative Study

生活関連諸物質の微量分析新技術の開発研究 (第2次)

(昭和54~56年)

世話人 内山 充

分析は衛生試験所におけるすべての検査・研究の基本技術である。たとえ検定や検査ではなく、作用機構、代謝経路あるいは合成や構造の研究にたずさわっている者にとっても、研究の重要な部分が定量的解析や定性的判断に依存していることが極めて多いからである。

分析技術は休みなく進歩している。分析法の改良はそれを利用する研究の感度を高め、精度を増し、全体として結果の信頼性を増大することとなる。しかし漸進的改良ではなく分析に新手法の導入や開発が生れると、単に研究成果の信頼性を増すというよりも、先ず研究の到達領域が広がり、関連する広範囲の学問が飛躍的に進展する。

然して分析の技術開発すなわち新しい原理の応用、未試行手段の導入などは、分析機器に明るい理工学者の手によるよりも、分析法のユーザーたる化学者の手によってなされている例が多いことは、トレーサー技術やクロマト技術の開発が化学者の手によってなされていることを例に引くまでもなくよく知られている。

「必要は発明の母」という。われわれは大部分が分析法のユーザーであるが、自らの使い慣れた既存技術に満足することなく、望ましい分析法と分析対象物をどしどし発掘して新しい応用面を開くことが検査・研究業務全体の能率化と発展につながる最善の途である。

本プロジェクトは、年々増加している生活関連の化学物質の中で分析技術上問題を段している多くのものについて、漸進的アプローチに頼ることなく新しい手法を導入し、技術的隘路を克服して新分析法を開発することにより行政需要も満たしかつ研究成果を挙げようとして企てられたものである。

第一次 (昭和51~53年) の研究においては、蛍光デ

ンシトメトリーにおける増けい光の新技術、オートラジオグラフィーを利用した代謝物追跡法、あるいは染色体異常を指標とする有害物の検索法などの応用技術を開発して食品、農薬、難燃剤、プラスチックなどの分析に適用することに成功した。それらの成果は先に本誌97号 p. 232(1979) に報告した。

つづいて第2次の3箇年の研究が行われ、昭和56年をもって終了することとなった。担当は、食品、食品添加物、医化学、環境衛生化学、薬品、変異原性、及び支所食品の計7部である。

この第2次の研究においては、電気化学的検出器(定電位電解法や酸素電極法)と酵素法との組合せによる分析法の開発、化学発光(ケミルミネッセンス)及びその応用としてのTEA(Thermal Energy Analyzer)法の各分野への利用、イソタコフォレシスの食品添加物分野への応用、及び環境内ガス状物質の変異原性検知に應用しうる生物学的測定手法の開発、あるいはNNR分析データの処理と保存のシステム化の試みなどがなされた。その結果、いくつもの新しい分析法が確立され、それを応用して必要な調査研究が行われて成果を挙げた。あるいは分析法開発に当たっての問題点が明らかとされ今後の研究や応用の上に大きい貢献を残したものもある。

個々の研究成果については、各担当部からの報告の形で後に記載するが、その内容を技術の種類別にまとめて概説すると次の通りとなる。

1. 電気化学的手法の導入

過酸化水素の微量定量には多くの問題点があったが、酸素電極法の開発によりほとんどの問題点の解決をみた。酸素電極法は密閉セル内で試料中の溶存酸素を追い出した後、カタラーゼを作用させ、遊離した酸素を電極で測定し超微量の過酸化水素を検出するものであり、0.01 ppmまで検出する装置の開発に成功しすでに行政的にも全国で活用されている。

一方定電位電流測定法により過酸化水素を簡便に測定することのできるフローシステムを考案設定した。検量線は 0.3~9 ppm の範囲で直線となったが、共存たん白質の影響をうけ易い点は改良の要がある。なおこの方法をキサンチンオキシダーゼの活性測定に応用するための基礎的検討を行った。

2. 化学発光法とその応用

化学発光法 chemiluminescence は理論的には最も感度の高い分析方法であるといえる。これを分析法に導入できれば広い範囲で新分析法の開発が可能となる。

先ずルミノール化学発光法を過酸化物の検出と定量に応用すべく発光条件の検討等を行った。その結果、触媒としてヘミンを用いる方法で 0.001 ppm までの過酸化水素を極めて簡易に分析しうる条件が明らかとなった。濁りや共存物質の影響に関する検討を残しているが、アセトニトリルを加えることによって発光量が増すこと、及び発光量は過酸化水素濃度の2乗に比例して増加することなど興味ある事実が見出された。

TEA (熱エネルギー検出器: thermal energy analyzer) は N-ニトロソ結合が他の結合に比し熱分解しやすいことを利用し、生じた NO とオゾンにより生じる化学発光を測定することにより N-ニトロソ化合物を特異的に定量しうるものである。食品や生体試料に含まれる N-ニトロソ化合物の超微量分析は衛生上不可欠な現状である。そこで TEA の適用を試みた。

ニトロソジメチルアミンなどの揮発性ニトロソ化合物は水蒸気蒸留やジクロロメタン抽出を行った後 TEA 付きガスクロマトグラフィーにより定量した。不揮発性ニトロソ化合物は、TEA を検出器とする高速液体クロマトグラフィーを検討した。これらの分析法を用いて血中ニトロソ化合物の消長、ラット消化管内でのニトロソジメチルアミンの生成、ビールやウイスキー等アルコール飲料及びゴム製乳首中のニトロソアミンの定量、食事からのニトロソアミンの一日摂取量などの検討が可能となり行政上多大の貢献をもたらした。

更に TEA を用いて化粧品中の N-ニトロソジエタノールアミンの微量定量法を開発した。まず適切な前処理法の確立が必要であったが、これについては溶媒抽出法とシリカゲル又はセライトカラムを用いる方法、及びアニオン交換樹脂を用いる方法を確立した。ついで無水酢酸ピリジンによってアセチル化を行い、TEA 付きガスクロマトグラフにより化粧品原料、モデル化粧品(クリーム、シャンプー)及び市販品を用いて回収実験を行ったところ満足する結果が得られた。定量

限界は 10~30 ppb であった。

3. イソタコホレシスの応用

イソタコホレシスは第一次の研究において食品中の EDTA の分析に応用され満足すべき結果を得ているが、第二次の研究においては先ず、食品添加物の体内代謝物の抱合体の分析に応用した。その結果グルクロナイドとサルフェートとの分別定量、並びに β -グルクロニダーゼによるグルクロナイドの分解が、迅速に定量できる方法が確立された。

次に、食品中に添加された臭素酸カリウムの残存量や、その臭化カリウムへの変換を知るために、臭素酸イオンと臭素イオンとの同時定量を企てた。その結果両者の定量及び両者間の変化の追跡が可能となった。

4. 有害物の変異原性検知のための測定手法の開発

ガス状及び揮発性化学物質について変異原性試験を行うためのガス暴露システムを開発した。暴露法はフローシステムと、培養細胞への暴露には培養液層を介さず直接にガスに暴露されるように培養びんを回転させる方式とした。チェンパーはウォータージャケット型の恒温チェンパーとし、標準ガス発生機あるいは熱板ガス発生器を用いてガスの発生を行った。この装置を用いてエチレンオキサイド、メチルアクリレイトの培養細胞染色体に対する異常誘起性を検査した。

5. 機器分析データの処理手法の新開発

NMR スペクトルデータについて、異なるミニコンピュータ(データ・ジェネラル社 NOVA 1 型と、テキサス・インスツルメント社 980 B 型)間でのデータの転送法の設計・製作と、磁気テープベースによる大量データの蓄積を可能としたうえ、それら蓄積データの再利用を円滑に行うためのデータ検索法を開発した。

6. その他の改良と開発

食品中の亜硫酸は従来ランキン法で定量されていたが、微量の亜硫酸は共存するイオウ化合物により妨害される。それを避けるためにヘッドスペース法を導入して成功した。

食品中の葉緑素分解物の中で有害なフェオホルバイドの消長を分析するに際し、フェオホルバイド自身はさらに分解をうけて小分子になり正確な生成量を把握しえなかった。そこで葉緑素分解物中のフィトールに注目することにより全分解量を知りうることを見出し、漬物など植物性食品の衛生評価に役立たせることができた。

タウリンは貝類などに多く含まれる含硫アミノ酸で有益性を注目されているところであるが食品中に添加されるケースがある。その実態を知る方法の一つとし

て液体クロロフイーを利用した。

以上、限られた期間内での検討ではあったが、いくつかの新技術が生かされ、それらが行政的にも、あるいは同類の検定・検査を行っている技術者相互間にも、大いに利用されるに至ったことは、研究分担者各位の努力のたまものであり、世話人としてもこれに過ぐるよろこびは無い。以下、概要に述べた順に従って各分担者の報告を記す。他の学術雑誌等に報告したものは要旨程度に止めてあるものもある。

1-1. 酸素電極法による過酸化水素の定量

大阪支所食品部

〔目的〕

食品への過酸化水素の使用は、昭和55年10月より従来の基準を改め、「最終食品の完成前に分解しまたは除去しなければならない」となった。食品中の微量の過酸化水素を分析する方法としては、改良 4-アミノアンチピリン比色法が開発されたが、分析に長時間を必要とするため、より迅速な分析法の開発が望まれたので、酸素電極を用い約10~15分で 0.1 ppm の過酸化水素を分析する方法を考案した。

〔方法〕

固体試料の場合、細切した試料約 5g をとり、あらかじめ窒素ガスを通気した臭素酸カリウム含有 pH 7.0 リン酸浸出液を加え、冷却しながらホモジナイズしたのち、消泡剤にて生成した気泡を消去し、全量を 50 ml とした後、す早く氷冷しながらろ過し、ろ液の最初の数滴を捨て、その後のろ液を試験溶液とし直ちに分析に供する。液体試料の場合はそのまま分析に供する。

試験溶液 2 ml を Fig.1 の過酸化水素分析装置のセル内に入れ、少量の消泡剤を加えたのち、密栓し、スターラーでセル内をかきまぜながら窒素ガスを流し、試験溶液中溶存酸素を追い出す。次いでコックの切り換えにより、窒素ガスをヘッドスペースに流しながら、あらかじめ窒素ガス置換したカタラーゼ試液をセル内に注入し、過酸化水素の分解により生じた酸素による電位の変化をピーク高さとして測定し、過酸化水素の検量線より試料中の含量を求める。

〔結果とその評価〕

本研究は第1段階として、微量の過酸化水素の分析を可能とする酸素電極装置の開発を行い、酸素電極の膜装着部分の改良及び窒素ガス流路の簡便な~換方式について検討し、0.01 ppm までの過酸化水素を検出出来る分析装置を考案した。第2段階として、本過酸化水素分析装置を用い、固体食品、特にかずのこの過酸化水素の分析を試み、浸出液中の溶存酸素量を減少すること及び低温で抽出することにより、過酸化水素の分解を防止し、固体食品で検出限度 0.1 ppm、液体食品で 0.01 ppm まで定量可能となった。本法による過酸化水素 1.0 ppm 添加の回収率は、生うどん 98.3%、生そば 96.6%、はんぺん 86.5%、かまぼこ 88.1%、ちくわ 90.0%、しらす干し 95.7%、かずのこ 94.1%、牛乳 98.9%、ヨーグルト 93.3%、プロセスチーズ 91.8% であった。

発表論文

- 1) 豊田正武, 伊藤啓志男, 慶田雅洋, 宇津木義雄, 大橋実, 藤井正美: 日本食品衛生学会第41回学術講演会(1981)
- 2) 豊田正武: 食品衛生研究, 32, 5(1981)
- 3) 伊藤啓志男, 豊田正武, 小川俊次郎, 慶田雅洋: 第18回全国衛生化学技術協議会年会(1981)

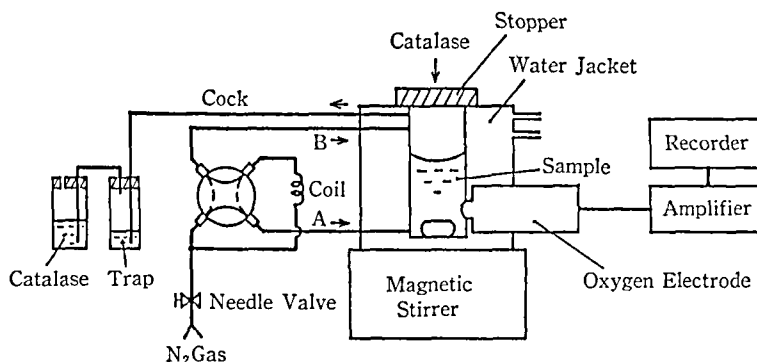


Fig. 1. Scheme showing the determination apparatus of hydrogen peroxide

4) M. Toyoda, Y. Ito, M. Iwaida and M. Fujii:
J. Agric. Food Chem., 30, 346 (1982)

1-2. 電気化学センサーの食品衛生分野への応用

食品部

[目的]

電気化学センサーを用いる分析法は、操作が簡便でありまた目的物に特異的な電極を用い得るなどの利点がある。電気化学センサーの一つとしての定電位電流測定装置を食品衛生分野に応用するため、過酸化水素のフロー検出システムを試作して基礎的な検討を行った。

[方法]

装置

定電位電流測定装置: 東亜電波製, Polarolyzer Model PGR-902 を使用。なお電極は白金及び銀を使用した特殊電極でフローセルに装填し使用した。

過酸化水素測定フローシステム: 過酸化水素の測定は Fig. 1 のように流出液及び試験溶液注入部分, ペリスタポンプ, 定電位電流測定用電極付フローセル, 定電位電流測定装置本体及びレコーダ部分から成るフローシステムで行った。

測定法

上記フローシステムに 1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.4, $\text{KH}_2\text{PO}_4\text{-Na}_2\text{PO}_4$) を 2 ml/min の流速で流す。レコーダの値が一定になってから、ほぼ pH 7.4 に調製した過酸化水素試験溶液 (0.3~9.0 ppm) 2 ml を注入する。過酸化水素の含量は標準溶液のピークの高さとの比較から求めた。なお電位は 0.55 V が最適でありチャート速度は 5~20 mm/min とした。

[結果とその評価]

過酸化水素のフロー検出システムの確立の目的には、

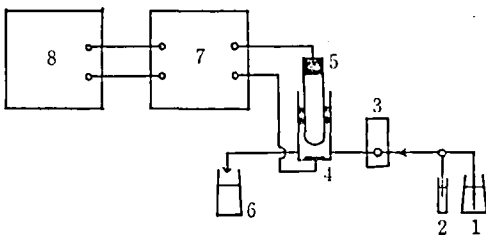


Fig. 1. Schematic diagram of flow system of hydrogen peroxide determination

1, reservoir; 2, sample solution; 3, peristaltic pump; 4, flow cell; 5, electrode; 6, waste; 7, polarizer; 8, recorder

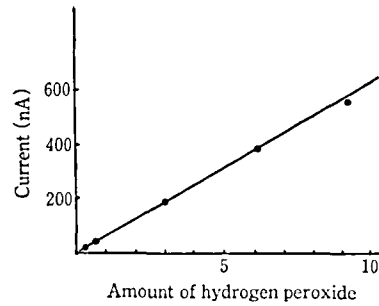


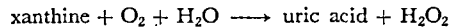
Fig. 2. Calibration curve of hydrogen peroxide

最適流出速度を求めると最適測定電位を設定することの2点が重要である。各種の条件を検討の結果、最終的に、方法の頂に示した通り、前者は 2 ml/min、後者は 0.55 V とした。

このような測定条件において、過酸化水素の検量線は Fig. 2 に示すとおりとなり、0.3~9.0 ppm の範囲で濃度と電流値は直線関係を示す。

本法は共存たん白質により影響をうける。0.5% bovine serum albumin は 8.15% の妨害, 7% の共存で 47% の妨害を示した。前処理でたん白質を除去する手法を考慮する必要がある。

なお本法を利用して, xanthine oxidase



の活性を、生成過酸化水素を測定することにより測定できる可能性があるので予備的に検討したところ、今後検討に価するデータを得た。

2-1. ルミノール化学発光法による過酸化水素の測定

食品部

[目的]

化学発光法は、発光の計測装置さえ整備されていれば、他の比色法や測容法あるいは電気化学的方法などに比べても理論的に最も感度が高い。そこで化学発光法を今後食品衛生分野に取り入れて行くいとぐちを見出すために、過酸化水素のルミノール反応による測定をモデルとして、操作上の問題点の検討などを行った。

[方法]

ルミノール化学発光法は、適当な触媒下、アルカリ性で過酸化水素がルミノールと反応して励起されたアミノフタル酸を作り、それが 424 nm の光を発して定常状態に戻ることを利用したものである。

過酸化水素、触媒、ルミノールの3者の量的な比率、添加順序、及び触媒の種類を選定などが発光の強度や

発光時間を大きく左右するので、それらのうち最も目的に合った組み合わせを見出すこと化学発光法の成否がかかっていると言うことができる。

計測器と操作順序

光子計測は東北電子産業(株)製の微発光計測装置(試作品)を用いた。キュベットは石英製 25 ml (5×5×1 cm) 角型と、光学ガラス製 10 ml 試験管型比色管を用いたが後者による検討が主である。発光過程は、光電子増倍管に接続したレートメータからの出力をセコニック SS-250 F 記録計に接続して観測した。

反応物 3 者(触媒, ルミノール, 過酸化水素)の混合順序には 6 通りの組合せが考えられる。混合直後の発光状態を記録する必要性から、試料室の天蓋に試料注入口を設け、シリコンゴム遮光栓を通して注射筒でキュベット内に試薬を注入し、同時に発光を記録する方法をとったので、最終的には、試料室内のキュベットに過酸化水素溶液を入れ、触媒とルミノールの混液を注射筒で注入する方法をとった。

試薬

ルミノールは 10^{-1} ~ 10^{-4} M, 触媒としてはペルオキシダーゼ(わさび, Sigma 社製, 比活性 165 U/mg)の 3.4 及び 33.4 U/ml, 10^{-2} M $K_3Fe(CN)_6$, 10^{-3} ~ 10^{-5} M ヘミンをそれぞれ既存の文献から選択してそれぞれ組合せを作り検討した。さらに反応液あるいは注入試薬の pH を 0-0.25M Na_2CO_3 , ホウ酸緩衝液(pH 10), あるいは中性と変化させて、発光能率の変化などを検討した。

操作法

上記諸検討により次の方法が設定された。試料室内の試験管に試料(過酸化水素溶液) 2.8~4.0 ml を入れる(濃度のみに依存しこの範囲内では容積による発光量の差はない)。注射筒に 10^{-2} M ルミノール, 10^{-4} M ヘミン(共に pH 10 ホウ酸緩衝液溶液)の等量混合物 0.2 ml をとり、試験管に注入。注入後直ちに発光を計測する。

[結果とその評価]

発光強度と発光経過

方法の項に示した操作法を用いて測定すると 0.02 ppm の過酸化水素が約 30000 cpm を与え満足すべき感度である。しかも発光経過は Fig. 1 に示す如く安定したプラトー型を示し分析に好都合である。触媒の種類や濃度, pH 条件などの異なる操作法では、鋭いピーク型を示して数十秒で消失したり、ブロードなピーク型を示して時間と共に変動したりする例も多く、ここで示すようなプラトー型を得る条件を見出すことが化学発光法における最大の目標といえることができる。

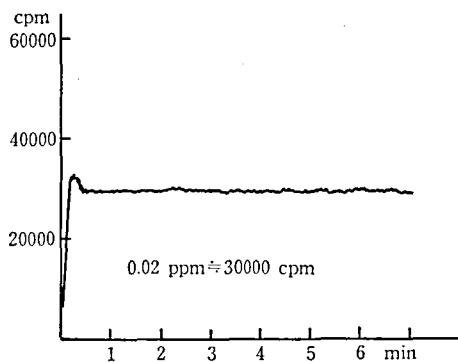


Fig. 1. Chemiluminescence of H_2O_2 with hemin catalyst

The mixture (0.2 ml) of 10^{-2} M luminol (pH 10) and 10^{-4} M hemin (pH 10) in a same volume was added to 3 ml H_2O_2 solution

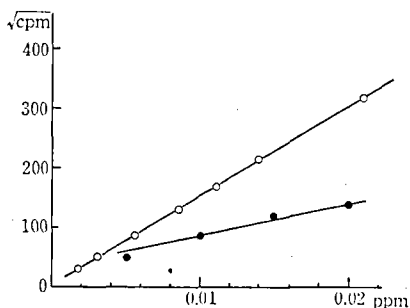


Fig. 2. Calibration curve for H_2O_2 by chemiluminescence method

The mixture of 10^{-2} M luminol and 10^{-4} M hemin is added to H_2O_2 solution made by water (●) or 25% CH_3CN (○)

検出限界と検量線

本法で過酸化水素は 0.005 ppm まで定量できる。検量線は Fig. 2 に示す通りである。

ところで、妨害物の除去と感度の向上を考えて、試験溶液に親水性有機溶媒を用いることを試みた結果、アルコール、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスリホキシドなど、の中でアセトニトリルのみ特異的な興味ある結果をもたらした。詳細は省略するが、20% アセトニトリル含有の検液を用いて操作すると、Fig. 2 に示すように 0.001 ppm まで良好な直線性をもって定量できることがわかる。なお光子量は過酸化水素濃度の乗に比例する。

食品検査への応用

食品 1~2 g をとり $KBrO_3$ 0.5 g と共にブレンドする(還元性成分が発光妨害をするので)。その際一定

量の水を加える。逕過後直ちに測定するか、1/4容のアセトニトリルを加えた後に測定する。操作は全部で10分以内に終了する。この方法でカマボコやシラスは測定できるが、うどんは濁りを除くのにかなり工夫を要する。他の食品に拡大するにはそれぞれ基礎的な検討を充分に行う必要がある。

発表報文

内山 充: 日本食品衛生学会第40回学術講演会要旨, p. 67 (昭和55年10月, 長野市)

2-2. N-ニトロソ化合物の微量分析法の確立とその応用

食品添加物

N-ニトロソ化合物については、従来よりその変異原性・発がん性等の毒性実験や、食品、医薬品その他環境中に存在する物質と亜硝酸とからの生成条件に関する実験などが数多く行われてきたが、それと共に生活環境中におけるN-ニトロソ化合物の生体暴露量が大きな問題となりその微量分析が必要となってきた。

数年前米国で開発された熱エネルギー検出器(Thermal Energy Analyzer: TEA)の導入により従来比色法や水素炎イオン化検出器(FID)付ガスクロマトグラフィーにより行なっていたN-ニトロソ化合物の分析の定量限界が飛躍的に低くなったが、分析の感度が良くなるとそれだけ試料の調製、特にクリーンアップが重要になってきた。そこで各種試料中からの微量のN-ニトロソ化合物の分析法について検討を行った。

(1) TEA 付ガスクロマトグラフィー (GC-TEA) による揮発性ニトロソ化合物の微量分析

TEA はニトロソ化合物に対する特異性が非常に高いが、微量のニトロソ化合物を含む試料は最終的に濃縮度を高めたり TEA の感度を高くするので試料の成分や夾雑物に由来するノイズピークが多くなってニトロソ化合物のピークを妨害する。したがって、脂肪分その他夾雑物の多い食品や生体試料中の揮発性ニトロソ化合物の分析は、水蒸気蒸留やカラムクロマトグラフィーにより試料を精製した後行なった。また精製した試料溶液を濃縮するとき窒素素気流をおだやかに吹きつけながら溶媒を留去させることにより揮発性ニトロソ化合物の揮散を防ぎ良好な回収率を得ることができた。

(2) 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によるニトロソ化合物の分析

ニトロソメチルウレア (NMU)、ニトロソエチルウレア (NEU) 等のニトロソウレア類やニトロソアミノ酸のような不揮発性ニトロソ化合物はそのままの形ではガスクロマトグラフィーによる分析が行えないのでニトロソアミノ酸はメチルエステルなどの誘導体にすることが多いが、ニトロソウレア類は不安定で誘導体にするのが困難なため HPLC による分析を検討した。また GC-TEA による揮発性ニトロソ化合物の検出の確認手段のひとつとして HPLC-TEA が用いられるため、これについても合わせて検討した。その結果、カラム; Zorbax CN, 移動相; イソオクタン-エタノール (9:1) やカラム; Zorbax ODS, 移動相; アセトニトリル-水 (1:10) の系で、ニトロソ化合物が良好な分離を示した。検出器として紫外可視分光光度計を用いた時、2~5 ng のニトロソ化合物が検出できた。TEA を検出器とした時、ニトロソ化合物の種類によって TEA の分解管の至適温度が異なったが、揮発性ニトロソアミンは 0.2 ng、ニトロソメチルウレタンは 0.5~1 ng が検出できた。しかし NMU, NEU などほとんどレスポンスがなく、これらの HPLC-TEA 分析条件についてはさらに検討する必要がある。

(3) 環境中及び生体試料中のニトロソ化合物の定量 i) 血中ニトロソ化合物の定量

ラット血液を用いて血中の NDMA 濃度の経時的変化をみた。ラットに NDMA 50 µg を腹壁静脈より投与し1定時間毎に採血して血中濃度の減少を追跡したところ、NDMA の消失は速やかで半減期は 4.8 分であった。

また高濃度のアミン及び硝酸塩を含む食事をとったヒト 8 名について、食事摂取前30分から摂取後2時間までの血液中のニトロソアミンを定量したところ、痕跡量~1.3 ng/ml の NDMA が検出された。

ii) ラット結さつ下部消化管内における NEMA の生成

ラットの小腸、盲腸、大腸をそれぞれ結さつし、ジメチルアミンと硝酸塩各々 250 µg を同時に投与し、20分後に腸内容物を取り出してその中の NDMA を定量したところ、コントロール群には NDMA は検出されなかったのに対し、実験群では、小腸中 51±26 ng/g、盲腸中 10±5 ng/g、大腸中 34±24 ng/g の NDMA の生成がみられた。

iii) アルコール飲料及びゴム製乳首中のニトロソアミン

国産ビール及びウィスキー中の NDMA, NDEA を分析したところビール中には平均 0.7 µg/l、ウィスキー中には平均 1.1 µg/l の NDMA が検出された。

NDEA はいずれの試料からも検出されなかった。

また国産のゴム製乳首中のニトロソアミン含量を分析したところ、10~110 ng/g のニトロソピペリジンがイソプレングム製乳首中に検出され、最高 60 ng/g のニトロソジ-*n*-ブチルアミンがイソプレングム及び天然ゴムラテックス製乳首中に検出された。

iv) 日常食品からのニトロソ化合物の1日摂取量

国民栄養調査のデータに基づき日常食品の構成と数量を定め、その1日摂取量に相当する食品中のNDMAを定量した。またこれとは別に、2病院から採取した成人普通食の1人1日分の食事の中のNDMAについても分析した。その結果、前者の食品中NDMA1日摂取量は0.25 µg、また2病院の1日分の食事の中のNDMAは各々0.74, 0.81 µgであった。

発表報文

- 1) M. Yamamoto, T. Yamada and A. Tanimura: *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **18**, 297 (1980)
- 2) H. Ishiwata, H. Mizushiro, A. Sakai and A. Tanimura: *J. Food Hyg. Soc. Japan*, **22**, 520 (1981)
- 3) 石綿 壘, 川崎洋子, 山本 都, 酒井綾子, 山田 隆, 谷村顕雄: *衛生試報*, **99**, 135(1981)

2-3. TEA (Thermal Energy Analyzer) を利用する N-ニトロソジェタノールアミンの微量分析法

環境衛生化学部

N-ニトロソ化合物は、分析技術上では揮発性と不揮発性に分類される。現在までに報告されている主な分析法には、比色法やガスクロマトグラフィー (GC) (GC: 検出器に FID, AFID, ECD) などが利用されている。揮発性 N-ニトロソアミンの分析例に加えて、最近、不揮発性 N-ニトロソ化合物に関する報告も多

い。しかし、上記の方法では、いずれも妨害成分や類似物質を N-ニトロソ化合物と区別しにくい場合もあり、微量定量法としては難点が見られた。すでに当部でも、N-ニトロソ化合物について高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による方法を検討¹⁾してきたが、感度の点で満足な結果が得られなかった。ところが最近、N-ニトロソ化合物の専用分析器とも言える TEA が開発され、ppb レベルまで定量することが可能となった。

最近アメリカで、化粧品中に微量の不揮発性ニトロソ化合物の一種である N-ニトロソジェタノールアミン (NDELA) が検出されたとの報告²⁾があった。我が国でもその対応が急務となり、多種類の化粧品に適用できる微量の NDELA の簡便な分析方法を確立するため GC-TEA (GC-TEA にを接続したもの (Fig. 1 参照) を用いることにした。まず複雑な混合物である化粧品の前処理法が当然必要となる。そこで種々検討の結果、セライト (又はシリカゲル) とアニオン交換樹脂カラムを用い、GC-TEA 法による微量分析法を開発した。この方法を利用し、化粧品原料、モデル化粧品及び市販化粧品について NDELA の添加回収実験を行ったところ良好な結果が得られ、化粧品中の NDELA の微量分析法を開発した。

(1) 分析装置及び試料の調製: GC-TEA: TEA, Thermal Electron 社製 Model TEA-502, Range × 4, Furnace 400°C, Cold trap, Liq. N₂+CO₂Cl₂, GC, 島津 GC-6 AM, ガラスカラム 3 mmφ×2 m Silicon OV-17, 5%

標準 NDELA は東京化成製 NDELA を精製したものをを用いた。化粧品原料は、polyethylen glycol, propylene glycol など、モデル化粧品はクリームについては、Stearic acid, Stearylalcohol などを、シャンプーについては、Sodium laurylsulfate, propylene glycol などを用いて各々調製した。これらの調製時に

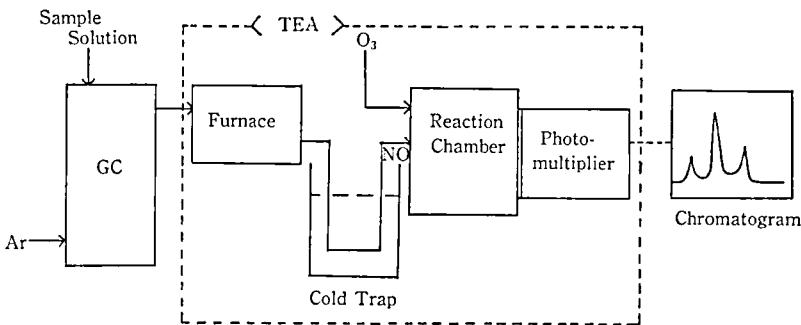


Fig. 1. Schematic Diagram of GC-TEA

クリームについては 500, 300, 100 ppb, シャンプーについては 500 ppb の割合に NDELA 標準液を添加し, これを試料とした。

(2) 前処理物の検討: 微量の NDELA の定量には適切な前処理法として, 溶媒抽出法と抽出物をカラムで処理する方法が考えられる。前者は試料をアセトン又は酢酸エチルで抽出する方法, アセトニトリルで抽出し更に酢酸エチルで抽出する方法, 後者は, 酢酸エチルで抽出後シリカゲルカラムで処理する方法など種々検討したが製品の種類によっては満足な回収率が得られなかった。そこで, 次に示す①及び②を検討し良好な結果が得られた。

①セライト又はシリカゲルカラムを利用する方法: 試料をとり, アスコルビン酸又はスルファミン酸アンモニウムを加え, 超音波分散した後, 無水硫酸ナトリウムを加え濾過後, 濾液に *n*-ヘキサンを加えて振り混ぜ, アセトニトリル層を濃縮する。これをセライトカラムに通し, 初め *n*-ヘキサンで洗い, ついで酢酸エチルで NDELA を溶離する。またシリカゲルを用いるときは初め *n*-ヘキサン・酢酸エチルを流した後, 酢酸エチル又は 15% アセトン・酢酸エチルで溶離させる。ついで溶媒を留去し, 無水酢酸とピリジンの等容量を加え, 60°C でアセチル化し, GC-TEA を用い NDELA の分析を行う。

②イオン交換樹脂を利用する方法: 試料をとり, 無水エタノールを加えて超音波分散を行う。沈殿を生じた場合は遠心分離し, 上澄液を用い, アニオン交換樹脂 (Amberlite CG 400(Cl) I 型を OH 型に変えて用いる) に通す。またまれにカチオン交換樹脂を併用することもある。初め 80% エタノールを流し, 無水メタノールで溶離し, 以下①に従いアセチル化する。

③検量線: 0.3~3.0 ng で直線性を示し, 定量限界は 10~30 ppb である。

(3) 分析結果と評価: ①化粧品原料について: 化粧品原料 6 種に NDELA 標準液を添加し, (2)―②に従い回収率を測定した結果を Table I に示す。

②モデル化粧品について: Table II 中 2 はクリーム, シャンプーを (2)―②に従い測定した結果でその回収率は各々 96% 以上を示した。試料中にラウリル硫酸塩が存在すると樹脂に NDELA の吸着量が減少すると考えられるので検討を加え, ラウリル硫酸塩 10% 含有で 90% 以上の回収率を得た。またグリセリンを多量含有する試料は, 当然低下するので注意を要する。Table II 中 1 は (2)―① シリカゲル法によった。なお溶離液に酢酸エチルだけでは回収率が 50% 程度で, 他の化粧品もときにはアセトンのみで溶離する必要が

Table 1. Influence of Cosmetic Ingredients on the NDELA TR Recovery

Ingredient	Recovery, %
Polyethylene glycol 200	96.9
" 400	96.9
Propylene glycol	91.6
Triethanolamine	102.0
Coconut oil diethanolamine	98.9
Diisopropanolamine	100.2

Table 2. Recoveries from Cosmetic Products

	Added (ppb)	Recovery ^a , %		
		1	2	
Model sample				
Cream	500	90.0	96.8	
	300	90.0	95.6	
	100	89.4	92.5	
Shampoo	500	103.0	96.0	
Commercial sample				
Cream A	600	95.8	87.3	
	B	600	97.8	88.4
	C	200	98.8	—
Shampoo A	600	89.0	93.3	
	B	600	90.0	100.0
	C	200	—	88.2
Cleansing				
Cream A	600	100.3	—	

a) Mean value (n=4)

ある。

③市販の化粧品について: 市販クリーム 3 種, シャンプー 3 種及び洗顔クリーム 1 種に NDELA を添加し (2)―①及び②に従い測定した結果 87% 以上のいずれも良好であった。従って, 本法は化粧品中の NDELA の微量分析にとって簡便で有用な方法と考えられる。

④2-プロモ-2-ニトロ-1,3-プロパンジオール (BNPO) による NDELA の生成: 予備的に前述のモデル化粧品にジエタノールアミンと BNPD を添加し, NDELA の生成について実験を行ったところ, その生成を認めた。

文 献

- 1) 木嶋敏三, 井上哲男, 第15回全国衛生化学技術協議会年會プログラム, p.6 (1978)
- 2) Division of Cosmetic Technology, FDA: Progress report on the analysis of cosmetic products

and raw materials for N-nitrosodiethanolamine, February 1, 1988.

3. 食品添加物の代謝研究における等遠電気泳動（イソタコホレス）技術の利用

医化学部

(1) 抱合代謝物の分離定量

[目的]

食品添加物のあるものは体内に摂取されると水酸化などの代謝的变化を受けたのち、各種の抱合体として排泄される。これらの抱合体の多くは水溶性の陰イオンとして挙動するので、そのままの形でイソタコホレスにより相互に分離定量できれば、いちいち加水分解してからアグリコンを定量する必要がない。そこでビフェニルの代謝により尿中に排泄される各種抱合体を例にとり、それらの分離定量の基礎的な条件を検討した。

[方法、結果及び評価]

装置は島津細管式等遠電気泳動分析装置 IP-IB (電位勾配検出器) を用い、リーディング液は 0.02% トリトン X-100 を含む 0.01M 塩酸-βアラニン (pH 3.0)、ターミナル液は 0.01M カブロン酸を使用した。本条件での 2- 及び 4-ヒドロキシビフェニルグルクロニド (2BG 及び 4BG)、2- 及び 4-ヒドロキシビフェニルサルフェート (2BS 及び 4BS) 異性体間の分離はできなかったが、グルクロニドとサルフェート間では良好な分離を示した。

次に 4BG と 2BG に対する β-グルクロニダーゼの作用を検討した。加熱除タンパクした反応液上清を直接本装置に注入し、残存するグルクロニドと遊離するグルクロン酸を同時に定量し、起原を異にする β-グルクロニダーゼ (ウシ肝臓と *Helix pomatia*) による基質特異性 (4BG と 2BG) について検討した。

なお今後の問題点として、尿中試料を直接定量する場合、目的とする抱合代謝物の potential unit value (PUV) を妨害する他物質の影響を除去するため、更に条件の検討が必要である。〔衛生試験, 100, 00 (1982)〕

(2) 臭素酸イオンと臭素イオンの同時定量

[目的]

食品中に添加された KBr₃ の残存量や、それが加工時あるいは生体内での KBr への変化が問題とされている。最近イオンクロマトグラフィーにより BrO₃⁻ の微量定量が行えるようになったが、BrO₃⁻ と Br⁻ を

同時定量することは難しい。そこでイソタコホレスを用いて BrO₃⁻ と Br⁻ の同時定量を行う条件を検討し、生体内での BrO₃⁻→Br⁻ への変化を検討するための基礎実験を行った。

[方法]

BrO₃⁻ と Br⁻ の分離能をよくするため、種々の電解液やそれに有機溶媒の添加を試みた。また BrO₃⁻→Br⁻ の変化に必要な還元剤としてアスコルビン酸又はその Na 塩を用いた。

[結果とその評価]

数種の電解液について BrO₃⁻ 及び Br⁻ に対する泳動挙動を調べた。これらのうち、

1) リーディング液: 0.008M Cd(NO₃)₂

ターミナル液: 0.01M クエン酸

この電解液の使用で BrO₃⁻ と Br⁻ は接近した PUV を示し、両者による混合ゾーンが認められた。更にこれにカウンターフローを行ってみたが、あまり良好な分離は得られなかった。

2) リーディング液: 0.01M ヒスチジン-ヒスチジン塩酸塩 (pH 6.0), 0.05% トリトン X-100

ターミナル液: 0.01M フェニル酢酸

この電解液の場合、BrO₃⁻ は PUV 0.22 のゾーンを認めたが、Br⁻ のゾーンは出現しなかった。

3) リーディング液: 0.08M Cd(NO₃)₂, 30% メチルアルコール

ターミナル液: 0.01M クエン酸

水溶液系では相互分離ができなかったが、リーディング液に 30% メタノールを含ませることにより分離が可能になった。8×10⁻²M の KBrO₃ 及び KBr 溶液を 5μl 注入し、上記条件でエレクトホレスを行くと、PUV はそれぞれ 0.05 及び 0.13 であった。(Fig. 1) そこで種々濃度の KBrO₃ と KBr の混液を用いイソタコフェログラムのゾーン長より検量線を作成したところ、2~15×10⁻⁸ moles の範囲で原点を通る直線関係が得られた。

BrO₃⁻ は還元剤の共存下に Br⁻ を生成すると考えられるので、還元剤としてアスコルビン酸を用い、合わせて液性の影響も調べた。反応条件は 0.03M KBrO₃ 及び 0.06M のアスコルビン酸あるいはアスコルン酸ナトリウムを含む反応液を 90~95° の湯浴中に浸し、10, 20, 40, 60 分後、室温にもどして泳動実験を行った。なお反応液の液性はアスコルビン酸共存の場合は pH 2.5、アスコルビン酸ナトリウム共存の場合は pH 7.1 であった。この際の BrO₃⁻→Br⁻ の変換の time course を Fig. 2 に示す。この結果からアスコルビン酸は Na 塩の約 2 倍の変換速度を示したが、これは

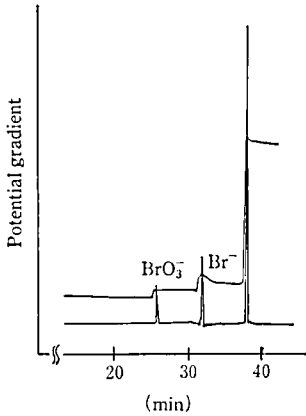


Fig. 1. Isotachopherogram of BrO₃⁻ and Br⁻
 Condition of isotachopheresis: leading electrolyte, 0.008M Cd(NO₃)₂ in 30% MeOH; terminating electrolyte, 0.01M citric acid injection volume, 5 μl of a mixture of 3 × 10⁻²M KBrO₃ and KBr

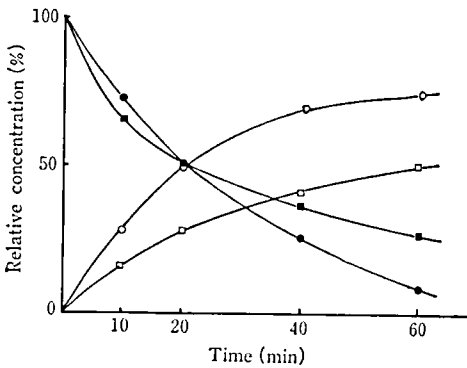


Fig. 2. Conversion of BrO₃⁻ to Br⁻ in the presence of ascorbic acid or sodium ascorbate
 Incubation condition: 0.03M KBrO₃ with 0.06M ascorbic acid (pH 2.5), ● BrO₃⁻, ○ Br⁻; 0.03M KBrO₃ with 0.06M sodium ascorbate (pH 7.1), ■ BrO₃⁻, □ Br⁻; incubation temperature 90-95°. Condition of isotachopheresis is as described in Fig. 1.

pH の違いによるアスコルビン酸の還元力の相違に基づくものと思われる。なお 0.7M 酢酸溶液 (pH 2.5) では 90~95° で 60分加熱しても BrO₃⁻ の変化は全く認められなかった。更に反応液を室温に放置した場合には、アスコルビン酸及び Na 塩いずれの共存においても BrO₃⁻ は全く変化しなかった。

以上イソタコホレシスを用い BrO₃⁻ と Br⁻ の同時定量と、アスコルビン酸共存下での苛酷条件での BrO₃⁻ → Br⁻ の変化を追跡することができた。今後の問題点として生体試料中での BrO₃⁻ の挙動を検索す

る際に、共存する妨害イオン影響をいかにして少なくするかが残されている。

4. 変異原性試験のためのガス暴露システムの開発

変異原性部

これまで微生物や哺乳動物細胞を用いた変異原性試験が多種多様の化学物質について行われてきたが、ガス状の化学物質についてはその暴露方法が困難なことからあまり研究されていない。

今回我々はガス状及び揮発性化学物質の変異原性試験を行うためのガス暴露システムを開発し、特に哺乳動物培養細胞による染色体異常誘発試験における実験糸設定のための予備試験を行い、エチレンオキシド及びメチルアクリレイトの染色体異常誘発性について検討を加えた。

ガス暴露システム

暴露形式としてはガスを一定時間一定濃度で暴露できるようにフローシステムとし、培養細胞への暴露には培養液の層を介さずに直接細胞にガスが暴露できるように回転培養法を採用した標準ガス発生機はガス分析機の校正用に用いる高精度のものを用い、暴露チェンバー自体はウォータージャケット型とし、検体暴露中も培養温度を一定に保つことができる。

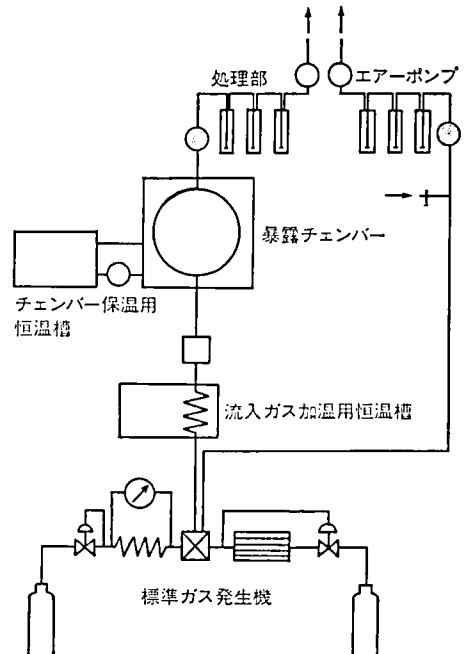


Fig. 1. ガス状化学物質用暴露システム

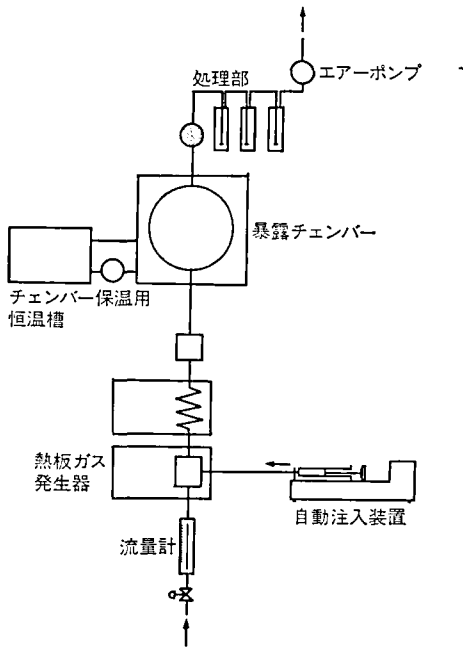


Fig. 2. 揮発性化学物質用暴露システム

ガス状化学物質を用いる時のフローチャートを Fig. 1 に示す。検体ガスボンベと空気ポンペを標準ガス発生機に導き、任意の割合の検体ガスを発生させる。所定濃度の検体ガスは恒温槽中に置かれた加温用蛇管を通過して加温され、ポアサイズ 0.3 μm のフィルターで除菌後チェンバー内に入り、培養細胞に一定時間暴露される。チェンバーを通ったガスは活性炭槽、洗気びんを通った後ドラフト中へ排気される。

揮発性化学物質については、検体を任意の大きさの注射器に取り、自動注入装置を用いて一定の流量で熱板ガス発生器に送り込む (Fig. 2)。検体の沸点以上に加温された熱板ガス発生器において送り込まれた検体

は気化し、システム内を流れる空気と混合して一定濃度のガスを発生する。その後はガス状化学物質と同じく、チェンバー内で暴露された後排気される。なお、各部装置の仕様及びその他の詳細については環境庁による環境庁による環境保全研究成果集 (54年度) を参照されたい。

実験方法

チャイニーズ・ハムスターの線維芽細胞 (CHL) を回転培養器にて 2 日間培養した後ガス体に暴露した。回転培養器及び暴露チェンバー内の回転培養ホルダーの回転速度は 1 分間に 0.25 回転とした。ガス体の暴露時間は 1 時間とし、通常回転培養器に移して、24 時間後に染色体標本作製した。標本作製法及び観察法、判定基準の詳細は石館と小田嶋¹⁾ を参照されたい。

実験結果及び考察

(1) ガス状化学物質

ガス状化学物質の 1 つであるエチレンオキシドについての結果を Table 1 に示す。125 ppm までは染色体異常は誘発されなかったが、250 ppm においては染色分体型異常の出現頻度が著しく上昇した。異常にはギャップ、切断及び交換型が含まれていた。

エチレンオキシドは水と反応してエチレングリコールを形成することかか、エチレングリコールについて通常の方法を用いて調べたところ、染色体異常の誘発はみられなかった。この結果から培養液中にエチレングリコールが形成されたとしても、エチレングリコールによって染色体異常が誘発されたのではないと考えられる。一方、エチレンオキシドは塩素イオンと反応してエチレンクロロヒドリンを形成することも考えられるが、エチレンクロロヒドリンは Ames 試験において代謝活性化を併用した時のみ陽性であり²⁾、体細胞突然変異試験においては陰性の結果が報告されている³⁾。このようなことから、本試験で得られた結

Table 1. Incidence (%) of cells with chromosome aberrations induced by ethylene oxide using a Gas-Exposing System

Dose (ppm)	Polyploid (%)	Incidence (%) of aberrant cells*					Judge
		ctg	ctb	ctx	frg	Total	
0	0.0	1.0	1.0	1.0	0.0	3.0	
125	1.0	2.0	0.0	1.0	0.0	3.0	-
	3.0	0.0	1.0	1.0	0.0	2.0	-
250	2.0	7.0	21.0	20.0	0.0	35.0	+
	2.0	16.0	25.0	25.0	1.0	43.0	+
500	0.0	12.0	5.0	17.0	0.0	30.0	+
	2.0	9.0	4.0	22.0	0.0	30.0	+

* ctg: cgmomatid gaps, ctb: chromatid breaks, ctx: chromatid exchanges, frg: fragmentation.

Table 2. Incidence of cells with chromosome aberrations induced by methyl acrylate* using a Gas-Exposing System

Dose		Polyploid (%)	Incidence (%) of aberrant cells**				Total	Judge
ml/h	ppm		ctg	ctb	ctx	frg		
0	0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		4.0	2.0	0.0	1.0	0.0	3.0	
0.8	60	4.0	0.0	1.0	1.0	0.0	2.0	-
1.7	128	2.0	56.0	39.0	16.0	8.0	70.0	+
2.5	189	0.0	74.0	76.0	8.0	23.0	100.0	+
5.0	378	Tox.***					Tox.	

* Diluted 20 times with distilled water.

** See the foot-note in Table 1.

*** Almost no survival cells.

果はエチレンオキサイドそのものによって染色体異常を誘発されたことを示唆している。

(2) 揮発性化学物質

メチルアクリレートについて揮発性化学物質のためのシステムを用いて実験を行った (Table 2)。1時間に 0.8 ml 以上の注入量では著しい細胞致死効果がみられ、染色体観察は不能であった。更に少量の注入を行う場合には検体が微量のため、連続的に一定濃度のガスを発生させることは困難である。そこで、メチルアクリレートを蒸留水で20倍に希釈して実験を行った。濃度 (ppm) は注入量、希釈率、分子量、比重及び混合空気量 (180 l/時間) から換算した。

60 ppm では全く染色体異常の増加はみられないが、128 ppm においては70%の細胞に、189 ppm においては100%の細胞に染色体型の異常がみられた。異常はギャップと切断が大部分を占め、さらに189 ppm では染色体の断片化が増加するという特徴がみられた。

メチルアクリレートは通常法においても染色体異常を誘発し、しかも、交換型が少なく染色体の断片化が現われるという特徴はガス状暴露と同様である。通常法とガス状暴露とは処理時間に差があるため染色体異常誘発効果を直接比較はできないが、通常法では0.15 mg/ml でほぼ189 ppm に相当する異常頻度が得られている。一方、通常法において0.1 mg/ml で3時間処理した場合にわずか14%の細胞にしか染色体異常が誘発されなかった。ガス状暴露ではわずか1時間の処理で100%という高頻度の染色体異常が出現したことは、ガス状に暴露した時に細胞への取り込み何らかの特異性のある可能性を示唆している。

文 献

- 1) M. Ishidate, Jr., S. Odashima: *Mutat. Res.*, **48**,

337 (1977)

- 2) J. MacCann *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **72**, 3190 (1975)

- 3) E. Huberman *et al.*: *Int. J. Cancer*, **16**, 639 (1975)

5. NMR スペクトル自社データの磁気テープによる蓄積並びにディスク・ベースによるデータ検索法

療 品 部

1. まえがき

マス・スペクトル自社データを NOVA ミニコンピュータの磁気テープに蓄積するシステムの作製については先に報告¹⁾したが、今回は NMR スペクトル蓄積法の開発を試み満足できる結果を得たのでここに報告する。

われわれは日本電子(株) NMR・FX シリーズをフロッピー・ディスク・オペレーティング・システムによって使用しているが、その欠点はディスクの記憶容量が 256 kB に過ぎず、大量データの蓄積並びにその有効利用がはたし得ない。

もし FX シリーズ NMR 用テキサス・インストルメント (TI と略す) 製ミニコンピュータを NOVA 型と結合して運転できればこの欠点は克服できるので、そのための設計・製作を行った。

2. 実験装置と NMR データ転送・蓄積システムの設計

2.1 分析機器とミニコンピュータ

FX 200 NMR 装置には T I980 B ミニコンに IBM 社 374 型ディスク装置が付属している。一方、NOVA 01 ミニコンには上記 374 型データ並びに NOVA フォーマットのいずれもスイッチの切換えで処理可能な

5924 型ディスク装置を購入した。

2.2 NMR データ転送・蓄積システムの設計

NMR データを蓄積する方法には FX 200 NMR 装置に専用の磁気テープ装置などを操着することを除くと、TI と NNVA 間でデータを転送するシステムはほぼ次のように分類できる。

1) 両者を RC-232C などのインターフェースを仲介してオンライン方式でデータを転送する。

2) 8 インチ・ディスクを仲介して、何等かの手段を講じて両者間でデータの入出力を可能とする。

以上の2つの方法について、NMR スペクトルは S/N の向上をはかるため積算操作をほどこし装置は年間を通して殆んど停止する余裕がないから 1. の通信線によるデータ転送にかかわる測定の中断は望ましくない。ディスク・データのフーリエ変換その他の処理はいわゆるフォアグラウンド・バックグラウンド操作法によってスペクトル測定を中断する必要はなく、NOVA 用ディスク装置 5924 型を仲介するバッチ方式により NOVA 用磁気テープに NMR データを蓄積する手法を採用することとした。

3) NMR データ転送・蓄積システムの概要

ディスクを IBM 3840 型式にフォーマットングする、ディスクの任意のトラック・セクターの内容をチェックするなど一般的な仕事をはたすプログラムを除き本システムは Table 1 のようになった。

FXNOVA プログラムで NOVA ディスクに転送されたデータは数十個を一つのファイルとして DUMP コマンドで磁気テープに集積し、1 データ長を 16 kW としても 2400 フィートの磁気テープでほとんど 1000 スペクトルを収納できるようになった。

そのために従来データ保存用に購入しなかつたディスクは不必要となり、10枚程度のディスクを保持するのみで充分である。

Table 1. NMR データ転送用プログラム一覧

プログラム名	ジョブの内容
INITDK. SV	ディスクを NOVA, TI のいづれのミニコンでも稼働可能とするための疑似イニシャライズを行う。この操作をほどこすことによりディスクは NMR 装置のすべてのプログラムを実行し、NOVA では B フォーマットで作動する。
FXNOVA. SV	データ転送用プログラム。ジョブ 1 及び 2 から成り、1 では TI 用データを NOVA 用に変換・転送し、2 ではその逆を実行する。

なお、以上のデータ蓄積システムではデータ名は最大7字のファイル名と2字以下の拡張子に制限されるのでデータを参照するときに必要な属性に関する情報は非常に少ない。

磁気テープ中の必要スペクトルを迅速に検索できるようにになるとこのシステムの利用価値は大幅に向上されるのでディスク・ベースによるデータ・検索システムをも作製した。

データの書誌事項は 1) スペクトルの登録に関するもの(そのうち特筆すべき項目としてサドラー NMR スペクトル・データ検索システムに付加する自社データ・ナンバーがある²⁾)、2) 試料の化合物タイプとスペクトルの質のレベルなどの属性、及び 3) スペクトルの測定条件に関する事項を選択して記載することにしてある。

発表文献

- 1) 叶多謙蔵: 日本分析化学会第28年会講演要旨集, p. 568
- 2) Y. Katagiri, K. Kanohta, K. Nagasawa, T. Okusa, T. Sakai, O. Tsumura, Y. Yotsui: *Anal. Chim. Acta*, **133**, 535 (1981)

6-1. ヘッド・スペース法による食品中の亜硫酸の定量

大阪支所食品部

〔目的〕

亜硫酸は漂白作用の他、保存・酸化防止作用等の種々の効力があるため、広く多くの食品に使用されている。食品中の亜硫酸の定量法には、酸化法、よう素法、微量拡散法、蒸留比色法、直接比色法等の方法があったが、再現性及び感度が悪く、正確な値が得難かった。そこで著者らは改良ランキン法(滴定法及び比色法)を開発し、今回更に食品成分(特に含硫化合物)の影響の少ないヘッド・スペース法を開発する事にした。

〔方法〕

まず、試料中の亜硫酸を亜硫酸分解防止剤(ロソニル塩及び硫酸第一鉄)を含むアルカリ水溶液にて、浸漬抽出する。次に、あらかじめりん酸を入れ、シリコンゴムで密栓し、水冷したネスラー質に、注射器で先の浸漬抽出液を入れ、激しく振り混ぜ、亜硫酸塩を遊離化し、ついでガス化する。ヘッド・スペースにたまつた亜硫酸ガスを、再度激しく振り混ぜ、均一化後、直ちにガスシリンジにてヘッド・スペースガスを採取

Table 1. Determination of sulphites in Various foods and sulphur compounds by three methods

Food and Compound ^{b)}	Method		
	FPD-GLC method ^{a)}	Modified Rankine method ^{a)}	Modified Monier-Williams ^{a)}
Japanese horseradish paste	N.D.	2.5±0.4	110.5±11.5
Dried strips of radishes	N.D.	N.D.	14.1±0.5
Soy sauce	N.D.	N.D.	7.0±0.6
Garlic powder	N.D.	24.6±5.7	184.3±9.6
Sodium sulphide	N.D.	1.2	131.0
Allyl isothiocyanate	N.D.	N.D.	71.8
Methyl mercaptan	N.D.	N.D.	N.D.
Dimethyl sulphide	N.D.	N.D.	N.D.

^{a)} Expressed as SO ppm; N.D. = Not detected

average of three trials

^{b)} The amount of each compound added is equivalent to 0.1% as SO₂

し、硫黄化合物に特異反応性を示す FPD-GLC (淡光光度型検出器付きガスクロマトグラフ) にて SO₂ 量を測定する。

[結果とその評価]

各種食品中の亜硫酸の定量に関して、その大部分の食品種については、著者らのさきに開発した改良ランキン法により、正確な定量が可能となったが、最も定量困難な食品種としては、含硫化合物を多く含む食品がある。これらの食品では、亜硫酸を実際に使用していないものでも、相当量の亜硫酸が検出される事があり、行政上問題となることが多い。そこで含硫化合物を比較的多く含む食品として、練りワサビ、切り干し大根、醤油、ニンニク粉を選び、さらに食品に存在する可能性のある含硫化合物4種を選び、今回著者らの開発したヘッド・スペース法 (FPD-GLC 法) と、改良ランキン法 (比色法) と従来よく使用されてきた酸化法 (Modified Monier William 法) により測定した亜硫酸含有量を比較した。

なお上記の食品は、いずれも亜硫酸を全く使用していないものである。その結果、表1に示した通り、ヘッド・スペース法が最も良好な結果を示し、食品中の含硫化合物の影響を受けない事が明らかとなった。また本法の各種食品での添加回収率は、いずれも90%以上であり、検出感度は0.1 ppmである。

発表報文

T. Hamano, Y. Mitsuhashi, M. Ikuzawa, K. Fujita, T. Izumi, T. Adachi, H. Nonogi, T. Fuke, H. Suzuki, M. Toyoda, Y. Ito, M. Iwaida: Z. Lebensm. Untersuch. Forsch., 168, 195 (1979)

6-2. フィトール残基追跡法によるクロロフィル分解物の挙動の検討

食品部

[目的]

クロロフィルは広く植物性食品に分布し、加工、保存条件に伴って種々のクロロフィル分解物が食品中に分布していることが知られている。各種のクロロフィル分解物の分布や動態を明確に把握して加工、保存条件と食品の持つ衛生上の問題点との関連を明らかにするため分解物を正確かつ簡易に分析する必要がある。TLC デンシトメトリーによるフェオホルバイド、ピロフェオホルバイドの分析と GLC によるフィトール分析をもとにしてクロロフィル含有食品の食品衛生学的評価を行うことを試みた。

[実験方法]

試料からの抽出操作は Fig. 1 に示す方法を用い、又試料中のクロロフィラーゼ活性の指標として pH 8.0 リン酸緩衝液・アセトン (7:3) 混液中で 37°、3時間インキュベート後のクロロフィル分解物の増加量で表わした。フェオホルバイド、ピロフェオホルバイドは HPTLC を行った後それらの定量には鳥津薄層クロマトスキャナ CS-920 を利用した。またフィトールの定量は GC 法によった。これらのピークがフィトールであることは GC-Mass により確認した。

[結果及び考察]

フェオホルバイド関連化合物の分析¹⁻³⁾にはアビセル及びシリカゲルを用いた TCL 法が一般的であるが展開時間が長く分解物間の分離能がよくないため

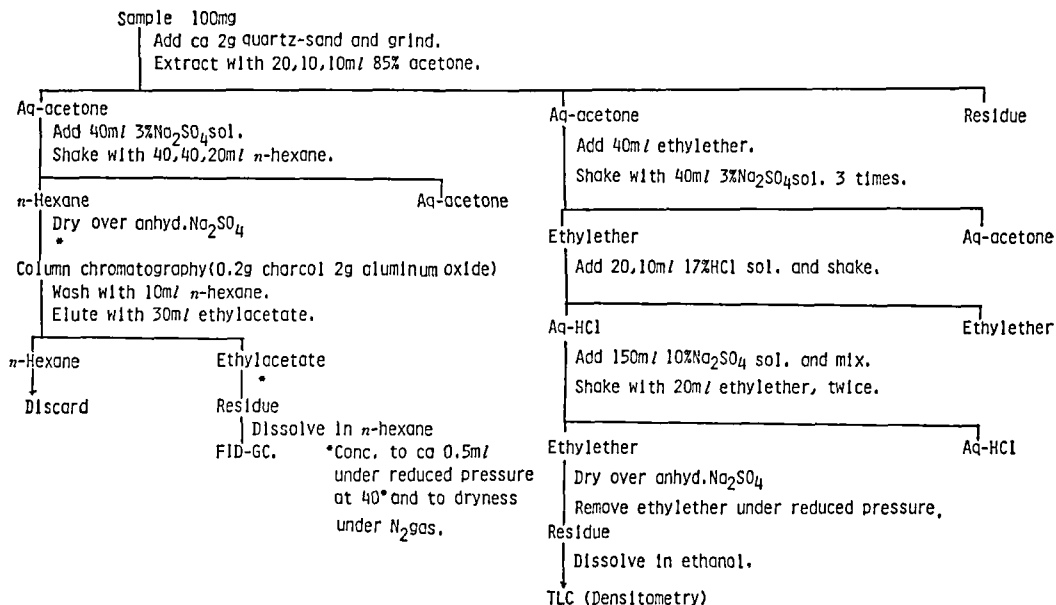


Fig. 1. Extraction and determination of phytol, pheophorbide a and pyropheophorbide a.

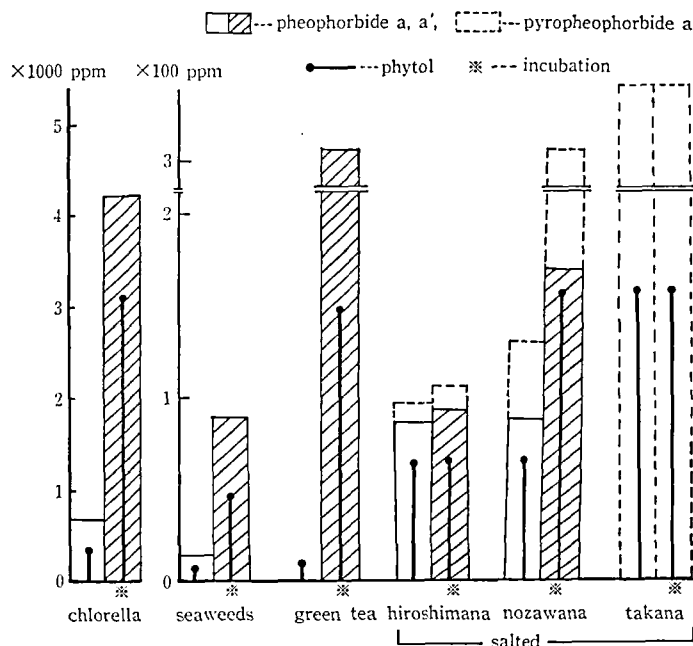


Fig. 2. Chlorophyll-derivatives in samples and changes of them by incubation.

TLC 上の定量は不可能であったが HPTLC の利用により正確かつ簡易に分析出来るようになった。又クロロフィル加水分解物量はフィトールの GC 分析により容易に定量可能となった。

クロレラ、海藻、緑茶、漬物中の既存フェオホルバ

イド及びピロフェオホルバイド、フィトールと更にインキュベート後の夫々の増加を Fig.2 に示した。このクロレラ中のフィトール、フェオホルバイド量は他のサンプルの約10倍である。新鮮なクロレラでは両モル比が 1:1 で理論値に一致するがインキュベート後、

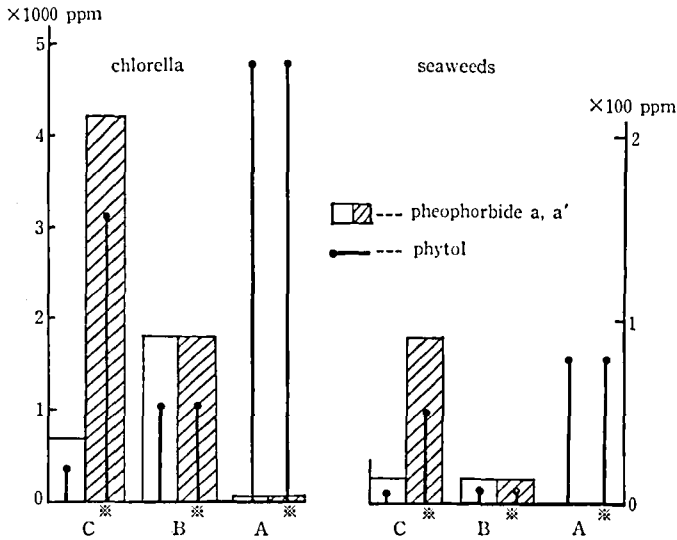


Fig. 3. Changes in chlorophyll-derivatives under the following conditions. C—fresh, B—boil, A—treated with $\text{Ca}(\text{OH})_2$ and washed with water *—incubation.

約 3:2 とフィトールが高いのは劣化が進むとフェオホルバイドの分解量が測定値より高くなってさらにフェオホルバイドが分解したためと考えられ劣化の指標つまり、クロロフィラーゼ活性の指標にはフィトールの増加で示す事が適当である。海藻、緑茶においても強いクロロフィラーゼ活性がありしたがってフェオホルバイドも増加している。市販漬物ではクロロフィラーゼ活性はややおとろえているが広島菜漬、野沢菜漬ではフェオホルバイドの他にピロフェオホルバイドが、高菜漬ではピロフェオホルバイドのみ検出した。またオゴノリ、ツルシラモ等の海藻は毒性を示すことがあり消石灰処理後水洗し食用とされるが加工後の分解生成物の挙動をみるとフェオホルバイドは殆んど消失しているが多量のフィトールが検出される事からいったん生成されたフェオホルバイドが処理によって除去されたものと推定される。またクロロフィラーゼ活性は失われている。加熱処理によっても酵素活性は抑制される。クロレラの場合にも同様の傾向が見られた (Fig. 3)。以上より HPTLC 及び GC によるクロロフィル分解物分析により加工保存条件に伴う分解物の分布や動態を把握出来る。

参考文献

- 1) 田村行弘, 西垣 進, 真木俊夫, 嶋村保洋, 直井家壽夫: 食品衛生研究, 28, 753(1978)
- 2) 天野立爾, 池 慶子, 内山 充: 食品衛生研究,

28, 739(1978)

- 3) 内山 充: 食品衛生研究, 31, 423(1981)

6-3. 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によるドリンク剤及び清涼飲料水中のタウリンの分析

大阪支所食品部

【目的】

タウリンは含硫アミノ酸の一種 (アミノエチルスルホン酸) であって、利胆・代謝促進などの薬効の他に最近では神経伝達機構 (neuro-transmittance) に関与しているなどの生理効果も明らかにされて来ている。本品の食品への添加・使用は禁止されているが、誤って配合される可能性があるため、その微量検出・定量法について検討した。

【方法】

従来、本品の分析法としては比色法、等速電気泳動法などがあるが、食品成分による妨害が少なくないので、HPLC による分析法につき検討し、良好な結果を得た。

【結果】

本品は分子量 125.14 の簡単な化合物であり、波長 200 nm に僅かな吸収を有するのみであるので、UV 検出器の使用は不適當であったので示差屈折計で分析する条件を設定した。カラムと溶離液の組合せは次の

4種類を使用した。

①逆相分配型 μ -Bondapak C-8, 水・メタノール系
又は水・0.5% NaCl (又は Na_2SO_4) 系

②分配型 μ -Bondapak NH_2 , 水・メタノール系

③イオン交換型 μ -Bondapak NH_2 , 0.01M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (pH 7.8) 又は 0.1M 酢酸 (pH 3.5)

④イオン交換と分配型 Shodex Ionpak C-811 (別名 Shodex HC-125 S), 1% リン酸 (pH 2.0)

①~③を用いた場合には, 本品はカラムに吸着されず溶離液の先端に溶出してしまい, 分離することはできなかった。スルホン化ポリスチレン系ポラスポリマー Shodex C-811 (④参照) では良好な分離を示した。本品の t_R は 15.6 分であり, 1.0~10.0 mg/ml の濃度範囲で良好な直線性を示した。

本条件下における共存物質の影響については Fig. 1 に示した。グルコース, フルクトース, サッカロース, スルファミン酸はタウリンのピークと重ならず, β -アラニン, L-セリン及び L-システインはピークを認めなかった。

ドリンク剤 2 検体の測定例を Fig. 2 に示す。両検体とも t_R 15.6 分の位置に明瞭なピークを認めた。有機酸に由来すると思われる多数の妨害ピークとの分離

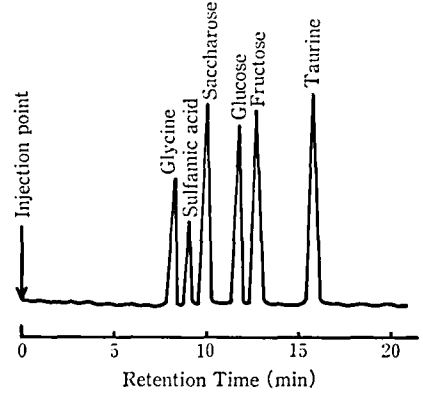


Fig. 1. Elution Patterns of Some Amino Acids and Sugars by HPLC

は良好であった。本法による検出限界は 0.1 mg/ml であった。

発表報文

- 1) 慶田雅洋, 伊藤普志男, 外海泰秀: 日農化誌, 55, 495(1981)

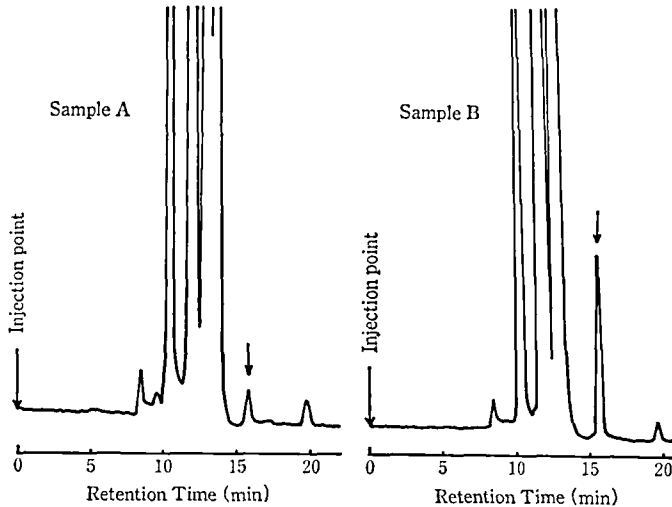


Fig. 2. Determination of Taurine in Commercial Drug Drink by High Performance Liquid Chromatography

医薬品、食品添加物等の安全性評価のための新技術利用と 評価基準の確立に関する研究 (第一次)

(昭和54~56年)

世話人 戸部 満寿夫

化学物質の安全性評価が、より能率的にできたらと思う願いと裏腹に、その評価の1つの側面となる毒性試験の規模は益々大型化しつつある。このような傾向は当然結果の推計学的な精度を高め、強いては信頼度を深めるが、一方個々の標本の検査精度の低下即ち見落とし見逃しの増加を招く恐れを伴う。つまり、数ばかり多い遠心的なデータの集積に帰する危険がないとはいえない。

この種の問題に絡んでよく言われる総合的評価は、単に名目だけのものとなり、具体的な方策に乏しいのが現状と言えよう。幸い、当所には生物試験に係る各分野が揃っているところから、従来の試験法について再検討し、より能率的な方法を見出すべく研究を計画した。

毒性部及び薬理部は、毒性指標の生化学的変化、機能的変化及び形態的変化の相互関係を追求すべく、既に生化学的あるいは形態的変化を招来することが知られている3種の物質を選んで実験的肝障害を惹起せしめ、各指標の変化を広汎に捉え、かつそれら指標の変動を相互に比較検討した。

薬理部はこの実験で見られた肝障害性と血液凝固機能の変化との関連を更に種々の N-ニトロソ化合物を用いて追求するとともに、腎臓の糸球体と尿細管を各々特異的に障害するとされるピュロマイシンアミノジスクレオンド及びゲンタマイシンを投与して尿中のたん白質及び諸酵素活性を調べ、腎障害の局在の推定を試みた。また近年、催奇形性試験に関連して出生仔の発育経過が重要視されて来ているが、今回、ビタミン A を用いて基礎的実験を試みた。

病理部は化学物質の癌原性試験の現状を検討し、主に経口的な長期飼育を基本とする現行の試験方法に対比して、経胎盤的な短期飼育の新法を種々の N-ニトロソ化合物について検討した。

変異原性部は現在の変異原性試験が変異原性の有無を定性的に評価しうる範囲内に止まっている点に着目し、変異原性を定量的に評価し得る方法の追求、ないしはこれによって化学物質の変異原性の強さを比較するこ

とを試みた。また、変異原性部は *in vitro* による変異原性評価と *in vivo* によるそれとの対比を検討し、変異原性の実験的証明のプロセスのあり方に1つの示唆を与えた。

医化学部は、安全性評価に係って実施される代謝試験に視点をあて、現在実施されている酵素レベルの代謝試験と、一方 *in vivo* での代謝試験との得失から、その中間的な位置づけが与えられる臓器から得た分離性細胞を用いる方法を代謝試験に導入するための基礎実験を行った。

以上、各部が担当した研究の概要について触れたが、それらの成果は各々の報告を御覧頂きたい。

短期間にしては、多くの貴重な成果が得られたものと考えるが、3年間にこの研究の目的を十分達することは至難である。

幸い第二次の研究計画が認められ、今後更に3年間継続して研究が進められることになった。合せて、何らかの貢献ができることを願う次第である。

最後に多大な御協力を頂いた分担各位に心から御礼を申し上げます。

肝障害の多角的評価に関する基礎研究¹⁾

毒性部・薬理部

[目的]

医薬品、農薬、食品添加物及び化粧品等の化学物質について、その安全性を評価する試験の一部として、短期あるいは長期の一般毒性試験が行われている。これらの試験では一般症状、体重、摂餌量等の観察あるいは測定、病理組織学的検査、血液学的検査に加えて臨床生化学的検査が実施されるが、これらの検査値の相互関係、特に病理組織学的所見と臨床生化学的検査成績との関連性について総合的判断の方法を具体的に示した例はない。そこで、主として肝に障害を誘発し、かつ毒性発現機序を異にするとされる化学物質として N-ニトロソジメチルアミン (NDMA)、四塩化炭素 (CCl₄) 及び *p*-ジメチルアミノアゾベンゼン (DAB) を対象薬物として選び、ラットの実験的肝障害につい

て総合的に検討した。
〔実験方法及び結果〕

1群7～9匹のウィスター系雄ラット（13週令）にNDMA（0.075 mmole/kg）、CCl₄（5 mmole/kg）及びDAB（0.5 mmole/kg）を5、10及び15日間連続経口投与し、肝の病理組織学的検査並びに生化学的及び血液学的検査を行い、各薬物の特徴を調べ、肝の形態的所見と生化学的所見との対応を試みた。

NDMA：体重は著明に減少し、2例が死亡した。肝重量は減少し、脾及び副腎重量は増加した。組織学的には肝小葉中心部の出血を伴った広汎な壊死、小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性及び間質膠原線維の増殖が認められた。血清のT-PRO、ALB、 α -GLB、GLU及びT-GLYが減少し、T-CHO及びT-BILが増加したが、特にALB及びT-BILの変化が著明であった。血清のGOT、GPT、ALD、ICDH、LDH、 γ -GTP、G6PDH、ALP、LAP及びGLDH活性は上昇し、CHE活性は低下した。肝組織では γ -GTP、G6PDH、ALP及びLAP活性は上昇し、その他の酵素活性は低下した。肝のE-CHO及びNEFAが増加し、脂質組成に変化が認められた。肝薬物代謝活性の低下及び血液凝固障害が認められた。正球性貧血所見及びPLTの著しい減少が認められた。

CCl₄：体重は減少した。肝重量は増加し、脾重量は減少した。肝は退色腫大しており、組織学的には小葉中心部の単細胞性壊死及び肝全体の脂肪変性が主たる変化であった。血清成分の変化はNDMAとほぼ同じ傾向であったが、T-CHO及びT-BILの増加は著明ではなく、 β -GLBが増加した。血清及び肝の酵素活性の変化もNDMAとほぼ同傾向にあった。肝のCHO及びNEFAに加えてT-GLYの増加が特徴的であった。肝薬物代謝活性の低下及び血液凝固障害が認められた。血液の形態組成に著変はなかった。

DAB：体重は減少した。肝、脾及び副腎重量は増加した。肝は帯黒色で腫大しており、組織学的には髓外造血像、鉄染色陽性顆粒、肝細胞の小形化、硝子様変性及び毛細細管の増殖が認められたが脂肪変性は認められなかった。血清のT-PRO、ALB及びGLUが減少し、 γ -GLB、T-GLY、T-CHO及びT-BILが増加した。特に γ -GLB及びT-GLYの増加は特徴的な変化であった。血清の γ -GTP、GTP、ALD、LDH、G6PDH、ICDH、LAP、ALP、GLDH活性に加えてCHE活性も上昇したが、 γ -GTPを除き、いずれも軽度な変化であった。肝組織ではG6PDH活性が上昇したが、その他の酵素活性は変化を示さないかあるいは軽度に低下した。肝のNEFAは増加した。肝の

薬物代謝酵素系は抑制と増強の両面が認められた。明らかな血液凝固障害は見られなかった。大球性貧血所見が認められ、肝の組織所見と合せて溶血が示唆された。

以上、NDMA、CCl₄及びDABについて、肝の病理組織学的所見では明らかな肝障害の特徴が認められた。これに対して、血清及び肝組織中の蛋白、脂質及び諸酵素活性並びに血液凝固機能においてそれぞれ薬物間で特徴ある変化が認められ、これらの生化学的及び血液機能所見は肝の病理組織学的所見と対応したものと考えられた。なお、血液形態所見において、肝障害との直接的な関連性は明らかでないが、薬物間で差異が認められたことは興味ある知見であった。本実験は薬物性肝障害について多角的に比較検討したところに意義があり、得られた結果は毒性の総合評価における貴重な基礎資料になるものとする。

発表論文

- 1) 戸部満寿夫ら：衛生試報，99，156(1981)

生体機能障害に関する基礎的研究

薬理部

1. 肝・腎・血液障害に関する基礎的研究

〔目的〕

医薬品、食品添加物等の安全性を評価する基準を確立させる研究の一環として本実験を行った。肝に障害を示すN-ニトロソジメチルアミン（NDMA）、四塩化炭素（CCl₄）及び β -ジメチルアミノアゾベンゼン（DAB）をラットに投与した実験において、肝障害性と血液凝固機能の変化とが関連していることを認めた¹⁾。そこで、この関係をさらに明らかにするため、肝障害性が異なる種々のN-ニトロソ化合物を用いて詳細に検討した^{2,3)}。一方、腎の尿細管を障害するゲンタマイシン及び糸球体を障害するピロマイシンアミノスクレオンドを投与した動物の尿中のたん白質及び諸酵素活性を測定し、腎障害性を検索する方法を検討した。

〔実験方法〕

N-ニトロソ化合物として、肝に障害性を示すジアルキルニトロソアミン類のN-ニトロソジメチルアミン（NDMA）、N-ニトロソジエチルアミン（NDEA）、N-ニトロソジプロピルアミン（NDPA）及びN-ニトロソジブチルアミン（NDBA）と、肝障害性が弱いと考えられているアルキルニトロソ尿素類のメチルニト

ロソ尿素 (MNU), エチルニトロソ尿素 (ENU), プロピルニトロソ尿素 (PNU) 及びブチルニトロソ尿素 (BNU) を使用した。

ウィスター系雄ラット(約10週齢)に NDMA 0.125~0.5 mmole/kg (以下用量の単位は同じ), NDEA 0.25~1.0, NDPA 1.0~2.0, NDPA 1.0~2.0, MNU 0.5~1.0, ENU 1.0~2.0, PNU 2.0~4.0 または BNU 2.0~4.0 を1日1回, 3日間経口投与した。最終投与24時間後に肝及び血清の諸酵素活性と血液凝固機能の変化及び白血球数と赤血球数の変化を調べた。

酵素活性は血清 GOT, GPT, γ -GTP 活性と肝組織中の γ -GTP, 肝可溶性分画中のリソゾーム酵素である酸性プロテアーゼ(カテプシンD), 酸性 RNase, 酸性 DNase 活性を測定し, 血液の凝固機能は血漿カルシウム再加凝固時間, プロトロンビン時間, 部分トロンボプラスチン時間並びに血小板数, フィブリノーゲン量, 血清カルシウム量を指標として測定した。

腎障害性に関する実験ではゲンタマイシン (GM) は15~60 mg/kg を9日間皮下注射し, ビュロマイシンアミノスクレオンド (PA) は37.5~75 mg/kg を1回静脈注射した。実験開始後9~10日目にラットを20時間代謝ケージに入れ, クールニット CML-III (大洋サービスセンター製) で冷却した遠沈管に採尿した。尿を遠心し, その上清を5°に冷却した精製水中で3時間透析した後各種酵素活性及び蛋白質量を測定した。測定した酵素は GOT, LDH, γ -GTP, ALP, LAP, N-Acetyl β -glucosaminidase (NAG), 酸性プロテアーゼ (AP), Lysozyme である。尿中クレアチニンは透析前の尿について測定した。

[実験結果]

1) 肝障害と血液障害との関連性

a. ジアルキルニトロソアミン類

ジアルキルニトロソアミン類を3日間連続投与した場合, 血清及び肝の諸酵素活性を上昇させる作用は NDMA が最も強く, ついで NDEA, NDPA, NDPA の順であった。血液凝固機能も影響を受け凝固時間の延長及び血小板数とフィブリノーゲン量の減少が認められた。影響の程度は肝障害作用と同様に NDMA が最も強く, ついで NDEA, NDPA, NDPA の順であった。最も作用の強かった NDMA について 0.25 用量の1回投与では諸酵素活性及び凝固時間とフィブリノーゲン量の変動は少ないが血小板数は減少した。2回及び3回投与では酵素活性の上昇が著明になり, 血液凝固機能が著しく低下した。なお血清カルシウム量はほとんど変化しなかった。

b. アルキルニトロソ尿素類

アルキルニトロソ尿素類を3日間連続投与した場合, 血清中の GOT, GPT, 肝組織中の γ -GTP および肝可溶性分画中のカテプシンD活性の上昇は NDMA に比較してきわめて軽度であった。しかし, 血清中のカテプシンD活性は MNU 及び ENU の高用量で著明に上昇した。一方, 血液凝固時間は ENU の高用量投与で遅延したが, NDMA に比較して軽度であった。フィブリノーゲン量, カルシウム量, 赤血球数及び血小板数は用いたいずれのアルキルニトロソ尿素類でも著明な変化を示さなかったが, 白血球数は減少し, 特に ENU の高用量で著明であった。ENU は投与回数が多くなるにしたがって血清中のカテプシンD及び中性プロテアーゼ活性の上昇, 血液凝固時間の遅延及び白血球数の著明な減少を示した。

2) 尿中諸成分の測定による腎障害性の検索

腎近位尿細管を主に障害する GM の投与では, 尿中 LDH, GOT, lysozyme, AP 及び NAG 活性の上昇が著明であり, 特に LDH, GOT, AP 及び NAG 活性の上昇は用量依存的であった。GM 60 mg/kg 投与群では, これら酵素活性の上昇は対照群のそれぞれ58倍, 87倍, 7倍及び10倍であった。lysozyme 活性の上昇は低用量においては軽度であったが, 60 mg/kg 投与群では対照群の約4000倍に上昇した。また 60 mg/kg 投与群では尿中たん白量も2.8倍に増加した。なお, γ -GTP, ALP 及び LAP 活性は変化を示さなかった。一方, 腎糸球体を障害する PA の投与では, 尿中たん白量の増加が特徴的であり, PA 75 mg/kg 投与群では対照群の7.4倍に増加した。酵素では AP, NAG 以外の酵素活性の変化は GM 投与群と比較すると軽度であった。

[考察及び結論]

1) ジアルキルニトロソアミン類の肝障害作用と血液凝固機能低下作用は NDMA が最も強く, アルキル側鎖が長くなるにしたがって弱まる。また, 血液凝固時間の延長及びフィブリノーゲン量の低下と肝障害の程度はよく一致した。血液凝固機能の低下は主として肝由来の凝固因子の変化に起因したものと考えられるが, NDMA の投与で, 血小板数の減少が特に著明であったことから, 血液凝固機能低下は血小板数減少の影響も否定できない。

2) アルキルニトロソ尿素類による肝障害作用は極めて軽度であった。ENU 投与により白血球数の著明な減少と血清中のたん白分解酵素の著明な上昇がみられ, ENU 投与による血液凝固時間の遅延には恐らく白血球由来と考えられるたん白分解酵素の関与が示唆された。

3) GM の投与により、尿中 LDH, GOT, 及び lysozyme 活性が著明に上昇し、PA 投与では尿中たん白量が著明に増加した。尿中 AP 及び NAG 活性は GM 投与によって著明に上昇したが、高用量の PA 投与によっても有意な上昇がみられた。腎障害性の検索にはこれらの尿中パラメーターを組合せて測定することが有用と考えられ、また、これらパラメーターの変動パターンより、腎の障害部位を推測することが可能と考えられる⁴⁾。

発表報文

- 1) 戸部満寿夫ほか：衛生試報，99，156(1981)
- 2) 中浦慎介ほか：日薬理誌，76，26(1980)
- 3) 中浦慎介ほか：日薬理誌，76，148(1980)
- 4) 高橋 惇：第12回日本腎臓学会東部部会ワークショップで講演(1982)；日腎誌投稿中

2. 出生仔における行動発達障害性の試験法に関する基礎的研究

医薬品、食品添加物等の催奇形性試験において、出生仔の発達を行動薬理学的指標で検索するための基礎的研究を行った。催奇形性に関して多数の報告があり、また別に、出生仔の自発行動や弁別行動に対する影響を示唆する知見もいくつか報告されているビタミンAを、妊娠ラットに投与して、出生仔の自発運動量及び条件回避反応を調べた。

〔実験方法〕

ウィスター系雌ラットに1万、2.5万、5万、10万及び20万 IU/kg/day のビタミンAを、妊娠6～17日の間強経口投与した。対照群にはゴマ油(5ml/kg/day)を投与した。これらの妊娠ラット1群4～10匹を自然分娩させ、出生仔の数、外表奇形、発育状態を調べた。出産後4日目に、1母体当たりの出生仔を10匹以下に制限して哺育させ、10週齢まで生後の成長を観察した。離乳は4週齢時に行った。これらの出生仔の自発運動量を、MK-アニメックスを用いて、1～6週齢まで毎週1回、1時間の総運動量として測定した。さらに、条件回避反応を one way shuttle-box により、4～6週齢の18日間毎日1回15分間観測し、回避反応率を求めた。

〔結果及び考察〕

1) 外表奇形及び成長：5万 IU/kg 以下の用量では出生仔に外表奇形は認められなかった。10万及び20万 IU 群では、それぞれ10.5%及び100%の発現率で口蓋裂が認められたが、異常のあったそれらの出生仔はすべて生後3日以内に死亡した。また5万及び10万 IU 群では4日齢時までの生存率が有意に低かった。

しかし4日齢以降は、被毛の発生及び開眼の時期、体重増加、10週齢時生存率並びに器官重量のいずれに關しても、ビタミンA各用量群と対照群との間に有意の差はなかった。

2) 行動変化：出生仔の各週齢における自発運動量に關しては、雌雄ともにビタミンAによる有意の変化は認められなかった。条件回避反応率は、対照群において雌雄それぞれ測定開始6日目までは漸次上昇し、6日目以降測定期間中、ほぼ同程度のレベルを維持していた。これに対しビタミンA投与群では、雄の10万 IU 群において1～5日目の反応率がやや低い傾向がみられた。しかしその他の群では、ビタミンA投与の影響と考えられる明確な変化は認められなかった。

以上、大量のビタミンAを妊娠期に投与したラット出生仔において、催奇形性は明らかに認められたが、自発運動量及び条件回避反応に關しては、高用量群の雄において初期の回避反応率がやや低下している傾向がみられたほかには、明確な影響は認められなかった。ビタミンAの妊娠投与が、ラット出生仔の自発行動や弁別行動に影響を及ぼすことを示唆する知見はいくつか報告されている。しかし、それらの報告における実験条件は、ビタミンAの用量、投与時期、出生後の試験時期並びに試験方法等の要因がそれぞれの研究者により一様でなく、また成績も必ずしも特定な傾向を示していない。

近年一般に、催奇形性や後世代障害性の試験研究に際して、従来主として行われてきた形態学的検索に加えて、出生仔の成長や発達についても十分に検索する必要性が指摘されており、そのための動物実験における指標として、行動薬理学的検索の有用性がしばしば提唱されている。しかしながら現状においては、この種の先天的障害性に関する試験研究の基準等については国内・外ともに未確立であり、今後更に十分な検討を要する問題である。

経胎盤発癌試験の検討

病 理 部

〔目的〕

現在医薬品、食品添加物等生活関連物質の癌原性の有無を評価する方法としては、げっ歯類を用いて検体を幼若期より長期間連続的に投与(主として経口投与、マウス、ハムスターでは18箇月以上、ラットでは24箇月以上)して腫瘍の発生を病理学的に検討し、対照群のそれと比較する方法が国際的にも容認されている。

然し化学物質のヒトへの曝露形式に、経胎盤による曝露の可能性があり、経胎盤発癌試験はきわめて重要であると考えられる。経胎盤発癌試験は長期間投与を継続する従来の癌原性試験に比べわずかな検体量で済み、また投与期間が短い実験が容易である等の利点が挙げられる。本研究においては食品、医薬品等生活関連物質の1つのモデルとして幾つかのN-ニトロソ化合物を用いて経胎盤実験を行い、癌原性及び標的臓器を従来の長期間連続投与による発癌実験と比較する事により、経胎盤発癌試験法の精度、及び試験期間短縮の可能性等を検討した。

【実験方法】

モデル化合物としては、強力な白血病誘発物質として知られる1-ブチル-1-ニトロソ尿素(BNU)及びそれと類似の化学構造を有し、癌原性が確認されている1-ブチル-3,3-ジメチル-1-ニトロソ尿素(diM-BNU)、1-イソブチル-1-ニトロソ尿素(i-BNU)、1,3-ジブチル-1-ニトロソ尿素(B-BNU)及び1-ブチル-1-ニトロソウレタン(BNUR)を用いた。また比較のためそれらの前駆物質で癌原性が認められていないブチル尿素(BU)及びブチルウレタン(BUR)を併せ用いた。

動物はACI/N及びドンリュウラットを用い、検体はゼラチン又はオリーブ油に懸濁し、妊娠15, 18及び21日目の計3回、1回当たり10mg/rat(ほぼ50mg/kg)を母ラット背部皮下に投与した。また一部検体は新生仔に直接投与し(24時間以内に1回皮下投与、100mg/kg、ただしBUのみは経口投与)し、経胎盤発癌実験の結果と比較した。仔は生後4~5週目に離乳、基本飼料CE-2(クレア)で飼育、飲料水は水道水を

自由に摂取させた。動物は衰弱するまで観察し、腫瘍の発生を病理学的に検索した。

【実験結果】

今回用いたBNU及びその関連化合物は、飲料水に混じ、ラットに連続経口投与することにより何れも強い癌原性を有し、かつその標的臓器は各々異なる(BNU: Odashima, S., *Gann*, **61**, 245-253, 1970; diM-BNU: Takeuchi, M., Mackawa, A., Tada, K., Odashima, S., *J. Natl. Cancer Inst.*, **56**, 1171-1181, 1976; i-BNU: 荻生俊昭, 竹内正紀, 中館正弘, 古田京子, 小田嶋成和, 第37回日本癌学会総会記事, 90, 1978; B-BNU: Ogiu, T., Kajiwara, T., Furuta, K., Takeuchi, M., Odashima, S., Tada, K., *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **96**, 35-41, 1980; BNUR: Takeuchi, M., Kamiya, S., Odashima, S., *Gann*, **65**, 227-236, 1971). またBNUはラットに経胎盤投与するとその仔は高率に神経系腫瘍を発生(Mackawa, A., Odashima, S., *Gann*, **66**, 175-183, 1975)し、BNUの前駆物質である亜硝酸とブチル尿素的の経胎盤併用投与でも同様に神経系腫瘍が発生する(Mackawa, A., Ishiwata, H., Odashima, S., *Gann*, **68**, 81-87, 1977)するが白血病は発生しない事が既に判っている。

現在までの実験結果をまとめるとTable 1のようになる。なお、BNU-Donryuラット経胎盤群、B-BNU再実験群及びi-BNU群については未だ実験が進行中であり、具体的数字はあげていない。表に示す如く、経胎盤投与群においてBNU群の腫瘍発生率は最も高く、また平均生存日数も一番短い。diM-BNU群の生存日数はBNU群に次いで短い、腫瘍発生率はB-

Table 1. Transplacental and Neonatal Carcinogenesis by 1-Butyl-1-nitrosourea (BNU) and Related Compounds

Chemical	Treatment	Strain of rats	Tumor incidence	No. of rats with tumors			Mean survival time (weeks)
				nervous system	leukemia	others	
BNU	transpl.	ACI/N	29/32(91%)	29	0	0	30
	transpl.	Donryu	/71				
	new born	ACI/N	33/36(92%)	32	0	4	32
diM-BNU	transpl.	Donryu	27/43(63%)	23	0	4	64
B-BNU	transpl.	Donryu	15/25(68%)	1	1	19	88
	transpl.	Donryu	/93				
i-BNU	transpl.	Donryu	/94				
BNUR	transpl.	ACI/N	12/28(43%)	1	2	11	96
	new born	ACI/N	21/33(64%)	2	1	21	99
BU	transpl.	ACI/N	7/23(31%)	0	0	7	>20M.
BUR	transpl.	ACI/N	11/23(48%)	0	3	8	113
	new born	ACI/N	7/18(39%)	0	0	7	104

BNU 群とはほぼ同じである。BNUR, BU 及び BUR 群のそれは更に低い。

腫瘍の発生部位(標的臓器)をみると、BNU 及び diM-BNU の両群においては神経系腫瘍が高率に発生した。神経系腫瘍は B-BNU 群, BNUR 群でもその発生をみたが、その頻度はきわめて低かった。BU 及び BUR 群では 1 例もその発生をみていない。新生仔投与においても経胎盤投与と同じく、BNU では高率に神経系腫瘍の発生をみるが、BNUR 群ではその発生は極めて低い。神経系以外の腫瘍としては、BNU 経胎盤投与群を除く全群において、睪丸、子宮、乳腺、内分泌臓器等にその発生がみられたが、その頻度はそれほど高くない。これ等の腫瘍はこの系統のラット(ACI/N, ドンリュウ)によくみられる自然発生腫瘍であり(Maekawa, A., Odashima, S., *J. Natl. Cancer Inst.*, **55**, 1437-1445, 1975; 前川昭彦, 荻生俊昭, 小田嶋成和, 第 35 回日本癌学会総会記事, 95, 1976)。今回みられたこれらの腫瘍もほぼ自然発生の頻度内であった。然し BU 及び BUR 投与群においては平均生存日数が長いにもかかわらずこれらの腫瘍発生率は最も低かった。今回用いた N-ニトロソ化合物を成熟動物に連続経口投与した場合にみられる腫瘍(すなわち白血病, 膣乳頭腫, 小腸腫瘍や上部消化管腫瘍)は少数の白血病を除き認められなかった。

[考察, まとめ]

類似の化学構造を有し、成熟動物に連続経口投与すると、それぞれ異なった臓器に高率に腫瘍を発生させる N-ニトロソ化合物(BNU 及びその関連化合物)を用い、その経胎盤発癌効果を検討した。経胎盤投与により特定臓器に腫瘍発生をみたのは、現在までの結果では BNU 及び diM-BNU のみであり、B-BNU 及び BNUR は強力な癌原性物質であるにもかかわらず特定臓器への明らかな癌原性を証明出来なかった。また癌原性が認められたものでも、その平均生存日数は成熟動物への連続投与の場合よりも長かった。唯だ癌原性の無い BU 及び BUR では生存日数が長いにもかかわらず腫瘍発生頻度は最も低く、かつ神経系腫瘍の発生は 1 例も認めていない。経胎盤投与により癌原性が証明された BNU 及び diM-BNU の場合、成熟動物への投与ではそれぞれ標的臓器が異なるにもかかわらず(BNU: 骨髄性白血病, diM-BNU: 骨髄性白血病+膣乳頭腫)、その標的臓器は共に神経系であり、成熟動物の場合とは標的臓器が異なる事が分かった。

以上の結果より、癌原性試験において経胎盤法が従来の若幼動物を用いての長期投与による試験に代りう

る可能性は否定的であるが、経胎盤発癌試験における標的臓器が従来の試験におけるそれと異なるという実験結果はきわめて重要な問題であり、今後更に検討する予定である。またヒトへの癌原性物質の曝露形式を考慮し、二世代にわたる癌原性試験(胎仔期より検体の投与を開始し、生後も引き続き投与を継続)における標的臓器や試験期間の短縮等についても併せ検討する予定である。

発表論文

- 1) 前川昭彦, 小田嶋成和, 中館正弘, 神谷庄造: 第38回日本癌学会総会記事, **9**, 55(1979)
- 2) 前川昭彦, 荻生俊昭, 小野寺博志, 古田京子, 小田嶋成和: 神経研究の進歩, **24**, 255(1980)
- 3) Maekawa, A., Onodera, H., Furuta, K. and Odashima, S.: *Gann*, **71**, 811 (1980)
- 4) Ogiu, T., Kajiwara, T., Furuta, K., Takeuchi, M., Odashima, S. and Tada, K.: *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **96**, 35 (1980)
- 5) 前川昭彦: 日本病理学会会誌, **70**, 162(1981)

医薬品、食品添加物等の変異原性の定量的評価に関する研究

変異原性部

[目的]

微生物あるいは哺乳動物細胞を用いる変異原性試験は、近年、生活関連諸物質の発癌性あるいは遺伝毒性を予知するための短期スクリーニング法として重要視されてきた。しかしながら、従来、そこで得られた結果は、単に変異原性の有無に関する定性的な評価の対象とされる傾向にあった。我々は、既知発癌性物質の変異原性を定量的に評価し、それを基として、種々の生活関連物質の変異原性の強さを相対的に検討する。更に、*in vitro* 試験法で得られた結果を生体内で確認するために、マウスを用いる小核試験に注目し、試験法の吟味、改良を行う。

[研究方法]

サルモネラ菌を用いる復帰突然変異試験法(Ames法に準ずる)並びに、チャイニーズ・ハムスター線維芽細胞株(CHL)を用いる染色体異常誘発試験を採用した。両試験いずれも代謝活性化のためにラット肝から調製したミクロゾーム分画(S9)を併用することができる。マウスを用いる小核試験には、市販の ddY マウス及びスイスより入手した変異原高感受性マウス(CD-1/ms)を用い、上記の *in vitro* 試験で陽性となった数種類の化合物について比較検討した。

Negative in Ames test	D ₂₀ (mg/ml)	Positive in Ames test
	10 ⁻⁴	4-NQO*
	10 ⁻³	Trp-P-1* <i>o</i> -Phenylenediamine, ENU* Hydralazine-HCl MNNG*, Trp-P-2* 2-Amino-5-nitrophenol, ENNG* NO-carbaryl, MNUR*
NO-propazine Diethylstilbestrol* Carbaryl <i>Propyl gallate</i> <i>Acetaminophen</i>	10 ⁻²	<i>m</i> -Phenylenediamine Captan β -Propiolactone* AAF*, 2-Nitro- <i>p</i> -phenylenediamine AF-2*, Propan sulfone* Rhodamine B*, BNU*, Acrylonitrile*
<i>Hydrogen peroxide</i> * 4-AQO, Noscapine Maleic anhydride*	10 ⁻¹	<i>Nitrofurantoin</i> <i>Potassium bromate</i> , PNU* DEP*, DDVP, <i>Sodium hypochlorite</i> Styrene monomer, <i>Sodium nitrite</i> Tris-dibromopropylphosphate* Quinoline*, B(a)P*, DMN*
<i>Caffeine</i> Ethionamide*		
Methyl <i>p</i> -hydroxybenzoate Phenylbutazone, Furosemide <i>Sodium benzoate</i> , Ethenzamide <i>Aspirin</i> , ENG, <i>Barbital</i> * Sodium nitrate	10 ⁰	<i>Sulpyrin</i> , Pyrovatex CP Tris-dichloropropylphosphate Isoniazid*, Stevioside, DEN* Cochineal, <i>Caramel C, D</i> <i>Phenacetine</i> *
Urea, NaCl Saccharine sodium Urethan* <i>Potassium sorbate</i> * Diazinon Saccharose	10 ¹	Soy sauce <i>Acid red</i> Caramel E Caramel B
	10 ²	Caramel A

Fig. 1. Compounds Positive in Chromosome Tests in vitro—a Quantitative Study

D₂₀ (mg/ml): The dose at which chromosome aberrations were detected in 20% of metaphase cells observed

Compounds with asterisks: Carcinogenic in animals

Compounds italic: Carcinogenicity tests are in progress in Japan

Abbreviations of compounds

NO-: nitrosated compounds
4-AQO: 4-aminoquinoline-1-oxide
4-NQO: 4-nitroquinoline-1-oxide
ENG: N-ethyl-N'-nitroguanidine
ENU: N-ethyl-N-nitrosourea
BNU: N-butyl-N-nitrosourea
PNU: N-propyl-N-nitrosourea
MNNG: N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
ENNG: N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
MNUR: N-methyl-N-nitrosourea
DMN: dimethyl nitrosamine
DEN: diethyl nitrosamine

MTMC: 3-methylphenyl-N-methyl-carbamate
MPMC: 3,4-dimethylphenyl-N-methyl-carbamate
AAF: 2-acetylaminofluorene
AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
Trp-P-1,-2: tryptophan pyrolysates
DEP: 2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl dimethyl phosphonate
DDVP: 2,2-dichlorovinyl dimethyl phosphate
B(a)P: benzo(a)pyrene
Pyrovatex CP: N-hydroxymethyl dimethyl phosphonopropionamide
Caramel A-D: different lots

[研究成果]

上記サルモネラ菌を用いる突然変異試験及び染色体異常試験を終了した化合物の種類は、既知発癌物質54種類、医薬品関連化合物94種類、食品添加物（天然のものを含む）183種類、農薬及びその誘導体 30 種類、天然物46種類、その他、実験室あるいは工業用一般化学物質 241 種類など合計 600 種類を越えている。これらの化合物のうちで、上記 2 試験のいずれかで陽性となったものは約 1/3 であった。しかしながら、同じ陽性でもその強さにはかなりの幅があった。すなわち、サルモネラ菌に対する変異原性を検体の 1 mg 当たりの誘発変異コロニー数で示すと、強弱の間には約 10^7 倍の開きが見られた。また、染色体異常誘発性について、中期分裂細胞 20% に異常を誘発する濃度 (D_{20}) を比較すると、同様に 10^6 倍の開きが見られた。後者の成績につき代表的と思われる化合物の分布を Fig. 1 に示す。本図でもわかるように、サルモネラ菌に対して変異原性が認められないものでも、染色体異常を誘発するものはかなり多く存在する(図中左側の化合物)。しかしながら、両者の試験でともに陽性となったものについては、その強さの間にかなり良い相関性が見られた (Fig. 2)。

染色体異常のうち、数の異常のみを誘発する化合物の多くは、サルモネラ菌に対し変異原性を示さなかった。染色体の構造上の異常は、切断型と交換型に大別することができる。既知発癌物質では比較的交換型異常を多く出現させる傾向があるため、検体の一定濃度 (mg/ml) あたり、交換型異常を伴う細胞の出現頻度 (TR 値) を算出した。特に検体濃度が約 10 mM 以上に達する場合には、細胞培養液中の滲透圧の上昇はさげられない。一般に高濃度で誘発される異常に切断型のものが多い傾向にある事実を考慮し、TR 値の高いものに注目する必要があるように思われる。

マウスを用いる小核試験の結果の一部を Table 1 に示す。前記 *in vitro* 染色体異常試験の結果、TR 値が高いもの(発癌性、制癌性を持つ化合物)は陽性となるが、TR 値の比較的低い化合物(食品添加物など)では陰性となる傾向にあった。現在まで、*in vitro* 法で陽性となった食品添加物13種類について検索が終了しているが、そのうち、小核試験で陽性となったものは、臭素酸カリウム、亜塩素酸ナトリウム、及び、デヒドロ酢酸ナトリウムのみであった。小核試験に関しては、スイスから高感性マウス (CD-1/ms) を入手し、数種の化合物について、上記実験に供した市販の

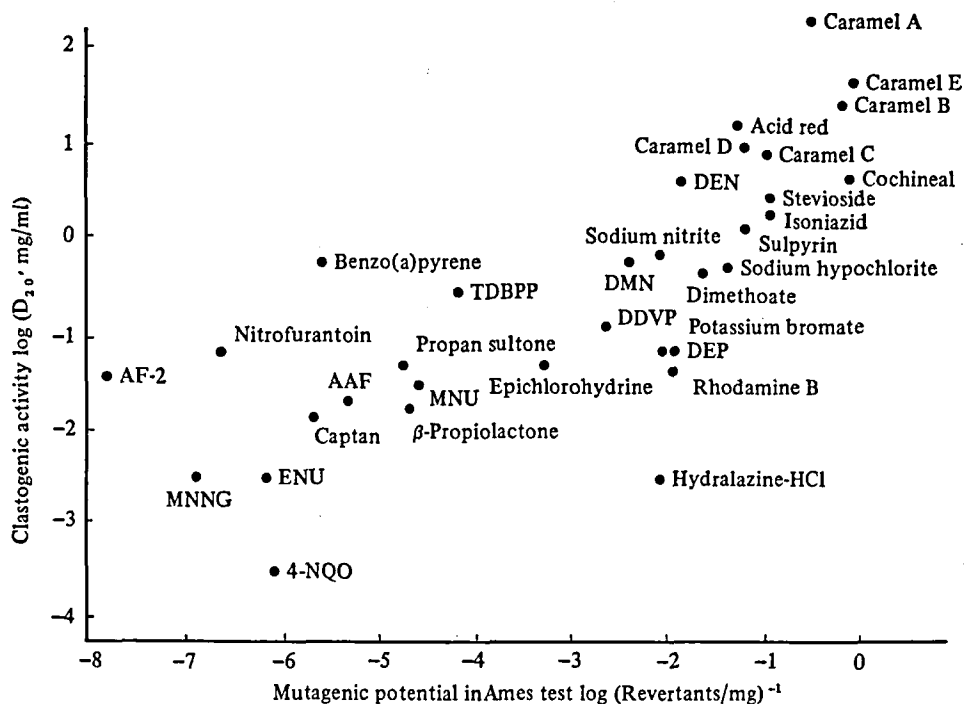


Fig. 2. Relationship Between Mutagenicity (Ames Test) and Clastogenicity (Chromosomal Aberration Test *in vitro*). D_{20} : The dose, mg/ml, at which chromosomal aberrations were detected in 20% of metaphase cells.

Table 1. Micronucleus Tests in ddY Mice on the Chemicals Which were Positive in the Chromosomal Aberration Tests in vitro with a Chinese Hamster Cell Line

Compound	Chromosome test in vitro		Micronucleus test in mice	
	Dose (mg/ml)	TR value*	Dose (mg/kg)	%
Mitomycin C	0.0002(+)	470000	3	7.2(+)
4-NQO	0.0004(+)	30000	80	2.3(+)
5-FU	0.0063(+)	9280	100	4.0(+)
MNNG	0.01 (+)	6200	50	0.8(+)
Potassium bromate	0.250 (+)	116	100	2.6(+)
ENU	0.125 (+)	56	50	6.2(+)
Sodium nitrite	1.0 (+)	52	200	0.3(-)
Fast Green FCF	4.0 (+)	5	2000	0.1(-)
Potassium bromide	6.0 (+)	5	500	0.2(-)
Acid Red	13.1 (+)	0.2	1600	0.2(-)
Propylene glycol	32.0 (+)	0.2	15000	0.2(-)

* TR value: The incidence of cells with exchange type aberrations per a unit dose (mg/ml), calculated and arranged in order.

ddY マウスと比較検討したところ、両者に数倍の感受性の差があることを確認した。目下、マウスにおける感受性の遺伝学的背景について検討中である。

[考察]

以上の実験成績から、今後、変異原性試験結果の評価には、定性的のみならず定量的把握が必要であることが示唆された。また、*in vitro* 試験法で陽性となった化合物でも *in vivo* 試験法で陰性となる場合の多いことが示唆された。したがって、今後、生活関連物質の安全性を評価して行くためには、まず、*in vitro* 試験法で高い変異原性を示したのものから *in vivo* 試験法を行い、その効果を定量的に確認する必要があると思われる。

発表論文

- 1) 石館 基: 組織培養, 5(4), 115(1979)
- 2) 石館 基: フレグランス・ジャーナル, 7(4), 6(1979)
- 3) 石館 基, 吉川邦衛, 祖父尼俊雄: 衛生試験所報告, 98, 1(1980)
- 4) 石館 基, 吉川邦衛, 祖父尼俊雄: 変異原と毒性, 第12集, 82(1980)
- 5) M. Ishidate, Jr. and K. Yoshikawa: *Arch. Toxicol., Suppl.*, 4, 41 (1980)
- 6) 石館 基, 祖父尼俊雄, 吉川邦衛: 変異原と毒性, 4(5), 10; 4(6), 80(1980)
- 7) 石館 基: 日本薬剤師会雑誌, 33(6), 557 (1981)
- 8) 石館 基: 日本環境変異原学会, シンポジウム, 東京(1981)
- 9) M. Ishidate, Jr., K. Yoshikawa and T. Sofuni:

Internat. Conf. of Environ. Mutagens, Tokyo (1981)

10) M. Ishidate, Jr., T. Sofuni and K. Yoshikawa: *GANN monograph*, 27, 95 (1981)

11) 石館 基: 日本化粧品科学会誌, 6(1), 31 (1982)

分離生細胞を用いた代謝研究

医化学部

[目的]

食品添加物等の安全性評価の一環として行っている代謝試験は主として哺乳動物を用いた *in vivo* 実験であるが、近年、肝臓を初めとする種々の臓器からの分離生細胞の primary culture による代謝研究が、動物実験と酵素レベルでの *in vitro* 実験をつなぐものとして注目されつつある。そこでこの技術をわれわれの代謝試験に導入するための基礎実験と、これを用いた食品添加物メタ重亜硫酸カリウム及び没食子酸プロピルの代謝について若干の検討を行った。

[方法]

分離生細胞の調製: 主として肝臓を材料にして行った。腎臓や心臓についても同様な方法で検討したが生存率はあまりよくなかった。ここでは肝臓の場合の調製法の概略について述べる。

現在はコラゲナーゼを用いる灌流法が汎用されているが、われわれは大動物やヒトの生検試料などへの適用も考え、Fry らの方法に従い、肝切片をコラゲナー

セ・ヒアルロニダーゼ混液で処理する振盪法を採用した。すなわちウィスター系雄性ラット(体重 180~320 g)の肝臓を 0.5~1.0 mm の切片とし、その 3g を三角フラスコの中でコラゲナーゼ・ヒアルロニダーゼを含む Ca^{2+} , Mg^{2+} 不含-Hank 平衡塩液 10 ml と 37°, 60分間振盪し細胞を遊離させた。細胞の生存率はトリパンブルー染色法で判別した。その結果、平均 72% (66~81%) の生存率の細胞懸濁液が得られた。

[結果とその評価]

I. メタ亜硫酸カリウム ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$) の代謝^{1,2)}

$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ は水溶液中では亜硫酸水素イオン (HSO_3^-) に解離し、中性では大部分亜硫酸イオン (SO_3^{2-}) の形で存在する。 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ をラットに経口あるいは腹腔内投与すると、その大部分は SO_4^{2-} の形で尿中に排泄される。これは SO_3^{2-} が肝、心、腎などに多く存在する亜硫酸オキシダーゼによって速やかに酸化解毒されるためである。しかしこの酵素が先天的に欠如している幼児では神経障害、知能遅滞などを示し、32箇月目に死亡した例が報告されているが、この場合尿中に多量の S-スルホ-L-システイン、 SO_3^{2-} , $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$ が排泄されている。 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ の生体影響を考える場合、 SO_3^{2-} の生体成分(核酸、タンパク質など)への直接的な作用と、 SO_3^{2-} の SO_4^{2-} への解毒作用の兼ね合いが問題となる。そこで肝生細胞を用いた $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ の毒性と亜硫酸オキシダーゼによる酸化能を調べてみた。 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ は 10^{-4} 及び 10^{-3}M では 60分まで生存率に影響を与えないが、 10^{-2}M では若干の低下が認められた。一方、分離肝細胞による $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ の酸化能 (SO_4^{2-} 生成) は Fig. 1 に示すように約 15分まで急激に増加し、その後はゆるやかになる。また腎臓の分離細胞では肝臓に比してその酸化能は劣る。この肝分離生細胞による亜硫酸酸化能とラット体重との相関を調

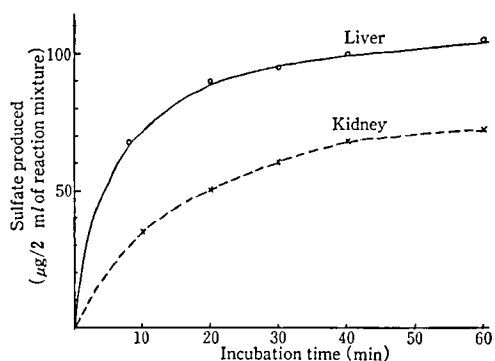


Fig. 1. Oxidation of metabisulfite by isolated viable cells of liver and kidney

べると、相関係数 0.453 ($N=20$, $df=18$, $p<0.05$) で正の相関関係がみられた。体重増加は必ずしも週令を表わしていないが、成長につれて細胞当たりの亜硫酸オキシダーゼ活性は高くなる傾向がみられた。

また亜硫酸塩は *in vitro* で乳酸脱水素酵素 (LDH) などの強力な阻害剤であることが知られているが、分離細胞の場合はどうかを調べてみた。まず精製酵素を用いた実験では NADP を補酵素とするグルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G 6 PDH) やイソクエン酸脱水素酵素 (ICDH) では 10^{-3}M $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ で全く阻害を受けなかったが、NAD を補酵素とする乳酸脱水素酵素 (LDH) やリンゴ酸脱水素酵素 (MDH) では 100% 近くの阻害がみられた。一方、分離肝細胞の場合は予め $10^{-3}\text{MK}_2\text{S}_2\text{O}_5$ とインキュベーション後、各脱水素酵素活性を調べてみると、G 6 PDH と ICDH は両者とも精製酵素の場合と同様全く阻害を受けなかった。しかし LDH や MDH では逆に 10~35% の活性の増加がみられた。これは一つには膜透過性によって細胞内に入る $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ の量がかなり制限されたり、また細胞内に存在する亜硫酸オキシダーゼによる $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (SO_3^{2-}) の酸化も考えられるが、 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ とのインキュベーションの間に生細胞内に生じたある因子が LDH 活性を若干促進したのかも知れない。その原因について不明な点が多いが、いずれにせよこのような細胞レベルと酵素レベルでの $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ の作用の著しい違いは $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ の生体影響を考える上で一つの示唆を与えるものであろう。

II. 没食子酸プロピルの代謝³⁾

酸化防止剤である没食子酸プロピル (PG) をラットに経口投与すると、その 70~80% が代謝されて尿中に排泄される。代謝物は主として没食子酸 (G), 4-O-メチル没食子酸 (MG) 及び微量のピロガロール (P) がそれらの抱合体とともに認められ、レゾルシノールも痕跡程度検出された。そこで分離肝細胞を用いて PG と 1時間インキュベートし、代謝物をイアトロスキアンで分析すると Table 1 のような結果が得られた。PG は 49~70% (5×10^6 cells/ml に換算) 加水分解され、遊離型の G 39~56%, その抱合体 7~8%, MG 1% が生成され、また PG のグルクロニドは約 1% 検出された。MG の生成はわずかで、尿中の代謝パターンとは異っており、P 及び R の生成は認められなかった。尿中には MG が約 40% 排泄されているのに、肝細胞の場合は MG がわずかししか生成しなかったのは、MG の生成に必要なメチル基供与体が不足しているのではないかと考え、メチオニンを添加すると遊離の MG の生成が 7~11%, その抱合体が 3%

Table 1. Metabolism of propyl gallate by isolated viable hepatocytes

Cells/ml of reaction mixture ($\times 10^6$)	Substrate $10^{-3}M$	Concentration of substrate and metabolites in reaction mixture ($10^{-5}M$)						% of hydrolysis (calculated in 5×10^6 cells)
		PG		G		MG Total		
		F	C	F	C			
6.4	PG	7	Nd	56	8	0.7	90 (70)	
6.7	PG	22	—	54	—	Tr	71 (53)	
7.0	PG	7	—	44	—	1	87(662)	
7.0	PG	7	I	42	8	1	86 (61)	
6.5	PG	22	—	39	—	Nd	64 (49)	
3.9	G			92	16	0.5	Av. (59 \pm 7.35)	
5.1	G			57	16	0.4		

PG: Propyl gallate, G: Gallic acid, MG: 4-O-methyl gallate, F: free, C: conjugate, —: not tested, Nd: not detectable, Tr: trace

The reaction mixtures (Hank's balanced salt solution contained 2% serum albumin) were incubated for 1 hr at 37° with shaking (90 oscillations/min).

と明らかな増加がみられた。

また PG は水に溶けにくいのでこれを少量のエタノールに溶かしてインキュベートを行ったが、TLC 上に未知の物質の出現が認められた。これを GC-MS などで検討の結果、没食子酸エチルであることがわかった。これは PG のプロピル基が媒質中のエタノールとエステル交換を行ったためである。これにはミクロゾーム系の酵素が関与していることも明らかにした。アルコールはエタノールのほかイソブチルアルコールやイソアミルアルコールを添加してもそれぞれの没食子酸エステルが生成することもわかった。

以上分離生細胞を用いた代謝研究は、肝などの臓器から比較的簡単に細胞標品が調製できる上、生細胞であるため膜透過性や代謝調節などの機能も残っているため、代謝の全体像を解析する上で、細胞レベルでの

実験に好都合な方法といえよう。ただ問題点としては培養時間があまり長くできないので、その都度、細胞の調製を行わねばならないが、培養条件を検討して primary culture として更に長時間の培養も可能なので、細胞レベルでの代謝活性化の問題や、臓器に依存したホルモンの調節なども考慮できるので、より *in vivo* に近い条件設定が行える。またこの系では抱合能も有しているため、代謝パターンをかなり自然状態で考慮でき、ヒトの生検材料でも実験が可能と思われる。

発表論文

- 1) 新村寿夫, 沢田敦行, 望月左弓, 時枝利江, 山羽 力: 食衛誌, 20, 388(1979)
- 2) 新村寿夫, 望月左弓, 山羽 力: 食衛誌, 21, 219(1980)
- 3) 未発表

1 Rearrangement of 1-Substituted 3-(3-Pyridylmethyl)nitrosoureas to Their N-Nitroso Isomers in the Presence of Acids

Shoko SUEYOSHI and Shozo KAMIYA: *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 1267 (1981)

N-ニトロソ尿素類におけるニトロソ基の1,3-シフトについて検討すると, 1-(2-chloroethyl)-, 1-isopropyl-, 1-isobutyl- 及び 1-cyclohexyl-1-nitroso-3-(3-pyridylmethyl)urea はギ酸中で相当する3-ニトロソ異性体へ転位する。この反応は酢酸, 10%塩酸, 10%硫酸, 塩化水素飽和メタノール, 塩化チオニルなどでも起こる。また, 1-(2-chloroethyl)-1-nitroso-3-(3-pyridylmethyl)urea と 1-methyl-3-(2-pyridylmethyl)urea を用いて transnitrosation も行った。転位の機構は N'-置換基の立体効果に支配された酸触媒, 分子間転位であると推定された。

2 内服用固形製剤と Bioavailability

緒方宏泰: 製薬工場, **1**, 1 (1981)

薬剤の bioavailability の本質は clinical equivalency を保障する前提として, 製剤上の工夫により, 変動少なくその薬物を体内循環血中に送り込むことにあるといえる。それは, ひいては個人差で片づけられがちなヒトの生理的要因への吸収の依存性が小さく, 投与条件・患者の状態などが変わっても, 予想した薬物血中濃度を与える剤形的设计へと結びつかなければならないと考えられる。内服固形剤が投与された場合, その製剤は胃腸管の生理的環境のもとで崩壊・分散し, その後, 薬物が溶出(放出)し, 吸収される。そこで, 生理的要因と製剤上の因子の相互作用の面から検討を加え, bioavailability が安定的に変動少ない, よりよい製剤をつくる試みへの方向性について論述した。

3 The Bioavailabilities of Aspirin from an Aspirin Aluminum and an Aspirin Tablets and the Effects of Food and Aluminum Hydroxide Gel

Nahoko KANIWA, Hiroyasu OGATA, Nobuo AOYAGI and Akira EJIMA: *J. Pharm. Dyn.*, **4**, 860 (1981)

As の胃腸に対する副作用を軽減する目的で As·Al が広く使用されているが, As·Al 錠の Bioavailability を As 裸錠のそれと比較した。また, As の Bioavailability に及ぼす食餌, 制酸剤の影響についても検討

した。Bioavailability の測定は, 6人の健康成人男子を被験者に尿中の総サリチレート量を定量して行った。

As·Al 錠の Bioavailability は As 裸錠の約60%であり, 食後投与によっても増大しなかった。As·Al 錠の低い Bioavailability は溶出試験の結果から, As·Al からの As の放出速度が遅いためと考えられた。一方, As 裸錠については, 食後服用すると, Bioavailability が80%に減少したが, 制酸剤との併用によっては影響を受けなかった。

4 固形製剤のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響

緒方宏泰: インファケム, **2**, 23 (1981)

生理的要因を大きく変動させる「食事の摂取」という条件下で, 固形製剤の形で服用された医薬品のバイオアベイラビリティがどのように変動するのかわ, 要因別に述べるとともに, 少しでも生理的要因への依存性を小さくするために内服固形剤の製剤設計をどうすべきなのかについても言及した。

5 Effect of Food on the Bioavailability of Griseofulvin from Microsize and PEG Ultramicronsize (Gris-PEG®) Plain Tablets

Nobuo AOYAGI, Hiroyasu OGATA, Nahoko KANIWA and Akira EJIMA: *J. Pharm. Dyn.*, **4**, 120 (1982)

絶食下ヒトに投与した場合, 市販微粒子グリセオフルビン錠はポリエチレングリコール分散型超微粒子錠に比べ有意に高い血中濃度を示した。両製剤を食後投与した場合, 絶食投与下と比較し微粒子製剤では最高血中濃度が1.36倍と高くなった。一方, 超微粒子錠ではその比が約2倍となり, より大きい食事の効果が認められた。そして食後投与下では両製剤間の血中濃度に有意差がみられなかった。

両製剤に及ぼす食事の効果の相違は, 単に薬物の性質のみならず製剤的因子も食事の効果に関与してくること, それを検討課題として考慮することの必要性を示している。

6 Biopharmaceutical Studies on the Clinical Inequivalence of Two Carbutamide Tablets

Fathi SAFFAR,* Hiroyasu OGATA and Akira EJIMA: *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 679 (1982)

同一含量のカルブタミドを含む2種(銘柄)の錠剤の治療効果上の差異の原因について生物薬理学上の検討を加えた。5人の健康成人男子を被験者にしたクロスオーバー法による投与実験を行い、血清中のカルブタミドの定量はHPLC法で行った。その結果、2時間目の血清中濃度(31.48 µg/mlと42.89 µg/ml)とC_{max}(37.30 µg/mlと48.83 µg/ml)に両製剤間に差が認められた。この差が治療上にも効果として現われたものと考えられた。また、*in vitro*試験(崩壊時間、硬度、溶出速度)においても両製剤間に大きな差が認められた。*in vitro*溶出試験においては、あらかじめ少量の水でインキュベートした後に溶出速度を測定する方法で得られた溶出速度のみが、bioavailabilityと同じ傾向を示した。

* Institut National de Nutrition, Tunis.

7 The Bioavailability of Diazepam from Uncoated Tablets in Humans—Part I: Correlation with the Dissolution of the Tablets

Hiroyasu OGATA, Nobuo AOYAGI, Nahoko KANIWA, Masanobu KOIBUCHI, Toshio SHIBAZAKI, Akira EJIMA, Shojiro TSUJI*¹ and Yasuhito KAWAZU*²: *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **20**, 159 (1982)

市販のジアゼパム(5mg)裸錠(15銘柄)の溶出速度を6つの異なる方法(ピーカー、回転バスケット、崩壊試験器準用、ソルビリイティージェミレーター、回転フラスコ、単一バスケット)で測定した。pH 1.2ではすべての製剤が速やかに溶出し、そのT₅₀は5分以内であったが、pH 4.6ではT₅₀の値で、3~120分のひらきが認められた。これらの製剤から4製剤を選び、bioavailability試験を行った。12人の被験者を用い、投与後の血清中ジアゼパム濃度を測定した。Bioavailabilityの速度(C_{max}、投与後1, 2, 3時間目の血清中濃度)には差が認められたが、その程度(AUC)には差がなかった。C_{max}と1時間目の血清中濃度は、pH 4.6で回転フラスコ法で測定したT₅₀、T₇₀とlog-log回帰で有意な相関性が認められた。また、それら*in vivo*のパラメーターは、pH 4.6における回転フラスコ法でのT₇₀、回転バスケット法でのT₇₀とnormal-normal回帰で有意な相関性が認められた。

*¹ 国立大蔵病院薬剤科

*² 国立療養所東京病院薬剤科

8 The Bioavailability of Diazepam from Uncoated Tablets in Humans—Part II: Effect of Gastric Fluid Acidity

Hiroyasu OGATA, Nobuo AOYAGI, Nahoko KANIWA, Masanobu KOIBUCHI, Toshio SHIBAZAKI and Akira EJIMA: *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **20**, 166 (1982)

被験者をもその胃液酸度から強酸群と低酸群に分類した。これにはGastrotestを用いて行った。4製剤投与によって得られたbioavailabilityの各パラメーターを2群間で比較検討した。低酸群はpH 4.6で溶出速度の遅いB, C, Dの製剤において、投与後、1, 2時間目の血清中濃度が強酸群より有意に低いことが認められた。強酸群ではBが他の3製剤よりC_{max}が有意に低く、一方、低酸群ではAが他の3製剤より有意に高くなった。低酸群のC_{max}は1/T₇₀と有意な相関性が認められたが、強酸群のC_{max}と有意な相関性を示す溶出速度は、わずかの例外を除いて、見い出せなかった。以上の結果より、胃液酸度がジアゼパムのようなpH依存性の溶出速度(特にpH 3~7で溶出速度が遅い)を持つ薬品のbioavailabilityに影響を与えると結論付けられる。

9 The Bioavailability of Flufenamic Acid from Aluminum Flufenamate Tablet and Flufenamic Acid Capsule, and the Influence of Food and Aluminum Hydroxide Gel

Nahoko KANIWA, Hiroyasu OGATA, Nobuo AOYAGI and Akira EJIMA: *J. Pharm. Dyn.*, **5**, 187 (1982)

溶出試験において、FAカプセルに比べ、FA・Al錠からのFAの溶出速度が著しく低いことがわかり、両者のBioavailabilityを6人の健康成人男子を被験者に検討した。空腹時におけるFA・Al錠のBioavailabilityはFAカプセルの約30%であり、食後投与によっても改善されなかった。一方、FAカプセルについては食後投与により吸収速度は少し遅れが認められたが、吸収量は全く影響されず、また乾燥水酸化Alゲルとの併用によっては全く影響を受けなかった。したがってFAによる治療の際には、FAカプセルを食後服用するか、又は制酸剤とともに服用すれば薬効を減ずることなく、副作用を軽減できることが示唆された。

10 高速液体クロマトグラフ法による体液中のデオフィリンの定量

松田りえ子, 仁木喜治, 立沢政義, 江島 昭:
薬学雑誌, 101, 955 (1981)

気管支喘息, 強心利尿薬として用いられるテオフィリン, カフェイン及びクロルテオフィリンの分離及び体液(血清, だ液及び尿)中のテオフィリンの簡易定量法の確立を目的としてカラム抽出-高速液体クロマトグラフ法による方法を検討した。体液の一定量を取り, Extrelute® カラムに入れ PH 5 でクロロホルム-イソプロパノール (95:1) を溶離液として流し, 溶出した溶媒を留去し, メタノールに溶かし試料溶液とする。この一定量を化学結合型シリカゲルを充てんしたカラムに注入し, リン酸塩緩衝液 (pH 5.3)-アセトニトリル (9:1) を移動相として流し, クロルテオフィリンを内部標準とし, 波長 273 nm で測定し定量する。前処理にカラム抽出法を用いるため従来の溶媒抽出法に比べて操作が簡単で, かつロスも少なく, 体液中のテオフィリンのじん速簡易分析法として有力な手段である。また本法において血清及びだ液中のテオフィリンの分布のパターンは相関性があることから, 本法を用いて採血することなく, だ液中のテオフィリンを定量することにより, 薬物投与後のモニタリングが, じん速かつ簡易に行えるようになった。

11 高速液体クロマトグラフィーによるかぜ薬中の解熱鎮痛剤, 祛痰剤の定量

江島 昭, 立沢政義, 松田りえ子: 医薬品研究, 12, 892 (1981)

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による感冒剤中のアセトアミノフェン, カフェイン, エテンザミド, プセチン及びグリセリンモノグアヤコールエーテルの定量法を確立した。

試料をとりメタノール(9→10)又はメタノール-アセトニトリル (1:1) で抽出し試料溶液とする。スチレン・ジビニルベンゼン共重合体 (St-DVB) を充てん剤とした場合は, フェナセチンを内標とし, メタノール・水・アンモニア水 (90:9:1) を移動相とし, 280 nm を測定波長として定量する。化学結合型シリカゲル (ODS) を充てん剤とした場合は, フェノールを内標とし, アセトニトリル・0.02%炭酸アンモニウム溶液 (25:75) を移動相とし, 定量する。

12 高速液体クロマトグラフィーによるかぜ薬中の解熱鎮痛剤の定量

江島 昭, 立沢政義, 松田りえ子: 医薬品研究, 12, 900 (1981)

製剤中のアスピリン, アスピリンアルミニウム及び

サリチル酸の HPLC による定量法を確立した。アスピリンはメタノール・リン酸 (100:0.2) で抽出し, St-DVB を充てん剤とし, メタノール・酢酸 (99:1) を移動相とし, サリチル酸メチルを内標とし, 測定波長 280 nm で定量する。また, サリチル酸は測定波長 310 nm を用いることにより多量のアスピリンの妨害なく定量できる。ODS を充てん剤とする場合はエチルパラベンを内標とし, メタノール・0.1%リン酸 (1:1) を移動相とし, アスピリンは 280 nm, サリチル酸は 237 nm を測定波長として定量する。アスピリンアルミニウムはメタノール・リン酸 (100:1) を加えて 50° に加温して分解し, アスピリンとして以下同様の方法で定量する。

13 高速液体クロマトグラフィーによるかぜ薬中の抗ヒスタミン剤の定量

江島 昭, 立沢政義, 松田りえ子: 医薬品研究, 12, 1158 (1981)

かぜ薬中のマレイン酸クロルフェニラミン及び塩酸ジフェンヒドラミンの HPLC 法による定量法を確立した。マレイン酸クロルフェニラミンは試料をとり水で抽出し, 試料溶液とする。St-DVB を充てん剤とした場合は, 津田試薬を内標とし, アセトニトリル・アンモニア水 (99:1) を移動相とし, また ODS を充てん剤とした場合はジフェニルアミンを内標とし, メタノール・0.02 M リン酸塩緩衝液 (pH 2.1) (70:30) (0.1 M オラタンスルホン酸含有) を移動相として 225 nm を測定波長として定量する。塩酸ジフェンヒドラミンはメタノールで抽出して試料溶液とし, St-DVB を充てん剤とし, 津田試薬を内標とし, アセトニトリル・アンモニア水 (99:1) を移動相として定量する。

14 高速液体クロマトグラフィーによる坐剤中の解熱鎮痛剤の定量

江島 昭, 立沢政義, 松田りえ子: 医薬品研究, 12, 1166 (1981)

坐剤中のアスピリン, サリチル酸及びアセトアミノフェンの HPLC 法による定量法を確立した。坐剤中のアスピリンはメタノールで 50° で加温して融解し, 温時よく振り混ぜ水冷して基剤を折出させ, ろ過後, ろ液を試料溶液とする。St-DVB を充てん剤とした場合はサリチル酸メチルを内標とし, メタノール・酢酸 (99:1) を移動相とし, 測定波長 280 nm で定量する。また, サリチル酸は測定波長 310 nm を用いる。ODS を充てん剤とした場合はエチルパラベンを内標としてメタノール・リン酸塩緩衝液 (pH 2.5) (1:1) を移動相とし, アスピリンは 280 nm を, サリチル酸は

237 nm を用い定量する。アセトアミノフェンは St-DVB 又は ODS を充てん剤とし、エテンザミド又はカフェインを内標とし 280 nm を測定波長とし定量する。

15 高速液体クロマトグラフィーによる坐剤中の解熱鎮痛剤の定量

江島 昭, 立沢政義, 松田りえ子: 医薬品研究, 12, 1172 (1981)

HPLC 法による坐剤中のアミノピリン及びスルピリンの定量法を確立した。いずれもメタノールを加えて 50° に加温して融解し, 温時よく振り混ぜ氷冷後折出した基剤をろ去し, ろ液を試料溶液とする。St-DVB を充てん剤とした場合, いずれもカフェインを内標とし, メタノール・アンモニア水 (99:1) を移動相とし, 280 nm を測定波長として定量する。ODS を充てん剤とした場合, アミノピリンはアンチピリンを, アスピリンはカフェインを内標とし, メタノール・0.05 M リン酸塩緩衝液 (pH 4.5) (1:1) を移動相とし, 280 nm を測定波長として定量する。

16 比色法による坐剤中の解熱鎮痛剤の定量

江島 昭, 立沢政義, 松田りえ子: 医薬品研究, 12, 1176 (1981)

比色法による坐剤中のアスピリン, サリチル酸及びアセトアミノフェンの定量法を確立した。坐剤中のアスピリンはクロロホルムで抽出し, 278 nm 及び 308 nm で吸光度を測定し定量する。またサリチル酸はクロロホルム抽出液を硝酸第二鉄溶液と振り混ぜサリチル鉄として, 520 nm で吸光度を測定し, 定量する。

アセトアミノフェンは基剤をクロロホルムに溶かし, 0.1 N 水酸化ナトリウム液で抽出し, 亜硝酸でニトロソ化し, アルカリ性で 440 nm で吸光度を測定し, 定量する。

アミノピリンはクロロホルムで基剤を溶解し, 0.1 N 塩酸と振り混ぜ抽出し, インドフェノール反応後 460 nm で吸光度を測定し定量する。スルピリンはクロロホルムで基剤を溶かし, 重亜硫酸ナトリウム溶液で抽出し, *o*-ジメチルアミノシンナムアルデヒドとの反応後, 510 nm で吸光度を測定し定量する。

17 生物学的同等性試験における問題点

江島 昭: 臨床薬理, 13, 199 (1982)

厚生省は昭和55年6月30日から, 新しく生物学的同等性試験の試験基準を施行し, 原則として健康人を用い, 適切な統計的処理が可能な例数とし, 交差試験に

よることなどが示されたが, その実施に当っては更に詳しい要項が追加されねばならない。これらについて審査課の組織した研究班の検討結果のうちから数点について発表した。1. ビーグル犬のヒト代用性については, 消化管の生理的相異による影響が無視できない場合が多く, じゅうぶん検討の余地があること, 2. 健康人のうちには胃酸度の低いもののがかなりいることがわかり, また, これによるバイオアベイラビリティが正酸群に比べて異なることから, 医薬品の比較にこれを考慮する必要があること, 3. 統計的処理の方法によって同等性の評価が変わるので, このための方策が必要であることなどを述べた。

18 持続性インシュリン製剤の低亜鉛化に関する研究

押澤 正, 横田倚江, 佐藤 浩, 川村次良, 矢内原 昇*1, 宇井理生*2: 医薬品研究, 13, 583 (1982)

中間型持続作用を持つインシュリン亜鉛水性懸濁注射液の含有亜鉛の減少が本製剤の持続作用そのほかに影響を与えるかどうかを検討するため, 亜鉛含量が 100 単位当たり 0.08 mg, 0.12 mg 及び 0.20 mg の製剤を試作し, 2年間にわたり作用持続性, 性状, 結晶形, 全亜鉛量, 液中亜鉛量, 注射後の血中 IRI, 結晶性インシュリン値などの観察, 測定を, また製造条件の検討を実施した。これらの結果並びに市販品の実測値などを勘案したとき, 本製剤の亜鉛含量の下限を現行の 0.20 mg から 0.12 mg/100U に変更できることがわかった。

*1 静岡薬科大学

*2 北海道大学薬学部

19 Interaction of Nicotinamide Adenine Dinucleotide with 20 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase from *Streptomyces hydrogenans*

Tsuyoshi TANIMOTO, Takao HAYAKAWA and Jiro KAWAMURA: *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 946 (1982)

20 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素への補酵素の結合に関する知見を補酵素特異性及び各種スクレオチドによる阻害実験から得た。NAD(H) 及びその同族体は補酵素として利用されたが, NADP(H) は利用されなかった。NAD(H) のアデニン部分を修飾すれば K_m 値は著しく上昇し, ニコチンアミド部分を修飾した同族体の K_m 値に比べて極めて高い値を示し

た。阻害実験において、ADP-リボース、ADP、5'-AMP は補酵素に対して強い拮抗阻害効果を示し、ATP、アデノシンは中程度の阻害を示し、IMP、IDP、IDP-リボース、 ϵ -AMP、2'-AMP、3'-AMP は極めて弱い阻害効果しか示さなかった。これらの結果から、酵素への補酵素の結合には、アデニン部分の N⁶-アミノ基が必須であり、更にアデノシン部分のリボースの 5'-位に結合したリン酸基も重要な役割をはたしており、アデノシン部分のリボースの 2'-、3'-位へのリン酸基の導入は酵素への結合能を著しく低下させることが推察された。また、2'-デオキシ-5'-AMP、3'-デオキシ-5'-AMP の阻害効果が、5'-AMP より弱いことから、補酵素の酵素への結合には 2'-、3'-位の水酸基も関与していることが推察された。

20 **Protective Effect of Sulfhydryl Compounds on Acute Toxicity of Morphine**
Kunisuke NAGAMATSU, Yasumasa KIDO, Tadao TERAO, Takashi ISHIDA* and Satoshi TOKI*:
Life Sci., **30**, 1121 (1982)

Morphine 急性毒性と glutathione との関係について検討した。マウスに glutathione や cysteine のような SH 化合物をあらかじめ投与しておく、その後投与した morphine の急性毒性は完全に抑制されることが認められた。また、diethylmaleate で肝の glutathione を枯渇させておくと、morphine の急性毒性は一層強力に現われることが認められた。

多量の morphine をマウスに投与すると、投与量に比例して、肝 glutathione の濃度が減少することが認められた。また、morphine を投与すると、morphine を投与したときに比べて、肝 glutathione 濃度の著しい減少が認められることが判明した。

Morphine は、生理的条件下で glutathione あるいは cysteine と高い反応性が認められたが、morphine では認められなかった。したがって morphine 投与時に認められた肝 glutathione 濃度の減少は、代謝物である morphine が非酵素的に肝の glutathione と反応したことによるものと考えられた。

* 福岡大学薬学部

21 **生薬(総則・試験法)について**

西本和光:薬局, **32**(5), 597 (1981)

局方生薬の改正作業の手順を説明し、生薬の規格についても言及した。また、生薬総則及び生薬試験法は各条運用上の基本となるもので、改正点の説明とともに

に全般的に解説を加え、更に各条生薬の改正点を紹介した。

22 **生薬について**

西本和光:医薬品研究, 資料11, 40 (1981年6月)

10局の生薬総則及び生薬試験法の改正点を説明し、更に各条の生薬については改正点を項目別にまとめて整理紹介した。また、次回の改正に備えて留意すべき点を記述した。

23 **黄連の品質**

西本和光:現代東洋医学, **2**(2), 54 (1981)

黄連の品質について総論的に論述し、近時輸入されるようになった中国産黄連は邦産のものと副アルカロイドにわずかな差異が TLC で認められることを紹介した。また、ベルベリン類アルカロイドの定量法として新たに塩析・比色法及び HPLC 法が開発された。前者はベルベリンを塩酸と塩化ナトリウムで定量的に折出分離し、比色定量する方法であり、後者は分離管にポーラスポリマー (#3011-C) を用いた方法である。

24 **炮附子の品質**

西本和光:現代東洋医学, **2**(3), 59 (1981)

附子・烏頭について総論的な論述を行い、減毒加工された炮附子の規格設定について、総アルカロイド含量の規定及びその定量法、確認試験法としての TLC 法、残存アコニチン類アルカロイドの検出法 (TLC, HPLC) などを考察した。

25 **当帰・川芎の品質**

西本和光:現代東洋医学, **2**(4), 55 (1981)

当帰・川芎の品質について総論的に論述し、品質評価に利用しうる成分分析法として、紫外線吸収スペクトル法、TLC 法、GLC 法及び HPLC 法について考察した。ここで開発された TLC 法は当帰と川芎の簡易な確認試験として利用できるものと思われる。

26 **桂皮の品質**

西本和光:現代東洋医学, **3**(1), 43 (1982)

桂皮の品質について総論的に論述し、特に桂皮の複雑な商品名を産地と基原植物の種類によって整理紹介した。また、品質評価に際し、その精油含量が比較の対象となるが、従来の精油含量定量法の代わりに、簡便な紫外線吸収スペクトル法を提案した。

27 **Isolation of 2-Hydroxy-3-butenyl Thiocyanate, Epigoitrin, and Adenosine from 'Banlangen', *Isatis indigotica* Root**

HUANG QIAO-Shu,* Kunitoshi YOSHIHIRA and Shinsaku NATORI: *Planta Medica*, **42**, 308 (1981)

中薬「板藍根」から抗甲状腺因子として知られている題記の2種の硫黄化合物と adenosine などを分離、同定した。

* 天津市薬物研究所よりの WHO fellow

28 **Mutagenicities of 61 Flavonoids and 11 Related Compounds**

Minako NAGAO*¹, Naotaka MORITA*², Takie YAHAGI*¹, Minco SHIMIZU*², Masanori KUROYANAGI, Masamichi FUKUOKA, Kunitoshi YOSHIHIRA, Shinsaku NATORI, Tadahiko FUJINO*¹, and Takashi SUGIMURA*¹: *Envir. Mutagenesis*, **3**, 401 (1981)

天然及び半合成のフラボノイド61種及び関連化合物11種について *Salmonella typhimurium* TA100, TA98 株に対する変異原性の試験を行った。一般に quercetin, kaempferol に代表される flavonol が最も強い作用を示した。配糖体はそれ自体は陰性であるが, hesperidinase で処理すると, そのアグリコンとしての作用を示した。これらの作用の構造活性相関, 環境変異原としての位置などを論じた。

*¹ 国立がんセンター研究所

*² 富山医科薬科大学薬学部

29 **(-)-Maackiain Acetate Specifically Inhibits Different Forms of Aryl Hydrocarbon Hydroxylase in Rat and Man**

H.V. GELBOIN*¹, D. WEST*¹, E. GOZUKARA*¹, Shinsaku NATORI, Minako NAGAO*² and Takashi SUGIMURA*²: *Nature*, **291**, 659 (1981)

各種のフラボノイド誘導体のうち, マメ科植物から得られる (-)-maackiain の acetate (pterocarpan) 誘導体が特異的に aryl hydrocarbon hydroxylase を阻害することを明らかにした。ラット, ヒトの各種の器官から得られた酵素について, その阻害様式が 7,8-benzoflavone のそれとは異なることを示した。

*¹ National Cancer Institute, U. S. A.

*² 国立がんセンター研究所

30 **Carcinogenicity Examination of Quercetin and Rutin in ACI Rats**

Iwao HIRONO*, Ikuko UENO*, Shigetoshi HOSAKA*, Hitoshi TAKANASHI*, Taijiro MATSUHIMA*, Takashi SUGIMURA* and Shinsaku NATORI: *Cancer Letters*, **13**, 15 (1981)

Ames 法でかなり強い変異原性を示すフラボノール quercetin とその配糖体 rutin について ACI 系ラットを用い発癌性を検討した。Quercetin 1%, 5% 含有及び rutin 5% 含有飼料を540日, quercetin 10% 及び rutin 10% 含有飼料を850日投与した結果は, コントロール群と比べて有意の差を示さなかったため, ACI ラットについては発癌性なしと結論された。

* 東京大学医科学研究所

31 **Chaetoglobosins, Cytotoxic 10-(Indol-3-yl)-[13]cytochalasans from *Chaetomium* spp. I. Production, Isolation and some Cytological Effects of Chaetoglobosins A-J**

Setsuko SEKITA, Kunitoshi YOSHIHIRA, Shinsaku NATORI, Shun-ichi UDAGAWA, Fumi SAKABE, Hiroshi KURATA and Makoto UMEDA: *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **30**, 1609 (1982)

新しいタイプの cytochalasam である chaetoglobosins A-J の *Chaetomium* 属のカビによる産生, *Chaetomium globosum* を用いた場合の培養条件, 代謝物の分離の詳細を報告した。Chaetoglobosins の培養細胞に対する作用について, その一部を言及した。

* 横浜市立大学医学部

32 **Chaetoglobosins, Cytotoxic 10-(Indol-3-yl)-[13]cytochalasans from *Chaetomium* spp. II. Structures of Chaetoglobosins A, B, and D**

Setsuko SEKITA, Kunitoshi YOSHIHIRA, Shinsaku NATORI and Harumitsu KUWANO*: *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1618 (1982)

10-(indol-3-yl)-[13]cytochalasans に属する chaetoglobosins A, B, D の構造を, ¹H-NMR の詳細な検討を始めとする物理的方法と異性化反応によって決定した(予報: 衛試報, **94**, 225 (1976) 参照)。

* 三共(株)代謝・分析研究所

33 **Chaetoglobosins, Cytotoxic 10-(Indol-3-yl)-[13]cytochalasans from *Chaetomium***

spp. III. Structures of Chaetoglobosins C, E, F, G, and J

Setsuko SEKITA, Kunitoshi YOSHIHIRA, Shinsaku NATORI and Harumitsu KUWANO*: *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1629 (1982)

Chaetoglobosins C, E, F, G, J の構造を物理的方法と相互の誘導反応により決定した。これらの化合物の立体構造について議論した(予報: 衛試報, **94**, 225 (1976); **96**, 204 (1978) 参照)。

* 三共(株)代謝・分析研究所

34 Mycotoxin Production by Chaetomium spp. and Related Fungi

Setsuko SEKITA, Kunitoshi YOSHIHIRA, Shinsaku NATORI, Shun-ichi UDAGAWA, Tetsuo MUROI*¹, Yoshiko SUGIYAMA, Hiroshi KURATA and Makoto UMEDA*²: *Can. J. Microbiol.*, **27**, 766 (1981)

前報(*Can. J. Microbiol.*, **25**, 170 (1979))に引き続き約60株の *Chaetomium* 及び関連の菌について米培養を行い、そのマイコトキソンの産生を HeLa 細胞に対する毒性と既知代謝物との薄層クロマトグラフィーによる比較から検索した。更に分離同定を行って、sterigmatocystin, O-methylsterigmatocystin, chaetochromin, chaetocin, chetomin, cochliodinol, その異性体, mollicellin G を生産する株があることを明らかにした。

*¹ 塩野義製薬(株)製造部

*² 横浜市立大学医学部

35 Correlation between Effects of 24 Different Cytochalasins on Cellular Structures and Cellular Events and Those on Actin Polymerization in vitro

Ichiro YAHARA*, Fumiko HARADA*, Setsuko SEKITA, Kunitoshi YOSHIHIRA and Shinsaku NATORI: *J. Cell. Biol.*, **92**, 69 (1982)

Chaetoglobosins とその誘導体を含む 24 種の cytochalasins について、4 種の高用量 (2–20 μ M) での細胞に対する作用 (fibroblast cell の円形化, actin cable の収縮, actin を含む毛状繊維の形状, リンパ球の capping の阻害), 低用量 (0.2–2 μ M) での作用 (膜の ruffling の阻害), 2 種の *in vitro* での作用 (actin filament の延長阻害と actin filament の粘度への影響) を調べたところ、これらの作用の強さがすべて相

関することがわかった。したがって、cytochalasin による細胞に対する作用の多くは、共通の target である actin との作用によることが強く示唆された。

* 東京都臨床医学総合研究所

36 Viscometric Analysis of Effects of Cytochalasins on in vitro Polymerization and Depolymerization of Microtubules

Yoshihiro SATO*, Yuko SAITO*, Takako TEZUKA*, Setsuko SEKITA, Kunitoshi YOSHIHIRA and Shinsaku NATORI: *J. Pharm.-Bio. Dyn.*, **5**, 418 (1982)

19種の cytochalasins について *in vitro* における microtubules の重合, 解重合に対する影響を検討した。既報の cytochalasin A が作用を示した以外、ほとんど影響が見られなかったことから、cytochalasins の種々の作用には microtubules との作用は関与していないことが明らかにされた。

* 共立薬科大学

37 医療用具に残留するエチレンオキサイドに関する研究(I)—ガスクロマトグラフ法によるエチレンオキサイドの定量について

大場琢磨, 辻 楠雄, 水町彰吾, 菊池 寛, 新谷英晴, 飯田和子, 目黒賢二: *医器学*, **52**, 134 (1982)

エチレンオキサイド(EO) はディスポーザブル医療器具の滅菌に広く用いられているが、変異原性, 溶血性が強いいため、FDA では EO とその副生物の残留程度の規制案を1978年に提案した。しかし、この案のうちには残留限度の測定の方法が示されていない。そこで、われわれはガスクロマトグラフィーによる定量条件, 標準溶液の安定性, プラスチックから EO を抽出するときの分配係数及び塩化ビニルとシリコンチューブの残留 EO とその蒸散について検討した。

38 医療用具に残留するエチレンオキサイドに関する研究(II)—手術用ゴム手袋及び各種ゴム類の残留と蒸散について

大場琢磨, 辻 楠雄, 菊池 寛, 水町彰吾, 新谷英晴, 三沢 明: *医器学*, **52**, 140 (1982)

EO 滅菌した手術用ゴム手袋により皮膚炎を起こすといわれているため、この残留 EO を測定したが、滅菌後 1 hr で約 100 ppm になることがわかった。厚さ 1.3 mm の同じ材質の天然ゴムの場合には、100 ppm

になるのに 24 hr 以上を要した。ゴム手袋は厚みが 0.24 mm と薄いことに起因していた。このほか、ブチルゴム、イソプレンゴム、ブタジエンゴム、アクリロニトリルブタジエンゴム、エチレンプロピレンゴム、シリコンゴムなど14種の合成ゴムについての EO の吸着、蒸散の比較を行った。

エアレートによる EO の蒸散は温度が最も効果に関係し、ゴムの蒸散の難易はゴムの酸素透過性に関連があることを指摘した。

39 医療用具に残留するエチレンオキサイドに関する研究(Ⅲ)―生理食塩液を環流した血液回路から溶出されるエチレンオキサイド、エチレンクロロヒドリン及びエチレングリコール

辻 楠雄, 水町彰吾, 新谷英晴, 菊池 寛, 大場琢磨, 鈴木 宏: 医器学, 52, 145 (1982)

EO は塩素イオンと反応して ECH に、また水と反応して EG に変わるといわれている。そこで、EO の生理食塩液中で ECH, EG の生成量をガスクロマトグラフで測定したが、40°, 5 hr でわずかに百分の一以下に過ぎなかった。ついで、100~150 ppm EO が残留している血液回路中に生理食塩液及び馬血清を 40° で 10 hr 環流し、液中の EO, ECH, EG の濃度を測定した。液中の EO 濃度は 6 hr ではほぼ最高となり生理食塩液では 36 µg/ml, 馬血清では 20 µg/ml となった。この差は血清中のたんぱくに EO が結合するものとみられた。

また、血液回路に残留する EO が 40 ppm の場合には、溶出される EO は 3.4 µg/ml と急激に減少するので、安全性の面からみて血液回路の残留限度は 50 ppm でもよいのではないと思われる。

40 医療用プラスチックの安全性に関する試験について

大場琢磨: 医薬品研究, 12, 955 (1981)

医療用に使われているプラスチックは年間約 1 万 5 千トンで全生産量の 1% 弱にすぎないが、医療としてはディスプレイ製品におけるプラスチックの果たした役割は極めて大きい。医療用に最も多く使われているのはポリ塩化ビニルで約 30% であり、次いでポリエチレン、ポリプロピレンゴムである。

プラスチック製医療用具の具体例として血液回路、血液バッグ、コンタクトレンズ、縫合糸、人工心臓弁、人工血管などをあげて説明し、それらに対応する厚生省告示の基準とそのなかの試験法の解説を行った。更に滅菌による材質変化と塩ビの問題について述べた。

41 イオン交換樹脂並びに吸着型樹脂を用いた尿毒症成分の吸着除去

新谷英晴, 辻 楠雄, 大場琢磨: 人工臓器, 10, 1013 (1981)

カチオン交換樹脂 (200C(H)) は尿素に対して優れた除去能を有する。しかし、イオン交換樹脂漏出前後で溶液の pH が変化するので、pH 変化を防ぐ手段を研究するためカチオン交換樹脂(H)とカチオン交換樹脂(Na)並びにカチオン交換樹脂(H)とアニオン交換樹脂(OH)の混床に尿素、尿酸、クレアチニン、メチルグアニジン及びビタミン B₁₂ の馬血清溶液を添加し、漏出溶液の pH と 5 成分の除去率を混床樹脂間で比較した。200C(H) と 200C(Na) の混床 (混床 C) が最も優れていた。しかしながら、B₁₂ については混床 C では良好な除去率が得られなかったため、B₁₂ の除去を目的として合成吸着型樹脂を用いたところ、XAD7 で良好な除去率が得られた。次いで、イオン交換樹脂の混床と合成吸着型樹脂との混床である混床 K を用いたところ、樹脂漏出前後で馬血清溶液の pH に変化がなく、5 成分の除去に有効な混床樹脂を見いだした。

42 医療用具中の残留エチレンオキサイドの比色定量法

新谷英晴, 大場琢磨: 衛生化学, 27, 224 (1981)

エチレンオキサイド (EO) の比色定量法と医療用具中の残留 EO の捕集法を研究した。

EO 滅菌した試料を加熱管に入れ、窒素を流速 100 ml/min で通じながら 70° で 3 hr, 加熱した。脱離した EO を、10 ml の 5 N 硫酸を入れた二連の捕集びん中に捕集し、室温に 1 hr 放置した。各捕集びんから一定量の捕集液を採り pH 5 に調整して、EO 定量のための試験溶液とした。

試験溶液に、pH 5 に調整したパラ過ヨウ素酸三ナトリウム塩溶液を加え室温に 30 min 放置した。これに MBTH 溶液を加え室温に 30 min 放置後、塩化第二鉄及びスルファミン酸の溶液を加えた。室温に 10 min 放置後、水で希釈し、30 min 室減放置後、628 nm における吸光度を測定した。

この捕集法と比色法を用いることにより、98% の EO 回収率が得られた。

43 生理食塩水中でのエチレンオキサイドの長期間加温中に生じるエチレンクロロヒドリン、エチレングリコール及びその他の反応生成物の定性的及び定量的知見

新谷英晴, 鈴木 宏, 大場琢磨: 衛生化学, 27,

285 (1981)

生理食塩水 (40°) 中のエチレンオキシド (EO) の反応生成物のうち、エチレンクロロヒドリン (ECH) 及びエチレングリコール (EG) を 24 hr 目まで定量した。反応開始時の pH が 5.8 の場合、7.5 hr 目までは EG の量は ECH の量より少なく、7.5 hr 目以降は EG の量は ECH の量より多くなった。EG の増加速度は 2 hr 目までを除いて ECH のそれに等しい (2 hr 目から 4 hr 目まで) か、より大きかった。pH は 8 hr 目までは顕著に上昇して、ほぼ 10.3 に達し、以後変化しなかった。

EO の生理食塩水中での反応生成物として、ECH 及び EG 以外に EG の t_R とほぼ同じ t_R を有する化合物のピークを検出した。ガスクロマトグラム及びマススペクトルを合成品と比較して β -ヒドロキシエトキシアセトアルデヒドと同定した。この化合物は EG に EO が付加して生成したジエチレングリコールの一方の水酸基が空気酸化されて生成したものと推定される。この化合物の互変異性体であるモノヒドロキシジオキサンも検出した。EG が空気酸化されてきた化合物あるいは EO の転位反応生成物も検出した。ECH 以外にジクロロエタンなどハロゲンを含む化合物のピークは検出されなかった。各化合物の生成及び残留は、今後の EO 残留問題を考察する際の基礎資料となるものと考えられる。

44 塗料、建物から収集した塗膜、及び数種の子供用文具類中の鉛の分析

鹿庭正昭, 小嶋茂雄, 中村見忠: 衛生化学, 27, 391 (1981)

米国での子供の鉛中毒の主要原因は鉛を含有するペンキであることはよく知られている。生活の洋風化とともに、日本でも子供の生活環境に鉛含有のペンキが増え、中毒の危険が増しているのではないかと考え、以下のものなかの鉛含有量の調査を行った。すなわち、ペンキ、鉛筆の塗膜、クレヨン、水彩絵具、建物より採取した塗膜片を試料とし、A. O. A. C. 法の変法により分析を行った。その結果、米国での規制基準 (0.06%) 以上の鉛含有量を示したものは、ペンキ (10/31)、鉛筆塗膜 (3/49)、クレヨン (0/55)、水彩絵具 (3/54)、建物より採取した塗膜片 (19/68) の率であった。ペンキや塗膜片からかなりの率で鉛を検出したことは、将来のペンキによる鉛中毒の危険性を示唆するものである。

45 Development of a New File Search System for Nuclear Magnetic Resonance Spectra

Yuzuru KATAGIRI*1, Kenzoh KANOHTA, Kazuhiko NAGASAWA*2, Tadao OKUSA*3, Toshio SAKAI*4, Osamu TSUMURA*5 and Yasuhiko YOTSUI*6: *Anal. Chim. Acta.*, 133, 535 (1981)

プロトン NMR スペクトルについてコンピュータ可読データ・ベースの作製とスペクトル検索システムの設計・製作を試み、これをサドラー社プロトン NMR 標準スペクトル集に適用したところ良好な結果を得た。

標準スペクトルはケミカルシフトに関して負 ppm 部分を 1, 0~10 ppm については 10 に区分, 10 ppm 以上を 1 の計 12 に分割することとし、ひとかたまりのシグナルごとにシグナル形コード (8 種)、プロトン数、シフト幅 (Hz, ppm のいずれか) を記載し、かつスペクトル像の重心を定義して計算させる。

一方、検索アルゴリズムは存在・非存在の必須な元素種、12 に区分したスペクトル範囲で標準スペクトルと不一致を許容する値、許容できる重心値の差並びに最小適合値を入力して、これに合う標準スペクトルの所在番号及びスペクトルパターンが示されるようになっている。この方式によって試験し、大量のスペクトルデータ・ベースでも効率的な検索が果されることを確認した。

*1 三菱レイヨン

*2 豊田中研

*3 チッソ石化

*4 三菱油化

*5 出光興産

*6 第一製薬

46 ^{226}Ra and ^{210}Pb Concentrations in Foodstuffs

Katsuaki KAMETANI, Hidcharu IKEBUCHI, Toshiro MATSUMURA and Hitomi KAWAKAMI: *Radioisotopes*, 30, 681 (1981)

天然放射性物質による体内被曝線量を求めるための基礎資料として、食品中の ^{226}Ra 及び ^{210}Pb 含量の分析調査を行った。十数種の食品の分析結果によると、 ^{226}Ra 含量の多いのは茶葉及び鶏卵であり、 ^{210}Pb 含量の多いのは茶葉及び海産物であることが明らかとなった。また、これらの食品から日本人 1 人が摂取する量を概算した結果、 ^{226}Ra は 1 日約 1.0 pCi、そして ^{210}Pb は 1 日約 6.0 pCi であることが明らかとなった。

47 **The Inhibition of Vitamin D-Stimulated Intestinal Calcium Transport in Rats after Continuous Oral Administration of Cadmium**

Masanori ANDO, Motoyuki SHIMIZU, Kazuyoshi SAYATO, Akio TANIMURA and Mitsuo TOBE: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **61**, 297 (1981)

腸管 Ca 能働輸送における Cd の抑制効果を検討するため、Cd 連続経口投与ラットを用いて研究を行った。その結果、正常食で飼育した control 並びに Cd 曝露ラットに対する 1α -hydroxy cholecalciferol (1α -OH- D_3) 刺激における腸管 Ca 能働輸送は前者で上昇し、後者では上昇は認められなかった。腸管 Ca 結合たん白は Cd 曝露ラットで著しく減少することを観察した。また、腸管 Cd 吸収に関する Ca-ATPase、アルカリ性ホスファターゼ、Ca 吸収は、control 群は 1α -OH- D_3 刺激に対して反応するのに対して、Cd 曝露ラット腸管では、 1α -OH- D_3 刺激に対し、反応を示さなかった。

48 **フミン酸の塩素化生成物について**

中室克彦：衛生化学，**28**，P-1 (1982)

起源を異にするフミン酸の塩素化との反応メカニズム、フミン酸の塩素化により生成する低沸点塩素化合物の同定、及びフミン酸の塩素化により生成するクロロピクリンの生成メカニズムの研究を行った。すなわち、塩素化フミン酸のクロロホルム生成の相違については、高速液体クロマトグラフィー、赤外線吸収スペクトルなどにより検討した。また低沸点塩素化合物として、クロロピクリン、四塩化炭素を GC-MS によって同定した。

クロロピクリンの前駆物質である、数種のアミノ酸、ニトロ-及びニトロソ-フェノール類、ニトロ-及びニトロソ-レゾルシノール類の塩素処理、及びレゾルシノール、フミン酸の NO_2 -N 共存時の塩素処理においても、クロロピクリンの生成が明らかとなった。

49 **低沸点有機塩素化合物の生成機構に関する研究 (I) 起源を異にするフミン酸の塩素処理によるクロロホルム生成の相違について**

佐谷戸安好，中室克彦，松井啓子，安藤正典：水質汚濁研究，**5**(1)，27 (1982)

フミン酸の塩素処理によるトリハロメタンの生成機構の解明のため、起源の異なるフミン酸の各種塩素処理条件におけるクロロホルム生成の比較、塩素化反応の相違などにつき基礎研究を行った。その結果、フミ

ン酸の各種塩素処理条件によるクロロホルム生成パターンが異なること、及び塩素化反応特性が相違することを認めた。

またフミン酸は塩素処理によって、高いクロロホルム生成能を有する低分子物質に分解されることを認めた。

50 **農作物中の残留 Ethoprop (Mocap) の分析法**

河村葉子，関田 寛，佐々木久美子，武田明治，内山 充：食衛誌，**23**，81 (1982)

殺線虫剤及び土壌殺虫剤として外国で使用されている ethoprop について有機塩素農薬14種及び有機リン農薬9種との系統分析法を検討した。アセトン-*n*-ヘキサン混液で抽出し濃縮後、フロリジルカラムに注入し、15% エーテル含有 *n*-ヘキサン及びエーテル各 200 ml で順次溶出した。Ethoprop は後者に溶出し FPD-GC で定量した。有機塩素農薬は前者に、有機リン農薬は両者に溶出するので、各々を ECD-GC、FPD-GC で定量した。Ethoprop の回収率は81~95%であった。更に GC-MS による確認法も検討した。

51 **食品衛生上から見た医薬品の安全性と適正利用**

内山 充：畜産の研究，**36**，133 (1982)

動物医薬品の残留と安全性評価において、食品衛生法上の見解、無残留の意味と医薬品の種類によって定まる「望ましき検出限界」、更に残留を左右する因子などにつき論じ、動物医薬品の適正使用を示した。

52 **Toxicity, Absorption and Elimination of Phosphoric Acid Triesters by Killifish and Goldfish**

Kumiko SASAKI, Mitsuharu TAKEDA and Mitsuru UCHIYAMA: *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **27**, 775 (1981)

防燃可塑剤として使用されるリン酸トリエステル (PAT) 類の淡水魚 (ワキン、ヒメダカ) に対する毒性、吸収、排泄について静水曝露実験系で検討した。PAT の LC_{50} 値は 0.7~210 ppm の範囲にあり、有機リン農薬のそれと同程度であった。また脊椎骨折が LC_{50} 付近の濃度で高頻度、更に眼球突出が一部に観察された。PAT の魚体への吸収排泄には化合物及び魚種による差が大きく、難吸収性——ワキン及びヒメダカにおけるトリクロロエチルホスフェート、易吸収易排泄性——ワキンにおけるトリス (1,3-ジクロロイソプロピル) ホスフェート、難吸収難排泄性——ワキンにおけるトリフェニルホスフェートなどいくつかの型に分類できることがわかった。いずれの PAT につ

いてもヒメダカの方がワキンより生物濃縮係数が高かった。

53 **Bioconcentration and Excretion of Phosphoric Acid Triesters by Killifish, *Oryzias latipes***

Kumiko SASAKI, Takashi SUZUKI, Mitsuharu TAKEDA and Mitsuru UCHIYAMA: *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **28**, 752 (1982)

防燃可塑剤として使用されるリン酸トリエステル類のヒメダカによる吸収・排泄を流水実験系で検討した。

トリブチルホスフェート及びトリクロロエチルホスフェートは速やかに体内に吸収され、生物濃縮係数 (BCR) は常に一定であった。一方、トリフェニルホスフェート及びトリス (1,3-ジクロロイソプロピル) ホスフェートでは BCR は曝露期間中、増加傾向を示した。排泄については、いずれも生物学的半減期が 0.7~1.65 hr で非常に速やかであった。

今回得た BCR 値は静水実験系で求めた値と高い一致性を示した。また、それらの値と各化合物の水・オクタノール間の分配係数の値とは高い相関性を有していた。

54 **低濃度における有機リン農薬の生体影響に関する研究 (第1報) 低濃度におけるフェニトロオクソンのマウス肝ホモジネートによる解毒**

河村葉子, 武田明治, 内山 充: *衛生化学*, **27**, 252 (1981)

低濃度におけるフェニトロオキシンの生体内運命を明らかにするために、フェニトロオキシンの代謝経路において主要な位置を占めるフェニトロオキシンの解毒について検討した。10⁻⁶ M レベルのフェニトロオキシンはマウス肝ホモジネートと反応して速やかに消失することが認められた。この活性はマウス肝可溶性画分に局在し、グルタチオン依存性で、代謝物としてデスメチルフェニトロオキシンのみが検出され、4-ニトロ-*m*-クレゾールは検出されなかった。以上からフェニトロオキシンはグルタチオン S-トランスフェラーゼによる脱メチル化反応が主解毒機構であり、アリアルエステラーゼの寄与は小さいことが判明した。各々の酵素の K_m 値及び V_{max} 値はこの反応機構と一致する。すなわち高濃度ではグルタチオン S-トランスフェラーゼとアリアルエステラーゼの両者が関与しているが、低濃度ではグルタチオン S-トランスフェラーゼのみが関与している。

55 **低濃度における有機リン農薬の生体影響に関する研究 (第2報) 低濃度におけるフェニトロオキシンのマウス肝ホモジネートによる解毒**

河村葉子, 武田明治, 内山 充: *衛生化学*, **28**, 65 (1982)

10⁻⁶ M オーダーのフェニトロオキシンをマウス肝ホモジネートと反応させるとフェニトロオキシンの場合と同様速やかに消失した。この活性はマウス肝可溶性画分に局在しグルタチオンに高い依存性があった。主代謝物は肝臓量が多い場合はデスメチルフェニトロオキシンのみ、少ない場合はデスメチルフェニトロオキシンのみであった。いずれの場合もデスメチル体を合わせると50%以上であった。一方、4-ニトロ-*m*-クレゾールの生成は10%以下であった。以上から低濃度におけるフェニトロオキシンの主要代謝経路はグルタチオン S-トランスフェラーゼによる脱メチル化反応であり、薬物代謝酵素による酸化的開裂の寄与は小さい。各々の酵素の K_m 値及び V_{max} 値はこの反応機構とよく一致する。

56 **ポリ塩化トリフェニル (PCT) の長期投与によるマウス体内における蓄積 (第2報)**

関田 寛, 武田明治, 内山 充, 金子豊蔵: *衛生化学*, **28**, 18 (1982)

PCT 20 ppm あるいは 100 ppm 添加飼料をオスのマウスに20箇月間与えて飼育し、12箇月後及び18箇月後に肝、腎、脳、皮膚及び脂肪組織に蓄積した PCT 量を分析した。

投与12箇月後の PCT 蓄積濃度は両投与群とも、脂肪組織よりも肝の方に高いことが認められたが、投与18箇月後ではこの傾向は逆転した。マウス肝における PCT の蓄積総量は、100 ppm 投与群では投与期間の延伸に伴って増加したが、20 ppm 投与群では投与18箇月後では12箇月後よりも減少した。

個々のマウスの PCT 体内蓄積濃度を統計的に解析したところ、脂肪組織中の PCT 蓄積濃度は肝、腎、脳及び皮膚それぞれの PCT 蓄積濃度と相当に高い相関性のあることが認められた。

57 **農薬における有機ハロゲンの毒性**

内山 充: *変異原と毒性*, **4**, 47 (1981)

有機塩素系農薬の毒性に関し、長期毒性でみられる肝毒性を始めとする一般毒性あるいはがん原性、催奇形性などこれまで国際的にもじゅうぶん評価されている毒性は除き、それ以外の神経系への作用、ミクロソーム酵素誘導、フリーラジカル生成、リソゾームの変

化, ミトコンドリアへの影響, 糖代謝の変動, エストロゲン作用, 炭酸脱水素酵素への作用, 発がん促進作用などについて概説した。

58 **High-performance Liquid Chromatographic Determination of Sterigmatocystin in Foodstuffs and Animal Tissues by Derivative Formation**

五十畑悦子, 斎藤行生, 内山 充: *Advances in Chromatogr.*, 1982, 425 (1982)

世界のある地域で原発肝臓癌の原因物質ではないかと疑われている sterigmatocystin (Stg) の新しい分析方法を開発した。既に TLC, GC, HPLC 法を利用した Stg 分析法を開発し発表しているが, 今回は trifluoroacetic acid (TFA) を反応させて誘導体を形成し, 逆相クロマトグラフによる HPLC で UV (320 nm) とボルタンメトリー (酸化領域 1.0V) 検出器を用い Stg 誘導体分析を可能にした。UV の定量限界は 1 ng であり, VM における Stg の分析はこれまで 1.3V の限界電位での測定であったが, 誘導体は 1.0V で測定可能となった。両検出器の直列接続で定量と確認が同時にできるので信頼度の高い分析法である。本法は wheat flour, quality rice flour, corn starch, rat liver に 50, 100 ppb 添加した Stg を高率に回収した。

59 **食品衛生**

内山 充: *食料・栄養・健康*, 1982' 49 (1982)

最近の食品衛生上のデータに基づき, 問題点と今後の展望を行った。食品衛生の研究の動向に大きな影響を与えるものは, 食品需給の国際化と食品汚染の進行, 及び化学的・生物学的検知法の発達に伴う食品中の新有害物の検知であろう。

それと並んで, 安全性評価もこれまでの方法と異なり, 有害性を定量的に比較論として取扱う方向へと変化してくる。そのときの根拠として人体曝露の把握が動物試験と並んで重要な意味をもつようになる。

最後に食品の有する一つの大きな機能としての wholesomeness (有益性) を科学的に解明し, それが失われないように留意することも食品衛生上の大きな命題となるであろうことを提唱した。

60 **食品汚染物モニタリングシステム**

内山 充: *化学と生物*, 19, 784 (1981)

食品衛生において毒理学的 (トキシコロジー) がいかに発展してきたか, またトキシコロジーのなかにお

いてモニタリングがいかなる意義をもっているかを示し, 更にこれに関する国際機関の動向と日本国内における対応を説明し, 最後にわが国の食品汚染の現状を紹介している。

61 **Recent Problems in Hygienic Chemistry —Food and Environmental Contaminants**

Mitsuru UCHIYAMA: *Arch. Pharm. Res.*, 4(1), 63 (1981)

衛生化学領域において食品衛生上問題となるものにはどんなものがあるか, それを的確に把握するにはどうすればよいかを論じ, 日本の食品汚染の実態を諸外国のそれと比較して紹介し, 更に日本人が経口的に摂取している汚染物の量を諸外国と比較した。食品の安全評価において Exposure の考え方の基礎について述べている。

62 **組織中に生じる過酸化脂質の酸化段階についての考察**

三原 翠, 内山 充: *過酸化脂質研究*, 5, (1982)

過酸化脂質の TBA 反応が脂質の酸化段階を変えることで, 反応条件が変わるかどうかにについて検討した。過酸化脂質としては脂質ヒドロパーオキシドと CCl_4 投与肝ホモジネート, そしてそれらを *in vitro* に酸化させたものである。反応条件の変化は, 酸素の有無と反応液中に抗酸化剤 (BHT, EDTA) を添加した場合である。

その結果, 過酸化脂質の酸化段階が進むと酸素や抗酸化剤の影響を受けにくくなることが明らかとなった。また脂質ヒドロパーオキシドの TBA 反応では, 分解触媒である鉄の種類によって TBA 反応性が大きく変わることがわかった。

63 **組織ホモジネート及び脂質パーオキシドの子オバルピツール酸 (TBA) 反応における pH 依存性と界面活性剤の影響**

三原 翠, 内山 充: *薬誌*, 102, 670 (1982)

老化, CCl_4 中毒あるいはヘキサクロロベンゼン中毒のラット肝ホモジネートの TBA 反応を行うと, 発色至適 pH は 2.5 近辺である。リノール酸メチルヒドロパーオキシド (MLHPO) の TBA 反応は, 分解触媒が無機鉄であってもヘム鉄であっても至適 pH 領域は 3.0~4.0 であるが, 組織ホモジネートを触媒にすると 2.5 以下となり, 脱脂組織でもアルブミン共存でもこの至適 pH の移動が認められた。

TBA 反応にドデシル硫酸ナトリウム (SDS) を加えると組織ホモジネートと MLHPO では反対の効果がみられた。すなわち MLHPO の TBA 値は SDS の添加で増加し、至適 pH もどの触媒下でも 3.5 となった。組織ホモジネートではどの条件の組織も pH 1.0 の値が最大となり、しかも各々の TBA 値にあまり差が認められなくなった。

64 **Odd-numbered Fatty Acids in Single-cell Protein and Their Transference into the Milk of Cows Fed with the Protein**

Yoh-ichi KAWASHIMA*1, Hiroshi KOZUKA*1, Mitsuru UCHIYAMA, Tadao ICHIKAWA*2 and Hirokazu SHIMIZU*2: *J. Food Hyg. Soc. Japan*, 23(2), 162 (1982)

SCP (単細胞たん白質) は多量の奇数脂肪酸を含んでいる。例えば C_{17:1} と C_{17:0} は全脂肪酸のそれぞれ 39.1, 9.6% を占めていた。このたん白質を乳牛に投与したときの牛乳中への奇数脂肪酸の移行と変化を調べた。その結果、C_{17:1} より C_{17:0} が特異的に乳中に増加すること、投与を止めると速やかに消失することなどが見いだされた。

*1 富山医科薬科大学

*2 筑波大学農林学系

65 **食品添加物の国際的安全性評価と規制**

谷村 顕雄, 原田基夫: *油化学*, 30, 485 (1981)

下記の事項について解説した。

1) FAO/WHO に設置されている食品添加物専門家委員会と食品添加物部会における品質及び安全性評価の歴史的経過、特に ADI の設定作業と規制の現状について。

2) 食品添加物を発がんの面から評価する国際がん研究機関の作業の現状について。

3) 化学物質が人の健康に及ぼす影響を総合的に評価しようとする国際化学物質安全性計画についての現状。

4) 欧州共同体における規制の現状。

5) アメリカにおける食品添加物の取締りと規制、最近における GRAS 物質及び発がん物質とデラニー条項についての考え方。

6) わが国における食品添加物の評価の仕組みと現状について。

66 **N-ニトロ化合物研究の現状**

山田 隆, 谷村 顕雄: *香粧会誌*, 6, 44 (1982)

近年、N-ニトロ化合物に特異的で感度のよい検出器である熱エネルギー検出器の開発に伴い、1ng 以下のニトロ化合物が検出できるようになった。その成果を、N-ニトロソジエタノールアミン (NDEIa) を中心にまとめた。例えば、NDEIa は化粧品中に最高 49 µg/g、工業的に使われる切削油には最高 3% 見いだされている。NDEIa は経口投与では肝に対して発ガン性をもつ。NDEIa のニトロソ基の起源としては、殺菌剤の 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol や、空気中の NO_x が考えられる。ほかのニトロソ化合物では、ビール中にニトロソジメチルアミン、フライにしたベーコン中にニトロソピロリジン、タバコの煙中にニトロソニコチンなどが見いだされている。

67 **Reaction of Pyroglutamic Acid with Sodium Nitrite**

Takashi YAMADA, Miyako YAMAMOTO and Akio TANIMURA: *食衛誌*, 22, 404 (1981)

アミド化合物の一つであるピログルタミン酸 (PG) は、ある種の植物性食品に比較的少量に含まれている。ニトロソアミドはヒトの胃ガンに関係している可能性があるため、PG と亜硝酸塩との反応を試みた。PG は酸性で亜硝酸と反応して、ニトロソピログルタミン酸 (NPG) と考えられる物質を生成したが、その生成速度は極めて遅かった。pH 2.5, 37° における反応速度定数は $1.23 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ min}^{-1}$ であり、これはメチル尿素のニトロソ化の反応速度定数の 0.03% であった。唾液中や食品中に含まれていてニトロソ化反応を促進するチオシアン酸、酒石酸、クエン酸の影響を検討したが、いずれも著しい促進効果は示さなかった。

68 **Mutagenicity of Reaction Products of Sulpyrine with Nitrite**

Ayako SAKAI, Kunio YOSHIKAWA, Akio TANIMURA and Isao TOMITA*: *Mutation Res.*, 90, 57 (1981)

スルピリンと亜硝酸との反応により生成する 3 種の N-ニトロソ化合物及びその関連化合物について Amesらの方法を用いて変異原性を試験した。試験した化合物のうち、スルピリンと亜硝酸との反応の主たる生成物 2 種、1-ジケトブチリル-1-フェニル-2-メチル-2-ニトロソヒドラジド (DPMN) 及び 4-(N-メチル-N-ニトロソ)アミノアンチピリンが *Salmonella typhimurium* TA100 株に対して変異原性を示した。更に、DPMN の変異原性はグルタチオン、システインによ

って著しく増強されることを見いだした。

* 静岡薬科大学

69 **Distribution, Secretion and Metabolism of Nitrate in the Rat Lower Digestive Tract**

Hajime ISHIWATA, Hiroko MIZUSHIRO, Ayako SAKAI and Akio TANIMURA: *J. Food Hyg. Soc. Japan*, **22**, 520 (1981)

硝酸塩 5000 ppm を含む飼料を Wistar ラットに 1 週間与えたところ、胃内容物中の硝酸塩濃度は 1232 ppm であったが、小腸以下の消化管内容物中では 3 ppm 以下であった。下部消化管を結紮し内容物を除いたのち、硝酸塩を静脈内投与したところ、結紮部内への分泌が認められた。また、内容物が存在する場合には分泌された硝酸塩は、速やかに亜硝酸塩に還元された。結紮部に硝酸塩とジメチルアミンとの同時注入により *N*-ニトロソジメチルアミンの生成がみられた。この物質は下部消化管より速やかに吸収された。

70 **N-Nitroso Compounds in Environmental Water**

Tadashi NISHIZAWA*, Hajime ISHIWATA, Miyako YAMAMOTO and Akio TANIMURA: *J. Tohoku Dental Univ.*, **7**, 256 (1980)

排水及び河川水中の *N*-ニトロソ化合物をジクロロメタンで抽出後、TEA 付ガスクロマトグラフを用いて定量した。その結果、浄化槽排水から最高、48 ppb の *N*-ニトロソジメチルアミン(NDMA)、158 ppb の *N*-ニトロソジエチルアミン、58 ppb の *N*-ニトロソジプロピルアミン(NDPA)が、また、あぶくま川の河川水から最高、48 ppb の NDMA、32 ppb の NDPA がそれぞれ検出された。しかし、あぶくま川を水源とする水道水からはいずれの *N*-ニトロソ化合物も検出されなかった。

* 東北歯科大学化学教室

71 **Decrease of Butylated Hydroxyanisole Added in the Diet for a Carcinogenicity Test in Rats and Mice**

Hajime ISHIWATA, Kumi KANEKO, Saburo KATO and Akio TANIMURA: *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **28**, 379 (1982)

ブチルヒドロキシアニソール(BHA)の発がん性試験を行うに先だて、動物用飼料中に添加されたBHA

の安定性試験を行った。添加されたBHAは飼料の加工段階で速やかに減少した。この原因はBHAの昇華による揮散にあり、分解によるものと思われる紫外部吸収スペクトル及びガスクロマトグラム上の変化は認められなかった。

72 **動物の腸分微生物由来のシクラミン酸変換菌の検索**

松井道子, 谷村顕雄, 倉田 浩: 食衛誌, **22**, 215 (1981)

シクラミン酸(CHS)をシクロヘキシルアミン(CHA)によく変換するモルモットを選出し、そのモルモットの盲腸内容物を試料として、CHAへの変換性をもつ腸内微生物の検索を *in vitro* で行った結果、4種類の菌を分離された。これらの菌を同定した結果、*Clostridium sordellii*, *Campylobacter* sp. *Propionibacterium acnes* 及び *Propionibacterium acidipropionici* であった。これらの菌は各々単独ではCHAの産生は認めなかったが、*C. sordellii* と *Campylobacter* sp. を組み合わせるとCHAへの変換が起こり、この2菌に *P. acnes* 又は *P. acidipropionici* を加えると多量のCHAの産生を認めた。

73 **サル (*Macaca irus*) 胃内から分離される好気性ニトロソジメチルアミン生成菌の同定**

林 長男, 牛嶋峰子*1, 小高秀正*2, 寺岡葉子, 谷村顕雄, 倉田 浩: 日細菌誌, **37**, 79(1982)

サル胃内から分離同定されたNDMA生成菌種は、検索菌数35菌株のうち、*Streptococcus equi* (1), *Neisseria sica* (2), *Corynebacterium pseudotuberculosis* (1), *Staphylococcus aureus* (2), *Staphylococcus epidermidis* (2), *Citrobacter freundii* (1) 並びにサル糞便由来の *Escherichia coli* (1), *Streptococcus faecalis* (1) の8菌種、11菌株に認められた。

好気性NDMA生成菌種が示すその活性には、同一属はもとより、同一菌種でも菌株によって顕著な差異が認められることを明らかにした。

*1 実践女子大学

*2 日本大学農獣医学部

74 **液全卵中のサルモネラ及び黄色ブドウ球菌汚染について**

鈴木 昭, 河西 勉, 小沼博隆, 高山澄江, 今井忠平*, 斎藤純子*: 食衛誌, **22**, 223 (1981)

液全卵中のサルモネラ(サ菌)及び黄色ブドウ球菌(黄色ブ菌)の汚染状態と生菌数及び糞便汚染指標菌と

の相関性について、各割卵施設から入手した 196 検体について検討した。その結果、施設あるいは割卵時期により、その汚染に相違がみられ、A 施設ではサ菌 11.7%、黄色ブドウ菌 50%、B 施設では前者 84.1%、後者 72.2%、C 施設では前者が 15.8%、後者 31.6% 陽性であったが、D 施設ではサ菌、黄色ブドウ菌とも検出されなかった。一般細菌の汚染の著しい検体ほどサ菌、黄色ブドウ菌とも検出される傾向は高かった。黄色ブドウ菌はコア型 II 型が最も多かった。サ菌は K 群が 71.4%、C₁ 群が 26.4% で、菌型としては、*S. braenderup*, *S. senftenberg*, *S. thompson*, *S. infantis*, *S. mbandaka*, *S. cerro* で、最も多かったのは *S. cerro* であった。

* キューピー (株) 研究所

75 液全卵の加工処理中におけるサルモネラ及び黄色ブドウ球菌の挙動

鈴木 昭, 小沼博隆, 高山澄江, 今井忠平*, 斉藤純子*: 食衛誌, 23, 45 (1982)

液卵中のサルモネラ(サ菌), 黄色ブドウ球菌(黄色ブドウ菌)が液全卵の保存・加工処理中にどのような挙動を示すかを検討した。その結果, サ菌は 5° では減少し, 10° では増加したが, 黄色ブドウ菌は 5°, 10° ともに変化なかった。25° ではサ菌, 黄色ブドウ菌とも速やかに増殖した。-20° では両者とも変化なかった。

低温殺菌に対し, 黄色ブドウ菌はサ菌よりも抵抗力が強かったが, 60°, 3.5 min の低温殺菌では陰性となる。150~170° のスプレードライでは両者とも陰性にすることは困難である。しかし 70°, 24 hr の乾熱処理では殺菌される。

厚焼卵では中心温度 80°, カスタードクリームでは中心温度 90° まで製造時に加熱すれば両者は陰性となる。低酸度マヨネーズでは, 両者とも調製後 6 日間の保存で死滅した。

* キューピー (株) 研究所

76 Disc-in-bag 法による酵母菌株の乾燥保存

小島満子: 凍結及び乾燥研究会誌, 27, 90(1981)

微生物菌株の保存には, 従来から凍結乾燥保存法, パラフィン重層法, ゼラチンディスク法など種々の方法が用いられているが, 著者は特殊な装置を使用することなく, 簡便でしかも長期保存が可能な Disk-in-bag 法を考案した。本方法によって 16 属 53 種の酵母菌株を 56 箇月間デシケーター中で保存した後の生残菌数を測定し, 乾燥保存後の形態的, 生理的性質を乾燥前のそれらと比較検討した。乾燥ディスクの a_w 値は 0.28 で

あり, *Torulopsis halonitratophila* を除くすべての菌株は生残していた。また, 保存後の形態的性質及び硝酸塩, 炭素化合物の同化能, 発酵性などは変化していなかった。本方法は操作が簡便であり, 保存時のスペースファクターがよく, 郵送が便利であり, 長期保存が可能であるため, 微生物菌株の保存には有効な方法であると考えられる。

77 Notes on Some Japanese Ascomycetes XVI

Shun-ichi UDAGAWA and Tetsuo MUROI*: *Trans. mycol. Soc. Japan*, 22, 11 (1981)

土壌及び牛糞, 河川底質などの環境から分離された 7 種の子のう菌類について分類学的研究を行い記載した。新種としては, 水田土壌などから得られた *Apiosordaria microcarpa* (ソルダリア科), *Chaetomium amygdalisporum* (ケトミウム科), *Chaetomium citrinum* (ケトミウム科), *Kernia retardata* (ミクロアスクス科) の 4 種と牛糞から発見された *Pteridiosperma lenticularis* (メラノスポラ科) の 5 種を, 既知種としては土壌から得られた *Farrowia malaysiensis* (ケトミウム科), 河川底質から分離された *Preussia fleischhakkii* をそれぞれ記載した。このうちで, *C. amygdalisporum* についてはマイコキシン生産性を検索した結果, 細胞毒性, 変異原性を示すトキシシン *neocochliodinol*, *mollicellin G* を生産することが明らかにされた。

* 塩野義製薬 (株) 製造部

78 Additions to the Interesting Species of Ascomycetes from Imported Spices

Shun-ichi UDAGAWA and Yoshiko SUGIYAMA*: *Trans. mycol. Soc. Japan*, 22, 197 (1981)

1980年に実施した輸入香辛料真菌試験の結果として分離された以下の 1 新種を含む子のう菌類 8 種についての分類学的知見を報告した。*Thielavia tortuosa* はタイムから分離された新種で, ソルダリア科に属し, ねぢれた円筒形の子のうと大型で準先端生, 1 個の発芽孔を備えた子のう胞子を形成する。既知種としては, クミンから *Emericella striata*, *Neotestudina rosatii*, *Achaetomium globosum*, タイムから *Chaetomium carinthiacum*, フェスグリークから *Emericella varicolor*, チリパウダーから *Chaetomium globosum* var. *rectum*, フェネル及びグリーンカルダモンから *Lophotrichus martinii* を分離, 記載した。これらのうちで, *N. rosatii* は人体病原真菌である。

* 理化学研究所

79 **New Records and New Species of Ascomycetous Microfungi from Nepal, a Preliminary Report on the Expedition of 1980**

Shun-ichi UDAGAWA and Yoshiko SUGIYAMA*:
Reports on the Cryptogamic Study in Nepal, M. rech
 1982, p. 11 (1982)

1980年度海外学術調査「インド亜大陸及びその周辺山岳地域の微生物調査」として、ネパール産生薬、香辛料、土壌などから分離された微小子の菌類の分類学的研究を行った。今回は予報的に新種8、既知種6について記載すると同時に未記録と思われる52種の子の菌類について分離記録をリストとして作成した。

* 理化学研究所

80 **Two New Species of Terrestrial Ascomycetes from Eastern Nepal**

Shun-ichi UDAGAWA and Yoshikazu HORIE*:
Reports on the Cryptogamic Study in Nepal, March
 1982, p. 97 (1982)

1971年に実施された千葉大学の海外学術調査において採集された土壌から、2種の微小子の菌類が分離された。一つはソルダリア科に属する *Apiosordaria vestita*、他はコニオケータ科に属する *Coniochaeta emodensis* で、両者とも新種として記載した。前者のanamorphは *Cladorrhinum*、後者のそれは *Geniculosporium* であったが、後者の場合はコニオケータ科がマメザヤタケ科に類縁のものである一つの証拠として興味ある発見と考えられた。

* 千葉大学生物活性研究所

81 ***Fusarium graminearum* の分生子形成の誘導**

一戸正勝, 杉浦義紹*: マイコトキシン, 13, 39 (1981)

麦類から分離した *F. graminearum* は一般に分生子の形成が不良で、正確な同定、トキシン類生産能の検索に支障をきたすことが多いので、培養菌株に光照射及び気中菌糸除去を行うことにより分生子形成を容易に誘導する方法を確立した。2400~2800 lx の蛍光灯照射下で5日間培養後、気中菌糸除去を施すと、2日後には豊富な分生子を形成することを明らかにし、オオムギ由来27菌株に適用したところ、26菌株で単胞子分離が可能であった。

* 東京理科大学薬学部

82 **肥料骨粉により誘発された Allergic bronchopulmonary Aspergillosis の1例**

山本 敬*¹, 伊藤幸治*¹, 宮本昭正*¹, 中沢浩亮*², 一戸正勝: 日本胸部疾患学会誌, 20, 340 (1982)

57歳の男性で肥料骨粉を扱ったところ、突然喘息症状を発症した患者があり、前病歴に幼児期に小児喘息があったが、約50年間は発作がみられていなかった。胸部レ線写真で両肺野に浸潤像がみられ、血中好酸球増多、血清 IgE 高値がみられた。 *Aspergillus*, *Candida*, *Penicillium*, *Cladosporium* 抗原に I 型, III 型の双方の皮内反応陽性で、それらに対し沈降抗体が検出され、本症例は無症状であったが、ある程度血中抗体価が高まっているところへ肥料骨粉中の抗原を吸入したことによって生じた ABPA と思われた。

*¹ 東京大学物療内科

*² 東京共済病院

83 **トリコテセン産生菌**

鈴木敏正*, 栗栖 誠*, 一戸正勝: マイコトキシン, 13, 34 (1981)

国産麦類より分離した *Fusarium* 属11種218株について、*Fusarium* トキシンのトリコテセン類、セアラレノン及びブテノライドの生産性を1%ペプトン添加精白米に培養して、抽出、クリアップを経てガスクロマトグラフィーにて測定、検索した。トリコテセン類については、供試株のうち、*F. graminearum* 97株で主としてニバレノール、フザレノン-X を生産し、デオキシニバレノール生産菌の占める割合は低かった。*F. equiseti*, *F. semitectum* にはジアセトキシンスルベノール、ネオソラニオール、あるいはニバレノール、フザレノン-X の生産株が検出された。*F. acuminatum* には、T-2 トキシン、ネオソラニオールの生産性が認められた。他の *F. tricinatum*, *F. avenaceum*, *F. oxysporum*, *F. moniliforme*, *F. solani* からはトリコテセン生産性が認められなかった。麦類におけるトリコテセン汚染原因菌とみなされる *F. graminearum* の北海道、宮城、石川、埼玉及び香川各県下の麦類から分離した菌株では、生産トリコテセン類に地域差が認められた。

セアラレノンの生産性は供試114株のうち、*F. graminearum* の75%に生産性を認めたが、そのほかの菌種では *F. semitectum* と *F. tricinatum* に1株ずつ認めたにすぎなかった。ブテノライドは供試79株のうち、*F. graminearum*, *F. acuminatum* の全供試株、*F. semit-*

ectum, *F. tricinctum* の50%の他 *F. avenaceum*, *F. sulphureum* に生産性を認めた。

* 埼玉県衛生研究所

84 **Oxygen-18 Studies on the Oxidative Deamination Mechanism of Alicyclic Primary Amines in Rabbit Liver Microsomes**
Hideo KUREBAYASHI, Akira TANAKA and Tsutomu YAMAHA: *Arch. Biochem. Biophys.*, **215**, 433 (1982)

脂環族一級アミン類(シクロペンテル, シクロヘキシル, シクロヘプチルアミン, 1及び2-アミノインダン, 1及び2-アミノテトラリン計7種)のウサギ肝ミクロソームによる酸化的脱アミノ化機構を, $^{18}\text{O}_2$ あるいは H_2^{18}O を使用して調べた。

GC-MSにより定量した代謝物中の ^{18}O 含量は, オキシムの酸素の大部分(75~100 atm%)は分子状酸素より由来するが, ケトンの酸素はその一部(4~25 atm%)が由来するに過ぎなかった。

オキシム類の加水分解及びケトン類の酸素交換反応の研究により, ケトンの酸素と水の酸素の交換反応はかり速い($t_{1/2}$ 9.5~336 min)が, オキシムの加水分解速度はおそく, ケトンの酸素の大部分(75~96%)が, オキシムの加水分解に関与する水由来の酸素であるとは考え難いことが明らかにされた。

これらの結果から, ミクロソームによる脱アミノ反応は, まずアミノ基の α -炭素が水酸化され, カルビノールを生成し, この中間体を経て, アンモニアを脱離してケトンを生成する経路が脱アミノ化機構の主反応と考えられる。

85 **1,1-Ethylene-bis(1-nitrosourea) (EBNU) の生化学的研究(第7報) EBNU 及び関連化合物のラット肝臓クロマチンの鋳型活性に及ぼす影響**

森本和滋, 山羽 力, 薬誌, **102**, 452 (1982)

^{14}C で標識した alkyl 基のラット肝臓クロマチンに対する結合性を EBNU, MNU, 及び ENU について比較した。alkyl 化能は MNU, EBNU, ENU の順であった。ラット肝臓クロマチンと *E. coli* DNA の鋳型活性に対する9種の N-ニトロソ尿素(3種のビス N-ニトロソ尿素, 5種のモノ N-ニトロソ尿素, 及びクロロエチルニトロソ尿素)の影響を大腸菌の DNA 依存 RNA ポリメラーゼを用いて調べた。クロマチンの鋳型活性の阻害は EBU の濃度と MNU 及

び EBNU の alkyl 化の時間に依存していた。鋳型活性は EBNU, PBNU, MNU, ENU, 及び CCNU によって阻害された。この阻害効果は alkyl 鎖の長さが長くなるにつれて減少する傾向が認められた。*E. coli* DNA に対する阻害効果はクロマチンに対する効果よりも強かった。クロマチンの鋳型活性は $\text{H}\times\text{BNU}$, $i\text{-BNU}$, 及び KCNO で少し上昇した。

86 **Elimination, Distribution and Metabolism of Di-(2-ethylhexyl)adipate (DEHA) in Rats**

Teruo TAKAHASHI, Akira TANAKA and Tsutomu YAMAHA: *Toxicology*, **22**, 223 (1981)

耐寒性可塑剤であるジ-(2-エチルヘキシル)アジペート(DEHA)のラットにおける吸収, 分布, 排泄及び代謝について検討した。

^{14}C -DEHA を経口投与後, 48 hr 以内に投与量の大部分が主として呼吸及び尿中に排泄され, 糞中排泄はわずかであった。体内分布では特に親和性の著しい臓器は認められなかった。

尿中の主代謝物はアジピン酸(AA)で, 未変化体は存在しなかった。更に, AA は血液, 消化管及び肝臓中にも検出されたが, モノ-(2-エチルヘキシル)アジペート(MEHA)は消化管中のみ検出されたことより, DEHA は経口投与の場合, 比較的速やかに分解され, MEHA を経由して AA になると考えられる。

なお, *in vitro* の実験により, DEHA 及び MEHA はラットの肝臓, 脾臓及び小腸からの臓器酵素によって容易に加水分解されることがわかった。

87 **放射性水銀化合物を用いたチメロサル耐性菌による水銀の気化**

渡辺邦子*, 小林広茂*, 田中 彰: 衛生化学, **27**, 377 (1981)

^{203}Hg -標識体を使用して, チメロサル耐性菌 *Pseudomonas* sp. はチメロサル(ThM)及び塩化第二水銀(HgCl_2)をそれぞれ水銀として気化させる事実を証明した。

Se の存在下では, 細菌(*Pseudomonas* sp.)による ThM のとり込みは抑制されたが, HgCl_2 では水銀の気化は抑制されなかった。気化水銀の捕捉は Conway の装置を用いて活性炭に吸着させ, その放射能を計測して水銀量を算出した。

この耐性菌は ThM を有機水銀化合物に変換するのではなく, 主として無機水銀に変化させることが,

アルミナ薄層クロマトグラムの結果から明らかになった。

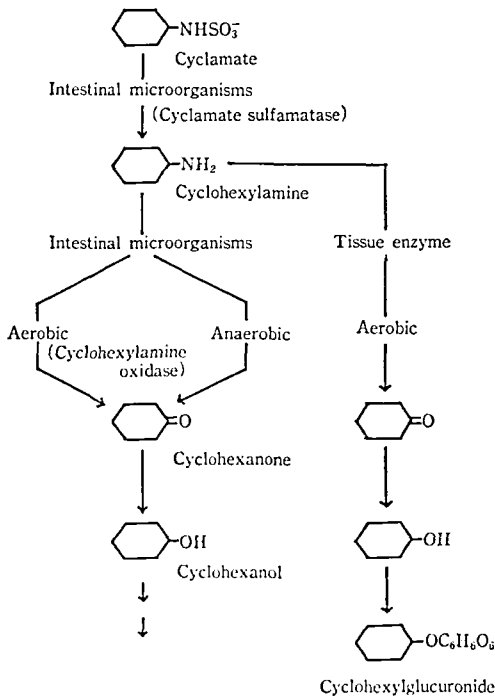
* 千葉県血清研究所

88 Studies on the Metabolism of Sodium Cyclamate by Intestinal Bacteria

Toshie TSUCHIYA: *Memoirs of the Tokyo University of Agriculture*, **23**, 1 (1981)

著者は、生体内で cyclamate (CHS) が代謝される過程で、腸内細菌がどのように関与しているかを明らかにすることを目的として本研究を行った。

動物への投与実験、腸内容物の incubation 及び菌の分離、菌体からの新酵素 (cyclamate sufamataase EC 3.10.1.2. 及び cyclohexylamine oxidase EC 1.4.3.12) の精製及び性状を検討した実験結果などをもとに、CHS 代謝上、腸内細菌が果たす役割の重要性を論じた (scheme)。



Participation of Intestinal Microorganisms in Metabolism of Cyclamate in Animals

89 Differential Bone Marrow Cell Counts of New Born Rats—Changes of Cellular Composition during Zero to Six Days of Age—

Kiyoshi MATSUMOTO, Toshiaki OCHIAI, Keiko HAGINO, Kiyoshi SEKITA, Yasushi KAWASAKI and Tsuyoshi FURUYA: *J. Tokyo Vet. Zootechn. Sci.*, **29**, 47 (1981)

新生仔ラット (0日令～6日令) の骨髓像並びに 0, 1, 3 及び 5 日令の末梢血白血球百分比を検査測定し、次の結果を得た。

1. 骨髓：赤芽球系細胞が日令に伴い増加したのに対し、顆粒球系細胞の減少が認められた。このときの M : E 比は 0 日令で 7.37, 4 日令で 0.20 を示し、これらの値はそれぞれ正常ラットの生涯における最大値及び最少値を示すものと思われた。骨髓系細胞についてみると、リンパ球はいずれの日令でも 10% 以下を示し、young adult ラットより低い値であった。Plasma cell は 0 日令で 2.8% の出現率を示したが、日令に伴い減少し、6 日令ではほとんど認められなかった。単球及び macrophage は 0 日令で、好酸球は 1 日令でそれぞれ 0.9%, 1.1% 及び 2.7% を示し、生後 6 日間で最高値を示し、興味ある結果であった。Mast cell 及び巨核球は日令によって著変は認められなかった。

2. 末梢血：好酸球、好中球及びリンパ球が日令に伴い増加したのに対し、赤芽球が減少し、broken cell が 5 日令まで、いずれの時期にも約 25% 認められた。

90 Effects of Polychlorinated Biphenyls on the Monooxygenase Systems in Fetal Livers of Rats

Kazuhide INOUE, Akira TAKANAKA, Keinosuke MIZOKAMI, Kannosuke FUJIMORI, Momoko SUNOUCHI, Yutaka KASUYA and Yoshihito OMORI: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **59**, 540 (1980)

ラット胎仔肝の薬物代謝酵素系の発達とそれに及ぼす PCB の影響を検討した。その結果を次に列記する。1. ラット胎仔肝薬物代謝酵素活性は、NADPH-cytochrome C reductase 活性及び cytochrome P-450 とともに、胎令 17 日には認められ、胎令 22 日まで漸増した。2. 胎令 17 日から 22 日において、妊娠母体に PCB を投与することにより、これら全活性が誘導を受けた。3. ヘキソバルビタール及びアミノピリン代謝活性の誘導率とベンゾ [a] ピレンのそれは大きく異なる。このことから、ラット胎仔肝には異なるタイプの薬物代謝酵素系が存在するものと考えられる。

91 **Neurochemical Evaluation of Chlordecone Toxicity in the Mouse**

Ing Kang HO, Kannosuke FUJIMORI, T.P. HUANG and H. CHANG-TSUI: *J. Toxicol. Environ. Hlth.*, **8**, 701 (1981)

マウスを用いて、クロルデコンによる運動障害致死、蓄積 LD₅₀ を示す時の血漿並びに脳内クロルデコン濃度を報告した。同じく、クロルデコンの神経毒性における神経伝達物質の役割について、生化学的結果の点から論じた。これまで得られた結果をもとにすると、クロルデコンの神経毒性には主として、ドパミン神経経路及び他の神経伝達物質系とドパミン系との相互作用が関与していることが示唆される。

92 **Studies on Nitrosamine Formation by the Interaction between Drugs and Nitrite. I. —Measurement of the Amount of Nitrosamine Formed in Rat and Guinea Pig Stomachs—**

Toru KAWANISHI, Yasuo OHNO, Atsushi TAKAHASHI, Hajime ISHIWATA, Akio TANIMURA, Yutaka KASUYA and Yoshihito OMORI: *J. Toxicol. Sci.*, **6**, 261 (1981)

ラット及びモルモット胃内における医薬品と亜硝酸の相互作用によるニトロソアミン生成量を測定した。アミノピリンと亜硝酸から生成するニトロソアミン量はラットよりモルモットで多く、これは胃内容物の pH などの違いによるものと考えられる。臨床用量のアミノピリンと低用量の亜硝酸からもニトロソアミンは生成し、ヒト胃内においても生成されている可能性が示唆された。ミノサイクリンからもニトロソアミンの生成がみられたが、オキシテトラサイクリンからはみられなかった。アミノピリンと亜硝酸の相互作用によるニトロソアミンの生成に及ぼすいくつかの化合物の影響をみたところ、アスコルビン酸、エリソルビン酸、没食子酸プロピル、BHA は生成量を減少させたが、 α -トコフェロール、ソルビン酸、BHT は影響なかった。

93 **Studies on Nitrosamine Formation by the Interaction between Drugs and Nitrite. II. —Hepatotoxicity by the Simultaneous Administration of Several Drugs and Nitrite—**

Toru KAWANISHI, Yasuo OHNO, Momoko SUNOUCHI, Kin-ichi ONODA, Atsushi TAKA-

HASHI, Yutaka KASUYA and Yoshihito OMORI: *J. Toxicol. Sci.*, **6**, 271 (1981)

ラットを用いて医薬品と亜硝酸の相互作用による肝障害を、血清酵素と肝中の酵素を測定することにより、半定量的に検索した。アミノピリンと亜硝酸はこれらの酵素活性を変化させた。アンチピリンと亜硝酸は影響しないので、これらの変化は生成した N-ニトロソジメチルアミン (NDMA) によるものと考えられる。0.4 m mole/kg のアミノピリンと 1.0 m mole/kg の亜硝酸ナトリウムの併用による変化は、0.15 m mole/kg の NDMA による変化とはほぼ等しかった。オキシテトラサイクリン、ジフェンヒドラミン、オレアンドマイシン、エリスロマイシン、ミノサイクリンと亜硝酸との併用でも小さな変化を示したが、NDMA による肝障害によるものとは思われなかった。したがって、ラットの体内では、これらの薬物から生成する NDMA は少量であると考えられる。また、アミノピリンと亜硝酸による酵素活性変動への抗酸化剤の影響をみたところ、アスコルビン酸、エリソルビン酸、没食子酸プロピルは変動を抑制したが、ソルビン酸は影響しなかった。

94 **エチレンオキサイドの溶血性及び皮膚刺激性について**

田中 悟, 中浦根介, 川島邦夫, 粕谷 豊, 大森義仁: *医器学*, **52**, 21 (1982)

ディスポーザブル医療用具に残留する EO の安全性に関する研究の一環として、EO 及びその二次生成物である ECH 及び EG の溶血性並びに EO 滅菌を行ったプラスチック及び天然ゴムについて残留 EO による溶血性を *in vitro* で検索するとともに、EO、ECH 及び EG の皮膚刺激性をウサギを用いて調べた。

EO は濃度依存的な溶血性を示し、その程度はサボニンの約 1/10 であった。本実験条件下における最大無作用濃度は 39~78 ppm の範囲内にあると推定された。ECH も溶血性を示したが、その程度は EO の約 1/70 であった。EG は 20% 濃度でも溶血性を示さなかった。

EO 滅菌後、シリコーン樹脂では短時間内に溶血が認められなくなったが、ポリウレタン、ポリ塩化ビニル及び天然ゴムではかなり長期間溶血が認められた。ポリ塩化ビニルの溶血性は必ずしも可塑剤の添加量に依存した変化を示さなかった。未滅菌の天然ゴムが高い溶血率を示した。

EO の 1% 及び 3% 濃度は皮膚刺激性を示し、その強さは硫酸とほぼ同程度であった。ECH 及び EG は

5%濃度でも皮膚刺激性を示さなかった。

以上の結果から、EO 滅菌を行ったディスポーザブル医療器具の使用にあたっては残留 EO を十分除去する必要があると考えられた。

95 **The Effect of Denervation on the Cyclic Nucleotides Levels of the Vas Detersns**
Yutaka KASUYA*1, Toru KAWANISHI, Mizuc MAKIMURA*2 and Minoru WATANABE*3: *J. Pharm. Dyn.*, 5, 237 (1982)

除神経による supersensitivity とサイクリックスクレオタイドの関係を考察するためにラット輸精管を用いて検討した。除神経後2日では、c-AMP, c-GMP 含量はわずかに減少し、7日ではコントロールと同じレベルになった。このことから、ラット輸精管中のサイクリックスクレオタイドのほとんどは筋原性のものと考えられた。L-ノルエピネフリンによる c-GMP の上昇の用量依存曲線は、除神経により、左方移動した。しかし、アセチルコリンによる上昇の増強はみられなかった。一方、c-AMP の上昇には除神経は影響しなかった。このことから、松果体や線条体と異なり、輸精管での除神経による非特異的な supersensitivity の発現には c-AMP, c-GMP とも関与していないことが示唆された。L-ノルエピネフリンによる c-GMP 上昇の除神経による増強の機作は今後の検討が必要である。

*1 東京大学薬学部

*2 日本大学理工学部薬学科

*3 名古屋市立大学薬学部

96 **An Organ Culture Method for Glandular Stomach of New Born Rat**

Yuji KUROKAWA, Michihito TAKAHASHI, Yuko OHINO, Naoko TAKAMURA and the late Shigeyoshi ODASHIMA: *Tohoku J. Exp. Med.*, 134, (2), 183 (1981)

新生児ラットの器官培養について検討した。器官培養皿(ファルコン)上のミリポアフィルター上に、生後72hr以内の培養片を置き、種々の培地、血清、添加物、ガス条件などについて検討を加えた。その結果、胎児子牛血清20%のダルベッコ培地を用い、ハイドロコーチゾン又はデキサメサゾンを添加し、酸素(95%)炭酸ガス(5%)又は酸素(45%)炭酸ガス(5%)窒素(50%)の条件が、37°で最も良い結果を示した。

97 **Transplantation of Untreated Glandular Stomach of Fetal and New Born Rats and Their Malignant Conversion**

Yuji KUROKAWA, Michihito TAKAHASHI, Chic FURIHATA*, Yuko OHINO and Naoko TAKAMURA: *Gann*, 72, 620 (1981)

無処置胎仔又は新生児ウイスターラットの腺骨を、同系ラットの皮下、睾丸内、腹腔内、腎被膜下、脾被膜下に移植した。その結果、移植率は80%以上で、かなり分化した粘膜炎を有するのう胞を形成した。118例の移植の内、6例に悪性化を観察した。それらは、線維肉腫(1)、悪性神経節細胞腫(1)、平滑筋肉腫(2)、扁平上皮癌(2)である。

* 東京大学医科学研究所

98 **Retinol Acetate のラットにおける亜急性毒性試験**

大野裕子, 高村直子, 黒川雄二, 林 裕造: 医薬品研究, 12, 1064 (1981)

酢酸レチノール(retinol acetate, RA)の雌雄 F-344 ラットを用いた14日間投与試験及び亜急性毒性試験を行った。

14日間投与試験では、油性 RA 濃度 1, 0.5, 0.25, 0.125, 0.06%, 粉末状 RA 濃度 2, 1, 0.5, 0.25, 0.125, 0.06% で各群雌雄5頭に投与した。その結果、0.5% 以下の濃度が亜急性毒性試験に相当であることが判明した。

亜急性毒性試験は、粉末状 RA を用い、濃度 0.5, 0.25, 0.125, 0.06, 0.3% で各群雌雄10頭に13週間投与した。

その結果、死亡動物は全群においてみられず、飲水量減少に伴う体重増加抑制が、0.5% 投与群雌雄に観察された。

血液生化学的検査では、投与群雌雄に用量相関をもって GPT 値の上昇、ALP 値の上昇、A/G 比の低下、血清 albumin 量の低下が認められた。

病理組織学的検査では、肝の microgranuloma の出現、星細胞の腫大、睾丸の精子形成障害、骨の形成異常と骨折などが主たる変化として認められた。

以上の結果に基づき、飲水混入による癌原性試験の至適 RA 濃度を0.25, 0.125%と判断し、現在、実験が進行中である。

99 **ホルムアルデヒドの癌原性**

高橋道人: 変異原と毒性, 4, 102 (1981)

CIIT の研究でホルムアルデヒドの吸入試験によっ

て鼻に扁平上皮癌が発生したとの報告があり、その報告を中心にホルムアルデヒドの生体に及ぼす影響を総論的に表した。

100 Changes of Amylase During Experimental Pancreatic Carcinogenesis in Hamster

Masakazu TAKAHASHI, Sumi NAGASE, Michihito TAKAHASHI, Takeshi KOKUBO and Yuzo HAYASHI: *Gann*, **72**, 615 (1981)

N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine(BOP)をハムスターに皮下注射すると膵癌が発生する。その膵癌発生過程のアミラーゼのアイソザイムパターンを調べたところ、膵癌発生初期にはアミラーゼが尿中、血中ともに増加していた。

101 Ulcer Formation and Associated Tumor Production in Multiple Sites within the Stomach and Duodenum of Rats Treated with N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

Michihito TAKAHASHI, Tomoyuki SHIRAI*, Nobuyuki ITO*, Takeshi KOKUBO, Fumio FURUKAWA and Yasushi KURATA*: *JNCI*, **67**, (2)(1981)

ラットの前胃、胃底腺領域、幽門腺領域、十二指腸起始部に凍結潰瘍を形成し、その後MNNGを投与した。潰瘍形成部の腫瘍発生は幽門腺領域を除き増加し、特に十二指腸起始部の腫瘍発生頻度は高かった。

* 名古屋市立大学医学部

102 Preservation of Gastric Gland Character in Transplantable Gastric Adenocarcinoma (SG2B) of Rats

Takeshi KOKUBO, Michihito TAKAHASHI, Yuji KUROKAWA, Chie FURIHATA* and Taijiro MATSUYAMA*: *Gann*, **72**, 583 (1981)

MNNG及び4NQOで発生させた胃癌を継代移植し、すでに4年60代に達し、実験胃癌の組織学的生化学的検索を試みた。結果は、60代に達しているにもかかわらず分化型腺癌の形は保たれ、またペプシノーゲンアイソザイムパターンにおいてもpepsinogen(Pg)3,並びにPg4が認められた。

* 東京大学医科学研究所

103 農薬と吸収器障害

小久保 武, 古川文夫, 林 裕造: 変異原と毒性, **4**, 92(4) (1981)

農薬中毒は農村における職業病と考えられる。本報告は農薬中毒、特にその肺病変をバラコート中毒肺を中心として、種々なる農薬について、肺病変の組織学的特徴、その発生機序について総論的に述べた。

104 Carcinogenicity Studies of Sodium Nitrite and Sodium Nitrate in F-344 Rats

Akihiko MAEKAWA, Toshiaki OGIU, Hiroshi ONODERA, Kyoko FURUTA, Chiaki MATSUOKA, Yuko OHNO and the late Shigeyoshi ODASHIMA: *Food Chem. Toxicol.*, **20**, 25 (1982)

F-344ラットを用いて亜硝酸ナトリウム及び硝酸ナトリウムの癌原性を検討した。亜硝酸ナトリウムは0.125又は0.25%水溶液を飲料水として2年間、また硝酸ナトリウムは2.5又は5%の添加飼料として同じく2年間毎日投与した。

対照群を含むすべての群に多くの腫瘍が発生した。雌0.25%亜硝酸ナトリウム投与群の腫瘍発生率が対照群に比べ有意に低かったほかは、対照群と投与群との間に差は認めなかった。

両方の実験で、投与に関係すると思われる腫瘍発生率の増加、又は腫瘍発生時期の短縮などの所見は見られなかった。はなはだ興味ある所見は、亜硝酸及び硝酸ナトリウム投与群において、F-344ムットに自然発生する白血病の発生が有意に低かったことである。これらの事実より亜硝酸ナトリウム及び硝酸ナトリウムはF-344ラットへの2年間の投与で癌原性を認めなかった。

105 癌原性試験に用いるマウス、ラット及びハムスターの自然発生腫瘍

前川昭彦, 滝沢春雄*, 林 裕造: 変異原と毒性, **4**, 22 (1981)

癌原性試験によく用いられるマウス、ラット及びハムスターの自然発生腫瘍を文献的に検索し、各動物について、系統別に、また腫瘍別に自然発生腫瘍を比較するとともに、現在癌原性試験に最もよく用いられるB₆C₃F₁(マウス)及びF-344(ラット)の自然発生腫瘍について詳述した。

* 専売公社中央研究所

106 Carcinogenesis of 1-Ethyl-1-and 1-Amyl-1-Nitrosourethans in Female Donryu

Rats—Dose-effect Relations

Hiroshi ONODERA, Kyoko FURUTA, Chiaki MATSUOKA, Shozo KAMIYA, and Akihiko MAEKAWA: *Gann*, **73**, 48 (1982)

雌性ドブリュウラットにエチルニトロソウレタン (ENUR, 100, 50, 及び 25 ppm) 又はアミルニトロソウレタン (ANUR, 400, 200 及び 100 ppm) を飲料水として与え、その癌原性を検討した。ENUR 又は ANUR 投与群のいずれの群においても腫瘍発生率はおよそ 100% 近くであったが、平均生存日数には ENUR, ANUR とともに用量相関が認められた。ENUR 投与群では、腫瘍は主として上部消化管及び十二指腸に見られたが、ANUR 群では上部消化管のみ見られた。上部消化管については、ENUR 群では前胃腫瘍は食道や口腔の腫瘍よりも多かったが、ANUR 群では口腔、咽頭及び食道腫瘍の方が前胃腫瘍よりも好発した。また、この2種の化学物質の癌原性について、他のアルキルニトロソウレタンのそれと比較検討した。

107 哺乳動物細胞を用いる検索と問題点

石館 基: 日本香粧品科学会誌, **6**, 31 (1982)

今日、環境中に存在する変異原物質の検出を目的として、種々の生物を材料とする多様な試験系が用いられている。本稿では、特に哺乳動物細胞を用いる *in vitro* 及び *in vivo* の検出系のうち、染色体異常試験や小核試験など代表的な9つの系について、その概略を説明した。また *in vitro* の染色体異常試験についてのデータをもとに、他の試験系との比較を行い、更にこうした試験を行うにあたっての問題点について述べた。

108 食品添加物の変異原性試験成績(その2)一昭和55年度厚生省試験研究費による第1次スクリーニング・データ

石館 基, 祖父尼俊雄, 吉川邦衛: 変異原と毒性, **4**, 80 (1981)

昭和54年度以来、本邦で使用されている食品添加物の変異原性試験を実施している。今年度は、食品添加物49検体、並びに天然添加物15検体について、前回同様、サルモネラ菌6株 (TA92, TA1535, TA100, TA1537, TA94, TA98) を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験)、及びチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験を行った。Ames 試験では、天然添加物を含む4検体が陽性となり、染色体異常試験では9検体が陽性、4検体が疑陽性の結果を示した。しかし、これらの変異原活性は比較的弱いものが多か

た。

また、前年度に染色体異常試験で陽性の結果が得られた検体のうち7種について、生体内での染色体異常誘発能を検討するために、マウスを用いる小核試験を行った。その結果、デヒドロ酢酸ナトリウム投与群の一部において、対照群に比べて有意な増加がみられたが、その他の検体はいずれも陰性であった。

109 Chromosomal Aberration Tests in vitro as a Primary Screening Tool for Environmental Mutagens and/or Carcinogens

Motoi ISHIDATE, Jr., Toshio SOFUNI and Kunie YOSHIKAWA: *GANN Monograph on Cancer Research*, **27**, 95 (1981)

既知発癌物質、食品添加物、医薬品、農薬、工業原料その他を含む約500の化合物について、チャイニーズ・ハムスター肺由来の線維芽細胞株を用いる染色体異常試験を実施してきた。本稿では、その結果について全体的な考察を加え、またサルモネラ菌を用いる Ames 試験の結果と比較した。

試験に供した既知発癌物質の大部分は、染色体型の異常を誘発した。そのうちの一部は代謝活性化系の併用を必要とした。また、発癌性が報告されている物質のうち数種は、染色体異常試験で陽性であったが、Ames 試験では陰性であった。更に、化合物間で活性の強さを相対的に比較するために、単位濃度 (mg/ml) 当りの交換型異常出現頻度を算出し検討を加えた。また、20%の分裂中期細胞に異常が検出される濃度を各化合物について求めてみると100万倍の差が認められた。

110 食品添加物(天然を含む)の変異原活性

石館 基, 祖父尼俊雄, 吉川邦衛: 変異原と毒性, **4**, 10 (1981)

天然添加物を含む食品添加物148種について、Ames 試験及び染色体異常試験の結果を総括した。これらは、過去数年間にわたって厚生省がん研究班で行った実験結果、並びに昭和54年度以降食品化学課の依頼により実施中の試験データに基づいている。これらのうちには、その後発癌性が問題となった物質もいくつか含まれているが、変異原性試験で陽性となっても、必ずしも動物に発癌性が認められるとは限らない。短期スクリーニング法としての変異原性試験の限界をふまえたうえで、データをあくまでも定量的に把握し、慎重に検討していく必要があると考えられる。

111 Stereochemistry in the Oxidative Metabolism of Styrene by Hepatic Microsomes

Tadashi WATABE*, Naoki OZAWA* and Kunie YOSHIKAWA: *Biochem. Pharmacol.*, **30**, 1695 (1981)

In vitro のラット肝ミクロソーム/NADPH 産出系において, styrene をインキュベーションするとラセミ体の phenyloxirane が検出される事実をガスクロマトグラフィー/質量分析法によって明らかにした. すなわち, styrene のエポキシ化に関する肝ミクロソーム中の epoxide hydratase の性状は, (R)-(+)-phenyloxirane の生成に対して $K_m = 29 \times 10^{-6} M$, $V_{max} = 11.6$ n moles/mg protein/min であった. 一方, (S)-(-)-phenyloxirane の生成に対しては $K_m = 155 \times 10^{-6} M$, $V_{max} = 44.1$ n moles/mg protein/min であった. 以上の事実から, styrene から変換されるラセミ体 phenyloxirane の生成比は (R)-(+)-体 : (S)-(-)-体 = 1 : 4 であった.

* 東京薬科大学

112 Effects of 7,8-Benzoflavone and SKF 525-A on the Enzyme-Mediated Mutagenicity of Phenylenediamines

Takehiko NOHMI, Rumiko MIYATA, Kunie YOSHIKAWA and Motoi ISHIDATE, Jr.: *J. Toxicol. Sci.*, **7**, 61 (1982)

o-, *m*-, *p*-フェニレンジアミンの S9 存在下での変異原活性に及ぼす酵素阻害剤 (7,8-BF 及び SKF525-A) の効果について, *Salmonella typhimurium* TA98 株を用いて検討した. SKF525-A は *m*- 及び *p*-フェニレンジアミンの変異原活性にほとんど影響を及ぼさなかったが, 7,8-BF は, 3 種の異性体のいずれにおいても, 顕著な抑制効果を示した. この結果から, フェニレンジアミンの活性化においてはチトクローム P-448 が主要な役割を果しているものと考えられる. 次に, 7,8-BF を直接プレート上に添加して, 寒天中での酵素反応を経時的に停止させる実験を行ったところ, 復帰変異コロニー数は少なくとも反応開始後 6 hr までは直線的に増加することがわかった. したがって, ミクロソームの酵素活性は 37° の寒天中で, 6 hr にわたって維持されていることが確かめられた.

113 Mutagenicities of Carbadox and Olaquinox—Growth Promoters for Pigs

Haruo YOSHIMURA*, Masayuki NAKAMURA*,

Tetsuo KOEDA* and Kunie YOSHIKAWA: *Mutation Res.*, **90**, 49 (1981)

Carbadox 並びに olaquinox の変異原性について検討するために, *Bacillus subtilis* を用いる修復試験 (rec assay), *Salmonella typhimurium* を用いる修復試験 (uvr assay) 及び復帰突然変異試験を行った. 両化合物とも, rec assay 及び uvr assay で陽性の結果を示し, また TA100 株並びに TA98 株において強い突然変異原性を示した. Carbadox の変異原活性は S9 mix 非存在下で olaquinox の約 6 倍であった.

S9 mix あるいは bacterial cytosol (BC) mix 中でインキュベートすると, carbadox は olaquinox に比べて容易に変異原活性を消失した. すなわち, S9 mix 中で, carbadox は 10 min でほとんど不活性化されたが, olaquinox は 20 min 後でも変異原活性が認められた. また BC mix 中では, carbadox は 20 min で不活性化されたが, olaquinox は 60 min 後でも活性が存在した.

* 農林水産省動物医薬品検査所

114 Mutagenicity Studies on Alcohol Extracts from Gamma-Irradiated Potatoes—Tests for Biological Activities in Bacterial and Mammalian Cell Systems—

Motoi ISHIDATE, Jr., Kunie YOSHIKAWA, Toshio SOFUNI, Shigeo IWAHARA*¹, Tohru SIBUYA*¹, Susumu MURAMATSU*², Shigeru KITAYAMA*³ and Akira MATSUYAMA*³: *Radioisotopes*, **30**, 662 (1981)

γ 線照射ジャガイモ (男爵) アルコール抽出液について, 変異原性の有無を検討した.

サルモネラ菌を用いて, ヒスタジン要求性, 並びにストレプトマイシン依存性に関する復帰突然変異試験を行ったが, いずれの結果も陰性であった. 大腸菌を用いて inductest (プロフェージ誘導試験) を行ったが, 陰性であった. 更に哺乳動物細胞の染色体に及ぼす影響を観察するため, チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常誘発試験, 並びにマウスを用いる小核試験を行ったが, いずれも陰性であった.

以上の結果から, 照射後, 直ちにジャガイモから調製したアルコール抽出物中には, 変異原性は認められず, また照射することによって変異原性が高まるような物質が生産される可能性はないものと思われる.

*¹ 食品薬品安全センター 秦野研究所

*² 農林水産省畜産試験場

*³ 理化学研究所

115 照射食品の健全性に関する WHO の見解

石館 基：放射線と産業，20，9 (1982)

昭和55年10月27日から11月3日にかけて，FAO/IAEA/WHO 共同の照射食品の健全性に関する専門家会議がジュネーブで開催され，毒性専門委員の一人として出席した。この会議で検討された WHO の見解について解説した。

116 Enzyme-Linked Immunoassay of Ricin
Norikazu KojA, Tadashi SHIBATA and Ken-shu Mochida: *Toxicol.*, 18, 611 (1980)

ヒマ種子に含まれる強い毒性と発熱性，出血性を示すリシンDは，グラム陰性細菌毒素やコンカナバリンAなどの炎症効果と差異がある。このリシンDの炎症効果を組織内の分布，代謝系について詳細に調べる目的で，リシンDやコンカナバリンAのような多価抗原の微量分析に最も適した Fab'-β-D-galactosidase complex を用いる Sandwich 法を開発した。この方法によると10フェムトモルの高感度測定が可能であり，毒素の生体内動態の解析に有用である。

117 食品中の過酸化水素の微量測定法について—紫外吸光度法，蛍光法及び4-アミノアンチピリン比色法の比較

慶田雅洋，伊藤春志男，外海泰秀，鈴木英世，小川俊次郎，長谷川敬彦*1，田中慶一*2，近藤雅臣*3，藤井正美*4：日農化誌，55，483(1981)

食品中の過酸化水素の微量分析に使用可能な方法として紫外吸光度法 (ABTS 法)，蛍光法及び4-アミノアンチピリン比色法 (4-AA 法) を選び，うどん，かまぼこ並びにしらすぼしについて比較検討した。ABTS 法はうどん，かまぼこには適用できたが，しらすぼしでの回収率は低く，検出感度は0.5 ppm。蛍光法はうどん，かまぼこには適用できるが，他の2法に比べ再現性がわずかに劣り，検出感度は0.2 ppmで，食品成分由来の蛍光が測定に影響するので注意が必要である。また，*p*-ヒドロキシフェニル酢酸試液も放置中に蛍光性を示すようになる。4-AA 法はうどん，かまぼこ及びしらすぼしに適用でき，検出感度は0.2 ppm。再現性，食品への適用性並びに検出感度の点では4-AA 法が最もすぐれている。かまぼこ又はしらすぼしに1又は5 ppm 添加した場合の回収率が4-AA 法で低いのは，食品中の酵素などの加熱失活性物質により過酸化水素が分解されるためである。

*1 名古屋大学環境医学研究所

*2 神戸学院大学栄養学部

*3 大阪大学薬学部

*4 厚生省環境衛生局食品化学課

118 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による
ドリンク剤及び清涼飲料水中のタウリンの検出
・定量

慶田雅洋，伊藤春志男，外海泰秀：日農化誌，55，495 (1981)

医薬品ドリンク剤及び清涼飲料水中のタウリンの HPLC による迅速測定法を作成した。カラムとしては吸着分配型の Shodex Ionpak C-811 を，溶離液としては1%リン酸を，検出器は示差屈折計を使用するように条件を設定した。有機酸，アミノ酸，糖類などの共存物質による影響を受けずに製品中のタウリンを良好に分離できることを認めた。1 mg/ml レベルでの添加回収率は86.8%以上であった。検出限界は0.1 mg/ml であった。市販医薬品ドリンク剤は5検体中4検体がタウリンを含むことを認めた。その含量は表示量とよく一致した。清涼飲料水からはタウリンを検出しなかった。

119 Gas-Liquid Chromatographic Detection
and Determination of Diacetyl Tartaric
Acid Ester of Diglyceride in Dairy and
Nondairy Coffee Cream Powders

Tetsuo INOUE, Masahiro IWAIWA, Yoshio ITO and Yasuhide TONOGAI: *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 64, 276 (1981)

ダイアセチル酒石酸ジグリセリドエステルを乳製品，又は非乳製品の粉末コーヒークリームより酸性条件下で酢酸エチルで直接抽出し，抽出物をメタノールカリでけん化した。塩酸性とした後，エーテルで遊離脂肪酸を除き，反応混合物を陰イオン交換カラムに吸着させる。酒石酸は2N塩酸・アセトン等量混液で溶出した。溶出液の一定量を採り，トリメチルシリル化した後，1.5% SE-30 カラムをつけた FID ガスクロマトグラフに注入，50，200，2000 ppm における添加回収率は85.6~99.5%の範囲であった。

120 過酸化処理した塩かずのこ中の残留過酸化水素
のカタラーゼ及び亜硫酸処理による除去に関する考察

伊藤春志男，外海泰秀，豊田正武，小川俊次郎，慶田雅洋：食衛誌，22，312 (1981)

かずのこ原卵を5倍量の1%過酸化水素水に室温で48 hr 浸漬した後，水洗し，塩固めにしたとき過酸化

水素の残存量は約 4000 ppm であった。カタラーゼの活性は温度により著しく影響される。過酸化水素処理したかすのこを 15° でカタラーゼ溶液に浸漬した場合には、48 hr で過酸化水素は完全に分解されることがわかった。低温 (5°) では 48 hr 以内に過酸化水素を完全に分解除去することは難しい。過酸化水素処理し、カタラーゼ分解で過酸化水素残留量が約 2 又は 500 ppm になったかすのこをそれぞれ 30 又は 1000 μg SO_2/ml の亜硫酸水素ナトリウム溶液に浸したところ、過酸化水素は急激に減少するが、1 ppm 以下となったところで平衡状態になり、48 hr 後には、過酸化水素を完全に分解がすることできる。

121 食品中の食品添加物及び不許可添加物の分析法について

伊藤登志男：鳥津科学器械ニュース，22(4)，1 (1981)

分析法では正確性，再現性及び高感度性が要求されるが，本分野の分析法では，更に迅速性，すべての食品への適応性，分析機器の普及度に合わせた方法，及び Clean Analysis が要求される。

分析法は Sampling，抽出，精製，脱水，濃縮及び測定 of 行程から構成されているが，本分野での分析法では Sampling と精製の行程が最も重要である。

本報では著者らの室で開発した，食品中の過酸化水素，亜硫酸，ジフェニール，サッカリン，ホウ酸，アジピン酸など，10 数種の許可及び不許可添加物の分析法を紹介し，その構成，原理及び特徴について説明した。

122 食品中の食品添加物の酵素分析法

金田吉男*，慶田雅洋：食品衛生研究，31，839 (1981)

官能特異性に基づく化学的又は物理化学的な従来法と比較すれば，基質特異性に基づく酵素分析法は精度及び正確さにおいて優れている。また，感度は極めて高く，分析妨害を受けにくく，試料液調製は簡便であり，使用機器も分光光度計，できうれば蛍光分光光度計を必要とするのみであるなど長所は多い。短所としては，分析対象が酵素，基質，補酵素などに限られること，利用できる生化学試薬の種類が限定されていることである。アスコルビン酸及びその塩類，アンモニア，クエン酸及びその塩類，グリセリン，グルコン酸及びその塩類，グルタミン酸及びそのナトリウム塩，

コハク酸及びその塩類，シュウ酸，ソルビット，フマル酸及びその塩類並びに乳酸の分析法について示した。

* 兵庫県衛生研究所

123 グアヤク脂試液を使用する牛乳中の過酸化水素の迅速測定法について

慶田雅洋，伊藤登志男，豊田正武，正木晶子：食衛誌，22，432 (1981)

グアヤク脂の酸化による呈色を利用した牛乳中の過酸化水素の測定法について検討した。グアヤコール・グアヤク脂試液による呈色は過酸化水素量 0.25~2.0 μg の間で良好な直線性を示した。透析外液として 0.05% 臭素酸カリウム溶液を使用すると過酸化水素の安定化に効果的であった。本法は 0.25 ppm 以上の過酸化水素の検出に使用することができる。1 ppm レベルにおける添加回収率は 64.2% であった。グアヤコール反応による方法は吸収極大も異なり感度も低く実用的ではなかった。市販ポリエチレン加工紙製容器包装入り飲用牛乳について検査した結果，過酸化水素を検出しなかった。

124 過酸化水素微量分析法 (酸素電極法) について

豊田正武：食品衛生研究，32，5 (1981)

昭和 56 年度食品化学特殊技術講習会の資料として，公定法に採用された酸素電極法について解説し，定量に影響する因子及び食品中のバックグラウンド値について評価を加えた。

本法は窒素ガス置換した浸出用液にて過酸化水素を抽出し，液体食品の場合はそのまま，密閉セル内に入れ，溶存酸素を窒素ガスにて追いだした後，カタラーゼを加え生成する酸素を酸素電極により検知するものである。本法を用い，脂肪酸の自動酸化により過酸化水素が生成されることを示した。

125 高速液体クロマトグラフィーによる化粧品用タール色素中の原料物質，反応中間体及び附随色素の検出・定量法

外海泰秀，伊藤登志男，慶田雅洋：粧技誌，15，201 (1981)

化粧品用タール色素のうち，グループ I の 4 種類，グループ II の 3 種類，グループ III の 3 種類について，HPLC による系統的な分析法を確立した。HPLC 条件として，陰イオン交換カラム "Zipax SAX" を使用し，溶離液に 0.01 M ホウ酸ナトリウム-0.2 M 過塩

素酸ナトリウムを用い、245 nm 波長で検出する方法を採用した。内部標準としては *p*-ニトロフェノールを定め、色素の1%水溶液又はメタノール溶液について有機性不純物の検出・定量を行った。合成原料・反応中間体及び附随色素について、それぞれの総和を代表的な化合物の量として表示する算出法を提案した。

用いた試料38のうち、有機不純物として、合成原料・反応中間体は最高0.81%、附随色素は最高1.38%を示すものが認められた。

126 Rapid Determination of Ortho- and Polyphosphates in Soft Drinks

Yasuhide TONOGAI and Masahiro IWAIDA: *J. Food Protect.*, **44**, 835 (1981)

オルト、ポリ(ピロ及びより高度の縮合)並びにメタリン酸塩を二次元薄層クロマトグラフィーにより相互に分離することができる。検出限界は P_2O_5 として 1 μ g。オルト及びポリ(ポリメタを含む)リン酸塩の定量にはイオン交換カラムクロマトグラフィーを使用した。0.2 M 塩化カリウム溶液による単一濃度溶出により正リン酸塩をポリリン酸塩より効果的に分けることができた。残りのポリリン酸塩は 6 N 塩酸によって回収する。本法を大阪で市販の 61 種類の清涼飲料水の分析に応用した。その総リン酸塩含量は 0~0.420 g P_2O_5 /kg の範囲内であった。ポリリン酸塩を含むものは 3 検体で、20% マンゴジュース含有飲料に最高 0.261 g/kg のポリリン酸塩を検出した。

127 Improved 4-Aminoantipyrine Colorimetry for Detection of Residual Hydrogen Peroxide in Noodles, Fish Paste, Dried Fish, and Herring Roe

Yoshio ITO, Yasuhide TONOGAI, Hideyo SUZUKI, Shunjiro OGAWA, Tsuyoshi YOKOYAMA*1, Takashi HASHIZUME*1, Hideyuki SANTO*1, Kei-ichi TANAKA*2, Kikuyo NISHIGAKI*2, and Masahiro IWAIDA: *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, **64**, 1448 (1981)

改良 4-アミノアンチピリン (4-AA) 比色法は数種食品中の残留過酸化水素の極微量を検出するために開発された方法である。試料中の過酸化水素を臭素酸カリウムで安定化した後、冷メタノールで抽出する。抽出物をリン酸緩衝液で薄め、硫酸亜鉛で除たん白する。ろ液の一定量を取り、フェノール、4-AA、ベルオキ

シダーセを加えて反応させ、安定なキノンイミン色素を形成する。発色物をフロリジルカラムに通し、精製・濃縮した後、比色定量する。0.5, 2 又は 10 ppm を添加した試料からの回収率は 70.7 \pm 8.9~98.5 \pm 1.2% の範囲であった。呈色度は H_2O_2 量 0.5~20 μ g の間で直線関係を示した。これは試料中の H_2O_2 含量として 0.05~2 ppm に相当する。

*1 和歌山県衛生研究所

*2 神戸学院大学栄養学部

128 A Simple and Systematic Determination Method of Organic Polybasic Acids in Foods by Gas Liquid Chromatography

Yasuhide TONOGAI, Yoshio ITO and Masahiro IWAIDA: *Bunseki Kagaku*, **31**, E69 (1982)

食品中の11種類の有機多塩基酸並びにその塩類の簡便にしてかつ系統的な測定法を開発した。その概略は次のとおりである。試料より有機多塩基酸並びにその塩類を水抽出し、イオン交換カラムで精製し、トリメチルシリル誘導体とした後、ガスクロマトグラフィーによって定量した。0.5 mg/kg レベルにおける添加回収率は 72.9~101.8% の範囲内であった。本法による検出限界は 0.01 mg/g であり、全行程に要する時間は 2 hr であった。食品中の有機多塩基酸の存在を薄層クロマトグラフィーによっても再確認した。

129 Rapid and Systematic Determination of Thiophanate Methyl (TPM), Benomyl and MBC (Methyl Benzimidazolecarbamate) by a Combined Method of Alumina Column Clean-up and UV Spectrophotometry

Hideyo SUZUKI, Yasuhide TONOGAI, Yoshio ITO and Masahiro IWAIDA: *Agric. Biol. Chem.*, **46**, 549 (1982)

かんぎつの酢酸エチル抽出物をアルカリ洗浄した後、活性アルミナカラムを通し、混合溶剤でクレンジアップした。TPM は酢酸エチル・エタノール混液 (9:1) 溶出物について MBC に変換した後、UV 吸収により測定した。ベノミルと MBC の含量を酢酸エチル・エタノール・水混液 (9:1:0.5) 溶出物について同様に測定した。本法により TPM とベノミル+MBC の分別定量が可能になった。3 種化合物のみかんからの 1 ppm レベルでの添加回収率は 90% 以上であった。検出感度は TPM, ベノミル, MBC とともに 0.1 ppm であった。

130 日本人のソルビン酸の1日摂取量について

豊田正武, 伊藤登志男, 加藤丈夫^{*1}, 深澤喜延^{*2}, 神歳美枝子, 一色賢司^{*3}, 慶田雅洋: 栄養と食糧, 35, 111 (1982)

1976~1980年の間, 仙台, 山梨, 大阪・神戸, 北九州の全国4ブロックにおいて市販食品9171検体を集め, 溶剤抽出・ガスクロマトグラフィーによりソルビン酸を分析し, 1日総摂取量を求めた。ソルビン酸の1人1日摂取量は, 国民栄養調査の食品群別食品摂取量に基づく使用実態では63.8mg, 農林水産統計より計算した食品群別食品消費量に基づく使用実態では71.2mgであった。

7日間のモデル献立によるソルビン酸の1日摂取量は平均25.5mgで, 献立により0~90.6mgもの差が生じ, 使用食品中のソルビン酸含量により相当変動した。

FAO/WHOの評価したADI 25mg/kg体重すなわち平均的日本人の場合の1250mg/50kgと比較すると, 本報告の平均摂取量は2.1~5.7%にすぎない。

1969年に発表されたソルビン酸の推定摂取量と比較し, 本報告の摂取量は86%減少し, 約1/7となった。

^{*1} 仙台市衛生試験所

^{*2} 山梨県衛生公害研究所

^{*3} 北九州市環境衛生研究所

131 Residual Sulfur Dioxide in Some Thai Noodles

Amara KINGKATE*, Chanchai JAENGDAWANG*, Patraporn CHAKRANGKON*, Chaweewon HALILAMIAN* and Masatake TOYODA: *J. Food Protect.*, 44, 334 (1981)

タイヌードル中の残留遊離型亜硫酸及び結合型亜硫酸について分析を行った。全44試料の総亜硫酸含量は0~285ppmで, タイ国の最大使用許可量の500ppm以下であり, 亜硫酸の存在形態はその約60%が遊離型であった。また試料中の亜硫酸は加熱調理により約70%減少した。

* Department of Medical Sciences, Thailand

132 来年のお正月のかずのこはこうなる

慶田雅洋: 日農化誌, 55, 889 (1981)

1980年2月20日の規格基準の改正により, 過酸化水素の最終食品中の残留が禁止され, 事実上その使用が停止された。しかし, かずのこについてはアニサキスの残留又は嫌気性細菌による汚染のおそれもあるので, 従来から加工の際に必ずH₂O₂殺菌していた事情があ

るので, これをどうするかが問題になった。結局, H₂O₂処理した後, カタラーゼ溶液に浸漬し, 残留H₂O₂を分解するのだが, これでもかすのこの卵膜内のH₂O₂が完全に分解するかどうかの疑問が残るので, 最終的に亜硫酸処理する方式を考案し, これを実用化することとし, 同時に酸素電極法による製品の監視態勢を敷くことになった。

133 第1回アジア・太平洋化学会議(ASPAC)に出席して

慶田雅洋: 日農化誌, 55, 892 (1981)

1981年4月26日~5月1日にシンガポール共和国で開催された。本会の正式名称は1st Asian & Pacific Chemistry Congressであって, アジアと太平洋に因んでASPACと略称する。会議はシンガポール国家化学会と同国科学アカデミーの主催で行われた。参加者はソシアルメンバーを含めて約450名, 日本からは19名が参加。シンポジウム及び一般講演は分析化学, 医化学, 環境化学, 天然資源と化学教育の5部門に分かれて行ったが, なかはずく化学教育に演題が集中した。ASEAN諸国では化学者の養成が当面の急務であることを反映している。同国唯一の大学であるシンガポール大学では化学者の教育は理学部で行われている。同大学には農学部はない。薬学科は大学病院内に設けられている。

134 クロロホルムの分解物フェオホルバイド(Pheo-ovorbide)について

慶田雅洋: 日農化誌, 55, 1046 (1981)

植物中のクロロフィルは老化, 加工・貯蔵によって変色または退色することが知られている。クロロフィルがマグネシウムを失った退色物質はフェオフィチンと呼ばれる。乾燥した植物や発酵した野菜ではpHが酸性に傾きやすいのでフェオフィチンを生じやすい。本品よりフィトール基の脱離によりフェオホルバイドを生ずる。また, クロロフィルにクロロフィラーゼが作用するとクロロフィライドになり, これの脱マグネシウム反応によってもフェオホルバイドを生ずる。フェオホルバイド及びクロロフィライドには光増感作用があり, クロレラの喫食による光化学的皮膚炎の原因物質と考えられる。したがって昭和56年5月8日より, クロレラについては既存フェオホルバイド量が100mg%を超え, または総フェオホルバイド量が160mg%を超えないよう指導が行われている。

135 化粧品中の酵素分析法

金田吉男*, 慶田雅洋: 粧技誌, 15, 193(1981)

酵素分析法による化粧品中の原料分析の実際の概略をまとめて表示した。粧原基取載の原料のうち、炭水化物、アルコール、有機酸をそのままあるいは加水分解などして、測定対象基質とする。グリセリンエステル、アスコルビン酸エステルのように加水分解して分析対象基質に変換することもあるが、白糖やピロリン酸塩のように酵素分解が測定操作にくみ込まれている場合もある。各論についても示した。

* 兵庫県衛生研究所

136 食品中の過酸化水素とその微量測定について

慶田雅洋: 防菌防黴誌, 9, 577 (1981)

マウスを使用した動物実験の結果、過酸化水素の発がん性が確認されたので、規格基準が改正され、そして最終食品中での残留が禁止されたので、超微量検出法の開発の必要が生じた。使用しうる試験法としてABTS法、ルミノール化学発光法、グアヤク脂を使用する迅速測定法、けい光法、4-アミノアンチピリン比色法及び酸素電極法について解説。種々の妨害物質を含む食品に普遍的な方法を確立することは困難であったが、最終的に改良4-アミノアンチピリン比色法を統一法として選び、過酸化水素の規制を行うことになった。また、実際に塩かずのこの規制に現場的に適用できる方法として酸素電極法を開発した。

137 最近の食品添加物の話題

慶田雅洋: 日農化誌, 56, 240 (1981)

天然着色料については従来使用制限がなかったが、昭和56年12月より非タール系合成着色料とともに使用制限が定められた。天然着色料は通常食用に供しない動植物などを起源とするもの(アノトー色素、ラック色素、マリーゴールド色素など)及び通常食用に供するものを起源とするもの(ウコン抽出色素、ぶどう果皮色素、ハイビスカス色素など)に分けられる。

57年6月1日より食品添加物の分類に新たに品質保持剤が設けられた。これはプロピレングリコールを当面の対象としたものであって、食品中の水分の揮発による乾燥防止を目的とした湿潤剤としての効果を考えている。本品は食品添加物として昭和29年に指定された多価アルコールで、グリセリンとともに各種添加物の溶剤として用いられていたが、昭和40年代になって保湿・湿潤性が注目され、生めんへの用途が開けた。

138 Rapid Procedure for the Determination of Minute Quantities of Residual Hydrogen Peroxide in Food by Using a Sensitive Oxygen Electrode

Masatake TOYODA, Yoshio ITO, Masahiro IWAIDA and Masami FUJII*: *J. Agric. Food Chem.*, 30, 346 (1982)

食品中の微量の残留過酸化水素を定量する新しい簡単な抽出方法及び測定装置を開発した。固体食品はあらかじめ窒素ガス置換し氷冷した0.5% KBrO₃含有0.2Mリン酸緩衝液を加え、均質化と抽出を行う。ろ液の2mlを密閉セル内に入れ、試料溶液中の溶存酸素を窒素ガスにて追い出す。次いで窒素ガスをセル内のヘッドスペースに流しながら、カタラーゼを加え、生成した酸素を酸素電極で検知しピーク高として測定する。液体食品はそのままセル内へ入れる。1ppm添加した過酸化水素の回収率はめん類、魚肉練製品、魚乾物、牛乳及び乳製品で80%以上であった。分析時間は20minで、検出限界は固体食品が0.1ppm、液体食品が0.01ppmであった。

* 厚生省環境衛生局食品化学課

139 Rapid Fluorometric Determination of Benzo(a)pyrene in Foods

Yasuhide TONOGAI, Shunjiro OGAWA, Masatake TOYODA, Yoshio ITO and Masahiro IWAIDA: *J. Food Protect.*, 45, 139 (1982)

けい光法を用いた食品中のベンゾ(a)ピレンの迅速、簡便な分析法を開発した。食品中のベンゾ(a)ピレンを、n-ヘキサン・エーテル(4:1)で抽出し、活性アルミナを用いたカラムクロマトグラフィーで精製した後、励起波長295nm、けい光波長403nmでけい光強度を測定した。ベンゾ(a)ピレンの定量及び検量線の作製では、スペクトログラムの392nmと418nmの交点を結ぶ線を補正ベースラインとして用い、430nmでのピーク高を測定した。

検量線はベンゾ(a)ピレンの0.04~4ng/mlの間で良好な直線性を示した。

果実類、野菜類、食パン、干しいたけ、緑茶、のり、干しかわはぎ、するめ、けずりぶし、にぼしなど14種類の食品にベンゾ(a)ピレンを20及び2ppb添加したときの回収率は各々79.5~93.8%及び50.0~80.6%であった。

全操作に要する時間はわずか1hrであり、検出限界は0.1ppbである。食品より検出されたベンゾ(a)

ピレンは TLC により再確認された。

140 **Antitumor Agents 49. Tricin, Kaempferol-3-O- β -D-Glucopyranoside and (+)-Nortrachelogenin, Antileukemic Principles from *Wikstroemia indica***

Kuo-Hsiung LEE*¹, Kiyoshi TAGAHARA*¹, Hideyo SUZUKI, Rong-Yang Wu*¹, Mitsumasa HARUNA*¹, Iris H. HALL*¹, Huang-Chang HUANG*², Kazuo ITO*³, Toshiyuki IIDA*³ and Jeng-Shiow LAI*⁴: *J. Natural Products*, **44**, 530 (1981)

ジンチョウゲ科植物 *W. indica* よりの抽出物で Ehrlich 腹水がん及び P-388 に対して活性を示すものを分離し、同定した結果、主要抗白血病成分としてトリシン、ケンブフェロール-3-O- β -D-グルコピラノシド及び (+)-ノトラケロゲンの種化合物の存在を明らかにした。その他にも、*in vivo* でマウスのエールリッヒ腹水がんに対する抗がん性の因子としてダホノレチン (daphnoretin) を同定した。

*¹ ノースカロライナ大学薬学部

*² 台湾省恒春医科大学

*³ 名城大学薬学部

141 **発熱物質による発熱機構と Limulus test**

加納晴三郎: *Pure Chemicals "Daiichi"*, **12**, 57 (1981)

発熱物質 (pyrogen) は恒温動物の体温に異常な上昇をもたらす物質の総称であるが、発熱現象は種々の生体反応の交錯した結果であり、その物質の論拠については、なお多くの未解決の問題を含んでいる。

本総説では、発熱物質について著者の研究室における成績を中心として、実験薬理学的な立場からその概要を記述した。

各種の発熱物質のうち、特に作用が強力である細菌内毒素 (lipopolysaccharide, LPS) について詳細に解説し、また現在まで提出されている発熱機構に関する諸説に説明を加えた。次いで、発熱の種特異性の面から脳血液関門の意義及びその構成成分と LPS との反応に関して著者らの研究の進展について述べ、かつ展望した。更に、*in vitro* での LPS の高感度の検出法として知られている limulus test と発熱反応との相関性を中心として、著者らの実験結果とその問題点について解説を加えた。

142 **Studies on the Standard Endotoxin (LPS) for Pyrogen and LAL Tests. (I) Its Preparation and Properties**

Tetsuo KOMURO, Yoshiyuki OGAWA, Hiroko NIJI, Hironoshin KAWASAKI and Seizaburo KANOH: *Japan. J. Pharmacol.*, **31**, 206P (1981)

同一の菌体から同一の方法により調製した LPS であっても、その生物学的、物理化学的性質は必ずしも同一ではない。今回、発熱試験並びにリムルス試験 (LAL test) に対する標準内毒素標品を調製する必要が生じたので、その原因を詳細に吟味し、温フェノール法を一部改良した、超音波処理操作を含む調製法により、両試験で高い活性を有する均一な LPS 標品を再現性よく得ることができた。得られた LPS 標品は化学的に高純度であり、核酸、たん白質は無視しうる量 (<1%) であった。LPS の固有粘度 $[\eta]$ は超音波処理により 1.00 から 0.27 へと減少した。ショ糖密度勾配分析により、intact LPS が多分散を示したのに対し、超音波処理を施した LPS は唯一のピークとして認められた。ウサギにおける最少発熱量は 5×10^{-5} $\mu\text{g}/\text{kg}$, i. v. であり、リムルス試験における最少ゲル化濃度は 5×10^{-6} $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、超音波処理によりそれらの値はいずれも活性に関して約10倍増強した。

143 **Studies on the Standard Endotoxin (LPS) for Pyrogen and LAL Tests. (II) The Interaction of LPS with Carbocyanine Dye**

Yoshiyuki OGAWA, Hiroko NIJI, Tetsuo KOMURO, Hironoshin KAWASAKI and Seizaburo KANOH: *Japan. J. Pharmacol.*, **31**, 77P (1981)

LPSを超音波照射するとその発熱活性及び Limulus amoebocyte lysate (LAL) 凝固活性は、第一報 (KOMURO, T. *et al.*: *Japan. J. Pharmacol.*, **31**, 206P (1981)) で報告したごとく増強された。この結果より著者らは超音波照射により LPS の溶解度あるいは分散度が増大したものと推測した。本報では carbocyanine dye (C. D.) 反応 (ZEY, P. and JACKSON, S.: *Appl. Microbiol.*, **26**, 129(1973)) での反応性を LPS の溶解度あるいは分散度の指標にして検討し以下の結果を得た。(1) LPS 及び lipid A は C. D. の λ_{max} を 510 nm から 462 nm にシフトさせたが、LPS 以外の各種菌体成分では新たな λ_{max} 462 nm を示さなかった。(2) LPS を超音波照射 (19.5 KHz, 150 W, 2-3 min) すると 462 nm における吸光度が 2~3 倍増加した。

(3) B_{max} は LPS の分子量を 8700 として 20 moles/mole LPS であったが、超音波照射により B_{max} は変らなかった。(4) LPS の発熱活性及び LAL 凝固活性は C. D. と結合することにより不活化された。

144 Interactions between Bacterial Pyrogen and Proteolipid Extracted from the Cerebrum (I)

Seizaburo KANOII and Yohsiyuki OGAWA:
Japan. J. Pharmacol., **31**, 419 (1981)

著者らは細菌性発熱物質(LPS)が中枢への移行過程において、ミエリン鞘及びその由来となるグリア細胞質膜の主要な構成成分である proteolipid (PL) と相互作用を起こすものと推測した。本報でウサギ、ラット及びニワトリの脳 PL と LPS の相互作用を *in vitro* で検討し以下の結果を得た。LPS を $1\mu\text{g}/\text{kg}$, i. v. 投与するとウサギでは発熱したが、ラット及びニワトリでは発熱しなかった。大槽内に LPS を $0.01\text{--}0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与すると上記3種の動物はいずれも発熱した。DNP を $30\text{ mg}/\text{kg}$, S. C. 投与すると上記3種の動物はいずれもよく発熱した。LPS を *in vitro* でウサギ PL と incubate するとその発熱活性が不活化された。上記3種の動物の PL による LPS 発熱活性不活化能はニワトリ PL > ラット PL > ウサギ PL の順であった。新生仔のラットより得られた PL は成熟ラットの PL より LPS 発熱活性不活化能が弱かった。DNP 及び leucocytic pyrogen の発熱活性はウサギより得た PL により不活化されなかった。

これらの結果より、脳 PL が LPS の中枢への移行過程において重要な役割を担っているものと推定された。

145 Interactions between Bacterial Pyrogen and Proteolipid Extracted from the Cerebrum (II)

Yoshiyuki OGAWA and Seizaburo KANOII:
Japan. J. Pharmacol., **31**, 425 (1981)

細菌性発熱物質(LPS)の発熱活性の脳 proteolipid (PL)による *in vitro* における不活化機序を Sephadex LH-20 カラムクロマトグラフィーにより検討し、以下の結果を得た。ウサギ PL では chloroform(C)/methanol(M) 6 : 1 (Fraction IV) 及び C/M 4 : 1 (Fraction V) で溶出される2たん白画分が得られた。ウサギ PL を LPS と incubate して同様に溶出させると C 単独で溶出されてくる新たなたん白画分が得られた。この新たなたん白画分は 2% SDS 処理することにより発

熱活性を示したことから、たん白と LPS の複合体であることが明らかになった。Fraction V は LPS の発熱活性を不活化させたが Fraction IV は不活化させなかった。Fraction V と LPS を incubate して再クロマトすると両者の複合体が溶出されてきたが、Fraction IV では複合体が得られなかった。

これらの結果より、Sephadex LH-20 カラムクロマトグラムで C/M 4 : 1 で溶出される PL たん白 (Fraction V) は LPS の発熱活性を不活化させることが明らかになった。

146 Interactions between Bacterial Pyrogen and Proteolipid Extracted from the Cerebrum (III). Variation in Affinity of Proteolipid Proteins Derived from Rabbit, Rat and Chicken Cerebrum to Bacterial Pyrogen

Yoshiyuki OGAWA and Seizaburo KANOII:
Japan. J. Pharmacol., **32**, 189 (1982)

ウサギ、ラット及びニワトリ脳 proteolipid (PL) の細菌性発熱物質(LPS)に対する結合性を比較した。これら3種の PL の Sephadex LH-20 カラムによる磷脂質及びセレブロンドの溶出パターンに差異は認められなかった。しかし、たん白の溶出パターンはラット PL とニワトリ PL ではウサギ PL に比べ chloroform(C)/methanol (M) 4 : 1 で溶出されるたん白画分が多かった。ウサギ PL の場合と同様、ラット PL 及びニワトリ PL を LPS と incubate して Sephadex LH-20 カラムで溶出させると、PL たん白と LPS の複合体が C 単独で溶出されてきた。上記3種の動物の PL による LPS 結合能にニワトリ PL > ラット PL > ウサギ PL の順であり、*in vitro* における LPS 発熱活性不活化能の順序と対応していた。

これらの結果より、PL による LPS 発熱活性不活化能の種属による差異は PL の LPS 結合能が種属により異なるためであろうと推定された。

147 Studies on Chronic Toxicity of the Low Levels of o,o-Dimethyl-o-(3-methyl-4-nitrophenyl) Phosphorothionate (Sumithion) in the Rat

Seizaburo KANOII, Hironoshin KAWASAKI, Minoru YOSHIDA and Akira NISHIO: *J. Toxicol. Sci.*, **7**, 43 (1982)

1,5 及び 25 ppm の sumithion を含む飼料を1年間投与し、雌雄 Wistar 系ラットにおける慢性毒性を

検討した。雄ラットに対する経口及び腹腔内投与による LD₅₀ は 250 及び 500 mg/kg であり、雌ラットではそれぞれ 310 及び 500 mg/kg であった。ラットは用量に応じて中枢性の中毒症状を呈した。慢性毒性実験では、体重の増加、飼料及び水摂取量は対照群との間に有意差は認められなかった。実験の終わり頃には、各投与群に若干の肺炎症状を呈するものが認められた。脳、肝、赤血球及び血漿中の acetylcholinesterase 活性は、sumithion 投与1箇月後に低下したが、以後次第に回復し、実験終了時には対照値に近づく傾向を示した。以上により、sumithion は本実験の範囲内では、1箇年投与で著しい毒性を示さないといえる。

148 殺虫剤及び食品添加物等のラットにおける胎仔毒性に関する研究(第1報) *O*-Methyl-*O*-(4-bromo-2,5-dichlorophenyl) phenyl thiophosphonate (PSL) の胎仔毒性
加納晴三郎, 江馬 真, 堀 弥生: 応用薬理, 22, 373 (1981)

有機燐系殺虫剤の *O*-methyl-*O*-(4-bromo-2,5-dichlorophenyl)phenyl thiophosphonate (PSL) の急性毒性及び胎仔毒性について Wistar ラットを用いて検討した。LD₅₀ は経口投与では雌で33, 雄で40mg/kg であり, i.p. 投与では雌で135, 雄で175 mg/kg であった。125, 50 又は 12.5 ppm の PSL を含む飼料を妊娠8~20日に与えたところ, 125 ppm 投与群で妊娠中の母体重増加が抑制され, 投与量の増加にしたがって母体のけいれんや下痢などの症状の発現が増加した。子宮内死亡率には投与による影響は認められなかったが, 125 及び 12.5 ppm 投与群で雌雄の胎仔体重が低下し, 50 ppm 投与群では無尾が2例観察された。また, 各群の生存胎仔の骨格及び内臓検査の結果, 50 ppm投与群に波状肋骨と嗅球異常が各2例みられたほかは投与による著しい影響は認められなかった。妊娠中に PSL を投与された母体より得た新生仔の離乳までの成長を調べたところ, 高濃度投与群で仔の生存率及び体重の低下する傾向がみられた。

149 Mechanism of Fetal Toxicity of Drugs:
(IV) Enhancement Effect of Endotoxin on Aspirin-induced Fetal Toxicity
Seizaburo KANO, Takafumi ITAMI and Makoto EMA: *Teratology*, 24, 11A (1981)

著者らは先に細菌内毒素 (LPS) を与えた妊娠ラットで aspirin 投与後の胎仔内 salicylic acid(SA) の濃度が増加し, 同時に胎仔毒性が著しく増強されること

を観察した。

今回はこの機作について薬物のたん白結合の面より検討し, 以下の成績を得た。

1)妊娠の進行に伴い, 母体血清たん白に対する SA の結合能は低下した。特に妊娠末期では著しく低い値を示した。2)妊娠末期における母体血清中の遊離脂肪酸濃度は初期のほぼ3倍であった。3)また, この母体血清中の遊離脂肪酸濃度は LPS の投与により著しく上昇した。4)成熟ラット及び胎仔血清中の主要なたん白である albumin 及び alpha-fetoprotein を精製し, SA に対する結合について検討した。

以上の成績から, LPS による aspirin の胎仔毒性の増強は, 母体血中の遊離脂肪酸の増加によるたん白結合の低下が一因であろうと考えられた。

150 Mechanism of Fetal Toxicity of Drugs:
(V) Teratogenicity of Trypan Blue in Rats
Seizaburo KANO, Makoto EMA and Takafumi ITAMI: *Teratology*, 24, 12A (1981)

Trypan blue(TB)の催奇形性の概略を再確認するとともに作用機序を解析することを目的として, Wistar ラットを用いて実験を行った。妊娠7, 12 又は17日に 50 mg/kg の TB を皮下投与したところ, 7日の投与で胎仔毒性がみられた。妊娠7, 8 及び9日の3日間 50 mg/kg の TB を皮下投与したとき, 更に強く胎仔毒性が発現し, 子宮内死亡率は54%, 奇形胎仔の出現頻度は68%であった。奇形の主な型は外脳症, 脊椎裂, 彎曲足, 尾異常などであった。TB を正常ラット血清と混合して妊娠ラットの皮下に投与したとき, TB 単独投与に比べて子宮内死亡率及び奇形胎仔の出現頻度の低下が認められた。TB は各種の gel によく吸着されたが, 血清たん白を添加すると TB は gel から遊離し, 血清たん白に強く結合した。以上の結果より, TB とたん白との結合が TB の胎仔毒性発現に重要なかわりをもつことが示唆された。

151 薬物の胎仔毒性に関する薬理学的研究 (I) アスピリンの胎仔毒性と組織内濃度の関係, 並びにそれらに及ぼす発熱物質の影響について
伊丹孝文, 加納晴三郎: 日薬理誌, 79, 357 (1982)

Aspirin(ASA) の胎仔毒性に及ぼす発熱物質 (LPS) の影響について検討し, 以下の成績を得た。1)成熟ラットに対する ASA の致死毒性は LPS により増強された。2)妊娠15日のラットに ASA を 125~500 mg/kg 経口投与したとき, 500 mg/kg 投与群で母体重の増加

が抑制された。しかし、LPS(20 μ g/kg, i. v.)を前投与した群では250 mg/kg 投与群より抑制が認められた。3)上記の実験群について妊娠20日に胎子を観察したところ、LPS 投与群ではASAの投与量に対応して胎仔毒性(吸収胚及び死亡胎仔の増加、子宮内発育の遅延及び骨格の異常)が認められた。LPSを負荷しない群では認むべき胎仔毒性はみられなかった。4)ASA投与後の血中濃度は低く、かつ速やかに消失した。LPSを負荷した場合でも同様であった。しかし、主代謝産物 salicylic acid(SA)の濃度はLPS負荷群では著しく高く、消失速度も緩やかであった。5)各臓器内SA濃度もLPSの投与により増加したが、特に胎盤及び胎仔で顕著であった。6)LPS負荷群では母体肝及び胎仔肝のATPレベルが著しく低下した。

152 薬物の胎仔毒性に関する薬理学的研究(II)

Trypan blue のラットにおける催奇形性について

江馬 真, 加納晴三郎: 日薬理誌, 79, 369 (1982)

Trypan blue (TB) の催奇形性の機序を明らかにする目的で妊娠ラットにTBを皮下投与し、胎仔への影響を検討した。妊娠7, 12又は17日に10, 50又は250 mg/kgのTBを投与したところ、妊娠7日の50及び250 mg/kg投与群で催奇形性を含む胎仔毒性がみられ、奇形胎仔の出現頻度はそれぞれ12及び59%であった。

妊娠7, 8及び9日に25又は50 mg/kgのTBを投与したときの奇形胎仔の出現頻度はそれぞれ24及び68%であった。奇形的主要な型は外脳症、脊椎裂、彎曲足及び尾異常などであり、心臓異常、水頭症、小眼症、脊椎骨の異常などもみられた。TBを正常ラット血清と混合して皮下投与したとき、TB単独投与に比べて胎仔毒性は減弱した。妊娠ラット血清中のTB濃度はTB 50 mg/kg, s. c. で投与後1 hrまでにピーク(303 μ g/ml)に達し、6 hrまでに急速に下降し、その後徐々に下降したが、72 hr後でもなお58 μ g/mlの値を示した。TBを血清と混合して投与したときの血清中のTB量はTB単独投与に比べて低かった。

153 Effects of Actinomycin D, Endotoxin and Their Combination on Pregnant Rats

Akira NISHIO*, Shigeru ISHIGURO*, Shiro KUROKI*, Noboru MIYAO* and Seizaburo KANOHI: *Japan. J. Pharmacol.*, 31, 144P (1981)

マウスにおいて細菌内毒素(LPS)の致死作用を増強することが知られている actinomycin D(AcD: 200

μ g/kg, i. p.), LPS (10 μ g/kg, s. c.) 及びこれらの併用投与によるラットにおける胎仔毒性と胎仔-胎盤の酵素活性について検討した。妊娠9又は17日に投与したとき、AcDとLPSの併用投与により母体重の著しい低下と流産がみられ、胎仔死亡が増加し、胎仔及び胎盤重量が低下した。AcD単独及びAcDとLPSの併用投与群では骨格及び内臓異常が観察された。胎盤の ornithine decarboxylase(OD)活性はAcD投与により低下したが、その程度はLPSの併用により変化しなかった。胎仔の histidine decarboxylase(HD)活性もAcD投与により低下の傾向を示したが、LPSの併用によりその度合は増強されなかった。しかし、LPS単独投与はOD活性に影響せず、HD活性を低下させた。これらの成績より、AcDとLPSはそれぞれ異なる機序により胎仔毒性を発現させることが示唆された。

* 鹿児島大学農学部家畜薬理学教室

154 医薬品の微生物試験法

加納晴三郎, 川崎浩之進: 臨床検査, 25, 1067 (1981)

抗癌剤の微生物試験に携わっている読者の質問に対して解答を行った。すなわち、医薬品の微生物学的試験法に関しては、医薬品は人の疾病の治療や健康の維持のために使用されるものであり、微生物学的な規格もより一層厳格に定められなければならないものであること、微生物学的試験でもまた他の規格と同様最小許容限度の立場をとらざるを得ないことを説明した。このような立場から具体的に、*Pseudomonas* 以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌も可能な限り積極的に同定が行われるべきであることを述べ、また、大腸菌群を検索する意義を説明し、大腸菌群の定義からはずれる乳糖非分解のグラム陰性桿菌を無視しているのではないことを説いた。更に、サルモネラは現在の試験法では検出対象の特定菌であることを述べた。

155 Preparation and Properties of a Reference Endotoxin (LPA) for Limulus and Pyrogen Tests

Seizaburo KANOHI, Yoshiyuki OGAWA, Tetsuo KOMURO and Hironoshin KAWASAKI: *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 35, 112 (1982)

Pyrogen試験は注射液などに混在するLPSのチェックに応用されているが、Limulus試験もその高い特異性と高感度のため、LPSの検出に応用される。

上記両試験法のための reference LPS の調製が必要とされるようになった。

著者らは *E. coli* UKT-B 株を用いて温フェノール法による LPS 抽出法を詳細に検討して、その抽出過程を一部改良した。更に起遠心機で精製した LPS を

超音波処理することにより、LPS の収量、化学組成及び生物学的活性（発熱活性並に *Limulus* 活性）がほぼ一定となる reference LPS の調製法を確立することができた。

1. 宮原美知子, 中館正弘, 宮原 誠, 神谷庄造: **1, 3,4-Thiadiazole 誘導体の抗腫瘍性について**
第40回日本癌学会総会 (1981. 10. 8)
 2. 末吉祥子, 丹野雅幸, 神谷庄造: **3-Aryl-1-methyl-1-pyridylmethylnitrosourea の 1,1,3-トリ置換トリアツェン類への変換反応**
日本薬学会第 102 年会 (1982. 4. 4)
 3. 丹野雅幸, 末吉祥子, 神谷庄造: **含窒素複素環シアノトリアツェン類の異性体について**
日本薬学会第 102 年会 (1982. 4. 4)
 4. 宮原美知子, 宮原 誠, 神谷庄造: **1,3-ジフェニル-1-ニトロソ尿素類の抗 AH-13 作用について**
日本薬学会第 102 年会 (1982. 4. 3)
 5. 宮原 誠, 神谷庄造: **2-オキサゾリジノン誘導体の新合成法**
日本薬学会第 102 年会 (1982. 4. 3)
 6. 江島 昭, 緒方宏泰, 柴崎利雄, 青柳伸男, 鹿庭なほ子, 渡辺 康, 林 直一, 有賀政義, 天田 敏, 諏訪 要, 別所貞雄, 今里 雄, 高岸靖, 島本次雄, 鮫島政義, 北浦敏行*: **数種の医薬品製剤の Bioavailability に関するヒト及びビーグル犬の比較研究**
第13回薬物代謝と薬効・毒性シンポジウム (1981. 11. 21)
-
- * 厚生省生物学的同毒性研究班
7. 江島 昭: **生物学的同毒性試験における問題点**
第 2 回日本臨床薬理学会 (1981. 12. 5)
 8. 緒方宏泰, S. ZGARNI, 青柳伸男, 鹿庭なほ子, 江島 昭: **フロセミド錠の尿中排泄量及び薬理効果を指標とする bioavailability の検討**
日本薬学会第 102 年会 (1982. 4. 4)
 9. 鹿庭なほ子, 青柳伸男, 緒方宏泰, 江島 昭: **製剤の胃内容排出速度に及ぼす食餌の影響 ヒトとイヌとの比較**
日本薬学会第 102 年会 (1982. 4. 4)
 10. 緒方宏泰, 青柳伸男, 鹿庭なほ子, 柴崎利雄, 江島 昭, 諏訪 要*, 高杉紀雄*, 真船英一*, 林 泰三*: **ナリジクス酸錠のヒト及びビーグル犬における Bioavailability と溶出速度について**
日本薬学会第 102 年会 (1982. 4. 4)
-
- * 第一製薬・製剤研究センター
11. 柴崎利雄, 妹尾真砂子, 鹿庭奈保子, 緒方宏泰, 江島 昭, 高井信治*: **固形製剤の含量均一性試験の自動化への検討—オートアナライザー・SPS-II・LC によるシクンデレートカプセルの純度及び含量試験**
日本薬学会第 102 年会 (1982. 4. 4)
-
- * 東京大学生産技術研究所
12. 志村尚司, 柴崎利雄, 江島 昭, 辻 澄子*, 伊坂 博*, 持田研秀*: **輸液中の微粒子測定について**
日本薬学会第 102 年会 (1982. 4. 4)
-
- * 大阪支所
13. 吉岡澄江, 柴崎利雄, 江島 昭: **塩酸メクロフェノキサートの固体状態における加水分解**
日本薬学会第 102 年会 (1982. 4. 5)
 14. 粕谷武志, 松田りえ子, 立沢政義, 江島 昭: **高速液体クロマトグラフィーによるイオン性医薬品の分析**
第 2 回液体クロマトグラフ討論会 (1981. 11. 24)
第14回日本薬剤師学会学術大会 (1981. 11. 12)
 15. 松田りえ子, 仁木喜治, 立沢政義, 江島 昭: **高速液体クロマトグラフィーによるアミノ酸の分析**
日本分析化学会第30年会 (1981. 10. 2)
 16. 粕谷武志, 松田りえ子, 立沢政義, 江島 昭: **高速液体クロマトグラフィー・オートサンプリングシステムによる坐剤中の解熱鎮痛薬の定量及び含量均一性試験**
日本薬学大会第 102 年会 (1982. 4. 3)
 17. 粕谷武志, 松田りえ子, 立沢政義, 江島 昭: **高速液体クロマトグラフィー・オートアナライザーシステムによる混合製剤中の微量配合成分の定量及び含量均一性試験**

- 日本薬学会第 102 年会 (1982. 4. 3)
18. 鳥峯望彦, 高橋一徳, 大野昌子: 向精神剤のマイクログリスタルテスト I
第66次日本法医薬学会総会 (1982. 5. 12)
19. 江島 昭: 新薬開発における生物薬剤学的研究, バイオアベイラビリティに及ぼすヒト胃酸度の影響
第一回日米生物薬剤学シンポジウム (1981. 7. 17)
20. 徳永裕司, 木村俊夫, 川村次良: ピロールによるコルチコイドの定量 IV 血清コルチゾールのけい光定量
日本薬学会第 102 年会 (1982. 4. 3)
21. 太田美矢子, 徳永裕司, 木村俊夫, 佐藤 浩: 高速液体クロマトグラフィーを用いたインシュリンの定量 (I) 製剤への応用
日本薬学会第 102 年会 (1982. 4. 5)
22. 谷本 剛, 福田秀男, 川村次良: 家兎水晶体アルドース還元酵素の精製とその性質
日本薬学会第 102 年会 (1982. 4. 4)
23. 永松国助, 寺尾允男, 桑原啓一*, 石田 隆*, 土岐 智*: Morphine の代謝と耐性形成機序について
第13回薬物代謝と薬物・毒性シンポジウム (1981. 11. 20)
-
- * 福岡大学薬学部
24. 永松国助, 寺尾允男, 石田 隆*, 土岐 智*: Morphine の毒性発現ならびに Opiate receptor との結合性に及ぼす Morphine の影響について
日本薬学会, 九州支部第 123 回例会 (1982. 5. 22)
-
- * 福岡大学薬学部
25. 手島玲子, 池淵秀治, 寺尾允男: エチレンチオ尿素のリンパ球に及ぼす影響について
日本薬学会第 102 年会 (1982. 4. 5)
26. L. TIRKANEN*, 松島泰次郎*, 名取信策: アントラキノン類とナフトキノン類の変異原性
日本環境変異学会第10回研究発表会 (1981. 12. 3)
-
- * 東京大学医科学研究所
27. 名取信策: 天然変異・発癌物質の研究の現状と問題
天然薬物の開発に関するシンポジウム (1981. 12. 5)
28. 関田節子, 義平邦利, 名取信策, 宇田川俊一, 坂部フミ, 倉田 浩: Chaetoglobosins の $^{13}\text{C-NMR}$
第14回マイコトキシン研究会 (1981. 9. 4)
29. 福岡正道, 義平邦利, 名取信策: ワラビの研究 XIII 1-インダノン誘導体の $^{13}\text{C-NMR}$ その2
日本薬学会第 102 年会 (1982. 4. 4)
30. 関田節子, 義平邦利, 名取信策: Chaetoglobosin A の生合成
日本薬学会第 102 年会 (1982. 4. 4)
31. 辻 楠雄, 新谷英晴, 菊池 寛, 水町彰吾, 大場琢磨: 人工腎臓用血液回路中に残留するエチレンオキサイドとエチレンクロロヒドリン, エチレングリコールの生成について
第56回日本医科器械学会 (1981. 5. 28)
32. 辻 楠雄, 大場琢磨, 三沢 明: 各種医療用ゴムに残留するエチレンオキサイドとエアレータによる揮散効果について
第56回日本医科器械学会 (1981. 5. 28)
33. 新谷英晴, 辻 楠雄, 大場琢磨: イオン交換樹脂ならびに吸着型樹脂を用いた尿毒症成分の吸着除去
第19回日本人工臓器学会大会 (1981. 11. 7)
34. 大場琢磨: 医療用具の放射線滅菌の現状と展望
第15回日本アイソトープ会議 (1981. 11. 26)
35. 叶多謙蔵, 津村 修*¹, 四居靖彦*², 大草忠雄*³, 長沢一彦*⁴, 酒井稔夫*⁵, 片桐 禪*⁶: $^1\text{H-NMR}$ スペクトル検索システムの検討 (3) ミニコンによる大量データ・ベースの処理法について
日本分析化学会第30年会 (1981. 10. 4)
-
- *¹ 出光興産中研
*² 第一製薬
*³ チッソ石化
*⁴ 豊田中研
*⁵ 三菱油化中研
*⁶ 三菱レイヨン

36. 発表者同上：主題同上 (4) プロトン NMR スペクトルデータ・ベースの開発と検索システムの実用化
第4回情報化学討論会 (1981. 10. 19)
37. 発表者同上：主題同上 (5) 大量データベースの内容とその利用
第20回 NMR 討論会 (1981. 11. 11)
38. 松村年郎, 亀谷勝昭, 村松 学*: ホルムアルデヒドによる室内空気汚染について (第2報)
第22回大気汚染学会 (1981. 10. 8)
-
- * 東京都衛生局
39. 亀谷勝昭, 松村年郎：河川水, 飲料水中の ^{238}U , ^{234}U 及び ^{226}Ra について
第23回環境放射能調査研究成果発表会 (1981. 12. 8)
40. 木嶋敬二：染毛剤の分離と反応 (I)
有機合成協会シンポジウム (1981. 12. 13)
41. 木嶋敬二, 齊藤恵美子, 谷村顕雄：高速液体クロマトグラフィーによる脱毛剤の分離定量 (II)
日本薬学会第102年会 (1982. 4. 4)
42. 中室克彦, 松井啓子, 佐谷戸安好：トリハロメタンの生成機構に関する研究 (II) 低沸点塩素化合物の生成
第32回全国水道研究発表会 (1981. 5. 21)
43. 安藤正典, 佐谷戸安好：水中ブロムイオンの微量分析法に関する研究
第32回全国水道研究発表会 (1981. 5. 21)
44. 中室克彦：フミン酸の塩素化生成物について
第8回環境汚染物質とそのトキシコロジーシンポジウム (1981. 10. 8)
45. 安藤正典, 松井啓子, 佐谷戸安好： CHCl_2Br , CHClBr_2 及び CHBr_3 の生体内挙動の比較について
第8回環境汚染物質とそのトキシコロジーシンポジウム (1981. 10. 8)
46. 安藤正典, 松井啓子, 佐谷戸安好：トリハロメタンの生体運命に関する研究 (III), $^{14}\text{CHBr}_3$ 投与時の ^{14}C 及び Br の体内挙動について
日本薬学会第102年会 (1982. 4. 5)
47. 安藤正典, 佐谷戸安好, 入口政信, 佐野 仁, 頭本藤雄：水中全有機塩素化合物 (TOC) の定量化に関する研究
日本薬学会第102年会 (1982. 4. 5)
48. 佐谷戸安好, 安藤正典, 谷村顕雄, 鈴木淳子, 木村栄作, 岩原繁雄：水中フルオランテンの塩素処理時における挙動と変異原性について
第33回全国水道研究発表会 (1982. 5. 18)
49. 佐々木久美子, 武田明治, 内山 充：環境汚染物質 (有機リン酸トリエステル及び農薬) のヒメダカ, ワキンにおける蓄積と排泄について
第8回環境汚染物質とそのトキシコロジーシンポジウム (1981. 10. 9)
50. 佐々木久美子, 鈴木 隆, 武田明治, 内山 充：有機リン酸トリエステル類のラット肝ホモジネートによる代謝
日本薬学会第102年会 (1982. 4. 5)
51. 鈴木 隆, 佐々木久美子, 武田明治, 内山 充：トリブチルホスフェート投与ラットの尿中代謝物の検索
日本薬学会第102年会 (1982. 4. 5)
52. 五十畑悦子, 齋藤行生, 内山 充：High-performance liquid chromatographic determination of sterigmatocystin in foodstuffs and animal tissues by derivative formation
18th International journal on chromatography. (1981. 4. 15)
53. 三原 翠, 内山 充：組織中に生ずる過酸化脂質の酸化段階についての考察
第5回過酸化脂質研究会 (1981. 10. 23)
54. 三原 翠, 近藤龍雄, 内山 充：脂質パーオキシライドと組織ホモジネートの TBA 反応の相互関係
日本薬学会第102年会 (1982. 4. 4)
55. 武田由比子, 齋藤行生, 内山 充：クロロフィル分解物分析に関する二, 三の問題点
日本食品衛生学会第42回学術講演会 (1981. 11. 20)

56. Ayako SAKAI and Akio TANIMURA: **Mutagenicity of *N*-Nitroso Compounds Formed by the Reaction of Sulpyrine with Nitrite: Effect of Cysteine and its Derivatives**
7th International Meeting on *N*-Nitroso Compounds
—Occurrence and Biological Effects
性状と毒素原性
日本食品衛生学会第42回学術講演会 (1981. 11. 19)
* 岩手大学
57. 酒井綾子, 谷村阻雄, 富田 勲*: スルピリンと亜硝酸との反応による *N*-ニトロソ化合物の生成に及ぼす pH, 亜硝酸濃度等の影響とアスコルビン酸によるその抑制
* 静岡薬科大学
58. 山本 都, 山田 隆, 谷村頭雄: エチレンチオウレアと亜硝酸との反応について
日本薬学会第 102 年 (1982. 4. 4)
59. 神藏美枝子: 水産食品中に残留するナリジクス酸及びオキシソリン酸の同時定量法
第18回全国衛生化学技術協議会年会 (1981. 10. 2)
60. 神藏美枝子: 食用緑色 3 号の付随色素並びに関連物質の分離, 定量
日本食品衛生学会第42回学術講演会 (1981, 11. 20)
61. Hajime ISHIWATA and Akio TANIMURA: **Ingestion and Secretion of Nitrate and Experimental Animals**
Third International Conference on Environmental Mutagens (1981.9.24)
62. 石綿 瑩, 岩田良一, 谷村頭雄: *N*-ニトロソ化合物前駆物質の生体内挙動 (V) ラットにおけるジメチルアミンの尿中排泄
日本食品衛生学会第43回学術講演会 (1982. 5. 19)
63. 佐原啓二*1, 林 長男, 谷村頭雄, 倉田 浩, 真木俊夫*2: ニトロソジメチルアミンの生体内挙動ウサギ小腸内における NDMA の経時的推移
日本食品衛生学会第43回学術講演会 (1981. 5. 19)
*1 日本大学農獣医学部
*2 東京都立衛生研究所
64. 小沼博隆, 鈴木 昭, 倉田 浩, 品川邦汎*, 上野俊治*, 松坂尚典*: *Bacillus cereus* の毒素原性に関する研究 (第 1 報) 食中毒由来菌株の生物学的
* 理化学研究所
65. 品川邦汎*, 上野俊治*, 松坂尚典*, 小沼博隆, 鈴木 昭, 倉田 浩: *Bacillus cereus* の毒素原性に関する研究 (第 2 報) *B. cereus* の産生する血管透過性物質の分離
日本食品衛生学会第42回学術講演会 (1981. 11. 19)
* 岩手大学
66. 品川邦汎*, 上野俊治*, 松坂尚典*, 小沼博隆, 鈴木 昭, 倉田 浩: *Bacillus cereus* の産生する血管透過性因子の分離とその性状
日本獣医学会第92回学術講演会 (1982. 4. 12)
* 岩手大学
67. 上野俊治*, 品川邦汎*, 松坂尚典*, 小沼博隆, 鈴木 昭, 倉田 浩: *Bacillus cereus* の毒素原性に関する研究 (第 3 報) 「下痢型」食中毒由来菌株の産生する血管透過性因子の性状
日本食品衛生学会第43回学術講演会 (1982. 5. 18)
* 岩手大学
68. 小沼博隆, 鈴木 昭, 倉田 浩, 品川邦汎*, 上野俊治*, 松坂尚典*: *Bacillus cereus* の毒素原性に関する研究 (第 4 報) 食中毒並びに食品由来菌株における血管透過性因子の産生について
日本食品衛生学会第43回学術講演会 (1982. 5. 18)
* 岩手大学
69. 宇田川俊一: 人間生活とマイコトキシンとのかかわり 4. 輸入食品
第14回マイコトキシン研究会 (1981. 9. 3)
70. 高鳥浩介, 加藤基恵*1, 宇田川俊一, 長谷川篤彦*2: 養豚場の土壌から分離される真菌について
第25回日本菌学会大会 (1981. 5. 29)
*1 食品薬品安全センター
*2 東京大学農学部
71. 宇田川俊一, 杉山佳子*: ネパール産子の菌類の分類学的研究
第26回日本菌学会大会 (1982. 5. 17)

72. 高田正樹*, 宇田川俊一: ネパール産土壌より分離された *Eupenicillium* 属数種について
第26回日本菌学会大会 (1982. 5. 17)
* 東洋醸造 (株)
73. Shun-ichi UDA GAWA: **Detection and occurrence of mycotoxin-producing fungi from imported foods in Japan**
4th International Symposium on Toxic Microorganisms, Tokyo (1981. 10-8)
74. 松崎統*, 一戸正勝: 角膜真菌症から分離された *Glomerella cingulata* について
第25回日本医真菌学会総会 (1981. 10. 31)
* 国立別府病院・皮膚科
75. 森 悦男*, 小川時彦*, 山本順昭*, 田中幸生*, 小野勝美*, 頭本藤雄, 一戸正勝, 倉田 浩: 市販かつおぶし中のマイコトキシンの分析
第42回日本食品衛生学会 (1981. 11. 18)
* 川崎市衛生研究所
76. 田中 勲*, 武村民子*, 春日 孟*, 松井泰夫*, 井上雅晴*, 一戸正勝: 肺のスエヒロタケ (*Schizophyllum commune*) 感染症の一例
第71回日本病理学会総会 (1982. 4. 8)
*1 日赤医療センター
*2 東京医科歯科大学
77. 一戸正勝, 杉浦義紹*: 赤カビ病菌 *Gibberella* のマイコトキシン生産性の検討
第26回日本菌学会大会 (1982. 5. 18)
* 東京理科大学薬学部
78. 小島満子, 倉田 浩: 市販冷蔵食品から分離した低温性酵母のタンパク及び脂肪分解能
日本菌学会関東談話会 (1981. 11. 28)
79. Akira TANAKA, Toyohei MACHIDA* and Makoto MIKI*: **Basic Studies on New Renal Scanning Agents labelled with Tc-99m**
Vth International Symposium on Radionuclides in Nephrology, London (1981. 9. 2)
* Department of Urology, The Jikei School of Medicine
80. Akira TANAKA and Mitsuo WATANABE*: **Metabolism of 1-propyl-1-nitroso-urea (PUN) in rats**
7th International Meeting on N-Nitroso Compounds—Occurrence and Biological Effects, Tokyo (1981. 10. 1)
* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University
81. 田中 彰, 町田豊平*, 三木 誠*, 東陽一郎: 腎診断薬の開発に関する研究(第6報) 数種の ^{99m}Tc-標識化合物による腎イメージングの比較検討
第21回日本核医学会総会 (1981. 10. 15)
* 東京慈恵医科大学泌尿器科
82. 嶺岸謙一郎, 紅林秀雄, 森本和滋, 高橋昭江, 南原精一, 山羽 力: トリス-1,3-ジクロロ-2-プロピルホスフェート (TCPP) 及びトリス-2-クロロエチルホスフェート (TCEP) の代謝について
日本薬学会第102年会 (1982. 4. 5)
83. 高橋昭江, 山羽 力: **Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate. (Tris-BP) 及びその関連物質のラット臓器酵素による分解**
日本薬学会第102年会 (1982. 4. 5)
84. 佐藤道夫, 田中 彰, 土屋利江, 中浦慎介, 田中悟, 山羽 力: オルトフェニルフェノールナトリウム及びオルトフェニルフェノールのラットによる代謝
日本薬学会第102年会 (1982. 4. 4)
85. 土屋利江, 山羽 力: **Spore を使用した液体 S-9 法による Rec-assay**
日本薬学会第102年会 (1982. 4. 5)
86. 森本和滋, 田中 彰, 中館正弘, 山羽 力: ビス及びモノ N-ニトロソ尿素類の核酸, タンパク質及びクロマチンとの *in vitro* における結合性の差異とその意義について
第13回薬物代謝と薬効・毒性シンポジウム (1981. 11. 20)
87. 森本和滋, 山羽 力: N-ニトロソ尿素のクロマチンとの相互作用 (I) クロマチンへの結合性と誘型活性への影響について
第40回日本癌学会総会 (1981. 10. 7)

88. 柳沢宗利*, 町田豊平*, 三木 誠*, 大石幸彦*, 木戸 晃*, 近藤直弥*, 田中 彰: 腎診断薬の開発に関する研究 (第7報) 新しい診断薬 ^{99m}Tc-DMP (dimercaptpropionic acid) の基礎的検討
第16回日本核医学会関東甲信越地方会 (1982. 2. 27)
* 東京慈恵会医科大学泌尿器科
89. 池本 庸*, 小寺重行*, 稲葉善雄*, 町田豊平*, 田中 彰: 可塑剤 dibutyl phthalat 及び emono-butyl phthalate による睾丸障害
第16回日本不妊学会総会 (1982. 11. 12)
* 東京慈恵会医科大学泌尿器科
90. 池本 庸*, 斎藤賢一*, 小寺重行*, 佳井清人*, 稲葉善雄*, 町田豊平*, 田中 彰: フタル酸エステル類による睾丸障害について
第70回日本泌尿器科学会総会 (1982. 5. 13)
* 東京慈恵会医科大学泌尿器科
91. 落合敏秋, 赤木 博, 萩埜恵子, 松本清司, 関田清司, 川崎 靖, 降矢 強: 白血球自動分類装置 MICROX の実験動物での使用について (第3報) ——ラット, イヌ及びサルの白血球について——
第16回日本実験動物学会 (1981. 9. 3)
92. 池田康和, 鎌田栄一, 小川幸男, 高村二三知, 鈴木康雄, 金子豊蔵, 戸部満寿夫: 2-Mercaptoimidazole (2-MIZ) の毒性に関する研究
第8回日本毒科学会 (1981. 6. 13)
93. 小川幸男, 池田康和, 鎌田栄一, 金子豊蔵, M. HUSSEIN, 戸部満寿夫: 二, 三の薬物によるマウスの口蓋裂と血中 Corticosterpne 値
第65回日本薬理学会関東部会 (1981. 10. 18)
94. 大幡久之*, 山田重男*, 高橋 惇, 大野泰雄, 川西 徹, 粕谷 豊, 大森義仁: 多剤併用の安全性に関する実験的研究 (1) ニトロソアミン投与ラットにおけるアミノ配糖体系抗生剤の腎機能に及ぼす影響
第64回日本薬理学会関東部会 (1981. 5. 31)
* 昭和大学
95. Yasuo OHNO, Toru KAWANISHI, Atsushi TAKAHASHI, Yutaka KASUGA and Yoshihito OMORI: Assay of renal microsomal N-nitroso dimethylamine demethylase by sensitive radio-metric method and its comparison with the activity of aminopyrine demethylase
Eighth International Congress of Pharmacology (1981. 7. 20)
96. Akira TAKANAKA, Kunio KAWASHIMA, Kei-nosuke MIZOKAMI, Kazuhide INOUE, Momoko SUNOUCHI, Yutaka KASUYA and Yoshihito OMORI: Effects of prenatal treatment with 17 α -methyltestosterone on the sex differences of drug metabolism in rat offspring
Eighth International Congress of Pharmacology (1981.7.20)
97. Kannosuke FUJIMORI and I.K.H.: Dopaminergic activity in chlorodecone (Kepone[®]) induced neurotoxicity
Eighth International Congress of Pharmacology (1981.7.21)
98. Toru KAWANISHI, Yasuo OHNO, Atsushi TAKAHASHI, Yutaka KASUYA and Yoshihito OMORI: Studies on microsomal metabolism of N-nitrosodimethylamine
Fifth International Symposium on microsomes and drug oxidations (1981.7.28)
99. 中浦慎介, 川島邦夫, 田中 悟, 高仲 正, 大森義仁: 薬物によるウサギ血清 CPK 活性の変動に関する基礎的検討
第65回日本薬理学会関東部会 (1981. 10. 18)
100. 吉川公平*¹, 高木敬次*¹, 大幡久之*², 山田重男*², 高橋 惇, 大野泰雄, 粕谷 豊, 大森義仁: フェナセチンの代謝及び腎毒性の動物種属差
第65回日本薬理学会関東部会 (1981. 10. 18)
*¹ 東京理科大学
*² 昭和大学
101. 川島邦夫, 中浦慎介, 藤森観之助, 田中 悟, 粕谷 豊, 大森義仁: Methyltestosterone の妊娠期投与のラット次世代の血中性ホルモンレベルに及ぼす影響
第54回日本内分泌学会秋季大会 (1981. 10. 24)
102. 篠内桃子, 藤森観之助, 溝上敬之助, 井上和秀, 高仲正, 大森義仁: 肝薬物代謝酵素活性誘導の胎仔

期における特異性について

第55回日本薬理学会総会 (1982. 3. 28)

103. 長尾重之, 遠藤任彦, 小野田欽一, 高仲 正, 大森義仁: MAO 阻害薬処理動物における諸種化学物質の行動薬理学的研究 (第2報) L-DOPA 併用時のラット行動における *p*-chlorophenylalanine の影響並びに条件回避反応の分布から見た条件行動の新しい分析法の検討
第55回日本薬理学会総会 (1982. 3. 29)

104. 大野泰雄, 川西 徹, 高橋 惇, 高仲 正, 大森義仁, 桑原悦久*, 桜井正之*: 腎における薬物代謝 (II) ミクロゾーム分画における薬物代謝活性の種差及び誘導剤の影響
第102回日本薬学会 (1982. 4. 3)

*1 昭和薬科大学

*2 昭和大学

105. 川島邦夫, 田中 悟, 中浦慎介, 小野田欽一, 長尾重之, 遠藤任彦, 高仲 正, 大森義仁: Vitamin A の妊娠期投与によるラット次世代に及ぼす影響 (1) 妊娠母体及び胎仔について
日本食品衛生学会第43回学術講演会 (1982. 5. 19)

106. 長尾重之, 遠藤任彦, 小野田欽一, 川島邦夫, 中浦慎介, 田中 悟, 高仲 正, 大森義仁: Vitamin A の妊娠期投与によるラット次世代に及ぼす影響 (2) 出生仔の成長及び行動について
日本食品衛生学会第43回学術講演会 (1982. 5. 19)

107. 黒川雄二, 前川昭彦: Butyl-1 (acetoxyl)butyl-nitrosamine のラットにおける癌原性について
第70回日本病理学会総会 (1981. 4. 3)

108. 黒川雄二, 高橋道人, 林 裕造: *In vitro* で癌原性物質の処理を受けた消化管の移植実験 (IV) MNNG 処理胎児及び新生児ラット腺胃の移植成績
第40回日本癌学会総会 (1981. 10. 6)

109. MAEKAWA, A., TAKAHASHI, M., KUROKAWA, Y., KOBUBO, T., OGIU, T., ANJO, T*, MOCHIZUKI, M*, OKADA, M.,* and the late ODASHIMA, S.: Carcinogenicity of α -oxodized nitrosamines (α -acyloxy, α -hydroperoxy and α -oxo nitrosamines) in F-344 rats;

7th International Meeting on N-Nitroso Compounds—Occurrence and Biological Effects (Tokyo, Oct. 1, 1981)

* 東京生化学研

110. 前川昭彦, 荻生俊昭, 小野寺博志, 安生孝子*, 望月正隆*, 岡田正志*: α -アセトキシニトロサミンの F-344 ラットにおける癌原性について
第40回日本癌学会総会 (1981. 10. 5)

* 東京生化学研

111. 小野寺博志, 谷川広行, 前川昭彦: F-344 ラットの長期飼育における自然発生腫瘍
第2回 Fischer ラット研究会 (1981. 5. 21)

112. 今井田克己*, 長谷川良平*, 津田洋幸*, 福島昭治*, 伊東信行*, 高橋道人: Neuroblastoma *in situ* の2剖検例
第70回日本病理学会総会 (1981. 4. 1)

* 名市大第1病理

113. 高橋道人, 小久保武, 古川文夫, 倉田 靖, 長野嘉介, 林 裕造: Dibutyltin dichloride によるハムスターの胆道系障害とその経時的変化
第70回日本病理学会総会 (1981. 4. 1)

114. 高橋道人, 新居 均*, 小久保 武, 林 裕造: BOP 1 回投与によるハムスターの実験的膀胱癌発生における胆道系障害剤 Dibutyltin dichloride の影響について
第40回日本癌学会総会 (1981. 10. 6)

* 名市大・二外

115. 高橋道人, 小久保武, 荻生俊昭, 林 裕造, 中館正弘: プロピルニトロソ尿素 (PNU) によるハムスターの脾血管性腫瘍の発生
第40回日本癌学会総会 (1981. 10. 6)

116. 黒川雄二, 高橋道人, 林 裕造: *In vitro* で癌原性物質の処理を受けた消化管の移植実験 (IV) MNNG 処理胎児及び新生児ラット腺胃の移植成績
第40回日本癌学会総会 (1981. 10. 6)

117. 高橋道人, 小久保武, 黒川雄二, 立松正衛*, 林 裕造: 実験胃癌発生における高食塩食の影響について

第40回日本癌学会総会 (1981. 10. 6)

* 名古屋市立大・病理

118. 高橋道人, 小久保武, 林 裕造: **F-344** ラットの **MNNG** 胃癌発生過程における胃酸分泌促進剤 **Cysteamine** の影響とその雌雄差について
第40回日本癌学会総会 (1981. 10. 6)
119. 小久保武, 高橋道人, 林 裕造: **DEN** による肝癌発生過程における肝血管構造の変型について
第40回日本癌学会総会 (1981. 10. 6)
120. 石館 基: 変異原性試験法とその解釈—哺乳動物細胞を用いる検索と問題点
日本香粧品科学会第6回学術大会 (1981. 6. 19)
121. Takehiko NOHMI, Rumiko MIYATA, Kunie YOSHIKAWA, Masahiro NAKADATE and Motoi ISHIDATE, Jr.: **Metabolic Activation of 2,4-Xyldine and Its Mutagenic Metabolite**
5th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations (1918.7.28)
122. Kunie YOSHIKAWA, Rumiko MIYATA, Takehiko NOHMI, Masahiro NAKADATE and Motoi ISHIDATE, Jr.: **Premutational Lesions Produced by N-Nitroso-N-alkylurea Derivatives in Escherichia coli Cells**
3rd International Conference on Environmental Mutagens (1981.9.21)
123. Motoi ISHIDATE, Jr.: **Chromosoma, Aberration Test as a Primary Screening for Environmental Mutagens and for Carcinogens**
3rd International Conference on Environmental Mutagens (1981.9.24)
124. Makoto HAYASHI, Toshio SOFUNI and Motoi ISHIDATE, Jr.: **Application of Acridine Orange Fluorescent Staining to Micronucleus Test**
3rd International Conference on Environmental Mutagens (1981.9.23)
125. Mitsuo WATANABE*, Masayuki MOGI* and Motoi ISHIDATE, Jr.: **Chromosomal Aberration Test in vitro with a Chinese Hamster Fibroblast Cell Line on the Human Urine**
3rd International Conference on Environmental Mutagens (1981.9.23)
- * 帝京大学薬学部
126. 祖父尼俊雄, 林 真, 荻生俊昭, 石館 基: 染色法によるラット胸腺腫瘍腹水系の核型分析
第40回日本癌学会総会 (1981. 10. 6)
127. 吉川邦衛, 宮田ルミ子, 能美健彦, 岩田友子*¹, 稲葉修吾*², 野武 稔*², 石館 基: 突然変異試験法に用いられる **S9** の検索. その **VIII** マウス系統間に因る **PCB** 誘導と **PB+NF** 誘導の差異
日本環境変異原学会第10回研究発表会 (1981. 12. 3)
- *¹ 横浜市衛生研究所
*² 相互生物医学研究所
128. 能美健彦, 宮田ルミ子, 吉川邦衛, 中館正弘, 石館 基: **Aminobenzene** 類の変異原性の検索(II)
日本環境変異原学会第10回研究発表会 (1981. 12. 3)
129. 林 真, 祖父尼俊雄, 沢田 稔, 石館 基: **Acridine Orange** 蛍光染色法による **quinacrine-2HCl** の小板誘発能の検討
日本環境変異原学会第10回研究発表会 (1981. 12. 3)
130. 祖父尼俊雄, 林真, 沢田 稔, 松岡厚子, 石館 基: 変異原高感受性マウス (**CD-1/LN(S)/ms**) の遺伝的要因について
日本環境変異原学会第10回研究発表会 (1981. 12. 3)
131. 石館 基: 食品添加物類の変異原性について
日本環境変異原学会第10回研究発表会 (1981. 12. 4)
132. 中原 裕, 岡田敏史, 持田研秀: **デオキシコール酸** ミセルに可溶化した脂肪酸ビニルエステルを基質とするパーゼ活性について
第31回日本薬学会近畿支部大会 (1981. 11. 15)
133. 四方田千佳子, 岡田敏史, 持田研秀: 種々のアラビン酸塩の浸透圧係数と対イオンの活量係数
日本薬学会第102年会 (1982. 4. 4)
134. 岡田敏史: **フェノチアジン** 系向精神薬の水溶液における会合体形成
第107回コロイド懇談会 (1982. 1. 28)

135. 柴田 正, 長谷川隆治, 持田研秀: プタ薛カリ
クレンの酵素標識免疫定量法
日本薬学会第102年会 (1982. 4. 4)
136. 豊田正武, 伊藤蒼志男, 慶田雅洋: 酸素電極法
による過酸化水素の定量に及ぼす過酸化脂質の影響
日本農芸化学会関西支部第321回例会 (1981. 7. 11)
137. 小川俊次郎, 豊田正武, 外海泰秀, 伊藤蒼志男,
慶田雅洋: 過酸化水素処理した塩かすのこ中の残留
過酸化水素の除去方法について
第18回全国衛生化学技術者協議会 (1981. 10. 2)
138. 伊藤蒼志男, 豊田正武, 小川俊次郎, 慶田雅
洋: 食品中の過酸化水素の微量分析技術の開発並び
に新技術による微量測定に影響する因子の解析
第18回全国衛生化学技術者協議会 (1981. 10. 2)
139. 慶田雅洋, 伊藤蒼志男, 豊田正武: ソルビン酸
の1日摂取量に関する調査研究
日本栄養・食糧学会第20回近畿支部大会 (1981. 10.
17)
140. 慶田雅洋, 伊藤蒼志男, 小川俊次郎: 酢酸ビニ
ル樹脂製ふうせん (幼児用おもちゃ) 中の有機溶剤
の分析
日本農芸化学会昭和57年度大会 (1982. 4. 4)
141. 伊藤蒼志男, 鈴木英世, 豊田正武, 慶田雅洋:
等速電気泳動による食品中の EDTA の検出定量に
ついて
第1回等速電気泳動分析シンポジウム (1981. 11. 27)
142. 慶田雅洋, 伊藤蒼志男, 豊田正武: サッカリン,
BHT, BHA の1日摂取量に関する調査研究
第36回日本栄養・食糧学会 (1982. 5. 12)
143. 中村恵三, 川木秀子*1, 佐々木喜男*2: エント
ロピー置換定数 σ_s° を用いる新構造活性相関解析
VI 5位置換ピコリン酸誘導体
日本薬学会第102年会 (1982. 4. 3)
144. 加納晴三郎, 小川義之, 小室徹雄, 川崎浩之進,
尼寺啓子: 大腸菌 LPS の抽出過程の検討とそれ
に伴う物性, Limulus 活性並びに発熱活性の変化に
ついて
第28回毒素シンポジウム (1981. 7. 23)
145. 村井敏美, 川崎浩之進, 加納晴三郎: 細菌内毒
素 (LPS) の超音波及び過熱処理に伴う発熱毒性,
Limulus amoebocyte lysate (LAL) 毒性並びに
超微形態の変化について
第93回日本獣医学会 (1982. 4. 3)
146. 江馬 真, 村井敏美, 伊丹季文, 荒木宏昌, 加
納晴三郎: 薬物の胎仔毒性の発現機序について(III)
トリパンプルーのラットにおける催奇形性とタンパ
ク結合性
第59回日本薬理学会近畿部会 (1981. 6. 6)
147. 伊丹季文, 江馬 真, 加納晴三郎: 薬物の胎仔
毒性の発現機序 (IV) 内毒素による Aspirin の胎仔
毒性増強について
第21回日本先天異常学会総会 (1981. 7. 10)
148. 江馬 真, 伊丹季文, 加納晴三郎: 薬物の胎仔
毒性の発現機序 (V) ラットにおける Trypan blue
の催奇形性について
第21回日本先天異常学会総会 (1981. 7. 10)
149. 伊丹季文, 江馬 真, 加納晴三郎: LPS によ
る aspirin の胎仔毒性増強効果とその機序について
第60回薬理学会近畿部会 (1981. 11. 16)
150. 宮崎幸男, 萩庭丈寿, 村越 勇, 楠口義洋, 伊
藤 誠, 渡辺宏之, 杉山英彦, 井上 修: Duboisia
属植物の栽培及び育種に関する研究 (1) *D. myop-*
oroides, *D. leichhardtii* 及び中間型植物の生育
並びにアルカロイド含量
日本生薬学会第28回年会 (1981. 10. 2)

*1 近畿大学薬学部

*2 大阪大学薬学部

所員の研究、試験及び検査に関する発表を主とする「衛試例会」は、昭和26年から原則として毎月第2火曜日、本所講堂において開催されているが、昭和56年4月から昭和57年3月までの演題は次のとおりである。

第228回(昭和56年4月14日)

1. ダブリン中の不純物の検出及び定量
薬品部 本田典子
2. DEN 肝癌発生経過中にみられる増殖性結節とその血管構築について
病理部 °古川文夫
倉田靖
小久保武
高橋道人
3. 過酸化脂肪質測定法としての TBA 法の意義
食品部 三原翠
4. 硝酸及び亜硝酸ナトリウムの F-344 ラットにおける癌原性について
病理部 °小野寺博志
前川昭彦

第229回(昭和56年5月12日)

1. 過酸化水素処理したかすのこ中の残留過酸化水素の分解・除去法について
大阪支所薬品部 °小川俊次郎
豊田正武
外海泰秀
伊藤啓志男
慶田雅洋
2. ワラビ研究Ⅻ, 1-indane 誘導体の ^{13}C -NMR
生薬部 °義平邦利
福岡正道
3. 標準内毒素の調整と問題点について
大阪支所薬理微生物部 °小室徹雄
小川義之
尼寺啓子
川崎浩之進
加納晴三郎
4. モルヒネの代謝とグルタチオンの関係について
放射線化学部 °永松国助
5. 家庭用品中の鉛の分析—特に塗料、鉛筆の塗膜、クレヨン、水彩絵具について
療品部 鹿庭正昭

第230回(昭和56年6月9日)

1. メチルコラントレンによる薬物代謝酵素誘導における胎仔と母体の差異について(Ⅱ)
薬理部 溝上敬之助
2. 薬物による胎仔毒性の発現機構に関する研究(Ⅲ)
大阪支所薬理微生物部 伊丹孝文
3. 2,3-ジブロモプロピルホスフェートに関する研究:モノ及びビスエステル合成、分析及び変異原性
療品部 中村晃忠
4. Chaetoglobosinの構造活性相関を明らかにするための二、三の試み
生薬部 関田節子
5. 食品異物としての昆虫の脱水素酵素活性変化の検討—アクリダンの生成を指標として—
食品部 °光楽昭雄
斉藤行生
6. Retinyl acetateのラットにおける亜急性毒性試験成績について
病理部 °大野裕子
高村直子
黒川雄二
林裕造
7. 培養細胞における体細胞突然変異と染色体異常誘発性
変異原性部 °沢田稔
祖父尼俊雄
石館基

第231回(昭和56年7月14日)

1. 生理食塩液中のエチレンオキサイド、エチレングロリド、エチレングリコールの定量
療品部 °水町彰吾
辻楠雄
大場琢磨
2. 薬物による胎仔毒性の発現機構に関する研究(V)—Trypan-Blueのラットにおける催奇形性の機序—
大阪支所薬理微生物部 °江馬真
加納晴三郎
3. フェナセチン代謝の動物種属差
薬理部 高橋惇
4. ミニプタGを用いたグリセオフルビン製剤のBioavailabilityの検討
薬品部 °青柳伸男

- 緒方 宏 泰
江島 昭
5. 血液中における鉛の動態について
放射線化学部 池 淵 秀 治
6. 二、三の薬物によるマウスの口蓋裂と血中コルチ
コステロンについて
毒 性 部 小 川 幸 男
7. 8-ニトロキノリンのハムスターにおける癌原性試
験の結果について
病 理 部 °古 川 文 夫
長 野 嘉 介
小 久 保 武
高 橋 道 人
林 裕 造

第232回(昭和56年9月8日)

1. 学術映画「胃を科学する」
2. 白血球自動分類装置MICROXの実験動物での使
用について(第3報) —ラット, イヌ及びサル
の赤血球について—
毒 性 部 落 合 敏 秋
3. Pyrgen Test と Limulus Test の相関性(Ⅲ)—LPS
を加熱処理した時の Limulus Test に対する影響
について—
大阪支所薬理微生物部 川 崎 浩 之 進
4. 合板からのホルムアルデヒドの発散について
療 品 部 小 嶋 茂 雄
5. 染色助剤 2Hメチルナフタレンの代謝について
放射線化学部 手 島 玲 子
6. ニトロソジメチルアミン代謝活性の鋭敏な検索法
と腎への応用
薬 理 部 大 野 泰 雄

第233回(昭和56年10月13日)

1. 酸化染毛剤の分析法(I)
環境衛生化学部 °木 嶋 敬 二
谷 村 顕 雄
2. 日本人のソルビン酸の一日摂取量に関する調査研
究
大阪支所食品部 豊 田 正 武
3. Bis(2,3-dibromopropyl)phosphate, (Bis-BP) の
代謝について
医 化 学 部 °嶺 岸 謙 一 郎
高 橋 昭 江
南 原 精 一
森 本 和 滋

- 紅 林 秀 雄
4. ニトロソジメチルアミンの脱メチル化酵素につい
て
薬 理 部 川 西 徹
5. Diethylnitrosamine 投与によるハムスターの気管
上皮の変化について
病 理 部 °長 野 嘉 介
高 橋 道 人
古 川 文 夫
小 久 保 武
林 裕 造
6. エチレンオキサイドの溶血性及び皮膚刺激性につ
いて
薬 理 部 田 中 悟

第234回(昭和56年11月10日)

1. 化粧品中のニトロソ化合物に関する研究(Ⅱ)
環境衛生化学部 °木 嶋 敬 二
齊 藤 恵 美 子
谷 村 顕 雄
2. アラビン酸のカチオン結合性
大阪支所薬品部 °四 方 田 千 佳 子
岡 田 敏 史
持 田 研 秀
3. MAO 阻害薬及び L-DOPA 併用ラットの行動に
及ぼす *p*-chlorophenylalanine の影響
薬 理 部 長 尾 重 之
4. Methyltestosterone の妊娠期投与のラット次世代
の血中性ホルモンレベルに及ぼす影響
薬 理 部 川 島 邦 夫
5. 学術映画「薬と人間」

第235回(昭和56年12月8日)

1. 1,3,4-チアジアゾール誘導体の抗腫瘍性について
合成化学研究部 宮 原 美 知 子
2. 試験管内 MNNG 処理ラット腺胃の移植成績
病 理 部 °高 村 直 子
大 野 裕 子
今 沢 孝 喜
黒 川 雄 二
3. 薬物によるウサギ血清 CPK 活性の変動に関する
基礎的検討
薬 理 部 中 浦 慎 介
4. 数種の医薬品製剤の Bioavailability に関するヒ
ト及びビーグル犬の比較研薬
薬 品 部 °青 柳 伸 男

緒 方 宏 泰
鹿 庭 なほ子
柴 崎 利 雄
江 島 昭

3. 台湾産植物 WIKSTROFMIA INDICA 中の抗腫瘍成分の検索について

大阪支所食品部 鈴木 英 世

4. ラット胸腺腫腹水腫瘍の染色体解析

変異原性部 °祖父尼 俊 雄

林 真

石 館 基

病 理 部 荻 生 俊 昭

第 236 回 (昭和57年 1 月 12 日)

1. 学術映画「遺伝子組換えって何だろう」
2. 学術映画「体の情報をとらえる」—新しい放射線診断
3. 学術映画「光を送る」—光ファイバー
4. 学術映画「宇宙から地球を見る」
5. 学術映画「彫る」—棟方志功の世界

第 237 回 (昭和57年 2 月 9 日)

1. N-ニトロソ尿素のラット肝臓クロマチンへの結合性と鋳型活性への影響について
医 化 学 部 °森 本 和 滋
山 羽 力
2. デオキシコール酸ミセルに可溶化した脂肪酸ビニルエステルを基質とする際リパーゼ活性に関する速度論的研究
大阪支所薬品部 °中 原 裕
岡 田 敏 史
持 田 研 秀

第 238 回 (昭和57年 3 月 9 日)

1. 学術映画「人工腎臓」
2. イオン交換樹脂並びに吸着型樹脂を用いた尿毒症成分の吸着除去

療 品 部 °新 谷 英 晴

辻 楠 雄

大 場 琢 磨

3. ナリジクス酸錠の bioavailability と溶出速度

薬 品 部 緒 方 宏 泰

°青 柳 伸 男

鹿 庭 なほ子

(所内特別講演)

実験動物科学の進歩と衛試の現状

毒 性 部 堀 内 茂 友

支 所 例 会

第 55 回 (昭和56年 4月30日)

1. Zeisel-GC 法による Cellulose ether 中のアルコキシル基の定量
薬 品 部 持 田 研 秀
2. 電極法による食品中の過酸化水素の迅速測定法について
食 品 部 豊 田 正 武
3. *N*-Cyclohexy 1-2-benzothiazolesulfenamide (CBS)のラットにおける催奇形試験について
薬 理 微 生 物 部 村 井 敏 美

第 56 回 (昭和56年 7月 2日)

1. ポリエチレングリコール中のエチレンオキサイドの限度試験について
薬 品 部 伊 阪 博
2. 腹位あるいは背位固定による家兎体温の変化について
薬 理 微 生 物 部 川 崎 浩 之 進
3. 過酸化水素処理したかずのこ中の残存過酸化水素の分ゼ・除去法について
食 品 部 小 川 俊 次 郎

第 57 回 (昭和56年10月27日)

1. *l*-エフェドリン及び *d*- ϕ -ブソイドエフェドリン銅キレート二波長分光光度法による分別定量法について
薬 品 部 野 口 衛
2. 食品中の過酸化水素の微量分析法と微量測定に及ぼす諸因子の解析
食 品 部 伊 藤 啓 志 男
3. LPS による Asyirin の胎仔毒性増強効果とその機序について
薬 理 微 生 物 部 伊 丹 孝 文

第 58 回 (昭和56年11月25日)

1. カリクレインの酵素標識免疫定量法

薬 品 部 柴 田 正

2. 標準内毒素の調製について
薬 理 微 生 物 部 小 室 徹 雄
3. 台湾産植物 WIKSTROEMIA INDICA 中の抗腫瘍成分の検索について
食 品 部 鈴 木 英 世

第 59 回 (昭和56年12月23日)

1. 塩酸プロカインのプロムチモールブルーによるイオン対抽出
薬 品 部 岡 田 敏 史
2. CARBOCYANINE 色素と LPS の相互作用 (第 II 報) CARBOCYANINE 色素による LPS 定量法の改良と CARBOCYANINE-LPS 結合反応の解析
薬 理 微 生 物 部 小 川 義 之

第 60 回 (昭和57年 2月25日)

1. 置換基エントロピー定数の構造活性相関解析への試み
食 品 部 中 村 恵 三
2. 輸液用注射剤の不溶性微粒子試験について
薬 品 部 辻 澄 子

第 61 回 (昭和57年 3月31日)

1. ミセル系における睨リパーゼ活性に関する速度論的研究 I デオキシコール酸ミセルによる阻害
薬 品 部 川 崎 浩 之 進
 2. LPS の超音波及び加熱処理に伴う発熱活性 LAL 活性並びに超微形態の変化について
薬 理 微 生 物 部 村 井 敏 美
- 所内特別講演 (昭和56年 8月 5日)
発熱及び発熱物質に関する研究 その史的概観と研究のあり方に関する考察

薬 理 微 生 物 部 加 納 晴 三 郎

所内講演会

- | | |
|---|--|
| 1. プロスタグランディン研究における最近の話題
昭和56年6月19日
東京都老人総合研究所薬理学部長
室田 誠 逸 | 昭和56年11月19日
Dr. T. J. Slage オークリッジ国立研究所生物部 |
| 2. Aspects of Drug Tolerance and Dependence
昭和56年7月20日
Dr. I. K. Ho Professor Department of Pharmacology The University of Mississippi Medical Center | 4. 活性酸素の生体系における役割
昭和57年2月19日
(財)東京都臨床医学総合研究所炎症プロジェクト
リーダー 柿 沼 カツ子 |
| 3. 皮膚発癌におけるプロモーター作用について | 5. バイオセンサーとその応用
昭和57年3月25日
東京工業大学資源化学研究所長 鈴木 周 一 |

支所所内講演会

ボツリヌス毒素について
その構造と活性との関連

昭和56年9月14日
大阪府立大学教授 阪 口 玄 二

特別研究 (厚生省)

1. 生活関連諸物質の微量分析新技術の開発研究 (食品, 食添, 環境, 療品, 医化, 変異原, 支所食品)
2. 医薬品, 食品添加物等安全性評価のための新技術利用と評価基準の確立に関する研究 (毒性, 薬理, 病理, 変異原, 医化)

国立機関原子力試験研究費 (科学技術庁)

1. 放射性医薬品の品質試験法に関する研究 (放射線)
2. 体内適用放射性医薬品の安全性に関する研究
 - (1) 放射性医薬品の標的臓器の生化学的機能に及ぼす影響 (放射線, 食品, 支所薬品)
 - (2) 放射性医薬品の毒性試験 (毒性)
 - (3) 放射線医薬品の各種臓器に及ぼす組織学的変化に関する研究 (病理)
 - (4) 放射性医薬品の突然変異原性に関する研究 (変異原性)
 - (5) 放射性医薬品の生体解毒機能に及ぼす影響に関する研究 (薬理)
3. 標識化合物による医薬品食品添加物等の安全性を予測する *in vitro* 試験法の開発研究 (医化学, 薬理)
4. パブテンラジオリジオイムノアッセイの臨床分析への応用に関する研究 (放射線)
5. 血液回路の放射線滅菌による材質変化とそれに対する品質の改良並びに滅菌効果に関する研究 (療品, 衛生微生物)
6. 放射線照射による医薬品, 化粧品, 微生物汚染防止に関する研究 (衛生微生物)
7. 電子線照射によるみかんの毒性試験 (毒性)
8. 障害防止に必要な経費 (放射線)

放射能調査研究費 (科学技術庁)

環境試料中の天然放射性核種の調査に関する研究 (放射線)

科学技術振興調整費 (科学技術庁)

1. 証・経穴の科学的実証及び生薬資源の確保に関する特定総合研究
 - 漢方薬に関する研究
 - 循環系及び血液に作用する漢方薬の薬理作用及びその化学成分に関する研究 (生薬, 薬理)
 - 生薬資源の確保に関する研究
 - 薬用植物の品質評価の研究 (筑波)

2. 熱帯・亜熱帯の微生物・植物の総合的な開発利用技術に関する研究

熱帯・亜熱帯の植物資源の医薬・農薬・食糧としての開発研究

植物の生物活性物質の医薬としての利用に関する研究 (生薬)

3. DNA の抽出・解析・合成技術の開発に関する技術

DNA の合成技術に関する研究

有用物質等の生産に関与する DNA の合成技術の開発に関する研究 (生物, 放射線)

4. ネットワーク共用による化合物等の利用高度化に関する研究

化合物総合データベース・システムの形成に関する研究

バイオジカルデータベース作成・検索システム (化学物質情報, 薬理)

国立機関公害防止等試験研究費 (環境庁)

1. 低沸点性有機塩素化合物の生体影響に関する研究 (毒性, 変異原性, 環境衛生)
2. 汚染レベルを前提とする環境化学物質の安全性試験に関する研究 (支所食品)
3. 生物質を指示剤とする環境汚染物質の監視システムに関する研究 (食品)
4. 人工水棲生態系における環境汚染物質の動態に関する研究 (食品, 変異原性, 支所食品)
5. 環境汚染化学物質の変異原性並びにその試験法の開発に関する研究 (変異原性)
6. 陸水域の有機ハロゲン化合物の分析手法に関する研究 (環境衛生)

厚生科学研究費補助金 (厚生省)

1. 医薬品原料規格集の作成に関する研究 (合成薬品, 生物, 支所薬品)
2. 家庭用スプレー製品の安全対策に関する研究 (毒性)
3. 化粧品の経時安定性に関する研究 (環境衛生, 支所薬品)
4. 建築物維持管理資材の衛生, 安全性確保手法の策定に関する研究 (環境衛生)
5. 化学物質の細胞刺激と生体反応との関係に関する研究 (毒性, 合成)
6. 抗悪性腫瘍剤の安全性に関する研究 (病理)
7. 多剤併用療法の安全性に関する研究 (センター長, 薬理)

8. 輸入熱帯病の薬物治療法に関する研究 (薬品)
 9. 生薬に対する滅菌法確立に関する研究 (衛生微生物, 生薬)
 10. 注射剤の局所刺激性に関する研究 (センター長, 毒性, 薬理)
 11. ゴム添加剤の熱履歴による分解物に関する研究 (食添)
 12. 食品中の各種汚染物質の実態に関する調査研究 (食品)
 13. 食品添加物の一日総摂取量調査に関する研究 (支所食品, 食添)
 14. 水産食品中の医薬品等の検査法に関する研究 (衛生微生物, 食添, 食品)
 15. 放射性医薬品の品質確保に関する研究 (放射線)
 16. 乳, 乳製品の試験法に関する研究 (衛生微生物)
 17. 軟質塩化ビニール製血液回路の可溶性溶出防止に関する研究 (療品)
 18. 食品の微生物制御のための適正技術の確立に関する研究 (衛生微生物)
 19. 霊長類検討会 (センター長)
 20. 残留農薬標準分析法に関する研究 (食品)
 21. ステロイドホルモン製剤の製造管理及び品質向上に関する研究 (生物, 薬品)
 22. 日米科学技術協力に係る研究 (センター長)
 23. 医薬品の安全性に関する動物試験法ガイドライン作成に関する研究 (センター長, 病理, 毒性, 薬理, 変異原)
 24. 銅酸化物の生体に及ぼす影響に関する研究 (毒性)
 25. 保健医療の研究開発体制に関する調査研究 (副所長)
 26. ジャコウ代替品の開発に関する研究 (薬理)
 27. 有害試験薬を用いる医薬品試験法の改良に関する研究 (薬品, 生物, 支所薬品)
 28. 遺伝子組換えを利用して生産される医薬品に対する承認審査のための基礎的研究, (放射線, 生物, 薬理)
 29. 食を汚染するカビ毒 (アフラトキシン B₁ 等) の規制のあり方と基準化に関する研究 (衛生微生物, 食品)
 30. 不安定薬品の純度の向上に関する研究 (薬品, 生物, 支所薬品)
 31. 家庭用品に使用される各種化学物質のアレルギー反応増強効果に関する調査研究 (放射線)
 32. 食品添加物の分析における防害物質に関する研究 (支所食品)
 33. 輸入食品の検査法に関する研究 (支所食品)
 34. 簡易内毒素試験法に関する研究 (支所薬理微生物)
- 科学研究費補助金 (文部省)
1. 次世代動物の肝機能異常に関する基礎的研究 (センター長, 薬理)
 2. N-ニトロソジアルキルアミンの臓器毒性発現と各臓器における異物代謝能の関系の解析 (薬理)
 3. ラット胎仔肝ミクロゾームの薬物代謝酵素系の特異性 (薬理)
 4. 定電位電解及び化学発光を利用した食品衛生分析法の開発 (食品)
 5. 植物中に存在する発癌因子の研究 (生薬)
 6. 生活圏中の変異原物質の実験的, 疫学的検索 (生薬)
 7. 化学発癌物質による前癌病変の発生条件に関する研究 (病理)
 8. ニトロソ化合物を主とするがん原性化学物質の代謝と生体成分の相互作用に関する研究 (病理, 医化学)
 9. がんの発生と増殖に関与する染色体異常の動態とその臨床への応用 (変異原性)
 10. 機能を維持した培養細胞の発癌の生化学的初期変化 (病理)
 11. 地震等災害時における実験動物の安全性に関する研究 (毒性)
 12. 実験動物特別委員会 (病理)
 13. 胃腸粘膜癌性におけるプロモーションの意義 (病理)
 14. 合成制癌剤の総合的開発研究 (合成)
 15. 天然薬物の開発に関する基礎的並びに臨床的研究 (生薬)
 16. 環境汚染物質 (有機ハロゲン化合物を中心として) 毒性の体系的研究 (食品)
 17. ニトロソ化合物を主とするがん原性化学物質の代謝と生体成分の相互作用に関する研究 (合成)
 18. 人癌発生に外挿するための動物発癌の研究 (病理)
 19. 毒性評価に関する基礎的研究 (病理)
 20. インド亜大陸及びその周辺山岳地域の微生物調査 (衛生微生物)
- がん研究助成金 (厚生省)
1. ヒトのがん発生に関連する環境発癌物質とその抑制因子の研究 (食添)
 2. 人がんの原因としての発がん物質の短期検索の

開発と評価に関する研究（変異原性）

3. 日常環境下に存在する発がんプロモーターの研究（病理）
4. 環境化学物質の動物発癌試験に関する研究（病理，食添，薬品）
5. 発がん性ニトロソ化合物の暴露実態に関する研究（食添）
6. 実験大胃がんによる化学療法の研究（病理）
7. わが国におけるがん原性マイコトキシンによる暴露実態に関する研究（衛生微生物）
8. 生活環境特に食品，飲料水及び大気中の発がん

性汚染物質の定量的解析（食品，環境衛生）

9. がんの化学療法効果判定の基礎に関する研究（毒性）

委託事業（厚生省）

1. タール色素の毒性に関する研究（毒性）
2. 医薬品製造所内環境管理基準作成事業（衛生微生物）
3. 解熱鎮痛剤アミノフェノール類の変異原性に関する研究（変異原性）
4. 水道有機化学物質の変異原性に関する研究（変異原性）

国家検定及び検査等の処理状況

Survey of The Results of National Tests

昭和56年度における検定及び検査等の処理状況は次のとおりである。

国家検定については、総件数で前年度に比べて13.8% (320件) の減少となった。

検定品目別では、オキシトシン注射液を除く脳下垂体後葉製剤については若干増加しているが、他の品目は減少した。特に、ブドウ糖注射液が276件の減少となった。

次に、一斉取締試験及び特別行政試験は前年度に比

べて34%、3%の減少となったが、特別審査試験及び輸入食品検査についてはそれぞれ14%、86%と増加している。

なお、輸出検査は昭和56年5月19日付政令第172号で輸出検査品目令の一部が改正され、当所が検査していた「腸線縫合糸」の品目が削除になった。

検定検査総処理検体数は4,455件(下表のとおりで前年度に比べて226件、4.8%の減少)であった。

区 分	昭和56年度処理検体数		
	東 京	大 阪	合 計
国 家 検 定	963件	1,035件	1,998件
製 品 検 査	301	426	727
輸 出 検 査	5	—	5
特 別 審 査 試 験	(398) 272	—	(398) 272
輸 入 食 品 検 査	(1,094) 556	(264) 123	(1,358) 679
一 斉 取 締 試 験	(114) 75	(27) 27	(141) 102
特 別 行 政 試 験	493	177	670
一 般 依 頼 試 験	2	—	2
計	(3,370) 2,667	(1,929) 1,788	(5,299) 4,455

() 内数字は試験件数

国家検定及び検査等の処理実績(次頁以下に掲載)は次のとおりである。

- 昭和56年度国家検定品目別月別判定別件数実績表…………… 112頁
- 昭和56年度製品検査月別判定別件数実績表…………… 114頁
- 昭和56年度輸出検査月別判定別件数実績表…………… 114頁

- 昭和56年度特別審査試験月別判定別件数実績表…………… 114頁
- 昭和56年度輸入食品検査品目別月別判定別件数実績表…………… 116頁
- 昭和56年度特別行政試験実績表…………… 118頁
- 昭和56年度一斉取締試験判定別件数実績表…………… 119頁

昭和56年度国家検定品目別

区 分		4 月			5 月			6 月			7 月			8 月			9 月		
		合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計
プロチオナミド	東京	1	0	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
プロチオナミド錠	大阪	—	—	—	3	0	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	0	2
塩酸エタンブトール	東京	2	0	2	3	0	3	9	1	10	5	0	5	—	—	—	4	0	4
塩酸エタンブトール錠	東京	—	—	—	12	0	12	9	0	9	7	0	7	2	0	2	7	0	7
避妊用ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテルゼリー	東京	2	0	2	—	—	—	1	0	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
避妊用メンフェゴール錠	東京	2	0	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
インシュリン注射液	東京	1	0	1	—	—	—	2	0	2	1	0	1	2	0	2	—	—	—
プロタミンインシュリン亜鉛水性懸濁注射液	東京	—	—	—	—	—	—	1	0	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
インフエンインシュリン水性懸濁注射液	東京	1	0	1	2	0	2	2	0	2	2	0	2	2	0	2	1	0	1
インシュリン亜鉛水性懸濁注射液	東京	3	0	3	6	0	6	2	0	2	8	0	8	2	0	2	4	0	4
ブタ精製インシュリン亜鉛水性懸濁注射液	東京	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0	1	—	—	—
結晶性インシュリン亜鉛水性懸濁注射液	東京	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0	1	—	—	—	1	0	1
無晶性インシュリン亜鉛水性懸濁注射液	東京	1	0	1	—	—	—	1	0	1	—	—	—	—	—	—	1	0	1
ブタ精製中性インシュリン注射液	東京	1	0	1	—	—	—	—	—	—	1	0	1	—	—	—	—	—	—
二相性インシュリン水性懸濁注射液	東京	1	0	1	—	—	—	1	0	1	1	0	1	—	—	—	—	—	—
オキシトシン注射液	東京	2	0	2	4	0	4	2	0	2	3	0	3	3	0	3	—	—	—
パツプレシン注射液	東京	1	0	1	—	—	—	—	—	—	1	0	1	1	0	1	1	0	1
フェリプレシン注射液 (塩酸プロピトカイン3%を含むもの)	東京	3	0	3	3	0	3	—	—	—	3	0	3	3	0	3	—	—	—
ブドウ糖注射液	東京 大阪	40 69	0 0	40 69	54 85	0 0	54 85	52 88	0 0	52 88	59 99	0 0	59 99	48 93	0 0	48 93	64 104	0 0	64 104
リンゲル液	東京 大阪	— 1	— 0	— 1	1 —	0 —	1 —	— 1	— 0	— 1	2 2	0 0	2 2	1 3	0 0	1 3	— 2	— 0	— 2

月別判定別件数実績表 (No.1)

10 月			11 月			12 月			1 月			2 月			3 月			合 計		
合 格	不 合 格	計	合 格	不 合 格	計	合 格	不 合 格	計	合 格	不 合 格	計	合 格	不 合 格	計	合 格	不 合 格	計	合 格	不 合 格	計
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0	1	2	0	2
3	0	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	0	2	—	—	—	10	0	10
5	0	5	4	0	4	10	0	10	2	0	2	4	0	4	5	0	5	53	1	54
7	0	7	9	0	9	15	0	15	3	0	3	5	0	5	14	0	14	90	0	90
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0	1	—	—	—	4	0	4
—	—	—	2	0	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	0	4
3	0	3	1	0	1	2	0	2	1	0	1	1	0	1	1	0	1	15	0	15
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0	1	2	0	2
1	0	1	—	—	—	4	0	4	—	—	—	2	0	2	1	0	1	18	0	18
4	0	4	3	0	3	5	0	5	2	0	2	7	0	7	5	0	5	51	0	51
—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0	1	—	—	—	—	—	—	2	0	2
—	—	—	—	—	—	1	0	1	—	—	—	—	—	—	2	0	2	5	0	5
1	0	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0	1	—	—	—	5	0	5
—	—	—	—	—	—	1	0	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	0	3
1	0	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	0	1	5	0	5
—	—	—	2	0	2	6	0	6	3	0	3	5	0	5	2	0	2	32	0	32
2	0	2	—	—	—	1	0	1	1	0	1	—	—	—	—	—	—	8	0	8
3	0	3	—	—	—	—	—	—	4	0	4	3	0	3	—	—	—	22	0	22
44 76	0 0	44 76	48 73	0 0	48 73	68 107	0 0	68 107	41 69	0 0	41 69	47 52	0 0	47 52	68 94	1 1	69 95	633 1,009	1 1	634 1,010
1 2	0 0	1 2	1 1	0 0	1 1	— 2	— 0	— 2	— 1	— 0	— 1	— —	— —	— —	1 —	0 —	1 —	7 15	0 0	7 15

昭和56年度国家検定品目別

区 分	4 月			5 月			6 月			7 月			8 月			9 月			
	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	
計	東京 大阪	61 70	0 0	61 70	85 88	0 0	85 88	82 89	1 0	83 89	94 101	0 0	94 101	65 96	0 0	65 96	83 108	0 0	83 108
合 計		131	0	131	173	0	173	171	1	172	195	0	195	161	0	161	191	0	191

昭和56年度製品検査月別

区 分	4 月			5 月			6 月			7 月			8 月			9 月		
	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計
東 京	2	0	2	8	0	8	44	0	44	53	0	53	1	0	1	35	0	35
大 阪	39	0	39	19	0	19	31	0	31	52	0	52	20	0	20	25	0	25
計	41	0	41	27	0	27	75	0	75	105	0	105	21	0	21	60	0	60

昭和56年度輸出検査月別

区 分	4 月			5 月			6 月			7 月			8 月			9 月		
	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計
東 京	3	0	3	2	0	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

(注) 昭和56年5月19日付政令第172号で輸出検査品目令の一部が改正され、当所が検査していた「腸線縫合

昭和56年度特別審査試験月別

区 分	4 月			5 月			6 月			7 月			8 月			9 月		
	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計
東 京	18	0	18	32	0	32	19	0	19	29	0	29	1	0	1	38	0	38
試 験 件 数			32			32			19			31			3			52

月別判定別件数実績表 (No.2)

10 月			11 月			12 月			1 月			2 月			3 月			合 計		
合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計
72	0	72	70	0	70	113	0	113	58	0	58	76	0	76	102	1	103	961	2	963
81	0	81	74	0	74	109	0	109	70	0	70	54	0	54	94	1	95	1,034	1	1,035
153	0	153	144	0	144	222	0	222	128	0	128	130	0	130	196	2	198	1,995	3	1,998

判定別件数実績表

10 月			11 月			12 月			1 月			2 月			3 月			合 計		
合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計
3	0	3	7	0	7	40	0	40	6	0	6	54	0	54	48	0	48	301	0	301
38	0	38	36	0	36	52	2	54	31	0	31	33	0	33	48	0	48	424	2	426
41	0	41	43	0	43	92	2	94	37	0	37	87	0	87	96	0	96	725	2	727

判定別件数実績表

10 月			11 月			12 月			1 月			2 月			3 月			合 計		
合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	0	5

糸」の品目が削除された。

判定別件数実績表

10 月			11 月			12 月			1 月			2 月			3 月			合 計		
合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計	合格	不合格	計
23	0	23	5	0	5	1	0	1	2	0	2	25	0	25	79	0	79	272	0	272
		23			5			3			2			25			171			398

昭和56年度輸入食品検査品

区分	4月				5月				6月				7月				8月				9月			
	合格	不合格	要 注 意	計	合格	不合格	要 注 意	計	合格	不合格	要 注 意	計	合格	不合格	要 注 意	計	合格	不合格	要 注 意	計	合格	不合格	要 注 意	計
農産物	東京											[16] 16												
	大阪	1			1				8	6		14	4		[11] 15									[7] 7
水産物	東京				10			10	31		11	42	84	6		90	122	6	4	132	71	4	1	76
	大阪														[5] 5	3	6		9					
畜産物	東京	19			19	13		13	22			22									5			5
	大阪				3			3													1			1
かんびん類	東京																							
	大阪				1			1												[1] 1				
酒精飲料	東京																							
	大阪																							
清涼飲料	東京																							
	大阪											1			1									
器具 包装 容器 おもち	東京																							
	大阪											2			[2] 4				[10] 10				[2] 2	
上記いずれにも 属さないもの	東京																			[2] 2				
	大阪																							
計	東京	19			19	23		23	53		11	[16] 80	84	6		90	122	6	4	[2] 134	76	4	1	81
	大阪	1			1	4		4	8	6		14	7		[18] 25	3	6		[11] 20	1			[9] 10	
	計	20			20	27		27	61	6	11	[16] 94	91	6		[18] 115	125	12	4	[13] 154	77	4	1	[9] 91

目別月別判定別件数実績表

10 月				11 月				12 月				1 月				2 月				3 月				合 計					
合 格	不 合 格	要 注 意	計	合 格	不 合 格	要 注 意	計	合 格	不 合 格	要 注 意	計	合 格	不 合 格	要 注 意	計	合 格	不 合 格	要 注 意	計	合 格	不 合 格	要 注 意	計	合 格	不 合 格	要 注 意	計		
			[29] 29												[2] 2					[2] 2							[49] 49		
12	13		25	2			[8] 10					2		2		1		1		1		1		27	23		[26] 76		
32		4	36	21			21							5				5						376	16	20	412		
														4				4						7	6		[5] 18		
							3		3	2	1	3		10		10	9	2		11		73	13				86		
																						4					4		
														2	1		3					2	1				3		
																						1					[1] 2		
									1	1																1	1		
																						1	1				2		
			[1] 1											1	3		4					3	3				[15] 21		
												2				2	1		1			3					[2] 5		
32		4	[29] 65	21			21	3		1	4	4	1		5	8	11		[2] 21	9	2			[2] 13	454	30	21	[51] 556	1,094
12	13		[1] 26	2	1		[8] 11					2		2	5	4		9		1		1	43	33		[47] 123	264		
44	13	4	[30] 91	23	1		[8] 32	3		1	4	4	3		7	13	15		[2] 30	9	3			[2] 14	497	63	21	[98] 679	1,358

[] 内数字は無判定

試験件数

昭和56年度特別行政試験実績表

1. 一般試験検査

局	課(室)	品(項)目	件数	担 当 部	
薬務局	安全課	1. 解熱鎮痛剤アミノフェノール類の変異原に関する試験 4品目 (染色体異常誘発試験, Ames 試験)	16	変異原性部	
	麻薬課	1. 国内産収納あへんのモルヒネ含有率試験	22	{薬品部(10) 大阪支所薬品部(12)}	
環境衛生局	食品衛生課	2. 輸入生あへん(インド産)のモルヒネ含有率試験	34	薬品部	
		1. フィリピン産及び台湾産バナナの検査について(テミック, モキヤップ, ガルボフラン, トップジMの残留値)	57	{食品部(22) 大阪支所食品部(35)}	
		2. 清涼飲料中のヒ素, 鉛, カドミウム及びアンチモンの試験法	12	食品部	
		3. 清涼飲料中の容器包装, 特に金属かんの溶出物の試験	62	食品添加物部	
	食品化学課	4. チリパウダーにおけるアフラトキシン検査	12	大阪支所食品部	
		1. 食用黄色4号の検査	33	大阪支所食品部	
		2. 過酸化水素処理カズノコ中の過酸化水素の残留性	54	大阪支所食品部	
		3. 食品の包装内に揮散した有機溶剤の定量試験検査	50	食品添加物部	
	計			352	{東京 206 大阪 146}

2. 特殊試験検査

局	課(室)	品(項)目	件数	担 当 部
薬務局	審査課	1. 医薬品の生物学的同等性の判定基準作成のための試験	5	薬品部
		2. 医療用具の品質確保に関する試験	1	療 品 部
		3. 化粧品原料規格作成のための試験	41	{環境衛生化学部(37) 大阪支所薬品部(4)}
		4. 溶解補助剤使用基準作成のための試験 5品目, 急性毒性等の毒性試験	10	毒性部
	安全課	1. 既存化学物質の毒性試験 5品目, 急性毒性, 亜急性毒性, 慢性毒性, 催腫瘍性試験	14	{毒性部(6) 薬理部(8)}
	監視指導課	1. 医薬品の検定基準, 検定手数料及び試験品の数量の原案作成(避妊用ポリオキソエチレンノニルフェニルエーテルフィルム)	2	{薬品部 衛生微生物部}
麻薬課		1. 向精神剤標準品の製造	2	薬品部
		2. けし栽培等試験	3	{筑波薬用植物栽培試験場 北海道 和歌山 "}

局	課(室)	品(項)目	件数	担 当 部
環境衛生局	家庭用品 安全対策室	1. 家庭用品に使用される化学物質の試験検査 新規 消炎加工剤2品目, 殺菌剤2品目 継続 ゴム加硫促進剤2品目, キャリヤ ー剤2品目 計8品目 急性毒性, 慢性毒性, 経皮発がん性, 代 謝, 催奇形性, 分析設定試験	20	{放射線化学部(1) 療 品 部(4) 疾 化 学 部(2) 毒 性 部(11) 薬 理 部(1) 大阪支所薬理微生物部 (一)
		食品衛生課	1. 食品の規格基準の設定等に係る試験検査 (1) 規格基準(ドレッシング, 陶磁器) (2) 衛生規範(みそ, かん詰, びん詰食品) (3) 新形態食品(焼肉のたれ類)	3
	食品化学課	1. 食品添加物規格基準設定に係る試験	2	{食品添加物部 大阪支所食品部
		2. 食品添加物の慢性毒性及び癌原性試験	4	病 理 部
		3. 食品添加物の代謝等精密試験	2	医 化 学 部
		4. 食品添加物の次世代に及ぼす影響試験	3	{毒 性 部(1) 薬 理 部(2)
		5. 食品添加物の相乗毒性試験	1	毒 性 部
		6. 食品添加物の変異原性に関する試験 Ames 試験50品目, 染色体異常試験70品 目, マウス骨髄小核試験6品目	126	変異原性部
		7. 天然添加物規格基準作成に係る試験	14	食品添加物部
		8. 容器包装製品分析試験	15	食品添加物部
水道環境部水道製備課	9. 容器包装残存モノマー等分析試験及び規 格基準作成に係る試験	2	食品添加物部	
	10. 外国産農産物(大麦, そば, グレープフ ルーツ, こしょう)の残留農薬調査試験	26	{食 品 部(1) 大阪支所食品部(25)	
環境庁大気保全局	1. 水質管理調査試験 毒性試験(2品目), 標準試験(4品目)	6	{環境衛生化学部(7) 毒 性 部(3) 変 異 原 性 部(9)	
	2. 特定化学物質試験検査	9		
	3. 水道用薬品等規格策定に係る試験 毒性試験(1品目), 成分試験(2品目), 溶出試験(1品目)	4		
環境庁大気保全局	1. 東京都内3箇所における大気汚染測定調 査	3	環境衛生化学部	
		計	318	{東京 287 大阪 31

総件数 670件 (東京 493件, 大阪 177件)

昭和56年度一斉取締試験判定別件数実績表

区 分	合 格	不 合 格	計	試験件数
東 京	68 件	5 件	75 [2] 件	114 件
大 阪	27	0	27	27
計	95	5	102 [2]	141

[] 内数字は無判定

国立衛生試験所標準品

Reference Standards Prepared by National Institute of Hygienic Sciences

国立衛生試験所において製造し、交付している標準品は別表のとおりである。

別表

日本薬局方標準品

	標準品名	包装単位	価 格	使 用 目 的
1	アスコルビン酸	1g入 1本	13,100	アスコルビン酸散、同注射液、注射用コルチコトロピン、持続性コルチコトロピン注射液の定量法
2	安息香酸エストラジオール	20mg入 1本	10,400	安息香酸エストラジオールの純度試験、同注射液、同水性懸濁注射液の確認試験及び定量法
3	インシュリン	20mg入 1本	11,800	インシュリン、インシュリン注射液、インシュリン亜鉛水性懸濁注射液、結晶性インシュリン亜鉛水性懸濁注射液、無晶性インシュリン亜鉛水性懸濁注射液、プロタミンインシュリン亜鉛水性懸濁注射液、イソフェンインシュリン水性懸濁注射液の定量法、イソフェンインシュリン水性懸濁注射液の純度試験
4	塩酸チアミン	1g入 1本	13,000	塩酸チアミン、同散、同注射液、硝酸チアミン、乾燥酵母の定量法
5	塩酸ピリドキシン	200mg入 1本	15,400	塩酸ピリドキシン注射液の定量法
6	含糖ペプシン	20g入 1本	13,600	含糖ペプシンのたん白消化力試験
7	ジゴキシン	20mg入 1本	10,800	ジゴキシン、同錠、同注射液の純度試験
8	血清性性腺刺激ホルモン	1,000単位入 1本	25,400	血清性性腺刺激ホルモンの定量法
9	酢酸コルチゾン	100mg入 1本	10,300	酢酸コルチゾンの確認試験及び純度試験、同水性懸濁注射液の確認試験、酢酸プレドニゾロンの純度試験
10	酢酸ヒドロコルチゾン	100mg入 1本	10,400	酢酸ヒドロコルチゾンの確認試験及び純度試験、同水性懸濁注射液の確認試験、酢酸プレドニゾロンの純度試験
11	酢酸プレドニゾロン	100mg入 1本	11,100	酢酸プレドニゾロンの確認試験
12	シアノコバラミン	200mg入 1本	10,400	シアノコバラミン、同注射液の定量法、酢酸ヒドロキソコバラミンの純度試験及び定量法
13	ジギタリス	1g入 3本	10,200	ジギタリス、同末の定量法
14	ジゴキシン	50mg入 1本	10,700	ジゴキシンの確認試験及び定量法、同錠の純度試験、溶出試験、含量均一性試験及び定量法
15	ジゴキシン	50mg入 1本	10,400	ジゴキシンの確認試験及び定量法、同錠の溶出試験、含量均一性試験及び定量法、同注射液の定量法
16	酒石酸水素エピネフリン	20mg入 1本	8,400	エピネフリン、ノルエピネフリン、同注射液の純度試験
17	酒石酸水素ノルエピネフリン	20mg入 1本	9,400	エピネフリン、ノルエピネフリンの純度試験、同注射液の純度試験及び定量法
18	G-ストロファンチン	100mg入 1本	11,300	G-ストロファンチンの定量法、同注射液の確認試験及び定量法

日本薬局方標準品

	標準品名	包装単位	価格	使用目的
19	胎盤性性腺刺激ホルモン	1,000単位入 1本	24,000	胎盤性性腺刺激ホルモン、注射用胎盤性性腺刺激ホルモンの定量法
20	チロジン	500mg入 1本	6,600	パンクレアチンのたん白消化力試験
21	デスラノシド	100mg入 1本	11,700	デスラノシドの純度試験及び定量法、同注射液の確認試験及び定量法
22	トロンビン	500単位入 2本	20,500	トロンビンの定量法
23	ニコチン酸	500mg入 1本	10,400	ニコチン酸注射液の定量法
24	ニコチン酸アミド	500mg入 1本	11,100	ニコチン酸アミド注射液の定量法
25	脳下垂体後葉	10mg入 2本	6,900	オキシトシン注射液、バソプレシン注射液の純度試験及び定量法
26	薄層クロマトグラフ用酢酸レチノール	10,000単位入 10カプセル	4,400	酢酸レチノール及びパルミチン酸レチノールの確認試験、ビタミンA油、同カプセルの定量法
27	薄層クロマトグラフ用パルミチン酸レチノール	10,000単位入 10カプセル	4,300	酢酸レチノール及びパルミチン酸レチノールの確認試験、ビタミンA油、同カプセルの定量法
28	パラアミノベンゾイルグルタミン酸	500mg入 1本	18,400	葉酸の純度試験
29	ヒドロコルチゾン	100mg入 1本	10,300	ヒドロコルチゾンの確認試験及び純度試験
30	フルオンロンアセトニド	50mg入 1本	7,400	フルオンロンアセトニドの定量法
31	ブレドニゾロン	100mg入 1本	10,700	ブレドニゾロンの確認試験、同錠の確認試験、溶出試験及び含量均一性試験
32	プロゲステロン	50mg入 1本	10,500	プロゲステロンの確認試験
33	ヘパリンナトリウム	1,200単位入 1本	18,200	ヘパリンナトリウム、同注射液の定量法、硫酸プロタミン、同注射液の抗ヘパリン試験
34	マレイン酸エルゴメトリン	20mg入 1本	10,500	マレイン酸エルゴメトリンの純度試験及び定量法、同錠の含量均一性試験及び定量法、同注射液の定量法、マレイン酸メチルエルゴメトリンの定量法、同錠の含量均一性試験及び定量法
35	メトトレキサート	200mg入 1本	17,800	メトトレキサートの確認試験及び定量法
36	葉酸	500mg入 1本	11,900	葉酸、同錠、同注射液の定量法
37	ラナトシドC	100mg入 1本	11,000	ラナトシドCの純度試験及び定量法、同錠の確認試験、含量均一性試験及び定量法
38	リボフラビン	200mg入 1本	13,400	リボフラビン、同散、リン酸リボフラビンナトリウム、同注射液の定量法
39	硫酸プロタミン	100mg入 1本	17,300	イソフェンインシュリン水性懸濁注射液の純度試験
40	リン酸ヒスタミン	20mg入 1本	5,500	注射用コルチコトロピン、持続性コルチコトロピン注射液の純度試験
41	レセルピン	50mg入 1本	18,500	レセルピン、同散、同錠、同注射液の定量法、同錠の含量均一性試験

国立衛生試験所標準品

	標準品名	包装単位	価格	使用目的
1	エストロン	20mg入 1本	10,400	エストロン製品の確認試験及び定量法
2	エストラジオール	20mg入 1本	10,400	エストラジオール製品の純度試験
3	塩酸チアミン液	1mg入 10本	3,800	チアミン製品の定量法
4	酢酸デスオキシコルトン	20mg入 1本	10,300	酢酸デスオキシコルトン製品の確認試験及び定量法
5	ジェチルスチルベストロール	20mg入 1本	10,100	ジェチルスチルベストロール製品の確認試験及び定量法
6	パレイショデンプン	100g入 1本	16,800	パンクレアチン、ジアスターゼ製品のデンプン消化力試験の参考
7	ヒアルロニダーゼ	500mg入 1本	12,100	注射用ヒアルロニダーゼの定量法
8	ビタミンA油(ビタミンA検定用)	1g(10,000単位)入 10本	15,000	ビタミンA製品の定量法
9	プロピオン酸テストステロン	20mg入 1本	10,200	プロピオン酸テストステロン製品の定量法
10	融点測定用 アセトアニリド, アセトフェネチジン, カフェイン, スルファニルアミド, スルファピリジン, ワニリン	各1g入 6本	30,300	融点測定用温度計, 同装置の補正
11	リゾチーム	500mg入 1本	16,900	リゾチーム製品の定量法
12	ルチン	500mg入 1本	9,600	ルチン製品の定量法
13	アシッドバイオレット6B	1g入 1本	3,400	食品, 医薬品, 化粧品及び製剤中のアシッドバイオレット6Bの確認試験
14	アシッドレッド	1g入 1本	2,100	食品, 医薬品, 化粧品及び製剤中のアシッドレッドの確認試験
15	アゾルピンエキストラ	1g入 1本	2,600	粘膜以外医薬品, 化粧品及び製剤中のアゾルピンエキストラの確認試験
16	アマランサス	1g入 1本	1,900	食品, 医薬品, 化粧品及び製剤中のアマランサスの確認試験
17	インジゴ	1g入 1本	2,600	外用医薬品, 化粧品及び製剤中のインジゴの確認試験
18	インジゴカルミン	1g入 1本	1,700	食品, 医薬品, 化粧品及び製剤中のインジゴカルミンの確認試験
19	エオシン	1g入 1本	1,800	食品, 医薬品, 化粧品及び製剤中のエオシンの確認試験
20	エリスロシン	1g入 1本	1,800	食品, 医薬品, 化粧品及び製剤中のエリスロシンの確認試験
21	オイルエロー AB	1g入 1本	1,700	粘膜以外医薬品, 化粧品及び製剤中のオイルエロー ABの確認試験
22	オイルエロー OB	1g入 1本	1,700	粘膜以外医薬品, 化粧品及び製剤中のオイルエロー OBの確認試験
23	オイルオレンジ SS	1g入 1本	1,700	粘膜以外医薬品, 化粧品及び製剤中のオイルオレンジ SSの確認試験
24	オイルレッド XO	1g入 1本	1,700	粘膜以外医薬品, 化粧品及び製剤中のオイルレッド XOの確認試験
25	オレンジ I	1g入 1本	1,800	粘膜以外医薬品, 化粧品及び製剤中のオレンジ Iの確認試験
26	オレンジ II	1g入 1本	2,400	外用医薬品, 化粧品及び製剤中のオレンジ IIの確認試験

国立衛生試験所標準品

	標準品名	包装単位	価格	使用目的
27	ギネアグリーン B	1g入 1本	3,000 ^円	粘膜以外医薬品、化粧品及び製剤中のギネアグリーンBの確認試験
28	サンセットエロー FCF	1g入 1本	1,700	食品、医薬品、化粧品及び製剤中のサンセットエローFCFの確認試験
29	タートラジン	1g入 1本	1,900	食品、医薬品、化粧品及び製剤中のタートラジンの確認試験
30	テトラクロルテトラブromフルオレセイン	1g入 1本	2,200	外用医薬品、化粧品及び製剤中のテトラクロルテトラブromフルオレセインの確認試験
31	テトラブromフルオレセイン	1g入 1本	2,100	外用医薬品、化粧品及び製剤中のテトラブromフルオレセインの確認試験
32	トルイジンレッド	1g入 1本	2,000	外用医薬品、化粧品及び製剤中のトルイジンレッドの確認試験
33	ナフトールエロー S	1g入 1本	1,700	粘膜以外医薬品、化粧品及び製剤中のナフトールエローの確認試験
34	ニューコクシン	1g入 1本	1,900	食品、医薬品、化粧品及び製剤中のニューコクシンの確認試験
35	パーマネントオレンジ	1g入 1本	2,000	外用医薬品、化粧品及び製剤中のパーマネントオレンジの確認試験
36	ハンサエロー	1g入 1本	2,000	外用医薬品、化粧品及び製剤中のハンサエローの確認試験
37	ファストグリーン FCF	1g入 1本	3,800	食品、医薬品、化粧品及び製剤中のファストグリーンFCFの確認試験
38	ファストレッド S	1g入 1本	2,700	粘膜以外医薬品、化粧品及び製剤中のファストレッドSの確認試験
39	ブリリアントブルー FCF	1g入 1本	3,200	食品、医薬品、化粧品及び製剤中のブリリアントブルーFCFの確認試験
40	フルオレセイン	1g入 1本	2,100	外用医薬品、化粧品及び製剤中のフルオレセインの確認試験
41	フロキシシン	1g入 1本	1,900	食品、医薬品、化粧品及び製剤中のフロキシシンの確認試験
42	ボンソー R	1g入 1本	1,800	粘膜以外医薬品、化粧品及び製剤中のボンソーRの確認試験
43	ボンソー SX	1g入 1本	1,800	粘膜以外医薬品、化粧品及び製剤中のボンソーSXの確認試験
44	ボンソー 3R	1g入 1本	1,800	粘膜以外医薬品、化粧品及び製剤中のボンソー3Rの確認試験
45	リソールルビン BCA	1g入 1本	1,900	外用医薬品、化粧品及び製剤中のリソールルビンBCAの確認試験
46	レーキレッド C	1g入 1本	1,800	外用医薬品、化粧品及び製剤中のレーキレッドCの確認試験
47	レーキレッド CBA	1g入 1本	2,100	外用医薬品、化粧品及び製剤中のレーキレッドCBAの確認試験
48	レーキレッド DBA	1g入 1本	2,100	外用医薬品、化粧品及び製剤中のレーキレッドDBAの確認試験
49	ローズベンガル	1g入 1本	1,800	食品、医薬品、化粧品及び製剤中のローズベンガルの確認試験

昭和56年度国立衛生試験所標準品出納状況

(医薬品等試験用標準品)

標準品名	前年度末 在庫数量 個	製造数量 個	売払数量 個	自家消費等 数量 個	年度末 在庫数量 個	備考
アスコルビン酸	176	0	175	0	1	
安息香酸エストラジオール	16	0	5	0	11	
インシュリン	70	100	46	6	118	
エストラジオール	31	0	1	0	30	
エストロン	45	0	2	0	43	
塩酸チアミン	48	462	244	53	213	
塩酸チアミン液	45	0	40	5	0	
塩酸ピリドキシン	153	100	152	0	101	
含糖ベブシン	50	0	21	0	29	
ギトキシン	24	0	6	0	18	
血清性性腺刺激ホルモン	106	0	21	2	83	
酢酸コルチゾン	54	0	6	0	48	
酢酸デソキシコルトン	0	0	0	0	0	
酢酸ヒドロコルチゾン	5	50	25	1	29	
酢酸プレドニゾン	64	0	1	0	63	
シアノコバラミン	24	261	197	24	64	
ジエチルスチルベストロール	14	0	1	0	13	
ジギタリス	40	0	0	22	18	
ジギトキシン	51	0	27	0	24	
ジゴキシン	52	0	37	1	14	
酒石酸水素エピネフリン	0	50	6	0	44	
酒石酸水素ノルエピネフリン	0	50	17	0	33	
G-ストロファンチン	34	0	0	0	34	
胎盤性性腺刺激ホルモン	83	0	40	0	43	
チロジン	111	100	107	0	104	
デスラノシド	82	0	12	0	70	
トロンピン	27	50	45	0	32	
ニコチン酸	13	60	18	0	55	
ニコチン酸アミド	105	0	75	0	30	
脳下垂体後葉	32	78	32	0	78	
薄層クロマトグラフ用酢酸レチノール	68	0	5	0	63	
薄層クロマトグラフ用バルミチン酸レチノール	48	0	15	0	33	
パラアミノベンゾイルグルタミン酸	56	0	5	0	51	
バレイシヨデンブン	0	0	0	0	0	
ヒアルロニダーゼ	38	0	1	0	37	
ビタミンA油	0	0	0	0	0	
ヒドロコルチゾン	43	70	33	1	79	
プレドニゾン	49	0	29	3	17	
プロゲステロン	48	13	1	48	12	
プロピオン酸テストステロン	31	0	0	0	31	
ヘパリンナトリウム	92	0	53	0	39	
マレイン酸エルゴメトリン	81	0	47	0	34	
融点測定用	41	0	14	0	27	

標準品名	前年度末 在庫数量 個	製造数量 個	売払数量 個	自家消費等 数量 個	年度末 在庫数量 個	備考
葉酸	46	100	55	0	91	
ラナトシドC	71	0	28	0	43	
リゾチーム	38	290	238	0	90	
リボフラビン	110	154	256	2	6	
硫酸プロタミン	13	0	0	0	13	
リン酸ヒスタミン	39	93	76	0	56	
ルチン	31	0	10	0	21	
レセルピン	59	0	30	0	29	
メトトレキサート	44	0	0	0	44	
フルオシノロンアセトニド	0	70	23	3	44	
計	2,601	2,151	2,278	171	2,303	

(色素試験用標準品)

標準品名	前年度末 在庫数量 個	製造数量 個	売払数量 個	自家消費等 数量 個	年度末 在庫数量 個	備考
アシッドバイオレット6B	140	0	1	0	139	
アシッドレッド	20	0	9	0	11	
アゾルビンエキストラ	148	0	1	0	147	
アマランス	0	0	0	0	0	
インジゴ	149	0	1	1	147	
インジゴカルミン	41	0	6	0	35	
エオシン	136	0	1	1	134	
エリスロシン	30	0	23	0	7	
オイルエローAB	283	0	2	0	281	
オイルエローOB	293	0	2	0	291	
オイルオレンジSS	290	0	2	0	288	
オイルレッドXO	275	0	2	0	273	
オレンジI	339	0	1	0	338	
オレンジII	177	0	8	1	168	
ギネアグリーンB	136	0	2	0	134	
サンセットエローFCF	0	0	0	0	0	
タートラジン	0	0	0	0	0	
テトラクロルテトラブROMフルオレセイン	171	0	5	1	165	
テトラブROMフルオレセイン	130	0	3	1	126	
トルイジンレッド	94	0	1	1	92	
ナフトールエローS	220	0	4	0	216	
ニューコクシン	0	0	0	0	0	
パーマネントオレンジ	48	0	3	1	44	
ハンサエロー	92	0	1	1	90	
ファストグリーンFCF	113	0	7	0	106	
ファストレッドS	214	0	1	1	212	
ブリリアントブルーFCF	7	0	5	0	2	
フルオレセイン	208	0	2	1	205	
フロキシン	443	0	8	0	435	
ボンソーR	280	0	1	0	279	
ボンソーSX	223	0	2	5	216	
ボンソー3R	234	0	1	5	228	
リソールルビンBCA	380	0	3	1	376	
レーキレッドC	405	0	5	1	399	
レーキレッドCBA	136	0	3	0	133	
レーキレッドDBA	173	0	1	0	172	
ローズベンガル	14	0	5	0	9	
計	6,042	0	122	22	5,898	

昭和 57 年度 図書 編集 委員

鈴木 郁生	神谷 庄造	竹中 祐典
緒方 宏泰	木村 俊夫	沢田 純一
関田 節子	小嶋 茂雄	斎藤 恵美子
武田 由比子	神蔵 美枝子	宇田川 俊一
福岡 正道	鈴木 康雄	川島 邦夫
小久保 武	沢田 稔	豊田 正武
飯田 修		

衛生試験所報告 第100号 分冊

昭和 57 年 11 月 25 日 印刷
昭和 57 年 11 月 30 日 発行

発行所 国立衛生試験所化学物質情報部
東京都世田谷区上用賀1丁目18番1号

印刷所 サンコー印刷株式会社
東京都文京区後楽 2-21-8