

硫酸アンモニウムの F344 ラットにおける 13 週間亜慢性毒性試験

高木久宜*・小野寺博志・劉雲・安原加壽雄・糀谷高敏・三森国敏・広瀬雅雄

13-week Subchronic Oral Toxicity Study of Ammonium Sulfate in Rats

Hisayoshi Takagi*, Hiroshi Onodera, Liu Yun, Kazuo Yasuhara, Takatoshi Koujitani,
Kunitoshi Mitsumori and Masao Hirose

A 13-week subchronic oral toxicity study of ammonium sulfate was performed in both sexes of F344 rats by feeding them a CRF-1 powder diet containing concentrations of 0%, 0.38%, 0.75%, 1.5%, and 3.0% of the substance. Rats were randomly divided into 5 groups each consisting of 10 males and 10 females. Male animals in the 3% group exhibited diarrhea during the administration period. No changes indicating obvious ammonium sulfate toxicity were observed in the body weights, organ weights, hematological, serum biochemical, or histopathological examinations. Based on these results, the NOEL (no-observed-effect level) of ammonium sulfate for F344 rats was judged to be 1.5% in males (886 mg/kg/day) and 3% in females (1975 mg/kg/day), and the MTD (maximally tolerated dose) for 2-year carcinogenicity studies in F344 rats was concluded to be 3.0% or more in the diet.

Keywords : ammonium sulfate, rat, subchronic study

はじめに

硫酸アンモニウム (Ammonium sulfate) は、元来コークス炉ガス中のアンモニアを硫酸で回収する際の副産物であり、俗に「硫安」と呼ばれる物質である。窒素肥料として用いられていた時期は生産量が非常に多かったが、近年の技術改良による尿素の生産増や回収硫安の増加で、本品の生産量は減少しつつある。硫酸アンモニウムは、昭和 32 年食品添加物として指定されており、主な用途に醸造用剤として使用されている。その他、イモ類、糖蜜などを原料とする発酵の助成剤として、また、酵母、もろみに対しても用いられている。またパン酵母の栄養源としても加えられ、その添加により発酵が促進され、熟成を早めると同時にガス保持性を高め、パンの容積が増大するという効能が知られている¹⁾²⁾。1986 年、WHO で発行されている Environmental Health Criteria 第 54 巻において Ammonia に関する安全性評価がなされている。その中に硫酸アンモニウムを用いて行った評価の記述が部分的にあるが、それは急性毒性データであり、硫酸アンモニウム自体の反復投与毒性試験に関するデータが報告されていない。そこで今回、F344 ラット

を用いて硫酸アンモニウムの短期間投与による毒性を明らかにする目的と共に、慢性毒性・発癌性試験の投与量を設定する目的で、13 週間の反復投与試験を行った。

実験材料および方法

1. 被験物質および投与量

今回用いた Ammonium sulfate ($(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 分子量 132.14) は、白色微粉末状である。水に溶けやすいが、エタノール、アセトンにはほとんど不溶性である。空気中で加熱すると、120°C で分解し、357°C で融け、アンモニアを放出して硫酸水素アンモニウムと硫酸アンモニウムの混合物になる。今回の実験には、米山化学工業株式会社より提供された硫酸アンモニウム粉末状を粉末飼料中に添加した。13 週間亜慢性毒性試験を実施するに当たり、動物の被験物質混合飼料の忌避を確認する目的で、雌 F344 ラットを用い、5.0% を最高濃度とする 2 週間の予備投与試験を行った。5.0% 投与群で対照群に比し、有意な体重増加抑制が認められ、投与一週目より下痢が観察された。この結果に基づいて、13 週間亜慢性毒性試験における硫酸アンモニウムの最高用量を 3.0% とし、以下公比 2 で減じ、1.5, 0.75 および 0.38% (端数切り上げ) を投与用量とした。

2. 動物および方法

5 週令 F344/DuCrj ラット (SPF) 雌雄各 50 匹を日本チャールス・リバー (株) より購入し、1 週間の馴化飼育後実

* To whom correspondence should be addressed: Hisayoshi Takagi; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya-Ku, Tokyo, 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-9845 Fax: 03-3700-1425; E-mail: htakagi@nihs.go.jp

験に共した。

動物は温度 24 ± 1 °C, 湿度 55 ± 5 %, 換気回数 18 回/時 (オールフレッシュ), 12 時間明暗サイクルに制御されたバリアーシステムの飼育室で飼育した。ラットはプラスチックケージに 1 ケージあたり 5 匹ずつ収容し, 床敷として三共ラボサービス (株) のソフトチップを使用して週 2 回の頻度でケージを交換した。

雌雄それぞれ 1 群あたり 10 匹からなる 5 群に分け, そのうち 4 群を被験物質投与群として硫酸アンモニウムを 3.0, 1.5, 0.75, 0.38% 添加させた混合飼料を 13 週間投与し, 1 群を対照群として粉末基礎飼料 (CRF-1) を同期間自由摂取させた。被験物質を添加した混合飼料の調整は, オリエンタル酵母株式会社に依頼した。混合飼料は使用時まで 4°C に維持された飼料保管室において保存した。硫酸アンモニウムは 4.0% の濃度で粉末基礎飼料に添加した場合, 室温で 1 週間は安定であることが確認されている。

体重および摂餌量は毎週測定した。一般状態および死亡動物の有無を毎日観察し, 投与開始 13 週後に全生存動物を屠殺剖検し, 試験を終了した。動物は屠殺の前日より一晩絶食後, エーテル麻酔下で開腹し, 腹部大動脈より採血を行った。採血した血液は多項目自動血球計数装置 (東亜医用電子社, 兵庫, M-2000 型) を用い, 赤血球数 (RBC), ヘモグロビン量 (Hb), ヘマトクリット値 (PCV), 平均赤血球容積 (MCV), 平均赤血球色素量 (MCH), 平均赤血

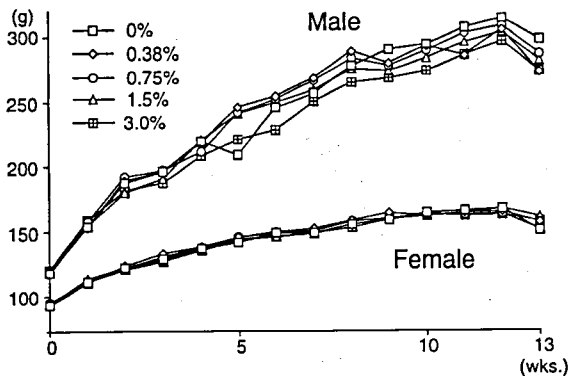


Fig. 1. Body weight curves and rats fed containing ammonium sulfate for 13 weeks

Table 1. body weight, food intake and chemical intake in rats containing ammonium sulfate for 13 weeks

Group (%)	Final body weight (g)	Food intake (g/rat/day)	Total chemical intake (mg/kg/day)
Male 0	297.8 ± 13.0 ^{a)}	14.2	0
0.38	273.4 ± 14.8*	14.0	222
0.75	286.7 ± 21.4	14.3	441
1.5	282.0 ± 17.7*	14.1	886
3.0	283.9 ± 15.2*	13.8	1792
Female 0	150.8 ± 7.5	9.2	0
0.38	157.0 ± 9.6*	9.1	239
0.75	151.6 ± 7.7	9.3	484
1.5	161.2 ± 8.0*	9.3	961
3.0	158.1 ± 10.4*	8.4	1975

a) : Mean ± S.D.

* : Significantly different from the control at $p < 0.05$

球ヘモグロビン濃度 (MCHC), 血小板数 (Plt), および白血球数 (WBC) の各項目を測定した。血清生化学的検査として, 総蛋白 (TP), アルブミン・グロブリン比 (A/G), アルブミン (Alb), 総コレステロール (TCho), 尿素窒素 (BUN), ナトリウム (Na), クロール (Cl), カリウム (K), カルシウム (Ca), 無機リン (P), グルタミン酸オキサロアセテクトランスアミラーゼ (GOT), グルタミンピルビクトランスアミラーゼ (GOT), アルカリ性フォスファターゼ (ALP) の各項目の測定を行った。採血の終了した動物は放血屠殺して剖検した後, 脳, 心臓, 肺, 肝臓, 腎臓, 副腎, 脾臓, 精巣, および胸腺の重量を測定した。また, 上記臓器に加え主要臓器を 10 % 中性緩衝ホルマリン液で固定した後, 定法に従い薄切切片を作製しヘマトキシリン・エオジン (H.E.) 染色を施し, 対照群と投与群について病理組織学検索を行った。

3. 統計学的処理方法

体重, 血液学的検査, 血清生化学的検査, および臓器重量の測定値は Bartlett の方法による等分散の検定を行い, 分散が等しい場合には一元配置分散分析を行った。群間に有意な差が認められた場合, 各群の動物数が等しい時には Dunnett 法, また, 動物数が等しくない場合は Scheffe 法により平均値の比較を行った。分散が等しくない場合には Kruskal-Wallis の検定を行い, 有意差が認められた場合はノンパラメトリックの Dunnett 法または Scheffe 法による検定を行った³⁾。

結 果

1. 一般状態および死亡動物

実験期間中を通じて雌雄各群に死亡動物は認められなかった。試験開始 1 週間後より雄の 3.0% 投与群に下痢が認められ, 試験終了時まで持続的に見られた。

2. 体重および飼料摂取量

13 週間の試験期間中, 雄の 3.0% 群で対照群と比し体重増加抑制傾向が認められた (Fig.1)。最終体重では, 雄の 0.38, 1.5 および 3.0% 群で有意な増加抑制が認められた。雌では 0.38, 1.5 および 3.0% 群で有意な増加が認められた。0.38% 群の体重の変化は用量に関連するものではなかった。飼料摂取量は, 雌雄共に対照群との間に差は認められなかった (Table 1)。

3. 血液学的検査および血清生化学的検査結果

血液学的検査において (Table 2, 3), 雄の 3.0% 投与群で WBC の有意な減少が, 雌の 3.0% 投与群で RBC, Hb, PCV および Plt の有意な減少, MCH, MCHC の有意な上昇がそれぞれ認められた。MCH は, 雌の 1.5% 投与群においても有意に上昇した。さらに, 1.5% 以上の群で用量に関連して MCV は増加し, MCHC は 0.75% 群から増加した。雄の WBC は 1.5% 以下の投与群でも有意な減少を示したが, これは用

Table 2. Hematological changes in male rats fed diet containing ammonium sulfate for 13 weeks

Dose level (%)		0	0.38	0.75	1.5	3.0
No. of animals		10	10	10	10	10
RBC	10 ¹² /l	8.87±0.20 ^{a)}	9.36±0.24 *	9.09±0.41	9.13±0.51	8.93±0.29
Hb	g/dl	14.8±0.3	15.6±0.5*	15.2±0.7	15.2±0.8	15.0±0.5
PCV	%	43.1±1.0	45.5±1.3*	44.4±2.0	44.5±2.4	43.6±1.3
MCV	fl	48.5±0.3	48.6±0.5	48.9±0.4*	48.7±0.2	48.9±0.3
MCH	pg	16.7±0.2	16.4±0.3*	16.7±0.2	16.7±0.1	16.8±0.2
MCHC	g/dl	34.4±0.4	34.2±0.8	34.1±0.4	34.2±0.3	34.4±0.3
Plt	10 ¹² /l	0.73±0.03	0.80±0.05*	0.77±0.05*	0.74±0.03	0.73±0.04
Ebl	count/200 WBC	1.2±1.1	0.8±0.9	1.9±2.0	1.2±1.4	0.8±0.9
WBC	10 ⁹ /l	3.85±0.30	3.16±0.63*	2.94±0.47*	3.00±0.37*	3.36±0.20*
Differential cell count (%)						
Eosino		0.8±0.5	1.1±0.3	1.0±1.0	0.9±0.5	1.0±0.7
Neut-S		22.2±2.2	24.3±5.2	26.6±5.2*	24.7±5.4	25.3±5.4
Lympho		74.6±2.4	73.4±5.7	71.9±5.3	71.0±10.4	72.4±4.9
Mono		1.2±1.1	1.4±0.9	0.9±0.7	0.8±0.4	1.3±0.9

a) Mean ± S.D.

*: Significantly different from the control at p<0.05

Table 3. Hematological changes in female rats fed diet containing ammonium sulfate for 13 weeks

Dose level (%)		0	0.38	0.75	1.5	3.0
No. of animals		10	10	10	10	10
RBC	10 ¹² /l	9.34±0.32 ^{a)}	8.64±0.18*	8.60±0.31*	8.90±0.27*	8.72±0.34*
Hb	g/dl	16.3±0.5	15.2±0.4*	15.3±0.5*	15.8±0.5*	15.5±0.6*
PCV	%	47.7±1.4	44.5±0.7*	44.2±1.5*	45.3±1.5*	44.1±1.6*
MCV	fl	51.1±0.9	51.5±0.4	51.3±0.5	52.8±0.4*	50.6±0.2
MCH	pg	17.5±0.2	17.5±0.1	17.7±0.3	17.7±0.2*	17.7±0.2*
MCHC	g/dl	34.2±0.4	34.1±0.5	34.7±0.5*	34.9±0.3*	35.1±0.3*
Plt	10 ¹² /l	0.95±0.05	0.84±0.05*	0.77±0.03*	0.83±0.04*	0.81±0.03*
Ebl	count/200 WBC	2.5±1.3	2.5±2.0	2.8±1.5	3.0±2.4	4.6±2.8
WBC	10 ⁹ /l	3.85±0.36	3.71±0.32	3.27±0.44*	3.35±0.51*	3.45±0.51
Differential cell count(%)						
Eosino		0.9±0.8	0.8±0.8	1.0±0.8	1.1±0.6	0.8±0.3
Neut-S		16.3±4.5	13.8±4.9	17.7±5.1	16.0±3.7	14.4±2.2
Lympho		81.1±5.4	83.6±5.1	79.3±6.1	81.2±3.6	82.8±2.0
Mono		1.6±1.6	2.5±2.0	1.8±1.2	2.1±1.7	1.7±1.4

a) Mean ± S.D.

*: Significantly different from the control at p<0.05

Table 4. Serum biochemistry in male rats treated with ammonium sulfate for 13 weeks

Dose level (%)	0	0.38	0.75	1.5	3.0
No. of animals	10	10	10	10	10
TP g/dl	6.41±0.14 ^{a)}	6.28±0.11*	6.35±0.17	6.34±0.20	6.48±0.18
A/G	2.40±0.18	2.68±0.27*	2.48±0.25	2.52±0.28	2.36±0.11
Alb g/dl	4.52±0.18	4.56±0.14	4.51±0.10	4.53±0.08	4.54±0.11
TCho mg/dl	61±6	69±5*	73±11*	73±11*	66±7
BUN mg/dl	18.90±2.58	17.22±2.15*	16.61±1.35*	16.61±1.18*	17.40±1.01
Na mEQ/l	145±1	146±1*	146±1*	146±1*	146±1*
Cl mEQ/l	103±0.8	107±1.0*	106±0.7*	105±0.8*	103±0.8
K mU/dl	4.42±0.17	4.56±0.18	4.73±0.19*	4.79±0.14*	4.60±0.25
Ca mg/dl	10.1±0.1	10.1±0.3	10.1±0.2	9.9±0.2*	10.1±0.2
P mg/dl	5.9±0.4	6.0±0.4	5.7±0.6	5.6±0.3*	5.3±0.4*
GOT IU/l	83±11	68±8*	75±6	83±6	77±5
GPT IU/l	48±8	46±7	61±9*	67±10*	50±4*
ALP IU/l	410±28	294±59*	295±76*	288±81*	390±21

a) : Mean ± S.D.

* : Significantly different from the control at *p<0.05

Table 5. Serum biochemistry in female rats treated with ammonium sulfate for 13 weeks

Dose level (%)	0	0.38	0.75	1.5	3.0
No. of animals	10	10	10	10	10
TP g/dl	6.18±0.15 ^{a)}	6.13±0.11	6.12±0.19	6.14±0.14	6.11±0.17
A/G	3.05±0.20	2.83±0.27	2.87±0.19	2.70±0.18*	2.70±0.22*
Alb g/dl	4.65±0.11	4.52±0.14*	4.52±0.12*	4.48±0.09*	4.45±0.14*
TCho mg/dl	93±8	94±5	94±8	87±6	87±8
BUN mg/dl	21.14±1.32	19.45±1.90*	21.44±1.70	19.65±1.20	19.87±2.64
Na mEQ/l	146±0.9	145±0.8*	146±1	145±0.5	146±1
Cl mEQ/l	108±0.9	107±1.2	107±0.5*	107±0.5*	106±1.2*
K mU/dl	4.14±0.18	4.15±0.31	4.20±0.22	4.20±0.17	4.17±0.26
Ca mg/dl	9.9±0.2	10.1±0.2	9.9±0.2	9.9±0.2	10.1±0.3
P mg/dl	5.6±0.3	5.8±0.4	5.6±0.3	5.8±0.3	6.0±0.5*
GOT IU/l	86±11	68±5*	74±4*	76±3*	69±5*
GPT IU/l	45±7	36±4*	37±4*	39±2*	39±3*
ALP IU/l	240±14	255±35	227±16	287±25*	278±27*

a) : Mean ± S.D.

* : Significantly different from the control at *p<0.05

Table 6. Organ weight of male rats treated with ammonium sulfate for 13 weeks

	Dose level (%)				
	0	0.38	0.75	1.5	3.0
Body weight (g)	297.8±13.0	273.4±14.8*	286.7±21.4	282.0±17.7*	283.9±15.2*
Absolute (g)					
Brain	1.932±0.061 ^{a)}	1.903±0.034	1.907±0.062	1.932±0.034	1.905±0.040
Lung	0.930±0.078	0.921±0.056	0.942±0.093	0.905±0.056	0.893±0.076
Heart	0.847±0.049	0.806±0.046	0.855±0.080	0.848±0.061	0.838±0.059
Spleen	0.561±0.034	0.522±0.023*	0.554±0.044	0.540±0.052	0.516±0.044*
Liver	7.051±0.397	5.702±0.497*	6.039±0.871*	6.082±0.879*	6.834±0.393
Adrenal	0.038±0.006	0.040±0.002	0.036±0.003	0.041±0.004	0.036±0.004
Kidney	1.804±0.063	1.716±0.088*	1.819±0.155	1.873±0.139	1.956±0.121*
Testis	2.952±0.116	3.043±0.107	3.083±0.086	3.019±0.075	3.052±0.127
Relative (g/100g B.W.)					
Brain	0.649±0.025	0.698±0.035*	0.668±0.046	0.687±0.038*	0.673±0.042
Lung	0.312±0.022	0.338±0.030*	0.329±0.022	0.322±0.023	0.314±0.016
Heart	0.284±0.012	0.296±0.023	0.298±0.021	0.301±0.011*	0.295±0.011
Spleen	0.188±0.007	0.192±0.016	0.193±0.008	0.191±0.010	0.182±0.011*
Liver	2.367±0.070	2.088±0.187*	2.097±0.160*	2.147±0.187*	2.408±0.078
Adrenal	0.013±0.002	0.014±0.001	0.013±0.001	0.014±0.002	0.013±0.002
Kidney	0.606±0.024	0.629±0.037	0.634±0.015*	0.664±0.025*	0.689±0.025*
Testis	0.962±0.039	1.115±0.057*	1.079±0.062*	1.074±0.069*	1.077±0.058*

a) : Mean±S.D.

* : Significantly different from the control at p<0.05

Table 7. Organ weight of female rats treated with ammonium sulfate for 13 weeks

	Dose level (%)				
	0	0.38	0.75	1.5	3.0
Body weight (g)	150.8±7.5	157.0±9.6*	151.6±7.7	161.2±8.0*	158.1±10.4*
Absolute (g)					
Brain	1.770±0.051 ^{a)}	1.771±0.044	1.766±0.052	1.776±0.029	1.773±0.039
Lung	0.708±0.066	0.683±0.050	0.717±0.121	0.699±0.037	0.692±0.051
Heart	0.515±0.045	0.542±0.037	0.515±0.032	0.528±0.021	0.545±0.042
Spleen	0.348±0.020	0.361±0.032*	0.351±0.018	0.369±0.015*	0.370±0.027
Liver	3.043±0.215	3.366±0.254*	3.189±0.157	3.460±0.139*	3.357±0.301
Adrenal	0.040±0.005	0.039±0.005	0.040±0.004	0.039±0.004	0.039±0.004
Kidney	1.000±0.057	1.041±0.078	1.015±0.050	1.081±0.030*	1.126±0.065*
Relative (g/100g B.W.)					
Brain	1.175±0.046	1.129±0.047*	1.166±0.063	1.104±0.050*	1.125±0.066
Lung	0.469±0.054	0.435±0.034	0.476±0.095	0.435±0.030	0.438±0.031
Heart	0.341±0.017	0.346±0.022	0.340±0.020	0.328±0.019	0.345±0.020
Spleen	0.231±0.009	0.230±0.013	0.232±0.020	0.229±0.009	0.235±0.020
Liver	2.016±0.075	2.142±0.095*	2.104±0.081*	2.149±0.073*	2.237±0.096*
Adrenal	0.027±0.004	0.025±0.003	0.027±0.002	0.035±0.002*	0.025±0.002
Kidney	0.663±0.020	0.663±0.033	0.670±0.033	0.672±0.030	0.713±0.017*

a) : Mean±S.D.

* : Significantly different from the control at p<0.05

量に関連するものではなかった。雌の RBC, Hb, PCV および Plt は 1.5% 以下の投与群でも有意に減少したが、これも用量に関連するものではなかった。

その他、種々の測定項目で対照群に比し有意な変動が認められたが、これらは用量に関連しないか、あるいは変動傾向が一定でなく、偶発的な変動であった。

血清生化学的検査では雄の P が 1.5% 以上投与群で有意に減少し、GPT が 0.75% 以上の投与群で有意に増加した。Na は全ての投与群で有意に増加した (Table 4)。雌では Alb, GOT および GPT が全ての投与群で、Cl が 0.75% 以上の群で、A/G 比が 1.5% 以上の群で減少した。P が 3.0% 群で、ALP が 1.5% 以上の群でそれぞれ有意に増加した (Table 5)。

その他、いくつかの測定項目で対照群に比し有意な変動がみられたが、これらは用量に関連しないか、あるいは変動傾向が一定でなく、偶発的な変動であった。

4. 臓器重量

雄の 3.0% 投与群では、体重の増加抑制に対応して脾臓で実、相対重量共に有意な減少が認められた。腎臓では、3.0% 群で実、相対重量共に有意な増加がみられた。精巣の相対重量は投与全群で有意に増加した (Table 6)。雌では肝臓の相対重量が全ての投与群で有意に増加した。腎臓は、実、相対重量共に 3.0% 群で有意に増加した (Table 7)。

その他、いくつかの測定項目で対照群に比し有意な変動がみられたが、これらは用量に関連しないか、あるいは変動傾向が一定でなく、偶発的な変動であった。

5. 病理組織学的所見

雄の 3.0% 投与群において、雄で心臓に心筋線維化、腎臓尿管の好塩基性化および脾臓の褐色沈着が、雌で腎臓尿管の好塩基性化および脾臓の褐色沈着がみられたが、対照群と比し発現頻度において有意な変動は認められなかった。

考 察

ラット経口投与における急性毒性試験において、硫酸アンモニウムの致死量は 3000-4000mg/kg であるとの報告がある⁴⁾。また、*Salmonella* および *Saccharomyces* に対する変異原性は陰性であることが確認されている^{5) 6)}。今回行った硫酸アンモニウムの亜慢性毒性試験では、2 週間予備試験の 5.0% 群で確認された体重増加抑制が、雄の 3.0% 群においても試験期間を通じみられ、最終体重では、1.5 および 3.0% 群の雄では増加抑制、雌では増加が認められた。これは、体重の変動に雌雄同一性がなく、雄の 0.38% 群での体重増加抑制の方が高用量のそれより明らかであったことから、投与による影響でないかと判断した。また、雄の 3.0% 群では下痢が持続してみられたことから、これは本物質の毒性作用と考えた。血液生化学的検査では、投与濃度に関連すると思われる変化として、雄では WBC の減少、雌では

RBC, Hb, PCV, MCV, Plt の減少と、MCH, MCHC の増加が投与群にみられたが、これらは背景データ⁷⁻¹⁰⁾ の変動の範囲内に入るものであり、かつ病理組織学的に造血器系になら異常はみられなかったことから、投与に起因する変化とはみなさなかつた。

血清生化学的検査では、投与濃度に関連すると思われる変化として、雄では P の減少、Na および GPT の増加、雌では Alb, GOT, GPT, Cl および A/G 比の減少、P, ALP の増加が投与群にみられたが、これらは背景データ⁷⁻¹⁰⁾ の変動の範囲内に入るものであり、かつ病理組織学的に造血器系になら異常はみられなかったことから、投与に起因する変化とはみなさなかつた。

1.5% Ammonium chloride を 1 週間飲水投与することにより、尿細管上皮の肥大と新生を伴う腎肥大が誘発されるという報告がある¹¹⁾。今回我々が行った試験においても、腎重量の増加が雄の 3.0% 群および雌 1.5 および 3.0% 群でみられた。しかし、病理組織学的に投与による腎障害を疑う所見はみられず、また血清生化学的検査において異常な変動はみられなかったということから、これらは毒性学的意義に乏しいものであると考えられた。

雄の精巣の相対重量が、投与群で有意に増加している。しかし、濃度依存性がみられず、絶対重量の減少もみられず、組織学的に異常所見はみられないことから、偶発的な変動と判断した。

以上の結果より、雄の 3.0% 群で下痢がみられたことから、本実験条件下における硫酸アンモニウムの無毒性量 (NOEL) は雄で 1.5% (886mg/kg/day)、雌で 3.0% (1975mg/kg/day)、最大耐量 (MTD) は雌雄共に 3.0% であると考えられた。

文 献

- 1) 石館守三, 鈴木郁生, 谷村顕雄 (監修): 第六版食品添加物公定書解説書, 廣川書店, 東京, D1182-D1183 (1992)
- 2) 玉虫文一, 富山小太郎, 小谷正雄, 安藤鋭郎, 高橋秀俊, 久保亮五, 長倉三郎, 井上敏 (編集): 岩波理化学辞典第 3 版増補版, 岩波書店, 1424 (1981)
- 3) 山崎実, 野口雄次, 丹田勝, 新谷茂: ラット一般毒性試験における統計学的手法の検討. 武田研究所内報, 40 (3/4), 163-187
- 4) Frank, J. F.: The toxicity of sodium chlorate herbicides. *Can. J. comp. Med.* 12: 319-327 (1948)
- 5) IPCS "Environmental Health Criteria 54 Ammonia" WHO. 112 (1986)
- 6) Demerec, M., Bertani, G. and Flint, J.: A survey of chemicals for mutagenic action on *E. coli*. *Am. Nat.* 85: 119 (1951)
- 7) 池崎信一郎, 西川秋佳, 古川文夫, 今沢孝善, 榎並倫宣, 三井雅之, 高橋道人: F344 ラットを用いた L-ヒスチジン塩酸塩の 13 週間亜慢性毒性試験. 衛生試験所報告, 112, 57-63 (1994)

- 8) 高木久宜, 安原加壽雄, 三森国敏, 小野寺博志, 竹川潔, 高橋道人: ベクチン分解物のラットにおける13週間亜急性毒性試験. 国立衛研報, **115**, 119-124 (1997)
- 9) 高田幸一, 豊田和弘, 正田俊之, 畝山智香子, 田村啓, 高橋道人: カロブ色素の F344 ラットを用いた13週間亜慢性毒性試験. 国立衛研報, **115**, 93-98 (1997)
- 10) 古川文夫, 笠原健一郎, 西川秋佳, 今沢孝善, 広瀬雅雄: クロロフィルの F344 ラットを用いた13週間亜慢性毒性試験. 国立衛研報, **116**, 107-112 (1997)
- 11) Lotspeich, W. D: Renal hypertrophy in methabolic acidosis and its reaction to ammonia excretion. *Am. J. Physiol.*, **208** (6): 1135-1142 (1965)