

巻頭言

毒性試験と精度管理



東京慈恵会医科大学
環境保健医学講座
教授 清水英佑

日常生活環境中で通常使用されている化学物質は6万種類ぐらいいると言われる。しかしその存在形態は、いわゆる工業化学物質のごく限られた職種の人のみ曝露を受ける物質もあれば、老若男女総てが曝露を受ける物質もある。例えば、食品添加物であり、大気汚染物質や水質汚濁物質である。特に、近年社会的に大きな注目を浴びているのが、シックハウス症候群や化学物質過敏症で問題となる物質類、ダイオキシンやPCBで代表される内分泌攪乱物質 環境ホルモン であろう。

シックハウス症候群や化学物質過敏症で問題となる物質類は、発生源をある程度予測できても、物質の特定は100%把握できているわけではない。環境ホルモンもまだ研究が進んでいない。いずれも、微量な物質の作用でありヒトへの生体影響も明確ではない。

ここで問題となるのは、測定した物質の値がどこまで正確に把握できているかであろう。ダイオキシンのようなピコグラム単位での測定値の正確さはどこまで保証されているのか。測定機関の精度管理がどこまで行われているのかである。測定誤差の原因はもちろん測定機器の精度もあるが、測定者の技術も大きな誤差要因となる。精度管理の必要性がある。

一方、生物検定ではどうか。労働安全衛生法に基づく微生物変異原性試験、化審法に基づく毒性試験3点セット、すなわち微生物変異原性試験、染色体異常試験およびラット28日間連続経口投与試験等、前述の化学

的な分析技術の精度管理とは異なる観点からの精度管理が求められる。

労働省の委託を受け、日本バイオアッセイ研究センター松島泰次郎所長を委員長とする微生物を用いた変異原性試験の精度管理検討委員会では、10年ほど前から微生物の変異原性試験を実施する機関にブラインドサンプルを送付し、指定した菌株を用いて、定めた条件で試験を行い、その結果を提出してもらい分析してきた。

参加機関は、試験受託機関と自主試験機関で、参加を希望した機関にサンプルを配布する方式をとった。これらはGLP基準を満たしている機関である。従って、試験設備は基準に合致しているし、それなりの訓練を受け技術的には問題ない試験担当者が試験を行っている機関である。約90くらいの機関が参加した。

明らかに変異原性がある物質を配布したにもかかわらず、陰性の結果を報告をする機関があった。このような試験機関に被験物質の試験を依頼することは後々大きな判断の誤りの原因となるであろう。また、変異原性の強さを示す比活性値を計算すると、陰性とまでは言えないがかなり低い値を報告する機関もあるし、反対に陽性とはいえ、かなり高い値を示す機関もある。

「次頁に続く」

CONTENTS

巻頭言

毒性試験と精度管理 東京慈恵会医科大学教授 清水 英佑

本機構の活動から

・ 2000 分析機器展へ出展

特集1 (化学用品安全部門 日田事業所)

・ 鼻部暴露吸入毒性試験

・ In vitro 小核試験の最近の動向

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

特集2 (安全性評価技術研究所)

・ OECD HPV 評価文書の作成

・ OECDにおける内分泌攪乱化学物質検出試験開発の現状

・ 血清 α_2 -globulinの変動を指標としたEndocrine Disrupterの新規in vivo screening法の開発

化学物質安全性情報を検索いたします

安全サイドから見れば陰性結果を報告するよりはましである。結果の判定に影響を与える要因はいろいろ考えられる。試験担当者がそれらを十分注意して試験を行っているかが問われる。

外部機関による精度管理が行われることにより、試験結果の信憑性が客観的に担保されるし、安心できるデータを報告する事が出来ることになる。微生物試験は比較的短時間で結果が出るが、染色体異常試験となると1か月単位の試験期間となるため、簡単に試験サンプルを配布した精度管理と言うわけには行かない。

まして、28日間の動物試験や長期にわたる発がん性試験となると、試験機関のデータだけで信用する以外に方法はない。

GLP査察の際の書類上のデータオーデットと施設の査察だけで判断せざるを得ないのが現状である。化学物質の毒性試験結果に関する国際的ハーモナイゼーションの気運が高まる中で、国際間査察制度が始まっているが、実際にブラインドサンプルを配布し、試験データを分析することによる精度管理が望まれる。

本機構の活動から

2000 分析機器展へ出展

毎年恒例となりました社団法人日本分析機器工業会主催の分析機器展が今年も8月30日から9月1日までの3日間、幕張メッセ・国際展示場7、8ホールで通商産業省などの後援により開催されました。

当分析機器展では分析機器メーカーの出展に加え、「研究機関コーナー」が併設され、様々な研究機関がそれぞれの研究内容を紹介しています。本機構は1996年と1998年から毎年、出展依頼を受け今回で4回目の参加となりました。その他の機関としては(財)日本自動車研究所、千葉大学、工業技術院計量研究所、同生命工学工業技術研究所、同電子技術総合研究所、製品評価技術センター、科学技術庁無機材質研究所、東京国立文化財研究所、千葉県衛生研究所がありました。出展に際しては、中立性の高い内容が要求されることもあり、本機構からは「化学標準部」主体の出展となりました。

出展の内容は、計量法トレーサビリティ制度の解説、産業技術審議会・日本工業標準調査会合同会議

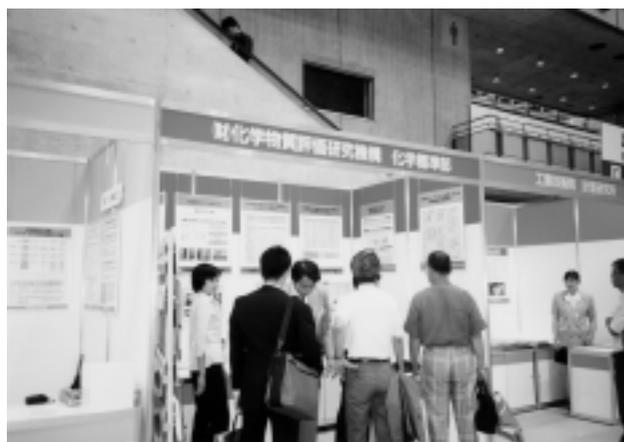
の答申に基づく標準物質の整備計画および研究の進捗状況、またその研究により供給可能となった15種類を新たに加えた標準ガス・標準液の種類と校正範囲および校正の不確かさをパネルにして紹介しました。さらに、「特定標準液」「特定二次標準液」「実用標準液」を陳列したショーケース、平成5年以降に実施した受託研究の報告書などを展示しました。

来場された方々は低濃度の標準ガスおよび標準液の保存安定性を評価した調査研究、測定方法の開発などの成果を収めた研究報告書に興味を持たれた様子でした。特に内分泌攪乱化学物質やダイオキシンについての報告書に関する問い合わせが多くあり、入手方法などを尋ねられました。また、隣りのブースでは通商産業省が計量標準について展示していたこともあり、計量法トレーサビリティ制度全般の説明と合わせて紹介できたように思います。さらに、一般の化学分析についての質問も多く受けました。これらの質問については本機構の各部所の担当者を

紹介したり、その場で回答できなかった質問などについては、機器展終了後にそれぞれに返事を差し上げました。

今回は、4回目の出展ということで要領を得たこともあり展示物の準備等はスムーズに進められ、来場者への応対も適切に行うことができました。また、この出展により、本機構を多くの方々を知っていただく良い機会になりました。

(標準・上野)



分析機器展での出展模様

特集 1 (化学品安全部門 日田事業所)

鼻部暴露吸入毒性試験

1. はじめに

吸入試験は生体外異物が生体に取り込まれる経路の中で経気道投与に属する主要な方法であり、その投与(暴露)方法として全身暴露、頭部暴露、鼻部暴露およびカニューレを用いた気管内暴露などが挙げられます。本機構では全身暴露および鼻部暴露装置を所有していますが、それぞれ下表のような特徴が挙げられます。吸入試験を実施する上では、その試験の目的に応じて適切な暴露方法を選択することが必要と考えられます。

表1 全身および鼻部暴露の比較

暴露経路	利点	欠点
全身暴露	<ul style="list-style-type: none"> 動物へのストレスが少ない 長時間・反復暴露が容易 	<ul style="list-style-type: none"> 経皮、経口など吸入以外の経路による暴露を伴う 多量の被験物質が必要 暴露濃度の立ち上がりおよび消失に時間を要する
鼻部暴露	<ul style="list-style-type: none"> 吸入経路のみからの暴露が可能 被験物質の消費量が少ない 暴露濃度の立ち上がりおよび消失が速やか 	<ul style="list-style-type: none"> 動物へのストレス(拘束による)が大きい 動物のトレーニング等が必要 長時間・反復暴露が困難

2. 鼻部暴露吸入試験

鼻部暴露吸入試験では、鼻先端部のみが外部に露出する構造をした保定器(写真1)に動物を拘束し、それを専用の鼻部暴露チャンバー(写真2)に取り付けることにより、被験物質の暴露を行います。鼻部暴露では被験物質に曝される部位が鼻先端部に限局されることから、被験物質の吸収部位を呼吸器に特定した吸入試験が可能となります。

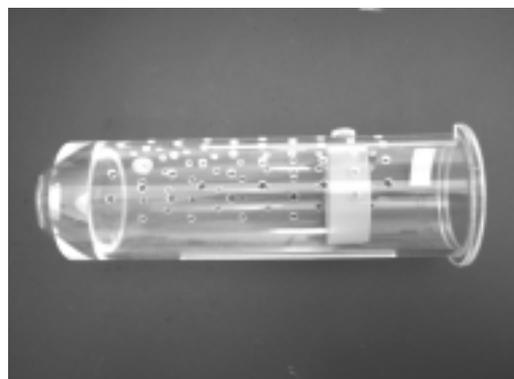


写真1 鼻部暴露用動物保定器(鼻部ホルダー)

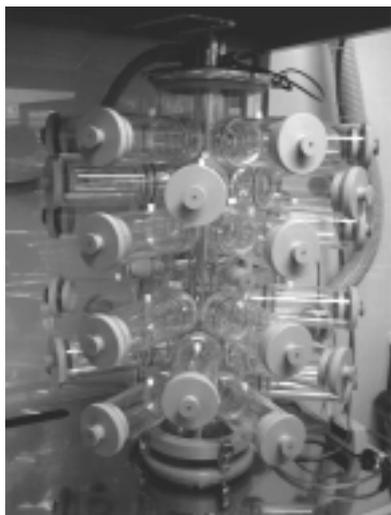


写真2 鼻部暴露チャンバー

3. 鼻部暴露吸入実験装置

現在本機構で使用している鼻部暴露吸入実験装置はラット、モルモットなどの小動物をターゲットにしており、給気系、被験物質発生系、暴露チャンバー、排気系などにより構成されます。特に暴露チャンバーについては、被験物質の給気槽と排気槽が分離しているFlow-past型(図1)を採用しています。Flow-past型鼻部暴露チャンバーの特徴としては、

発生させた被験物質への動物の呼気ガスの混入がなく、従来型と比較して気積が小さいことから暴露濃度の立ち上がり(平衡化に要する時間)が速やかで、より少ない被験物質での暴露が可能であるということが挙げられます。したがって、吸入経路によるトキシコカインेटクス(TK)試験や吸入薬理試験など精度の高い実験系が求められる場合、多量の被験物質の入手が困難な場合などに適用可能な装置です。また、個々の暴露チャンバーはドラフトチャンバーで覆われており、チャンバー間での被験物質のcontamination、作業者の安全性についても考慮されています。

4. まとめ

今日では、様々な機能および役割を持つ化学物質、医薬品および農薬等が世の中に登場し、これにより我々の生活は過去とは比べものにならないほど豊かで便利になりました。一方、最近ではこうした化学物質等が持つ弊害(環境汚染、副作用、労働衛生問

題など)が浮彫りにされていることも周知の事実であります。今後も我々が化学物質による恩恵を享受するためには、こうした化学物質に関する正しい情報入手し、適切な安全管理を行うことが重要です。そのためには、我々を取り巻く環境中においてこれら化学物質等が実際に存在し得る状態(ガス、ダスト、ミストなど)を考慮し、より実的な毒性試験を行うことが求められます。このような意味からも、吸入試験の重要性は益々高まるものと思われます。したがって、吸入試験においても、化学物質の性質・使用用途により鼻部、全身暴露などの中からより適切な暴露方法を選択し、より精度の高い試験を実施することが重要となります。

(一瀬)

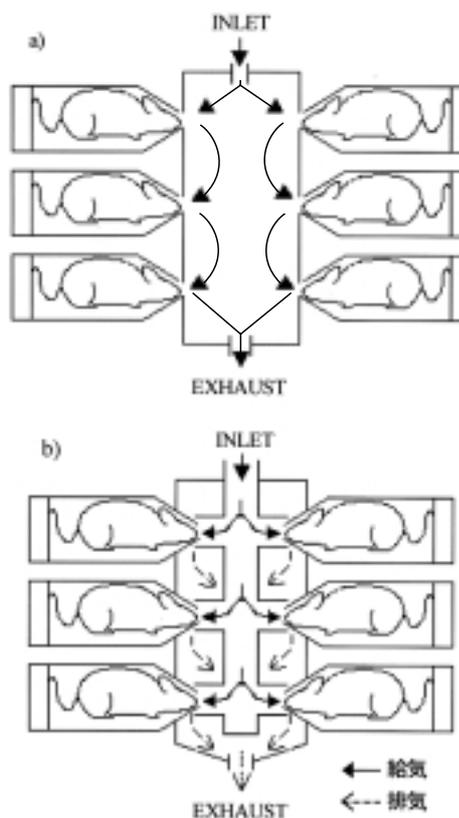


図1 鼻部暴露チャンバーにおける被験物質および空気の流れ
a) 従来型 b) Flow-past型

In vitro 小核試験の最近の動向

化学物質の安全性評価において、発がん性の同定は長期の動物実験が基本となりますが、多大な時間とコストがかかるため、細菌を用いる復帰突然変異試験やほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験などの変異原性試験によって化学物質の発がん性予測が行われます。

細菌を用いる復帰突然変異試験は、遺伝子レベルで生じた突然変異を検出し、陽性予測率が比較的高いという特徴を持っています。したがって、この試験の結果が陽性の場合、発がん物質である可能性が高いと考えられます。しかし、この試験では検出されない発がん物質も多く存在し、遺伝子の突然変異とともに腫瘍の発生・進展に深く関連しているゲノムの損傷を検出するほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験がその補完試験として組み合わされます。

染色体異常試験は染色体の構造的異常や数値的異常の誘発を指標とし、ベンゼン、ジエチルスチルベストロールなど復帰突然変異試験では陰性の発がん物質を検出してきましたが、染色体分析に高度な熟練と時間が要求されるため、迅速性に難点があります。また、数値的異常は染色体の基本数が整数倍で増加する倍数性の検出に限定され、ヒトの遺伝性疾患につながる染色体数が1～数本増減する異数性を検出することができないという限界があります。

そこで、染色体異常誘発物質を迅速に検出することを目的に、染色体異常試験の代替としてin vitro小核試験のバリデーションが国内外で行われています。

小核は、細胞分裂を經由して娘細胞の細胞質に取り残された主核の1/3未満のサイズを示す小さな核で、染色体の構造異常だけでなく、異数性の成因となる細胞分裂阻害による染色体不分離にも起因して形成されると考えられています。小核の観察は染色体分析に比べるとはるかに容易であるため、in vitro小核試験は染色体異常試験よりもルーチン試験に適していると考えられています。ただし、標準化された試験プロトコールが確立されていないという問題点が残されています。

労働省は微生物を用いる変異原性試験を補完し化学物質の発がん性スクリーニングの精度向上を図る目的で、平成元年から「生体外小核試験の精度管理手法に関する調査」として5施設に委託し、チャイニーズハムスター肺由来細胞株(CHL/IU)細胞を用いるin vitro小核試験の検討が行われています。その中でin vitro小核試験の有効性が検討されるとともに、プロトコールの標準化が進められ「ほ乳類培養細胞を用いる小核試験の基準(第2次案)」が作成されています。その間に実施された66物質に関するin vitro小核試験の結果は、in vitro染色体異常試験の結果と88.7%の高い一致率を示し、代替法として有用であることが報告されています。詳細については、Matsushima, T. et al. (1999) Validation study of the in vitro micronucleus test in a Chinese hamster lung cell line (CHL/IU). *Mutagenesis*, 14, 569-580.をご参照下さい。

また、厚生科学研究費補助金による医薬安全総合研究事業「医薬品等国際ハーモナイゼーション促進研究」で「In vitro染色体異常試験の代替としてのin vitro小核試験の評価」が行われ、in vitro小核試験の試験方法に関する国際的なハーモナイゼーションを目的に試験条件の最適化について検討がなされています。

一方、海外においてもドイツを中心に10の施設で26物質を用いてチャイニーズハムスターV79細胞を用いるin vitro小核試験のバリデーションが行われ、染色体異常試験の結果と高い一致を示し、やはり染色体異常試験の代替法として有用であるとの結論を出しています。また、本年3月にin vitro小核試験の草案がNew Genotoxicity GuidelineとしてイギリスからOECD(経済協力開発機構)に提出されました。ただし、OECDテストガイドラインプログラムでは55のプロジェクトの中でランキングは43番目ですので、ガイドライン化にはまだ時間がかかるようです。

日田事業所でもin vitro小核試験の技術確立に着手することになりましたので、次の機会には実験データを中心にご紹介したいと思います。

(大塚)

特集 2 (安全性評価技術研究所)

OECD HPV 評価文書の作成

本機構では、今年度から OECD(経済協力開発機構) の高生産量化学物質(HPV) プログラムに提出される「SIDS Report」作成業務の受注を開始致しました。SIDS Report とは、OECD 加盟国のいずれか 1 ヶ国での年間生産量が 1,000 トンを超える既存化学物質について、安全性評価を行うために必須な最小限のデータセット(SIDS: Screening Information Data Set) について情報を収集し、この情報が欠如している場合には試験を行った上で、環境生物への影響、ヒトへの健康影響についての初期評価をまとめた報告書です。OECD が SIDS として決めた項目は、物理化学的性質及び環境動態として融点、沸点、密度、水溶解度、水 オクタノール分配係数、蒸気圧、生分解性で、環境生物への毒性として魚、ミジンコ、藻類に対する急性毒性とミジンコに対する慢性毒性で、さらにヒトへの健康影響として実験動物に対する急性毒性、反復投与毒性、生殖・発生毒性、細菌を用いた変異原性及び哺乳動物の培養細胞を用いた染色体異常のデータが含まれています。従来、日本では関係各省庁(通商産業省、環境庁、厚生省、労働省) と日本化学工業協会の協力でレポートを作成し、OECD での評価作業に参加して来ましたが、今後はこの SIDS Report 作成の大部分は ICCA(国際化学工業協会) を中心に、化学工業界も担当物質を明らかにし、物質毎にリードカンパニーを決定して積極的に参加することとしております。

本機構は HPV プログラム開始当初からこの報告書の一部についてレポートの作成を担当し、その結果を基に OECD の評価会議へ出席してきましたが、今年度からはさらに作成担当企業をサポートする事業として、レポート作成から国内事前評価会議及び OECD 評価会議での説明までを一貫して受注できる

体制を整えました。

長年にわたり GLP(優良試験所規範) 適合施設として安全性試験を数多く行ってきた経験から、これまでの実績を生かした質の高い報告書を作成できると自負しております。また、SIDS は、必須試験項目について既存の情報がない場合に、試験を実施して必須項目を満たしたレポートを提出するように義務付けられておりますが、本機構ではこの必須項目全てにおいて試験実施が可能です。

受注開始からすでに数社からのご引き合いを頂いており、現在情報収集が開始されているところです。レポートの核となる毒性情報については、本機構の日田事業所が担当しており、急性毒性、刺激性、感作性、反復投与毒性、変異原性、生殖・発生毒性、発がん性など各項目についての試験経験者が文献情報を評価しレポート作成を行っています。

また本機構では SIDS Report とは別の取り組みとして、通商産業省委託事業により「既存化学物質安全性(ハザード) 評価シート」を作成し、化学物質ハザード・データ集の出版を行っており、すでに開始から 4 年が経過しています。この事業では現在のところ約 150 物質についてハザード情報の整理が終了しています。

このような活動を通して、現在「化学物質の評価文書作成」は本機構の主要事業の一つになりつつあります。人間の生活を豊かにしてきた化学物質によって逆に生活を脅かされるような事例は数多く報告されています。化学物質の適正な使用のために、物質情報の整備と評価は緊急課題であり、この分野においても本機構は社会に貢献していきたいと考えています。

(宮田)

OECDにおける内分泌攪乱化学物質検出試験開発の現状

-ラットを使用したスクリーニング検出試験法について-

はじめに

ホルモン様作用を有する物質を動物に投与し、その影響を短期間に検出する試みは1998年からOECDを中心に積極的に行われています。検出試験としては、エストロゲン（あるいは抗エストロゲン）作用を有する物質を検出する子宮増殖試験、アンドロゲン（あるいは抗アンドロゲン）作用を有する物質を検出するハーシュバガー試験が提案されています。前者においてはプレバリデーション試験が終了し、現在フェーズIのバリデーション試験を実施中です。後者においては前者より日程的に遅れ、第1ステップのバリデーション試験が実施中です。

今回はOECDで検討されている内分泌攪乱化学物質のスクリーニング検出試験である上記2試験の開発状況について記載します。

(1) 子宮増殖試験

子宮増殖試験とは、未だエストロゲンを分泌していない幼若ラットあるいはエストロゲンを分泌しないように卵巣を摘出したラットにエストロゲン（あるいは抗エストロゲン）様作用を有する物質を短期間投与し、子宮重量の変動を指標にする試験法です。

1999年に実施されましたプレバリデーション試験では、検出感度と再現性の検討を第一の目的として代表的なエストロゲン物質であるエチニールエストラジオール（EE）を用いて以下の3試験法が検討されました。

生後19-20日齢のラットにEEを

3日間経口投与する。

生後19-20日齢のラットにEEを

3日間皮下投与する。

生後6週齢以上で卵巣摘出した

ラットにEEを3日間皮下投与する。

では世界中から16の試験機関、では12機関、では9機関が参加しました。投与用量はいずれの試験でも0.01 - 10.00 mg/kg/dayとしました。結果として、ほとんどの試験機関でEEによる子宮重量の増加は、試験法で1.0 mg/kg群より、試験、では0.3 mg/kg群より観察され、EEによる子宮重量

増加の感受性は経口投与に比較し皮下投与で高くみられました。また、皮下投与では幼若ラットを使用した試験法（ ）と卵巣摘出ラットを使用した試験（ ）間でのEEの感受性の差は認められませんでした。本機構においても上記の3試験に参加し、多くの試験機関と同じく子宮重量の増加は試験法で1.0 mg/kg群より、試験、では0.3 mg/kg群より観察されました。写真にEEを投与した場合の子宮の変化を示しています。左はEEを投与した動物の子宮で、右の対照群に比較しますと明らかに大きくなっています。昨年のプレバリデーション試験では、各試験機関での試験結果の差がなく、そのことから子宮増殖試験自体の信頼性がある程度確認されました。



EEを投与した子宮の肉眼写真
対照（右）に比較し、EEを投与した子宮（左）重量の増加は明らかである。

このプレバリデーション試験の結果をうけ、バリデーション試験が現在実施中です。実施中のバリデーション試験の主な目的は、様々の内分泌攪乱化学物質についての試験を各試験機関で実施し、再現性の結果が得られるかどうか、さらには複数の試験法のうちどの試験法において感受性が優れているかを検証することです。18試験機関が参加し、試験法としては以下の4試験が実施されています。

幼若ラットに化学物質を3日間経口投与する。

幼若ラットに化学物質を3日間皮下投与する。

卵巣摘出ラットに化学物質を3日間皮下投与する。

卵巣摘出ラットに化学物質を7日間皮下投与する。

また、投与用量としては複数設定し用量相関曲線

を取る方法と、欧州から提案のある高用量のみ1用量を投与する方法の2方法の実施が検討されています。被験物質としては複数の弱いエストロゲン(抗エストロゲン)様作用を有する物質が考えら、本機構においても上記の4試験に参加しています。今回のバリデーション試験の結果については今年の秋にOECDで議論され、その後のバリデーション試験における方向性について結論が出るものと期待されま

(2) ハーシュバーガー試験

ハーシュバーガー試験は1950年代にDr.ハーシュバーガーが提唱した試験法をもとに改良されたものです。試験法としてはアンドロゲンの分泌を抑制するために去勢したラットを使用するもので、その去勢ラットに一定期間アンドロゲン(あるいは抗アンドロゲン)様作用を有する物質を与え生殖・副生殖器官の重量変動により、投与物質の影響をみようという試験法です。

バリデーション試験の方法はやや複雑で第1、第2ステップからなっています。第1ステップの目的は、プロピオン酸テストステロン(TP)のアンドロゲン作用の曲線を検討し、それにより最適のTPの用量を選択しようというものです。第2ステップでは、最初の試験で選択された最適量のTPを陽性物質として去勢ラットに皮下投与し、抗アンドロゲン物質であるフルタマイドを複数の用量経口投与し、フルタマイドの影響をとらえ、その感受性を各実施機関で比較検討しようというものです。この試験での問題は、陽性物質でのTPの最適量をどの程度にするのか、さらにはフルタマイドの用量をどう選択するのかと考えられます。本試験法の検討についても本機構は参加し、現在試験を行っています。上記の試験結果は子宮増殖試験と同じく今年の秋にOECDの会議で議論され、その結果をもとに第2回目のバリデーション試験の実施と考えられます。

まとめ

子宮増殖試験、ハーシュバーガー試験の検討では、前者が後者に比べて一歩前を進んでいる状況です。来年中には両試験の方向性、さらにはガイドライン化が期待されます。また今後はスクリーニング試験

と位置付けられている子宮増殖試験、ハーシュバーガー試験の次に実施する試験について、どのような種類の試験を実施するのかの議論も必要と考えられます。

研究実績

平成12年度発表論文

- Yamasaki K, Sawaki M, Takatsuki M. Immature rat uterotrophic assay of bisphenol A. Environ Health Persp. 2000. (in press)
- Yamasaki K, Ashby J, Lefevre PA, Sawaki M. Comparison of reproductive tissue weights in the enhanced Hershberger assay of 17 α -methyltestosterone between peripubertal and castrated rats. J Toxicol Pathol. 2000 (in press)
- Yamasaki K, Sawaki M, Noda N, Muroi T, Maekawa T. Immature rat uterotrophic assay of diethylstilbestrol, ethynyl estradiol and atrazine. J Toxicol Pathol. 2000 (in press)
- Yamasaki K, Sawaki M, Noda S, Takatuki M. Effects of olive, corn, sesame or peanut oil on the body weights and reproductive organ weights of immature male and female rats. Exp Anim. 2000 (in press)
- Yamasaki K, Sawaki M, Noda S, Takatuki M. Effects of age and weaning on the immature rat uterotrophic assay using ethynylestradiol. Exp Anim. 2000 (in press)
- Sawaki M, Yamasaki K, Hoshuyama S, Shinoda K, Kato F, Shiraiishi K. Genital tract development in peripubertal female CD $\text{\textcircled{R}}$ IGS rats. Comparative Med. 2000 (in press)
- Sawaki M, Shinoda K, Hoshuyama S, Kato F, Yamasaki K. Combination of a teratoma and embryonal carcinoma of the testis in SD IGS rats: a report of two cases. Toxicol Pathol. 2000 (in press)

(山崎)

血清 α_2 -globulinの変動を指標としたEndocrine Disrupter の新規 in vivo screening 法の開発

α_2 -globulin (AUG)は成熟雄ラットの血清及び尿中に存在する分子量約19kDaの蛋白質で、肝臓で生合成されます。AUGの生合成や遺伝子の転写は各種ホルモン(Estrogen、Androgen、Growth hormone等)によって影響を受けることが知られており、特にEstrogenの投与により肝臓でのAUG遺伝子の転写や血清AUG濃度が著しく減少します。我々はSandwich ELISA法によるラット血清中のAUGの測定方法を開発し、そのEndocrine Disrupter screening法への応用の可能性について検討を行っています。Endocrine disrupter研究に繁用されているDiethylstilbestrol (DES)を正常雄ラットに投与した場合、血清AUG濃度(図1)や肝臓のAUG mRNA量(図2)は著しい減少することが観察されており、病理組織学的に精巣の萎縮性変化を認めない動物においても明らかな血清AUG及び肝臓のAUG mRNA量の低下が認められました。また、内分泌攪乱物質の可能性が疑われているBisphenol Aの投与によっても血清AUG濃度は用量依存的に減少することが確かめられています。

AUGのEstrogenによる発現抑制のメカニズム等に未だ不明な点が残されており、今後解明しなければならぬ課題もありますが、AUGの変動は通常実施されている一般毒性試験(化審法28日間反復投与毒性試験)等の毒性試験の中で測定し、評価することが可能なため、Endocrine Disrupterの新規 in vivo screening法として期待できると思われま

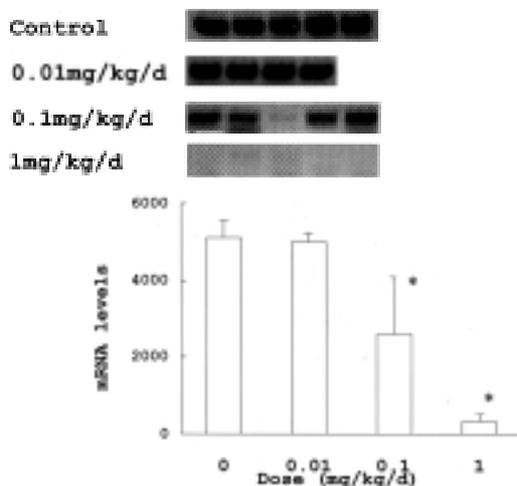


図1 DESを1、0.1 or 0.01 mg/kgの用量で14日間連続投与した後の血清AUG levelsの変化 * P<0.05

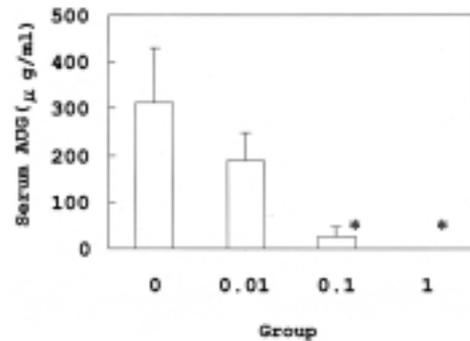


図2 DESを1、0.1 or 0.01 mg/kgの用量で14日間連続投与した後の肝AUG mRNA levelsの変化 * P<0.01

研究実績(平成12年)

1) 学会発表

- ・ 武吉正博、佐脇正邦、野田修志、山崎寛治、高月峰夫、血清 α_2 -globulin levelの内分泌攪乱物質スクリーニング法への応用、日本トキシコロジー学会総会(横浜) 2000
- ・ Takeyoshi, M., Sawaki, M. Yamasaki, K., Takatsuki, M. Changes in serum alpha 2u globulin levels in male rats given diethylstilbestrol and bisphenol A and its applicability to screening test for estrogenic chemicals, EUROTOX annual meeting (LONDON), 2000

2) 投稿論文

- ・ Takeyoshi M, Anai S, Shinoda K., Hepatic alpha(2u)-globulin mRNA levels and diethylstilbestrol-associated testicular atrophy in rats. *Reprod Toxicol.* 2000 Jul 1;14(4):355-357.
- ・ Takeyoshi M, Anai S, Shinoda K., Changes in serum alpha2u-globulin levels in male rats given diethylstilbestrol and applicability to a screening test for endocrine-disrupting chemicals. *Arch Toxicol.* 2000 Mar;74(1):48-53.

(武吉)

化学物質安全性情報を検索いたします

MSDS 作成に必要な化学物質安全性情報を検索いたします。

PRTR 法(特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理改善の促進に関する法律)が制定されました。

この法律はPRTR制度(化学物質の排出量等の届出制度)とMSDS制度(化学物質安全性データシート公布制度)の2つの管理制度によって構成され、平成14年4月から排出・移動量の(平成13年度分)の届出が必要になりました。また、MSDSについてはその公布が義務付けられています。

お問合せ先

財団法人化学物質評価研究所機構
化学物質安全センター 管理部

(担当:馬野)

電話03-5804-6134

ファックス03-5804-6140

その他、ニーズに応じた安全性情報を検索いたします。

検索した安全性情報の和文要約を作成いたします。

料金・納期についてはお問い合わせください。

編集後記

第31号秋季号をお届けいたします。

厳しい残暑もようやく終わりを迎え、秋の訪れを感じさせてくれる頃となりました。

巻頭言は、東京慈恵会医科大学教授清水英佑先生から頂戴しました。誠にありがとうございました。

今回は、特集として日田事業所及び安全性評価技術研究所を掲載いたしました。

次回は、環境技術部門及び化学標準部門を中心に掲載する予定です。(企画部・小倉)

化学物質評価研究機構
ホームページ

<http://www.cerij.or.jp>

CERI NEWS 第31号 秋季号 発行日 平成12年10月

編集発行 財団法人化学物質評価研究機構 企画部
(旧 財団法人 化学品検査協会)

〒112-0004 東京都文京区後楽1-4-25 日教販ビル7F Tel:03-5804-6132 Fax:03-5804-6139