総 説

[Jpn. J. Toxicol. Environ. Health
衛生 化学 (学)
38 (4) 305-312 (1992)]

—Reviews—

モルヒネの代謝と肝毒性との関連

永松國助

日本大学薬学部

Metabolic Pathways of Morphine and Their Relation to Hepatotoxicity

KUNISUKE NAGAMATSU

College of Pharmacy, Nihon University, Narashinodai, Funabashi-shi, 274, Japan

The review on our works mainly consists of metabolic activation of morphine related to *in vivo* and *in vitro* hepatotoxicity. Especially, the biotransformation of morphinone-glutathione conjugate from morphine, and the role of the reactive metabolite of morphine (morphinone) has been discussed in detail.

Keywords — morphine ; morphinone ; morphinone-glutathione conjugate ; hepatotoxicity

I. はじめに

苦痛から逃れるためにモルヒネを含むケシ (*Papavera somuniferum*) が鎮痛薬として使用された記録は、古く紀元前からとされている。アヘンからモルヒネの単離は Serturner (1803 年) により行われた。その後 Gulland, Robinson (1925 年) によりその構造が明らかにされた。それ以来多くの研究者の合成標的となり、Gates (1952 年) によってモルヒネの全合成がなされた。

19 世紀になり社会体制の変革に伴う動乱、戦争が続き、鎮痛薬として多量のモルヒネが使用された。それとともにモルヒネの身体的依存性の形成が社会問題となってきた。それ以来、今日にいたるまで依存性・耐性のない強力鎮痛薬の合成を目的とした多くの開発研究がなされてきた。さらにその研究途上、モルヒネ様作用薬 (アゴニスト) に対する拮抗薬 (アンタゴニスト)、両作用を有するナロルフィンのようなアンタゴニスト-アゴニスト、さらには強力なアンタゴニスト性のみをもつナロキソンなど、鎮痛作用あるいは耐性・依存性メカニズムの研究に重要な化合物も見い出された。

このような研究成果を背景として、オピエート受容体の確認について、内因性オピオイド様ペプチド

も発見された。¹⁾ 合成鎮痛薬、オピオイドペプチド類とオピエート受容体との関連性を求めた詳細な研究は飛躍的に増加活発化して、依存性の少ない安全にして強力な非麻薬性の鎮痛薬の出現が切望されている。

しかし、今日でもモルヒネは優れた鎮痛薬として広く使われている。また近年、末期癌患者の疼痛の軽減の目的でモルヒネが積極的に使用されるようになってきており従来の概念を覆すような大量投与の例も見られる。

一方ヘロイン、コカインなどの薬物乱用者に肝障害が見られることが報告されている。²⁾ しかしながら、薬物乱用者はアルコールや各種の乱用薬物を併用する傾向が多いため、モルヒネと肝障害の関連性については不明であった。

本稿では実験動物においてモルヒネ肝毒性の発現例を紹介し、ついで毒性発現機序に関する現在までの知見を主に薬物代謝の観点から概説する。

II. モルヒネによる肝毒性について

大量のモルヒネをマウスに投与すると肝臓中に脂肪の沈着がみられ、³⁾ 脂質代謝に変動がみられることが明らかとなった。^{4,5)} さらにラット及びマウスにモルヒネを投与すると肝毒性の指標となる血清中の

Fig. 1. Effect of Morphine on Hepatic Glutathione Contents in Mice

Mice were given 250 mg/kg of morphine. Hepatic glutathione content was measured by Ellman's method. Data represent the mean $\pm$ S.E. of 5 mice (a) $p < 0.05$.

GOT, GPT 活性の増加が認められた。⁶⁻⁸⁾ またラットにモルヒネを反復投与すると肝臓中の P-450 含量が減少することが明らかにされている。⁹⁻¹¹⁾ そのほかにも大量のモルヒネ (200–300 mg/kg) を投与すると投与後 3–6 時間後に肝臓中のグルタチオン含量が通常の 1/2 量に減少することが明らかにされた¹²⁻¹⁴⁾ (Fig. 1).

一方、モルヒネによって誘発される肝毒性の指標である血清中 GOT, GPT 活性の増加ならびに肝臓中グルタチオン含量の減少はモルヒネのアンタゴニストであるナロキソンあるいはナロトレオキソンを同時投与することにより抑制されることも示されている。^{8,12)} ナロキソンによってモルヒネの肝毒性が抑制され、さらにモルヒネあるいは代謝物の肝臓中タンパク質への結合が減少することが認められることからナロキソンは肝臓においてモルヒネが毒性を発現する活性代謝物の生成を阻害するのではないかと考えられていたが、当時はモルヒネの活性代謝物の構造については不明だった。^{8,12)}

また、微量のモルヒネ (100 μ g) をマウスに脳内投与すると肝グルタチオン濃度の減少や血清中 GOT, GPT 活性の増加が現れることも報告されているがこれは中枢神経系を介しての肝毒性であるが発現機序は現在も不明である。^{15,16)}

そのほかにもマウスにモルヒネを 10 mg/kg 皮下投与した後肝機能の診断に用いられる BSP 色素や ICG 色素を投与して血清中からの胆汁中への排泄を測定すると、モルヒネにより排泄速度が減少することが認められている。^{17,18)} これらの実験動物を用いた一連の実験によりモルヒネによる肝毒性の誘発は動かしがたい事実となっている。

TABLE I. Effects of Morphine and Naloxone on Serum GOT and GPT Values and Hepatic Glutathione Content in Rat

Drug	Dose (mg/kg)	GOT (% of control values)	GPT (% of control values)	Glutathione (% of control values)
Morphine	100	118*	165*	74*
Naloxone	20	103	100	93
Naloxone + Morphine	20 + 100	106	87	98

($p < 0.05$, $n=5$)

III. モルヒネの代謝

モルヒネの鎮痛作用あるいは耐性・依存性発現の機序を解明するための手がかりの一手段として、その代謝面を明らかにする研究は多くの人達により行われてきた。^{19,20)}

モルヒネは生体に投与されると、代謝物として 3 及び 6-グルクロナイド抱合体、²¹⁻²⁴⁾ 硫酸抱合体、²⁵⁾ ノルモルヒネ^{21,26)} の生成が確認されている。そのほかにも微量の代謝物として、モルヒナン骨格の A 環が酸化反応を受けた代謝物として 2,3-カテコール体及び 2,3-ジヒドロジオール体の代謝物、²⁷⁾ またモルヒナン骨格の C 環が酸化・還元反応を受けた代謝物としてジヒドロモルヒネ、²⁸⁾ ジヒドロモルヒノン^{29,30)} が検出されている。さらにコデインの微量代謝物として 7,8-エポキシド体³¹⁾ が検出されていることからモルヒネについても同様に 7,8-エポキシド体の生成が考えられる。

モルヒネにより肝臓中のグルタチオンの減少が明らかにされたことからグルタチオン抱合体生成の可能性が考えられ、モルヒネの代謝 (特にグルタチオン抱合体の生成反応) について詳細な研究が行われ、 N - 14 CH₃ 並びに C-6, 3 H 二重標識モルヒネとマウス肝 9000 $\times$ g 上清画分を用いた *in vitro* の代謝研究でモルヒノングルタチオン抱合体³²⁾ の生成が示唆され、その構造が明らかにされた。³³⁾ モルヒノングルタチオン抱合体の生成反応は、①モルヒネがモルヒネ 6-デヒドロゲナーゼ³⁴⁾ により代謝活性化されモルヒノンとなる。②グルタチオン濃度が高いときは非酵素的な反応で、¹³⁾ あるいはグルタチオン濃度が低いときにはグルタチオン S-トランスフェラーゼの関与によりグルタチオンと反応して生成することが明らかにされた。³⁵⁾ さらにモルヒノングルタチオン抱合体は酵素的に還元されモルヒネグルタチオン抱合体 (モルヒネの 8 位の抱合体) に変換されることも明らかにされた³⁵⁾ (Fig. 2).

したがって生体内に投与されたモルヒネから生じ

TABLE II. Metabolic Reaction of Morphine

Metabolic reaction	Matabolite			Reference
Glucuronide conjugation	Morphine-3-glucuronide		3-O-Gluc	21), 22)
	Morphine-6-glucuronide		6-O-Gluc	23), 24)
	Morphine-3,6-diglucuronide		3-O,6-O-Digluc	24)
Sulfate conjugation	Morphine-3-sulfate		3-O-Sulf	25)
Demethylation	Normorphine			26)
N-Oxidation	Morphine N-oxide			26)
Aromatic hydroxylation	2-Hydroxymorphine			27)
	2,3-Dihydrodiolmorphine			27)
Hydrogenation & Dehydrogenation	7,8-Dihydromorphine			28)
	7,8-Dihydromorphinone			29), 30)
	Morphinone			33)
Epoxidation	Morphine-7,8-epoxide ?			31)

たモルヒネはグルタチオンと反応してモルヒネ-グルタチオン抱合体となり肝臓中のグルタチオン濃度を減少させるものと思われる。またモルヒネ-グルタチオン抱合体はおもに胆汁中へ排泄されるが、その量はモルヒネの主代謝物である 3-グルクロナイド抱合体よりも多い。³⁶⁾ さらに *in vivo* ではモルヒネ-グルタチオン抱合体は一般のグルタチオン抱

合体と同様に、胆汁中へはシステイン抱合体の形で排泄される。³⁵⁾ また一部のモルヒネはグルタチオン抱合を受けずに直接尿または胆汁中へも排泄されている。³⁵⁾ また一方 Correia ら¹⁴⁾ もラットにモルヒネを投与すると肝臓中のグルタチオン濃度が減少することを認めており、さらにフェノバルビタール処理したラット肝マイクロソーム画分とモルヒネをイ

Fig. 2. Biotransformation of Morphine to Morphine-glutathione Adduct

ンキュベートするとモルヒネグルタチオン抱合体 (モルヒネの10位の抱合体) が生成することが確認されているが生成の反応機序は明らかにされていない。³⁷⁾

モルヒネはまた生体内でタンパク質などの酸不溶性高分子化合物と共有結合的に結合することが明らかにされており、^{32,38,39)} 特に脳における代謝物とタンパク質の共有結合はモルヒネの耐性・依存性との関連性が注目されている。またタンパク質とモルヒネとの結合様式をしらべる目的でタンパク結合物を分離し、それをタンパク分解酵素で加水分解したのち分析した結果、モルヒネ代謝物であるモルヒノンとタンパク質中のシステイン残基のSH基との結合であることが明らかとなった。³²⁾

IV. 遊離肝細胞を用いたモルヒネの代謝と毒性に関する研究

薬物代謝並びに薬物の細胞毒性を細胞レベルで研究する目的で遊離肝細胞は広く利用されている。モルヒネについてもラット遊離肝細胞を用いてモルヒネの代謝と肝毒性との関連性についての研究が行われた。その結果、肝細胞とモルヒネをインキュベートすると急速に肝細胞中のグルタチオン含量が減少しその後肝細胞が死滅することが認められた^{40,41)} (Fig. 3)。

またモルヒネの代謝物としてモルヒネのグルクロナイド抱合体、モルヒノングルタチオン抱合体、ノルモルヒネが検出され (Fig. 4), さらに肝細胞中のグルタチオンの減少量と代謝物として認められたモルヒノングルタチオン抱合体の生成量はほとんど等量であった。⁴⁰⁾ したがって肝細胞でみられるグルタチオンの減少はモルヒネの活性代謝物であるモルヒノンが肝細胞中のグルタチオンと直接反応してグルタチオンを枯渇させたものであると考えられる。

また Eklow-Lastbom ら⁴²⁾ はラット遊離肝細胞とモルヒネをインキュベートすると肝細胞のグルタチオン濃度が減少することを認めており、これはモルヒネがシトクロム P-450 により代謝活性化を受けてモルヒネの9位あるいは16位にグルタチオンが結合することにより肝細胞内のグルタチオン濃度が減少したのではないかと推測している。しかしこれらのモルヒネグルタチオン抱合体については中間代謝物としてのモルヒネの活性代謝物はいまだ同定されていない。

肝細胞をモルヒネとナロキソンあるいはナロトレキソンなどのアンタゴニスト共存下でインキュベートするとモルヒネによる肝細胞内グルタチオンの減少ならびに肝細胞毒性が抑制されることが認められる。⁴³⁾ さらにマレイン酸ジエチルで前処理して肝細

Fig. 3. Effects of Morphine on Cellular Glutathione (A) and Viability (B)

Isolated rat hepatocytes were incubated with 0.5 mM morphine. Glutathione content and viability were measured by Hissin and Hilf's method and lactate dehydrogenase leaking test, respectively.

Key: ○, control; ●, morphine

Fig. 4. HPLC Profiles of Morphine Metabolites Produced by Isolated Rat Hepatocytes

Key: a, morphine glucuronide; b, morphinone-glutathione adduct; c, normorphine; d, morphine; e, morphinone

胞内のグルタチオンを枯渇させておくとモルヒネの肝毒性が増強されること,⁴³⁾ またマウスをブチオニンスルフォキシミンで前処置し, グルタチオンを枯渇させておくと血清中のトランスアミナーゼを指標としたモルヒネによる肝毒性が増強されることが明らかにされている。⁴⁴⁾ またグルタチオンの生合成の

前駆体である含硫アミノ酸をモルヒネと肝細胞のインキュベーション溶液中に添加するとモルヒネの肝細胞毒性が減少することがみられる。⁴⁵⁾ このように遊離肝細胞でみられるモルヒネの細胞毒性研究の結果とラット並びにマウスでみられるモルヒネの肝毒性研究のデータとの間で相関性が認められる。

細胞毒性発現機構として「チオール/カルシウム説」が Orrenius ら^{46,47)} によって提案されている。好氣的生物の細胞は活性酸素を含む様々のフリーラジカルに対する防御機構を備えていて、そのひとつとして細胞内のグルタチオンがある。活性酸素やフリーラジカルによりグルタチオンが枯渇するとタンパク質のSH基が酸化され、その後細胞死がおこる。その際細胞表面に特徴的な膨隆状形態 (blebbing) がみられる。細胞のミトコンドリアにおいて細胞質からカルシウムイオンを能動的に取り込み、カルシウムの恒常性を保つシステムが存在する。このシステムに関与するタンパク質はSHがその活性発現に必須である。また細胞質内においてもカルシウムイオンの恒常性が乱れると、細胞骨格を形作るカルシウム結合タンパク質に変化が起きて細胞は死にいたると言われている。⁴⁶⁾

そのほかにも Mitchell ら^{48,49)} は反応性に富む活性代謝物と急性細胞毒性との関係について4種類のクラスに分類されることを提案している (Table III)。モルヒネについてはグルタチオンとの関係や

TABLE III. Biological and Chemical Nature of Reactive Metabolites

Parameter	Class A Strong electrophile or nonsubstrate for GSH-S-transferase	Class B Weak electrophile or substrate for GSH-S-transferase	Class C Organic free radical	Class D Generator of oxygen intermediates
Biological nature				
Necrosis increased by prior GSH depletion	0	++++	0	++
Necrosis decreased by prior treatment with GSH	0	++++	0	++
Necrosis increased by selenium deficiency	0 or -	0 or -	+(?)	++++
Necrosis increased by vitamin E deficiency	-	-	+(?)	++++
Chemical nature				
Protein alkylation	++++	++++	++++	0
Lipid alkylation	0	0	++++	0
Preferential GSH depletion	0	++++	0	++
Alkane expiration	0	+++	++++	+++
Lipid hydroperoxydation	0	0	++++	(?)
Stimulation of GSSG excretion	0	-	0	++++

タンパク質との結合がみられることから彼らの分類によるとクラスBに所属するものと考えられる。

モルヒネを投与すると肝臓で代謝を受け、活性代謝物（モルヒノン）が生成する。モルヒノンはグルタチオンと反応しグルタチオン抱合体を生成するために細胞内のグルタチオンを枯渇させる。さらに活性代謝物がタンパク質のSH基と共有結合的に結合するために細胞内で各種の酵素反応系をみだし、最終的に細胞が死にいたるものと思われる。実際に肝細胞を用いた実験でモルヒネにより細胞が死に至る時期にミトコンドリアタンパク質へモルヒネが共有結合的に結合することが明らかとなっている。⁴⁵⁾

またコデインについてもラット遊離肝細胞とインキュベートするとモルヒネの場合と同様に肝細胞内のグルタチオンの減少並びに肝細胞の死滅が認められている。⁵⁰⁾ ラットにおける代謝実験よりコデインもモルヒネと同様に6位の酸化されたコデイノンの生成が認められておりまたコデイノンはグルタチオンとの反応性が認められ毒性はコデインより強く現れることから^{51,52)} コデインについても毒性の本体は代謝物のコデイノンであると推察される。

V. まとめ

モルヒネの代謝と毒性に関する研究に携わって

10数年経過した。これまでにモルヒネの代謝物であるモルヒノンがモルヒネの急性毒性に関与していることを明らかにすることができた。しかもモルヒノンはタンパク質と共有結合的に結合すること、さらに肝臓中グルタチオンと反応してグルタチオン抱合体となることが明らかとなった。さらにモルヒノンの急性毒性は、グルタチオンと抱合体を形成することにより減少することを明らかにした。

モルヒネの毒性として依存性・耐性の発現があるが、それらのメカニズムを明らかにするために盛んに研究がおこなわれているが依存性・耐性発現機序の詳細については不明である。オピオイドレセプターの構成タンパクにSH基が存在しておりレセプターの活性発現にSHが重要な役割を演じていることが明らかにされている。モルヒノンはSH化合物との反応性が高いことから、モルヒネ並びに活性代謝物モルヒノンのオピオイドレセプターレベルでの作用機序の解明が今後の課題となるであろう。

謝辞 本総説の機会を与えて下さいました衛生化学編集委員会の諸先生方に感謝いたします。

引用文献

- 1) 高木博司, 佐藤公道 “エンケファリンとエンドルフィン” 藤村 一, 高木博司 編, 講談社, p 85.
- 2) V. Marks, P.A.L. Chappel, *Br. J. Addict.* **62**, 189 (1967).
- 3) A. Thureson-Klein, J. Wang-Yang, I.K. Ho, *Experientia* **34**, 773 (1978).
- 4) G.Y. Sun, D.W. Hallett, I.K. Ho, *Biochem. Pharmacol.* **27**, 1779 (1978).
- 5) R.G. Lamb, W.L. Dewey, *Pharmacologist* **21**, 226 (1979).
- 6) Y.Y. Chang, I.K. Ho, *Biochem. Pharmacol.* **28**, 1373 (1979).
- 7) W.P. Needham, L. Shuster, G.C. Kanel, M.L. Thompson, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **58**, 157 (1981).
- 8) D. Gurantz, M.A. Correia, *Biochem. Pharmacol.*, **30**, 1529 (1981).
- 9) R. Kato, J.R. Gillette, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **150**, 285 (1965).
- 10) N.E. Sladek, M.D. Chaplin, G.J. Mannering, *Drug. Metab. Dispos.* **2**, 293 (1973).
- 11) V. Amzel, T. van der Hoeven, *Biochem. Pharmacol.* **29**, 285 (1980).
- 12) R.C. James, D.R. Goodman, R.D. Harbison, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **221**, 708 (1982).
- 13) K. Nagamatsu, Y. Kido, T. Terao, T. Ishida, S. Toki, *Life Sci.* **30**, 1121 (1982).
- 14) M.A. Correia, J.S. Wong, E. Soliven, *Chem.-Biol. Interact.* **49**, 255 (1984).
- 15) S.M. Roberts, N.P. Skoulis, R.C. James, *Biochem. Pharmacol.* **36**, 3001 (1987).
- 16) N.P. Skoulis, R.C. James, R.D. Harbison, S.M. Roberts; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **99**, 139 (1989).
- 17) A. Hurwitz, H.R. Fischer, J.D. Innis, S. Ronsse, Z. Ben-zvi, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **232**, 617 (1985).
- 18) Z. Ben-zvi, C.E. Graham, A. Hurwitz; *Life Sci.*, **40**, 1617 (1987).
- 19) U. Boerner, S. Abbot, R.L. Roe, *Drug Metab. Rev.* **4**, 39 (1975).
- 20) E.L. Way, T.K. Adler, “The biological disposition of morphine and its surrogates,” World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1962.
- 21) L.A. Woods, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **112**, 158 (1954).
- 22) J.M. Fujimoto, E.L. Way, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **121**, 340 (1957).
- 23) H. Yoshimura, M. Mori, K. Oguri, H. Tsukamoto, *Biochem. Pharmacol.* **19**, 2353 (1970).
- 24) S.Y. Yeh, C.W. Grodetsky, H.A. Krebs, *J. Pharm. Sci.* **66**, 1288 (1977).
- 25) J.M. Fujimoto, V.B. Haarstad, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **165**, 45 (1969).
- 26) J.T. Woo, G.A. Gaff, M.R. Fennessy, *J. Pharm. Pharmacol.* **20**, 763 (1968).
- 27) A.L. Misra, N.L. Vadlamani, R.B. Pontani, S.J. Mule, *Biochem. Pharmacol.* **26**, 393 (1974).
- 28) S.Y. Yeh, H.A. Krebs, C.W. Grodetsky, *J. Pharm. Sci.* **68**, 133 (1979).
- 29) A. Klutch, *Drug Metab. Dispos.*, **2**, 23 (1974).
- 30) S.Y. Yeh, R.L. McQuinn, C.W. Grodetsky, *Drug Metab. Dispos.*, **5**, 335 (1977).
- 31) K. Uba, N. Miyata, K. Watanabe, M. Hirobe, *Chem. Pharm. Bull.* **28**, 356 (1980).
- 32) K. Nagamatsu, K. Kido, Y. Terao, T. Ishida, S. Toki, *Drug. Metab. Dispos.* **11**, 190 (1983).
- 33) T. Ishida, Y. Kumagai, Y. Ikeda, K. Ito, M. Yano, S. Toki, K. Mihashi, T. Fujioka, Y. Iwase, S. Hachiyama; *Drug. Metab. Dispos.*, **17**, 77 (1989).
- 34) S. Yamano, E. Kagewra, T. Ishida, S. Toki, *J. Biol. Chem.* **260**, 5259 (1985).
- 35) Y. Kumagai, T. Tokuda, S. Toki, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **255**, 504 (1990).
- 36) Y. Kumagai, T. Ishida, S. Toki; *J. Chromatogr.*, **421**, 155 (1987).
- 37) M.A. Correia, G. Krowech, P. Caldera-Munoz, S.L. Yee, K. Straub, Castagnoli Jr., *Chem.-Biol. Interact.*, **51**, 13 (1984).
- 38) A.L. Misra, C.L. Mitchell, L.A. Woods, *Nature* (London) **233**, 48 (1971).
- 39) K.B. Mullis, D.C. Perry, A.M. Finn, B. Strafoord, W. Sadee, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **208**, 228 (1979).
- 40) K. Nagamatsu, Y. Ohno, Y. Ikebuchi, A. Takanaka, T. Terao, *Biochem. Pharmacol.* **35**, 3543 (1986).

- 41) L. Eklow-Lastbom, P. Moldeus, S. Orrenius, *Toxicology*, **42**, 13 (1986).
- 42) Y. Ohno, K. Nagamatsu, T. Kawanishi, H. Ikebuchi, T. Terao, A. Takanaka, *Biochem. Pharmacol.*, **37**, 2862 (1988).
- 43) M.A. McCartny, *Biochem. Pharmacol.*, **38**, 207 (1989).
- 44) K. Nagamatsu, A. Hasegawa, *Biochem. Pharmacol.*, **43**, 2631 (1992).
- 45) M.T. Smith, S. Orrenius, "Drug Metabolism and Drug Toxicity" ed. by J.R. Mitchell, M.G. Horning, Raven Press, New York, 1984, p.71.
- 46) S. Orrenius, H. Thor, D.J. McConkey, P. Nicotera, G. Bellomo, "Microsomes and Drug Oxidation" ed. by J. Miners, D.J. Brikett, R. Drew, M. McManus, Taylor of Francis, London, 1988, p. 329.
- 47) J.R. Mitchell, H. Hughes, B.H. Lauterburg, C.V. Smith, *Drug Metab. Rev.*, **13**, 527 (1982).
- 48) J.R. Mitchell, C.V. Smith, B.H. Lauterburg, H. Hughes, G.B. Corcoran, E.C. Horning, "Drug Metabolism and Drug Toxicity" ed. by J.R. Mitchell, M.G. Horning, Raven Press, New York, 1984, p.301.
- 49) S.P. Ellington, G.M. Rosen : *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **90**, 156 (1987).
- 50) K. Nagamatsu, T. Terao, S. Toki : *Biochem. Pharmacol.*, **34**, 3143 (1985).
- 51) K. Nagamatsu, K. Inoue, T. Terao, S. Toki : *Biochem. Pharmacol.*, **35**, 1675 (1986).