PCB の生体への影響

鈴木 正 成

東京教育大学体育学部 (東京都渋谷区西原 1-40)

Biological Effects of PCB

Masashige SUZUKI

Faculty of Physical Education, Tokyo University
of Education(1-40, Nishihara, Shibuya-ku, Tokyo)

1 亜急性 PCB 中毒“油症”

1968年春から夏にかけて北九州を中心に発生したPCB (KC-400) による亜急性中毒事件は、表-1に示されているように1975年4月現在、29名の死亡者を含め認定油症患者は約 1300 名の多くを数えている¹⁾。

中毒患者には全身症状として、成長抑制、神経-内分泌障害、酵素誘導現象、呼吸器系障害、脂質代謝異常など、局所症状には皮膚と粘膜の病変としてざそう(痤瘡)様皮しん(疹)と色素沈着、さらに眼症状としてマイボーム腺肥大などがみられている²⁾。

表-1 都道府県別油症患者数¹⁾

都 道 府 県	患 者 数
千 葉	6
東 京	3
岐 阜	1
京 都	1
愛 知	13
滋 賀	1
大 阪	29
兵 庫	7
奈 良	17 (1)
鳥 取	1
島 根	6
岡 山	3
広 島	95 (1)
山 口	35 (2)
愛 媛	10
高 知	46
福 岡	497 (9)
佐 賀	23 (2)
長 崎	479 (14)
熊 本	1
大 分	14
鹿 児 島	3
合 計	1,291 (29)

昭和50年4月30日現在、()内は死亡者数の内数

2 PCB の生体移行・分布・蓄積

2.1 油症患者と一般人の PCB 蓄積

PCB は DDT や BHC 等の有機塩素剤と同様に、生体の脂肪組織に蓄積する。油症発生直後の患者の皮下脂肪組織に、けい光X線法による塩素量分析値から算出された PCB 量 (ppm) は、75.5 (顔部) と13.1 (腹部) であった³⁾。その後の GLC-EC 法による測定では、1971～1972年に調査された一般人に比べてほぼ同程度である (表-2)。この表に示されているように一般の日本人の PCB 汚染は、大都市在住者や魚介類を多食する漁民で高く、農山村住民で低い傾向にある。

血液中 PCB 濃度は体組織の PCB レベルと高い相関性をもっていることが認められている³⁾。油症患者の血中 PCB 濃度は、一般人の約 2 倍高いレベルにある^{3)・12)} (表-3)。

油症患者が摂取した“油症米ぬか油”の PCB パターンに比べて、患者の体組織¹⁰⁾や血液^{10), 11)}は、低塩化 PCB が少なく高塩化 PCB が多い PCB パターンをもつ。一般人体試料についても高塩化 PCB の残留性が高いことは、良く知られた事実である。

2.2 経口投与 PCB の生体内分布

吉村らは¹³⁾、³H-KC-400 を雄ラットに経口投与した

表-2 油症患者と一般人の脂肪組織中 PCB 量

	地 域	例 数	PCB濃度 最低～最高 (平均)
油症患者 ¹⁴⁾		6	(2.5)
一 般 人	佐 賀 ¹⁵⁾	11	(0.9)
	京 都 ¹⁶⁾	19	1.9 ～13.3 (4.7)
	山 形 ¹⁷⁾	15	0.6 ～ 3.9 (1.73)
	愛 媛 ¹⁸⁾	40	0.1 ～10 (3)
		16	0.1 ～20 (1)
	高 知 ¹⁹⁾	55	0.61～18.64 (男女 3.71 1.47 漁民 7.50)
	東 京	98	0.7 ～ 5.1 (1.8)

TCB 0.9 mg と HCB 1.5 mg 混合体を 1 回経口投与

図-1 雌ラットにおける 3,4,2'-トリクロロビフェニル (TCB) と 2,4,5,2',4',5'-ヘキサクロロビフェニル (HCB) の体内分布¹⁸⁾

のち、3, 28 および 56 日後に血液、各種体組織および排泄物中の放射能の分布を調べた。それによると、投与 3 日後に皮膚と脂肪組織に組織重量あたりで著しく高い放射能を認め、肝臓、副じん、消化管でも血しょうレベルより高い放射能を認めた。各体組織の放射能は 28 日後にほとんど消失するが、その後の減少は横ばいであった。また、28 日後までの尿中への放射能排泄率は投与量の 2% 程度で、約 70% はふん中に排泄された。

油症患者にみられるように、摂取した PCB に比べて、体内には高塩化 PCB の残留性が高いことは、マウス¹⁴⁾、ラット^{15), 16)}、鳥類¹⁷⁾、その他で実験的に観察されている。ビフェニルへの塩素の結合数と結合位置は、後述するように肝臓での PCB 代謝の難易性や毒性の差異と関連する。それゆえに、近年 PCB の生体内分布に関する研究は、塩素結合数と結合位置の明らかな PCB を用いる方向で進められている。

その一例として、著者らが雌成熟ラットに 3,4,2'-トリクロロビフェニルと 2,4,5,2',4',5'-ヘキサクロロビフェニルを 1 回経口投与したときの各組織中の経時的分布を示す¹⁸⁾。図-1 に示されるように、三塩化 PCB は六塩化 PCB に比べて各組織への移行と組織からの消失が速い。脂肪組織は PCB の貯蔵庫の役割を果たすが、こ

れら 2 種の PCB の経時的分布が、脂肪組織間で異なるという興味深い現象も認められる。

2.3 母体から胎児・乳児への PCB 移行

吉村は¹⁹⁾、1969-1972 年の間に油症患者（長崎県玉之浦町在住）から生まれた児 22 例の疫学的調査を行い、7 例の油症児を認めた。そのうち 1 例は母体の胎盤からよりもむしろ母乳から PCB が移行した可能性が大きいことから、油症児は、④経胎盤油症児と、⑤経母乳油症児に分類されるとした。油症小児の血しょう PCB 濃度は、油症母親のそれより低い。一般健常児に比べて高い状況にある²⁰⁾（表-4）。

動物実験では、母体から子への PCB 移行は、経胎盤よりも経母乳で著しいことが知られている。水谷らによると²¹⁾、妊娠 0 日より母ラットに PCB 添加食を投与したとき、妊娠 20 日目の胎児よりも、その後 2 週間授乳した新生児の生体 PCB 量が著しく多かった（表-5）。

これらの事実から、母体が摂取する PCB の母乳中への出現について強い関心が寄せられた。Fries によれば²²⁾、乳牛に AC 1254 を 1 日 200 mg・60 日間投与すると、牛乳中脂肪あたり PCB 濃度は、投与 30 日目に 46 ppm、60 日後で 67 ppm であったという。一方、最近 Jan ら²³⁾は、塩素結合位置の明らかな各 2 種の四塩化および六塩化 PCB を、乳牛にそれぞれ 300 mg・1 回経口投与し、その後の牛乳中 PCB 濃度を測定した。図-2 に示されるように、各 PCB 濃度のピークは、四塩化物で

表-3 油症患者と一般人の血中 PCB 濃度 (ppb)

	井上ら ⁹⁾	高松ら ¹¹⁾		増田 ¹⁰⁾	幸田, 増田 ¹²⁾
油症患者	8.4±4.26 (19)	6.3±4.0 (15)	4.8±2.9 (25)	7* (42)	5.9±4.5 (72)
一 般 人	4.7±2.17 (30)	3.0±1.3 (82)	2.8±1.5 (11)	3 (37)	2.1±0.8 (9)

*: 血しょう, **: 全血, () 内は被検者数

表-4 油症児の血しょう PCB 濃度²⁰⁾

対象	人数	PCB 濃度 (ppb)
油症母親	18	11.7±7.32
油症小児*	30	6.7±4.28
健常児童**	14	3.7±1.97

*: 0~6 歳, **: 10~12 歳

表-5 胎児および新生児への PCB 移行 (ラット)²⁰⁾

実験群	PCB 量 (ppm)	
	胎児	新生児
0 ppm	0.05±0.007	0.17±0.003
10 ppm	0.04, 0.05	2.36±0.128
50 ppm	0.15, 0.16	8.24, 8.43
250 ppm	0.64±0.062	18.83, 28.21

妊娠 0 日から妊娠母ラットに 0, 10, 50 または 250 ppm の KC-400 添加食を投与し、妊娠 20 日目の胎児および出生後 2 週間目の新生児について全生体の PCB 量を分析した。

各 PCB 300 mg を 1 回経口投与、各 2 匹の平均値
図-2 経口投与 PCB の牛乳中への分泌²⁸⁾

は投与 2 日目にあるのに対して、六塩化物では 3 日目にみられた。六塩化物は四塩化物に比べて長期間乳中に残留しており、さらに興味深いことに、塩素結合位置の異なる 2 種の四塩化物の挙動に、大きな差異が認められた。この差異は PCB 異性体間の極性の相違によると考えられている。

著者らは授乳婦について、泌乳中の母親の食物中の魚類と泌乳された母乳の相互の PCB レベルの間に、一定の傾向を認めなかった²⁴⁾。また、帝王切開分娩例の母体の脂肪組織とその母乳の PCB レベルは、かなり強い相関をもつこと、PCB パターンは両者間で極めてよく一致していることを認めた²⁵⁾。

これらの成績は、PCB レベルが低い通常の食餌摂取の下では、母乳中の PCB は主として、それまでに母体組織に蓄積された PCB に由来することを示唆するとともに、食餌中の PCB も、かなり早い時期に母乳中出现することを示している。

3 PCB の代謝と排せつ

1959 年 Block と Cornish がウサギで 4-クロロビフェニルが水酸化されて 4'-ヒドロキシ体となり、グルクロニドとして尿中に排せつされることを示した²⁶⁾。吉村らは ³H-KC-400 を投与したラットの排せつ物、主としてふん中に 2 種のフェノール性代謝物の存在を確認した¹³⁾。

PCB がヒドロキシ体に代謝されることについて、後表-6 サルによる PCB の代謝⁴⁰⁾

代謝産物	投与 PCB	
	2,4'-ジクロロ ビフェニル	2,5,2'-トリクロ ロビフェニル
モノ-OH 体	66.6%	7.8%
ジ-OH 体	32.4	82.2
トリ-OH 体	—	6
極性代謝産物 (未同定)	1	4

¹⁴C-PCB を 1 回静脈注射したのち、14 日間の排せつ物中に回収された量 (投与量にたいする%)。

藤らは二塩化物 (ラット)²⁷⁾、Hutzinger らは一、二および四塩化物 (ハト、ラット、サケ)²⁸⁾、Greb らは二塩化物と三塩化物 (サル²⁹⁾、ラット肝ホモジネート³⁰⁾、Van Miller³¹⁾らと吉村ら^{32)~37)}は四塩化物 (ラット)、Gardner ら³⁸⁾ (ウサギ) と Jensen と Sundström³⁹⁾ (ラット、マウス、カモ) は、六塩化物について、それぞれ塩素結合位置の明らかな PCB 異性体を用いて検討している。

PCB の生体による水酸化については、最近、吉村が詳細に解説している⁴⁰⁾、ここではサルについての Greb ら²⁹⁾の成績を紹介する (表-6)。彼らは ¹⁴C-2,4'-ジクロロビフェニルまたは ¹⁴C-2,5,2'-トリクロロビフェニルをサルに 1 回静注した。両 PCB は 14 日後に投与量の約 77% が体外に排せつされ、代謝物の 17% が硫酸またはグルクロン酸抱合体であった。これらの代謝物として、二塩化物はモノヒドロキシ体が、また三塩化物はジヒドロキシ体が主体で、未変化の両 PCB は排せつ物中に検出されなかった。三塩化物が二塩化物より水酸化度が高いのは、代謝産物の水溶性を同程度にするためと考えられている。

PCB の代謝産物としてはヒドロキシ体のほかに、水谷らは⁴¹⁾、マウスで PCB の一部がメチルスルホン体に代謝されることを明らかにしている (図-3)。

図-3 2,5,2',5'-テトラクロロビフェニルの代謝産物⁴⁰⁾

以上のように、PCB は主として水酸化され、一部はメチルスルホン化をうけるが、その代謝は肝臓でおこなわれ、肝臓→胆管→十二指腸→ふんの経路で大部分が体外に排せつされ、一部が尿中に排せつされる。

4 PCB の代謝系への影響

4.1 脂質代謝

油症の特徴の一つに高トリグリセリド (TG) 血症があり、血清リポタンパクの電気泳動像に β-リポタン

表-7 油症患者の血清トリグリセリド量の経年推移 (mg/100 ml)⁴⁴⁾

年	男子 (14人)	女子 (26人)
1969	159 ± 57	155 ± 75
1970	166 ± 55	161 ± 70
1971	169 ± 60	155 ± 80
1972	174 ± 69	153 ± 63
1973	164 ± 68	129 ± 50*
1974	160 ± 118	111 ± 56*

*: 1969~1972 年値に対して有意差 ($P < 0.05$), 正常値 74 ± 29 mg/100 ml.

パク増加が認められることから、TG 合成の増大が原因と考えられている^{(42), (43)}。油症患者の血中 PCB と TG の間に量的相関がみられ、1969～1974 年までの 6 年間の油症患者の血清 TG の推移では、男子が高レベルを維持しているのに対して、女子では 1973 年以降有意に低下している (表-7)⁽⁴⁴⁾。

ウサギに PCB を投与すると、肝臓⁽⁴⁵⁾と血清^{(43), (45)}の TG レベルが上昇するが、ラットでは同様の現象を認めない^{(46), (47)}。PCB による血中 TG 上昇の機構として、肝でのリポタンパク質合成の増加⁽⁴⁸⁾が考えられており、PCB による肝ミクロソームの NADPH 依存酵素の誘導が示唆されている⁽⁴⁷⁾。

4.2 肝臓薬物代謝活性の上昇

生体が PCB にたいして示す最も鋭敏な反応は、肝小胞体 (滑面小胞体) が主体的役割を果たしている肝薬物代謝活性の上昇であり、その代謝酵素系が PCB によって誘導される。油症患者の生体肝^{(49)~(50)}および PCB を投与したラット、モルモットおよびウサギの肝^{(50), (51)}には、滑面小胞体の著明な増殖が認められている。

一般に薬物は肝臓において、滑面小胞体膜の電子伝達系により、図-4 に示される反応様式により酸化反応を受ける⁽⁵²⁾。藤田らは⁽⁵³⁾、各種 PCB を投与したラットの肝ミクロソームにおいて、タンパク質量の増加、Cyt. P-450 と Cyt. b₅ の増加、さらに O-脱アルキル化、N-脱メチル化およびアニリン水酸化活性の上昇を認め、投

図-4 P-450 とチトクローム b₅ に関連した小胞体の電子伝達反応

与 PCB が肝小胞体膜成分に局在的にとりこまれることを ³H-KC-400 を用いて明らかにしている。また、彼らは 3,4,3',4'-テトラクロロビフェニル (20 mg/kg) を 1 回経口投与したラットで、肝ミクロソームの薬物代謝活性が 12 hr 後にすでに上昇し、約 1 週間後に最高に達したあと、6 週間後までかなり高活性の持続をみている。

PCB による薬物代謝上昇作用が、PCB 異性体の種類によって異なることが知られている^{(54)~(55)} (図-5)。

肝薬物代謝活性を生体そのままを用いて判定する簡便法として、睡眠薬ヘキソバルビタールなどの肝ミクロソームの水酸化能を、睡眠時間測定法で調べる方法がある⁽⁵⁶⁾。図-6 に示されるように、PCB によってマウスのヘキソバルビタール睡眠時間が短縮し、その短縮度は PCB 投与量に依存している。

4.3 Se, V. A と PCB

活性 (全肝臓/100g体重)

離乳直後の雄ラットに各 PCB 異性体を 50mg/kg/day 3 日間腹腔内注射し、96hr 後に殺した。OD: *p*-ニトロアニソール O-デメチラーゼ, AH: アニリンヒドロキシラーゼ, CE: カルボキシエステラーゼ, BSP: スルホブプロフライングルタチオン複合酵素, * ビフェニル群に対して有意差 ($P < 0.05$)

図-5 ラット肝臓の薬物代謝酵素活性に対する各種 PCB 異性体の塩素の結合位と結合数の影響⁽⁵⁵⁾

PCB を 1 回経口投与、Na-ヘキソバルビタール 100 mg/kg を腹腔内注射して睡眠時間を測定

図-6 PCB (KC-400) 投与による睡眠時間短縮とその後の回復 (マウス)⁽⁵⁶⁾

Combs らは⁽⁵⁷⁾、最少限度の Se を含む V.E 欠乏食によるニワトリヒナの浸出性素質症の発生ひん度が、10 ppm の AC 1254 添加で著増し、同時に肝ミクロソームのベンゾピレン水酸化酵素が誘導されることを見いだした。ついで Combs と Scott は⁽⁵⁸⁾、V.E の生体膜防御作用が PCB によって阻害されることはないが、血しょうグルタチオン過酸化酵素活性が PCB 投与によって低下し (図-7)、V.E 添加食で飼育したヒナにおいて、*in vitro* での肝ミクロソームの V.C による過酸化反応を防止するに要する食餌中 Se 量が、PCB 投与により著しく増大することを認めた (図-8)。すなわち、食餌中 Se の体内利用が PCB によって低下する。その機構として、Se はグルタチオン過酸化酵素の構成金属元素であり、PCB によって肝の NADPH 酸化酵素に共役する

ふ化後 50ppm の AC 1254 の添加食で飼育
 図-7 V.E 欠乏ヒナの血しょうグルタチオンペルオキシダーゼ活性に及ぼす PCB の影響⁵⁸⁾

V.E 添加食に Se を 0~0.10 ppm 添加しこれに 0 または 50 ppm AC 1254 を添加した食餌でヒナを 5 週間飼育した。

図-8 ヒナ肝ミクロソームのアスコルビン酸による過酸化を防止するに要する食中 Se 効率に及ぼす PCB の影響⁵⁸⁾

図-9 グルタチオンペルオキシダーゼ, Se, V.E と PCB の関係^{58), 59)}

薬物水酸化活性が上昇するために、ラジカル産生酵素系が誘導され、Se が酸化型になることによって、Se のグルタチオン過酸化酵素へのとりこみ利用の低下がおこると考えられている⁵⁸⁾。これが肝のグルタチオン過酸化酵素量の減少をもたらし、図-9 に示す反応系⁵⁹⁾による膜脂

質の酸化防止機構に障害が起こると推察される。

ラットの V.A 欠乏症が PCB によって促進され、PCB による成長抑制が、食餌への V.A 添加によって回復することが印南らによって明らかにされている⁶⁰⁾。PCB による V.A 要求量の増大は、PCB による肝薬物酸化酵素系の誘導が、V.A の不活性化を促すためと考えられている。

5 PCB の内分泌系への影響

油症発生の初期の死亡患者に高度の副じん(腎)い縮がみられたことから、PCB の副じんへの影響が考えられた。渡辺らが 86 名の油症患者について調べた結果では、副じん機能低下を示唆する明確な所見は認められなかった⁶¹⁾。しかし、吉村¹³⁾と Hsu⁶²⁾ は PCB 投与ラットの副じんに高レベルの PCB 蓄積を観察しており、Abrahamson と Allen は⁶³⁾ PCB 投与した幼サルで副じんの肥大を認めている。これらの事実は、PCB が副じん機能に何らかの影響を及ぼす可能性が否定できないことを示唆している。

一方、女性油症患者には、月経周期の乱れ、月経血の量と質の異常、月経の持続期間や間隔の乱れなど、女性機能の障害がみられる⁶⁴⁾。このばあい、女性 9 名と男性 2 名の油症患者に LH-RH を負荷して下垂体前葉を刺激し、血中の LH レベルの反応をみた成績では、下垂体機能異常はみられない⁶⁵⁾。

しかし、PCB 投与短時日後のラットで、子宮の肥大とグリコーゲン含量が増加することから⁶⁶⁾⁻⁶⁸⁾、PCB がエストロゲン様活性をもつとか⁶⁹⁾、エストロゲン増強作用をもつといわれている⁶⁷⁾。PCB のエストロゲン様活性は、PCB 代謝産物の PCB-ヒドロキシ体によると考えられており、この活性は高塩化 PCB で低い⁶⁶⁾。

これにたいして、PCB 投与 3 週後⁶⁸⁾または 6 週後⁶⁹⁾においては、子宮はむしろ縮傾向にあることが知られている。PCB を投与したハトの肝ホモジネート⁷⁰⁾や PCB 投与ヒナドリを与えたカモの肝ミクロソーム⁷¹⁾などで、PCB によりエストラジオールの代謝(水酸化)促進がみられている(表-8)。

男性ホルモンと PCB の関連については、Freeman と Idler⁷²⁾ がニジマスのこう丸のい縮と精液量の減少が

表-8 PCB, *p,p'*-DDE および *p,p'*-DDT のハト肝ホモジネートによる 6,7-H-エストラジオールの代謝促進作用⁷⁰⁾

	極性代謝産物生成量 ($\mu\text{g mol}/30 \text{ min}$)
対 照 群	29.3 $\pm$ 6.5
DDE (40 mg/kg)	76.2 $\pm$ 13.1
DDT (40 mg/kg)	93.1 $\pm$ 11.2
PCB* (20 mg/kg)	160.0 $\pm$ 10.5

各有機塩素剤を筋肉内注射後 7 日目に殺す。

* : AC 1262

表-9 ニジマスこう丸スライスによる ^{14}C -プレグネノロンからのアンドロジェン合成に対する PCB 投与の影響⁷²⁾

実験群	テストステロン	11-ケトテストステロン	11 β -ヒドロキシテストステロン
対照群	1.30	4.03(%)	8.31
PCB+Corexit	1.04	4.41	14.40
Corexit	0.92	3.15	5.03

PCB(AC 1254, 0.2 ppm)または Corexit (溶剤, 3.8 ppm)を含む水で3週間飼育した。

PCB 投与でおこること, また, こう丸スライスによるプレグネノロンの 11- β -ヒドロキシテストステロンへの代謝が著しく増大することを報告している(表-9)。ラットに AC 1254 を 50 mg/kg・7日間投与したとき, こう丸の染色体障害や精子形成の異常はみられないが, 酸ホスファターゼ活性の上昇が認められることから, アンドロジェン分泌が増加する可能性が Dikshith らによって示唆されている⁷³⁾。

これらの知見は, PCB が主としてステロイドホルモンの代謝に影響を及ぼすことを示している。

6 生殖能に対する PCB の影響

PCB が鳥類の肝臓のステロイド水酸化酵素を誘導して, 繁殖周期を遅らせ, 卵殻の厚さを薄くすることによって鳥類の繁殖能を低下させることが知られている⁷⁴⁾。同様の現象はニジマス⁷²⁾やニワトリ⁷⁵⁾でも実験的に観察されており, PCB の種類によって影響の程度に差があることも最近報告されている⁷⁵⁾。

ここでは Linder ら⁷⁶⁾のラットを用いた2世代にわたる PCB の影響についての報告を紹介する。3~4週令の雌ラットを PCB 食で飼育し, 3月令に F_{1a} を, ついで7月令に F_{1b} をそれぞれえた。F_{1b}にたいして離乳後 PCB 食を投与し, F₀と同様に3月令および8月令に, それぞれ F_{2a} と F_{2b} をえた。

まず, AC 1254 を 1~100 ppm 含む食餌実験では, ① 1 ppm 食で F₁ の雄離乳児に肝臓重量の増加, ② 5 ppm 食では2世代間にわたり生殖能に影響なく, 5 ppm 以上の食餌群の F₁ と F₂ の離乳児で肝臓重量が増加, ③ 20 ppm 以上の PCB 食群で F_{1b} と F₂ の一腹中児の数が減少, ④ 100 ppm 食では F_{1b} の児の死亡率が増大し, F_{1b} 成熟ラットの交尾能が著しく低下した。同時に行われた AC 1260 添加食実験では, AC 1254 添加食のばあい比べて, 生殖能にたいする影響が少なかった。

7 PCB の免疫機能低下作用

Friend と Trainer は⁷⁷⁾, 幼マガモの duck hepatitis virus 感染による死亡率が, PCB 食投与により対照の3倍以上に高まることを示した。ほ乳類についても, 免疫

雄ウサギを AC 1254 を 0 (I), 3.7 (II), 20 (III), 45.8 (IV), および 170 ppm (V) 添加食で8週間飼育。*: I 群に対して有意差 ($P < 0.05$), **: 0=正常, 1=軽度, 2=顕著, 3=強度(変性なし, 又は軽度変性), 4=強度の変性

図-10 細胞免疫系に対する AC 1254 の影響(ウサギ)⁷⁸⁾

機能低下が PCB によって生ずることを認める報告が多くみられる。Street と Sharma の最近の報告によれば⁷⁸⁾, AC 1254 添加食で飼育したウサギで, リンパ節の γ -グロブリン産生プラズマ細胞数の減少, 脾臓の germinal center の減少, 胸腺皮質の萎縮など, 細胞免疫能の低下を認めている(図-10)。このばあい, 体液免疫能にたいする PCB の影響は少なかった。サルを用いた Abrahamson と Allen の実験でも, 胸腺皮質の萎縮と骨髄形成不全が観察されている⁶³⁾。

8 PCB の発がん作用

PCB がラット (KC-400)⁷⁹⁾やマウス (KC-500)⁸⁰⁾で肝がんを発生させるとの報告があり, また, PCB によるラット肝の腺線維症の発生もみられている^{81), 82)}。Kimbrough と Linder によると⁸³⁾, 50 BALB/CJ 雄マウスに 300 ppm の AC 1254 添加食を11か月間投与した結果, 22匹の生存マウスに肝肥大と肝に腺線維症の発生を認め, 22匹中9匹に10の肝がんの発生を認めた(表-10)。

一方, 内山らは⁸⁴⁾, マウスの子宮頸部に発がん性化学物質メチルコラントレンを封入後, KC-400 を 100 ppm

表-10 AC 1254 による Hepatoma 発生 (マウス)⁸⁸⁾

	食中PCB量 (ppm)			
	0	0	300	300
実験食投与期間	0	0	11か月	6か月投与後 5か月回復
マウス数(匹)	50	50	50	50
生存数(匹)	34	24	22	24
最終体重(g)	30.7	30.9	33.8*	31.5
肝臓重量(g)	1.77	1.78	8.62*	2.37*
(%)	5.8	5.8	25.5*	7.5*
へパトーマ 発生ひん度** (直径)	0	0	3 (0.1~ 0.4 cmφ) 3 (0.5 cmφ) 4 (1~1.5 cmφ)	1 (0.3 cmφ)

測定時マウスは 12 月令。*: P<0.05, **: 生存マウス中。

含む食で 8 週間飼育し、人工的前がん状態の進行度をみたが、PCB にがん化促進作用を認めていない。

9 PCB 代謝産物の毒性

吉村らは、油症の原因となった KC-400 の主成分の 2,4,3',4'-テトラクロロビフェニルのラットにおける主代謝産物 5-ヒドロキシ体の急性毒性をマウスで検討している⁹⁴⁾。それによると、腹こう内注射による LD₅₀ は、母化合物で 2.15 g/kg であるのにたいして、代謝体では 0.43 g/kg であり、代謝産物の毒性が約 5 倍高いことが示された。

さらに吉村らは⁸⁹⁾、肝薬物代謝酵素系の誘導剤であるフェノバルビタールまたは 3-メチルコラントレンでマウスを前処理し、これに 2,4,3',4'-テトラクロロビフェニルを腹こう内投与したときの急性毒性を調べた。その結果、対照マウスに比べてフェノバルビタール処理で毒性が減弱され、メチルコラントレン処理で毒性が増大し

表-11 フェノバルビタールおよび 3-メチルコラントレン前処理と 2,4,3',4'-テトラクロロビフェニルの急性毒性 (マウス)⁸⁹⁾

投与量 (g/kg)	群	投与後日数							計
		1	2	3	4	5	6	7	
1.5	I	0	0	0	0	0	0	0	0/8
	III	0	0	0	0	0	2	1	3/8
2.0	I	0	1	1	1	0	1	0	4/8
	II	0	1	0	0	0	0	0	1/8
	III	0	0	0	0	1	3	1	5/8
3.0	I	0	1	4	0	0	1	0	6/8
	II	0	1	1	0	1	0	0	3/8
	III	0	0	3	5	0	0	0	8/8

I: 未処理, II: フェノバルビタール処理, III: 3-メチルコラントレン処理

た(表-11)。同様な前処理をしたラットでの 2,4,3',4'-テトラクロロビフェニルの肝 9000 g 上清における水酸化反応は、メチルコラントレン処理ラットのものにおいて、高い活性が認められた。そして、フェノバルビタール処理ラットでは、胆汁流量増加に伴う胆汁中への水酸化体の排せつ増加を認めたことから、メチルコラントレン処理による 2,4,3',4'-テトラクロロビフェニルの急性毒性の増大は、メチルコラントレンによって PCB の水酸化反応が促進され、ヒドロキシ体生成量が増大するためであると考えられる⁸⁹⁾。

10 市販 PCB に混在する PCDF と PCDD の毒性

市販 PCB の毒性が PCB 単独ではなく、PCB 中に混在する他毒性物質との共同作用による疑は早くからあった。池田は、油症米ぬか油中の KC-400 の毒性が、未使用 KC-400 の約 2 倍であることを指摘した⁸⁶⁾。

一方、Vos らは PCB より毒性が著しく強いポリクロロジベンゾフラン (PCDF) が、市販 PCB (Clophen A 60—独, Phenoclor 1260—仏) にかんりの高濃度で混在していることを認めた⁸⁷⁾。その後、日本の Kaneclor^{88)~91)}とアメリカの Aroclor^{92), 93)}にも PCDF が検出されている。そして Nagayama らによると^{90), 91)}、油症米ぬか油中には約 5 ppm の PCDF が混在し、PCDF 異性体のなかで四および五塩化ジベンゾフランがとくに多く含まれているという。

市販 PCB (Kaneclor) 中には PCDF に類似化学構造をもつポリクロロジベンゾジオキシン (PCDD) も検出されているが⁸⁹⁾、油症米ぬか油中には確認されていない⁹⁰⁾ (図-11)。

図-11 PCB, PCDF, PCDD の化学構造

PCDF と PCDD の毒性を、ウサギ耳塗布による過角化作用でみると、KC-400 にたいして PCDF はほぼ同量で、PCDD は 1/1000 量でほぼ同程度の皮膚変化を示す⁹⁴⁾。

PCDF と PCDD は、PCB と同様に肝臓の薬物代謝酵素を強く誘導し、ヘキソバルビタール睡眠時間からみたそれぞれの誘導能は、KC-400 にたいして PCDF は 170 倍、PCDD は 1250 倍の強さであるという⁹⁵⁾。

このように、市販 PCB の毒性は、混在する PCDF や PCDD の毒性が付加されている可能性が強いが、Goldstein らは⁹⁶⁾、2,3,7,8-テトラクロロジベンゾフランがヒナの肝薬物代謝酵素をほとんど誘導しないことから、その可能性は疑問であるとしている。

11 PCB の他有毒物質との複合作用

多くの食品は PCB, DDT, BHC などの有機塩素剤, 重金属, 食品添加物, その他多種類の化学物質によって複合汚染されている。その意味で, PCB の生体への影響は, 他の汚染物質との複合作用の観点で追究されるのが, より現実的であることはいうまでもない。しかし, 汚染物質の組み合わせは膨大な数になることから, このような立場からの追究はあまり多くない。

農薬について, 有機塩素剤と有機リン剤の 2~3 種類の複合急性毒性がラットとマウスで検討されている⁹⁷⁾。それによると, 一般的に複合投与によって相加的毒性増大が認められる一方, 相殺的ないし増強的に作用する組み合わせもあり, ラットとマウスでその傾向が異なる場合も観察される。

PCB については, Chen と DuBois が⁹⁸⁾ PCB と DDT の複合投与のラット肝薬物代謝酵素の誘導作用について検討しており, 酵素の種類および両者の複合バランスによって協力作用の様相が相加的であったり相乗的であったりすることを報告している。また, 荒木と田中は⁹⁹⁾, マウスの肝薬物代謝活性にたいして, DDT または β -BHC と PCB の複合投与が相乗的作用をすることをみている。著者らがラットに PCB と β -BHC を複合投与したときの, 肝薬物代謝活性にたいする作用は, 相加的様子にあった⁶⁸⁾。

肝薬物代謝酵素誘導作用をもつメチル水銀またはクロフィブレート(脱コレステロール剤)と PCB の複合投与は, マウスの肝薬物代謝酵素誘導に協力的に作用する⁹⁹⁾。これにたいして, 中性洗剤(ABS)は PCB の薬物代謝活性上昇作用を減弱するように働く⁹⁹⁾。

12 生体の Age による PCB の影響の差異

ラットにおける PCB の経口投与 LD₅₀ は, AC 1254 と 1260 のばあい, 成熟動物では 4~10 g/kg であるのは対して⁸¹⁾, 生後 3~4 週令の幼動物では約 1.3 g/kg であり⁷⁶⁾, PCB の急性毒性は幼若動物においてより強い

雌ラットに PCB (KC-400:KC-500=1:1) を 4 日間投与, ヘキシバルビタール 150 mg/kg を投与して睡眠時間を測定。a: $P < 0.001$, b: $P < 0.01$, c: $P < 0.05$

図-12 ラットの Age による PCB のヘキシバルビタール睡眠時間短縮作用の比較⁶⁸⁾

ことが示唆されている。しかし, Allen らによると, 成熟サル¹⁰⁰⁾と生後 1 か月の幼サル⁶³⁾に PCB を投与した個別の実験成績の比較では, PCB の肝薬物代謝, 免疫系, 皮膚症状などに対する影響は, 幼若サルよりも成熟サルに強く現れたという⁶³⁾。

これに対して, Chen と DuBois らは⁹⁸⁾, PCB の肝ミクロソームの 3 種の薬物代謝酵素の誘導に対する Age による反応の差異について, 30 日令と 60 日令の雄ラット

表-12 子宮重量にたいする PCB の影響⁶⁸⁾

実験群	投 与 後 日 数			
	1		21	
	(mg)	(mg/100 g B.W.)	(mg)	(mg/100 g B.W.)
幼若ラット				
対 照	36.3 ± 1.0	59.5 ± 2.9	200.2 ± 4.1	129.2 ± 5.0
PCB 1 mg/kg	43.2 ± 2.2*	66.5 ± 1.6	197.1 ± 16.9	125.6 ± 10.1
PCB 5 mg/kg	47.1 ± 3.6*	72.7 ± 4.4*	235.1 ± 32.3	148.6 ± 20.7
成熟ラット				
対 照	163.9 ± 2.8	109.6 ± 2.5	348.6 ± 31.2	168.3 ± 17.5
PCB 1 mg/kg	203.8 ± 21.1	135.8 ± 12.5	333.5 ± 32.6	168.5 ± 14.3
PCB 5 mg/kg	217.0 ± 22.6	143.4 ± 15.8	293.4 ± 26.4	155.4 ± 15.0

PCB (KC-400:KC-500=1:1) を 4 日間投与。

*: $P < 0.05$

に AC 1264 を 10 または 50 ppm 添加した食餌で 1 週間飼育する条件で検討した。それによると、O-デメチラーゼ活性の誘導には差がみられないが、N-デメチラーゼと O-エチル O-(4-ニトロフェニル) フェニルホスホノチオエート (EPN) 解毒活性系が、成熟ラットに比べて幼ラットで著しく強く誘導され、幼ラットが PCB の酵素誘導作用にたいして感受性がより高いことを示した。

著者らは⁶⁸⁾、離乳直後 (3 週令) および 8 週令の雌ラットに、体重あたり同量の PCB を 4 日間経口投与したとき、幼ラットでは成熟ラットに比べて、肝薬物代謝酵素活性上昇作用が低レベル PCB でもたらされ、その程度も強く現れ、それからの回復もやや遅いことを認めた (図-12)。PCB 処理 1 日後にみられる子宮肥大現象においても、成熟ラットに比べて幼ラットでは、より低レベルの PCB で肥大し、投与処理 21 日後における回復の様子は、幼ラットでは肥大傾向がやや残っているのに対して、成熟ラットでは子宮がい縮傾向にあった (表-12)。

PCB 以外の有機塩素剤について、Harbison は¹⁰¹⁾、DDT、ヘプタクロルおよびクロルデンの急性毒性が、幼ラットよりも成熟ラットで強いことを認めた。これにたいして、DDT の慢性毒性 (肝薬物代謝酵素誘導) は、むしろ幼ラットで強いことが Chadwick らによって報告されている¹⁰²⁾。

コリンエステラーゼ阻害作用をもつ有機リン剤の急性毒性については、成熟ラットよりも幼ラットで強い¹⁰¹⁾。

これらの知見は、PCB を含め食品汚染物質の許容基準などの設定に際し、生体側の Age にたいする配慮も必要であることを示唆している。

13 PCB の生体への作用機構の概括

最近、内山¹⁰³⁾は、食品汚染物質の生体への作用を、生体側の自己防御反応としての①代謝応答、②免疫応答、③内分泌応答、の 3 大応答にたいする作用との関連でとらえることの重要性を指摘している。前項までに述べた PCB の生体への主要な影響を、これらの生体応答との関連でみると、①薬物代謝活性の上昇作用 (代謝応答)、②免疫機能低下作用 (免疫応答)、そして、③子宮にたいする影響、生殖能低下作用 (内分泌応答) などに分類されよう。

これを PCB の作用機構の面からみると、①酵素を誘導して代謝活性に変動をもたらし、②機能組織に障害をもたらし、などの作用様式に分けられる。後者については、胸腺皮質のい縮・変性などに代表される免疫応答がこれに相当する。一方、前者については、PCB による薬物代謝系酵素誘導は、薬物代謝活性の上昇にとどまらず、この酵素系に共役する広範な代謝系の活性変動を同時にひきおこしている。それらは、脂肪合成の上昇、

Se 利用低下によるグルタチオン過酸化酵素活性の低下、V.A の不活化などであり、高 TG 血症、フリーラジカル処理能低下による膜脂質過酸化生成の促進と皮膚障害、そして栄養障害など、生体の諸機能に影響を及ぼすことが証明され、または示唆されている。そして、エストロゲンなどステロイドホルモンの不活化促進は、子宮のい縮や生殖能低下などの内分泌応答にたいして、生体の代謝応答が密接に関連していることを明示している。このばあい、PCB の子宮肥大作用は、エストロゲンが c-AMP を介してタンパク質合成を活性化作用過程に、PCB が協力的に働くことによることが小松によって示唆されている⁶⁷⁾。このことは、PCB の内分泌応答への作用は、c-AMP を介するホルモン作用全般にわたるものである可能性が否定できないことを示していると考えられる。

生体にたいする PCB 作用は、生体が摂取する PCB の量と種類、その期間、さらに年令、性、身体 (健康) 状況などの生体側がもつ条件によって、その影響の強さや、もたらされる生体機能の変化が可逆性 (一過性) であるか不可逆性のものであるか、などに差異が生ずることというまでもない。

現実の食生活における生体への PCB 移行の状況を踏まえれば、低レベル PCB の持続的摂取条件下でもたらされる影響について、主体的考慮が払われなければならない。この点において、比較的低レベルの PCB 投与にたいして、肝薬物代謝酵素が鋭敏に誘導反応を示すことや子宮が反応するなどの知見に基づけば、生体の健康状態の異常としてはとらえることのできない次元における、生体内物質代謝およびホルモン相互のバランスなどの長期的変動がもたらす影響を、重視しなければならないように思われる。そして、山中らが¹⁰⁴⁾、消耗性疾患で著明に上昇することが知られている血清 RNA 分解酵素活性が、101 例の油症患者において一般人よりも有意に高いことを認め、PCB が物質異化代謝を高めている可能性を指摘しており、注目されるべき知見と思われる。

(昭和 51 年 5 月 2 日受理)

文 献

- 1) 尾前照雄, 福岡医誌, **66**, 547 (1975)
- 2) 占部治邦, 福岡医誌, **65**, 1 (1974)
- 3) 五島應安, 樋口謙太郎, 福岡医誌, **60**, 409 (1969)
- 4) 増田義人, 香川梨絵, 倉恒匡徳, 福岡医誌, **65**, 17 (1974)
- 5) 水谷民雄, 松本正義, 藤原邦達, 医学のあゆみ, **81**, 666 (1972)
- 6) 鈴木正成, 相沢紀子, 食品衛生研究 (近寅彦), **23**, 515 (1973)
- 7) 西本孝男, 上田雅彦, 田植 栄ら, 医学のあゆみ, **82**, 515 (1972)
- 8) 立川 涼, 食品衛生研究 (近寅彦), **23**, 515 (1973)
- 9) 井上義人, 阿部純子, 高松 誠, 福岡医誌, **65**, 28 (1974)
- 10) 増田義人, 香川梨絵, 島村京子ら, 福岡医誌, **65**, 25 (1974)

- 11) 高松 誠, 井上義人, 阿部純子, 福岡医誌, **65**, 28(1974)
- 12) 幸田 弘, 増田義人, 福岡医誌, **66**, 624 (1975)
- 13) 吉村英敏, 山本弘明, 永井諄爾ら, 福岡医誌, **62**, 12 (1971)
- 14) 吉村英敏, 大島美奈子, 福岡医誌, **62**, 5 (1971)
- 15) D.L. Grant, W.E.J. Phillips, D.C. Villeneuve, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **6**, 102 (1971)
- 16) V.W. Burse, R.D. Kimbrough, E.C. Villanueva *et al.*, *Arch. Environ. Health*, **29**, 301 (1974)
- 17) S. Bailey, P.J. Bunyan, *Nature*, **236**, 34 (1972)
- 18) 鈴木正成, 竹下隆三, 林 路彰, 日本薬学会第 94 年会講演要旨集, p. 132 (1974)
- 19) 吉村健清, 福岡医誌, **62**, 74 (1974)
- 20) 阿部純子, 井上義人, 高松 誠, 福岡医誌, **66**, 605 (1975)
- 21) 水谷泰久, 谷口 繁, 楠本一枝ら, 食衛誌, **15**, 252 (1974)
- 22) G.F. Fries, *Environ. Health Perspect.*, **1**, 55(1972)
- 23) J. Jan, M. Komar, M. Milohnoja, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **13**, 313 (1975)
- 24) 林 路彰, 竹下隆三, 鈴木正成, “PCB 等汚染防止に対処するための慢性毒性等人の健康に及ぼす影響に関する特別研究報告書” 科学技術庁 (1974) p. 119, 「母体の食餌と母乳の PCB との関連について」
- 25) 竹下隆三, 鈴木正成, 林 路彰, 衛生化学, **20**, 256(1974)
- 26) N. Block, H.H. Cornish, *J. Biol. Chem.*, **234**, 3301 (1959)
- 27) M. Goto, K. Sugiura, M. Hattori *et al.*, “New Methods in Environmental Chemistry and Toxicology”, Ed. F. Coulston *et al.*, (1973) p. 299
- 28) O. Hutzinger, D.M. Nash, S. Safe *et al.*, *Science*, **178**, 312 (1972)
- 29) W. Greb, W. Klein, F. Coulston *et al.*, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **13**, 471 (1975)
- 30) W. Greb, W. Klein, F. Coulston *et al.*, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **13**, 424 (1975)
- 31) J.P. Van Miller, I.C. Hsu, J.R. Allen, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **148**, 682 (1975)
- 32) H. Yoshimura, H. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **21**, 1168 (1973)
- 33) H. Yoshimura, H. Yamamoto, S. Saeki, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **21**, 2231 (1973)
- 34) H. Yamamoto, H. Yoshimura, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **21**, 2237 (1973)
- 35) 吉村英敏, 山本弘明, 福岡医誌, **65**, 5 (1974)
- 36) 吉村英敏, 山本弘明, 木下春喜, 福岡医誌, **66**, 549 (1975)
- 37) 吉村英敏, 山本弘明, 米沢和明, 福岡医誌, **66**, 555 (1975)
- 38) A.M. Gardner, J.T. Chen, J.A. Roach *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **55**, 1377 (1973)
- 39) S. Jensen, G. Sundström, *Nature*, **251**, 219 (1974)
- 40) 吉村英敏, 化学と生物, **14**, 70 (1976)
- 41) 水谷民雄, 三尾隆弥, 住野公昭, 第 2 回環境汚染物質とそのトキシコロジーシンポジウム講演要旨集, p. 81 (1975)
- 42) 鶴沢春生, 伊東靖夫, 納富昭光ら, 福岡医誌, **60**, 449 (1969)
- 43) 鶴沢春生, 伊東靖夫, 納富昭光ら, 福岡医誌, **62**, 66 (1971)
- 44) 奥村 恂, 山中正義, 中牟田澄子ら, 福岡医誌, **66**, 620 (1975)
- 45) 伊東靖夫, 鶴沢春生, 納富昭光, 福岡医誌, **62**, 48(1971)
- 46) 永井諄爾, 八戸義明, 樋口かをる, 福岡医誌, **65**, 32 (1974)
- 47) 永井諄爾, 八戸義明, 樋口かをる, 福岡医誌, **65**, 41 (1974)
- 48) 平山千里, 入佐俊武, 山元寅男, 福岡医誌, **60**, 455(1969)
- 49) 山元寅男, 平山千里, 入佐俊武, 福岡医誌, **62**, 85(1971)
- 50) 山元寅男, “薬物代謝一肝小胞体を中心として” 佐藤了編, 講談社 (1973), p. 18
- 51) 西原英徳, 山元寅男, 福岡医誌, **60**, 352 (1972)
- 52) 大村恒雄, “薬物代謝一肝小胞体を中心として”, 佐藤了編, 講談社 (1973), p. 57
- 53) 藤田節治, 辻 宏, 加藤敬太郎ら, 福岡医誌, **62**, 30 (1971)
- 54) J.A. Goldstein, P. Hickman, V.W. Burse *et al.*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **32**, 461 (1975)
- 55) T.S. Chen, K.P. DuBois, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **26**, 504 (1973)
- 56) Y. Araki, K. Tanaka, *Fukuoka Acta Med.*, **65**, 47(1974)
- 57) G.F. Combs Jr., A.H. Cantor, M.L. Scott, *Poult. Sci.*, **54**, 1143 (1975)
- 58) G.F. Combs Jr., M.L. Scott, *Poult. Sci.*, **54**, 1152 (1975)
- 59) T. Noguchi, A.H. Cantor, M.L. Scott, *J. Nutr.*, **103**, 1502 (1973)
- 60) S. Innam, A. Nakamura, K. Kato *et al.*, *Fukuoka Acta Med.*, **66**, 579 (1975)
- 61) 渡辺 斌, 入江慎二, 中島敏郎ら, 福岡医誌, **62**, 159 (1971)
- 62) I.C. Hsu, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **14**, 233 (1975)
- 63) L.J. Abrahamson, J.R. Allen, *Environ. Health Perspect.*, **2**, 81 (1973)
- 64) 楠田雅彦, 産科と婦人科, **38**, 1063 (1971)
- 65) 楠田雅彦, 永田行博, 中村正彦, 福岡医誌, **66**, 635(1975)
- 66) J. Bitman, H.C. Cecil, *J. Agr. Food Chem.*, **18**, 1108 (1970)
- 67) 小松富美子, 福岡医誌, **63**, 374 (1972)
- 68) 鈴木正成, 藤川盛夫, 林 路彰, 第 30 回日本栄養食糧学会総会講演要旨集 (1976), p. 61
- 69) 佐二本順子, 福田芳生, 日本食品衛生学会第 26 回学術講演会講演要旨集 (1973), p. 8
- 70) R.W. Risebrough, S.G. Herman, D.B. Peakall *et al.*, *Nature*, **220**, 1098 (1968)
- 71) J.L. Lincer, D.B. Peakall, *Nature*, **228**, 783 (1970)
- 72) H.C. Freeman, D.R. Idler, *Can. J. Biochem.*, **53**, 666 (1975)
- 73) T.S.S. Dikshith, W. Rockwood, R. Abraham *et al.*, *Exp. Mol. Pathol.*, **22**, 376 (1975)
- 74) D.B. Peakall, *Sci. Am.*, **222**, 73 (1970)
- 75) R.L. Ax, L.G. Hansen, *Poult. Sci.*, **54**, 895 (1975)
- 76) R.E. Linder, T.B. Gaines, R.D. Kimbrough, *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **12**, 63 (1974)
- 77) M. Friend, D.O. Trainer, *Science*, **170**, 1314 (1970)
- 78) J.C. Street, R.P. Sharma, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **32**, 587 (1975)
- 79) N.T. Kimura, T. Baba, *Gann*, **64**, 105 (1973)
- 80) N. Ito, H. Nagasaki, M. Arai *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, **51**, 1637 (1973)
- 81) R.D. Kimbrough, R.E. Linder, T.B. Gaines, *Arch. Environ. Health*, **25**, 354 (1972)
- 82) R.D. Kimbrough, *J. Natl. Cancer Inst.*, **51**, 679

- (1973)
- 83) R.D. Kimbrough, R.E. Linder, *J. Natl. Cancer Inst.*, **53**, 547 (1974)
 - 84) M. Uchiyama, T. Chiba, K. Noda, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **12**, 687 (1974)
 - 85) 吉村英敏, 山本弘明, 木下春喜, 福岡医誌, **66**, 549 (1975)
 - 86) 池田良雄, 食衛誌, **13**, 359 (1972)
 - 87) J.G. Vos, J.H. Koeman, H.L. Van der Mass *et al.*, *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **8**, 625 (1970)
 - 88) J.A.G. Roach, I.H. Pomerantz, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **12**, 338 (1974)
 - 89) 宮田秀明, 中村彰夫, 榎本 隆, 日本食品衛生学会第 29 回学術講演会講演要旨, (1975), p. 47
 - 90) J. Nagayama, Y. Masuda, M. Kuratsune, *Fukuoka Acta Med.*, **66**, 593 (1975)
 - 91) J. Nagayama, M. Kuratsune, Y. Masuda, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **15**, 9 (1976)
 - 92) A. Curley, V.W. Burse, W.J. Jennings *et al.*, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **14**, 153 (1975)
 - 93) C.W. Bowes, *Nature*, **256**, 305 (1975)
 - 94) 西住昌裕, 倉恒匡徳, 増田義人, 福岡医誌, **66**, 600 (1975)
 - 95) 荒木泰典, 福岡医誌, **65**, 61 (1974)
 - 96) J.A. Goldstein, J.D. McKinney, G.W. Lucier *et al.*, *Pharmacologist*, **16**, 239 (1974)
 - 97) M.L. Keplinger, W.B. Deichmann, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **10**, 586 (1967)
 - 98) 荒木泰典, 田中 潔, 福岡医誌, **65**, 65 (1974)
 - 99) 荒木泰典, 日高賢志, 田中 潔, 福岡医誌, **66**, 585 (1975)
 - 100) J.R. Allen, D.H. Norback, *Science*, **179**, 498 (1973)
 - 101) R.D. Harbison, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **32**, 443 (1975)
 - 102) R.W. Chadwick, R.S. Linko, J.J. Freal *et al.*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **31**, 469 (1975)
 - 103) 内山 充, 食品衛生研究, **25**, 905 (1975)
 - 104) 山中正義, 赤木公博, 平尾修恭ら, 福岡医誌, **66**, 617 (1975)
-