

## 発芽抑制剤クロルプロファム (CIPC) のマウスにおける亜慢性毒性試験

藤谷 知子\*, 多田 幸恵\*\*, 藤井 亜矢\*\*\*,  
木村 都\*\*\*, 米山 允子\*

### Subchronic Toxicity of sprout suppressant Chlorpropham (CIPC) in Mice

TOMOKO FUJITANI\*, YUKIE TADA\*\*, AYA FUJII\*\*\*,  
MIYAKO KIMURA\*\*\* and MASAKO YONEYAMA\*

Subchronic toxicity of chlorpropham (CIPC), a widely used sprout suppressant, was studied in ICR mice. Groups of ten male and ten female mice 5 weeks old were given diet containing 0, 1875, 7500 or 30000 ppm of CIPC for 13 weeks, then were hematologically and pathologically examined. Methemoglobin level were significantly elevated in both sex of the 7500 and 30000 ppm groups. Hemoglobin concentration, packed cell volume, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration and white blood cell counts in both sex of the 30000 ppm group were significantly increased. Dose-dependent splenomegaly was observed in both sex of the 7500 and 30000 ppm group. Congestion of red pulp, lymphoid atrophy, increased extramedullary hematopoiesis and increased hemosiderin deposition were observed in the spleen of those mice. Mild hepatomegaly was observed in both sex of the 30000 ppm group. Hepatocellular hypertrophy with eosinophilic granular cytoplasm, sinusoidal dilatation, hemosiderin deposition, extramedullary hematopoiesis and hepatocellular necrosis were observed in the liver of those mice. Hematopoietic cell hyperplasia and hemosiderin deposition were observed in the bone marrow of both sex in the 30000 ppm group. Hemosiderin deposition in renal tubules was observed in both sex of the 30000 ppm group.

The results suggested that subchronic administration of CIPC in the diet for 13 weeks was hemotoxic and hepatotoxic in ICR mice.

**Keywords** : クロルプロファム chlorpropham , 発芽抑制剤 Sprout Suppressant , 除草剤 herbicide , 亜慢性毒性 subchronic toxicity , 血液毒性 hemotoxicity , マウス mice.

### 緒 言

クロルプロファム chlorpropham [Isopropyl-N-(3-chlorophenyl) carbamate; CIPC] (以下CIPCと略す) は、馬鈴薯の輸送・保存中の品質を保持するために発芽抑制剤として用いられ、馬鈴薯におけるCIPCの残留が諸外国で報告されている<sup>1-5)</sup>。CIPCはまた、農業用除草剤としても用いられ、CIPCを散布した農地で栽培されたレタスから検出されたとの報告がある<sup>6)</sup>。我が国では、CIPCは専ら、輸入された馬鈴薯冷凍加工食品から検出

される<sup>7)</sup>。我が国における残留基準は、馬鈴薯で50ppm、その他の農産物で0.05-0.50ppmであり、一日許容摂取量 (ADI) は、0.1mg/kg体重である。

CIPCは、植物細胞及び哺乳動物細胞の細胞分裂を阻害する<sup>8,9)</sup>。CIPCは、マウスにおいて、催奇形性および行動発達毒性を示す<sup>10-12)</sup>。CIPCの経口半数致死量 (LD50) は、ICRマウスで3.7-4.5 g/kg体重、Fischerラットで3.3-4.4 g/kg体重<sup>13)</sup>、Wistarラットで6.0 g/kg体重<sup>14)</sup>と報告されている。樺島らは、CIPCを急性経口投与した

\* 東京都立衛生研究所毒性部薬理研究科 169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1

\* The Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health  
3-24-1, Hyakunincho, Shinjuku-ku, Tokyo, 169-0073 Japan

\*\* 東京都立衛生研究所毒性部病理研究科

\*\*\* 共立薬科大学毒性学教室 105-8512 東京都港区芝公園1-5-30

ラットで、貧血と脾臓腫大が見られたと報告している<sup>13)</sup>。ラット・犬<sup>15)</sup>・ハムスター・マウス<sup>16)</sup>における慢性毒性試験では、発癌性は示されなかった。CIPCのラットにおける亜慢性毒性試験<sup>17)</sup>では、脾臓・肝臓の腫大とメトヘモグロビン値の上昇を伴った貧血が観察され、脾臓・肝臓・腎臓・骨髄の病理学的変化は、CIPC投与による溶血性貧血を示唆していた。

CIPCのマウスにおける亜慢性毒性の報告は無いので、マウスにおける亜慢性試験を行なった。

#### 実験材料と方法

**材料:** 被検物質CIPC (Lot No.1432) は、保土ヶ谷化学工業(株)より購入した。純度は99.7%以上で、HPLC分析では、メタクロルアニリンは検出されなかった。CIPCは、標準飼料CE-2粉末と良く混和してから、成形した。その他、フェリシアン化カリウム等の試薬は特級品を用いた。

**動物:** 日本チャールスリバー(株)より、雌雄のマウスを4週齢で購入し、24-46℃、相対湿度50-60%、照明12時間の動物室で、チップをしいたプラスチック製ケージに1匹ずつ収容し、固形標準飼料CE-2による1週間の予備飼育の後、雌雄各10匹の4群を、0、1875、7500及び30000ppmのCIPCを含む飼料で13週間飼育した。予備飼育及び13週間の実験飼育中、マウスには飼料と水を自由に摂取させた。

**解剖:** マウスは、エーテル麻酔下で大腿静脈からEDTA-2K入りの試験管に採血し、肝臓・腎臓・脾臓・胸腺・精巣・卵巣の重量を測定し、これらの臓器と心臓・肺臓・膵臓・胃・小腸・盲腸・膀胱・大腿骨を10%中性緩衝ホルマリン溶液で固定した。

**血液学的検査:** 表3の各項目を、自動血球計数機Sysmex E-4000で測定した。メトヘモグロビン値は定法<sup>18)</sup>

に従って測定し、総ヘモグロビン中のメトヘモグロビンの%で表した。血球形態観察と白血球百分率算出は、血液塗末をMey-Grunwald/Giemsa染色し顕微鏡下で行なった。

**病理学的検査:** 定法に従って、各臓器の組織標本を作製し、Hematoxylin & Eosin染色とBerlin blue染色で顕微鏡観察した。

**統計解析:** 対照(0 ppm)群と投与群間の有意差の検定には、Scheffeの多重比較検定<sup>19)</sup>を用いた。

#### 結果

**摂餌量・体重・症状:** 摂餌量と化合物摂取量を表1に示した。平均一日摂餌量に有意な差はなかった。雄30000ppm群・雌30000ppm群・雄7500ppm群・雌7500ppm群で、それぞれ、投与開始1、4、4および6週から用量相関性にチアノーゼが見られた。雄30000ppm群の体重が、8、9、10、12及び13週で対照群よりわずかに、しかし、有意に低かった。

**肉眼所見:** 雌・雄の全投与群の血液は、用量相関性に暗赤色を呈していた。雌・雄30000ppm群の血液は、対照群のものと比べて粘性が低く感じられた。雌・雄7500ppm群と雌・雄30000ppm群の脾臓は、用量相関性に腫大し、暗赤色を呈していた。雌・雄30000ppm群の肝臓は、腫大していた。

**臓器重量 (表2):** 雄30000ppm群の肝実重量と、雄7500ppm群・雄30000ppm群・雌30000ppm群の肝相対重量が対照群より有意に高かった。雌・雄30000ppm群の脾実重量と、雄30000ppm群・雌7500ppm群・雌30000ppm群の脾相対重量が対照群より有意に高かった。

**血液学的変化 (表3):** 雌・雄の全投与群でメトヘモグロビン値が用量相関性に上昇し、雌・雄7500ppm群、雌・雄30000ppm群で有意差があった。雌・雄30000ppm

表1. クロルプロファミン (CIPC) を13週間投与したマウスの摂餌量と化合物摂取量

CIPC (ppm)	0	1875	7500	30000
	雄			
平均1日摂餌量 (g/匹/日)	6.48 ± 1.32	6.19 ± 0.96	5.58 ± 0.54	6.05 ± 0.74
(g/kg体重/日)	152 ± 21	158 ± 20	143 ± 14	163 ± 21
総化合物摂取量 (g/匹/13週)		1.06 ± 0.16	3.81 ± 0.35	16.51 ± 1.91
	雌			
平均1日摂餌量 (g/匹/日)	6.73 ± 0.91	6.14 ± 1.18	6.07 ± 1.07	6.32 ± 1.09
(g/kg体重/日)	225 ± 37	210 ± 54	210 ± 38	216 ± 51
総化合物摂取量 (g/匹/13週)		1.05 ± 0.20	4.14 ± 0.73	17.24 ± 2.97

値は、10匹のマウスの平均値 ± 標準偏差。

表2. クロルプロファム (CIPC) を13週間投与したマウスの体重と臓器重量

CIPC (ppm)	0	1875	7500	30000
雄				
体重 (g) 投与開始時	29.4 ± 1.4	29.4 ± 1.2	29.3 ± 1.7	29.6 ± 1.7
投与終了時	47.7 ± 7.2	43.0 ± 4.5	43.5 ± 4.2	40.9 ± 2.9*
臓器重量				
肝臓 (mg)	2498 ± 378	2372 ± 206	2601 ± 231	2821 ± 206*
(mg/100g 体重)	5249 ± 389	5529 ± 304	5983 ± 227**	6913 ± 423**
腎臓 (mg)	661 ± 88	665 ± 65	663 ± 72	656 ± 76
(mg/100g 体重)	1398 ± 180	1553 ± 151	1528 ± 166	1610 ± 196
脾臓 (mg)	120 ± 31	102 ± 15	136 ± 26	278 ± 46*
(mg/100g 体重)	254 ± 60	237 ± 23	312 ± 46	684 ± 123**
胸腺 (mg)	43.5 ± 12.7	39.3 ± 11.6	34.4 ± 11.5	31.2 ± 8.9
(mg/100g 体重)	95.1 ± 15.0	91.3 ± 26.2	78.9 ± 24.7	76.8 ± 22.6
精巣 (mg)	259 ± 29	253 ± 46	256 ± 34	257 ± 41
(mg/100g 体重)	557 ± 111	589 ± 101	591 ± 88	633 ± 120
雌				
体重 (g) 投与開始時	23.4 ± 1.5	23.3 ± 1.6	23.4 ± 1.0	23.3 ± 1.1
投与終了時	34.4 ± 4.0	33.0 ± 4.4	31.7 ± 2.9	31.6 ± 2.8
臓器重量				
肝臓 (mg)	1924 ± 273	1716 ± 250	1864 ± 204	2101 ± 134
(mg/100g 体重)	5613 ± 758	5246 ± 846	5877 ± 353	6682 ± 405**
腎臓 (mg)	444 ± 41	416 ± 45	441 ± 48	446 ± 50
(mg/100g 体重)	1304 ± 186	1281 ± 225	1398 ± 154	1423 ± 188
脾臓 (mg)	134 ± 35	122 ± 23	177 ± 48	294 ± 49**
(mg/100g 体重)	386 ± 80	373 ± 82	559 ± 148*	934 ± 149**
胸腺 (mg)	42.1 ± 8.7	46.1 ± 16.6	43.0 ± 10.3	42.5 ± 17.4
(mg/100g 体重)	122.2 ± 19.6	139.1 ± 41.4	136.4 ± 32.8	132.4 ± 48.0
卵巣 (mg)	36.4 ± 6.3	39.8 ± 9.2	38.3 ± 6.9	34.8 ± 8.5
(mg/100g 体重)	106.5 ± 20.3	124.7 ± 40.2	121.2 ± 21.6	109.6 ± 21.4

値は、10匹のマウスの平均値 ± 標準偏差。

\*及び\*\*は、対照 (0 ppm) 群と比べて有意 ( $p > 0.05$ ,  $0.01$ ) であった。

群で、ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値・平均血球容積・平均血球ヘモグロビン量・平均血球ヘモグロビン濃度・白血球数が有意に上昇し、血小板数が有意に低下し、軽度の赤血球大小不同症・多染性赤血球症が観察された。

**病理学的変化 (表4):** 雌・雄7500ppm群, 雌・雄30000ppm群で、赤脾髄の鬱血・ヘモジデリン沈着の増加・髓外造血の増加が用量相関性に見られた。これらのマウスでは、赤脾髄間隙に多数の赤血球が詰まって拡張し、特に雌・雄30000ppm群で脾髄境界が不明瞭になり、リンパ鞘の萎縮が見られた。雌・雄7500ppm群, 雌・雄30000ppm群の骨髄で、造血細胞の過形成が用量相関性に見られた。雌7500ppm群, 雌・雄30000ppm群で肝細胞質に好酸性顆粒が見られ、雌・雄30000ppm群で肝細胞の腫大が見られた。これらの変化は、雄では小葉中心域に顕著に見られ、雌では広く肝全体に見られた。さらに、雌・雄7500ppm群, 雌・雄30000ppm群で、肝細胞の壊死・細胞浸潤・累洞の拡張が、雌・雄30000ppm群で、ヘモジデリン沈着・髓外造血が見られた。雌・雄

7500ppm群, 雌・雄30000ppm群の腎臓で、尿細管細胞へのヘモジデリン沈着が用量相関性に見られた。

## 考 察

CIPCを投与したマウスで、メトヘモグロビン値が著しく上昇していた。メトヘモグロビンは血流による酸素運搬に貢献することが出来ないため、著しいメトヘモグロビン血症の動物では、体内の臓器への酸素供給が低下していると推測される<sup>20, 21</sup>。CIPCを投与したマウスにおけるヘモグロビン濃度の上昇は、メトヘモグロビン血症による酸素供給量低下にたいする代償作用と考えられる。マウスにおけるCIPCの吸収・代謝・分布・排泄についての報告はないが、ラットに経口投与された<sup>14</sup>C-CIPCは、カルバメートエステル結合が加水分解されてメタクロルアニリンを放出し、メタクロルアニリンはさらにベンゼン環に水酸化を受けて、2種類のアミノフェノールとなり、アミノ基に酢酸抱合を受けて尿中に排泄される<sup>22, 23</sup>。アニリン・クロルアニリン・アミノフェノールなどのアミノ化合物は、人間や実験動物にメトヘモグロビン血症や溶血性貧血をおこすことが知られてい

表3. クロルプロファミン (CIPC) を13週間投与したマウスの血液学的変化

CIPC (ppm)	0	1875	7500	30000
	雄			
検査匹数	9	9	10	10
赤血球数 ( $10^6/\mu\text{l}$ )	9.26 ± 0.38	9.43 ± 0.30	9.31 ± 0.60	9.76 ± 0.68
ヘモグロビン濃度 (g/dl)	14.8 ± 0.6	14.8 ± 0.4	15.8 ± 0.5	19.3 ± 1.8**
メトヘモグロビン値 (%)	1.6 ± 0.3	3.8 ± 0.5	15.4 ± 3.1**	41.5 ± 14.1**
ヘマトクリット値 (%)	46.9 ± 1.5	47.8 ± 1.7	48.4 ± 1.5	55.6 ± 4.8**
平均血球容積 (fl)	50.6 ± 1.2	50.6 ± 1.2	52.1 ± 2.1	57.0 ± 2.9**
平均血球ヘモグロビン量 (pg)	16.0 ± 0.7	15.7 ± 4.0	17.0 ± 0.8	19.8 ± 1.2**
平均血球ヘモグロビン濃度 (g/dl)	31.6 ± 0.7	31.0 ± 0.7	32.6 ± 0.8	34.7 ± 1.6**
白血球数 ( $10^3/\mu\text{l}$ )	11.5 ± 4.7	11.3 ± 4.8	14.1 ± 7.0	62.9 ± 15.6**
リンパ球 (%)	81.2 ± 3.8	77.0 ± 15.4	84.8 ± 4.6	85.1 ± 4.5
好中球 (%)	14.1 ± 3.2	15.3 ± 7.1	10.6 ± 4.2	10.0 ± 4.7
単球 (%)	2.9 ± 1.7	2.9 ± 1.8	2.2 ± 0.9	2.4 ± 1.0
好酸性球 (%)	1.7 ± 0.5	2.6 ± 1.7	2.0 ± 0.8	2.0 ± 1.2
好塩基球 (%)	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.5	0.5 ± 0.7
血小板数 ( $10^3/\mu\text{l}$ )	1155 ± 172	1045 ± 274	1041 ± 202	816 ± 112*
	雌			
検査匹数	9	10	10	10
赤血球数 ( $10^6/\mu\text{l}$ )	9.14 ± 0.34	9.06 ± 0.45	9.18 ± 0.44	9.06 ± 0.30
ヘモグロビン濃度 (g/dl)	15.0 ± 0.8	14.9 ± 0.8	15.5 ± 0.5	17.5 ± 1.1**
メトヘモグロビン値 (%)	1.7 ± 0.6	3.0 ± 0.5	10.1 ± 1.5**	38.3 ± 5.2**
ヘマトクリット値 (%)	46.2 ± 2.4	46.2 ± 1.9	47.4 ± 1.6	50.2 ± 2.1**
平均血球容積 (fl)	50.6 ± 1.3	51.0 ± 1.3	51.7 ± 1.8	55.5 ± 3.0**
平均血球ヘモグロビン量 (pg)	16.4 ± 0.5	16.5 ± 0.5	17.0 ± 0.7	19.3 ± 1.4**
平均血球ヘモグロビン濃度 (g/dl)	32.5 ± 0.9	32.4 ± 0.5	32.8 ± 0.8	34.8 ± 0.9**
白血球数 ( $10^3/\mu\text{l}$ )	7.0 ± 4.8	9.4 ± 5.0	13.3 ± 5.2	42.8 ± 14.0**
リンパ球 (%)	84.2 ± 5.4	85.0 ± 5.6	88.5 ± 4.2	90.0 ± 3.0
リンパ球 (%)	11.0 ± 3.8	10.7 ± 4.8	7.9 ± 3.2	7.1 ± 2.8
単球 (%)	2.0 ± 1.1	2.2 ± 1.4	2.0 ± 1.2	1.9 ± 1.6
好酸性球 (%)	2.6 ± 1.9	2.0 ± 1.4	1.6 ± 1.4	0.9 ± 0.3
好塩基球 (%)	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3
血小板数 ( $10^3/\mu\text{l}$ )	1044 ± 146	1013 ± 131	1057 ± 187	958 ± 142

値は、各群のマウスの平均値 ± 標準偏差。

\*及び\*\*は、対照 (0 ppm) 群と比べて有意 ( $p > 0.05$ ,  $0.01$ ) であった。

る<sup>18, 21, 24, 25)</sup>ことから、CIPC投与によるラット・マウスでのメトヘモグロビン血症にCIPCの中間代謝物であるメタクロールアニリンやアミノフェノールが関与している可能性がある。一方では、ラットにおける亜慢性毒性試験<sup>17)</sup>のメトヘモグロビン値と、今回のマウスにおける亜慢性毒性試験のメトヘモグロビン値とを、同じCIPC濃度の群で比べると、CIPCの亜慢性投与がラットよりもマウスに強いメトヘモグロビン血症を引き起こすことがわかる。ラットとマウスにおけるCIPCの吸収・代謝・分布・排泄の違いを調べることで、CIPCによるメトヘモグロビン値上昇の原因が解明できるかもしれない。

赤脾髄の鬱血と脾・肝・腎のヘモジデリン沈着は、CIPCを投与したマウスで、赤血球の崩壊が促進したことを示唆している。これらのマウスの、骨髄の造血細胞の過形成と脾・肝の髄外造血の増加は、赤血球崩壊の増加に対して造血が促進されたことを示している。CIPCを投与したマウスの脾臓の腫大は、赤血球崩壊の増加と髄外造血の促進によるものであろう。しかし、今回の試

験で見られたマウスの脾臓の腫大・脾臓重量の増加・赤脾髄の鬱血は、同じくCIPCを亜慢性投与したラット<sup>17)</sup>と比べて軽度であった。ラットとマウスの脾臓には構造的な違いがあり<sup>26)</sup>、傷害された赤血球を血流から隔離・分解する脾臓の機能にも違いがあるのかもしれない。また、CIPCの亜慢性投与により、ラットでは赤血球が減少し<sup>17)</sup>、マウスでは減少しなかったという結果も、マウスにおける赤血球の隔離がラットよりも軽度であった事を示している。このように、赤血球の隔離が軽度であったために、メトヘモグロビンを含む赤血球がラットの場合よりも長く血中に残存して、メトヘモグロビン値が高くなったとも考えられる。

CIPCを投与したマウスにおける肝細胞の腫大・細胞質の好酸性変化は、薬物代謝酵素系の合成増加を示す滑面小胞体 (Smooth Endoplasmic Reticulum; SER) の形成促進、あるいは、パーオキシソーム (Peroxisomes) の形成促進を示唆している<sup>27)</sup>が、その点を明らかにするためには、生化学試験が必要である。マウスにおける探

表4. クロルプロファミン (CIPC) を13週間投与したマウスの病理学的変化

CIPC (ppm)	雄				雌			
	0	1875	7500	30000	0	1875	7500	30000
検査匹数	10	10	10	10	10	10	10	10
脾臓								
鬱血	0	0	4	10	0	0	4	10
リンパ鞘の萎縮	0	0	0	10	0	0	1	10
ヘモジデリン沈着	+	0	2	7	6	3	9	8
	++	0	0	0	4	0	0	2
髄外造血	+	8	8	3	0	7	5	0
	++	2	2	7	10	3	5	10
骨髄								
造血細胞の過形成	0	0	5	10	0	0	2	9
ヘモジデリン沈着	+	0	0	4	0	0	0	4
	++	0	0	6	10	0	0	3
肝臓								
好酸性顆粒細胞質	+	0	0	0	9	0	1	7
	++	0	0	0	1	0	0	0
肝細胞の腫大	0	0	0	10	0	0	0	2
肝細胞の壊死	1	0	3	7	0	1	2	4
細胞浸潤	0	0	2	9	2	2	3	7
累洞ノ拡張	0	1	2	10	0	3	8	10
ヘモジデリン沈着	+	0	0	1	7	0	0	1
	++	0	0	0	3	0	0	0
髄外造血	0	0	0	6	0	0	0	0
腎臓								
ヘモジデリン沈着	+	0	1	1	4	1	1	4
	++	0	0	0	6	0	0	0
尿細管の拡張	0	1	0	2	2	2	2	2

値は、症状の観察された引数。変化の程度：+，軽度；++，顕著。

血量の限界と、ラットにおける血液毒性<sup>17)</sup>を鑑みて、今回の試験では血清生化学検査よりも血液学的検査（血球検査）を優先させた。ラットにおける亜慢性毒性試験<sup>17)</sup>の血清生化学検査では、脂質代謝の異常や  $\gamma$ -GTPの上昇など肝障害が示唆されたが、病理学変化は軽微であった。一方、マウスにおいては、病理学検査で肝細胞の壊死・細胞浸潤が観察され、CIPC投与によりマウスで肝障害が起きることが示唆された。

7500及び30000ppmのCIPCの亜慢性投与で、マウスに、肝・脾の腫大とメトヘモグロビン血症がみられ、病理学的検査により、これらのマウスにおいて、赤血球の崩壊と同時に造血が促進したことが示唆された。また、メトヘモグロビン性のチアノーゼが、投与開始後1週間から観察されたことから、CIPCによるメトヘモグロビン血症に関して、急性のあるいは短期の毒性試験を行う必要性が示された。

#### 文 献

- 1) Vojinovic, V., Peric, Z. and Neskovic, N.: *Zastita bilja*, **36**, 209-214, 1985.
- 2) Gartrell, M.J., Craun, J.C., Podrebarac, D.S. and Gunderson, E. L.: *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, **68**, 842-861, 1985a.
- 3) Gartrell, M.J., Craun, J.C., Podrebarac, D.S. and Gunderson, E.L.: *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, **68**, 862-875, 1985b.
- 4) Worobey, B.L. and Sun, W.-F.: *Chemosphere*, **16**, 1457-1462, 1987.
- 5) Beernaert, H. and Hucorne, P.: *Z. Lebesm. Unters. Forsch.* **193**, 433-435, 1991.
- 6) Rouchaud, J., Moons, C., Benoi, F. *et al.*: *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **38**, 240-246, 1987.
- 7) Nagayama, T., Kikugawa, K.: *Jpn. J. Environ. Health*, **38**, 78-83, 1992.
- 8) Hoffman, J.C. and Vaughn, K.C.: *Protoplasma*, **179**, 16-25, 1994.
- 9) Hoffman, J.C. and Mullins, J.M.: *IN VITRO TOXICOLOGY*, **9**, 61-65, 1996.
- 10) Tanaka, T., Fujitani, T., Takahashi, O. *et al.*: *Reproductive Toxicology*, **11**, 697-701, 1997.
- 11) Tanaka, T.: *Toxicology and Industrial Health*, **13**, 715-726, 1997.
- 12) Tanaka, T.: *Food additives and Contaminants*, **16**, 173-180, 1999.
- 13) 榊島順一郎, 市川久次: 東京衛研年報 *Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P. H.*, **44**, 288-293, 1993
- 14) Caporiccio, B., Tournamille J., Michel, R.: *C.R. Soc.*

- Biol.*, **175**, 496-500, 1981.
- 15) Larson, P.S., Crawford, E.M. *et al.*: *Toxic. Appl. Pharm.*, **2**, 659-673, 1960.
- 16) Van Esch, G.J., Kroes, R.: *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **10**, 373-381, 1972.
- 17) Fujitani, T., Tada, Y., Yoneyama, M.: *Toxicology*, **123**, 111-124, 1997.
- 18) Harrison, J.H.Jr., Jollow, D.J.: *J. Pharm. Exp. Ther.*, **238**, 1045-1054, 1986.
- 19) Gad, S.C., Weil, C. S. : Statistics for toxicologists. In : A. Wallace Hayes (Ed), *Principles and Methods of Toxicology*, Raven Press, New York, pp. 273-320, 1982.
- 20) Smith, R.P.: TOXIC RESPONSE OF THE BLOOD. In: Amdur M.O., Doull J, Klaassen C.D. (Ed), *Casarett and Doull's toxicology The Basic Science of Poisons 4th ed.*, pergamon Press, New York, pp.257-281, 1991
- 21) Kiese, M., : *Pharmacol. Rev.* **18**, 1091-1161, 1966.
- 22) Grunow, W., Boehme, C., Budczies, B.: *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **8**, 277-288, 1970.
- 23) Bobik, A., Holder, G.M., Ryan, A.J.: *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **10**, 163-170, 1972.
- 24) Beutler, E. : Chemical Toxicity of the Erythrocyte. In : R.D. Irons(Ed), *Toxicity of the Blood and Bone Marrow*, Raven Press, New York, pp39-49, 1985.
- 25) Chhabra, R. S., Thompson, M., Elwell, M. R., Gerken, D.K.,: *Food Chem. Toxicol.* **28**, 717-722, 1990.
- 26) Young, K.M., Weiss, L. : Hematopoiesis: Structure-Function Relationships in Bone Marrow and Spleen. In Bloom J.C. (Ed) *Toxicology of the Hematopoietic System (Vol. 4 of Comprehensive toxicology. Editor-in-chief; Sipes I.G., McQueen C.A. and Gandolfi A.J.)*, Elsevier Science, Oxford, pp.11-34, 1997.
- 27) Eustis, S.L., Boorman, G.A., Harada, T. et al. : Liver. In Boorman G.A., Eustis S.L., Elwell M.R. et al (Ed) *Pathology of the Fischer Rat Reference and Atlas.*