

除草剤クロルプロファム(CIPC)連続投与による 血液, 脾臓及び肝臓の経時変化

多田幸恵^{*}, 藤谷知子^{**}, 米山允子^{***}, 矢野範男^{*},
湯澤勝廣^{*}, 長澤明道^{*}, 小縣昭夫^{*}

Time Course of Changes on Blood, Spleen and Liver caused by Consecutive Doses of Herbicide Chlorpropham(CIPC)

Yukie TADA^{*}, Tomoko FUJITANI^{**}, Masako YONEYAMA^{***}, Norio YANO^{*},
Katsuhiko YUZAWA^{*}, Akemichi NAGASAWA^{*} and Akio OGATA^{*}

Keywords: クロルプロファム chlorpropham, 除草剤 herbicide, ラット rat, 血液毒性 hemotoxicity, 脾臓 spleen,
肝臓 liver, 経時変化 time course of changes

緒言

クロルプロファム Chlorpropham [Isopropyl-N-(3-chlorophenyl) carbamate] (以下, CIPCと略す)は, 馬鈴薯の保存・輸送中の発芽防止剤として使用され, 馬鈴薯における残留が諸外国で報告されている¹⁻⁵⁾. 我が国では, 主に輸入された馬鈴薯加工食品で残留が確認されている⁶⁾. CIPCはまた, 農業用除草剤としても使用され, CIPCを散布した農地で生育したレタスから検出されたという報告がある⁷⁾. 我が国におけるCIPCの残留基準は, 馬鈴薯で50 ppm, その他の農産物で0.05 - 0.50 ppm, 一日摂取許容量(ADI)は0.1 mg/kg体重である.

CIPCは, 植物細胞⁸⁾とほ乳類由来細胞⁹⁾の両方で, 細胞分裂阻害作用を示す. CIPCの経口半数致死量(LD50)は, マウスで3.7 - 4.5 g/kg体重¹⁰⁾, F344ラットで3.3 - 4.4 g/kg体重¹⁰⁾, Wistar ラットで6.0 g/kg体重¹¹⁾である. CIPCの発生毒性¹²⁾及び神経行動毒性^{13,14)}については, 田中がラットで外表奇形(短尾)の発現及び正向反射と背地走性への影響をそれぞれ報告している. Larsonらは, ラット及び犬へのCIPC慢性投与により, 体重の減少, ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低下, 肝臓及び脾臓の重量増加を報告しているが, 発癌性は認められないとしている¹⁵⁾. マウス及びハムスターにおいても発癌性は認められていない¹⁶⁾. CIPCの亜慢性毒性試験においては, 0.75%添加飼料を13週間摂取させたラット^{17,18)}及びマウス^{19,20)}でメトヘモグロビン血症及び軽度の肝障害が認められた. 樺島らが行った急性毒性試験¹⁰⁾においても, ラットに貧血が報告されており, CIPCによる血液毒性が短期間の経口摂取でも起こる可能性

が示唆されている.

今回, CIPCの摂餌投与による血液毒性と, それに伴う病理学的変化が, 投与期間中にどのように進行するかを観察する目的で, 経時変化を観察した. 同時に, 血液, 脾臓, 肝臓及び腎臓中のCIPC濃度と代謝物であるメタクロロアニリン[m-Chloroaniline] (以下, mCAと略す)の濃度, ヘモグロビンあるいは脾臓, 肝臓及び腎臓の蛋白に共有結合したmCA量の測定を試みた.

実験方法

被検物質: CIPC(Lot no. 1334; 純度99.7%以上, mCAはHPLCで検出されず)は, 保土ヶ谷化学工業(東京)から購入した. 常温で非結晶性の固形であるCIPCは, そのままでは, 餌の中に均一に混合することが困難なため, 45~50℃で液化し, 同じく45~50℃に加熱した粉抹標準飼料CE-2(日本クレア社; 東京)に加えて良く混和した後, 固形飼料とした.

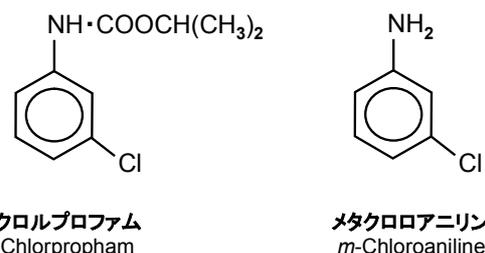


図1. クロルプロファム及びメタクロロアニリンの構造式

動物: 雄のフィッシャーラット(F344/DuCrj)を, チャールスリバー・ジャパンから4週齢で購入し, ステンレス製ケ

* 東京都立衛生研究所毒性部病理研究科 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, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan

*** 東京都立衛生研究所多摩支所微生物研究科 190-0023 東京都立川市柴崎町3-16-25

** Tama Branch Laboratory, The Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health,
3-16-25, Shibasaki-cho, Tachikawa, Tokyo 190-0023 Japan

*** 東京都立衛生研究所毒性部薬理研究科

ージに1匹ずつ収容し、1週間、固形標準飼料CE-2で予備飼育した後実験に用いた。

実験：動物を二群に分け、CIPCを0%(対照)及び3%含む実験飼料を水と共に自由に摂取させた。投与濃度3%は前に行ったラットの亜慢性試験^{17,18)}で、貧血、メトヘモグロビン血症及び脾臓の被膜線維化等組織学的変化が確実に出現する濃度である。投与開始後、2, 4, 6, 8及び13週間後に、各群5匹のラットをエーテル麻酔し、頸静脈からEDTA血とヘパリン血を採取した後、解剖した。脾臓、肝臓、腎臓及び大腿骨を摘出し、脾臓、肝臓及び腎臓は重量測定後、一部を化合物分析用に分取した。

血液学的検査:EDTA血で、表2にあげた項目を、自動血球計数装置Sysmex E-4000(東亜医用電子KK)を用いて測定した。メトヘモグロビンは、Harrisonの方法²¹⁾で分析し、総ヘモグロビン中のメトヘモグロビンの比率(%)で表した。

血漿生化学検査：ヘパリン血から分離した血漿で、表3にあげた項目を、日立自動分析装置Automatic Analyzer 7150を用いて測定した。

病理学的検査：中性緩衝ホルマリン液で固定した脾臓、肝臓、腎臓及び大腿骨を、定法に従いパラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色した。

血液あるいは臓器中のCIPC及びmCA量：ヘパリン血あるいは分析用に分取した脾臓、肝臓及び腎臓に、それぞれ同量あるいは10倍量のメタノールを加えホモジネートとし、3000 rpmで5分間遠心後、各上清を、CIPCはCortiらの方法²²⁾で、mCAはLoresらの方法²³⁾でHPLC分析した。

ヘモグロビンあるいは臓器蛋白に共有結合したmCA量：ヘモグロビン及び脾臓・肝臓・腎臓の蛋白から、Wangらの方法²⁴⁾によりmCAを抽出し、Loresらの方法²³⁾でHPLC分析した。ヘモグロビンあるいは臓器の蛋白量は、牛血清アルブミンを標準物質として、Lowryらの方法²⁵⁾で測定した。共有結

合していたmCA量はタンパク1gあたりのmCA量で表した。

統計学的分析：対照群と投与群の間の差を、Scheffeの多重比較検定²⁶⁾で分析した。

結 果

肉眼所見及び臓器重量：投与開始後2, 4, 6, 8及び13週で、投与群の血液と脾臓は、対照群と比較し暗調を増し赤黒色を呈した。また脾臓の顕著な腫大と肝臓の腫大が投与群に観察された。6, 8及び13週で、脾臓の表面に凸凹が認められた。投与群の腎臓は、4, 6, 8及び13週で赤黒色を呈した。

表1に示したように、2, 4, 6, 8及び13週で、投与群の脾臓及び肝臓の実重量と相対重量が対照群と比較し有意に高く、2, 8及び13週で、投与群の腎臓の実重量と相対重量が有意に高かった。

血液及び血漿生化学における変化：表2に示したように、2, 4, 6, 8及び13週で、投与群の赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン濃度及び血小板数が対照群と比較し有意に低く、メトヘモグロビン値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量及び白血球数が有意に高かった。表3に示したように、投与群のTGが投与2週から、ASTとGLUが4週から、ALTが8週から対照群と比較し有意に低く、GGT, TCHO, FCHO, ECHO, PL, UA及びALBが2週から、TPが4週から有意に高かった。

血液及び臓器中のCIPC・mCA量：表4に示したように、肝臓中のCIPC濃度が分析した中で一番高く、脾臓中のCIPC濃度が低い値を示した。肝臓中のCIPC濃度は、2週から13週にかけて徐々に低下したが、13週の時点でも、他の臓器より高い値を示した。血液、脾臓、肝臓及び腎臓中における遊離のmCAは、2週から13週のどの時点においても検出されなかった。

表1. 除草剤クロルプロファム(CIPC)投与による体重及び臓器重量の変化

	CIPC	投与期間(週間)				
		2	4	6	8	13
体重(g)	0%	147 ± 7	193 ± 17	235 ± 12	249 ± 28	314 ± 16
	3%	144 ± 6	188 ± 17	210 ± 9**	243 ± 9	281 ± 14*
脾臓						
実重量(mg)	0%	364 ± 24	457 ± 58	483 ± 30	490 ± 38	555 ± 26
	3%	1194 ± 142**	1504 ± 142**	1512 ± 89**	1640 ± 92**	1876 ± 142**
相対重量(mg/100g 体重)	0%	248 ± 15	237 ± 24	206 ± 4	198 ± 11	177 ± 4
	3%	831 ± 92**	798 ± 18**	719 ± 21*	676 ± 30**	668 ± 58**
肝臓						
実重量(g)	0%	5.933 ± 0.400	7.874 ± 1.438	8.587 ± 0.682	8.792 ± 1.471	10.332 ± 0.472
	3%	9.540 ± 0.588**	12.031 ± 1.463**	12.547 ± 0.860**	14.152 ± 0.810**	15.462 ± 1.045**
相対重量(g/100g 体重)	0%	4.040 ± 0.125	4.060 ± 0.587	3.659 ± 0.246	3.492 ± 0.264	3.293 ± 0.103
	3%	6.637 ± 0.178**	6.375 ± 0.323**	5.970 ± 0.192**	5.827 ± 0.239**	5.495 ± 0.115**
腎臓						
実重量(mg)	0%	1145 ± 68	1508 ± 219	1597 ± 105	1597 ± 161	1949 ± 77
	3%	1261 ± 94*	1577 ± 151	1658 ± 101	1889 ± 126**	2149 ± 112*
相対重量(mg/100g 体重)	0%	780 ± 68	782 ± 100	768 ± 109	643 ± 35	622 ± 29
	3%	877 ± 29**	837 ± 30	837 ± 30	778 ± 25**	765 ± 33**

数値は平均値 ± 標準偏差 (各群5匹)

対照(0%)群との比較で有意差 (*p<0.05; **p<0.01)

表2. 除草剤クロルプロファム(CIPC)投与による血液学的変化

	CIPC	投与期間(週間)				
		2	4	6	8	13
赤血球数(×10 ⁶ /μL)	0%	7.82±0.12	8.57±0.27	8.64±0.13	9.03±0.16	9.68±0.21
	3%	5.17±0.18**	5.77±0.16**	6.20±0.13**	6.57±0.12**	7.47±0.11**
ヘモグロビン濃度(g/dL)	0%	15.6±0.3	16.5±0.6	16.3±0.2	16.6±0.2	16.4±0.4
	3%	12.9±0.3**	13.7±0.1**	14.0±0.2**	14.1±0.3**	14.4±0.3**
メトヘモグロビン値(%)	0%	1.6±0.7	1.8±0.1	1.5±0.3	1.7±0.2	1.1±0.4
	3%	16.5±2.3**	16.1±5.6**	16.8±4.6**	16.1±1.2**	11.3±1.1**
ヘマトクリット値(%)	0%	44.5±0.7	47.1±1.1	46.0±0.7	46.8±0.6	49.6±1.5
	3%	40.2±0.5**	42.7±0.5**	43.0±0.5**	42.3±0.6**	45.2±0.8**
平均赤血球容積(fL)	0%	56.8±0.3	54.9±0.6	53.2±0.2	51.9±0.6	51.2±0.5
	3%	77.8±2.4**	74.1±1.5**	69.4±1.8*	64.5±1.1**	60.5±1.0**
平均赤血球ヘモグロビン量(pg)	0%	19.9±0.2	19.2±0.2	18.8±0.3	18.4±0.2	16.9±0.2
	3%	24.9±0.6**	23.7±0.6**	22.7±0.3**	21.5±0.4**	19.2±0.4**
平均赤血球ヘモグロビン濃度(g/dL)	0%	35.0±0.1	35.0±0.6	35.4±0.6	35.5±0.5	33.0±0.3
	3%	32.0±0.5**	32.0±0.2**	32.7±0.5**	33.4±0.7**	31.8±0.3**
白血球数(×10 ³ /μL)	0%	7.0±0.6	7.8±0.7	7.8±0.8	8.6±0.9	7.3±0.7
	3%	53.4±10.1**	45.0±5.4**	38.8±6.0*	26.8±5.3**	13.3±8.0
血小板数(×10 ³ /μL)	0%	769±34	786±111	759±41	722±32	682±40
	3%	619±36**	651±25*	653±31**	620±28**	573±14**

数値は平均値±標準偏差(各群5匹)

対照(0%)群との比較で有意差(*p<0.05; **p<0.01)

表3. 除草剤クロルプロファム(CIPC)投与による血漿生化学的变化

	CIPC	投与期間(週間)				
		2	4	6	8	13
AST(IU/L)	0%	81±43	56±3	55±6	59±6	66±9
	3%	61±25	46±2**	46±3*	41±2**	45±3*
ALT(IU/L)	0%	30±5	33±2	30±4	34±6	36±2
	3%	20±2	31±2	28±6	28±2*	26±1**
GGT(IU/L)	0%	2.0±0.8	1.6±0.5	2.3±0.5	2.2±0.4	1.6±0.5
	3%	5.7±1.4**	5.2±0.8**	5.7±0.5**	4.5±0.5**	4.2±0.4**
TCHO(mg/dL)	0%	44±5	46±2	47±3	52±6	58±5
	3%	87±7**	88±3**	80±10**	83±6**	93±6**
FCHO(mg/dL)	0%	13±2	12±1	12±1	15±1	16±1
	3%	24±2**	24±1**	22±2**	22±2**	23±2**
ECHO(mg/dL)	0%	31±7	34±2	35±2	37±4	42±4
	3%	63±5**	64±2**	59±10**	61±5**	70±4**
TG(mg/dL)	0%	59±16	79±18	119±22	142±42	134±19
	3%	19±4**	13±4**	13±2**	15±4**	15±3**
PL(mg/dL)	0%	120±13	120±3	130±6	141±4	118±8
	3%	186±12**	185±10**	172±12**	178±6**	149±9**
GLU(mg/dL)	0%	157±24	174±6	185±8	183±13	176±8
	3%	143±3	145±5**	150±7**	151±4**	145±9**
UA(mg/dL)	0%	0.70±0.12	0.76±0.05	0.88±0.05	0.76±0.11	0.92±0.15
	3%	1.42±0.30**	1.95±0.14**	2.47±0.19**	1.53±0.12**	1.94±0.22*
UN(mg/dL)	0%	21.9±1.9	20.8±0.7	21.4±1.0	23.1±2.5	26.1±1.6
	3%	22.4±0.7	23.1±2.1	23.5±0.6**	23.7±0.5	27.5±0.8
TP(g/dL)	0%	5.8±1.1	5.6±0.1	5.8±0.2	6.0±0.2	6.1±0.2
	3%	5.9±0.2	6.2±0.4*	6.7±0.2**	7.0±0.2**	7.1±0.2**
ALB(g/dL)	0%	2.2±0.1	2.4±0.1	2.4±0.1	2.5±0.1	2.5±0.1
	3%	2.7±0.1**	2.8±0.1**	3.1±0.1**	3.2±0.1**	3.2±0.1**

AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ, GGT=ガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ,

TCHO=総コレステロール, FCHO=遊離コレステロール, ECHO=エステル型コレステロール, TG=中性脂肪, PL=リン脂質,

GLU=ブドウ糖, UA=尿酸, UN=尿素窒素, TP=総タンパク, ALB=アルブミン.

数値は平均値±標準偏差(各群5匹), 対照(0%)群との比較で有意差(*p<0.05; **p<0.01)

表4. 除草剤クロルプロファム(CIPC)投与ラットの血液及び臓器中のクロルプロファム(CIPC)濃度

	投与期間(週間)				
	2	4	6	8	13
CIPC濃度 (μg/mL 血液)	11.8±5.4	10.4±6.0	1.9±3.6	10.4±1.7	9.3±4.9
(μg/g 脾臓)	4.7±0.8	4.2±0.8	7.3±3.2	4.6±1.1	6.1±1.6
(μg/g 肝臓)	26.6±13.9	23.5±5.7	19.1±9.1	19.1±6.1	16.5±7.1
(μg/g 腎臓)	10.8±3.2	11.1±2.5	9.6±4.3	9.2±2.8	10.3±4.1

数値は平均値 ± 標準偏差 (各群5匹)

表5. 除草剤クロルプロファム(CIPC)投与ラットの血中ヘモグロビン及び脾臓蛋白に結合したメタクロロアニリン(mCA)量

	投与期間(週間)				
	2	4	6	8	13
mCA量 (μg/g ヘモグロビン蛋白)	40.0±23.1	50.3±11.7	51.1±7.6	50.6±23.6	49.9±8.7
(μg/g 脾臓蛋白)	7.5±3.2	痕跡量	痕跡量	19.4±6.8	42.7±26.8

数値は平均値 ± 標準偏差 (各群5匹)

蛋白に共有結合したmCA量: 表5に示したように、ヘモグロビンに結合したmCA量は、2週から4週で増加し、その後13週まで同程度の値を示した。脾臓の蛋白に結合したmCA量は、2週で低い値を示し、4及び6週で痕跡量、8から13週にかけて増加した。肝臓及び腎臓では、蛋白に結合したmCAは、2から13週まで、痕跡量が、あるいは検出されなかった。

病理所見:CIPCの投与に関連した変化を表6に示した。投与群の脾臓では、赤脾髄のうっ血、白脾髄の萎縮、ヘモジデリンの沈着及び髓外造血が投与2週から13週で見られ、脾臓の被膜の線維化が4週から13週で認められた。脾臓にお

けるこれらの変化は、投与期間とともに著しさを増した。投与群の骨髄で、2週から13週に、赤芽球系及び骨髄球系の造血細胞の過形成が見られた。造血細胞の過形成は、2週から4週にかけて顕著となり、4週以降は、骨髄腔が造血細胞で占められ、脂肪組織はほとんど見られなかった。投与群の肝臓では、細胞質の好酸性増加を伴った肝細胞の腫大と、類洞の拡張が2週から13週で見られたほか、13週で、ヘモジデリンの沈着及び髓外造血が認められた。腎臓についても観察を行ったが、投与による影響はほとんど観察されず、投与群のラット数例に、13週で尿管の軽度の拡張が見られただけであった。

表6. 除草剤クロルプロファム(CIPC)投与による病理学的変化

		投与期間(週間)									
		2		4		6		8		13	
		CIPC 0%	3%	0%	3%	0%	3%	0%	3%	0%	3%
脾臓											
赤脾髄うっ血	+	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	++	0	3	0	4	0	2	0	1	0	0
	+++	0	1	0	1	0	3	0	4	0	5
白脾髄の萎縮	+	0	4	0	5	0	4	0	1	0	0
	++	0	0	0	0	0	1	0	4	0	5
ヘモジデリン沈着	+	0	3	0	5	0	2	0	1	5	0
	++	0	0	0	0	0	3	0	4	0	0
	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
髓外造血	+	0	2	0	2	0	2	0	3	0	2
	++	0	2	0	3	0	3	0	2	0	3
被膜線維化	+	0	0	0	4	0	3	0	0	0	0
	++	0	0	0	0	0	2	0	5	0	0
	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
骨髄											
造血細胞過形成	+	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	++	0	2	0	5	0	5	0	5	0	5
肝臓											
肝細胞腫大	+	0	5	0	5	0	5	0	5	0	4
類洞の拡張	+	0	5	0	4	0	4	0	5	0	4
ヘモジデリン沈着	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
髓外造血	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4

数値は、各群5匹のラットのうち、所見の見られた匹数(ただし、13週3%群の肝臓は、4匹)。所見の程度: + 軽度, ++ 中程度, +++ 顕著。

考 察

CIPC添加飼料を2, 4, 6, 8及び13週間投与し, 経時変化を観察した今回の試験において, 投与群ラットではメトヘモグロビン値の上昇, 赤血球数及びヘモグロビン濃度の減少, 平均赤血球容積の増加など血液性状の変化が認められた。これらの変化は, 投与2週からすでに顕著に現れており, 13週まで同程度で推移した。それ故, これらの血液性状変化の発現時期を明らかにし, メトヘモグロビン血症と貧血の発現機序を明らかにするには, 投与2週までの初期変化を観察する必要がある。

CIPCはラットの体内でmCA(メタクロロアニリン)の抱合体に代謝されて排泄される^{27,28)}。アクリルアミド系除草剤 propanil²⁹⁻³¹⁾及びフェニルウレア系除草剤 diuron, monuron²⁴⁾は, CIPCと同様, ラットあるいはマウスにメトヘモグロビン血症と貧血を引き起こし, その原因物質は除草剤そのものではなく, 中間代謝物のクロロアニリンであると示唆されている。CIPCにおいても, 投与物質自体は血中への蓄積がなく, mCAへのヘモグロビンへの結合が確認された。ラットにおけるCIPCの血液毒性は, 中間代謝物のmCAにより引き起こされたのではないかと考えられる。

脾臓の機能の一つに, 老化あるいは傷害された赤血球及び血小板を血液から取り除く機能がある³²⁾。投与群における赤脾髄のうっ血は, CIPC投与により傷害された赤血球が増えたためであろうと考えられる。また, 脾臓及び肝臓におけるヘモジデリン沈着の増加は, 赤血球の崩壊が促進したことを示しているものと思われる。

脾臓のCIPC濃度は投与期間中増加を示さず, CIPCは脾臓に蓄積しないことが明らかとなった。また, 脾臓のCIPC濃度は, 組織変化がほとんど見られなかった腎臓のCIPC濃度よりも低値を示したことから, 脾臓で観察された顕著な組織変化がCIPCそれ自体により発現したとは考えにくい。また, 中間代謝物mCAと脾臓の組織蛋白との結合が観察されたが, その量は4週あるいは6週には痕跡程度であり, 8週から13週にかけて急な増加を示した。このように投与初期と後期に二極化してmCAが検出された機序は明らかでなく, 今後検討すべき課題である。

CIPC投与による肝臓の腫大(肝重量の増加)は, 主に肝細胞の腫大に起因すると考えられる。一般に, 細胞質の好酸性増加を伴った肝細胞の腫大では, 電子顕微鏡により, 細胞内の滑面小胞体あるいはペルオキシゾームの増殖が観察されることが多い³³⁾。今回の実験においても薬物代謝酵素系の誘導を意味する滑面小胞体の増殖が起こったものと考えられる。血漿生化学検査における投与群での変化, すなわちTGの低下及びCHO・PLの上昇, AST・ALTの低下及びGGTの上昇等は, CIPC投与により脂質代謝の異常及び肝障害が起こったことを示していると思われる。

骨髄における赤芽球系細胞の過形成や, 脾臓における髓外造血の増加は, 末梢血中の赤血球数減少に対する生体の反応である³⁴⁾。MCVの上昇は, 貧血時によく観察される所見で, 造血の亢進を表す指標の一つである。今回CIPC投与

による変化を経時的に観察した結果, 血液学的変化と同様にこれら造血器における組織学的な変化が, 投与2ないし4週で顕著に現れ, 13週まで同程度で推移していることがわかった。一方, 赤脾髄のうっ血, 白脾髄の萎縮, ヘモジデリンの沈着及び被膜の線維化等, 脾臓における組織変化は, 経時的に, すなわち投与期間が長くなるにつれ顕著となった。脾臓におけるヘモジデリン沈着は対照群でも加齢とともに増加するが, 今回投与群で見られたような顕著なヘモジデリン沈着は認められない。顕著なヘモジデリンの沈着は被膜の線維化を誘発するとされ³²⁾, 今回の実験においても, ヘモジデリン沈着の後に, 線維化が認められた。Khanらは, ラットによるアニリンの亜慢性試験で, ヘモジデリンの沈着と脾臓の被膜の線維化を報告している³⁵⁾。また, Goodman³⁶⁾, Weinbergerら³⁷⁾は, アニリン及びアニリン系化合物の発癌性を報告しており, その中で, 顕著なヘモジデリン沈着, 脾臓の線維化及び被膜の過形成等は前癌状態の変化であると述べている。それ故, 顕著なヘモジデリン沈着と被膜の線維化がCIPCの投与期間とともに, 経時的にその顕著さを増したという今回の結果は, CIPCの長期投与が, 脾臓の腫瘍を誘発する可能性を示唆していると考えられる。

先に報告したラットによるCIPC亜慢性試験^{17,18)}での一日平均薬物摂取量は, 赤血球数の減少及び脾臓の線維化が軽度に見られた0.75%群ラットの雄で440 mg/kg/日, 雌で519 mg/kg/日であり, メトヘモグロビン血症及び脾臓の線維化が顕著に見られた3%群ラットの雄で2314 mg/kg/日, 雌で2117 mg/kg/日であった。我が国におけるCIPCの残留基準は, 馬鈴薯で50 ppm, その他の農産物で0.05 - 0.50 ppmである。体重50 kgのヒトが毎日100 gの馬鈴薯を摂取した場合, CIPCを50 ppm含有するとして0.1 mg/kg/日の摂取となり, 0.75%群ラットの化合物摂取量の1/4400ないし1/5000にあたる。通常食物からの摂取ではCIPCのヒト(血液及び造血器系)に対する安全性にまず問題はないと考えられる。しかしながらCIPCの腫瘍誘発性に関してはさらなる検討が必要であると思われる。

参 考 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., et al.: *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 68, 842-861, 1985a.
- 3) Gartrell, M.J., Craun, J.C., Podrebarac, D.S., et al.: *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) Nagayama, T. and Kikugawa, K.: *Jpn. J. Environ.*

- Health*, 38, 78-83, 1992.
- 7) Rouchaud, J., Moons, C., Benoi, F., *et al.*: *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 38, 240-246, 1987.
 - 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) 樺島順一郎, 市川久次: 東京衛研年報, 44, 288-293, 1993.
 - 11) Caporiccio, B., Tournamille, J. and Michel, R.: *C. R. Soc. Biol.*, 175, 496-500, 1981.
 - 12) Tanaka, T., Fujitani, T., Takahashi, O., *et al.*: *Reprod. Toxicol.*, 11, 697-701, 1997.
 - 13) Tanaka, T.: *Toxicol. Ind. Health*, 13, 715-726, 1997.
 - 14) Tanaka T.: *Food Addit. Contam.*, 16, 173-180, 1999.
 - 15) Larson, P.S., Drawford, E.M., Blackwell, Smith Jr., *et al.*: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2, 659-673, 1960.
 - 16) Van Esch, G.J. and Kroes, R.: *Food Cosmet. Toxicol.*, 10, 373-381, 1972.
 - 17) Fujitani, T., Tada, Y. and Yoneyama, M.: *Toxicology*, 123, 111-124, 1997.
 - 18) 藤谷知子, 多田幸恵, 米山允子, 他: 東京衛研年報, 49, 245-254, 1998.
 - 19) Fujitani, T., Tada, Y., Yoneyama, M., *et al.*: *Food Chem. Toxicol.*, 38, 617-625, 2000.
 - 20) 藤谷知子, 多田幸恵, 米山允子, 他: 東京衛研年報, 51, 286-291, 2000
 - 21) Harrison, J.H.Jr. and Jollow, D.J.: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 238, 1045-1054, 1986.
 - 22) Corti, P., Dreassi, E., Politi, N., *et al.*: *Food Addit. Contam.*, 8, 607-616, 1981.
 - 23) Loes, E.M., Bristol, D.W. and Moseman, R.F.: *J. Chromatogr. Sci.*, 16, 358-362, 1978.
 - 24) Wang, S.W., Chu, C.Y., Hsu, J.D., *et al.*: *Food Chem. Toxicol.*, 31, 285-295, 1993.
 - 25) Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., *et al.*: *Biolog. Chem.*, 193, 265-275, 1951.
 - 26) Gad, S.C. and Weil, C.S.: Statistics for toxicologists, Wallace Hayes (Ed), *Principles and Methods of Toxicology*, 273-320, 1982, Raven Press, New York.
 - 27) Grunow, W., Boehme, C. and Budczies, B.: *Food Cosmet. Toxicol.*, 8, 277-288, 1970.
 - 28) Bobik, A., Holder, G.M. and Ryan, A.J.: *Food Cosmet. Toxicol.*, 10, 163-170, 1972.
 - 29) Singleton, S.D. and Murphy, S.D.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 25, 20-29, 1973.
 - 30) Chow, A.Y. and Murphy, S.D.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 33, 14-20, 1975.
 - 31) McMillan, D.C., McRae, T.A. and Hison, J.S.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 105, 503-507, 1990.
 - 32) Stefanski, S.A., Elwell, M.R. and Stromberg, P.C.: Spleen, Boorman, G.A., Eustis, S.L., Elwell, M.R. *et al.*, (Eds), *Pathology of the Fischer Rat Reference and Atlas*, 369-393, 1990, Academic Press, San Diego.
 - 33) Eustis, S.L., Boorman, G.A., Harada, T., *et al.*: Liver, Boorman, G.A., Eustis, S.L., Elwell, M.R., *et al* (Eds.) *Pathology of the Fischer Rat Reference and Atlas*, 71-94, 1990, Academic Press, San Diego.
 - 34) MacKenzie, W.F. and Eustis, S.L.: Bone marrow, Boorman, G.A., Eustis, S.L., Elwell, M.R. *et al.*, (Eds), *Pathology of the Fischer Rat Reference and Atlas*, 395-403, 1990, Academic Press, San Diego.
 - 35) Khan, M.F., Kaphalia, B.S., Boor, P.J., *et al.*: *Arc. Environ. Contam. Toxicol.*, 24, 368-374, 1993.
 - 36) Goodman, D.G., Ward, J.M. and Reichardt, W.D.: *J. National Cancer Inst.*, 73, 265-273, 1984.
 - 37) Weinberger, M.A., Albert, R.H. and Montgomery, S.B.: *J. National Cancer Inst.*, 75, 681-690, 1993.