

Table 2 フェニルスズ化合物による生殖毒性

物質名	動物種	投与量	投与日	投与経路	生殖発生毒性	著者
TPTH	Sharman ラット	100-200 ppm	64-238 日	経口 (混餌)	↓ 生存児のある母体数 ↓ 同腹児数/交配 ↓ 精巣サイズ ↑ 精巣の形態学的変化	Gains & Kimbrough (1968)
TPTA TPTCl	Holtzman ラット	20 mg/kg	19 日	経口 (混餌)	↑ 精子形成過程の障害	Pate & Hays (1968)
TPTA TPTCl	Holtzman ラット	20 mg/kg	20 日	経口 (混餌)	↑ 精子形成過程の障害	Snow & Hays (1983)
TPTA TPTH	ICR/Ha Swiss マウス	2.4-12 mg/kg 6 mg/kg 1.3-8.5 mg/kg 11 mg/kg	1 日 5 日 1 日 5 日	腹腔内 強制経口 腹腔内 強制経口	優性致死作用なし 優性致死作用なし 優性致死作用なし 優性致死作用なし	Epstein et al. (1972)
TPTA TPTCl	Holtzman ラット	20 mg/kg	4-24 日	経口 (混餌)	↓ 成熟卵胞数 ↑ 初期卵胞の閉鎖数 ↓ 黄体数	Newton & Hays (1968)
TPTCl	Wistar ラット	4.7-6.3 mg/kg 12.5-25 mg/kg	妊娠 0-3 日 妊娠 4-6 日	強制経口 強制経口	↓ 妊娠率, ↓ 胎児体重 ↓ 妊娠率	Ema et al. (1997a)
TPTCl	Wistar ラット	4.7-6.3 mg/kg	偽妊娠 0-3 日	強制経口	↓ 子宮内膜脱落膜化 ↓ 血清プロゲステロン	Ema et al. (1999a)
DPTCl	Wistar ラット	16.5-24.8 mg/kg 33.3 mg/kg	妊娠 0-3 日 妊娠 4-7 日	強制経口 強制経口	↓ 妊娠率, 着床前胚死亡 ↓ 胎児体重 同上, ↑ 着床後胚死亡	Ema et al. (1999b)
DPTCl	Wistar ラット	4.1-24.8 mg/kg	偽妊娠 0-3 日	強制経口	↓ 子宮内膜脱落膜化 ↓ 血清プロゲステロン	Ema & Miyawaki (2002)

TPTH: Triphenyltin hydroxide, TPTA: Triphenyltin acetate, TPTCl: Triphenyltin chloride, DPTCl: Diphenyltin dichloride.

量であった<sup>36)</sup>。これらの結果は、TPTClはプロゲステロン低下を伴う子宮内膜の脱落膜化抑制を惹起し、これらがTPTClによる着床阻害に関与していることを示唆している。TPTClの子宮の脱落膜化抑制及び着床阻害作用に対する卵巣ホルモンの作用を検討したところ、プロゲステロンとエストロンの投与はTPTClを投与した卵巣摘出ラットの脱落膜化を維持し、4.7 mg/kg以上のTPTClとプロゲステロンを併用投与したラットの妊娠率及び着床数はTPTClを単独投与したラットよりも高かった<sup>44)</sup>。これらの結果から、TPTClによる子宮内膜の脱落膜化抑制は、少なくとも部分的には、卵巣ホルモンを介しており、またプロゲステロンはTPTClによる着床阻害を防御することが示された。

## 2-2 ジフェニルスズ (DPT) の生殖毒性

ラットに経口摂取されたTPTは、ジフェニルスズ (DPT)、モノフェニルスズ (MPT) さらに無機スズに代謝される<sup>45-47)</sup>。DPT化合物の生殖毒性試験の結果をTable 3に示した。Diphenyltin dichloride (DPTCl) の妊娠成立及び妊娠維持に対する影響についてラットを用いて検討した<sup>48)</sup>。DPTClをWistarラットの妊娠0-3日に4.1, 8.3, 16.5, 24.8 mg/kg, 妊娠4-7日に8.3, 16.5, 24.8, 33.0 mg/kgを強制経口投与したところ、妊娠率の低下が妊娠0-3日の24.8 mg/kg, 妊娠4-7日の33.0 mg/kgの投与でみられた。妊娠0-3日の16.5mg (48 μmol) /kg以上の投与で着床前の胚

致死が増加したが、妊娠の成立した雌の着床前胚死亡率は対照群と同様であった。着床後胚死亡率は妊娠4-7日の33.0 mg/kg 投与で上昇した。これらの結果から、妊娠初期に投与したDPTClは着床阻害を引き起こし、着床前の投与は着床中及び着床直後の投与よりも作用が強く発現することが明らかになった。妊娠0-3日の投与ではDPTClの親化合物であるTPTClも4.7 mg (12 μmol) / kg以上で着床前胚致死作用を示す<sup>49)</sup>。モル投与量の比較により、TPTClの作用がDPTClよりも強いことが明らかなので、DPTClまたはその代謝物がTPTClの着床阻害作用の原因物質である可能性は低いと考えられる。しかしながら、TPT化合物はDPTClを投与したラットの肝で生成される<sup>47)</sup>ので、投与されたDPT化合物の一部がTPTとして有害作用を発現している可能性があり、DPTの毒性研究の際にはこのことを考慮する必要がある。TPTとDPTによる生殖毒性の差異を明らかにし、その原因物質を明らかにするためには更なる研究を要する。

DPTClの子宮機能に対する影響について偽妊娠ラットを用いて検討されている。Wistarラットの偽妊娠0-3日に4.1, 8.3, 16.5, 24.8 mg/kgのDPTClを強制経口投与した結果、16.5 mg/kg以上の投与で子宮内膜脱落膜化の抑制、偽妊娠4日及び9日の血清プロゲステロンの低下が観察された<sup>50)</sup>。これらの投与量はラットの妊娠0-3日に投与したときには着床前胚致死作用を示す量であった<sup>48)</sup>。これらの知見は、DPTClはプロゲステロン低下を伴う子宮内

膜の脱落膜化抑制を惹起し、これらがDPTCIによる着床阻害の要因であることを示唆している。DPTCIの子宮内膜脱落膜化抑制及び着床阻害作用に対する卵巣ホルモンの作用を検討したところ、DPTCIを与えた卵巣摘出ラットにおける子宮脱落膜化がプロゲステロンとエストロンの投与で維持された<sup>50)</sup>。また、16.5 mg/kg以上のDPTCIとプロゲステロンを併用投与したラットの妊娠率及び着床数はDPTCIを単独投与したラットよりも高かった。これらの結果から、DPTCIによる子宮内膜脱落膜化の抑制は、少なくとも部分的には、卵巣ホルモンを介しており、プロゲステロンはDPTCIによる着床阻害を防御することが示唆された。

### 3. フェニルスズ化合物の発生毒性

Table 3にフェニルスズ化合物の発生毒性試験の結果を示した。妊娠6-15日のSDラットにTPTA (5, 10, 15 mg/kg)を強制経口投与した実験では、10 mg/kg以上で母体重増加抑制、15 mg/kgで着床後胚死亡の増加、5 mg/kg以上で胎児の骨化遅延の増加が観察されているが、明らかな母体毒性を発現する投与量でも催奇形性は検出されていない<sup>51)</sup>。同様に、妊娠7-17日のWistarラットへのTPTA (1.5, 3.0, 6.0, 9.0, 12.0 mg/kg)の強制経口投与により、9.0 mg/kg以上の投与で母体重増加抑制、着床後胚死亡率の上昇及び胎児の骨化遅延がみられているが、催奇形性は認められていない<sup>52)</sup>。TPTAの出生前投与による児の生後の行動変化が報告されている。CFYラットの妊娠6-14日に6 mg/kgのTPTAを強制経口投与した結果、母ラットに明確な毒性徴候はみられなかったが、児の自発運動の一過性の増加及び離乳前の死亡率の上昇が観察されている<sup>53)</sup>。妊娠6-20日にTPTA (4, 8 mg/kg)を強制経口投与したTokai High Avoiders (THA)ラットの児では、シドマン回避学習試験での低回避率、E型水

迷路学習試験の逆転試験でのエラー数増加と到達点までの時間の延長等の学習獲得への影響が観察されている<sup>54)</sup>。この実験では母体死亡及び体重増加抑制は8 mg/kgでみられたが、児の奇形はいずれの投与量でも観察されなかった。

SDラットにVancide KS (TPTH)を強制経口投与した実験では、妊娠1-7日の20 mg/kg投与では吸収胚の増加はみられなかったが、妊娠8-14日の15 mg/kgの投与では6母体中2母体でしか生児が得られず、妊娠14-20日の15 mg/kgの投与では6母体中4母体で生児が得られたことが報告されている<sup>55)</sup>。しかし、この実験で使用した動物数は少なく、実験方法の詳しい報告がなされていない。妊娠6-15日のSDラットにTPTH (13 mg/kg)を強制経口投与した実験では、母体重増加抑制及び着床後胚死亡の増加が認められ、母体毒性と胎児体重及び胚/胎児死亡率との相関性がみられたが、TPTHによる胎児奇形の発現はなかった<sup>56)</sup>。

Wistarラットの器官形成期にTPTCIを強制経口投与した実験では、母ラットの体重と摂餌量の低下が妊娠7-9日の3.1 mg/kg以上、妊娠10-12日または妊娠13-15日の6.3 mg/kg以上でみられた。着床後胚死亡率の上昇が妊娠7-9日の6.3 mg/kg以上、妊娠10-12日または妊娠13-15日の9.4 mg/kg以上でみられ、器官形成期の遅い時期ほど胚致死作用が強く発現する傾向がみられた。さらに、妊娠10-12日の12.5 mg/kgまたは妊娠13-15日の9.4 mg/kg以上で低体重胎児が認められたが、いずれの投与日及び投与量でも奇形胎児の発現率の上昇はみられていない<sup>57)</sup>。

Table 3 フェニルスズ化合物による発生毒性

物質名	動物種	投与量	投与日	投与経路	生殖発生毒性	著者
TPTA	Wistar ラット	5-15 mg/kg	妊娠 6-15 日	強制経口	↓ 着床後胚死亡, ↓ 胎児骨化	Giavini et al. (1980)
TPTA	Wistar ラット	9-12 mg/kg	妊娠 7-17 日	強制経口	↑ 着床後胚死亡, ↓ 胎児骨化	Noda et al. (1991a)
TPTA	CFY ラット	6 mg/kg	妊娠 6-14 日	強制経口	↑ 生後児死亡, ↑ 児の自発運動 (一過性)	Lehotzky et al (1982)
TPTA	THA ラット	4-8 mg/kg	妊娠 6-20 日	強制経口	↓ 児の学習獲得	Miyake et al.(1991)
TPTH	SD ラット	20 mg/kg 15 mg/kg 15 mg/kg	妊娠 1-7 日 妊娠 8-14 日 妊娠 14-12 日	強制経口 強制経口 強制経口	↓ 妊娠率 ↑ 着床後胚死亡, ↓ 胎児体重 同上	Winek et al. (1978)
TPTH	SD ラット	13 mg/kg	妊娠 6-15 日	強制経口	↑ 着床後胚死亡	Chernoff et al.(1990)
TPTCI	Wistar ラット	6.3-12.5 mg/kg 9.4-12.5 mg/kg	妊娠 7-9 日 妊娠 10-12 日・13-15 日	強制経口 強制経口	↑ 着床後胚死亡 ↑ 着床後胚死亡, ↓ 胎児体重	Ema et al. (1999c)

TPTA: Triphenyltin acetate, TPTH: Triphenyltin acetate, TPTCI: Triphenyltin chloride.

## 4. ブチルスズ化合物の生殖毒性

## 4-1 トリブチルスズ (TBT) の生殖毒性

Table 4にブチルスズ化合物の生殖毒性試験の結果を示した。雄ICRマウスにTBTO (2, 10 mg/kg)を2回/週の頻度で4週間強制経口投与したところ、精子の減少及びセルトリ細胞の空胞化が認められている<sup>58)</sup>。Wistarラットを用いた2世代繁殖試験において、F0の妊娠0日からF1の離乳まで、さらに交配前、交配中、妊娠中、授乳中を通じてF2の生後91日までのtributyltin chloride (TBTCI: 5, 25, 125 ppm: 0.4, 2.0, 10.0 mg/kgに相当)の混餌投与により、雄児に対する影響が報告されている<sup>59)</sup>。125 ppmのF1及びF2雄で体重増加が抑制され、精巣及び精巣上体の重量低下、精子細胞及び精子数の減少が125 ppmでみられた。さらに、腹部前立腺重量低下及び精子細胞減少がF1の125 ppm, F2の25及び125 ppmで観察され、F2世代に対する影響はF1世代よりも大きかった。血清エストラジオールの低下が125 ppmでみられたことから、著者らはこれらの変化はアロマトーゼ抑制による影響であり、TBTCIは雄ラットにおいて弱いアロマトーゼ抑制因子として作用していると述べている。

上記の2世代繁殖試験における雌児ラットへの影響が

報告されている<sup>60)</sup>。125 ppmのF0及びF1雌動物において、膈開口遅延、性周期の乱れ、妊娠中の体重増加、児数、児体重及び生児分娩率の低下が観察されている。肛門生殖突起間距離 (AGD) の体重による補正值<sup>61)</sup>は、5 ppm以上のF1の生後1日、125 ppmのF1の生後4日及びF2の生後1日及び4日で高かった。これらの結果は、生涯にわたるTBTCI曝露が雌ラットの性発生と生殖機能に影響する可能性を示しており、著者らは雌のAGD延長はTBTCIの男性化作用を示唆していると述べている。

妊娠の成立及び維持に対するTBTCIの影響についてHarazonoら (1996;1998ab)<sup>62) 63) 64)</sup>、HarazonoとEma (2000)<sup>65)</sup>によりWistarラットを用いて詳しく調べられている。妊娠0-7日にTBTCI (8.1, 12.2, 16.3 mg/kg)を強制経口投与したところ、12.2 mg/kg以上で母体重の増加抑制、8.1 mg/kg以上で摂餌量低下がみられ、着床阻害は母体毒性が認められた12.2 mg/kg以上で観察されたが、妊娠の成立した雌においては黄体数、着床数及び胚死亡数にTBTCIの影響は認められなかった<sup>62)</sup>。妊娠阻害がTBTCIそのものによるのか、母体の摂餌量低下によりもたらされた栄養不良によるものかを確認するために、ペア・フィーディング (PF) 試験を行ったところ

Table 4 ブチルスズ化合物による生殖毒性

物質名	動物種	投与量	投与日	投与経路	生殖発生毒性	著者
TBTO	ICR マウス	2-10 mg/kg	4週間 (2回/週)	強制経口	↓精子頭部数 ↑セルトリ細胞空胞化	Kumasaka et al. (2002)
TBTCI	Wistar ラット	25-125 ppm	2世代	経口 (混餌)	↓精巣・精巣上体重量 ↓精子細胞数、↓血清エストラジオール ↓雄児の体重増加	Omura et al. (2001)
TBTCI	Wistar ラット	5-125 ppm	2世代	経口 (混餌)	↓生児分娩率、↓児数・児の体重 ↓膈開口、↑雌 AGD ↓雌児の体重増加	Ogata et al. (2001)
TBTCI	Wistar ラット	12.2-16.3 mg/kg	妊娠 0-7日	強制経口	↓妊娠率 ↓胎児体重	Harazono et al. (1996)
TBTCI	Wistar ラット	16.3-32.5 mg/kg 16.3-65.1 mg/kg	妊娠 0-3日 妊娠 4-7日	強制経口 強制経口	↓妊娠率、↓胎児体重 同上、↑着床後胚死亡	Harazono et al. (1998b)
TBTCI	Wistar ラット	16.3-32.5 mg/kg 16.3-65.1 mg/kg	偽妊娠 0-3日 偽妊娠 4-7日	強制経口 強制経口	↓子宮内膜脱落膜化 ↓血清プロゲステロン ↑血清エストラジオール ↓子宮内膜脱落膜化 ↓血清プロゲステロン	Harazono & Ema (2000)
DBTCI	Wistar ラット	7.6-15.2 mg/kg	妊娠 0-3日・4-7日	強制経口	↓妊娠率 ↑着床前後胚死亡、↓胎児体重	Ema & Harazono (2000)
DBTCI	IRC マウス	7.6-30.4 mg/kg	妊娠 0-3日・4-7日	強制経口	↓妊娠率 ↑着床前後胚死亡、↓胎児体重 ↓血清プロゲステロン	Ema et al. (2007a)
DBTCI	Wistar ラット	7.6-15.2 mg/kg	偽妊娠 0-3日・4-7日	強制経口	↓子宮内膜脱落膜化 ↓血清プロゲステロン	Harazono & Ema (2003)
MBTCI	Wistar ラット	903 mg/kg	妊娠 0-3日・4-7日	強制経口	↓胎児体重	Ema & Harazono (2001)

TBTO: Tributyltin oxide, TBTCI: Tributyltin chloride, DBTCI: Dibutyltin dichloride, MBTCI: Butyltin trichloride.

ろ、TBTCI投与群の妊娠阻害はTBTCIそのものによるものであり、母体の栄養不良によるものでないことが示された<sup>63)</sup>。次に、TBTCIの投与時期による影響を調べるために妊娠0-3日に4.1, 8.1, 16.3, 32.5 mg/kg または妊娠4-7日に8.1, 16.3, 32.5, 65.1 mg/kgを強制経口投与した結果、妊娠0-3日の16.3 mg/kg以上及び妊娠4-7日の65.1 mg/kgで妊娠率の低下及び着床前胚死亡の増加が認められた<sup>64)</sup>。また、妊娠4-7日の16.3 mg/kg以上の投与では着床後胚死亡率の上昇が観察された。これらの結果は、TBTCIによる着床に対する悪影響は投与した妊娠時期により異なり、着床前に投与したときには着床阻害を、着床中及び着床直後に投与したときには着床した胚の生存に悪影響を及ぼすことを示している。TBTCIによる着床阻害の要因を調べるために、子宮機能に対する影響が偽妊娠ラットを用いて検討されている。偽妊娠0-3日の16.3 mg/kgの強制経口投与により、子宮重量低下(子宮内膜の脱落膜化の抑制)及び偽妊娠4日及び9日の血清中プロゲステロンの低下が認められた<sup>65)</sup>。偽妊娠4-7日の16.3 mg/kg以上の投与により偽妊娠9日の血清中プロゲステロンの低下がみられた。偽妊娠ラットの子宮重量低下及びプロゲステロン低下を引き起こす投与量は、妊娠ラットにおいて着床前及び着床後の胚死亡を惹起する投与量と同じであった。これらの実験結果は、TBTCIは子宮内膜の脱落膜化抑制とプロゲステロン低下を引き起こし、これらがTBTCIによる着床阻害の要因となっていることを示唆している。

#### 4-2 ジブチルスズ (DBT) 及びモノブチルスズ (MBT) の生殖毒性

ラットに投与されたTBTはDBT及びモノブチルスズ (MBT) に代謝され、また投与されたDBTはMBTに代謝される<sup>45, 66-68)</sup>。TBTの生殖毒性発現におけるdibutyltin dichloride (DBTCI) の役割を検討するために、DBTCIの妊娠成立及び維持に対する影響についてWistarラットを用いて調べられている<sup>69)</sup>。妊娠0-3日または妊娠4-7日に3.8, 7.6, 15.2 mg/kgを強制経口投与した。3.8 mg/kg以上で摂餌量の低下が観察されたため、PF群を設けた。妊娠0-3日の投与では、妊娠率は7.6 mg/kgで対照群より低く、15.2 mg/kgで対照群及びPF群よりも低かった。着床後胚死亡率は妊娠4-7日の7.6 mg/kg以上で対照群及びPF群よりも高くなった。これらの知見から、DBTCIによる初期胚の死亡は摂餌量の低下による影響ではなく、DBTCIによる直接的な作用であると考えられる。初期胚の死亡率上昇をもたらす最も低いDBTCIの投与量は7.6 mg (25  $\mu$ mol) /kgであった。DBTCIの親化合物のTBTCIは16.3 mg (50  $\mu$ mol) /kg以上の投与で着床阻害を惹起させた<sup>64)</sup>。DBTCIはTBTCIよりも低い投与量で初期胚の

死亡を引き起こすことから、DBTCIまたはその代謝物がTBTCIによる胚死亡の原因物質である可能性がある。着床阻害を引き起こす投与量のDBTCIを強制経口投与した偽妊娠ラットでは、プロゲステロン低下を伴った子宮内膜の脱落膜化抑制がみられ<sup>70)</sup>、プロゲステロンの投与により、少なくとも部分的には、DBTCIによる着床阻害が防御された<sup>71)</sup>。これらのことはプロゲステロンの低下がDBTCIによる着床阻害の第一の要因であることを示唆している。Wistarラットの妊娠0-3日または妊娠4-7日に903 mg (3200  $\mu$ mol) /kgのbutyltin trichloride (MBTCI) を強制経口投与しても着床前及び着床後の胚死亡率の上昇は認められなかった<sup>72)</sup> ことから、MBTCIまたはその代謝物がブチルスズによる着床阻害の原因物質であるとは考え難い。脱落膜反応の低下及びプロゲステロン低下をもたらすDBTCIはモル比較でTBTCIよりも低いことは、TBTCIによるこれらの現象にDBTCIが関与していることを示唆している。偽妊娠0-3日にTBTCIを投与したときには血清エストラジオールが低下した<sup>65)</sup> が、DBTCIの投与ではこのような低下は観察されなかったことから、TBTCIとDBTCIの卵巣機能に及ぼす悪影響の機序は異なっている可能性もある。卵巣を含めて母体の内分泌系に対するTBTCIとDBTCIの影響については更なる検討を要する。また、ICRマウスにDBTCIを強制経口投与して着床阻害作用が検討され、妊娠0-3日の30.4 mg/kgの投与により妊娠率の低下及び着床前胚死亡率の上昇、妊娠0-3日の15.2 mg/kg以上及び妊娠4-7日の7.6 mg/kg以上の投与により着床後胚死亡率の上昇が認められた<sup>73)</sup>。妊娠0-3日または妊娠4-7日に30.4 mg/kgを投与したときには、妊娠ラット血清中プロゲステロンの低下がみられたことから、マウスにおけるDBTCIによる着床阻害作用においてもプロゲステロン低下が要因となっており、ラットと同様の機序により着床阻害が惹起される可能性が示唆された。

## 5. ブチルスズ化合物の発生毒性

### 5-1 ブチルスズのin vivo発生毒性

ブチルスズの発生毒性試験の結果をTable 5に示した。TBTOの発生毒性についてはマウス及びラットを用いて検討されている。NMRIマウスの妊娠6-15日にTBTOを強制経口投与したとき、母体体重低下を引き起こす最も低い投与量は11.7 mg/kgであり、35 mg/kgでは吸収胚が59%の頻度でみられ、低胎児体重も観察されている<sup>74)</sup>。口蓋裂が11.7 mg/kgで7%、35 mg/kgで48%の頻度で観察されたが、Davisら (1987)<sup>74)</sup> は、口蓋裂はTBTOに非特異的な発現であり、TBTOによる発現ではないと結論した。Swiss マウスの妊娠6-15日にTBTOを強制経口投与した実験では、40 mg/kgで母体体重及び胎児体重低下、

Table 5 プチルスズ化合物による発生毒性

物質名	動物種	投与量	投与日	投与経路	生殖発生毒性	著者
TeBT	Wistar ラット	1832 mg/kg	妊娠 13-15 日	強制経口	↑ 口蓋裂	Ema et al. (1996a)
TBTO	NMRI マウス	11.7-35 mg/kg	妊娠 6-15 日	強制経口	↓ 着床後胚死亡, ↓ 胎児体重 ↑ 口蓋裂	Davis et al. (1987)
TBTO	Swiss マウス	40 mg/kg	妊娠 6-15 日	強制経口	↓ 着床後胚死亡, ↓ 胎児体重	Baroncelli et al. (1990)
TBTO	Swiss マウス	10-30 mg/kg	妊娠 6-15 日	強制経口	↓ 同腹児数, ↓ 児体重 妊娠期間の変化, ↓ 栄養行動を示す母体	Baroncelli et al. (1995)
TBTO	Swiss マウス	5-20 mg/kg	妊娠 6-15 日	強制経口	↑ 非特異的血液学的変化	Karrer et al. (1995)
TBTO	Ha:NMRI マウス	27 mg/kg	妊娠 6-17 日	強制経口	↓ 胎児体重, ↑ 口蓋裂 ↑ 骨格異常	Faqi et al. (1997)
TBTO	Long Evans ラット	2.5-16 mg/kg	妊娠 6-20 日	強制経口	↓ 児数・児体重 ↑ 口蓋裂, ↓ 出産後体重増加 ↓ 膈開口, ↓ 脳重量, ↓ 児運動 (一過性)	Crofton et al. (1989)
TBTO	THA ラット	5-10 mg/kg	妊娠 6-20 日	強制経口	↑ 生後児死亡, ↓ 学習獲得	Miyake et al. (1990)
TBTA	Wistar ラット	16 mg/kg	妊娠 7-17 日	強制経口	↑ 着床後胚死亡, ↑ 口蓋裂 ↓ 胎児体重	Noda et al. (1991b)
TBTCl	Wistar ラット	5-25 mg/kg	妊娠 7-15 日	強制経口	↑ 着床後胚死亡, ↓ 胎児骨化	Itami et al. (1990)
TBTCl	Wistar ラット	25-50 mg/kg 50-100 mg/kg 25-100 mg/kg	妊娠 7-9 日 妊娠 10-12 日 妊娠 13-15 日	強制経口 強制経口 強制経口	↑ 着床後胚死亡, ↓ 胎児体重 ↑ 着床後胚死亡, ↓ 胎児体重, ↑ 口蓋裂 ↓ 胎児体重, ↑ 口蓋裂	Ema et al. (1995a)
TBTCl	Wistar ラット	100-200 mg/kg	妊娠 7-15 日の 1 日	強制経口	↑ 着床後胚死亡, ↓ 胎児体重 ↑ 口蓋裂 (妊娠 8, 11, 12, 13, 14 日の投与)	Ema et al. (1997b)
TBTCl	SD ラット	0.25-20 mg/kg 2.5-10 mg/kg	妊娠 0-19 日 妊娠 8-19 日	強制経口	↑ 着床後胚死亡, ↓ 胎児体重 ↑ 雄 AGD, ↓ 胎児骨化 ↓ 血清チロキシン・トリヨードチロニン ↓ 血清チロキシン	Adeeko et al. (2003)
TBTCl	SD ラット	0.025-2.5 mg/kg	妊娠 8 日から離乳	強制経口	↓ 肝臓・脾臓・胸腺重量 ↓ 血清クレアチニン・トリグリセリド ↓ アミラーゼ・チロキシン 成長プロファイルの変化	Cooke et al. (2004)
TBTCl	SD ラット	0.25-2.5 mg/kg	妊娠 8 日から離乳	強制経口	↑ 胸腺萎縮, ↑ NK 細胞数 ↑ IgM・IgG ↑ 未成熟 T リンパ球数, ↓ IgG2a	Tryphonas et al. (2004)
TBTCl	SD ラット	1-5 mg/kg	妊娠 6-20 日	強制経口	↑ 自発運動 ↓ 放射迷路課題遂行能力獲得 ↑ d-アンフェタミンによる活動亢進	Gårdlung et al. (1991)
TBTCl	Wistar ラット	40-80 mg/kg	妊娠 7-8 日	強制経口	↑ 着床後胚死亡, ↓ 胎児体重	Ema et al. (1995b)
TBTCl	Wistar ラット	54-108 mg/kg	妊娠 13-15 日	強制経口	↓ 胎児体重, ↑ 口蓋裂	Ema et al. (1996a)
DBTA	Wistar ラット	15 mg/kg	妊娠 0-19 日	強制経口	↑ 着床後胚死亡, ↓ 胎児体重, ↑ 下顎異常 ↑ 舌癒合・舌裂, ↑ 骨格変異	Noda et al. (1988)
DBTA	Wistar ラット	5-15 mg/kg	妊娠 7-17 日	強制経口	↑ 着床後胚死亡, ↓ 胎児体重 ↑ 下顎裂・下唇裂・舌癒合・舌裂 ↑ 尾異常・肋骨及び椎骨の奇形・骨格変異	Noda et al. (1992a)
DBTA	Wistar ラット	15 mg/kg 22 mg/kg	妊娠 7-9 日 妊娠 8 日	強制経口 強制経口	↑ 着床後胚死亡, ↓ 胎児体重 ↑ 下顎裂・下唇裂・舌癒合・舌裂 ↑ 尾異常・肋骨及び椎骨の奇形・骨格変異	Noda et al. (1992b)
DBTA	Wistar ラット	28.1 mg/kg	妊娠 8 日	強制経口	↑ 同上の奇形	Noda et al. (1993)
DBTA	Wistar ラット	10-22 mg/kg	妊娠 8 日	強制経口	↑ 同上の奇形	Noda et al. (2001)
DBTCl	Wistar ラット	5-10 mg/kg	妊娠 7-15 日	強制経口	↑ 着床後胚死亡, ↓ 胎児体重 ↑ 下顎裂・口蓋裂・舌癒合・臍帯ヘルニア ↑ 尾異常・肋骨及び椎骨の奇形	Ema et al. (1991)
DBTCl	Wistar ラット	20 mg/kg 20-40 mg/kg	妊娠 7-9, 10-12, 13-15 日 妊娠 6, 7, 8, 9 日	強制経口 強制経口	↓ 胎児体重, ↑ 着床後胚死亡 ↑ 同上の奇形 (妊娠 7-9 日の投与) ↓ 胎児体重, ↑ 着床後胚死亡 (妊娠 6, 7, 8 日の投与) ↑ 同上の奇形 (妊娠 7, 8 日の投与)	Ema et al. (1992)
DBTCl	Wistar ラット	24.3 mg/kg	妊娠 8 日	強制経口	↓ 胎児体重, ↑ 下顎裂・下唇裂・舌癒合 ↑ 舌裂・臍ヘルニア・肋骨及び椎骨の奇形	Noda et al. (1993)

DBTCI	Wistar ラット	10-15 mg/kg	妊娠 7-8 日	強制経口	↓胎児体重, ↑口蓋裂	Ema et al. (1995b)
DBTCI	Wistar ラット	50-100 mg/kg	妊娠 13-15 日	強制経口	↓胎児体重	Ema et al. (1996a)
DBTCI	Wistar ラット	1-10 mg/kg	妊娠 6-15 日	強制経口	影響なし	Farr et al. (2001)
DBTCI	SD ラット	15 mg/kg	妊娠 6-15 日	強制経口	↓胎児体重, ↑着床後胚死亡 ↑水頭症・下顎異常・外脳・閉眼・口蓋裂・舌癒合・無舌	Thullen & Holson (2006)
DBTCI	NZW ウサギ	5 mg/kg 0.4-1.0 mg/kg	妊娠 6-19 日 妊娠 6-28 日	強制経口 強制経口	↓胎児体重, ↑着床後胚死亡 ↓流産	Thullen & Holson (2006)
DBTCI	カニクイザル	2.5-3.8 mg/kg	妊娠 20-50 日	胃内(経鼻)	↑着床後胚死亡	Ema et al. (2007b)
DBTM	Wistar ラット	27.8 mg/kg	妊娠 8 日	強制経口	↓下顎裂・下唇裂・舌癒合, ↓舌裂・脳ヘルニア・肋骨及び椎骨の奇形	Noda et al. (1993)
DBTO	Wistar ラット	19.9 mg/kg	妊娠 8 日	強制経口	↑同上の奇形	Noda et al. (1993)
DBTL	Wistar ラット	50.0 mg/kg	妊娠 8 日	強制経口	↑同上の奇形	Noda et al. (1993)
3-OHDBTL	Wistar ラット	100 mg/kg	妊娠 8 日	強制経口	↓胎児体重, ↑尖下顎	Noda et al. (1993)
MBTCI	Wistar ラット	50-400 mg/kg	妊娠 7-17 日	強制経口	影響なし	Noda et al. (1992a)
MBTCI	Wistar ラット	1000-1500 mg/kg	妊娠 7-8 日	強制経口	↓胎児体重	Ema et al. (1995b)

TeBT: Tetrabutyltin, TBTO: Tributyltin oxide, TBTA: Tributyltin acetate, TBTCI: Tributyltin chloride, DBTA: Dibutyltin diacetate, DBTCI: Dibutyltin dichloride, DBTM: Dibutyltin maleate, DBTO: Dibutyltin oxide, DBTL: Dibutyltin dilaurate, 3-OHDBTL: Butyl (3-hydroxybutyl)tin diacetate, MBTCI: Butyltin trichloride.

胚死亡率の上昇がみられたが、催奇形性は認められていない<sup>75)</sup>。

児の生後観察に関する実験では、妊娠6-15日のSwissマウスへのTBTOの強制経口投与により、20 mg/kg以上で児数の低下及び児の低体重、10 mg/kg以上で母マウスの営巣行動不良、5 mg/kg以上で低体重母体、分娩時期の乱れが認められたが、児の奇形は観察されていない<sup>76)</sup>。同様に、Swissマウスの妊娠6-15日にTBTO (5, 10, 20 mg/kg) を強制経口投与したところ、児動物に非特異的血液学的変化、胸腺及び脾臓重量の低下が認められた<sup>77)</sup>。Han:NMRIマウスの妊娠6-17日にTBTOを強制経口投与した実験では、27 mg/kgで11.4%の頻度で口蓋裂が観察され、2例の胎児では橈骨弯曲、8例の胎児で短顎、5例の胎児で後頭骨癒合がみられたが、13.5 mg/kg以下の投与では母体及び胎児に対する悪影響は認められなかった<sup>78)</sup>。ラットを用いた実験では、妊娠6-20日にTBTO (2.5, 5, 10, 12, 16 mg/kg) を強制経口投与したLong Evansラットを自然分娩させ、出生後の児を調べたところ、10 mg/kg以上で母体重増加抑制、児数、児体重及び生後1日及び3日の児生存率の低下、12 mg/kgで3%の頻度で口蓋裂、10 mg/kgで膈開口遅延、全ての投与量で生後14日の児の運動低下が観察されている<sup>79)</sup>。また、妊娠6-20日にTBTOを強制経口投与したTHAラットの児は、10 mg/kgでは生後3日までにすべて死亡し、5 mg/kgではシドマン回避学習試験、E型水迷路学習試験の逆転試験における学習獲得が障害されていた<sup>80)</sup>。

Nodaら (1991b)<sup>52)</sup> は、妊娠7-17日のWistarラットにtributyltin acetate (TBTA: 1, 2, 4, 8, 16 mg/kg) を強制経口投与したところ、16 mg/kgで子宮内死亡及び口蓋裂

の頻度増加、低体重胎児がみられ、この投与量では母体重と摂餌量の著しい低下、4 mg/kg以上で妊娠ラットの胸腺重量の低下がみられたと報告している。彼らは、この実験で観察された胎児の奇形はDaivisら (1987)<sup>74)</sup> により報告されたものと同様であることから、TBTAによる特異的な作用ではないと結論した。

TBTCIについては比較的よく研究されている。Wistarラットの妊娠7-15日にTBTCIを強制経口投与したところ、9 mg/kg以上で母体毒性、5 mg/kg以上で胎児の骨化遅延がみられたが、胎児奇形は観察されなかった<sup>81)</sup>。この実験結果をより詳しく調べるために、器官形成期を三分割して、妊娠7-9日に25, 50 mg/kg、妊娠10-12日に50, 100 mg/kgまたは妊娠13-15日に25, 50, 100 mg/kgをWistarラットに強制経口投与して発生毒性を検討した<sup>82)</sup>。投与日にかかわらず母体重増加抑制が認められ、着床後胚死亡率の上昇は、妊娠7-9日の25 mg/kg以上及び妊娠10-12日の100 mg/kgでみられたが、妊娠13-15日の投与では100 mg/kgでも認められなかった。低体重胎児は妊娠10-12日の50 mg/kg以上及び妊娠13-15日の100 mg/kgでみられた。奇形胎児の発現頻度は妊娠10-12日の100 mg/kg及び妊娠13-15日の25 mg/kg以上で上昇し、口蓋裂が最も高頻度で観察された。これらの結果は、TBTCIによる発生毒性は投与時の胚の発生段階によって異なり、TBTCIの催奇形性には時期特異性があることを示している。催奇形性の感受期を更に詳しく調べるために、Wistarラットの器官形成期のいずれか1日にTBTCIを強制経口投与したところ、TBTCIの催奇形性の発現頻度は2雌性を示し、妊娠8日の100 mg/kg以上、妊娠11日、12日、13日または14日の200 mg/kgの投与で外表奇形の

発現頻度が上昇した<sup>49)</sup>。SDラットの妊娠0-19日 (0.25, 2.5, 10, 20 mg/kg) または妊娠8-19日 (0.25, 2.5, 10 mg/kg) にTBTCIを強制経口投与したところ、妊娠0-19日の20 mg/kgの投与で母体重増加抑制、妊娠率低下、着床後胚死亡率上昇及び低体重胎児が認められた<sup>83)</sup>。この結果は、妊娠初期のラットにTBTCIを投与したとき12.2 mg/kg以上で着床前及び着床後胚死亡率の上昇が認められた、というHarazonoら (1996, 1998a,b)<sup>62-64)</sup>の報告を支持する知見である。Adeekoら (2003)<sup>83)</sup>の試験では、いずれのTBTCI投与群でも奇形胎児の発現頻度の上昇はみられていない。10 mg/kg以上では胸骨分節の骨化遅延が認められたが、著者らはこの胎児体重の低下を伴わない変化には母体血中甲状腺ホルモン低下が関与している可能性があるとして述べている。

哺乳類の性分化時期 (周生期) にホルモン活性物質を投与すると外生殖器及び内生殖器に影響を与えることが知られている<sup>84)</sup>。ラットでは、妊娠16-17日がfinasteride<sup>85)</sup>、妊娠15-17日がdibutyl phthalate<sup>86)</sup>による雌性化 (雄児のAGD短縮) に最も鋭敏な時期であることが報告されている。これらのことは、AGDに対する影響の感受期は妊娠後期にあることを示している。しかしながら、0.25 mg/kg以上のTBTCIを妊娠0-19日に投与したときに雄児のAGD延長がみられたという所見と、10 mg/kgでも妊娠8-19日に投与したときにはAGDへの影響がみられなかったという所見<sup>83)</sup>、さらには、2世代繁殖試験では雌のAGD延長が認められたという所見<sup>87)</sup>の間には矛盾があり、TBTCIのAGDに対する影響、すなわち、性分化に対する影響を明らかにするためには更なる研究を要する。TPT及びTBTは*in vitro*で哺乳類細胞において転写を介してアンドロゲン受容体を活性化させ<sup>88)</sup>、TPTCI、TBTCI及びDBTCIはヒト副腎皮質がん株化細胞においてアロマトラーゼ抑制を引き起こす<sup>89)</sup>ことが報告されている。テトラブチルスズ (TeBT) とMBTCIはヒト5 $\alpha$ -還元酵素 type 1及びtype 2に作用を示さないが、TBTCIとDBTCIはヒト5 $\alpha$ -還元酵素アイソザイムに影響を及ぼす<sup>90)</sup>。DBTCIは前立腺5 $\alpha$ -還元酵素 type 2に作用せずに、特異的に脳5 $\alpha$ -還元酵素 type 1を抑制するが、TBTCIは両アイソザイムを抑制する。また、正常な雄性生理状態はtype 2によって障害される。これらの*in vitro*の知見は、*in vivo*で観察された生殖発生毒性所見を解釈するのに有用と思われるが、更なる知見の集積が必要である。

SDラットの妊娠8日から児の離乳までTBTCI (0.025, 0.25, 2.5 mg/kg) を強制経口投与し、児にも同じ投与量を成熟期まで強制経口投与した実験<sup>91, 92)</sup>では、母体の体重、摂餌量、甲状腺、肝臓、副腎及び結腸の病理組織学的所見に影響はみられず、児の数、性比、生存率、肝臓、副腎及び結腸の病理組織学的所見にも影響は観察されな

かった。2.5 mg/kgで雄児の血清チロキシン低下、雌児の血清クレアチニン、トリグリセリド及びマグネシウム低下、0.25 mg/kg以上で雄児の脾臓及び雌児の胸腺の重量低下、0.025 mg/kg以上で雌雄の児の成長プロファイルへの影響、雌児の肝臓重量の低下がみられた<sup>91)</sup>。これらの児ラットの免疫学的影響について調べた<sup>92)</sup>ところ、2.5 mg/kgで胸腺萎縮、NK細胞及びIgMの増加、IgG2a低下がみられ、0.25 mg/kg以上で未分化T細胞IgGの増加が認められ、0.025 mg/kgでもわずかな影響が観察された。Tryphonasら (2004)<sup>92)</sup>は、低用量のTBTCIは液性及び細胞性免疫に影響を与えると共に腫瘍やウイルス感染に対する免疫系にかかわる種々の細胞の機能に影響を与えるとして結論している。

TBTCIを成熟ラットに投与したときには、自発運動の低下及び日内周期の乱れ、条件回避反応の低下がみられることが報告されている<sup>93, 94)</sup>。妊娠6-20日のSDラットにTBTCIを強制経口投与したところ、母体毒性が発現しない投与量 (1及び5 mg/kg) で生後の児の自発運動増加、迷路での学習獲得の遅延、d-アンフェタミンによる活動亢進の増強が観察されている<sup>95)</sup>。

TBTの主要な代謝物であるDBTを器官形成期に投与したときの胚/胎児の発生に対する影響が数多く報告されている。Dibutyltin diacetate (DBTA; 1.7, 5, 15 mg/kg) をWistarラットの妊娠0-19日に強制経口投与した結果、15 mg/kgで母体重増加と胸腺重量の低下、低体重胎児及び奇形胎児の発現頻度の上昇がみられている<sup>96)</sup>。DBTA (1.7, 5, 15 mg/kg) を妊娠7-17日のWistarラットに強制経口投与したところ、15 mg/kgで母体重増加抑制、10 mg/kg以上で下顎裂、下唇裂、舌癒合、舌裂、外脳、尾異常、肋骨及び椎骨の異常等の奇形、胎児体重及び胸腺重量の低下が観察された<sup>97)</sup>。DBTAによる奇形胎児発現の感受性は妊娠8日が最も高かったことが報告されている<sup>98-100)</sup>。

DBTCIについてもWistarラットの器官形成期に強制経口投与して発生毒性が検討されている。妊娠7-15日の投与では、7.5 mg/kg以上で母体重増加抑制、摂餌量低下及び着床後胚死亡の増加がみられた。また、5 mg/kg以上で小眼症、下顎裂、舌癒合、臍帯ヘルニア、尾異常、下顎異常、肋骨及び椎骨の異常等の奇形を有する胎児の発現頻度の上昇がみられ、小眼症が最も高頻度でみられた<sup>101)</sup>。これらの結果は、母体毒性の発現しない投与量でもDBTCIの催奇形性が発現することを示している。一方、Farrら (2001)<sup>102)</sup>は妊娠6-15日に1, 2.5, 5, 10 mg/kgを投与したところ、10 mg/kgでは母体重増加、摂餌量及び胸腺重量の低下がみられたが、発生毒性は認められなかったと報告している。しかし、奇形の発現率に有意差はなかったものの、262例の胎児の内、4例に舌癒合、下顎異常、尾異常及び椎骨異常が観察されており、これら

はNodaら(1993)<sup>98)</sup>及び我々<sup>101, 103, 104)</sup>の実験においてDBTCIによって惹起された奇形と同様であった。Farrら(2001)<sup>102)</sup>は母体毒性を惹起する投与量でしかDBTCIの催奇形性は発現しないと結論しているが、我々の実験結果を含めて考えると、DBTCIの母体毒性、胚致死作用及び催奇形性の臨界量が非常に接近または重っている可能性がある。SDラットの妊娠6-15日にDBTCI(15 mg/kg)を強制経口投与した実験においても、死亡等を含む母体毒性と着床後胚死亡の増加、低体重胎児と共に、頭蓋顔面奇形や舌癒合等Wistarラットを用いた実験で観察された外表奇形の発現頻度の上昇がみられている<sup>105)</sup>。

DBTCIによる奇形発現の感受期を調べるために比較的高い投与量を用いて検討が行われている。Wistarラットの妊娠7-9日、10-12日または13-15日に投与したところ、投与日に関わらず20 mg/kgで着床後胚死亡率及び低胎児体重は観察されたが、奇形胎児の発現頻度の上昇は妊娠7-9日の投与でしか認められなかった<sup>103)</sup>。器官形成期のいずれか1日に単回投与して奇形発現の感受期を調べたところ、妊娠6日の投与では催奇形性はみられず、妊娠7日に催奇形性が発現し、妊娠8日に催奇形性の感受性が最も高くなり、妊娠9日の投与では催奇形性は認められなかった<sup>103)</sup>。同様な奇形はDBTCIを妊娠8日または妊娠7-8日に投与したときにも観察されている<sup>98, 104)</sup>。

New Zealand Whiteウサギの妊娠6-19日にDBTCI(0.5, 1, 5, 10, 15, 20 mg/kg)を強制経口投与した投与量設定のための予備試験では、10 mg/kg以上の投与量で著しい母体毒性が認められたため、妊娠11日までに実験を中断した<sup>105)</sup>。1及び5 mg/kgでも下痢、体重増加及び摂餌量の低下等の母体毒性がみられたが、10 mg/kgで観察されたほど重篤ではなかった。5 mg/kgでは着床後胚死亡の増加と低体重胎児がみられた。これらの結果をもとに、投与量を0.1, 0.4, 1.0 mg/kgとして一群25匹のNew Zealand Whiteウサギの妊娠6-28日に強制経口投与して本試験を行ったところ、0.4 mg/kgで3例、1.0 mg/kgで4例の母体で流産がみられたが、着床後胚死亡率、胎児体重、着床数及び生存胎児数に対する影響は認められなかった。0.1 mg/kgでは母体及び胎児への影響は観察されなかった<sup>105)</sup>。これらの所見は、ウサギにおいては胚死亡や奇形等の胚/胎児に対する影響が発現するよりも低用量で流産を含む母体に対する毒性影響が強く発現することを示している。

カニクイザルの器官形成期(妊娠20-50日)を通じてDBTCI(2.5, 3.8 mg/kg)を胃内投与し、妊娠100日に母体を剖検して胎児への影響を調べた実験<sup>106)</sup>では、両DBTCI投与量群で母体の下痢または軟便、母体重増加の抑制または摂餌量の低下がみられた。胎児生存率は両DBTCI投与群で低下し、3.8 mg/kgでは有意に低かった。

生存胎児の体重、頭臀長、尾長、性比、AGD、胎盤重量に投与の影響はみられず、胎児の外表、内臓及び骨格所見にも異常は認められなかった。また、死亡胚にも奇形は観察されなかった。これらの結果から、カニクイザルではDBTCIは胚致死作用を示すが、催奇形性は示さないと結論された。

DBTA, DBTCI, dibutyltin maleate (DBTM), dibutyltin oxide (DBTO) 及びdibutyltin dilaurate (DBTL) 等(DBTとして80  $\mu$ mol/kg)を、DBTA及びDBTCIの催奇形性に対して最も感受性が高い妊娠8日のWistarラットに強制経口投与してその催奇形性を比較した<sup>98)</sup>。それぞれのDBTによる奇形発現率は異なっていたが、発現した奇形の型は同様であったことから、Nodaら(1993)<sup>98)</sup>は奇形発現にはブチル基が重要な役割を果たしているとして述べている。また、DBTCIの主要な代謝物<sup>67)</sup>であるbutyl(3-hydroxybutyl) tin dilaurate (3-OHDBTL)の催奇形性は弱く、3-OHDBTLはDBTCIの催奇形性の原因物質ではないとしている。

TeBTはTBT, DBT更にMBTに代謝される<sup>45)</sup>。また、TBTはDBT及びMBTに代謝され、DBTはMBTに代謝される<sup>68)</sup>。ブチルスズ化合物の催奇形性の原因物質を推定するために、WistarラットにTeBT, TBTCI, DBTCIまたはMBTCIを強制経口投与して胚/胎児への影響を調べた<sup>107)</sup><sup>108)</sup>。TBTCIの催奇形性の感受期である妊娠13-15日にTeBT, TBTCIまたはDBTCIを投与したところ、TeBTでは1832 mg (5280  $\mu$ mol) /kgで口蓋裂、TBTCIでは54 mg (165  $\mu$ mol) /kg以上で口蓋裂及び108 mg (330  $\mu$ mol) /kgで低体重胎児がみられた。DBTCIの投与では50 mg (165  $\mu$ mol) /kg以上で低体重胎児が観察されたが、100 mg (330  $\mu$ mol) /kgでも着床後胚死亡、奇形胎児の発現頻度の上昇は認められなかった<sup>107)</sup>。これらの結果は、TeBT, TBTまたはDBTの発生毒性の強さ及び発現様式が異なっていることを示している。DBTCIの催奇形性の感受期である妊娠7-8日にTBTCI, DBTCIまたはMBTCIを投与した実験では、TBTCIの40及び80 mg/kgでは着床後胚死亡率は上昇したが、催奇形性は観察されなかった<sup>108)</sup>。10 mg/kg以上のDBTCIでは着床後胚死亡率上昇、低胎児体重及び奇形胎児発現率の著明な上昇がみられ、DBTCIの発生毒性の発現様式はTBTCIとは異なることが示唆された。一方、MBTCIの投与では1500 mg/kgでも着床後胚死亡率及び奇形発現頻度の上昇は認められなかった。MBTCIは、妊娠7-17日のWistarラットに400 mg/kgを強制経口投与した試験においても母体毒性及び発生毒性を現さないこと<sup>97)</sup>から、MBTCIはブチルスズ化合物の発生毒性に関与していないと考えられる。



## 5-2 ブチルスズ化合物のin vitro発生毒性試験

Krowkeら (1986)<sup>109)</sup>はマウス胚芽を用いた実験で、0.03  $\mu$ g/mLの濃度のTBTOにより形態的分化が障害され、掌骨格の分化及び肩甲骨の発生に影響を及ぼすことを報告した。彼らはTBTOのマウス前肢の分化に及ぼす影響は特異的な異形態発生作用よりもむしろ細胞毒性作用による影響と結論した。ラット胚芽細胞培養系を用いてTBTO, TBTCI, (3-OH) hydroxybutyl dibutyltin chloride (3-OHDBTCI), DBTCI及びMBTCIの作用を比較したところ、MBTCI以外の調べたすべての有機スズ化合物は細胞分化及び細胞増殖に対して非常に強い抑制作用を示した<sup>110)</sup>。それぞれの化合物について、50%細胞増殖抑制濃度 (IP50), 50%細胞分化抑制濃度 (ID50) 及びIP50/ID50 (P/D) を求めたところ、DBTCIは最小のID50値、最高のP/D比を示し、催奇形性は最も強いと考えられた。Yonemotoら (1993)<sup>110)</sup>はDBTの催奇形性はDBTそのものによる作用であり、TBTは催奇形性よりもむしろ胚致死作用を示すと述べている。これらの知見は、*in vivo*におけるブチルスズ化合物の発生毒性試験の結果とよく一致している。DBTCIの催奇形性及び胚致死作用に高い感受性を示すラットの8.5日胚を用いてDBTCIの全胚培養試験が行われている。30 ng/mLで発達した血管系が観察される胚及び卵黄嚢の頻度、卵黄嚢の直径、胚の頭殿長及び体節数の著しい低下が認められた<sup>111)</sup>。濃度依存的な形態学的スコアの低下及び異常を有する胚の頻度の上昇がみられ、10及び30 ng/mLで有意差が認められた。前神経孔開存及び頭蓋顔面異常が主に観察された。Nodaら (1994)<sup>99)</sup>は妊娠8日に催奇形量のDBTCI (22 mg/kg) を強制経口投与したラットの24時間後のDBTは母体血中で

100 ng/g, 胚で720 ng/gであったと報告している。これらの結果は、DBTが胚に移行し、胚における濃度は母体血中よりも高くなることを示しており、DBTが胚で蓄積されることを示唆している。また、8.5日胚の全胚培養における影響濃度は催奇形量のDBTを投与した後の母体血中濃度よりも低かった。原始線条(8.5日)、神経ヒダ(9.5日)及び初期前肢芽(11.5日)の発生段階の胚を用いて全胚培養により感受性を比較した<sup>108)</sup>ところ、8.5日胚の10 ng/mL、9.5日胚の50 ng/mL及び11.5日胚の300 ng/mLで異形態発生がみられた。不完全回転及び頭蓋顔面異常が8.5日胚及び9.5日胚で観察され、前肢及び尾異常が11.5日胚に認められた。これらの結果により、DBTCIの*in vitro*の曝露は胚の発生を障害し、その感受性は胚の発生段階によって異なることが明らかになった。DBTCIを妊娠ラットに投与したときにみられる催奇形性の時期特異性は、発生段階が進むに従って胚の感受性が低下することに起因すると考えられる。

## 6. そのほかの有機スズ化合物の発生毒性

Table 6にそのほかの有機スズの発生毒性試験の結果を示した。SDラットの交配前2週間、交配及び妊娠中にtrimethyltin chloride (TMTCl, 0.2, 0.8, 1.7 mg/L) またはmonomethyltin trichloride (MMTCl, 24.3, 80.9, 243 mg/L) を飲水投与し、雄児を検査したところ、母及び児の体重に影響はみられなかったが、TMTClの1.7 mg/L群及びMMTClの243 mg/L群で生後11日の学習獲得の遅れ、MMTClの24及び243 mg/L群で生後21日の水泳逃避時間の延長が認められた<sup>112)</sup>。Pauleら (1986)<sup>113)</sup>は、SDラットの妊娠7、12または17日にTMTCl (5, 7, 9 mg/kg) を

Table 6 その他の有機スズ化合物による発生毒性

物質名	動物種	投与量	投与日	投与経路	生殖発生毒性	著者
TMTCl	SD ラット	1.7 mg/L	交配前2週・交配中・妊娠中	経口 (飲水)	↓雄児の学習	Noland et al.(1982)
TMTCl	SD ラット	5-9 mg/kg	妊娠 7, 12, 17 日	腹腔内	↓生後児体重増加, ↓生存児数 ↑海馬変性	Paule et al. (1986)
TMTCl	THA ラット	5-7 mg/kg	妊娠 12 日	腹腔内	↓児の学習獲得	Miyake et al. (1989)
THTCl	SD ラット	5 mg/kg	妊娠 6-20 日	強制経口	↑児の自発運動 ↑児のd-アンフェタミンに対する活動	Gårdlund et al. (1991)
DMTCl	Wista ラット	15-20 mg/kg 40 mg/kg	妊娠 7-17 日 妊娠 7-9 日・13-15 日	強制経口 強制経口	↓胎児体重, ↑口蓋裂 ↑骨格変異	Noda (2001)
MMTCl	SD ラット	243 mg/L	交配前2週・交配中・妊娠中	経口 (飲水)	↓雄児の学習	Noland et al.(1982)
Octyltin stabilizer ZK 30.434 (80% DOTTG and 20% MOTTG) Han:NMRJ マウス		20-100 mg/kg	妊娠 5-16 日	強制経口	↑着床後胚死亡, ↓胎児体重, ↑前肢弯曲・口蓋裂・脳ヘルニア ↑骨格異常・骨格変異	Faqi et al. (2001)

TMTCl: Trimethyltin chloride, THTCl: Trihexyltin chloride, DMTCl: Dimethyltin dichloride, MMTCl: Monomethyltin trichloride, DOTTG: Dioctyltin diisooctylthioglycolate, MOTTG: Monoctyltin triisooctylthioglycolate.

腹腔内投与して児の生後観察を行った。TMTCI投与群では妊娠末期の母体重が低下し、7 mg/kg以上の児体重が低く、妊娠17日の9 mg/kg群でのみ生存児数が減少した。投与日に関わらず、児の海馬に退行変性が認められ、この変化は妊娠7日投与よりも妊娠12日または17日投与の方が著しかった。彼らは、出生前のTMTCI投与は母体毒性が発現する投与量で生後の児に悪影響を及ぼすと結論した。TMTCI (5, 7 mg/kg) を妊娠12日のTHAラットに腹腔内投与した実験<sup>114)</sup>では、5 mg/kgでは母体毒性はみられず、児ラットの体重、生存率、身体的及び機能的発生にも影響はみられなかったが、シドマン回避試験においてTMTCI投与群の児に回避率の低下がみられている。妊娠6-20日のSDラットにtrihexlytin chloride (THTCI, 5 mg/kg) を強制経口投与したとき、母体毒性は観察されなかったが、生後の児の自発運動、d-アンフェタミン刺激による立ち上がり行動のわずかな上昇がみられている<sup>95)</sup>。

Noda (2001)<sup>100)</sup> は、Wistarラットの妊娠7-17日にdimethyltin dichloride (DMTCI, 5, 10, 15, 20 mg/kg) を強制経口投与した実験で、20 mg/kgで母体の死亡、著しい体重及び摂餌量低下、胎児の口蓋裂がみられ、15 mg/kg以上で母体の胸腺重量低下、胎児体重低下がみられたことを報告している。妊娠7-9日、妊娠10-12日、妊娠13-15日または妊娠16-17日にDMTCI (20, 40 mg/kg) を強制経口投与した実験では胎児奇形発現率の上昇は認められなかったことから、DMTCIは重篤な母体毒性発現量でのみ胎児奇形を発現させると結論している。

オクチルスズ安定剤であるZK 30.434 (DOTTG/MOTTG, dioctyltin diisooctylthioglycolate: 80%とmonoocetylthioisooctylthioglycolate: 20%の混合物, 20, 30, 45, 67, 100 mg/kg) をHan:NMRIマウスの妊娠5-16日に強制経口投与したところ、100 mg/kgで母体死亡、外表及び骨格異常胎児 (前肢弯曲, 口蓋裂, 外脳, 鎖骨弯曲, 大腿骨弯曲, 肋骨癒合等) の増加、45及び100 mg/kgで母体の胸腺重量低下、67 mg/kg以上で吸収胚増加及び低胎児体重、20 mg/kg以上で胎児の頸肋及び腰肋の増加がみられ、DOTTG/MOTTGはマウスで発生毒性を現すことが明らかにされた<sup>115)</sup>。

## 7. おわりに

TPTは精巣の退行変性を惹起することにより雄の繁殖障害を引き起こす。雌におけるTPTの影響はより明確であり、5日間の投与でさえ卵巣に明らかな有害作用を発現させる。TPTを妊娠初期に投与したときの着床阻害は、子宮内膜脱落膜化の抑制及び母体のプロゲステロン低下に起因すると考えられる。これらの現象はTPTの主要な代謝物であるDPTを投与したラットにも認められ

る。TPTを器官形成期に投与したときには、胚・胎児の致死及び成長遅延がみられるが、催奇形性は明確な母体毒性量でも認められない。妊娠中にTPTを投与したラットの児に出生後の行動の変化が母体毒性発現量よりも低い用量で観察されている。ラットを用いたTBTの2世代繁殖試験において、比較的低用量で雌雄の生殖系に影響を及ぼすことが示されている。TBTは妊娠初期に投与したときには着床阻害を引き起こし、主要な代謝物のDBTはTBTよりも低用量で同様の作用を惹起する。DBTは妊娠初期のマウスでも同様に着床阻害を惹起する。これらの現象は子宮内膜脱落膜化の抑制及び母体のプロゲステロン低下に起因すると考えられる。しかし、MBTの妊娠初期の投与は胚致死を引き起こさない。TBTは、妊娠中の投与により、母体毒性量で胚・胎児の死亡、成長遅延及び口蓋裂を惹起する。妊娠8日から出生後の成熟期までのTBTの投与により、0.025 mg/kgでも児の成長プロファイルへの影響がみられたと報告されている。また、明確な母体毒性を現さない用量のTBTを妊娠中に投与したとき、出生後の児に行動変化がみられたとの報告もある。ラットでは妊娠8日にDBTの催奇形性の感受性が最も高くなる。DBTとTeBT, TBT及びMBTとでは発生毒性の発現様式が異なっている。DBTはin vitroでも胚に形態異常を惹起する。DBTの催奇形性の時期特異性は胚の成長に伴った感受性の低下によると考えられる。これらのin vivo及びin vitroの知見は、DBTの催奇形性はDBTそのものによることを示唆している。DBTをウサギあるいはカンクイザルの器官形成期に投与したときには、強い母体毒性と胚致死作用はみられるが、催奇形性は認められない。トリメチルスズ (TMT) またはトリヘキシルスズ (THT) の出生前投与で児の行動変化が起こることが報告されている。ジメチルスズ (DMT) の器官形成期投与では重篤な母体毒性を引き起こす用量で口蓋裂が発現する。

有機スズ化合物は、精巣毒性、卵巣毒性、着床阻害、胚致死作用及び催奇形性等の生殖発生毒性、神経毒性、免疫毒性等の多彩な有害作用を発現させるが、化合物の種類によって毒性の種類、発現様式、作用の強さは異なるので、その毒性については有機スズ化合物として一律に論じることはできない。有機スズ化合物の神経毒性及び免疫毒性については今までにも知られているところであるが、さらに最近、比較的低用量の有機スズ化合物が、妊娠母体への投与により、児の神経系及び免疫系に影響を及ぼすことが報告されている。神経発生毒性、免疫発生毒性については最近になってようやく注目されてきた分野であり、今後の研究成果が待たれる。ブチルスズ化合物による着床阻害作用は比較的低用量でも認められている。我々はブチルスズ化合物の子宮の着床機能への影

響について検討するために、ブチルスズ化合物投与後の子宮の遺伝子解析を進めており<sup>116, 117)</sup>、有機スズ化合物の生殖発生毒性解明の一助となることが期待される。

2006年及び2007年に開催されたOECD高生産量化学物質初期評価会議にmonomethyltins, monobutyltins, mono-octyltins, dimethyltins, dibutyltins, dioctyltins<sup>118)</sup>, TBTCI, tin tetrachloride, TeBT, tetraoctiltin<sup>119)</sup>等のスズ化合物に関して米国産業界で作成された評価文書が提出され、議論されている。これらの文書では化合物の物性、生態毒性及びヒト健康影響に関してまとめられており、有用な情報が記載されている。これらの評価文書は近々UNEPから公表される予定である。

### 謝 辞

本稿中の著者が関与したほとんどの論文は大阪支所生物試験部在籍中にに行った実験結果に基づいている。当所総合評価研究室の皆様及び旧大阪支所生物試験部の皆様に心から感謝いたします。特に、大阪支所生物試験部時代に実験にご協力をいただいた原園 景博士（現、生物薬品部）及び宮脇英美子氏、本稿の編集にご協力をいただいた総合評価研究室の松本真理子氏に深謝いたします。

### 文 献

- Piver, W. T.: Environ Health Perspect, 4, 61-79 (1973)
- World Health Organization: Tin and Organotin Compounds: A Preliminary Review. Environmental Health Criteria 15 (1980)
- Quevauviller, P., Bruchet, A. and Donard, O. F. X.: Appl Organomet Chem, 5, 125-129 (1991)
- Maguire, R. J.: Water Poll Res J Canada, 26, 243-360 (1991)
- Sasaki, K., Ishizaka, T., Suzuki, T. and Saito, Y.: J Assoc Off Anal Chem, 71, 360-363 (1988)
- Fent, K. and Hunn, J.: Environ Sci Technol, 25, 956-963 (1991)
- Lau, M. M.: Arch Environ Contam Toxicol, 20, 299-304 (1991)
- Suzuki, T., Matsuda, R. and Saito, Y.: J Agric Food Chem, 40, 1437-1443 (1992)
- Belfoid, A. C., Purperhart, M. and Ariese, F.: Mar Pollut Bull, 40, 226-232 (2000)
- Tsuda, T., Nakanishi, H., Aoki, S. and Takebayashi, J.: Water Res, 21, 949-953 (1987)
- Ueno, S., Susa, N., Furukawa, Y., Komatsu, Y., Koyama, S. and Suzuki, T.: Arch Environ Health, 54, 20-25 (1999)
- 豊田正武, 酒井洋, 小林ゆかり, 小松雅美, 星野庸二, 堀江正一, 佐伯政信, 長谷川康行, 辻元宏, 小嶋美穂子, 豊村敬郎, 熊野眞佐代, 谷村顕雄: 食衛誌, 41, 280-286 (2000)
- Waldock, M. J. and Thain, J. E.: Mar Pollut Bull, 14, 411-415 (1983)
- Evans, D. W. and Laughlin, R. B., Jr.: Chemosphere, 13, 213-219 (1984)
- Laughlin, R. B. J., French, W. and Guard, H. E.: Environ Sci Technol, 4, 247-250 (1986)
- Short, J. W. and Thrower, F. P.: Mar Pollut Bull, 17, 542-545 (1986)
- Kannan, K., Corsolini, S., Focardi, S., Tanabe, S. and Tatsukawa, R.: Arch Environ Contam Toxicol, 31, 19-23 (1996)
- Kannan, K., Tanabe, S. and Tatsukawa, R.: Chemosphere, 30, 925-932 (1995)
- Tsuda, T., Inoue, T., Kojima, M. and Aoki, S.: J AOAC Int, 78, 941-943 (1995)
- World Health Organization. Fentin' in Pesticide Residues in Food 1991 :Evaluations Part II Toxicology. (1992) Available from: <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v91pr11.htm>.
- International Programme on Chemical Safety: Concise International Chemical Assessment Document, No.14 Tributyltin Oxide, IPCS (1999)
- Colborn, T., vom Saal, F. and Soto, A.: Environ Health Perspect, 101, 378-384 (1993)
- 環境省: 環境ホルモン戦略計画SPEED' 98 (1998)
- Horiguchi, T., Shiraishi, H., Shimizu, M. and Morita, M.: Appl Organomet Chem, 11, 451-455 (1997)
- Snoeij, N. J., Penninks, A.H. Seinen, W. : Environmental Research, 44, 335-353 (1987)
- Winship, K. A.: Adverse Drug React Acute Poisoning Rev, 7, 19-38 (1988)
- Boyer, I. J.: Toxicology, 55, 253-298 (1989)
- International Programme on Chemical Safety: Concise International Chemical Assessment Document, No.13 Triphenyltin Compounds (1999)
- Ema, M. and Hirose, A.: "Metals, Fertility, and Reproductive Toxicity ", CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, pp. 23-64 (2006)
- Kenaga, E. E.: J Econ Entomol, 58, 4-8 (1965)
- Gaines, T. B. and Kimbrough, R. D.: Toxicol Appl Pharmacol, 12, 397-403 (1968)
- Pate, B. D. and Hays, R. L.: J Econ Entomol, 61, 224-232 (1968)

- 33) Snow, R. L. and Hays, R. L.: *Bull of Environ Contam Toxicol*, 31, 658-665 (1983)
- 34) Epstein, S. S., Arnold, E., Andrea, J., Bass, W. and Bishop, Y.: *Toxicol Appl Pharmacol*, 23, 288-325 (1972)
- 35) Newton, D. W. and Hays, R. L.: *J Econ Entomol*, 61, 1668-1669 (1968)
- 36) Ema, M., Miyawaki, E., Harazono, A. and Ogawa, Y.: *Reprod Toxicol*, 11, 201-206 (1997)
- 37) Cummings, A. M.: *Fundam Appl Toxicol*, 15, 571-579 (1990)
- 38) Kamrin, M. A., Carney, E. W., Chou, K., Cummings, A., Dostal, L. A., Harris, C., Henck, J. W., Loch-Carusio, R. and Miller, R. K.: *Toxicol Lett*, 74, 99-119 (1994)
- 39) Spencer, F. and Sing, L. T.: *Bull Environ Contam Toxicol*, 28, 360-368 (1982)
- 40) Bui, Q. Q., Tran, M. B. and West, W. L.: *Toxicology*, 42, 195-204 (1986)
- 41) Ema, M., Miyawaki, E. and Kawashima, K.: *Reprod Toxicol*, 12, 127-132 (1998)
- 42) Ema, M., Miyawaki, E. and Kawashima, K.: *Arch Toxicol*, 73, 175-179 (1999)
- 43) De Feo, V. J.: *Endocrinology*, 72, 305-316 (1963)
- 44) Ema, M. and Miyawaki, E.: *Congenital Anomalies*, 41, 106-111 (2001)
- 45) Kimmel, E. C., Fish, R. H. and Casida, J. E.: *J Agric Food Chem*, 25, 1-9 (1977)
- 46) Ohhira, S. and Matsui, H.: *J Chromatogr*, 622, 173-178 (1993)
- 47) Ohhira, S. and Matsui, H.: *J Agric Food Chem*, 41, 607-609 (1993)
- 48) Ema, M., Miyawaki, E. and Kawashima, K.: *Toxicol Lett*, 108, 17-25 (1999)
- 49) Ema, M., Harazono, A., Miyawaki, E. and Ogawa, Y.: *Arch Environ Contam Toxicol*, 33, 90-96 (1997)
- 50) Ema, M. and Miyawaki, E.: *Reprod Toxicol*, 16, 309-317 (2002)
- 51) Giavini, E., Prati, M. and Vismara, C.: *Bull Environ Contam Toxicol*, 24, 936-939 (1980)
- 52) Noda, T., Morita, S., Yamano, T., Shimizu, M., Nakamura, T., Saitoh, M. and Yamada, A.: *Toxicol Lett*, 55, 109-115 (1991)
- 53) Lehotzky, K., Szeberenyi, J. M., Gonda, Z., Horkay, F. and Kiss, A.: *Neurobehav Toxicol Teratol*, 4, 247-250 (1982)
- 54) 三宅久美子, 三澤哲夫, 重田定義: *日衛誌*, 46, 769-776 (1991)
- 55) Winek, C. L., Marks, M. J. J., Shanor, S. P. and Davis, E. R.: *Clin Toxicol*, 13, 281-296 (1978)
- 56) Chernoff, N., Setzer, R. W., Miller, D. B., Rosen, M. B. and Rogers, J. M.: *Teratology*, 42, 651-658 (1990)
- 57) Ema, M., Miyawaki, E. and Kawashima, K.: *Bull Environ Contam Toxicol*, 62, 363-370 (1999)
- 58) Kumasaka, K., Miyazawa, M., Fujimaki, T., Tao, H., Ramaswamy, B. R., Nakazawa, H., Makino, T. and Satoh, S.: *J Reprod Dev*, (2002)
- 59) Omura, M., Ogata, R., Kubo, K., Shimasaki, Y., Aou, S., Oshima, Y., Tanaka, A., Hirata, M., Makita, Y. and Inoue, N.: *Toxicol Sci*, 64, 224-232 (2001)
- 60) Ogata, R., Omura, M., Shimasaki, Y., Kubo, K., Oshima, Y., Aou, S. and Inoue, N.: *J Toxicol Environ Health A*, 127-144 (2001)
- 61) Gallavan, R. H., Jr., Holson, J. F., Stump, D. G., Knapp, J. F. and Reynolds, V. L.: *Reprod Toxicol*, 13, 383-390 (1999)
- 62) Harazono, A., Ema, M. and Ogawa, Y.: *Toxicol Lett*, 89, 185-190 (1996)
- 63) Harazono, A., Ema, M. and Kawashima, K.: *Bull Environ Contam Toxicol*, 61, 224-230 (1998)
- 64) Harazono, A., Ema, M. and Ogawa, Y.: *Arch Environ Contam Toxicol*, 34, 94-99 (1998)
- 65) Harazono, A. and Ema, M.: *Arch Toxicol*, 74, 632-637 (2000)
- 66) Fish, R. H., Kimmel, E. C. and Casida, J. E.: *J Organomet Chem*, 118, 41-51 (1976)
- 67) Ishizaka, T., Suzuki, T. and Saito, Y.: *J Agric Food Chem*, 37, 1096-1101 (1989)
- 68) Iwai, H., Wada, O. and Arakawa, Y.: *J Anal Toxicol*, 5, 300-306 (1981)
- 69) Ema, M. and Harazono, A.: *Reprod Toxicol*, 14, 451-456 (2000)
- 70) Harazono, A. and Ema, M.: *Reprod Toxicol*, 17, 393-399 (2003)
- 71) Ema, M., Harazono, A., Hirose, A. and Kamata, E.: *Toxicol Lett*, 143, 233-238 (2003)
- 72) Ema, M. and Harazono, A.: *Toxicol Lett*, 125, 99-106 (2001)
- 73) Ema, M., Fujii, S., Ikka, T., Matsumoto, M., Hirose, A. and Kamata, E.: *Environ Toxicol*, 22, 44-52 (2007)
- 74) Davis, A., Barale, R., Brun, G., Forster, R., Günther, T., Hautefeuille, H., van der Heijden, C. A., Knaap, A. G. A. C., Krowke, R., Kuroki, T., Loprieno, N., Malaveille, C., Merker, H. J., Monaco, M., Mosesso, P., Nuebert, D., Norppa, H., Sorsa, M., Vogel, E., Voogd,

- C. E., Umeda, M. and Bartsch, H.: *Mutat Res*, 188, 65-95 (1987)
- 75) Baroncelli, S., Karrer, D. and Turillazzi, P. G.: *Toxicol Lett*, 50, 257-262 (1990)
- 76) Baroncelli, S., Karrer, D. and Turillazzi, P. G.: *J Toxicol Environ Health* 46, 355-367 (1995)
- 77) Karrer, D., Baroncelli, S. and Turillazzi, P. G.: *J Toxicol Environ Health*, 46, 369-377 (1995)
- 78) Faqi, A. S., Schweinfurth, H. and Chahoud, I.: *Congenit Anom (Kyoto)*, 37, 251-258 (1997)
- 79) Crofton, K. M., Dean, K. F., Boncek, V. M., Rosen, M. B., Sheets, L. P., Chernoff, N. and Reiter, L. W.: *Toxicol Appl Pharmacol*, 97, 113-123 (1989)
- 80) 三宅久美子, 三澤哲夫, 重田定義: *日衛誌*, 45, 926-934 (1990)
- 81) Itami, T., Ema, M., Amano, H., Murai, T. and Kawasaki, H.: *Drug Chem Toxicol*, 13, 283-295 (1990)
- 82) Ema, M., Kurosaka, R., Amano, H. and Ogawa, Y.: *Toxicology*, 96, 195-201 (1995)
- 83) Adeeko, A., Li, D., Forsyth, D. S., Casey, V., Cooke, G. M., Barthelemy, J., Cyr, D. G., Trasler, J. M., Robaire, B. and Hales, B. F.: *Toxicol Sci*, 74, 407-415 (2003)
- 84) Schardein, J.: "Chemically Induced Birth Effects, 3rd edn, revised and expanded", Marcel Dekker, Inc., New York, (2000)
- 85) Clark, R. L., Anderson, C. A., Prahallada, S., Robertson, R. T., Lochry, E. A., Leonard, Y. M., Stevens, J. L. and Hoberman, A. M.: *Toxicol Appl Pharmacol*, 119, 34-40 (1993)
- 86) Ema, M., Miyawaki, E. and Kawashima, K.: *Toxicol Lett*, 111, 271-278 (2000)
- 87) Ogata, R., Omura, M., Shimasaki, Y., Kubo, K., Oshima, Y., Aou, S. and Inoue, N.: *J Toxicol Environ Health A*, 63, 127-144 (2001)
- 88) Yamabe, Y., Hoshino, A., Imura, N., Suzuki, T. and Himeno, S.: *Toxicol Appl Pharmacol*, 169, 177-184 (2000)
- 89) Sanderson, J. T., Boerma, J., Lansbergen, G. W. and van den Berg, M.: *Toxicol Appl Pharmacol*, 182, 44-54 (2002)
- 90) Doering, D. D., Steckelbroeck, S., Doering, T. and Klingmuller, D.: *Steroids*, 67, 859-867 (2002)
- 91) Cooke, G. M., Tryphonas, H., Pulido, O., Caldwell, D., Bondy, G. S. and Forsyth, D.: *Food Chem Toxicol*, 42, 211-220 (2004)
- 92) Tryphonas, H., Cooke, G., Caldwell, D., Bondy, G., Parenteau, M., Hayward, S. and Pulido, O.: *Food Chem Toxicol*, 42, 221-235 (2004)
- 93) Ema, M., Itami, T. and Kawasaki, H.: *Drug Chem Toxicol*, 14, 161-171 (1991)
- 94) Ema, M., Itami, T. and Kawasaki, H.: *Neurotoxicol Teratol*, 13, 489-493 (1991)
- 95) Gårdlund, A. T., Archer, T., Danielsson, K., Danielsson, B., Fredriksson, A., Lindqvist, N. G., Lindstrom, H. and Luthman, J.: *Neurotoxicol Teratol*, 13, 99-105 (1991)
- 96) 野田勉, 森田茂, 清水充, 山野哲, 山田明男: *大阪市立環境研究所報告*, 50, 66-75 (1988)
- 97) Noda, T., Yamano, T., Shimizu, M., Saitoh, M., Nakamura, T., Yamada, A. and Morita, S.: *Arch Environ Contam Toxicol*, 23, 216-222 (1992)
- 98) Noda, T., Morita, S. and Baba, A.: *Toxicology*, 85, 149-160 (1993)
- 99) Noda, T., Morita, S. and Baba, A.: *Food Chem Toxicol*, 32, 321-327 (1994)
- 100) Noda, T., Yamano, T. and Shimizu, M.: *Toxicology*, 167, 181-189 (2001)
- 101) Ema, M., Itami, T. and Kawasaki, H.: *Toxicol Lett*, 58, 347-356 (1991)
- 102) Farr, C. H., Reinisch, K., Holson, J. F. and Neubert, D.: *Teratog Carcinog Mutagen*, 21, 405-415 (2001)
- 103) Ema, M., Itami, T. and Kawasaki, H.: *Toxicology*, 73, 81-92 (1992)
- 104) Ema, M., Kurosaka, R., Amano, H. and Ogawa, Y.: *J Appl Toxicol*, 15, 297-302 (1995)
- 105) Thullen, T. and Holson, J. F. Personal communication (2006)
- 106) Ema, M., Fukunishi, K., Matsumoto, M., Hirose, A., Kamata, E. and Ihara, T.: *Reprod Toxicol*, 23, 12-19 (2007)
- 107) Ema, M., Kurosaka, R., Amano, H. and Ogawa, Y.: *J Appl Toxicol*, 16, 71-76 (1996)
- 108) Ema, M., Iwase, T., Iwase, Y., Ohyama, N. and Ogawa, Y.: *Arch Toxicol*, 70, 742-748 (1996)
- 109) Krowke, R., Bluth, U. and Neubert, D.: *Arch Toxicol*, 58, 125-129 (1986)
- 110) Yonemoto, J., Shiraishi, H. and Soma, Y.: *Toxicol Lett*, 66, 183-191 (1993)
- 111) Ema, M., Iwase, T., Iwase, Y. and Ogawa, Y.: *Toxicol In Vitro*, 9, 703-709 (1995)
- 112) Noland, E. A., Taylor, D. H. and Bull, R. J.: *Neurobehav Toxicol Teratol*, 4, 539-544 (1982)
- 113) Paule, M. G., Reuhl, K., Chen, J. J., Ali, S. F. and Slikker, W., Jr.: *Toxicol Appl Pharmacol*, 84,

- 412-417 (1986)
- 114) 三宅久美子, 三澤哲夫, 相川浩幸, 吉田貴彦, 重田  
定義: 産業医学, 31, 363-371 (1989)
- 115) Faqi, A. S., Schweinfurth, H. and Chahoud, I.: Re-  
prod Toxicol, 15, 117-122 (2001)
- 116) Hirose, A., Aisaki, H., Hara, H., Takahashi, M., Iga-  
rashi, K., Kanno, J. and Ema, M. The 25th Interna-  
tional Symposium on Halogenated Environmental Or-  
ganic Pollutants and POPs (DIOXIN 2005, Toront) .  
(2005)
- 117) Hirose, A., Aisaki, H., Matsumoto, M., Kamata, E.,  
Igarashi, K., Kanno, J. and Ema, M. The 26th Inter-  
national Symposium on Halogenated Environmental  
Organic Pollutants and POPs (DIOXIN 2006, Oslo,  
8/24) . (2006)
- 118) 松本真理子, 大井恒宏, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 江馬  
眞: 化学生物総合管理学会誌, 3, 56-65 (2007)
- 119) OECD:Draft summary record of the twenty-fourth  
SIDS initial assessment meeting (SIAM24) ENV/JM/  
EXCH/SIAM/A (2007) 1 (2007)

## 【特集】

## OECD 化学物質対策の動向 (第 12 報)

- 第 20 回、第 21 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2005 年パリ、ワシントン DC)

Progress on OECD Chemicals Programme (12)

- SIAM 20 in Paris and 21 in Washington DC, 2005

高橋美加<sup>1</sup>・松本真理子<sup>1</sup>・川原和三<sup>2</sup>・菅野誠一郎<sup>3</sup>・菅谷芳雄<sup>4</sup>広瀬明彦<sup>1</sup>・鎌田栄一<sup>1</sup>・江馬 真<sup>1</sup>

1: 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター総合評価研究室

2: (財) 化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

3: (独) 産業医学総合研究所作業環境計測研究部

4: (独) 国立環境研究所環境リスク研究センター

Mika Takahashi<sup>1</sup>, Mariko Matsumoto<sup>1</sup>, Kazumi Kawahara<sup>2</sup>, Seiichirou Kanno<sup>3</sup>,Yoshio Sugaya<sup>4</sup>, Akihiko Hirose<sup>1</sup>, Eiichi Kamata<sup>1</sup>, and Makoto Ema<sup>1</sup>

1. Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center,

National Institute of Health Sciences

2. Chemicals Assessment Center, Chemicals Evaluation and Research Institute

3. Department of Work Environment Evaluation, National Institute of Industrial Health

4. Research Center for Environmental Risk, National Institute for Environmental Studies

要旨: 第 20 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (SIAM 20) が 2005 年 5 月にフランス・パリで開催され、日本が提出した 3 物質の初期評価文書について合意が得られた。また、SIAM 21 が 2005 年 10 月に米国・ワシントン DC で開催され、日本が提出した 2 物質の初期評価文書については全ての評価結果の合意が得られた。本稿では本会議で合意の得られたこれらの物質及びカテゴリーの初期評価文書について紹介する。

キーワード: OECD、HPV プログラム、SIDS 初期評価会議

**Abstract:** The 20th Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting (SIAM 20) was held at the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) headquarters in Paris, France. The initial assessment documents of three substances (CAS numbers: 85-41-6, 97-99-4, 7632-00-0) at SIAM 20 were submitted by the Japanese Government with or without the International Council of Chemical Associations (ICCA) and all of them were agreed at the meeting. SIAM 21 was held in Washington DC, hosted by the United States. The initial assessment documents of two substances (CAS numbers: 100-74-3, 107-18-6) at SIAM 21 were submitted by the Japanese Government with or without ICCA and all of them were agreed at the meeting. In this report, the documents of these substances are introduced.

**Keywords:** OECD, HPV Programme, SIDS Initial Assessment Meeting

## 1 はじめに

経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) 加盟各国における高生産量化学物質 (High Production Volume Chemical: HPV) について、1992 年に始まった OECD 高生産量化学物質点検プログラム (HPV Programme) により安全性の評価が行われている (長谷川ら 1999a、江馬 2006)。日本政府は初回より評価文書を提出しており、第 19 回までの初期評価会議 (Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting: SIAM) において日本政府が担当し結論及び勧告が合意された化学物質の評価文書のヒトの健康影響または環境影響・曝露情報については既に紹介してきた (長谷川ら 1999b、2000、2001; 高橋ら 2004、2005a、2005b、2006a、2006b、2006c、2007)。また、SIAM 19、SIAM 20 及び SIAM 21 の会議内容、SIAM 1 から SIAM 18 までの会議の結果の概要についても紹介してきた (松本ら 2005a、2005b、2006a、2006b、2007)。

国際化学工業協会協議会 (International Council of Chemical Associations: ICCA) による評価文書の原案作成に伴い日本においても 2001 年から、日本政府に加え日本化学工業協会加盟企業も評価文書の原案を作成している。

評価文書は、物性、曝露情報、健康影響及び環境影響に関する記述から構成されている。本稿では第 20 回及び第 21 回 SIAM (SIAM 20、SIAM 21) で合意に至った化学物質名及び日本担当物質の評価文書の概要を紹介する。

## 2 SIAM 20 及び SIAM 21 で合意された化学物質名と日本担当物質の初期評価内容

2005 年 5 月にパリ (フランス) で開催された SIAM 20 において、24 物質及び 5 カテゴリー (それぞれ 2、2、3、4 及び 10 物質を含む)、計 45 化学物質の初期評価文書が審議され、表 1 に示す物質の初期評価結果及び勧告が合意された。

また、2005 年 10 月にワシントン DC (米国) で開催された SIAM 21 において、18 物質及び 5 カテゴリー (それぞれ 2、4、5、6 及び 6 物質を含む)、計 41 化学物質の初期評価文書が審議され、表 2 に示す物質の初期評価結果及び勧告が合意された。

SIAM における合意は FW (The chemical is a candidate for further work.) または LP (The chemical is currently of low priority for further work.) として示されている。FW は「今後も追加の調査研究作業が必要である」、LP は「現状の使用状況においては追加作業の必要はない」ことを示す。

### 2 - 1 SIAM 20 について

#### (1) Phthalimide (85-41-6) (原案作成: ICCA 日本企業)

##### 1) 曝露状況

本物質は農薬、染料、医薬品、ゴム加工剤の中間体として使用されている。職業曝露の主要経路は吸入、経皮及び経口と考えられる。

##### 2) 環境影響

本物質が環境に放出された場合、約 99.8%が水圏に分布し、沈殿物及び土壌にそれぞれ約 0.1%ずつ分布する。本物質は容易に生分解し (14 日間で 92%分解 [OECD TG 301C])、魚類における濃縮性は低い (生物濃縮係数 BCF: 1.53 [計算値]、4.6-22 [OECD TG 305C])。

水生生物に対する急性毒性では、魚類の半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は 51 mg/L (96 時間、OECD TG 203)、ミジンコの半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は 20.8 mg/L (48 時間、遊泳阻害: OECD TG 202)、藻類の 50%生長阻害濃度 (EC<sub>50</sub>) は 161 mg/L (72 時間、生長速度法: OECD TG 201) であった。慢性毒性では、ミジンコの最大無影響濃度 (NOEC) は 7.6 mg/L (21 日間、繁殖阻害: OECD TG 211)、藻類の NOEC は 10.7 mg/L (72 時間、生長速度法: OECD TG 201) であっ



た。

### 3) 健康影響

本物質が胎盤を通して胎児に移行することがラットへの経口投与試験で示された。急性毒性は一般に低く、経口及び経皮において 7,940 mg/kg bw 投与しても摂餌低下、活動低下、嗜眠傾向しかみられなかった。

ウサギの皮膚と眼に対して弱い刺激性が認められた。

ラットに 1 日 6 時間、週 5 日曝露した 4 週間反復吸入毒性試験において、雄では無毒性量 (NOAEL) は 523 mg/m<sup>3</sup> (最高用量)、雌では 523 mg/m<sup>3</sup> で肺相対重量の低値が認められ、NOAEL は 154 mg/m<sup>3</sup> とされた。ラットに交配前 2 週間及び交配期間を含め、雄では計 46 日間、雌では分娩後哺育 3 日まで、0、250、500 及び 1,000 mg/kg bw/day を強制経口投与した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) において、1,000 mg/kg bw/day の雌 1 例に摂餌量及び体重の減少、肝臓の小葉周辺性脂肪化、腎臓の近位尿細管上皮脂肪変性及び胸腺の萎縮が認められ、反復投与毒性の NOAEL は雄で 1,000 mg/kg bw/day、雌で 500 mg/kg bw/day とされた。また、同試験で 500 mg/kg bw/day 以上の児に体重の低値や体重増加量の減少、1,000 mg/kg bw/day で死亡が認められたことから、生殖発生毒性の NOAEL は 250 mg/kg bw/day とされた。

また、発生毒性に関して、妊娠ウサギへの経口投与毒性試験が 2 報あり、試験動物数が少なく、外表検査しか行っていない試験、あるいは、一用量 (75 mg/kg bw/day) のみの試験ではあるが、胚/胎児致死作用や催奇形性は認められなかった。妊娠ハムスターへの単回投与試験でも催奇形性は認められなかった。

*In vitro* での細菌やほ乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験では陰性であったが、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験では細胞毒性のみられる高用量において S9mix 存在下で弱い陽性を示した。全体としては *in vitro* で遺伝毒性はないとされ、*in vivo* でも遺伝毒性はないとみなされた。

### 4) 結論と勧告

本物質は健康に対して有害性 (高用量における生殖発生毒性) を示すが、曝露量が少ないので、健康影響については LP と勧告された。環境に対しても有害性を示すが、これは高濃度での急性毒性についてであるので、環境影響については LP と勧告された。

## (2) Tetrahydro-2-furanmethanol (97-99-4) (日本政府)

### 1) 曝露状況

本物質は溶剤、可塑剤、防かび剤、リジンの中間体、樹脂改質剤、塗料、ジヒドロピラン原料、合成医薬品中間体原料等に用いられている。職業及び消費者曝露の主要経路は吸入及び経皮と考えられる。

### 2) 環境影響

本物質が環境に放出された場合、主に水圏及び土壌に分布する。本物質は容易に生分解し、魚類における濃縮性は低い (BCF: 3.16 [計算値])。

水生生物に対して、急性毒性試験では試験最高濃度まで毒性症状が全く観察されず、魚類の半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は > 101 mg/L (96 時間、OECD TG 203)、ミジンコの半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は > 91.7 mg/L (48 時間、遊泳阻害: OECD TG 202)、藻類の 50% 生長阻害濃度 (EC<sub>50</sub>) は > 98.9 mg/L (72 時間、生長速度法: OECD TG 201) であった。得られた慢性毒性値は、ミジンコの最大無影響濃度 (NOEC) 95.1 mg/L (21 日間、繁殖阻害: OECD TG 211)、藻類の NOEC 98.9 mg/L (72 時間、生長速度法: OECD TG 201) であった。

### 3) 健康影響

急性経口毒性は低く、2,000 mg/kg bw の投与では生存率、体重増加量、剖検結果に影響はみ

られなかったが、自発運動の低下及び筋弛緩が認められた。

ウサギの皮膚に対して刺激性はなく、眼に対しては中程度の刺激性が認められた。また、ヒトでは皮膚と粘膜に中程度の刺激性がある。

ラットに 0、10、40、150 及び 600 mg/kg bw/day を強制経口投与した 28 日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 407) において、600 mg/kg bw/day の雌雄に自発運動亢進、続いて自発運動低下及び腹臥姿勢、さらに雄には後肢握力の低下、摂餌量の減少及び体重増加の抑制、雌には投与 1 週のみ摂餌量の減少が認められ、150 mg/kg bw/day の雌に自発運動亢進が認められた。尿検査では 600 mg/kg bw/day で雄に pH の低下が認められた。血液学検査では 600 mg/kg bw/day で雌雄に平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、白血球数及び血小板数の減少並びにプロトロンビン時間の延長、さらに雄に網状赤血球数、雌には血色素量の減少が認められた。血液生化学検査では 600 mg/kg bw/day で雌雄に ALP、総タンパク、アルブミン、総ビリルビン及びカルシウム、さらに雄には LDH、トリグリセライド及びナトリウムの減少並びに尿素窒素の増加が認められ、150 mg/kg bw/day では雄に総タンパクの減少が認められた。器官重量では 600 mg/kg bw/day で雌雄に胸腺、雌に下垂体の相対重量の減少、雌で腎臓の相対重量の増加が認められ、150 mg/kg bw/day では、雌に下垂体の相対重量の減少が認められた。病理組織学検査では 600 mg/kg bw/day の雌雄に胸腺の萎縮、雄に脾臓の髓外造血低下による赤脾髄萎縮及び被膜炎症並びに精巣の精上皮細胞壊死、150 mg/kg bw/day の雄に精巣の精上皮細胞壊死が認められ、精巣の精子形成サイクル検査では 600 mg/kg bw/day でセルトリ細胞に対する精子細胞の比率の減少が認められた。これらの結果から、NOAEL は 40 mg/kg bw/day とされた。

ラットに、交配前 2 週間、その後さらに、雄では交配期間を含む 47 日間、雌では交配期間、妊娠期間及び分娩後哺育 4 日まで、0、15、50、150 及び 500 mg/kg bw/day を強制経口投与した経口投与簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) では、雌雄に自発運動亢進が 150 mg/kg bw/day 以上で認められ、体重増加の抑制が雄の 500 mg/kg bw/day と雌の 150 mg/kg bw/day 以上で認められた。雄の 500 mg/kg bw/day で胸腺、精巣及び精巣上体の相対重量の減少、間質細胞過形成を伴う精巣の精細管萎縮、精巣上体における管内精子減少及び細胞崩壊物が認められた。雌の 500 mg/kg bw/day では性周期の延長が認められ、全例で分娩が認められず、子宮に初期吸収胚が確認された。150 mg/kg bw/day では妊娠期間の延長及び出産率の低下、分娩率、出生率、哺育 0 日及び 4 日の生児数、4 日生存率の減少が認められた。これらより、生殖発生毒性の NOAEL は 50 mg/kg bw/day とされた。イヌに 90 日間混餌投与した試験では、1,000 ppm 以上で精巣重量の減少、3,000 ppm で精子の活性低下、6,000 ppm で精巣萎縮が認められた。

雌ラットの妊娠 6-15 日に 0、10、50、100、500 及び 1,000 mg/kg bw/day を経口投与した試験では、500 mg/kg bw/day 以上で妊娠ラットの体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められた。500 mg/kg bw/day 以上では全例の雌に早期吸収胚が認められ、100 mg/kg bw/day では胎児の体重減少が認められた。これらの結果から、母体毒性の NOAEL は 100 mg/kg bw/day、発生毒性の NOAEL は 50 mg/kg bw/day とされた。

細菌を用いる復帰突然変異試験及びチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験はともに陰性であった。

#### 4) 結論と勧告

本物質は健康に対して有害性 (刺激性、反復投与毒性、生殖発生毒性) を示し、また、曝露の可能性を否定できないので、健康影響については FW と勧告され、職業曝露量及び消費者曝露量に関する調査が推奨された。本物質は環境に対する有害性は低いので、環境影響については LP と勧告された。

## (3) Sodium nitrite (7632-00-0) (原案作成: ICCA 日本企業)

## 1) 曝露状況

本物質は産業界で広く使用され、食品添加物や腐食防止剤としても使用されている。職業曝露の主要経路は吸入及び経皮、消費者曝露の主要経路は経口と考えられる。

## 2) 環境影響

本物質が大気や土壤に放出された場合は主に土壤に分布し、水圏に放出された場合はほぼ水圏のみに分布する。本物質は無機物であり、生分解性試験は行われていない。水生生物における濃縮性は低い (BCF: 3.2 [計算値])。

水生生物に対する急性毒性では、魚類の LC<sub>50</sub> は 0.54~1010.4 mg/L (ウナギなど、ある種の魚類は nitrite が鰓膜を通り、血中に入ることを防ぐので、LC<sub>50</sub> の範囲が広い)、無脊椎動物種の LC<sub>50</sub> は 3.9~539.2 mg/L (ある種の無脊椎動物では chloride ion があると nitrite の毒性が軽減するので、LC<sub>50</sub> の範囲が広い)、藻類の EC<sub>50</sub> は > 100 mg/L (72 時間、生長速度法: OECD TG 201) であった。慢性毒性では、甲殻類の NOEC は 9.86 mg/L、藻類の NOEC は 100 mg/L (72 時間、生長速度法: OECD TG 201) であった。

## 3) 健康影響

亜硝酸塩は血液中においてヘモグロビンとの反応性が高く、メトヘモグロビン血症を引き起こす。ヘモグロビン中の第一鉄は亜硝酸塩によって酸化されて第二鉄となり、メトヘモグロビンを形成する。これに関して、ヒトはラットより感受性が高い。

ラットに 150 mg/kg bw 単回経口投与した試験では、投与の 1 時間後にメトヘモグロビン濃度は 45% から 80% にまで増加し、24 時間後に生存していたラットの血中濃度は正常レベルであった。マウスの単回経口投与毒性試験における半数致死量 (LD<sub>50</sub>) は、雄で 214 mg/kg bw、雌では 216 mg/kg bw であった。妥当性は確認されていないが、雌雄ラットを用いた単回吸入毒性試験において、10 mg/m<sup>3</sup> への曝露の 4 時間後に雌のみメトヘモグロビン濃度が増加したが、血液学的には重要な結果ではなかった。

ウサギの皮膚に対して刺激性はなく、眼に対しては中程度の刺激性が認められた。

雌雄ラットに 0、375、750、1,500、3,000 及び 5,000 ppm (平均一日用量は雄で 0、30、55、115、200 及び 310 mg/kg bw/day、雌で 0、40、80、130、225 及び 345 mg/kg bw/day) を飲水投与した 14 週間反復経口投与毒性試験では、全ての投与群においてメトヘモグロビン濃度が増加したため、NOAEL は得られなかった。メトヘモグロビン濃度の増加以外についての最小毒性量 (LOAEL) は、雄で 115 mg/kg bw/day (精子の運動性低下)、雌では 225 mg/kg bw/day (腎臓と脾臓の相対重量増加) であった。また、他の 14 週間反復経口投与毒性試験において、雌雄マウスに 0、375、750、1,500、3,000 及び 5,000 ppm (平均一日用量は雄で 0、90、190、345、750 及び 990 mg/kg bw/day、雌で 0、120、240、445、840 及び 1,230 mg/kg bw/day) を飲水投与した試験では、メトヘモグロビン濃度についての記載が無いので、NOAEL は得られない。LOAEL は雄で 750 mg/kg bw/day (脾臓での髓外造血、精巣の変性)、雌では 445 mg/kg bw/day (脾臓での髓外造血) であった。

雌雄ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験において、0、750、1,500 及び 3,000 ppm (平均一日用量は雄で 0、35、70 及び 130 mg/kg bw/day、雌で 0、40、80 及び 150 mg/kg bw/day) を飲水投与したところ、臨床的症状は認められなかった。投与開始 2 週間後と 3 ヶ月間後にメトヘモグロビン濃度を測定したところ、昼間と比較して飲食の活発な夜間において濃度がより高くなった。また、雌雄マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験において、0、750、1,500 及び 3,000 ppm (平均一日用量は雄で 0、60、120 及び 220 mg/kg bw/day、雌で 0、45、90 及び 165 mg/kg bw/day) を飲水投与したところ、臨床的症状は認められなかった。雌雄どの用量でも 12 ヶ月後にはメトヘモグロビン濃度の増加は認められなかった。これらの結果から NOAEL はラットの雄で 130 mg/kg bw/day、雌で 150 mg/kg bw/day、マウスの雄で 220 mg/kg

bw/day、雌で 165 mg/kg bw/day とされた。

本物質は遺伝子に直接作用する塩基対置換型変異原物質である。染色体異常を *in vitro* の哺乳動物細胞に引き起こした。マウス末梢血を用いた *in vivo* 小核試験では強制経口投与 10~20 mg/kg bw、24 時間ごとに 4 回投与) の場合は陽性、飲水投与 (最高用量 900 mg/kg bw/day、雌、14 週間) の場合は陰性の結果であった。また、妊娠ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験では骨髄と胎児の肝細胞に染色体異常が認められた。

発がん性については上述の 2 年間慢性毒性/発がん性試験において、ラットでは最高用量で雌雄に前胃上皮過形成の発生率が増加し、70 mg/kg bw/day 以上の雄と 80 mg/kg bw/day 以上の雌で単核細胞白血病の発生率が減少した。本試験の条件下では発がん性の証拠は認められなかった。マウスでは雌の前胃扁平上皮乳頭腫/がんの発生が陽性傾向を示し、雄の最高用量で腺胃上皮過形成の発生率が増加した。本試験の条件下では発がん性の証拠は雄においては認められず、また、雌では発がん性のあいまいな証拠が認められた。

ラットを用いた種々の発がん性試験の結果は陰性であり、腫瘍 (リンパ腫や白血病) リスクの減少を示す結果さえみられた。従って、本物質には飲水摂取による発がん性の証拠は認められないとされた。また、WHO (世界保健機関) におけるレビューの結論も同様であった。

雌雄ラットに 0、0.0125、0.025 及び 0.05% (0、10.75、21.5 及び 43 mg/kg bw/day) を混餌投与したところ、生殖影響は認められなかったが、児において 21.5 mg/kg bw/day 以上で出生前後の死亡率増加及び離乳前の体重減少が認められ、発生毒性の NOAEL は 10.75 mg/kg bw/day とされた。継続繁殖をさせているマウスに 125、260 及び 425 mg/kg bw/day を飲水投与したところ、繁殖成績や剖検のエンドポイントに影響は認められず、NOAEL は 425 mg/kg bw/day とされた。妊娠モルモットに飲水投与したところ、母動物の貧血や流産発生率の増加、胎児死亡率の増加が認められ、LOAEL は 60 mg/kg bw/day であった。これらの試験結果から、本物質は赤血球産生や血液学的指標、脳の発達に影響を与え、児の死亡や低成長を引き起こす可能性があると考えられた。

ヒトにおいて、本物質は平滑筋弛緩、メトヘモグロビン血症、チアノーゼを引き起こし、幼児は特に感受性が高い。幼児のヘモグロビンの多くが胎児性ヘモグロビン型であり、成人のヘモグロビンより容易に酸化され、メトヘモグロビンに成り易い。さらに、幼児ではメトヘモグロビンの低減に關与するメトヘモグロビン還元酵素の活性が成人の約半分しかない。

#### 4) 結論と勧告

本物質は健康及び環境に対して有害性 (健康: 急性毒性・刺激性・反復投与毒性・変異原性・生殖毒性、環境: 急性毒性) を示し、また、現在も広く散発的に使用されているので FW と勧告され、ヒトや環境への曝露量について調査を行い、規制及び非規制使用による曝露総量に関する情報を管理機関で共有することが推奨された。

## 2 - 2 SIAM 21 について

### (1) 4-Ethylmorpholine (100-74-3) (日本政府)

#### 1) 曝露状況

本物質は化学合成品 (染料、医薬品、加硫促進剤、乳化剤) の中間体、染料や樹脂の溶剤として広く使用されている。職業及び消費者曝露の主要経路は吸入及び経皮と考えられる。

#### 2) 環境影響

本物質が環境に放出された場合、主に水圏及び土壌に分布する。本物質は容易に生分解しない (28 日間で <10% 分解 [OECD TG 301C]) が、水生生物における生物濃縮性は低い (BCF: 3.16 [計算値])。

水生生物に対する急性毒性では、魚類の LC<sub>50</sub> は > 100 mg/L (96 時間、OECD TG 203)、ミジンコの EC<sub>50</sub> は > 92 mg/L (48 時間、遊泳阻害: OECD TG 202)、藻類の EC<sub>50</sub> は > 53 mg/L