

図7 DPAA、DPA(GS)、及びBDPAOの細胞毒性に対するGSH枯渇の影響  
 1 mM L-Buthionine-SR-sulfoximine (BSO) 6時間処理によりGSHを枯渇した後、DPAA、DPA(GS)及びBDPAOで24時間処理を行い、WST-8法により細胞毒性を評価した。

#### 4.5 DPAA、DPA(GS)、BDPAOの細胞毒性に対するGSH添加の影響

図7におけるGSH枯渇細胞を用いた実験の結果は、ヒ素化合物とGSHの細胞外での相互作用が毒作用に及ぼす影響に関心を持たせた。図8に示すように、それ自体毒作用を示さない濃度のDPAAを5 mM GSHと組み合わせると、DPAAの細胞毒性が顕著に促進され、ほとんどすべての細胞が死滅した。一方、5 mM GSHの存在により、DPA(GS)及びBDPAOによる毒作用は顕著に抑制された。

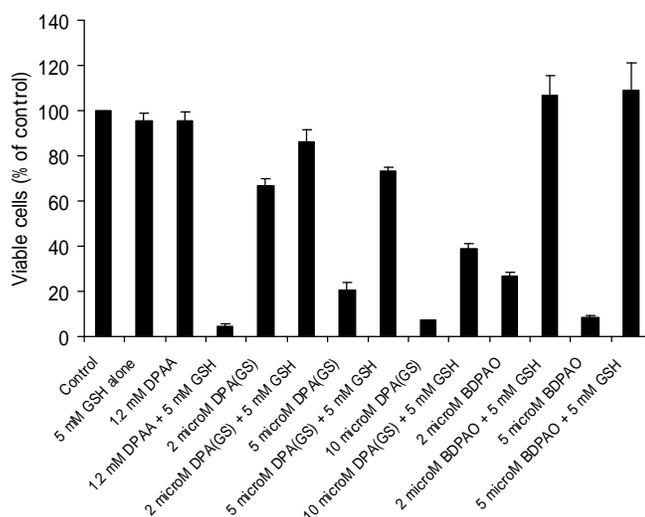


図8 DPAA、DPA(GS)及びBDPAOの細胞毒性に対するGSH添加の影響  
 5 mM GSHの存在及び非存在下、HepG2細胞をDPAA、DPA(GS)及びBDPAOで24時間処理を行い、WST-8法により細胞毒性を評価した。

## 5 考 察

GSH の枯渇は DPAA の細胞毒性を軽減し、また、GSH の添加は DPAA の細胞毒性を促進することから、DPAA と GSH の相互作用により細胞内及び細胞外においても毒性中間体が形成されることが示唆された。そこで、毒性中間体の一候補として DPAA と GSH の複合体 DPA(GS) を合成し、GSH 存在及び非存在下細胞毒作用を検討したところ、DPA(GS) は DPAA の約 1,000 倍強毒性であり、GSH の枯渇によりその毒性が増強され、また GSH の存在により DPA(GS) 毒性が減少することが明らかになった。この結果は、DPA(GS) は DPAA の毒性中間体であり、その毒作用は GSH に影響されることを示すものであった。

DPA(GS) の細胞毒性は、BDPAO への転換とその後の蛋白結合型ヒ素 protein-As の形成と関係があるように思われた。図 5 に示したように、DPA(GS) の細胞毒性を軽減しうる GSH の存在は、培地中で DPA(GS) レベルの減少を抑制し、また DPA(GS) から protein-As の形成を抑制した。この結果は、GSH は DPA(GS) を安定に保ち、これにより細胞毒性に関係のある protein-As の形成を抑えたことを示唆する。

BDPAO は血清含有培地では不安定であり、細胞毒性と関係する protein-As に急速に変化した。図 6 に示したように、BDPAO は GSH の存在、非存在に関わらず急速に減少し、過剰の GSH の存在下では DPA(GS) に変換され、毒性を示さなかった(図 8)。この結果は、DPA(GS) 自体は細胞毒性に関して不活性であることを示唆する。一方 GSH 非存在下、BDPAO は毒性と関係のある protein-As に急速に変換された。培地に GSH が存在するとなぜ DPA(GS) が BDPAO から形成されるのかについては、BDPAO の分解により生じた 2 分子の diphenyl-As が過剰量の GSH と反応し DPA(GS) を生じることが考えられる。しかし GSH の非存在下では、BDPAO から生じた diphenyl-As のそれぞれの分子は容易に血清蛋白のような nucleophiles と相互作用して protein-As を生じたと思われる。以上の結果は、毒性中間体あるいは本体が培地中で産生され、血清蛋白などの nucleophiles と反応することを示唆する。一方、培地中に細胞が存在する場合、細胞蛋白は DPAA の反応性中間体等と相互作用し、毒性標的になると思われる。今後、DPAA とその関連化合物の毒性標的の解析が重要課題となる。

## 6 結 語

DPAA は、細胞内外の GSH と相互作用して DPA(GS) を生じた。DPA(GS) は、GSH の存在下安定に保たれる一方で、BDPAO への変換を通して protein-As を産生した。protein-As の産生は毒作用に関係し、一方、安定な DPA(GS) 形成は毒性には繋がらない。DPA(GS) 由来の BDPAO は、GSH 非存在下 protein-As を生じ、一方、GSH 存在下では DPA(GS) を生じた。以上の結果は、DPA(GS)、BDPAO、protein-As などの毒性中間体の形成調節に GSH が役割を有することを示唆する。

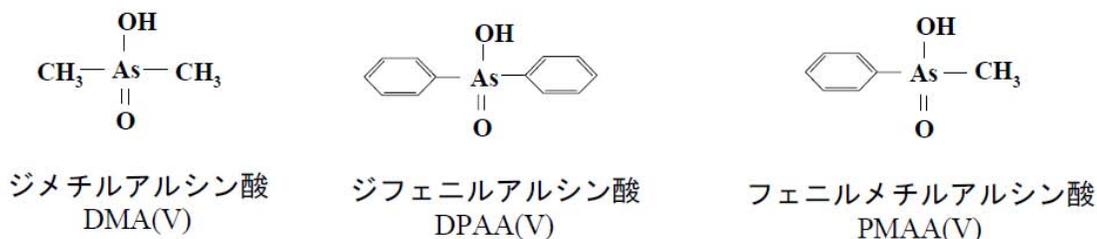
(2) ジフェニルアルシン酸等の有機ヒ素化合物の細胞毒性に及ぼす  
細胞内グルタチオンの影響

平野 靖史郎 (国立環境研究所環境健康研究領域健康指標研究室 室長)  
小林 弥生 (国立環境研究所環境健康研究領域健康指標研究室 研究員)

2 目的

無機ヒ素は体内でモノメチルアルソン酸 (MMA) とジメチルアルシン酸 (DMA) に代謝されるが、メチル基をフェニル基に置換すると、茨城県神栖市 (旧神栖町) の井戸水に検出されているジフェニルアルシン酸 (DPAA) やモノフェニルアルソン酸 (monoPAA) と同一物質になることから、これらの有機ヒ素化合物が類似した生体影響を示すことが予想される。また、神栖市の汚染米から検出されているフェニルメチルアルシン酸 (PMAA) は、アルシン酸の有機置換基がメチル基とフェニル基となっており、無機ヒ素の代謝物である DMA と井戸水から検出されている DPAA の性質を持ち合わせていることが予想される。無機ヒ素の毒性発現機構は代謝と密接な関係があり、そこには生体内の酸化還元反応に重要なグルタチオンが大きく関与している。ここでは、DPAA をはじめとする有機ヒ素化合物の細胞毒性と細胞内グルタチオンとの関係について詳しく調べることを目的とした。有機ヒ素化合物における置換基の理解を容易にするため、MMA、DMA、DPAA、monoPAA、PMAA の構造式を図 1 に示した。

アルシン酸類 (2 置換基)



アルソン酸類 (1 置換基)

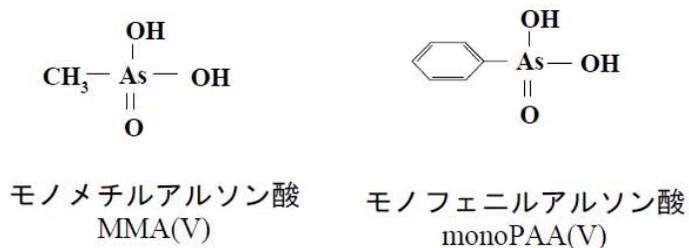


図 1 有機ヒ素化合物の構造式

### 3 方法

#### 3.1 試薬

DPAA は環境省の管理下で DPAA に係わる研究グループへ頒布された。monoPAA (V) は PAO (III) を過酸化水素で酸化し再結晶したものをを用いた。PMAA は、環境研において合成されたものをを用いた。グルタチオン枯渇剤であるブチオニンスルフォキシミン (BSO) は、シグマ社から購入し最終濃度 0.5 mM になるように調整して用いた。また、N-アセチルシステイン、グルタチオンは、それぞれシグマ社と和光純薬より購入した。これらの試薬は培地に溶解した後、ポアサイズ 0.22  $\mu\text{m}$  のフィルターにより滅菌して実験に用いた。

#### 3.2 細胞

細胞は、米国 VEC 社から購入したラット心臓微小血管内皮細胞 (RHMVEC) をを用いた。ゼラチンで処理したカルチャーディッシュで増殖因子 (R211-S, Cell Applications, Inc.) を添加したラット内皮細胞基礎培地 (R210-500, Cell Applications, Inc) で 2 ~ 3 日間単層となるまで培養した。トリプシン-EDTA 処理して細胞浮遊液とした後、培地で 2 倍希釈してから実験に供した。

#### 3.3 細胞障害性試験

フィブロネクチンをコートした 96 ウェルカルチャーディッシュにラット心臓微小血管内皮細胞播種して増殖培地で 3 日間培養した。シート状となった細胞を、基礎培地で洗った後、ヒ素化合物を加えてさらに 24 時間ばく露した。細胞をフェノールレッドを含まない MEM 培地で洗浄後、WST-8 (cell counting Kit-8:Dojindo, OD450nm) で相対的生細胞数を測定した。

#### 3.4 ヘムオキシゲナーゼ - 1 (HO-1) の遺伝子発現

シート状に培養したラット心臓微小血管内皮細胞に、BSO 存在下、あるいは非存在下において DPAA を添加し、6 時間培養した後に、TRIZOL (Invitrogen 社) を用いて全 RNA を抽出した。全 RNA はホルマリン変性アガロースゲル電気泳動にて分離後、Hybond-N 膜にプロットした。pCR2.1 ベクターにクローニングされたヘムオキシゲナーゼ - 1 cDNA (Arch. Toxicol., 73, 410-412, 1999) を EcoRI で切り出したものを、 $[^{32}\text{P}]d\text{CTP}$  でラベルしてプローブとした。プロットは BAS2000 で解析し、ヘムオキシゲナーゼ - 1 の転写レベルをアクチンの mRNA 量で補正して表した。

### 4 結果

図 2 に、DPAA、又は PMAA にばく露したラット内皮細胞の生存率に及ぼす N-アセチルシステインの効果を示した。DPAA と PMAA の細胞毒性はほぼ同じであると考えられる。N-アセチルシステインは、DPAA と PMAA の細胞毒性をわずかではあるが低下させたが、細胞毒性の低減効果は、5 mM より 10mM の N-アセチルシステインについて強く見られた。

図 3 には、細胞内グルタチオン枯渇材である BSO の添加が DPAA、あるいは PMAA のラット内皮細胞に対する細胞毒性に及ぼす影響を示した。一般に、細胞内グルタチオンは酸化ストレスを与える有害化学物質の細胞毒性を高めることが知られている。しかし、DPAA と PMAA の細胞毒性は BSO で細胞内グルタチオンを低下させることにより、むしろ低下した。

DPAA はヘムオキシゲナーゼ - 1 の転写を用量依存的に誘導したが (図 4) 無機ヒ素と比べて極めて誘導能は低い。また、細胞内グルタチオン枯渇材である BSO は、それ自身ヘムオキシゲナーゼ - 1 の転写を誘導し、さらに DPAA のヘムオキシゲナーゼ - 1 の転写誘導を相加的に高めた。

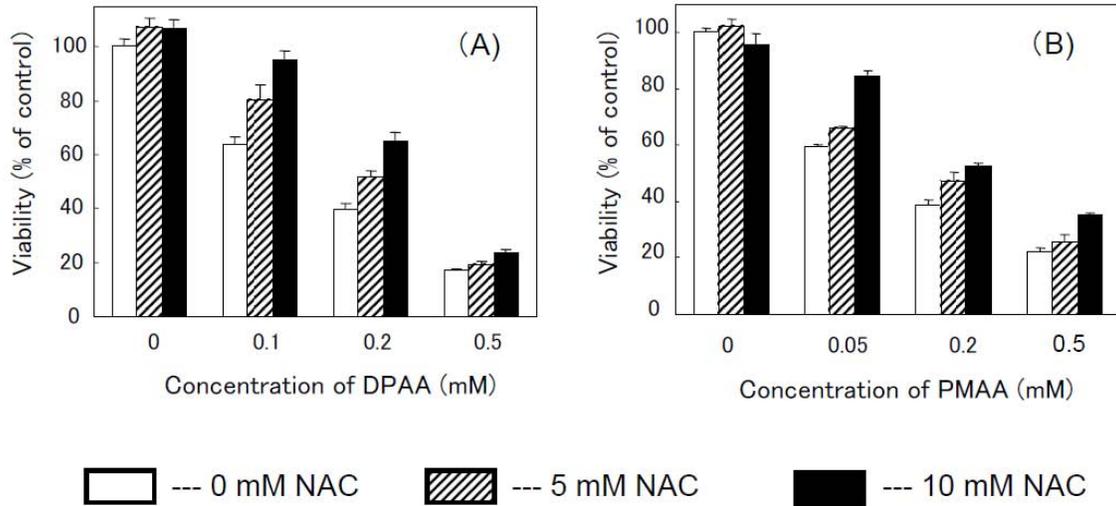


図2 DPAA (V)(A) 又は PMAA (V)(B) にばく露したラット内皮細胞の生存率に及ぼす N-アセチルシステインの効果  
斜線と塗りつぶしカラムは、それぞれ 5、10 mM の NAC の効果を示す。

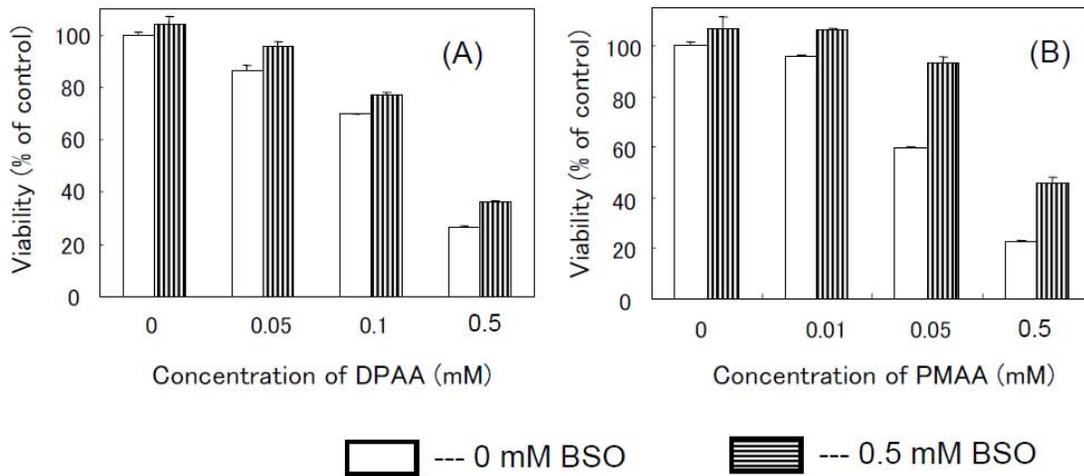


図3 DPAA (V)(A) 又は PMAA (V)(B) にばく露したラット内皮細胞の生存率に及ぼすグルタチオン枯渇材 BSO の影響

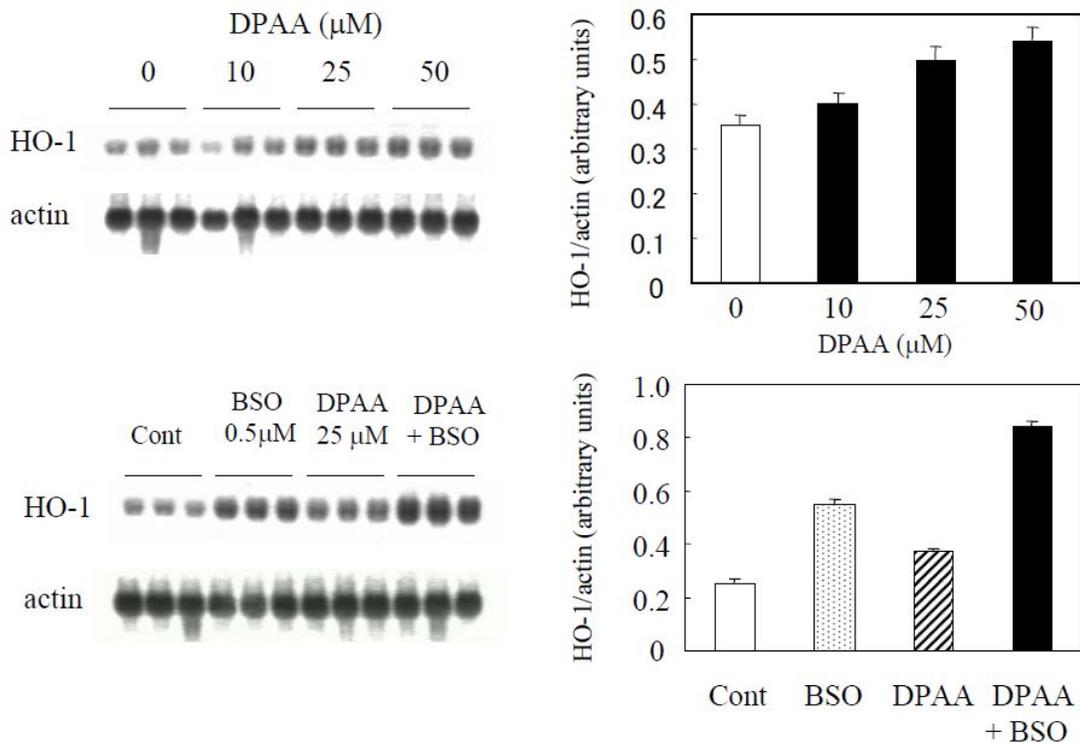


図4 DPAA に BSO ばく露したラット内皮細胞における HO-1 の誘導と BSO の効果

## 5 考察

一般的に、細胞内グルタチオンは分子内システインのチオールの還元作用により、ヒ素の酸化ストレスを緩和し細胞毒性を低下させると考えられている。また、細胞外のチオール化合物は、ヒ素化合物の細胞毒性に対して、さまざまな修飾をするものと考えられる。

図2に示したように、添加した N-アセチルシステインは、DPAA と PMAA の細胞毒性をわずかではあるが低下させた。N-アセチルシステインは細胞内グルタチオンを高める作用を持つ場合があるが、ここで用いたラット内皮細胞においては、その効果はほとんどない<sup>1)</sup>。DPAA と PMAA の細胞毒性に及ぼす N-アセチルシステインの効果は、細胞外における N-アセチルシステインの作用により DPAA と PMAA の細胞内への取込みが低下した可能性も考えられる。Janらは、白血球細胞である NB4 細胞、膀胱上皮の HUC-1、腎上皮である 293 細胞を用いて、濃度の異なる DTT、DMPS、DMSA(これらはジチオール化合物)が iAs(III)、MMA(III)、DMA(III)の細胞毒性等(48hr)に及ぼす影響について調べたところ、低濃度のチオール化合物は毒性を高め、高濃度のチオール化合物は毒性を高めたと報告している<sup>2)</sup>。したがって、チオール化合物には、還元剤としてヒ素を毒性の高い三価の状態に保持することによりヒ素の毒性を高める作用と、細胞を還元状態に保ち、ヒ素の酸化ストレスに対する防御的な作用があり、結果として細胞毒性の増強と現弱の相反的效果が現れるものと考えられるが、細胞外チオール化合物がヒ素化合物の細胞障害性に及ぼす影響に関しては濃度依存性があることに注意する必要がある。

細胞内グルタチオンは酸化ストレスを与えるヒ素化合物に対して、その細胞毒性を高めることが知られている。一方、ジメチルアルシン酸(DMA)の細胞毒性に関しては、細胞内グルタチオンはむしろ細胞毒性を上昇させる効果があると報告されている<sup>3)</sup>。DMAと同じようにヒ素に有機置換基が2個結合している DPAA と PMAA の細胞毒性は、BSOを用いて細胞内グルタチオンを枯渇させておくことにより、DMAの場合と同様に低下した。

これらのことをふまえ、表1には、今回の実験により示した DPAA と PMAA をはじめとして、

その類似化合物である DMA、MMA、monoPAA の細胞毒性に及ぼす、N-アセチルシステインと BSO の効果を合わせて示した<sup>4)</sup>。BSO は、MMA や monoPAA 等のアルソン酸類の細胞毒性を著しく高めるが、DMA、DPAA、PMAA 等のアルシン酸類の細胞毒性はむしろ軽減させることが分かる。細胞内グルタチオンはヒ素の酸化的ストレスを緩和し細胞毒性を低下させると考えられているが、アルシン酸類に関しては細胞毒性を高める効果があるものと推測される。

表 1 アルシン酸とアルソン酸のラット内皮細胞の細胞毒性に及ぼす NAC 及び BSO の効果

			LC50(mM)	細胞毒性	
				NAC	BSO
アルシン酸 (2 置換基)	DPAA	(Ph) <sub>2</sub> AsO(OH)	152		
	PMAA	(Ph)(Me)AsO(OH)	90		
	DMA	(Me) <sub>2</sub> AsO(OH)	2540		
アルソン酸 (1 置換基)	monoPAA	(Ph)AsO(OH) <sub>2</sub>	1930		
	MMA	(Me)AsO(OH) <sub>2</sub>	36600		

#### 参 考 文 献

- 1) S. Hirano, Y. Kobayashi, X. Cui, S. Kanno, T. Hayakawa, and A. Shraim : The accumulation and toxicity of methylated arsenicals in endothelial cells: Important roles of thiol compounds, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 198, 458-467, 2004.
- 2) K.Y.Jan, T.C.Wang, B.Ramanathan, and J.R.Gurr : Dithiol compounds at low concentrations increase arsenite toxicity, *Toxicol.Sci.*, 90, 432-439, 2006.
- 3) Ochi, T., Suzuki, T., Isono, H.,Kaise, T. : In vitro cytotoxic and genotoxic effects of diphenylarsinic acid, a degradation product of chemical warfare agents, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 200, 64-72, 2004.
- 4) S. Hirano, Y. Kobayashi, T. Hayakawa, X. Cui, M. Yamamoto, S. Kanno, and A. Shraim : Accumulation and toxicity of monophenyl arsenicals in rat endothelial cells, *Arch. Toxicol.*, 79, 54-61, 2005.



## [ 2.3 ] ジフェニルアルシン酸を投与したサルへの行動影響調査

主任研究者：吉川 泰弘（東京大学大学院農学生命科学研究科 教授）  
研究協力者：小山 高正（日本女子大学人間社会学部心理学科 教授）  
：川崎 勝義（星薬科大学心理学研究室 助教授）  
：根岸 隆之（青山学院大学理工学部化学・生命化学科 研究員）  
：濱崎 裕子（東京大学大学院農学生命科学研究科 研究拠点  
形成特任研究員）

### 1 概要

本研究はカニクイザルを用いたジフェニルアルシン酸（以下「DPAA」という。）の発達期への影響、特に胎生期ばく露個体の生後の行動発達に与える影響を評価することが目的である。その予備試験として平成16年度から17年度にかけて成熟カニクイザルメスをを用いた100日間の慢性毒性試験を行った。DPAAは1日2回、経口投与で対照群、0.3、0.8、2.0mg/kg/dayばく露の計4群（n=2/群）を作成した。体重、摂餌量及び一般的血液生化学値にはDPAAの影響は見られなかったが、2.0mg/kg/day群の1個体が投与後ミオクローヌスを複数回見せた。この100日間慢性毒性試験の結果を踏まえ、次世代行動毒性を評価するための濃度を1.0mg/kg/dayに設定した。1群8頭の妊娠カニクイザルを用意し、妊娠50日目から分娩まで約100日間の妊娠期ばく露実験を行ったが現在のところDPAA投与による明確な影響は観察されていない。

### 2 目的

DPAAのヒトにおけるリスク評価を行うに際し、ヒトに近縁な実験動物であるサル類におけるDPAAの毒性を明らかにすることが必要である。DPAAに関する基礎的知見を得ることを目的として、これまで検出されているDPAAについて、カニクイザルを用いた慢性毒性試験（100日間、1日2回、経鼻カテーテルによる経口投与）及び胎生期（胎齢50日～出生：約100日間）ばく露による発達毒性試験を行う。昨年度の100日間慢性毒性試験の結果を踏まえ、現在カニクイザルにおける妊娠期ばく露の影響及び次世代への影響を評価しており、次世代については特に行動発達の点から各種行動試験を用いて多角的に評価する。

### 3 方法

#### 3.1 100日慢性毒性試験

##### 3.1.1 被験動物

血液生化学値が正常であることを確認した成熟メスカニクイザル（体重3～4kg）を8個体を用意した。

##### 3.1.2 DPAA投与濃度

DPAAとして、2.0、0.8、0.3 mg/kg/day及び対照群（ラット91日間反復投与毒性試験の試験と同じ最高用量を設定しそこから公比約2.5で計3用量及び溶媒のみの対照群を設定した。）を設定した。

3.1.3 投与期間  
100日間（1日2回）。

3.1.4 投与方法  
経鼻カテーテルによる経口投与を行う。

3.1.5 評価項目  
体重、摂餌量、血液生化学値（投与開始前7日目、投与開始後26日目及び89日目の血液を採取、測定項目は表1～4を参照）を測定した。

## 3.2 妊娠動物ばく露試験

3.2.1 被験動物  
血液生化学値が正常であることを確認した成熟メスカニクイザル（体重3～4kg）24個体を用意した。

3.2.2 被験物質投与濃度  
DPAA投与群（1.0mg/kg/day、n=8）、陽性対照としてげっ歯類において顕著な小脳発達異常及び行動発達異常を引き起こすことが知られているメチマゾール投与群（5.0mg/kg/day、n=8）及び対照群（生理食塩水、n=8）を設定した。

3.2.3 投与期間  
妊娠50日から分娩まで約100日間（1日2回）。

3.2.4 投与方法  
経鼻カテーテルによる経口投与

3.2.5 評価項目  
体重、出産成績（妊娠期間、出生子体重）、新生子神経機能検査（握力、疼痛反応、聴覚反射、瞳孔反射）を評価した。今後次世代個体について母子行動観察、出会わせ試験、アイコンタクト試験、指迷路試験といった一連の行動試験を順次行う予定である<sup>1)</sup>。

## 4 結果

### 4.1 100日間慢性毒性試験

4.1.1 体重  
DPAA投与により用量依存の明らかな体重変化は観察されなかった（表1）。

4.1.2 摂餌  
DPAA投与により用量依存の明らかな摂餌量変化は観察されなかった（表2）。

4.1.3 血液学的及び生化学的検査  
投与前7日目、投与開始後26日目及び89日目の血液学的及び生化学的検査の結果、明らかな用量依存性の変化が見られた項目はなかった（表3、4）。

表1 DPAA慢性ばく露試験(100日間) 体重変化

測定時(日)	対照群			DPAA										
	#001	#002	(平均)	0.3 mg/kg/day			0.8 mg/kg/day			2.0 mg/kg/day				
				#101	#102	(平均)	#201	#202	(平均)	#301	#302	(平均)		
投与前(日)	7	3.20	3.86	(3.53)	3.44	4.05	(3.75)	4.54	4.94	(4.74)	3.08	3.22	(3.15)	
	1	3.33	3.83	(3.58)	3.37	4.18	(3.78)	4.69	5.12	(4.91)	3.14	3.11	(3.13)	
体重(kg)	3	3.34	3.64	(3.49)	3.18	3.99	(3.59)	4.54	5.08	(4.81)	3.02	3.04	(3.03)	
	6	3.25	3.49	(3.37)	3.16	3.84	(3.50)	4.58	4.99	(4.79)	3.02	3.09	(3.06)	
	10	3.28	3.60	(3.44)	3.13	3.82	(3.48)	4.60	5.00	(4.80)	2.98	3.15	(3.07)	
	13	3.30	3.61	(3.46)	3.10	3.85	(3.48)	4.58	4.98	(4.78)	2.93	3.19	(3.06)	
	17	3.35	3.58	(3.47)	3.14	3.77	(3.46)	4.60	5.05	(4.83)	2.97	3.22	(3.10)	
	20	3.33	3.62	(3.48)	3.22	3.67	(3.45)	4.58	5.06	(4.82)	3.00	3.31	(3.16)	
	24	3.37	3.62	(3.50)	3.30	3.70	(3.50)	4.60	5.08	(4.84)	3.02	3.27	(3.15)	
	27	3.24	3.59	(3.42)	3.26	3.73	(3.50)	4.63	5.10	(4.87)	3.00	3.32	(3.16)	
	投与開始後(日)	34	3.25	3.55	(3.40)	3.32	3.76	(3.54)	4.68	5.16	(4.92)	3.02	3.43	(3.23)
		41	3.31	3.58	(3.45)	3.18	3.69	(3.44)	4.70	5.20	(4.95)	3.08	3.47	(3.28)
		48	3.22	3.51	(3.37)	3.25	3.63	(3.44)	4.58	5.20	(4.89)	2.98	3.50	(3.24)
		55	3.27	3.53	(3.40)	3.44	3.59	(3.52)	4.65	5.24	(4.95)	2.93	3.54	(3.24)
		62	3.30	3.45	(3.38)	3.45	3.74	(3.60)	4.74	5.32	(5.03)	2.94	3.50	(3.22)
		69	3.37	3.49	(3.43)	3.38	3.68	(3.53)	4.71	5.38	(5.05)	2.93	3.57	(3.25)
		76	3.41	3.51	(3.46)	3.40	3.59	(3.50)	4.56	5.39	(4.98)	2.88	3.57	(3.23)
		83	3.51	3.60	(3.56)	3.59	3.65	(3.62)	4.60	5.44	(5.02)	2.93	3.55	(3.24)
		90	3.51	3.56	(3.54)	3.43	3.51	(3.47)	4.51	5.46	(4.99)	2.91	3.50	(3.21)
99		3.53	3.57	(3.55)	3.39	3.56	(3.48)	4.52	5.41	(4.97)	2.89	3.49	(3.19)	

表2 DPAA慢性ばく露試験(100日間) 摂餌量変化

測定時(日)	対照群			DPAA										
	#001	#002	(平均)	0.3 mg/kg/day			0.8 mg/kg/day			2.0 mg/kg/day				
				#101	#102	(平均)	#201	#202	(平均)	#301	#302	(平均)		
投与前		708	618	(663)	618	756	(687)	756	756	(756)	756	750	(753)	
	1	732	516	(624)	456	756	(606)	708	756	(732)	756	696	(726)	
摂餌量(g/週)	2	756	696	(726)	456	744	(600)	750	756	(753)	732	756	(744)	
	3	756	708	(732)	570	744	(657)	744	756	(750)	744	756	(750)	
	4	684	684	(684)	600	756	(678)	726	756	(741)	744	756	(750)	
	5	750	606	(678)	552	756	(654)	744	756	(750)	756	756	(756)	
	6	756	696	(726)	540	756	(648)	756	756	(756)	756	756	(756)	
	投与開始後(週)	7	708	588	(648)	618	756	(687)	636	756	(696)	744	756	(750)
		8	756	624	(690)	708	756	(732)	744	756	(750)	732	756	(744)
		9	750	600	(675)	708	756	(732)	756	756	(756)	756	756	(756)
		10	756	756	(756)	582	756	(669)	756	756	(756)	756	756	(756)
		11	756	756	(756)	600	756	(678)	600	756	(678)	756	756	(756)
		12	756	756	(756)	756	756	(756)	756	756	(756)	756	756	(756)
		13	756	720	(738)	588	756	(672)	708	756	(732)	756	756	(756)
		14	756	756	(756)	588	756	(672)	756	756	(756)	756	756	(756)

表3 DPAA慢性ばく露試験(100日間) 血液学的検査

測定項目	測定時	DPAA											
		対照群			0.3 mg/kg/day			0.8 mg/kg/day			2.0 mg/kg/day		
		#001	#002	(平均)	#101	#102	(平均)	#201	#202	(平均)	#301	#302	(平均)
赤血球数 ( $10^6/\text{mm}^3$ )	投与前 26日目 89日目	5.25 5.20 5.51	5.56 4.87 5.64	(5.41) (5.04) (5.58)	5.94 5.59 6.10	5.04 5.29 5.31	(5.49) (5.44) (5.71)	5.22 5.09 5.56	4.83 5.08 5.21	(5.03) (5.09) (5.39)	5.37 5.09 4.65	5.23 4.82 5.81	(5.30) (4.96) (5.23)
白血球数 ( $10^3/\text{mm}^3$ )	投与前 26日目 89日目	13.5 11.0 11.3	14.3 18.0 11.3	(13.9) (14.5) (11.3)	7.9 8.4 6.4	7.8 10.6 7.1	(7.8) (9.5) (6.7)	7.6 6.9 5.7	10.1 12.4 8.1	(8.9) (9.7) (6.9)	12.0 8.5 9.0	7.8 8.9 6.0	(9.9) (8.7) (7.5)
ヘマトクリット値 (%)	投与前 26日目 89日目	43.1 41.9 42.3	44.1 37.6 42.5	(43.6) (39.8) (42.4)	45.3 42.6 44.8	41.0 42.9 41.6	(43.2) (42.8) (43.2)	43.2 41.6 44.1	39.4 41.7 39.5	(41.3) (41.7) (41.8)	43.8 40.1 37.2	41.4 39.0 42.7	(42.6) (39.6) (40.0)
ヘモグロビン (g/dL)	投与前 26日目 89日目	13.3 13.2 13.4	13.6 11.9 13.3	(13.5) (12.6) (13.4)	14.0 13.2 13.9	12.1 12.7 12.4	(13.1) (13.0) (13.2)	13.1 12.7 13.6	11.4 12.1 12.0	(12.3) (12.4) (12.8)	13.0 12.1 10.9	12.8 11.6 13.4	(12.9) (11.9) (12.2)
血小板数 ( $10^3/\text{mm}^3$ )	投与前 26日目 89日目	351 366 348	416 460 354	(384) (413) (351)	193 110 190	318 403 347	(256) (257) (269)	344 321 278	320 387 310	(332) (354) (294)	268 275 341	254 258 257	(261) (267) (299)
平均赤血球容積 (fL)	投与前 26日目 89日目	82.1 80.5 76.8	79.3 77.3 75.3	(80.7) (78.9) (76.1)	76.3 76.2 73.5	81.3 81.2 78.3	(78.8) (78.7) (75.9)	82.7 81.7 79.3	81.5 82.1 75.8	(82.1) (81.9) (77.6)	81.5 78.8 80.0	79.0 81.0 73.5	(80.3) (79.9) (76.8)
平均赤血球色素量 (pg)	投与前 26日目 89日目	25.2 25.3 24.4	24.4 24.4 23.7	(24.8) (24.9) (24.1)	23.5 23.6 22.7	24.1 24.0 23.4	(23.8) (23.8) (23.1)	25.1 24.9 24.4	23.7 23.7 23.0	(24.4) (24.3) (23.7)	24.2 23.8 23.5	24.5 24.2 23.0	(24.4) (24.0) (23.3)
平均赤血球色素濃 度 (g/dL)	投与前 26日目 89日目	30.7 31.5 31.7	30.7 31.6 31.4	(30.7) (31.6) (31.6)	30.9 31.0 30.9	29.6 29.5 29.8	(30.3) (30.3) (30.4)	30.3 30.5 30.8	29.0 28.9 30.4	(29.7) (29.7) (30.6)	29.7 30.2 29.3	31.0 29.8 31.3	(30.4) (30.0) (30.3)
網状赤血球比率 (%)	投与前 26日目 89日目	1.0 1.3 0.9	1.2 1.8 0.7	(1.1) (1.6) (0.8)	0.9 1.4 0.8	0.9 0.9 0.8	(0.9) (1.2) (0.8)	1.3 1.4 0.9	1.5 1.8 0.8	(1.4) (1.6) (0.9)	1.0 1.5 3.2	1.4 2.6 1.0	(1.2) (2.1) (2.1)
好中球比率 (%)	投与前 26日目 89日目	42.3 40.6 38.7	22.3 43.1 27.4	(32.3) (41.9) (33.1)	19.3 35.8 34.7	30.3 43.6 42.6	(24.8) (39.7) (38.7)	24.8 42.1 37.3	14.5 53.1 31.9	(19.7) (47.6) (34.6)	30.9 35.5 54.0	22.2 51.3 45.2	(26.6) (43.4) (49.6)
好酸球比率 (%)	投与前 26日目 89日目	0.9 0.9 0.6	1.0 0.7 1.7	(1.0) (0.8) (1.2)	2.3 1.4 2.7	2.6 1.2 2.1	(2.5) (1.3) (2.4)	2.3 1.9 4.4	3.1 2.0 4.9	(2.7) (2.0) (4.7)	3.0 0.7 1.0	2.0 0.7 1.0	(2.5) (0.7) (1.0)
好塩基球比率 (%)	投与前 26日目 89日目	0.3 0.2 0.2	0.2 0.4 0.4	(0.3) (0.3) (0.3)	0.1 0.4 0.4	0.1 0.4 0.3	(0.1) (0.4) (0.4)	0.2 0.3 0.2	0.4 0.3 0.3	(0.3) (0.3) (0.3)	0.2 0.2 0.1	0.3 0.4 0.2	(0.3) (0.3) (0.2)
単球比率 (%)	投与前 26日目 89日目	3.3 2.8 2.9	2.3 4.0 2.6	(2.8) (3.4) (2.8)	3.0 8.1 6.9	3.8 5.0 3.5	(3.4) (6.6) (5.2)	6.2 5.6 5.0	3.5 5.2 4.7	(4.9) (5.4) (4.9)	2.7 3.2 2.4	2.5 4.1 4.9	(2.6) (3.7) (3.7)
リンパ球比率 (%)	投与前 26日目 89日目	52.7 54.6 57.0	73.3 50.5 67.2	(63.0) (52.6) (62.1)	74.3 52.5 53.9	62.6 48.6 50.2	(68.5) (50.6) (52.1)	66.1 48.7 52.4	77.8 38.6 57.4	(72.0) (43.7) (54.9)	62.4 59.9 42.0	72.4 40.9 47.0	(67.4) (50.4) (44.5)
大型非染色球比率 (%)	投与前 26日目 89日目	0.5 1.0 0.6	0.9 1.3 0.7	(0.7) (1.2) (0.7)	0.9 1.8 1.4	0.5 1.1 1.4	(0.7) (1.5) (1.4)	0.5 1.5 0.6	0.6 0.8 0.8	(0.6) (1.2) (0.7)	0.8 0.6 0.5	0.7 2.7 1.7	(0.8) (1.7) (1.1)
好中球数 ( $10^3/\text{mm}^3$ )	投与前 26日目 89日目	5.70 4.48 4.36	3.17 7.74 3.10	(4.44) (6.11) (3.73)	1.52 2.99 2.21	2.37 4.63 3.02	(1.95) (3.81) (2.62)	1.88 2.90 2.13	1.47 6.60 2.59	(1.68) (4.75) (2.36)	3.71 3.01 4.87	1.73 4.56 2.72	(2.72) (3.79) (3.80)
好酸球数 ( $10^3/\text{mm}^3$ )	投与前 26日目 89日目	0.12 0.10 0.07	0.14 0.13 0.19	(0.13) (0.12) (0.13)	0.18 0.12 0.17	0.20 0.13 0.15	(0.19) (0.13) (0.16)	0.17 0.13 0.25	0.32 0.25 0.39	(0.25) (0.19) (0.32)	0.36 0.06 0.09	0.15 0.06 0.06	(0.26) (0.06) (0.08)
好塩基球数 ( $10^3/\text{mm}^3$ )	投与前 26日目 89日目	0.04 0.02 0.02	0.03 0.06 0.04	(0.04) (0.04) (0.03)	0.01 0.03 0.03	0.01 0.04 0.02	(0.01) (0.04) (0.03)	0.01 0.02 0.01	0.04 0.04 0.02	(0.03) (0.03) (0.02)	0.02 0.02 0.01	0.02 0.03 0.01	(0.02) (0.03) (0.01)
単球数 ( $10^3/\text{mm}^3$ )	投与前 26日目 89日目	0.44 0.31 0.33	0.33 0.73 0.29	(0.39) (0.52) (0.31)	0.24 0.68 0.44	0.30 0.53 0.25	(0.27) (0.61) (0.35)	0.47 0.39 0.29	0.35 0.65 0.38	(0.41) (0.52) (0.34)	0.32 0.27 0.22	0.19 0.36 0.29	(0.26) (0.32) (0.26)
リンパ球 ( $10^3/\text{mm}^3$ )	投与前 26日目 89日目	7.10 6.03 6.43	10.4 9.08 7.60	(8.77) (7.56) (7.02)	5.85 4.39 3.44	4.89 5.17 3.55	(5.37) (4.78) (3.50)	5.03 3.35 2.99	7.86 4.79 4.65	(6.45) (4.07) (3.82)	7.49 5.09 3.79	5.66 3.64 2.83	(6.58) (4.37) (3.31)
大型非染色球数 ( $10^3/\text{mm}^3$ )	投与前 26日目 89日目	0.07 0.11 0.07	0.13 0.22 0.08	(0.10) (0.17) (0.08)	0.07 0.15 0.09	0.04 0.12 0.10	(0.06) (0.14) (0.10)	0.03 0.10 0.04	0.07 0.09 0.07	(0.05) (0.10) (0.06)	0.10 0.05 0.04	0.05 0.24 0.10	(0.08) (0.15) (0.07)

表4 DPAA慢性ばく露試験(100日間) 生化学的検査

測定項目	測定時	対照群			DPAA								
		#001	#002	(平均)	0.3 mg/kg/day			0.8 mg/kg/day			2.0 mg/kg/day		
					#101	#102	(平均)	#201	#202	(平均)	#301	#302	(平均)
AST (IU/L)	投与前	33	19	(26)	27	28	(28)	33	34	(34)	24	20	(22)
	26日目	34	29	(32)	16	43	(30)	30	23	(27)	19	23	(21)
	89日目	22	17	(20)	15	30	(23)	31	24	(28)	19	18	(19)
ALT (IU/L)	投与前	28	22	(25)	53	28	(41)	52	30	(41)	46	26	(36)
	26日目	29	30	(30)	29	30	(30)	68	29	(49)	24	27	(26)
	89日目	18	28	(23)	30	31	(31)	96	21	(59)	50	25	(38)
ALP (IU/L)	投与前	237	238	(238)	161	322	(242)	219	277	(248)	235	226	(231)
	26日目	277	429	(353)	277	544	(411)	330	376	(353)	274	409	(342)
	89日目	295	250	(273)	171	341	(256)	381	265	(323)	315	330	(323)
LDH (IU/L)	投与前	527	387	(457)	637	381	(509)	781	706	(744)	472	345	(409)
	26日目	530	817	(674)	405	815	(610)	621	407	(514)	472	456	(464)
	89日目	306	347	(327)	334	406	(370)	652	397	(525)	595	398	(497)
CPK (IU/L)	投与前	101	81	(91)	101	211	(156)	294	1028	(661)	563	145	(354)
	26日目	203	601	(402)	179	2342	(1261)	109	103	(106)	386	239	(313)
	89日目	171	72	(122)	186	123	(155)	77	111	(94)	86	80	(83)
総ビリルビン (mg/dL)	投与前	0.21	0.23	(0.22)	0.35	0.12	(0.24)	0.22	0.16	(0.19)	0.20	0.22	(0.21)
	26日目	0.28	0.26	(0.27)	0.19	0.10	(0.15)	0.24	0.14	(0.19)	0.30	0.23	(0.27)
	89日目	0.22	0.20	(0.21)	0.22	0.10	(0.16)	0.19	0.11	(0.15)	0.23	0.18	(0.21)
総タンパク (g/dL)	投与前	6.6	7.6	(7.1)	7.4	7.2	(7.3)	6.9	7.0	(7.0)	6.8	7.2	(7.0)
	26日目	6.4	7.3	(6.9)	7.4	7.7	(7.6)	7.2	8.0	(7.6)	7.1	7.9	(7.5)
	89日目	6.8	7.3	(7.1)	7.5	7.6	(7.6)	7.5	7.8	(7.7)	6.8	7.4	(7.1)
アルブミン (g/dL)	投与前	3.7	3.8	(3.8)	3.6	3.7	(3.7)	3.5	3.8	(3.7)	3.7	3.7	(3.7)
	26日目	3.8	3.5	(3.7)	3.5	3.9	(3.7)	3.7	4.2	(4.0)	3.9	3.6	(3.8)
	89日目	3.9	3.7	(3.8)	3.4	3.9	(3.7)	4.0	4.0	(4.0)	3.7	3.7	(3.7)
総コレステロール (mg/dL)	投与前	125	189	(157)	143	150	(147)	99	118	(109)	138	128	(133)
	26日目	133	169	(151)	143	180	(162)	116	126	(121)	165	114	(140)
	89日目	137	201	(169)	146	163	(155)	120	129	(125)	140	132	(136)
トリグリセリド (mg/dL)	投与前	83	36	(60)	49	37	(43)	68	21	(45)	53	38	(46)
	26日目	26	51	(39)	63	29	(46)	54	19	(37)	28	47	(38)
	89日目	32	38	(35)	47	25	(36)	55	19	(37)	46	53	(50)
リン脂質 (mg/dL)	投与前	233	214	(224)	222	226	(224)	197	187	(192)	237	174	(206)
	26日目	213	211	(212)	216	249	(233)	190	198	(194)	230	203	(217)
	89日目	221	199	(210)	197	221	(209)	193	189	(191)	227	187	(207)
グルコース (mg/dL)	投与前	76	83	(80)	69	80	(75)	141	77	(109)	90	77	(84)
	26日目	52	86	(69)	68	86	(77)	88	97	(93)	86	88	(87)
	89日目	66	74	(70)	63	74	(69)	85	78	(82)	79	84	(82)
血中尿素窒素 (g/dL)	投与前	36.1	22.2	(29.2)	18.6	28.3	(23.5)	28.8	25.5	(27.2)	25.6	17.5	(21.6)
	26日目	24.7	22.0	(23.4)	16.7	22.7	(19.7)	25.1	21.4	(23.3)	21.8	18.3	(20.1)
	89日目	26.9	21.2	(24.1)	21.3	26.8	(24.1)	29.5	23.7	(26.6)	26.2	16.5	(21.4)
クレアチニン (mg/dL)	投与前	0.59	0.59	(0.59)	0.52	0.61	(0.57)	0.57	0.54	(0.56)	0.50	0.54	(0.52)
	26日目	0.57	0.55	(0.56)	0.59	0.62	(0.61)	0.69	0.60	(0.65)	0.68	0.61	(0.65)
	89日目	0.57	0.64	(0.61)	0.59	0.67	(0.63)	0.62	0.62	(0.62)	0.62	0.61	(0.62)
無機リン (mg/dL)	投与前	4.41	5.56	(4.99)	3.62	5.36	(4.49)	4.40	6.52	(5.46)	3.10	5.02	(4.06)
	26日目	4.82	5.73	(5.28)	3.79	5.13	(4.46)	5.08	5.38	(5.23)	3.45	3.98	(3.72)
	89日目	4.90	5.22	(5.06)	4.03	4.68	(4.36)	4.89	4.37	(4.63)	3.29	5.11	(4.20)
カルシウム (mg/dL)	投与前	9.8	10.6	(10.2)	9.3	9.8	(9.6)	9.8	9.7	(9.8)	9.7	9.8	(9.8)
	26日目	9.2	10.1	(9.7)	9.0	9.9	(9.5)	9.3	10.1	(9.7)	9.3	9.4	(9.4)
	89日目	9.6	10.6	(10.1)	9.2	9.6	(9.4)	9.7	9.7	(9.7)	9.7	9.4	(9.6)
ナトリウム (mEq/L)	投与前	148	153	(151)	148	146	(147)	148	146	(147)	148	150	(149)
	26日目	148	149	(149)	150	150	(150)	146	153	(150)	150	153	(152)
	89日目	151	157	(154)	151	154	(153)	151	151	(151)	150	155	(153)
カリウム (mEq/L)	投与前	4.7	5.3	(5.0)	4.6	5.2	(4.9)	4.8	5.0	(4.9)	4.1	5.2	(4.7)
	26日目	4.5	5.1	(4.8)	4.9	5.5	(5.2)	4.8	5.0	(4.9)	4.1	5.0	(4.6)
	89日目	3.7	5.2	(4.5)	4.7	4.9	(4.8)	4.7	4.6	(4.7)	3.8	5.0	(4.4)
塩素 (mEq/L)	投与前	112	112	(112)	115	113	(114)	112	112	(112)	114	115	(115)
	26日目	109	110	(110)	112	109	(111)	111	110	(111)	112	112	(112)
	89日目	109	111	(110)	110	108	(109)	108	110	(109)	110	110	(110)
アルブミン/グロブリン	投与前	1.66	1.19	(1.43)	1.19	1.23	(1.21)	1.28	1.52	(1.40)	1.57	1.30	(1.44)
	26日目	1.49	0.89	(1.19)	0.90	1.09	(1.00)	1.12	1.26	(1.19)	1.39	0.89	(1.14)
	89日目	1.69	1.18	(1.44)	1.05	1.23	(1.14)	1.26	1.31	(1.29)	1.46	1.16	(1.31)

#### 4.1.4 一般状態観察

2.0mg/kg/day投与群の2個体中1個体に投与後ミオクローヌス様の症状が複数回見られた。0.8mg/kg/day投与群2個体中1個体に投与初期に投与後ミオクローヌス様の症状が見られたが、以降はこのような症状は観察されなかった。対照群及び0.3mg/kg/day投与群ではそのような症状は観察されなかった。他に異常は観察されなかった。

#### 4.2 妊娠動物ばく露試験

陽性対照として用いたメチマゾール投与群は、げっ歯類で用いられる濃度よりも低濃度で投与したにもかかわらずカニクイザル胎仔甲状腺に高度な過形成を誘導し、それによると考えられる新生仔死亡(8例中7例死亡)を引き起こすことが明らかになった。したがって脳発達への影響を形態学的に検索中ではあるが、本研究の主題である行動発達を比較できないため、以降本研究の実験対象から除外する。

##### 4.2.1 体重

各群の平均値の推移を見るとDPAA投与(1.0mg/kg/day)により母体重の減少傾向がみられたが、実験群を群間因子、妊娠期間を群内因子として反復測定分散分析を行った結果、DPAA投与による統計学的有意差は検出されなかった( $F(1,12)=1.983, p>0.1$ )(表5)。

表5 DPAA妊娠カニクイザルばく露試験 妊娠時母体体重

群	動物番号 (F0)	妊娠期間 (日)	妊娠期間(日)					母体体重 (kg)								
			0	20	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	
対照群	10001	161	3.50	3.42	3.38	3.43	3.49	3.63	3.60	3.72	3.91	4.06	4.15	4.27	4.43	
	10002	163	4.97	5.24	5.01	4.78	4.73	4.83	4.89	4.90	4.98	5.17	5.19	5.23	5.41	
	10003	166	3.83	4.02	4.25	4.35	4.55	4.58	4.72	4.78	4.81	5.02	5.02	5.03	5.11	
	10004	159	3.48	3.68	4.05	4.19	4.25	4.35	4.65	4.80	4.88	5.11	5.23	5.29	5.48	
	10005	164	4.30	4.43	4.46	4.53	4.67	4.85	4.88	4.95	5.09	5.20	5.16	5.36	5.40	
	10006	156	5.44	5.48	5.61	5.65	5.66	5.80	5.88	6.07	6.18	6.34	6.42	6.50	6.53	
	10007	70	2.96	3.00	3.06	3.08	3.32	-	-	-	-	-	-	-	-	
	10008	167	2.78	2.81	2.86	2.85	3.03	3.16	3.24	3.34	3.42	3.54	3.70	3.72	3.80	
	mean	151	3.91	4.01	4.09	4.11	4.21	4.46	4.55	4.65	4.75	4.92	4.98	5.06	5.17	
	S.D.	31	0.88	0.92	0.89	0.88	0.82	0.80	0.82	0.83	0.82	0.83	0.81	0.82	0.80	
ジフェニルアルシン酸 (1 mg/kg/日)	10101	158	4.09	4.09	3.89	3.86	4.09	4.17	4.26	4.27	4.40	4.63	4.68	4.82	4.89	
	10102	170	3.58	3.52	3.39	3.35	3.47	3.59	3.63	3.69	3.76	3.88	3.93	4.00	4.03	
	10103	147	2.79	2.84	2.82	2.91	3.09	3.40	3.53	3.66	3.76	3.89	4.08	4.24		
	10104	160	4.46	4.49	4.50	4.40	4.38	4.35	4.32	4.41	4.57	4.64	4.78	4.75	4.84	
	10105	164	4.65	4.78	4.70	4.27	3.93	3.72	3.58	3.74	3.84	3.99	4.32	4.56	4.68	
	10106	164	4.34	4.37	4.26	4.09	4.02	4.04	4.04	4.15	4.22	4.28	4.40	4.42	4.59	
	10107	136	2.62	2.62	2.57	2.76	2.86	2.92	2.90	2.99	3.14	3.17	3.28	3.76	3.80	
	10108	156	3.60	3.68	3.76	3.80	3.96	4.05	4.05	4.24	4.49	4.68	4.90	5.02	5.15	
	mean	157	3.77	3.80	3.74	3.68	3.73	3.78	3.79	3.89	4.02	4.15	4.30	4.45	4.57	
	S.D.	10	0.71	0.73	0.72	0.57	0.50	0.44	0.44	0.44	0.45	0.49	0.50	0.40	0.45	

##### 4.2.2 出産成績

正常に妊娠、分娩、育児を遂行できている個体は、対照群で8個体中5個体(オス2、メス3)、DPAA投与群で8個体中6個体(オス2、メス4)であった。これらの母子についての妊娠期間、出生時体重についてDPAA投与の影響は見られなかった。死産個体、流産個体及び新生仔死亡個体を含めて解析した場合も、妊娠期間、出生時体重についてDPAA投与による統計学的有意差は検出されなかった(表6)。

表6 DPAA妊娠カニクイザルばく露試験 出産成績

群	動物番号 (F0)	妊娠期間 (日)	F0	性別 (F1)	出生時 (死産時) 体重(g)	状態 (F1)
対照群	10001	161	異常なし		322	異常なし
	10002	163	異常なし		341	異常なし
	10003	166	異常なし		379	異常なし
	10004	159	異常なし		430	異常なし
	10005	164	妊娠164日死産		393	死産
	10006	156	妊娠156日死産		355	死産
	10007	70	妊娠70日胎仔死亡	-	-	胎仔死亡、胎仔形態異常なし
	10008	167	異常なし		350	異常なし
ジフェニルアルシン酸 (1 mg/kg/日)	10101	158	異常なし		303	異常なし
	10102	170	異常なし		365	異常なし
	10103	147	異常なし		304	異常なし
	10104	160	異常なし		373	異常なし
	10105	164	異常なし		380	異常なし
	10106	164	異常なし		345	異常なし
	10107	136	異常なし		170	新生仔死亡(生後9日)、早産による低体重に伴う衰弱死
	10108	156	妊娠156日死産		272	死産

#### 4.2.3 神経機能検査

生後30日から40日の新生仔に対し神経機能検査を行った結果、全ての測定項目（握力、疼痛反応、聴覚反射、瞳孔反射）についてDPAA投与の影響は観察されなかった（表7）。

表7 DPAA妊娠カニクイザルばく露試験 神経機能検査（生後30日から40日）

群	動物番号	性別	臨床所見	体重(g)	握力(kg)	疼痛反応(秒)	聴覚反射	瞳孔反射
対照群	10001-1		N <sup>a)</sup>	424	3.50	4.01	N	N
	10002-1		N	423	3.68	<2	N	N
	10003-1		N	466	2.55	<2	N	N
	10004-1		N	527	3.24	<2	N	N
	10008-1		- <sup>b)</sup>	-	-	-	-	-
ジフェニルアルシン酸 (1 mg/kg/日)	10101-1		N	387	3.23	<2	N	N
	10102-1		N	315	1.39	<2	N	N
	10103-1		N	302	2.02	<2	N	N
	10104-1		N	384	3.28	<2	N	N
	10105-1		N	477	3.93	<2	N	N
	10106-1		N	379	2.52	<2	N	N

<sup>a)</sup> 正常  
<sup>b)</sup> 未測定

## 5 考察

### 5.1 100日間慢性毒性試験

100日間反復投与毒性試験の結果、2.0mg/kg/day及び0.8mg/kg/day投与群のそれぞれ2個体中1個体においてミオクローヌス様の症状が見られたことは、高濃度DPAAばく露が中枢神経系に毒性を有する可能性を示唆している。しかしこの影響には個体差があった。この試験におけるNOAEL（無毒性量）は0.3mg/kg/dayであったが、0.8mg/kg/day投与群におけるミオクローヌス様の症状が一過性であったことから次の妊娠動物ばく露試験は毒性評価として1.0mg/kg/dayが適当であると考え、1.0mg/kg/dayの濃度で中枢神経系が発達する妊娠50日目から分娩までの長期反復投与試験を行った。

## 5.2 妊娠動物ばく露試験

観察の限りでは DPAA 投与 (1.0mg/kg/day) では上述のミオクローヌス様の症状は見られなかった。また DPAA 投与は妊娠母体の体重を減少させる傾向が見られたものの統計学的有意性はなかった。先の 100 日間に及ぶ 2.0mg/kg/day 投与試験でもカニクイザルの体重には影響を与えなかったことを考えると妊娠中は母体体重について DPAA に対する感受性が高まる可能性があると考えられる。

カニクイザルにおける妊娠期の DPAA (1.0mg/kg/day) 投与は母体に対して明確な影響は与えなかった。次世代個体の神経機能も正常であった。今後、母親に対する行動、同世代個体との社会性、記憶学習能力等について評価する予定である。

## 参 考 文 献

- 1) Negishi T, Shimomura H, Koyama T, Kawasaki K, Ishii Y, Kyuwa S, Yasuda M, Kuroda Y, Yoshikawa Y :  
Gestational and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin affects social behaviors between developing rhesus monkeys( *Macaca mulatta* ), *Toxicol Lett.*, 160( 3 ), 233-44, 2006 Jan 25.