

の PET 診断で、海馬と扁桃核のグルコース代謝の半減した例もあり、興奮毒性による障害は明らかであろう。マウスの成獣に 7 mg/kg のドモイン酸を注射すると、海馬、視索前野、視床下部弓状核、腹内側核などに広範な神経細胞死がみられる(4)。

この事件では 20 歳未満の患者は報告されていないし(37)、内分泌障害があったかどうかかも分からぬ。現在でも米国西海岸のマテ貝とイチョウ蟹にドモイン酸がみつかるので、許容基準を検討したところ、イチョウ蟹の内臓中に 30 mg/kg、マテ貝では 20 mg/kg を許容基準としたことにしたという(25)。このように、想像を超える強さの興奮性神経毒が他にもあるかも知れない。

II. 6. 有機錫

有機錫化合物のうち、トリアルキル錫には神経毒性を示すものがある。哺乳類に毒性の強いものはトリメチル錫とトリエチル錫で、動物実験では、新生児の感受性が高いことが知られる。トリメチル錫の職業性中毒は記憶障害を伴い、ラットに投与した場合は、海馬、扁桃核、梨状葉に神経細胞死が起こる。これら傷害は、グルタミン酸アゴニストのカイニン酸によるラットの傷害と類似している(10)。トリエチル錫も、海馬歯状回や梨状葉に神経細胞死を起こす(55)。新生児期のラットに投与すると、成長しても迷路学習の障害、交尾行動の障害などがみられる(39)。胎生期にトリブチル錫に曝露されたラットは、迷路学習に遅滞がみられる(11)。その他、トリフェニル錫は興奮性神経毒性をもつという報告がある(35)。

II. 7. メチル水銀

メチル水銀の興奮性神経毒性については、グ

ルタミン酸のアゴニスト *N*-methyl-D-aspartate

(NMDA) による誘発電位には影響がないという報告がある(49)いっぽう、MK-801 など NMDA 型グルタミン酸受容体アンタゴニストを神経細胞培養系に加えると、メチル水銀による細胞障害が抑えられるという肯定的な結果もある(36)。メチル水銀の毒性は多様であり、マイクロチューブル／分裂装置合成を阻害して細胞分裂を抑える作用もあるが、脳の病巣では反応性アストロサイトが増殖する。神経細胞のみをターゲットとした毒性を考えると、興奮毒性の可能性もある。

おわりに

以上述べたように、視床下部の腹側の第三脳室周辺は、血液脳関門が欠如する。この部分には、視索前野、視床下部腹内側核、弓状核、中央隆起など、下垂体前葉を支配する領域が含まれる。視索前野は、下垂体後葉への神経分泌系でもある。視索前野内側核と室傍核は性的二形性を示す。もし血中に、強力なホルモン作用物質あるいは興奮性神経毒があれば、直接中枢が攪乱されることで、内分泌が攪乱される可能性がある。これまで外因性化学物質の内分泌攪乱に関する研究は、受容体結合を中心に行われてきたが、上記のように、内分泌の高位中枢への影響についての広範な研究が望まれる。

とくに発生・発達中の胎児・新生児の視床下部は神経細胞が脆弱であり、血液脳関門を欠く領域は成人より広い。胎児の視床下部が、神経毒に曝露されたり、性分化に必要な細胞環境の攪乱にあった場合には、成人より重篤な障害が生じ、不可逆的な内分泌障害となる恐れがある。発達中の脳の障害という観点から、外因性化学物質の内分泌攪乱作用を検討する必要がある。

付表 ヒト、マウス、ラットの受精後週齢・日齢と脳の発生

ヒト	マウス	ラット	器官・組織発生
3週	8日	9日	神経板から神経管形成、 一次脳胞（前脳胞・中脳胞・菱脳胞）形成 (体節形成)
4週	9日	10日	神経管の閉鎖終了 (眼胞・心臓・肢芽形成)
5週	10日	11日	二次脳胞（終脳・間脳・中脳・後脳・髓脳） 脳室帯細胞の増生、 間脳・中脳で神経細胞の分化開始
6週～7週	11日～12日	12日～14日	大脳外套の脳室帯細胞増生 大脳の神経細胞分化開始 大脳皮質原基への細胞遊走開始
8週～15週	13日～16日	15日～18日	大脳皮質原基形成 大脳皮質原基への遊走
16週～20週	17日～出生 (19日)	19日～出生 (21日)	大脳皮質神経細胞の產生完了 大脳皮質原基へ最後の遊走
20週～24週	出生～生後2週		大脳皮質の層構築、皮質神経細胞の分化 海馬歯状回・小脳皮質形成、髓鞘形成開始 主要な脳回出現（ヒト）
25週～出生 (39週)	生後2週～4週		二次的脳回出現（ヒト） 髓鞘形成

引用文献

1. Afonso, L.O., Campbell, P.M., Iwama, G.K., Devlin, R.H. and Donaldson, E.M. (1997) The effect of the aromatase inhibitor fadrozole and two polynuclear aromatic hydrocarbons on sex steroid secretion by ovarian follicles of coho salmon. *Gen. Comp. Endocrinol.* 106:169-174.
2. Arendash, G.W. and Gorski, R.A. (1983) Effects of discrete lesions of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area or other medial preoptic regions on sexual behavior of male rats. *Brain Res. Bull.* 10:147-154.
3. Bleier, R., Byne, W. and Siggelkow, I. (1982) Cytoarchitectonic sexual dimorphisms of the medial preoptic and anterior hypothalamic areas in guinea pig, rat, hamster, and mouse. *J. Comp. Neurol.* 212:118-130.
4. Bruni, J.E., Bose, R., Pinsky, C. and Glavin, G. (1991) Circumventricular organ origin of domoic acid-induced neuropathology and toxicology. *Brain Res. Bull.* 26:419-424.
5. Chernoff, N., Setzer, R.W., Miller, D.B., Rosen, M.B. and Rogers, J.M. (1990) Effects of chemically induced maternal toxicity on prenatal development in the rat. *Teratology* 42:651-658.
6. Davis, E.C., Popper, P. and Gorski, R.A. (1996) The role of apoptosis in sexual differentiation of the rat sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. *Brain Res.*, 734: 10-18.
7. De Courten-Myers, G.M. (1999) The human cerebral cortex: Gender difference in structure and function. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 58:217-226.
8. De Vries, G.J., De Bruin, J.P.C., Uylings, H.B.M. and Corner, M.A. eds. (1984) Sex Differences in the Brain. *Prog. Brain Res.* 61, Elsevier.
9. Dorizzi, M., Richard-Mercier, N. and Pieau, C. (1996) The ovary retains male potential after the thermosensitive period for sex determination in the turtle *Emys orbicularis*. *Differentiation* 60:193-201.
10. Dyer, R.S., Walsh, T.J., Wonderlin, W.F. and Bercegeay, M. (1982) The trimethyltin syndrome in rats. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 4:127-133.
11. Garlund, A.T., Archer, T., Danielsson, K., Danielsson, B., Fredriksson, A., Lindqvist, N.G., Lindstrom, H. and Luthman, J. (1991) Effects of prenatal exposure to tributyltin and triethyltin on behaviour in rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 13:99-105
12. Gorski, R.A., Gordon, J.H., Shryne, J.E. and Southam, A.M. (1978) Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. *Brain Res.* 148:333-346.
13. Gorski, R.A. (1986) Sexual differentiation of the brain: A model for drug-induced alterations of the reproductive system. *Environ. Health Persp.* 70:163-175.
14. 原田信広 (1992) P-450・アロマターゼ(エストロゲン合成酵素)の構造と機能. *蛋白質核酸酵素* 37:3051-3059.
15. 原園景、江馬眞、川島邦夫 (1998) ラットにおける着床前間に投与したトリプチルスズの着床阻害作用—脱落膜反応に与える影響. 第25回日本トキシコロジー学会学術年会(名古屋)
16. Honda, S., Harada, N., Ito, S., Takagi, Y. and Maeda, S. (1998) Disruption of sexual behavior in male aromatase-deficient mice lacking exons 1 and 2 of the cyp19 gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 252:445-449.
17. Ifit, J.D. (1972) An autoradiographic study of the time of final division of neurons in rat hypothalamic nuclei. *J. Comp. Neurol.* 144:139-204.
18. Inouye, M. and Murakami, U. (1973) Brain lesions in mouse infants and fetuses induced by monosodium L-aspartate. *Cong. Anom.* 13:235-244.
19. Inouye, M. and Murakami, U. (1974) Brain lesions and obesity in mouse offspring caused by maternal administration of monosodium glutamate during pregnancy. *Cong. Anom.* 14:77-83.
20. Inouye, M. (1976) Selective distribution of radioactivity in the neonatal mouse brain following subcutaneous administration of ¹⁴C-labeled monosodium glutamate. *Cong. Anom.* 16:79-84.

21. Ito, S., Murakami, S., Yamanouchi, K. and Arai, Y. (1986) Prenatal androgen exposure, preoptic area and reproductive functions in the female rat. *Brain Dev.* 8: 463-468.
22. Kajiwara, Y. and Inouye, M. (1992) Inhibition of implantation caused by methylmercury and mercuric chloride in mouse embryos in vivo. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 49:541-546.
23. Laskey, J.W. and Phelps, P.V. (1991) Effect of cadmium and other metal cations on in vitro Leydig cell testosterone production. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 108: 296-306.
24. MacLusky, N.J. and Naftolin, F. (1981) Sexual differentiation of the central nervous system. *Science* 211: 1294-1303.
25. Marien, K. (1996) Establishing tolerable dungeness crab (*Cancer magister*) and razor clam (*Siliqua patula*) domoic acid contamination. *Environ. Health Perspect.* 104: 1230-1236.
26. Medhamurthy, R., Dichek, H.L., Plant, T.M., Bernardini, I. and Culter, G.B. (1990) Stimulation of gonadotropin secretion in prepubertal monkeys after hypothalamic excitation with aspartate and glutamate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 71:1390-1392.
27. Murakami, S. and Arai, Y. (1989) Neuronal death in the developing sexually dimorphic periventricular nucleus of the preoptic area in the female rat: effect of neonatal androgen treatment. *Neurosci. Lett.* 102:185-190.
28. Murakami, U. and Inouye, M. (1971) Brain lesions in the mouse fetuses caused by maternal administration of monosodium glutamate. *Cong. Anom.* 11:171-177.
29. Nishizuka, M., Sumida, H., Kano, Y. and Arai, Y. (1993) Formation of neurons in the sexually dimorphic anteroventral periventricular nucleus of the preoptic area of the rat: Effects of prenatal treatment with testosterone propionate. *J. Neuroendocrinol.* 5:569-573.
30. 沖中重雄、小林 隆、時実利彦(編) (1966) 視床下部—基礎と臨床. 文光堂.
31. Olney, J.W. (1969) Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice treated with monosodium glutamate. *Science* 164:719-721.
32. Olney, J.W. and Ho, O. (1970) Brain damage in infant mice following oral intake of glutamate, aspartate or cysteine. *Nature* 227:609-611.
33. Olney, J.W., Cicero, T.J., Meyer, E.R. and De Gubareff, T. (1976) Acute glutamate-induced elevations in serum testosterone and luteinizing hormone. *Brain Res.* 112:420-424.
34. Olney, J.W. (1994) Excitotoxins in foods. *Neurotoxicol.* 15: 535-544.
35. Oyama, Y. and Akaike, M. (1990) Triphenyltin: a potent excitatory neurotoxicant. Its reciprocal effects on voltage-dependent Na and K currents of mammalian brain neuron. *Neurosci. Lett.* 119:261-264.
36. Park, S.T., Lim, K.T., Chung, Y.T. and Kim, S.U. (1996) Methylmercury-induced neurotoxicity in cerebral neuron culture is blocked by antioxidants and NMDA receptor antagonists. *Neurotoxicol.* 17:37-46.
37. Perl, T.M., Bedard, L., Kosatsky, T., Hockin, J.C., Todd, E.C. and Remis, R.S. (1990) An outbreak of toxic encephalopathy caused by eating mussels contaminated with domoic acid. *N. E. J. Med.* 322:1775-1780.
38. Plant, T.M., Gray, V.L., Marshall, G.R. and Arslan, M. (1989) Puberty in monkeys is triggered by chemical stimulation of the hypothalamus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:2506.
39. Ruppert, P.H., Dean, K.F. and Reiter, L.W. (1984) Neurobehavioral toxicity of triethyltin in rats as a function of age at postnatal exposure. *Neurotoxicol.* 5:9-22.
40. Scallet, A.C. and Olney, J.W. (1986) Components of hypothalamic obesity: bipiperidyl-mustard lesions and hyperphagia in monosodium glutamate-induced hyperinsulinemia. *Brain Res.* 374:380-384.
41. シャルダイン, J.L., 谷村 孝(訳) (1979) 薬の催奇形性とその評価. 講談社.
42. Schaumburg, H.H. and Byck, R. (1968) Sin cib-syn: Accent on glutamate. *N. E. J. Med.* 279:105.
43. Schaumburg, H.H., Byck, R., Gersti, R. and Machman, J.H. (1969) Monosodium L-glutamate: Its pharmacology and role in the Chinese Restaurant Syndrome. *Science*

- 163: 826-828.
44. Shepard, T.H. (1992) Catalog of Teratogenic Agents (7th ed.) Johns Hopkins Univ. Press
45. Shimada, M. and Nakamura, T. (1973) Time of neuron origin in mouse hypothalamic nuclei. *Exp. Neurol.* 41:163-173.
46. Shinoda, K., Nagano, M. and Osawa, Y. (1994) Neuronal aromatase expression in preoptic, strial, and amygdaloid regions during late prenatal and early postnatal development in the rat. *J. Comp. Neurol.* 343: 113-129.
47. Shughrue, P.J., Lane, M.V. and Merchenthaler, I. (1997) Comparative distribution of estrogen receptor- α and - β mRNA in the rat central nervous system. *J. Comp. Neurol.* 388:507-525.
48. Swaab, D.F. and Fliers, E. (1985) A sexually dimorphic nucleus in the human brain. *Science* 228:1112-1115.
49. Szucs, A., Angiello, C., Salanki, J. and Carpenter D.O. (1997) Effects of inorganic mercury and methylmercury on the ionic currents of cultured rat hippocampal neurons. *Cell. Mol. Neurobiol.* 17:273-88.
50. Teitelbaum, J.S., Zatorre, R.J., Carpenter, S., Gendron, D., Evans, A.C., Gjedde, A. and Cashman, N.R. (1990) Neurologic sequelae of domoic acid intoxication due to the ingestion of contaminated mussels. *N. E. J. Med.* 322:1781-1787.
51. Terasawa, E., Wiegand, S.J. and Bridson, W.E. (1980) A role for medial preoptic nucleus on afternoon of proestrus in female rats. *Am. J. Physiol.* 238:E533-E539.
52. 特集(1999)新興環境汚染病—臨床家も考えよう. *日本医雑誌* 121:635-709.
53. Urbanski, H.F. and Ojeda, S.R. (1990) A role for N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the control of LH secretion and initiation of female puberty. *Endocrinology* 126:1774-1776.
54. Van Houten, M. and Posner, B.I. (1981) Cellular basis of direct insulin action in the central nervous system. *Diabetologia* 20:255-267.
55. Veronesi, B. and Bondy, S. (1986) Triethyltin-induced neuronal damage in neonatally exposed rats. *Neurotoxicol.* 7:69-79.

4. 産業化学物質の生殖毒性に関する文献的研究

名古屋大学大学院医学研究科環境労働衛生学教室
竹内康浩

1. 目的

生殖は生物種の維持にとってもっとも基本的な機能で、化学物質の生殖毒性は子孫に対して悪影響を及ぼす可能性があり、人類の生存にとって極めて重要な問題である。そのために、最近では化学物質の生殖毒性が世界的に重視されるようになってきた。この様な状況の中で、最近、韓国でフロン代替溶剤として2-ブロモプロパンが使用され、男女の労働者に特異的な生殖障害を生じた中毒事例が報告され、産業化学物質の生殖毒性について大きな関心を引き起こした。ところが、よく使われている数万種の産業化学物質の中で生殖毒性が注目されているものは少ない。最近、Ellenhorn¹⁾は多くの生殖毒性情報のある職業因子をまとめているが、男性（雄性）の生殖毒性の評価は主として精巣障害が指標となっており、比較的検出が簡単であるが、女性（雌性）の場合は卵巣機能ばかりでなく、着床、妊娠維持、胎児の発達、子供の発達など生殖毒性の評価は複雑で、曝露と生殖障害との因果関係を明確に示す資料は少ない。また、最近はダイオキシン、PCBなどの環境化学物質の性ホルモン様作用による生殖障害が関心を集めているが、生殖機能は複雑で、内分泌の搅乱作用、生殖器官への直接作用、中枢神経系を介した間接作用など、多様な作用経路があり、さらにこれらの複合的な作用を考えられ、化学物質による生殖機能障害は多様である。従って、多くの化学物質が多かれ少なかれ生殖毒性を有する可能性があり、生殖毒性の解明も広い視点からの研究が必要である。

2. 方法

ここでは化学物質の生殖毒性に関する国際的な取り組み、韓国での2-ブロモプロパン中毒による生殖障害事例、2-ブロモプロパンの生殖毒性に関する動物実験結果、その他の産業化学物質による生殖障害に関する研究を文献的に検討し、将来の研究課題等に言及する。

3. 結果

1) 生殖毒性に対する国際的取り組み

ヨーロッパ連合(EU)と北欧(Nordic council)では、最近相次いで職場環境での生殖及び次世

代への影響(Reproductive health hazards at work)を考慮した法制度の整備を行っている。例えば、ヨーロッパ連合(EU)の場合²⁾、化学物質等のMSDS(製品安全データシート)を用意する際の必要事項が催奇形性(teratogenicity)から生殖毒性(toxic to reproduction)に変わり、不妊(fertility)や発達毒性(developmental toxicity)が含まれるようになった。表1にその分類例を示す(表1)。また、危険性評価が人への疫学的な量・反応関係を考慮したものになった。北欧5カ国(Nordic Council)の場合も^{3,4)}、この点ではEUと同様であり、さらに生殖毒性の分類も発がん物質のIARCの分類に準じた生殖毒性物質の分類を提唱している。即ち、分類1A: 人の生殖への影響を有することを示す十分なデータがあるもの、分類1B: 人の生殖への影響を有することを示すデータはあるが限定的でありかつ1種の動物のデータがあるもの、または人の症例報告があり、代謝が人と同じ動物のデータがあるもの、または代謝が人と同じ2種以上の動物のデータがあるもの、分類2: 人の生殖への影響の可能性があり、かつ1) 1種の動物で2つ以上の系のデータがあり、1種の動物で支持する証拠があるか、2) 不十分であるが人の研究があるもの、分類3: 生殖への影響が疑われるが上記のように分類できないものとしている。この基準に基づいた分類例では生殖毒性を有することがよく知られている殺虫剤のDBCP(1,2-ジプロモ-3-クロロプロパン)は1Aに分類されている。有機溶剤では1Aはないが、1B: 2-エトキシエタノール、2-メトキシエタノール、ヘキサン、2: テトラクロロエチレン、3: 塩化メチレン、スチレン、トルエン、1,1,1-トリクロロエタン、トリクロロエチレン、キシレン、があげられている。

2) 最近発生したオゾン層破壊物質代替品と使用された2-ブロモプロパンによる生殖障害例

2-1) 労働者の中毒事例

フロン等がオゾン層を破壊する恐れがあるという論文が1974年に発表されて以来、国際的に調査研究が行われてきた。その結果、1985年に「オゾン層保護のためのウィーン条約」⁵⁾が、1987年には「オゾン層を破壊する物質に関するモントリオール議定書」⁶⁾が採択され、国際的な規制措置が定められた。モントリオール議定書にもとづいて我が国でも1995年末までにクロロフルオロカーボン(CFC)と1,1,1-トリクロロエタンの生産が全廃された。このため、様々なフロン代替品が産業現場に導入されているが、これらの毒性は必ずしも十分に明らかになっていない。韓国のJ社の電子部品工場で日本から輸出された2-ブロモプロパンがフロン113の代替溶剤として1994年2月から使用された。1995年7月には5名の労働者で月経が停止していることが偶然発見され注目されるようになった。調査の結果、1994年夏以降、月経の停止、頭痛、めまい、風邪様症状の持続、腰痛、神経痛、末梢神経の麻痺、全身の紫斑などの症状が発生していた。職場の疫学的な調査結果はKimら⁷⁾及びParkら⁸⁾より発表された。2-ブロモプロパンが原因物質として疑われたが、この物質の生殖毒性についてはMSDS(製品安全データシート)

にも記載がなく、文献的にも生殖毒性の報告がなかった。我々は韓国と協力して 2-ブロモプロパンの生殖毒性を検討するための動物実験を行なってきた。韓国の電子部品会社のタクトスイッチ部品組立工程で 2-ブロモプロパンを使用していた女性労働者 16 名に卵巣機能低下症、男性労働者 6 名に精子形成機能低下症、生殖機能及び造血器障害が共に認められたもの 7 名が発生した。女性では貧血、白血球数減少、血小板数減少などの造血器障害および月経の中止、卵胞刺激ホルモン (FSH) の著しい増加、黄体化ホルモン (LH) の増加認められている。男性では造血器障害、精子数の減少（6名中 2名は無精子症）、活動精子率の減少が認められ、精子形成能の著しい障害を示している。患者の発生したタクトスイッチ部品組立室の 2-ブロモプロパンの濃度は局所排気装置を稼働させた場合には 9~19 ppm であったが、労働者が暴露される可能性のある浸漬槽の浸漬液上 1 m の濃度は 2-ブロモプロパン 4,140 ppm が検出されている。2-ブロモプロパンは沸点が低く、揮発しやすいために、適切に環境対策が行われないで使用された場合には作業環境濃度は高濃度に達したことが予測された。Koh ら⁹は 2 年後の追跡調査で、月経が停止した女性 16 名中、月経の回復したのは 1 名のみで、他の 15 名は無月経のまま妊娠し健康な子供を出産したと報告している。また、6 名について腹腔鏡検査を実施し、そのうち 4 名については卵巣の生検を行った。生検所見は 4 例とも類似していた。卵巣皮質には巣状又はび漫性の線維化が認められた。各種発達段階の卵胞は認められず、始原卵胞は不規則な萎縮を示し、その中には卵細胞と顆粒細胞は認められなかった。

2-2) 動物実験による生殖毒性とその機序の証明

我々は雌雄のラットを用いて、2-ブロモプロパンを濃度段階別に吸入曝露して、毒性の検討を行った。その結果の要約を以下に示す。

2-2-1) 雄に対する毒性実験¹⁰⁻¹²⁾

雄ラットに 2-ブロモプロパン 3,000 ppm, 1,000 ppm, 300 ppm, 8 時間／日、9 週間曝露実験を行った。3,000 ppm 群は 9~10 日曝露で瀕死状態になったので曝露を中止し、9 週後に他の群と同時に剖検して観察した。体重は 3,000 ppm 群では曝露中に著しく減少したが、曝露中止後には回復し、9 週後には 300 ppm 群とほぼ同じになった。1,000 ppm 群は曝露中はほとんど体重が増加しなかった。300 ppm 群は曝露中も体重は増加したが、対照群より増加率は有意に小さかった。実験結果の要約を表 7 に示した（表 7）。体重当たり精巣重量、精子数、活動精子率は量依存的に著しく減少し、3,000 ppm 群でも回復は認められなかった。活動精子率は 1,000 ppm 以上の曝露群では動いている精子は全く認められなかった。肝、腎、脾等の重量では有意な変化は認められなかった。末梢血液の所見では、赤血球数、白血球数、血小板数は量依存的に有意に減少したが、曝露を中止した 3,000 ppm 群では回復が見られた。これらの結果は 2-ブロモプロパンが精巣に対して特異的なつよい毒性を有すること、造血機能も障害することを示した。

2-2-2) 雌に対する毒性実験¹³⁻¹⁵⁾

雌ラットに 2-ブロモプロパン 1,000 ppm, 300 ppm, 100 ppm, 8 時間／日、9 週間曝露実験を行った。曝露による性周期の変化は表 8 に示した（表 8）。1,000 ppm 群では 2 週目頃から

性周期が乱れはじめ、4匹では連続発情状態となり、残りの5匹では発情休止期が著しく延長した。300 ppm 群では7週目頃から発情休止期が延長した。卵巢の組織所見では 1,000 ppm 群及び 300 ppm 群で濃度依存的に正常卵胞数の減少、閉鎖卵胞及び囊胞状卵胞の著しい増加、黄体数の減少がみられた。卵巢以外の臓器には特別な変化は認められなかった。上記の実験動物の卵巢の連続切片を用いて卵胞の検索を行い、100 ppm 以上の曝露群で各発達段階の卵胞数がいずれも減少していることを明らかにした。また、3,000 ppm、8時間／日、1回曝露後の経時的变化を観察し、始原卵胞が最も早く減少し、始原卵胞の卵細胞のアポトーシスが増加していることを示した。以上の所見から、2-ブロモプロパンが始原卵胞の卵細胞に対して特異的な毒性を有することが認められた。

3) その他の産業化学物質による生殖障害例

有機溶剤取り扱い労働者に性欲減退、生理不順などの訴えがしばしば見られ、生殖機能への影響が注目されてきた。その作用機序については比較的高濃度の有機溶剤曝露による自律神経系や内分泌系への作用を介しての間接的で非特異的な影響が考えられてきた^{16,17)}。しかし、セロソルブなど幾つかの有機溶剤が特異的な生殖毒性を有することが明らかにされ、生殖器への直接的な作用が注目されるようになった。ここでは生殖毒性が知られたれたセロソルブ類、ヘキサン、塩化メチレン、その他の最近の報告

例を紹介する。

3-1) セロソルブ類

北欧の分類でIBとされている2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノールはそれぞれメチルセロソルブ、セロソルブの名称で知られ、シンナーの成分やどぶ漬け塗装の溶剤等として広く使われている。沸点がそれぞれ124.5 °C、135 °Cと比較的高いために、室温で使用される場合には蒸発しにくく、労働者が高い濃度の曝露をうける機会は少なく、その毒性はあまり注目されされてこなかった。しかし、今宮ら¹⁸⁾はメチルセロソルブアセテートを雄マウスに、皮下注射（100, 500 mg/kg を背部皮下に週6日、16回投与）、経口投与（0.25%, 2.5%の水溶液を飲水として18日間投与）、吸入曝露（30Lのチャンバー内で200 ppm、1日4時間、週6日、17日間曝露）を行い、皮下投与では総投与量100mg/kg以上で、経口投与では200 mg/kg以上で著明な精巣の萎縮を認めたが、200 ppm の吸入曝露では明らかな精巣の萎縮は認めていない。長野ら^{19,20)}は雄マウスに、セロソルブ類を、週5回、5週間、強制経口投与した実験で、メチルセロソルブでは250 mg/kg以上で、セロソルブでは1,000 mg/kg以上で精巣の重量が著明に減少することを示した。精巣毒性の強さはメチルセロソルブ ≈ メチルセロソルブアセテート > セロソルブ ≈ セロソルブアセテートであった。Raoら²¹⁾は雌雄ラットにメチルセロソルブ 30, 100, 300 ppm を6時間／日、5日／週、13週間吸入曝露し、曝露していない雌雄ラットと交尾させた実験で、