

これまで合計21種の化合物について検索を行ったが、1,2-dichloroethane のみが TA100 において S9 mix 共存下で陽性の結果を示し、他はすべて陰性であった。これらの検体については哺乳動物培養細胞に対する染色体異常誘発性をも検討しており、その結果を本誌に併せて発表してあるので参照されたい。

文 献

- 1) 佐谷戸安好: トキシコロジーフォーラム, 7, 443 (1984)
- 2) 矢部慎明: 水, 1, 86 (1983)
- 3) Ames, B. N. et al.: *Mutation Res.*, 31, 347 (1975)
- 4) Galli, A. et al.: *Boll.-Soc. Ital. Biol. Sper.*, 58, 860 (1982)
- 5) Shahin, M. and R. G. von Borstel: *Mutation Res.*, 48, 173 (1977)
- 6) Abe, S. and M. Sasaki: *J. Natl. Cancer Inst.*, 58, 1635 (1977)
- 7) Guengerich, F. P. et al.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 55, 303 (1980)
- 8) Ozawa, N. and F. P. Guengerich: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80, 5266 (1983)

水道水汚染有機化合物およびその関連物質の変異原性に関する研究 II. 哺乳動物培養細胞による染色体異常試験

祖父尼俊雄・林 真・松岡厚子・沢田 稔
畑中みどり・石館 基

Mutagenicity Tests on Organic Chemical Contaminants in City Water and Related Compounds II. Chromosome Aberration Tests in Cultured Mammalian Cells

Toshio SOFUNI, Makoto HAYASHI, Atsuko MATSUOKA, Minoru SAWADA,
Midori HATANAKA and Motoi ISHIDATE, Jr.

The clastogenic potential of organic chemical contaminants in city water and related compounds was examined using Chinese hamster cells (CHL) in culture. Out of 25 chemicals tested without a metabolic activation system, two chemicals, acrylonitrile and acrylamide, significantly induced chromosome aberrations. By the metabolic activation system, 27 chemicals were tested, and 5 of them, anthracene, pyrene, acetophenone, biphenyl and 1,2-dichloroethane, were positive only in the presence of S9 mix. Two chemicals, acrylonitrile and acrylamide, were also positive both with and without S9 mix. One chemical, benzaldehyde, was positive only in the absence of S9 mix. Other chemicals showed no significant increase in the incidence of chromosome aberrations when used with and without S9 mix. In summary, out of 32 chemicals examined with or without the metabolic activation system, 8 chemicals were positive in the presence and/or absence of S9 mix.

(Received May 31, 1985)

水道水中の微量有機化合物について、微生物による遺伝子突然変異試験に加えて、哺乳動物培養細胞による染色体異常試験を行ったので、その結果について報告する。

試験方法

チャイニーズ・ハムスター肺由来の細胞株 (CHL) を用い、代謝活性化を行わない直接法¹⁾、あるいは S9 を用いる代謝活性化法²⁾ による染色体異常試験を行った。

直接法では 2×10^4 個の細胞をガラス培養瓶に播き、

3日目に検体を加え、24時間および48時間後に染色体標本を作製した。検体濃度は、予備試験によって細胞増殖が約50%抑制される濃度を求めて、それを指標として3段階濃度(原則として公比2)を選択した。

代謝活性化法では、ガラス培養瓶に細胞を播種し、3日目に検体と S9 mix とで6時間処理した。その後、新しい培養液と交換し、さらに18時間培養し、染色体標本を作製した。S9 は Ames 試験に用いたものと同じく、PCB (KC 400) 処理したラットまたはマウスの肝から調製した。

染色体の観察は、培養瓶当たり100個のよく広がっ

Table 2. Chromosome aberration tests in cultured Chinese hamster cells (Direct method) (1982)

Compound	Solvent	Dose (mg/ml)	Treatment time (h)	Polyploid (%)	Frequency (%) of aberrant cells‡					Total	Judge		
					ctg	ctb	cte	csb	cse				
1,2,3-Trichloro- benzene	DMSO	0	24	1.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0			
		0.0157	24	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0	0.0	3.0	—		
		0.0313	24	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	—		
		0.0625	24	0.0	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0	1.0	—		
		0	48	1.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0			
		0.0157	48	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—		
		0.0313	48	2.0	1.0	0.0	1.0	0.0	0.0	2.0	—		
		0.0625	48	3.0	2.0	1.0	0.0	0.0	0.0	3.0	—		
		1,2,4-Trichloro- benzene	DMSO	0	24	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
				0.0313	24	3.0	0.0	2.0	1.0	0.0	0.0	2.0	—
0.0625	24			3.0	1.0	0.0	1.0	0.0	0.0	2.0	—		
0.125	24			TOX	-	-	-	-	-	-	-		
0	48			0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0			
0.0313	48			0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—		
0.0625	48			1.0	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0	1.0	—		
0.125	48			TOX	-	-	-	-	-	-	-		
1,3,5-Trichloro- benzene	DMSO			0	24	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	
				0.0157	24	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—
		0.0313	24	4.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	2.0	—		
		0.0625	24	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	—		
		0	48	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0			
		0.0157	48	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	—		
		0.0313	48	1.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	2.0	—		
		0.0625	48	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0	0.0	2.0	—		
		Biphenyl	DMSO	0	24	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	2.0	
				0.075	24	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	—
0.1	24			1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—		
0.125	24			1.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	4.0	—		
0	48			0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	1.0			
0.075	48			0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	—		
0.1	48			2.0	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0	2.0	—		
0.125	48			2.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	—		
l-Menthol	DMSO			0	24	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	
				0.0313	24	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	—
		0.0625	24	0.0	1.0	1.0	1.0	0.0	0.0	3.0	—		
		0.125	24	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	1.0	3.0	—		
		0	48	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0			
		0.0313	48	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	—		
		0.0625	48	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	—		
		0.125	48	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—		
		dl-Menthol	EtOH	0	24	1.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	2.0	
				0.1	24	2.0	3.0	1.0	1.0	0.0	0.0	5.0	±
0.15	24			1.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0	—		
0.2	24			0.0	3.5	2.5	0.5	0.0	0.0	6.0	±		
0	48			1.0	2.0	1.0	0.0	0.0	1.0	3.0			
0.1	48			0.0	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0	2.0	—		
0.15	48			0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	—		
0.2	48			0.0	2.0	1.0	2.0	0.0	1.0	4.0	—		

‡, TOX: See the foot-notes in Table 1.

Table 3. (continued)

Compound	Solvent	Dose (mg/ml)	Treatment Time (h)	Polyploid (%)	Frequency (%) of aberrant cells†					Judge	
					ctg	ctb	cte	csb	cse		total
Di(2-ethylhexyl)- phthalate	DMSO	0	24	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	
		0.0625	24	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
		0.125	24	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
		0.25	24	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
		0	48	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	
		0.0625	48	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
		0.125	48	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-
		0.25	48	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-

†, TOX, NM: See the foot-notes in Table 1.

た分裂中期像について行い、染色分体ギャップ (ctg)、染色分体切断 (ctb)、染色分体交換 (cte)、染色体切断 (csb)、染色体交換 (cse) などの構造異常をもつ細胞の出現頻度を記録した。さらに、いずれかの構造異常を1個以上もつ異常細胞の出現頻度を求めると共に、倍数性細胞の出現頻度も記録した。判定は異常細胞の出現頻度が5%未満を陰性(-)、5%以上10%未満を疑陽性(±)、10%以上を陽性(+)とした。結果が疑陽性になった場合には、検体濃度を調節して、再度実験を繰り返した。

結 果

1. 直接法

代謝活性化を行わない直接法の結果を Table 1~3 に示す。1981年度の11種類の検体(2種の chlordane の異性体を含む)のうち、acrylonitrile は 0.02 mg/ml で、acrylamide は 0.15 mg/ml 以上で陽性と判定されたが、他の9検体はいずれも陰性であった (Table 1)。1982年度は6種類の検体(3種の trichlorobenzene の異性体、2種の menthol の異性体を含む)について直接法で検討したが、いずれも陰性の結果に終わっており (Table 2)、直接染色体異常を誘発する性質をもたないものと判断された。1983年度の8種類の検体(2種の dichloroethane の異性体を含む)も直接法ではいずれも染色体異常誘発性を示さなかった (Table 3)。

2. 代謝活性化法

代謝活性化法による結果を Table 4~6 に示す。検体処理時の S9 の最終濃度は5%とし、S9 mix の添加、不添加にかかわらず処理時間は6時間とした。1981年度の検体のうち、 α - および γ -chlordane は検体量が少なかつたため実験はできなかった、Acrylonitrile および acrylamide は直接法と同様 -S9 で共に陽性の結果を示したが、直接法に比べて約2倍の濃度が必要であった。また、両検体は +S9 でも陽性の結

果で示したが、-S9 の時とほぼ同じ濃度範囲であった (Table 4)。一方、anthracene および pyrene は +S9 の時にのみ陽性の結果を示し、しかも、細胞致死効果も強まる傾向にあった。ただし、異常の出現頻度には明確な濃度依存性はみられていない。尚、他の5検体は代謝活性化法によっても染色体異常誘発性は認められなかった (Table 4)。

代謝活性化法での S9 の最終濃度は5%にしてあるが、これを徐々に20%まで増加させると、1,1-dichloroethylene が染色体異常を誘発することが判明した。Acrylonitrile でも異常の増強効果が認められたが、trichloroethylene, tetrachloroethylene, 1,1,1-trichloroethane, carbon tetrachloride では S9 の割合を増加しても染色体異常の誘発は認められなかった。1,1-dichloroethylene の染色体異常誘発性の詳細については他の報告³⁾を参照されたい。

1982年度の10種類の検体の結果を Table 5 に示す。Benzaldehyde は -S9 の時に陽性の結果を示し、+S9 では疑陽性の範囲にとどまり、しかも細胞致死効果も幾分低下の傾向を示した。一方、acetophenone および biphenyl は +S9 の時にのみ陽性の結果を示し、染色体異常誘発効果は後者の方が著しかった。なお、benzyl cyanide および naphthalene は +S9 の時に最高濃度で疑陽性となったにとどまった。他の5検体はいずれも染色体異常誘発性は認められなかった。

Table 6 に1983年度の結果を示す。8検体(2種の dichloroethane の異性体を含む)のうち 1,2-dichloroethane のみが +S9 の時に明らかな染色体異常誘発性を示し、しかも、濃度に依存して異常頻度が増加した。-S9 の時は最高濃度でのみ幾分異常細胞が増加したが、疑陽性の範囲にとどまった。1,2-dichloroethane の異性体である 1,1-dichloroethane は染色体異常を誘発せず、細胞毒性も 1,2-体より弱かった。他の6検体はいずれも陰性の結果を示した。

Table 4. (continued)

Compound	Solvent	S 9	Dose (mg/ml)	Polyploid (%)	Frequency (%) of aberrant cells†					Judge	
					ctg	ctb	cte	csb	cse		total
Acrylamide	Saline	-	0	3.0	2.0	1.0	1.0	0.0	0.0	3.0	-
		-	0.13	0.0	1.0	4.0	0.0	0.0	0.0	4.0	-
		-	0.25	1.0	2.0	2.0	0.0	0.0	0.0	3.0	-
		-	0.5	1.0	13.0	18.0	9.0	0.0	0.0	29.0	+
		-	1.0	0.0	47.0	70.0	46.0	0.0	1.0	95.0	+
		+	0	0.0	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.0	-
		+	0.13	1.0	2.0	0.0	1.0	0.0	0.0	3.0	-
		+	0.25	4.0	3.0	0.0	1.0	0.0	0.0	4.0	-
		+	0.5	0.0	8.0	10.0	8.0	0.0	0.0	20.0	+
		+	1.0	0.0	38.0	70.0	47.0	0.0	0.0	100.0	+
Anthracene	DMSO	-	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
		-	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
		-	0.015	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	1.0	-
		-	0.02	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
		-	0.025	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-
		+	0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
		+	0.01	1.0	0.0	1.0	3.0	0.0	0.0	4.0	-
		+	0.015	1.0	1.0	2.0	8.0	0.0	0.0	9.0	±
Pyrene	DMSO	-	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
		-	0.005	2.0	2.0	2.0	1.0	0.0	0.0	4.0	-
		-	0.01	1.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	-
		-	0.015	1.0	1.0	0.0	1.0	0.0	0.0	2.0	-
		-	0.02	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-
		+	0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
		+	0.005	1.0	1.0	2.0	1.0	0.0	0.0	3.0	-
		+	0.01	3.0	15.0	13.0	10.0	0.0	0.0	24.0	+

† See the foot-notes in Table 1.

考 察

1981年度の11種類の検体のうちacrylonitrileとacrylamideは直接法で陽性の結果が得られた。一方、サルモネラ菌によるAmes試験ではacrylonitrileは代謝活性化を行った時(+S9)にのみ陽性の結果が報告されている⁹⁾。本研究の培養細胞による染色体異常試験でも+S9で陽性となったが、その異常誘発効果は-S9の時と同程度であった。これらの結果は微生物での突然変異誘発と哺乳動物細胞での染色体異常誘発とではその発現機構に若干の差異があることが考えられる。なお、哺乳動物細胞による姉妹染色分体交換試験、体細胞突然変異試験においても本研究の染色体異常試験と同様に陽性結果が報告されている⁹⁾。

Anthraceneとpyreneは+S9の時にのみ陽性の結果が得られた。Anthraceneの微生物による変異原性試験では一般に陰性の結果が報告されているが、なかには陽性の結果もみられ、逆にpyreneでは比較的陽性の結果が報告されている⁹⁾。ただし、一般的には代謝活性化の有無にかかわらず変異原性はないとの判

断がなされている⁷⁾。しかし、両検体については発癌性を示唆する報告もあり⁸⁾、今後慎重に検討する必要がある。

1,1-dichloroethyleneは本研究の通常代謝活性化法(5% S9)では陰性であったが、S9の濃度を上げることによって染色体異常が誘発された⁹⁾。本検体は微生物による変異原性試験でも代謝活性化法によって陽性の結果が報告されており⁹⁾、さらに、哺乳動物培養細胞での姉妹染色分体交換試験でも+S9の時に陽性と判定されている⁹⁾。ただし、マウスによる小核試験では陰性の結果となっており⁹⁾、生体内での作用機序についてはさらに詳細に検討すべきである。

1982年度の検体の一つであるbiphenylは微生物による突然変異試験および哺乳動物培養細胞による染色体異常試験(直接法)で共に陰性の結果が得られた。チャイニーズ・ハムスター培養細胞(Don)による染色体異常および姉妹染色分体交換(SCE)試験でも陰性の結果が報告されており¹⁰⁾、また、シリアン・ハムスター(BHK21)による細胞形質転換試験でも陰性の結果であった¹¹⁾。一方、本研究での代謝活性化法によ

Table 5. Chromosome aberration tests in cultured Chinese hamster cells (Metabolic activation method) (1982)

Compound	Solvent	S 9	Dose (mg/ml)	Polyploid (%)	Frequency (%) of aberrant cells†					Judge		
					ctg	ctb	cte	csb	cse		total	
Benzaldehyde	DMSO	-	0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0	0.0	2.0	-	
		-	0.8	11.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	2.0	-	
		-	1.0	3.0	1.0	13.0	18.0	0.0	0.0	24.0	+	
		+	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
		+	0.8	11.0	1.0	0.0	1.0	0.0	0.0	2.0	±	
		+	1.0	5.0	3.0	3.0	4.0	0.0	0.0	9.0	±	
Acetophenone	DMSO	-	0	0.0	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0	2.0	-	
		-	0.8	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	
		-	1.0	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	2.0	-	
		-	1.2	0.0	1.0	1.0	3.0	0.0	0.0	4.0	-	
		+	0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	0.0	0.0	2.0	-
		+	0.6	2.0	0.0	0.0	3.0	5.0	0.0	0.0	7.0	±
Benzyl cyanide	DMSO	-	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	
		-	0.25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	
		-	0.5	3.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-	
		-	1.0	4.0	0.0	1.0	1.0	0.0	0.0	2.0	-	
		+	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
		+	0.25	2.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	1.0	-
<i>p</i> -Dichlorobenzene	DMSO	-	0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	
		-	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	
		-	0.1	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-	
		-	0.2	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-	
		+	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
		+	0.05	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-	
1,2,3-Trichlorobenzene	DMSO	-	0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-	
		-	0.1	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-	
		-	0.125	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	
		+	0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-	
		+	0.1	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-	
		+	0.125	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-	
1,3,5-Trimethylbenzene	DMSO	-	0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	
		-	0.025	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-	
		-	0.05	2.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-	
		-	0.1	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-	
		+	0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	-	
		+	0.05	2.0	1.0	0.0	1.0	0.0	0.0	2.0	-	
Naphthalene	DMSO	-	0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	
		-	0.01	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0	0.0	2.0	-	
		-	0.02	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-	
		-	0.04	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	
		+	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
		+	0.01	1.0	1.0	0.0	2.0	0.0	0.0	3.0	-	
+	0.02	2.4	2.4	2.4	1.2	0.0	0.0	4.9	-			
+	0.04	1.0	2.0	3.0	7.0	0.0	0.0	8.0	±			

Table 5. (continued)

Compound	Solvent	S 9	Dose (mg/ml)	Polyploid (%)	Frequency (%) of aberrant cells†					Judge			
					ctg	ctb	cte	csb	cse		total		
Biphenyl	DMSO	-	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-		
		-	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-		
		-	0.015	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-	
		-	0.02	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	
		+	0	1.0	1.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	2.0	±	
		+	0.01	4.0	2.0	0.0	3.0	0.0	0.0	0.0	5.0	+	
		+	0.015	1.0	0.0	10.0	31.0	0.0	0.0	0.0	35.0	+	
		+	0.02	1.0	4.0	35.0	28.0	0.0	0.0	0.0	51.0	+	
		Dibenzofuran	DMSO	-	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
				-	0.025	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
-	0.05			0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-	
-	0.1			0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	-	
+	0			1.0	1.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	2.0	-	
+	0.025			0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-	
+	0.05			1.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-	
+	0.1			0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-	
l-Menthol	DMSO			-	0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-
				-	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-
		-	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-		
		+	0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	-		
		+	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-		
		+	0.2	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	1.0	-		
		+	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	1.0	-	

† See the foot-notes in Table 1.

る染色体異常試験では S9 mix を添加すると明らかな染色体異常誘発性が認められており, biphenyl の代謝産物の中に染色体異常誘発物質が含まれているものと考えられる。

1983年度の8検体についての培養細胞による染色体異常試験の結果は, サルモネラ菌を用いる Ames 試験の結果と同一であった。つまり, 1,2-dichloroethane のみが代謝活性化法で陽性の結果を示し, 他はすべて陰性であった。

Cis-1,2-dichloroethylene の *Saccharomyces cerevisiae* による変異原性試験 (組換え試験, 遺伝子突然変異試験, 遺伝子交換試験) では S9 の共存, 非共存下にかかわらず, 陰性の結果が報告されている¹²⁾。また, dibutylphthalate の *S. cerevisiae* による変異原性試験¹³⁾, 培養細胞による染色体異常試験および姉妹染色分体交換試験¹⁰⁾の報告でも, 陽性の結果は示されていない。これらの報告は本研究結果と一致している。

Di(2-ethylhexyl) phthalate は NTP (National Toxicology Program) の実験で発癌性が実証された¹⁴⁾が, 変異原性試験では, マウスによる優性致死試験¹⁵⁾で陽性となった以外は S9 を併用しても, *in vitro* の変異原性試験は陰性に終わっている¹⁰⁾。Di(2-ethylhexyl) phthalate の加水分解物である monoethylhexylphtha-

late は, 姉妹染色分体交換を起こさないが, 染色体異常誘発性を示すという報告がある¹⁶⁾。Di(2-ethylhexyl) phthalate は S9 mix で加水分解されない¹⁷⁾ため, 本研究の染色体異常試験でも陰性に終わったものと考えられる。

これまで直接法あるいは代謝活性化法のいずれかまたは両法で, 合計32種の化合物について染色体異常誘発性を検討してきたが, 8種の化合物 (acrylonitrile, acrylamide, anthracene, acetophenone, pyrene, biphenyl, 1,2-dichloroethane, benzaldehyde) が S9 mix 共存下あるいは非共存下で陽性となった。1984年度以降も引き続き水道水汚染化学物質とその関連化合物について検索を行っており, それらの結果についても追って報告する予定である。

文 献

- 1) Ishidate, M., Jr. and S. Odashima: *Mutat. Res.*, **48**, 337 (1977)
- 2) 祖父尼俊雄, 松岡厚子: 環境変異原研究, **5**, 4 (1984)
- 3) 沢田 稔, 祖父尼俊雄, 石館 基: 環境変異原研究: **6**, 149 (1984)
- 4) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, **19**, 84

Table 22. Toxicity of chlorobenzenes after long-term exposures

Compound; Reference	Species ^a	Dose ^{b,c}	
1,2,3-TCB	Sprague-Dawley	0, 1, 10,	(males: 0, females: 0,
1,2,4-TCB	rat	100, 1000	0.07-0.08, 0.11-0.13,
1,3,5-TCB	(weanling);	mg/kg diet	0.78-0.81, 1.3-1.5,
(≥99%)	5 animals each	mixed with	7.6-7.8, 12-17,
Côté et al.	sex/group	corn oil in	78-82 mg/kg 101-146
(1988)		the diet	per day; mg/kg per day)

Results^d

Effect Levels^e

no clinical
high-dose 1
male contro
significant
10 or 1000 ;
exposed to :
increase in body weight ratios in males
exposed to high dose of all 3 TCBS; significant
increase in serum AH (males) and APDM (both sexes)
in animals exposed to 1000 mg 1,2,4-TCB/kg;
"qualitatively similar" changes, mild to moderate
(all TCB isomers) observed in the liver, thyroid,
and kidney, significant at high-dose levels only and
more severe in males; histopathological changes
include: liver: mild to moderate increase in
cytoplasmic volume and anisokaryosis of hepatocytes;
all isomers produced fatty infiltration-most severe
at 1000 mg 1,2,4-TCB/kg; thyroid: mild to moderate
changes (high-dose groups) including reduction in
follicular size, increased epithelial height and
reduced colloid density; kidney: moderate changes in
the convoluted tubules of males exposed to 1000 mg
1,3,5-TCB/kg

1,2,3,-TCB:
7.7 mg/kg per day;
1,2,4-TCB:
7.8 mg/kg per day;
1,3,5-TCB:
7.6 mg/kg per day
(NOAEL)

13 田 田