

## 要約

1,1-ビス[tert-ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサンを雌雄ラットに0(対照群), 4, 20及び100 mg/kgの用量で13週または52週間反復経口投与した。

〃

### 1. 一般状態

投与期間を通して、全例で被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

### 2. 体重

投与期間を通して、各被験物質投与群で対照群とほぼ同様の増加推移を示した。

### 3. 摂餌量

投与期間を通して、各被験物質投与群で被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

### 4. 尿検査

投与13及び52週の検査ともに、各被験物質投与群で被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

### 5. 血液学的検査

13週間投与終了時の検査では、各被験物質投与群で被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

52週間投与終了時の検査では、100 mg/kg群の雄で白血球数並びに白血球形態検査の好中球数、リンパ球数、好塩基球数、単球数及び非染色性大型細胞数の高値がみられ、MCV及びMCHの低値、PT及びAPTTの延長が認められた。また、20及び100 mg/kg群の雌でヘモグロビン量の低値がみられ、100 mg/kg群の雌でヘマトクリットの低値が認められた。

### 6. 血液生化学的検査

13週間投与終了時の検査では、100 mg/kg群の雄で $\beta$ -グロブリン比の高値及びクロールの低値がみられ、同群の雌でA/G比及びアルブミンの低値、 $\beta$ -グロブリン比及び総コレステロール

の高値が認められた。さらに、20 mg/kg 群の雌で総コレステロールの高値が認められた。

52 週間投与終了時の検査では、100 mg/kg 群の雄で A/G 比及びアルブミン比の低値がみられ、 $\alpha_2$ -グロブリン比、 $\beta$ -グロブリン比及び ALT の高値が認められた。また、同群の雌で A/G 比、アルブミン比及びナトリウムの低値がみられ、総蛋白質、 $\alpha_1$ -グロブリン比、 $\beta$ -グロブリン比、総コレステロール及びリン脂質の高値が認められた。

## 7. 剖検

13 週間投与終了時の検査では、全例で被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

52 週間投与終了時の検査では、20 mg/kg 群の雄 1 例、100 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 3 例で肝臓の肥大、100 mg/kg 群の雄 1 例で脾臓の肥大が認められた。

## 8. 器官重量

13 週間投与終了時の検査では、20 mg/kg 群の雌で肝臓の相対重量の高値、100 mg/kg 群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の高値が認められた。また、100 mg/kg 群の雌では腎臓の相対重量の高値が認められた。

52 週間投与終了時の検査では、4 mg/kg 群の雌で肝臓の相対重量、20 mg/kg 群の雌並びに 100 mg/kg 群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の高値が認められた。また、100 mg/kg 群の雄で甲状腺の絶対及び相対重量の高値がみられ、100 mg/kg 群の雌で腎臓の絶対重量の高値が認められた。

## 9. 病理組織学的検査

13 週間投与終了時の検査では、被験物質投与に起因した変化が肝臓及び腸間膜リンパ節に認められた。肝臓では、20 mg/kg 群の雌 2 例、100 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 9 例で小葉中心性の軽度ないし中等度の肝細胞肥大が認められ、肥大した肝細胞は弱好酸性の均一な細胞質を有していた。腸間膜リンパ節では、100 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例で軽度の泡沫細胞集積が認められた。

52 週間投与終了時の検査では、被験物質投与に起因した変化が、肝臓、腎臓及び腸間膜リンパ節に加えて、脾臓、十二指腸、空腸及び回腸でも認められた。肝臓では、20 mg/kg 群の雌 4 例、100 mg/kg 群の雄 2 例及び雌全例で小葉中心性の軽度ないし中等度の肝細胞肥大が引き続き

認められた。これらに加えて、対照群の雄 6 例及び雌 3 例、4 mg/kg 群の雌雄各 1 例、20 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 2 例、100 mg/kg 群の雄 5 例及び雌 7 例で小葉辺縁部の肝細胞の軽度ないし中等度の脂肪変性がみられ、対照群と比べて 100 mg/kg 群の雌で有意に増強した。また、対照群の雌雄各 1 例、20 mg/kg 群の雌雄各 2 例、100 mg/kg 群の雄 7 例及び雌 1 例で軽度ないし中等度の胆管の過形成がみられ、対照群と比べて 100 mg/kg 群の雄で有意に増強した。さらに、20 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例並びに 100 mg/kg 群の雄全例及び雌 9 例で類洞の軽度ないし中等度の泡沫細胞集積がみられ、その周囲にはリンパ球浸潤が認められた。腎臓では、対照群の雄 5 例、4 及び 20 mg/kg 群の雄各 5 例及び雌各 3 例、100 mg/kg 群の雄 9 例及び雌 5 例で軽度ないし中等度の好塩基性尿細管がみられ、対照群と比べて 100 mg/kg 群の雌で有意に増強した。腸間膜リンパ節では、20 mg/kg 群の雄 5 例及び雌 3 例、並びに 100 mg/kg 群の雌雄全例で軽度ないし重度の泡沫細胞集積が引き続き認められた。脾臓では、20 mg/kg 群の雄 1 例及び 100 mg/kg 群の雌雄各 4 例で脾臓の赤脾髄及び白脾髄の軽度ないし中等度の泡沫細胞集積が認められた。十二指腸では、100 mg/kg 群の雌雄各 1 例、空腸では 100 mg/kg 群の雄 8 例及び雌 6 例で粘膜固有層の軽度の泡沫細胞集積が認められた。回腸では、100 mg/kg 群の雄 6 例及び雌 1 例で粘膜固有層の軽度の泡沫細胞集積、100 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 1 例でパイエル板の軽度の泡沫細胞集積が認められた。

以上のことから、本試験条件下における 1,1-ビス[tert-ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサンの無影響量 (NOEL) は雄では 4 mg/kg/day、雌では 4 mg/kg/day 未満と判断した。

## 試験成績

### 1. 予期し得なかった事態

投与 85 日の投与時に動物 (No.526) が嘔み切ったゾンデを誤飲させたことによる投与過誤が生じた。その日の投与後の観察時に何ら変化はみられなかったものの、翌日 (投与 86 日) には呼吸緩徐を呈していたこと、誤飲させたゾンデを取り除くことができないと判断したことから、試験途中で剖検した。剖検では、動物が嘔み切って誤飲させたゾンデが食道から胃にかけて停留し、ゾンデの切断部が接触していた食道粘膜で陥凹、先端部が接触していた腺胃粘膜で暗赤色点が認められた。さらに、頸部皮下の浮腫様変化も認められた。本例については、剖検時に採血を行い、血液学的検査及び血液生化学的検査を実施したが、明らかな投与過誤が生じていることから、試験の評価・解析から除外した。なお、病理組織学的検査は実施しなかった。

### 2. 一般状態の観察

観察結果を Table 1 及び Appendix 1, 2 に示した。

#### 1) 生存例

対照群を含む各群の雌雄で胼胝が認められた。胼胝は、雄では対照群 5 例、4 mg/kg 群 5 例、20 mg/kg 群 5 例及び 100 mg/kg 群 6 例、雌では対照群 3 例、4 mg/kg 群 2 例、20 mg/kg 群 1 例及び 100 mg/kg 群 3 例でみられ、胼胝からの出血も散見された。このうち、対照群の雌雄各 1 例、4 mg/kg 群の雄 2 例、20 mg/kg 群の雄 2 例、100 mg/kg 群の雄 1 例では回復したものの、その他の動物では投与期間終了時まで認められた。胼胝は対照群を含む各群で認められ、対照群と比較して被験物質投与群で発生頻度の増加あるいは程度の増強がみられなかったこと、かつ後述する病理組織学的検査で被験物質投与に起因した変化が認められなかったことから、自然発生性の変化と判断した。また、対照群の雌雄各 1 例、並びに 4、20 及び 100 mg/kg 群の雌各 1 例で腫瘍が認められた。このうち、4 mg/kg 群の雌 1 例 (No.638) で認められた腫瘍では潰瘍がみられ、潰瘍からの出血と思われる血痕が受け皿上に認められた。本例では、皮膚蒼白、眼球蒼白及び活動性低下も認められ、潰瘍からの出血に伴った変化と考えられた。腫瘍は対照群を含む各群で認められ、対照群と比較して被験物質投与群で発生頻度が増加あるいは程度の増強がみられなかったこと、かつ後述する病理組織学的検査で被験物質投与に起因した変化が認められなかったことから、自然発生

性の変化と判断した。このほか、20 mg/kg 群の雄 1 例 (No.560) で投与 350 日より四肢の腫脹 (左右後肢の腫脹)、100 mg/kg 群の雌 1 例 (No.674) で投与 357 日より四肢の腫脹 (右後肢の腫脹) が認められたが、雌雄各 1 例のみの変化であること、かつ後述する病理組織学的検査で被験物質投与に起因した変化が認められなかったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。対照群では、雄 1 例 (No.507) で投与 85 日より剖検時 (13 週間投与終了時) まで左眼球の瞳孔異常が認められた。

## 2) 途中剖検例及び死亡例

投与期間中に、4 mg/kg 群の雄 1 例、20 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例、並びに 100 mg/kg 群の雄 1 例が死亡し、4 mg/kg 群の雄 1 例を瀕死と判断し、試験途中で剖検した。死亡例及び瀕死例は対照群を含む各群で認められ、被験物質投与による増強がみられていないこと、かつ後述する病理組織学的検査で死因となりうる被験物質投与に起因した変化が認められていないことから、自然発生性の変化によるものと判断した。

### 【死亡例】

- ・ No.536 (4 mg/kg 群, 雄)

投与 343 日に死亡した。本例では、投与 152 日より胼胝がみられていたものの、その他の一般状態に何ら変化は認められなかった。

- ・ No.551 (20 mg/kg 群, 雄)

投与 256 日に死亡した。本例では、投与 207 日より胼胝がみられていたものの、その他の一般状態に何ら変化は認められなかった。

- ・ No.554 (20 mg/kg 群, 雄)

投与 202 日に死亡した。本例では、死亡までの一般状態に何ら変化は認められなかった。

- ・ No.651 (20 mg/kg 群, 雌)

投与 303 日に死亡した。本例では、投与 299 日より、活動性低下、腹式呼吸及び立毛が認められた。

- ・ No.564 (100 mg/kg 群, 雄)

投与 86 日に死亡した。本例では、死亡前日に活動性低下、呼吸緩徐、下腹部汚染及び鼻周囲汚染が認められた。

### 【途中剖検例】

- ・ No.537 (4 mg/kg 群, 雄)

投与 98 日より活動性低下、下腹部汚染、よろめき歩行 (後肢の麻痺) 及び赤色尿 (尿

試験紙、潜血・ヘモグロビン+++ が認められ、投与 100 日には前述の症状に加え、呼吸緩徐、皮膚蒼白及び体温低下が認められたことから、瀕死と判断し、試験途中で剖検した。

### 3. 体重測定

体重の推移、測定結果を Figure 1, 2, Table 2 及び Appendix 3, 4 に示した。

投与期間を通して、各被験物質投与群で対照群と比較して有意な差は認められなかった。

個別では、No.638 (4 mg/kg 群, 雌) で投与 344 及び 364 日, No.673 (100 mg/kg 群, 雌) で投与 364 日に体重減少が認められた。また、死亡した No.564 (100 mg/kg 群, 雄) では、死亡前日 (投与 85 日) に体重減少が認められた。

### 4. 摂餌量の測定

摂餌量の推移、測定結果を Figure 3, 4, Table 3 及び Appendix 5, 6 に示した。

100 mg/kg 群の雄で、投与 57 及び 85 日に摂餌量が高値を示したが、一過性の変化であることから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

個別では、No.638 (4 mg/kg 群, 雌) で投与 364 日に低値が認められたが、本例では自然発生の腫瘍が潰瘍となり、その部位からと思われる出血も認められていることから、全身状態の悪化に伴った変化と判断した。また、No.564 (100 mg/kg 群, 雄) では、死亡前日の投与 85 日に摂餌の廃絶が認められた。

### 5. 尿検査

検査結果を Table 4, 5 及び Appendix 7~10 に示した。

#### 1) 13 週間投与終了時

各被験物質投与群で被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

#### 2) 52 週間投与終了時

20 mg/kg 群の雄では、尿 pH の酸性側への移行が認められたが、100 mg/kg 群で何ら変化がみられていないことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

### 6. 血液学的検査

検査結果を Table 6, 7 及び Appendix 11~15 に示した。

#### 1) 13 週間投与終了時

100 mg/kg 群の雌では、白血球形態検査で非染色性大型細胞数の増加が認められたが、白血球数及び白血球形態検査の他の細胞数に変化がみられないことから、被験物質投与と

は関連のない変化と判断した。

## 2) 52 週間投与終了時

100 mg/kg 群の雄では、白血球数並びに白血球形態検査の好中球数、リンパ球数、好塩基球数、単球数及び非染色性大型細胞数の高値、MCV 及び MCH の低値、PT 及び APTT の延長が認められた。また、20 及び 100 mg/kg 群の雌でヘモグロビン量の低値、100 mg/kg 群の雌でヘマトクリットの低値が認められた。個別では、4 mg/kg 群の雌 1 例 (No.638) で白血球数並びに白血球形態検査の好酸球数、好中球数、リンパ球数、好塩基球数、単球数及び非染色性大型細胞数の高値、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数の低値、PT 及び APTT の短縮が認められたが、本例では自然発生性の腫瘍が潰瘍となり、その部位からと思われる出血が認められていることから、全身状態の悪化に伴った変化と判断した。なお、4 mg/kg 群の雌でヘマトクリットの低値が認められたが、前述した同群の雌 1 例 (No.638) を除く他の個体に同様の変化がみられていないことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。このほか、100 mg/kg 群の雌では PT の短縮が認められたが、APTT に変化がみられていないこと、かつ短縮であることから、毒性学的意義のない変化と判断した。

## 3) 途中剖検例

No.537 (4 mg/kg 群, 雄) では、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、網状赤血球数及び血小板数の低値、PT 及び APTT の延長、好酸球数、好中球数、リンパ球数及び単球数の低値が認められた。これらの変化は病理組織学的検査でみられた骨髄性白血病に伴った変化と判断した。

## 7. 血液生化学的検査

検査結果を Table 8, 9 及び Appendix 16~20 に示した。

### 1) 13 週間投与終了時

100 mg/kg 群の雄では、 $\beta$ -グロブリン比の高値及びクロールの低値が認められた。同群の雌では、A/G 比及びアルブミン比の低値、 $\beta$ -グロブリン比及び総コレステロールの高値が認められた。さらに、20 mg/kg 群の雌では、総コレステロールの高値が認められた。このほか、100 mg/kg 群の雌で総ビリルビンの低値がみられたが、低値であること、かつ軽微な変化であることから毒性学的意義のない変化と判断した。

### 2) 52 週間投与終了時

100 mg/kg 群の雄では、A/G 比及びアルブミン比の低値、 $\alpha_2$ -グロブリン比、 $\beta$ -グロブ

リン比及び ALT の高値が認められた。また、同群の雌で A/G 比、アルブミン比及びナトリウムの低値、総蛋白質、 $\alpha_1$ -グロブリン比、 $\beta$ -グロブリン比、総コレステロール及びリン脂質の高値が認められた。また、個別では、4 mg/kg 群の雌 1 例で (No.638) で  $\alpha_2$ -グロブリン比、 $\beta$ -グロブリン比、アルカリ性フォスファターゼ、尿素窒素、カルシウム、ナトリウム及びクロールの高値が認められたが、本例では自然発生性の腫瘤が潰瘍となり、その部位からと思われる出血も認められていることから、全身状態の悪化に伴った変化と判断した。

### 3) 途中剖検例

No.537 (4 mg/kg 群, 雄) では、総蛋白質、A/G 比、アルブミン比、カルシウム及びクロールの低値、 $\alpha_1$ -グロブリン比、 $\alpha_2$ -グロブリン比、 $\beta$ -グロブリン比、総ビリルビン、AST、ALT、アルカリ性フォスファターゼ、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、尿素窒素、クレアチニン、無機リン及びカリウムの高値が認められた。これらの変化は病理組織学的検査でみられた骨髄性白血病に伴った変化と判断した。

## 8. 剖検

検査結果を Table 10, 11 及び Appendix 21~26 に示した。

### 1) 13 週間投与終了時

100 mg/kg 群の雌 1 例で下垂体の肥大が認められたが、1 例のみの軽度の変化であったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。このほか、4 mg/kg 群の雄 1 例で精巣の肥大、20 mg/kg 群の雄 1 例で精巣上体の黄白色結節が認められたが、いずれも 100 mg/kg 群でみられていない変化であることから、被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。対照群では、雄 1 例で左眼球の瞳孔異常が認められた。

### 2) 52 週間投与終了時

20 mg/kg 群の雄 1 例、100 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 3 例で肝臓の肥大がみられ、100 mg/kg 群の雄 1 例で脾臓の肥大が認められた。また、4 mg/kg 群の雌 1 例でも脾臓の肥大が観察されたが、20 及び 100 mg/kg 群の雌では同様の変化が認められなかったこと、かつ本例では一般状態観察で自然発生性の腫瘤が潰瘍となり、その部位からと思われる出血も認められていることから、この出血に伴った変化と判断した。また、対照群及び 4 mg/kg 群の雌各 1 例並びに 100 mg/kg 群の雄 1 例で肝臓の暗赤色斑が認められたが、この変化はいずれも対照群と比較して被験物質投与群で発生頻度の増加あるいは程度の増強がみられなかったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。さらに、20 及び 100 mg/kg 群の雌



各 1 例で子宮内膜の嚢胞が認められたが、低頻度の変化であったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

上記に加えて、各群の雌雄全例で胸腺の小型化がみられ、対照群の雌 1 例及び 4 mg/kg 群の雄 1 例で腎臓の腎盂拡張、4 mg/kg 群の雄 1 例で腎臓の表面の粗造化が認められた。また、対照群の雌 7 例、4 mg/kg 群の雌雄各 1 例並びに 20 及び 100 mg/kg 群の雌各 3 例で乳腺の乳汁貯留、対照群及び 4 mg/kg 群の雌各 1 例、20 mg/kg 群の雌雄各 1 例並びに 100 mg/kg 群の雄 1 例で下垂体の暗赤色点、4 mg/kg 群の雌 1 例並びに 20 及び 100 mg/kg 群の雄各 1 例で下垂体の暗赤色腫瘤、対照群の雄 1 例、対照群、4 及び 20 mg/kg 群の雌各 2 例並びに 100 mg/kg 群の雌 3 例で皮下の灰白色腫瘤が認められた。さらに、対照群の雄 4 例及び雌 2 例、4 mg/kg 群の雌雄各 2 例、20 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例並びに 100 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 2 例で後肢の胼胝、20 mg/kg 群の雄 1 例及び 100 mg/kg 群の雌 1 例で後肢の腫大が認められた。これらに加えて、対照群及び 20 mg/kg 群の雄 1 例で精巣の軟化、20 mg/kg 群の雄 1 例で精巣の小型化がみられ、対照群の雌 4 例、4 mg/kg 群の雌 1 例、20 mg/kg 群の雌 2 例並びに 100 mg/kg 群の雌 1 例で副腎の褐色点、対照群の雌 2 例で副腎の褐色結節が認められた。しかし、これらの変化はいずれも対照群と比較して被験物質投与群で発生頻度の増加あるいは程度の増強がみられなかったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

このほか、4 mg/kg 群の雄 1 例で脾臓の灰白色腫瘤、4 mg/kg 群の雌 1 例で副腎の肥大、4 mg/kg 群の雌 1 例で子宮の肥大、20 mg/kg 群の雄 1 例で甲状腺の灰白色結節が認められたが、いずれの変化も 100 mg/kg 群でみられていない変化であることから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。対照群では、雄 1 例で肝臓の灰白色腫瘤、雌 1 例で脾臓の嚢胞が認められた。

### 3) 途中剖検例及び切迫屠殺例

投与期間中に、4 mg/kg 群の雄 1 例、20 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例、並びに 100 mg/kg 群の雄 1 例が死亡し、4 mg/kg 群の雄 1 例を瀕死と判断し、試験途中で剖検した。死亡例及び瀕死例は対照群を含む各群で認められ、被験物質投与による増強がみられていないこと、かつ後述する病理組織学的検査で死因となりうる被験物質投与に起因した変化が認められていないことから、自然発生性の変化によるものと判断した。また、4 mg/kg 群の雄 1 例を投与過誤により、試験途中で剖検した。

#### 【死亡例】

・ No.536 (4 mg/kg 群, 雄) では、肝臓の肥大、脾臓の褪色、胸腺の暗赤色化、副腎の褐色

点及び後肢の胼胝が認められた。

- ・ No.551 (20 mg/kg 群, 雄) では, 肝臓の肥大, 胸腺の小型化及び後肢の胼胝が認められた。
- ・ No.554 (20 mg/kg 群, 雄) では, 下垂体の灰白色腫瘍がみられ, 下垂体の腫瘍と大脳との癒着並びに胸腺の暗赤色化及び小型化が認められた。
- ・ No.651 (20 mg/kg 群, 雌) では, 胸腺の灰白色腫瘍がみられ, 胸腺の腫瘍と心嚢との癒着, 暗赤色の心嚢水の貯留及び肺の暗赤色化が認められた。
- ・ No. 564 (100 mg/kg 群, 雄) では, 胸腔内の灰白色腫瘍, 血様胸水の貯留, 後大静脈腹部の血栓及び肝臓の肥大が認められた。

#### 【途中剖検例】

- ・ No.537 (4 mg/kg 群, 雄) では, 脾臓が肥大してその一部が破裂し, 破裂部に血様物が付着していた。さらに, 膀胱粘膜の暗赤色斑及び暗赤色尿の貯留, 肺の暗赤色化, 肝臓の褪色及び胸腺の小型化も認められた。

## 9. 器官重量の測定

測定結果を Table 12, 13 及び Appendix 27~32 に示した。

### 1) 13 週間投与終了時

20 mg/kg 群の雌では肝臓の相対重量の高値, 100 mg/kg 群の雌雄では肝臓の絶対及び相対重量の高値がみられ, さらに 100 mg/kg 群の雌では腎臓の相対重量の高値が認められた。このほか, 100 mg/kg 群の雌で甲状腺及び肺の相対重量の高値が認められたが, 後述する病理組織学的検査で何ら変化がみられていないことから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

### 2) 52 週間投与終了時

4 mg/kg 群の雌で肝臓の相対重量, 20 mg/kg 群の雌並びに 100 mg/kg 群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の高値が認められた。また, 100 mg/kg 群の雄で甲状腺の絶対及び相対重量の高値がみられ, 100 mg/kg 群の雌では腎臓の絶対重量の高値が認められた。

### 3) 途中剖検例及び切迫屠殺例

#### 【死亡例】

No.554 (20 mg/kg 群, 雄), No.651 (20 mg/kg 群, 雌) 及び No.564 (100 mg/kg 群, 雄) では, 剖検時の最終体重の低値が認められた。

#### 【途中剖検例】

No.537 (4 mg/kg 群, 雄) では, 剖検時の最終体重の低値, 肝臓の相対重量の高値, 脾臓並びに副腎の絶対及び相対重量の高値, 甲状腺並びに精巣の絶対重量の低値が認められた。

## 10. 病理組織学的検査

検査結果を Table 14, 15, Appendix 33~39 及び Photo. 1~10 に示した。

### 1) 13 週間投与終了時

被験物質投与に起因した変化が肝臓, 腎臓及び腸間膜リンパ節に認められた。

肝臓では, 20 mg/kg 群の雌 2 例, 100 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 9 例で小葉中心性の軽度ないし中等度の肝細胞肥大が認められ, 肥大した肝細胞は弱好酸性の均一な細胞質を有していた。また, 対照群の雄 3 例及び雌 1 例, 4 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 1 例, 20 mg/kg 群の雄 5 例及び雌 2 例並びに 100 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 4 例で小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性が認められたが, 対照群と 100 mg/kg 群との間で有意な差が認められなかったことから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した。このほか, 4 及び 20 mg/kg 群の雌各 1 例で肝細胞の巣状壊死, 20 mg/kg 群の雄 2 例で小葉中心部の肝細胞の脂肪変性, 20 mg/kg 群の雌 1 例で単核細胞浸潤が認められたが, 100 mg/kg 群でみられていない変化であることから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した。対照群では, 雄 1 例で線維化が認められた。

腎臓では, 20 mg/kg 群の雄 3 例及び 100 mg/kg 群の雄 5 例で近位尿細管上皮細胞の軽度の硝子滴沈着が認められた。なお, 20 及び 100mg/kg 群で認められた近位尿細管上皮細胞の硝子滴は, 抗  $\alpha_{2u}$ -globulin 抗体を用いた免疫染色により陽性を示し, その陽性反応は用量の増加により増強する傾向が認められた。また, 100 mg/kg 群の雄 1 例で腎盂の単核細胞浸潤, 100 mg/kg 群の雌 1 例で蛋白円柱が認められたが, いずれも 1 例のみの変化であったことから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した。さらに, 対照群の雄 4 例, 4 mg/kg 群の雄 3 例, 20 mg/kg 群の雄 2 例並びに 100 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 2 例で好塩基性尿管, 対照群の雄 1 例及び 100 mg/kg 群の雄 3 例で皮質の鉍質沈着, 対照群, 4 及び 20 mg/kg 群の雄各 1 例並びに 4 mg/kg 群の雌 1 例及び 20 mg/kg 群の雌 2 例で髄質の鉍質沈着が認められたが, いずれの変化も対照群と 100 mg/kg 群との間で有意な差は認められなかったことから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した。このほか, 4 mg/kg 群の雄 1 例で髄質の嚢胞, 20 mg/kg 群の雄 1 例で髄質の線維化が認められたが, 100 mg/kg 群でみられていない変化であることから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

腸間膜リンパ節では, 100 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例で軽度の泡沫細胞集積が認められた。

以上のほか、100 mg/kg 群の雌 1 例で腔粘膜の粘液変性、100 mg/kg 群の雌 1 例で下垂体前葉の嚢胞が認められたが、同群の他の個体に同様の変化がなく、いずれも 1 例のみの変化であったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。また、対照群の雄 1 例及び雌 2 例、100 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 2 例で肺動脈の鈣質沈着、対照群の雄 1 例及び雌 4 例並びに 100 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 1 例で甲状腺の鰓後体遺残、対照群の雄 3 例及び 100 mg/kg 群の雄 2 例で肺の骨化生、対照群及び 100 mg/kg 群の雄各 1 例で肺胞内の泡沫細胞集積、対照群の雄 1 例及び 100 mg/kg 群の雄 2 例で心筋層の線維化、対照群の雄 2 例及び 100 mg/kg 群の雄 4 例で心臓の単核細胞浸潤、対照群の雄 3 例及び 100 mg/kg 群の雄 2 例で前立腺の単核細胞浸潤が認められたが、いずれの変化も対照群と 100 mg/kg 群との間で有意な差はなかったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。対照群では、雄 2 例及び雌 1 例で膵臓の巣状の腺房萎縮、雄 1 例で膵臓の組織球及び好酸球浸潤、雄 1 例で副腎の巣状の皮質細胞肥大、雄 1 例で眼球網膜の異形成、雌 1 例で膀胱外膜の肉芽腫が認められた。

## 2) 52 週間投与終了時

被験物質投与に起因した変化が、肝臓、腎臓及び腸間膜リンパ節に加えて、脾臓、十二指腸、空腸及び回腸でも認められた。

肝臓では、20 mg/kg 群の雌 4 例、100 mg/kg 群の雄 2 例及び雌全例で小葉中心性の軽度ないし中等度の肝細胞肥大が 13 週間投与終了時の検査に引き続き認められた。これらに加えて、対照群の雄 6 例及び雌 3 例、4 mg/kg 群の雌雄各 1 例、20 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 2 例、100 mg/kg 群の雄 5 例及び雌 7 例で小葉辺縁部の肝細胞の軽度ないし中等度の脂肪変性がみられ、対照群と比べて 100 mg/kg 群の雌で有意に増強した。また、対照群の雌雄各 1 例、20 mg/kg 群の雌雄各 2 例、100 mg/kg 群の雄 7 例及び雌 1 例で軽度ないし中等度の胆管の過形成がみられ、対照群と比べて 100 mg/kg 群の雄で有意に増強した。さらに、20 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例並びに 100 mg/kg 群の雄全例及び雌 9 例で類洞に軽度ないし中等度の泡沫細胞集積がみられ、その周囲にはリンパ球浸潤が認められた。このほか、対照群の雌 1 例、4 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 1 例、100 mg/kg 群の雄 2 例で軽度ないし中等度の肝細胞の巣状壊死、対照群及び 4 mg/kg 群の雌各 1 例で好塩基性変異細胞巣、100 mg/kg 群の雄 1 例で明細胞性変異細胞巣、対照群の雌 1 例及び 100 mg/kg 群の雄 1 例で血管拡張が認められたが、いずれの変化も対照群と 100 mg/kg 群との間で有意な差はなかったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。また、対照群及び 4 mg/kg 群の雄各 1 例で小葉中心部の肝細胞の脂肪変性、対照群の雄 2 例及び 20 mg/kg 群の雄 3 例で単核細胞浸潤、

4 mg/kg 群の雌 1 例で髄外造血, 4 mg/kg 群の雌 2 例で出血が認められたが, 100 mg/kg 群でみられていない変化であることから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した. 対照群では, 雄 1 例で胆管腫が認められた.

腎臓では, 100 mg/kg 群の雄 3 例で近位尿細管上皮細胞の軽度の硝子滴沈着が引き続き認められた. これに加えて, 対照群の雄 5 例, 4 及び 20 mg/kg 群の雄各 5 例及び雌各 3 例, 100 mg/kg 群の雄 9 例及び雌 5 例で軽度ないし中等度の好塩基性尿細管がみられ, 対照群と比べて 100 mg/kg 群の雌で有意に増強した. このほか, 100 mg/kg 群の雄 1 例で近位尿細管上皮細胞の核肥大が認められたが, 低頻度の変化であったことから, 被験物質投与との関連はないものと判断した. また, 対照群の雄 2 例及び雌 1 例, 4 mg/kg 群の雌雄各 2 例, 20 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 3 例並びに 100 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 4 例で蛋白円柱, 4 mg/kg 群の雄 1 例, 20 mg/kg 群の雄 4 例及び 100 mg/kg 群の雄 2 例で皮質の鉍質沈着, 対照群の雌 2 例, 4 mg/kg 群の雌 4 例, 20 mg/kg 群の雄 1 例及び雌 7 例並びに 100 mg/kg 群の雌 4 例で髄質の鉍質沈着, 対照群の雄 1 例並びに 4 及び 20 mg/kg 群の雌各 2 例で腎盂の鉍質沈着が認められたが, いずれの変化も対照群と 100 mg/kg 群との間で有意な差はなかったことから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した. さらに, 対照群の雌雄各 1 例, 4 mg/kg 群の雌雄各 2 例並びに 20 mg/kg 群の雌 1 例で腎盂移行上皮の過形成, 対照群の雌雄各 1 例並びに 4 及び 20 mg/kg 群の雄各 3 例で腎盂の単核細胞浸潤, 対照群の雄 1 例, 4 mg/kg 群の雄 2 例並びに 20 mg/kg 群の雄 1 例で皮質の単核細胞浸潤, 対照群の雌雄各 1 例, 4 mg/kg 群の雄 2 例並びに 20 mg/kg 群の雄 3 例で腎盂腔の好中球滲出, 20 mg/kg 群の雌 1 例で遠位尿細管の拡張, 20 mg/kg 群の雌 1 例で腎盂の出血が認められたが, いずれの変化も 100 mg/kg 群でみられていない変化であることから, 被験物質投与とは関連のない変化と考えられた. 対照群では, 腎盂拡張及び髄質の嚢胞が雌各 1 例で認められた.

腸間膜リンパ節では, 20 mg/kg 群の雄 5 例及び雌 3 例, 並びに 100 mg/kg 群の雌雄全例で軽度ないし重度の泡沫細胞集積が引き続き認められた.

脾臓では, 20 mg/kg 群の雄 1 例及び 100 mg/kg 群の雌雄各 4 例で脾臓の赤脾髄及び白脾髄の軽度ないし中等度の泡沫細胞集積が認められた. このほか, 4 mg/kg 群の雌 2 例及び 20 mg/kg 群の雌 1 例で髄外造血が認められたが, 100 mg/kg 群でみられていない変化であることから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した. 対照群では, 雌 1 例で被膜の嚢胞が認められた.

十二指腸では, 100 mg/kg 群の雌雄各 1 例, 空腸では 100 mg/kg 群の雄 8 例及び雌 6 例で粘膜固有層の軽度の泡沫細胞集積が認められた. 回腸では, 100 mg/kg 群の雄 6 例及び雌 1

例で粘膜固有層の軽度の泡沫細胞集積, 100 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 1 例でパリエル板の軽度の泡沫細胞集積が認められた。

以上のほか, 100 mg/kg 群では, 膵臓の肝細胞化生, 前立腺の間質の線維化, 皮下の単核細胞浸潤, 下垂体前葉の嚢胞, 下垂体前葉の腺腫及び眼球角膜の鉍質沈着が雄各 1 例で見られ, 子宮内膜の嚢胞, 乳腺の腺腫, 下垂体後葉の異所性組織, 眼球網膜の異形成及び眼球網膜の巣状萎縮が雌各 1 例で認められた。また, 剖検時に後肢が腫大していた 100 mg/kg 群の雌 1 例では当該部に仮骨形成が認められた。これらの変化はいずれも 1 例のみの変化であったことから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

上記に加えて, 対照群の雄 10 例及び雌 9 例並びに 100 mg/kg 群の雌雄全例で胸腺の萎縮が認められた。また, 対照群の雄 5 例及び雌 2 例並びに 100 mg/kg 群の雌雄各 3 例で腺胃の腺腔拡張, 対照群の雌 3 例及び 100 mg/kg 群の雄 1 例で膵臓の巣状の腺房萎縮, 対照群の雌雄各 1 例及び 100 mg/kg 群の雄 2 例で肺胞内の泡沫細胞集積, 対照群の雄 4 例及び 100 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例で肺動脈の鉍質沈着, 対照群の雄 6 例及び雌 1 例並びに 100 mg/kg 群の雄 5 例及び雌 1 例で心臓の単核細胞浸潤, 対照群の雌 8 例並びに 100 mg/kg 群の雄 1 例及び雌 6 例で乳腺の腺房/導管の拡張, 対照群の雌雄各 2 例及び 100 mg/kg 群の雌 3 例で甲状腺の鰓後体遺残, 対照群の雄 1 例及び 100 mg/kg 群の雌 1 例で C 細胞の巣状過形成, 対照群の雄 1 例及び雌 2 例並びに 100 mg/kg 群の雄 1 例で下垂体前葉の巣状過形成, 対照群の雌 6 例並びに 100 mg/kg 群の雄 1 例及び雌 3 例で副腎皮質細胞の巣状過形成が認められた。さらに, 対照群の雄 2 例及び 100 mg/kg 群の雄 1 例で膵臓の巣状の腺房細胞過形成, 対照群及び 100 mg/kg 群の雄各 5 例で心筋層の線維化, 対照群及び 100 mg/kg 群の雄各 1 例で前立腺の単核細胞浸潤, 対照群の雌 3 例及び 100 mg/kg 群の雌 2 例で子宮腺上皮細胞の扁平上皮化生, 対照群の雌 4 例及び 100 mg/kg 群の雌 1 例で膣粘膜の粘液変性, 対照群の雌 7 例及び 100 mg/kg 群の雌 8 例で副腎の血管拡張が認められた。これらの他, 剖検時に後肢の胼胝がみられた例では, 当該部に潰瘍も認められた。しかし, いずれの変化も対照群と 100 mg/kg 群との間で有意な差はなかったことから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した。対照群では, 膵臓の腺房細胞の好塩基性巣及び肺の骨化生が雄各 2 例, 膵臓の出血, 精巣の精細管萎縮及び間質の浮腫, 精巣上体の精子減少, 下垂体後葉のグリオーシス, 副腎の巣状の皮質細胞肥大及び皮膚の角化棘細胞腫が雄各 1 例で見られ, 膵臓の多発性動脈炎及び下垂体のラトケ嚢の出血が雌各 1 例で認められた。

### 3) 途中剖検例及び切迫屠殺例

#### 【死亡例】

- No.564 (100 mg/kg 群, 雄) では, 胸腔内に横紋筋肉腫が認められた。また, 腫瘍細胞にPTAH染色で陽性を示す横紋が認められた。さらに, 生存例と同様に, 被験物質投与に起因した変化として, 小葉中心性の中等度の肝細胞肥大及び腸間膜リンパ節の中等度の泡沫細胞集積が認められた。このほか, 後大静脈腹部の血栓, 肝臓の出血, 肺の水腫, 脾臓の髓外造血及び甲状腺の鰓後体遺残が認められた。
- No.551 (20 mg/kg 群, 雄) では, 肺の水腫が認められたことから, 循環障害が示唆されたが, 死因を特定するには至らなかった。また, 生存例と同様に, 被験物質投与に起因した変化として, 腸間膜リンパ節の軽度の泡沫細胞集積が認められた。また, 小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性, 下垂体前葉の巣状過形成, 心臓の単核細胞浸潤及び心筋層の線維化, 胸腺の出血, 肺動脈の鉍質沈着及び後肢の潰瘍が認められた。
- No.554 (20 mg/kg 群, 雄) では, 下垂体の腺癌が認められた。また, 肺の水腫及び肺動脈の鉍質沈着, 胸腺の出血, 小葉中心部の肝細胞の脂肪変性, 甲状腺の鰓後体遺残が認められた。
- No.651 (20 mg/kg 群, 雌) では, 上皮性胸腺腫が認められた。このほか, 心外膜の線維化, 肺の水腫及び肺動脈の鉍質沈着及び脾臓の萎縮が認められた。
- No.536 (4 mg/kg 群, 雄) では, 肺の水腫が認められたことから, 循環障害が示唆されたが, 死因を特定するには至らなかった。また, 小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性, 副腎の皮質細胞の巣状過形成, 胸腺の出血, ハーダー腺のリンパ球浸潤, 肺動脈及び坐骨神経の小動脈の鉍質沈着及び後肢の潰瘍が認められた。

#### 【途中剖検例】

- No.537 (4 mg/kg 群, 雄) では, 骨髄性白血病が認められた。また, 脾臓, 膀胱粘膜及び脊髄の出血, 膀胱の移行上皮細胞の過形成, 腎臓の近位尿細管の細胞残渣及び鉍質沈着, 遠位尿細管の拡張, 肝細胞の広範性壊死, 肺の水腫, 副腎束状帯の皮質細胞の単細胞壊死及び胸腺の萎縮が認められた。

## 考察

1,1-ビス[tert-ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサンを雌雄ラットに0(対照群), 4, 20 および 100 mg/kg の用量で13または52週間反復経口投与した。

一般状態, 体重及び摂餌量では, 投与期間を通して, 被験物質投与に起因にした変化は認めら

れなかった。

被験物質投与に起因した変化が、13週間投与終了時の肝臓、腎臓及び腸間膜リンパ節にみられ、さらに52週間投与終了時では肝臓、腎臓及び腸間膜リンパ節に加えて脾臓、十二指腸、空腸及び回腸でも認められた。

肝臓では、病理組織学的検査で13及び52週間投与終了時の20 mg/kg以上の群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大が観察され、100 mg/kg群の雌では13週間投与終了時に比べて52週間投与終了時でその程度が増強していた (Photo. 1~3)。肝細胞の肥大は、本被験物質をラットに28日間反復投与した毒性試験及びマウスに13週間反復投与した毒性試験でも報告されており、薬物代謝酵素の誘導が示唆されている<sup>1), 2)</sup>。本試験で認められた肝細胞の肥大も、弱好酸性の均一な細胞質を有していることから、滑面小胞体の増加、すなわち薬物代謝酵素の誘導を反映したものと考えられた。さらに、52週間投与終了時の100 mg/kg群の雄で胆管の過形成が、雌で小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性が対照群と比較して有意に増強していた (Photo. 3, 4)。これらに加えて、剖検では52週間投与終了時の20 mg/kg以上の群の雄及び100 mg/kg群の雌で肝臓の肥大がみられ、器官重量では13週間投与終了時の100 mg/kg群の雄及び20 mg/kg以上の群の雌で肝臓重量の高値、52週間投与終了時の4 mg/kg群の雌で肝臓の相対重量、20 mg/kg群の雌並びに100 mg/kg群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の高値が認められた。これらの変化は、被験物質を長期投与することによる肝機能への影響を示唆するものと考えられた。さらに、100 mg/kg群の雄でみられた甲状腺の絶対及び相対重量の高値では、病理組織学的検査で何ら変化がみられなかったものの、前述のように肝臓の薬物代謝酵素の誘導が示唆されていることから、この薬物代謝酵素の誘導に伴った変化と考えられた。また、後述する血液学的検査でみられた100 mg/kg群の雄の血液凝固系の変動、血液生化学的検査でみられた20 mg/kg群の雌及び100 mg/kg群の雌雄の蛋白系及び脂質系パラメータの変動は肝臓でみられた変化に伴ったものと考えられた。

腎臓では、病組織学的検査で13週間投与終了時の20 mg/kg以上の群の雄、52週間投与終了時の100 mg/kg群の雄で近位尿細管上皮細胞の硝子滴沈着が観察され (Photo. 5)、近位尿細管上皮細胞の硝子滴沈着がみられた箇所に抗 $\alpha_{2u}$ -globulinの存在が確認された。 $\alpha_{2u}$ グロブリンの蓄積は、雄性ラットに特有な変化であり、ヒトでは発現し得ないことから、近位尿細管でみられた硝子滴沈着については、被験物質投与との関連はない変化と判断した。一方、好塩基性尿細管は、13週間投与終了時に対照群と100 mg/kg群との間で有意な差はなかったものの、52週間投与終了時には100 mg/kg群の雌で有意に増強した (Photo. 6)。好塩基性尿細管は、先に実施した28日間反復投与の毒性試験では雄のみに認められ、尿細管の再生像と考えられている<sup>1)</sup>。しかし、本試験では好塩基性尿細管の増強は雌のみに発現しており、このことは $\alpha_{2u}$ -globulinを介さない経路での



腎臓への影響があることを示唆するものと考えられたが、前駆病変等は認められず、発生機序を特定することはできなかったが被験物質を長期投与することによる腎臓への影響を示唆するものとかんがえられた。これらに加えて、13及び52週間投与終了時の器官重量で、100 mg/kg 群の雌で腎臓の絶対または相対重量の高値が認められ、この変化も被験物質の長期投与を示唆した変化と考えられた。

腸間膜リンパ節では、病理組織学的検査で13週間投与終了時の100 mg/kg 群の雌雄、52週間投与終了時の20 mg/kg 以上の群の雌雄で泡沫細胞集積がみられ、13週間投与終了時に比べて52週間投与終了時で発現頻度の増加及び程度の増強が認められた (Photo. 7, 8)。また、52週間投与終了時には、同様の泡沫細胞集積が20 mg/kg 以上の群の雌雄で肝臓の類洞、脾臓の赤脾髄及び白脾髄、100 mg/kg 群の雌雄で小腸 (十二指腸、空腸及び回腸) の粘膜固有層及びパイエル板でも観察された (Photo. 4, 9, 10)。さらに、脾臓の赤脾髄及び白脾髄に中等度の泡沫細胞の集積がみられた。100 mg/kg 群の雄1例では、剖検で脾臓の肥大が認められた。本被験物質はトウモロコシ油を媒体として経口投与されていることから、被験物質が食物脂質の吸収及び代謝と同様な経路、すなわち小腸で吸収され、リンパ管を経て静脈に流れ込み、組織や器官に運ばれるもの<sup>3), 4)</sup>と推測された。一連の泡沫細胞集積については、前述した吸収及び代謝の経路をたどるように観察されたことから、被験物質が小腸で吸収されていること、その後リンパ行性あるいは血行性に運ばれた器官で細胞内に取り込まれて処理されていることを反映しているものと考えられた。泡沫細胞集積の発現が13週間投与終了時と比べて52週間投与終了時で増強していた。なお、肝臓の泡沫細胞集積周囲のリンパ球浸潤については、傷害的意義は不明であった。

上記の他、血液学的検査では、52週間投与終了時の100 mg/kg 群の雄で白血球数並びに白血球形態検査の好中球数、リンパ球数、好塩基球数、単球数及び非染色性大型細胞数の高値、MCV、MCH、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値、PT及びAPTTの延長が認められた。また、血液生化学的検査では、13週間投与終了時の100 mg/kg 群の雄で $\beta$ -グロブリン比の高値及びクロールの低値、同群の雌でA/G比及びアルブミン比の低値、 $\beta$ -グロブリン比及び総コレステロールの高値がみられ、20 mg/kg 群の雌で総コレステロールの高値が認められた。さらに、52週間投与終了時の100 mg/kg 群の雄でA/G比及びアルブミン比の低値、 $\alpha_2$ -グロブリン比、 $\beta$ -グロブリン比及びALTの高値がみられ、同群の雌でA/G比、アルブミン比及びナトリウムの低値、総蛋白質、 $\alpha_1$ -グロブリン比、 $\beta$ -グロブリン比、総コレステロール及びリン脂質の高値が認められた。なお、尿検査では、13及び52週間投与終了時の検査ともに、被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下における1,1-ビス[tert-ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシク

ロヘキサンの無影響量 (NOEL) は雄では 4 mg/kg/day, 雌では 4 mg/kg/day 未満と判断した.

## 文 献

- 1) 畔上二郎ほか (2000) : 1,1-ビス[*tert*-ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験 (回復 14 日間), 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所.
- 2) 三井雅之ほか (1992) : 1,1-Bis(*t*-butylperoxy) 3,3,5-trimethyl cyclohexane のマウスにおける 13 週間亜慢性毒性試験, 衛生試験所報告, 110: 42-48.
- 3) 坂東武彦ほか, 監訳 (2003) : 消化器系, カラー基本生理学, pp.296-341. 西村書店, 東京.
- 4) 真島英信 (1978) : 代謝, 生理学, pp.447-469. 文光堂, 東京.