

超ウラン元素抽出剤 CMPO の生物学的安全性

1992年8月

動力炉・核燃料開発事業団
東海事業所

この資料は、動燃事業団の開発業務を進めるため、特に限られた関係者だけに開示するものです。ついては複製、転載、引用等を行わないよう、また第三者への開示又は内容漏洩がないよう管理して下さい。また今回の開示目的以外のことには使用しないよう特に注意して下さい。

本資料についての問合せは下記に願います。

〒319-11 茨城県那珂郡東海村大字村松 4 - 33

動力炉・核燃料開発事業団 東海事業所

技術開発推進部・技術管理室

超ウラン元素抽出剤CMPPOの生物学的安全性
Toxicity of CMPPO, an Extractant for Transuranium Elements

小沢 正基* , 根本 慎一* ,
駒 義和* , 田中 正二** ,
島田 康** , 古木 英一** ,
小野 祥子**

要 旨

Octyl(phenyl)-N,N-diisobutylcarbamoylmethylphosphine oxide(CMPPO)は、高レベル廃液に含まれるAmやCmなどの三価の超ウラン元素 (TRU) を除去できる抽出剤である。このCMPPOを用いたTRUの回収プロセスとしては、米国アルゴンヌ国立研究所 (Argonne National Laboratory)で開発されたTRUEXと呼ばれるプロセスが知られており、動燃においては積極的な研究開発が進められている。

CMPPOの高レベル廃液に対する適用性を検討するために実高レベル廃液を用いた試験が行われ、抽出化学の分野で抽出機構の研究も行われている。しかし、TRUEXプロセスを工業レベルで実現するために必要である、溶媒そのものの安全性に関する報告はない。

本報告はCMPPOの安全性に関して評価した結果を示すものである。

CMPPOを雄マウスに経口・経皮投与し急性毒性を検討した結果、経口LD50値は 3,000mg/kg以上、経皮LD50値は 2,000mg/kg以上であった。

CMPPOの変異原性を細菌を用いた遺伝子突然変異検出系 (Ames Test)および枯草菌を用いたDNA修復試験法 (Rec Assay)を実施して調べた結果、CMPPOの変異原性は陰性であることが明らかとなった。

以上の試験の結果、CMPPOに特徴的な毒性はなく、TBPと同様の取り扱いが可能であることが確認された。

* 再処理技術開発部 プロセス・分析開発室

** 北興化学工業株式会社 開発研究所 安全性研究部

目次

1. まえがき	1
2. 被験物質および試験方法	2
2.1 被験物質	2
2.2 急性毒性試験	2
2.2.1 被験動物	2
2.2.2 試験方法	2
2.3 復帰変異試験(Ames Test)	3
2.3.1 陽性対照物質	3
2.3.2 試験菌株	3
2.3.3 試験方法	3
2.4 細菌を用いたDNA修復試験(Rec Assay)	4
2.4.1 対照物質	4
2.4.2 指標菌株	5
2.4.3 培地	5
2.4.4 試験方法	5
3. 結果および考察	7
3.1 急性経口毒性試験	7
3.2 急性経皮毒性試験	9
3.3 復帰変異試験(Ames Test)	10
3.4 DNA修復試験(Rec Assay)	14
4. 結論	15
5. 補足（急性毒性試験及び変異原性試験について）	16
謝辞	18
参考文献	18

1. まえがき

原子力発電所で発生する使用済み核燃料から、ウランおよびプルトニウムを回収した再処理廃液中にはアメリシウム(Am)、キュリウム(Cm)など半減期の長い核種の同位体がある超ウラン元素(TRU)が含まれている。これらの放射性廃棄物の安全で経済的な処理処分法を確立することは核燃料サイクルの高度化にとって極めて重要な課題である。

米国、アルゴンヌ研究所で開発されたOctyl(phenyl)-N,N-diisobutylcarbamoylmethylphosphine oxide (CMPO)を抽出剤として使用し、再処理工程の高レベル廃液から超ウラン元素を除去するプロセス (TRUEX法)は動力炉・核燃料開発事業団(以下、動燃と称す)東海事業所においても研究を行っている。CMPOを使用するに当たり、将来の開発計画も含めて、その毒性に関する知見は極めて重要である。今回CMPOの国内の販売元である北興化学工業株式会社と動燃と共同でその毒性に関する試験を実施したのでその結果を報告する。

2. 被験物質および試験方法

2.1 被験物質

Atochem North America 社製 CMPO、ロット番号 CD-DEV-014Kを使用した（純度は100%とみなして毒性の数値に用いた）。

2.2 急性毒性試験

2.2.1 被験動物

マウス ICR系 雄 5週令

日本SLC(株)より4週令で入手し、使用する前に1週間馴化した。

投与時体重： 32.3～34.0 g

供試数 1群 5匹

試験環境： 室温22±1℃、湿度50±10%の試験室で、ステンレス製ワイヤーケージに5匹収容して飼育および試験した。

2.2.2 試験方法

急性経口毒性試験においては被験物質を所定量秤量後、0.5 % Carboxymethyl Cellulose Sodium Salt(CMC-Na)液に懸濁させ、30%検液とし、マウス体重10 g 当り 0.1 mLを金属製胃ゾンデにより胃内に1回強制経口投与した。

なお、投与前3時間、絶食させた後投与した。投与当日は、投与後30分、1、3時間後、以後1日1回、14日間にわたって一般状態を観察した。投与直前(0日)、投与後7、14日後に体重を測定した。

急性経皮毒性試験については、塗布約24時間前に電気バリカンでマウス背部皮膚 12 cm²(3×4cm)を剪毛し、被験物質を 0.5 % Carboxymethyl Cellulose Sodium Salt(CMC-Na)液に50 % に懸濁し、マウス体重 10 g 当り0.04 mL (2000mg/kg)を 7 cm²(2×3.5cm)の二重にしたガーゼパッチ上に均一に乗せ、そのガーゼをマウス剪毛部に貼付した。経口摂取しないようにガーゼをパラフィルムで覆い、粘着テープ（シルキーテックス）を巻き付けて固定した。塗布24時間後にテープ等を除去し、貼付部位を蒸留水を含ませた脱脂綿で被験物質を拭き取った。投与当日は、投与後30分、1、3時間後、以後1日1回、14日間にわたって一般状態を観察した。投与直前(0日)、投与後7、14日後に体重を測定した。

2.3 復帰変異試験 (Ames Test)

2.3.1 陽性対照物質

陽性対照物質としては次の物質を使用した。

- 1) 代謝活性化非存在下 (-S9法) (TA100, TA98)
2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide(AF-2) 和光純薬工業(株)製
- 2) 代謝活性化存在下 (+S9法) (TA100, TA98)
2-aminoanthracene (2-AA) 和光純薬工業(株)製

2.3.2 試験菌株

Salmonella typhimurium の塩基対置換型の代表として TA100株を、フレームシフト型の代表として TA98株を用いた。いずれの菌株もヒスチジン要求株(his)で、膜変異(rfa)及び紫外線感受性(uvrB)を保持する変異株である。また、両菌株には薬剤耐性プラスミド pKM101 が導入されており、変異原性物質の検出感度が高められている。

TA100株、TA98株は、いずれも国立遺伝学研究所 変異遺伝部より昭和54年3月に入手したものである。

2.3.3 試験方法

被験物質の調製

被験物質はDMSOに溶解し、5%の被験物質溶液を調製した。これをDMSOで希釈し、2.5、1.25、0.625、0.313、0.156、0.078、0.039%の7段階の被験物質溶液を調製した(全8濃度段階)。

被験物質の薬量

TA98株 : 39, 78, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/mL

TA100株 : 39, 78, 156, 313, 625, 1250 μ g/mL

TA100株については、予備試験(TA100株,+S9法)において、625 μ g/mL以上の薬量で抗菌力によるコロニー数の明かな減少が見られたため、1250 μ g/mLを最高薬量とした(結果はAppendix 1 (3.3節末に付す)に示す)。

S9-Mixの調製

薬物代謝酵素系(S9分画)は北興化学工業(株)で調製したものをを使用した。調製法は下記のとおり。

SD系ラットの7週令の雄12匹 [SLC(株)、初体重 236-278 g] にPCB 500mg/kgを1回

腹腔内投与した。投与4日後の晩より絶食させ、5日目に断頭により屠殺し、直ちに肝臓を摘出した。肝臓を冷却した0.15M KCl溶液で灌流した後、2.7mL/g肝の割合で0.15M KCl溶液を加えてホモジナイズした。9000Gで10分間遠心分離後、その上清（S9分画）を試験に用いるまで-80℃超低温槽に保存した。S9分画の酵素活性は、サルモネラ菌 TA100及びTA98株に対する2-AAの変異原活性を指標として調べ、正常な酵素活性を有することを確認した。

代謝活性系（S9-Mix）1mL中の組成は、S-9分画0.1mL、コファクター溶液（8mM MgCl₂、33mM KCl、5mM グルコース-6-リン酸、4mM NADH、100mM Na-リン酸緩衝液 pH 7.4）0.9mLであった。

試験方法（プレート法）

-80℃超低温槽に保存しておいた菌株をニュートリエントプロス液体培地（NaCl 0.5%含有）に接種し、37℃で1晩振とう培養して菌液とした。0.7%寒天粉末に0.5% NaClを加えた軟寒天液に、滅菌した1mM D-ピチオン-1mM L-ヒスチジン溶液を1/20容加え、45℃に保温した軟寒天液2mLに前培養した菌液0.1mL、用時調製した被験物質溶液0.1mL及び100mM Na-リン酸緩衝液(pH 7.4)またはS9-Mix 0.5mLを加えて良く混合し、最小グルコース寒天培地上に広げた。最小グルコース寒天培地はVogel-Bonner E培地に1.5%寒天粉末、2%グルコースを加えたものである。37℃で48時間培養後生じた復帰変異コロニーを計数した。計数はコロニーアナライザー [MODEL CA-7, 東洋測器(株)] により行った。試験は各薬量2枚のplateで実施した。また、溶媒対照試験も同時に行った。

結果の判定

結果の判定は、各薬量2枚のプレートでのコロニー数の平均値を基に次の2基準を満たす場合を陽性とした。

- 1) 被験物質処理群において対照値の少なくとも2倍以上の数の復帰変異コロニーが出現する。
- 2) 被験物質の濃度の増加とともに復帰変異コロニー数が増加する（用量-反応関係）。

2.4 細菌を用いたDNA修復試験（Rec Assay）

2.4.1 対照物質

次の対照物質を使用した。

陰性対照物質

カナマイシン（KM） 明治製菓（株）

陽性対照物質

マイトマイシンC (MMC) 協和発酵工業 (株)

2.4.2 指標菌株

枯草菌 (*Bacillus subtilis*) H-17株及び M-45株を用いた。H-17 (Rec⁺) 株はDNA組み換え修復能を持ち、M-45 (Rec⁻) 株はDNA組み換え修復能が欠損した突然変異株である。

H-17株、M-45株は、いずれも国立遺伝学研究所 変異遺伝部より昭和 54年 3月に入手したものである。

2.4.3 培地

B-2液体培地は、肉エキス 10g、ポリペプトン 10g及び NaCl 5gを 1リットルの蒸留水に溶解し、pHを 7に調整後オートクレーブ滅菌した。本培地は、菌液の希釈に用いた。

B-2寒天培地は、肉エキス 10g、ポリペプトン 10g、NaCl 5g及び粉末寒天 15gを 1リットルの蒸留水に溶解し、pH 7に調整した。オートクレーブ滅菌後、直径10cmのプラスチックシャーレに分注し (約 30mL/シャーレ)、室温で保存した。本培地は、生育阻止線の測定に用いた。

2.4.4 試験方法

試験方法 (ストリーク法) :

枯草菌 H-17株 (Rec⁺) 及び M-45株 (Rec⁻) の -80℃保存菌液を所定の濃度となるように B-2液体培地で希釈した。両菌株の希釈液を各々小型ピペットを用いて、同一の B-2寒天培地上に出発点が接触しないように八の字にストリークした。被験物質溶液の 20 μ Lを直径 15mmのペーパーディスクに浸み込ませ、両菌株のストリークの開始点を覆うように置き 37℃で 24時間培養した。培養後、両菌株の生育阻止線の長さを測定した。なお、試験には 1濃度あたり 2枚のシャーレを用いた。

被験物質溶液の調製:

被験物質は、DMSOに溶解し、50%、10%及び 2%の被験物質溶液を調製した。

陰性対照のカナマイシン及び陽性対照のマイトマイシンCは、いずれも滅菌蒸留水に溶解し、各々 0.25%、0.001%の水溶液を調製した。

試験物質の薬量:

被験物質 :	400, 2000, 10000 μ g/disk
カナマイシン :	50 μ g/disk
マイトマイシンC :	0.2 μ g/disk

結果の判定

試験の結果、両菌株の生育阻止線の長さの差が4mm以上認められる場合を陽性、2mm以上4mm未満を疑陽性と判定した。

3. 結果および考察

3.1 急性経口毒性試験

1) 死亡率及び LD50値 (Table 1)

観察期間中、死亡例は観察されなかった。

この結果から、CMPOの雄マウスに対する急性経口毒性 LD50値は 3000mg/kg以上であった。

2) 一般状態 (Table 2)

投与 30分後に 3例に鎮静(sedation)が観察されたが、1時間後には回復した。また、3時間後には 1例に軟便(soft feces)が観察されたが、24時間後には回復した。

3) 体重変化 (Table 3)

いずれの個体も、7日、14日後の体重は順調に増加した。

Table 1 Mortality

Sex	Dose (mg/kg)	Time after treatment (Dead/Used)										LD50 (mg/kg)
		3hr	1	2	3	4	5	6	7	—	14day	
Male	3000	0/5								0/5	>3000	

Table 2 Clinical signs

Sex	Dose (mg/kg)	Time after treatment											
		30min	1	3hr	1	2	3	4	5	6	7	—	14day
Male	3000	sd	—	sf	—	—	—	—	—	—	—	—	—

sd : Sedation sf : Soft feces — : none

Table 3 Body weight

Sex	Dose (mg/kg)	Time after treatment (g)			Body weight gain (g)
		0	7	14day	
Male	3000	33.1 ± 0.6	35.8 ± 0.9	38.0 ± 1.5	4.9 ± 1.0

Mean ± S.D.

3.2 急性経皮毒性試験

1) 死亡率及び LD50値 (Table 4)

観察期間中、死亡は認められなかった。

CMPOのマウスに対する急性経皮毒性 LD50値は、2000mg/kg以上であった。

2) 一般状態 (Table 5)

試験期間中、被験物質によると思われる中毒症状は観察されなかった。

3) 体重変化 (Table 6)

いずれの個体も、7日、14日後の体重は順調に増加した。

Table 4 Mortality

Sex	Dose (mg/kg)	Time after treatment (Dead/Used)										LD50 (mg/kg)
		3hr	1	2	3	4	5	6	7	—	14day	
Male	2000	0/5								0/5	>2000	

Table 5 Clinical signs

Sex	Dose (mg/kg)	Time after treatment											
		30min	1	3hr	1	2	3	4	5	6	7	—	14day
Male	2000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

— : none

Table 6 Body weight

Sex	Dose (mg/kg)	Time after treatment			Body weight gain (g)
		0	7	14day	
Male	2000	31.6 ± 2.3	34.2 ± 2.0	37.7 ± 2.7	6.1 ± 1.8

Mean ± S.D.

3.3 復帰変異試験(Ames test)

CMPO処理各薬量群では S9-Mixの有無にかかわらず、いずれの菌株においても対照に比べて復帰変異コロニー数(number of revertant colony)の増加は認められなかった(Table 7, 8)。陽性対照として用いた AF-2では S9-Mixの添加なし(without metabolic activation)で、2-AAでは S9-Mixの添加(with metabolic activation)により復帰変異コロニー数の著しい増加が認められた。

以上の結果より、本実験条件下におけるCMPOの細菌に対する復帰変異原性は陰性であると考えられる。

Table 7 Results of reverse mutation assay with CMPO. (Without metabolic activation)

Compounds	Concentration (μ g/plate)	No. of revertant colony / Plate			
		TA100		TA98	
Solvent Control(DMSO)	0	97	107	27	27
		(102)*		(27)	
CMPO	39	96	106	27	35
		(101)		(31)	
	78	92	91	24	33
		(92)		(29)	
	156	85	85	34	29
		(85)		(32)	
	313	83	79	35	23
		(81)		(29)	
	625	70	64	23	29
	(67)		(26)		
	1250	74	70	24	23
		(72)		(24)	
	2500			18	23
				(21)	
	5000			13	22
				(18)	
Positive Control(AF-2)	0.01 (TA100)	487	489	436	358
	0.1 (TA98)	(488)		(397)	

* values in parentheses indicates mean value.

Table 8 Results of reverse mutation assay with CMPO. (With metabolic activation)

Compounds	Concentration (μ g/plate)	No. of revertant colony / Plate			
		TA100		TA98	
Solvent Control (DMSO)	0	99 (97)*	95	35 (34)	32
CMPO	39	90 (88)	85	33 (30)	27
	78	91 (85)	78	32 (31)	29
	156	98 (98)	98	25 (23)	20
	313	83 (83)	82	24 (25)	25
	625	68 (73)	77	27 (27)	26
	1250	66 (62)	58	16 (11)	6
	2500			18 (15)	11
	5000			16 (17)	18
Positive Control(2-AA)	0.5	694 (669)	643	537 (610)	682

* values in parentheses indicates mean value.

**Appendix 1 Results of preliminary reverse mutation assay with CMPO.
(With metabolic activation)**

Compounds	Concentration (μ g/plate)	No. of revertant colony / Plate TA100	
Solvent Control (DMSO)	0	102	108 (105)*
	313	85	71 (78)
	625	69	56 (63)
CMPO	1250	68	47 (58)
	2500	46	59 (53)
	5000	53	55 (54)
Positive Control(2-AA)	0.5	722	645 (684)

* values in parentheses indicates mean value.

3.4 DNA修復試験 (Rec Assay)

試験の結果を Table 9に示した。CMPOでは、いずれの薬量においても、両菌株の生育阻止線の長さに明らかな差は認められなかった (2mm以下)。

陰性対照のカナマイシンも同様に、両菌株の生育阻止線 (growth inhibition) の長さに明らかな差は認められなかった。

一方、陽性対照のマイトマイシン C では、H-17株 (Rec⁺) に比べ M-45株 (Rec) で明らかな生育阻止線が認められ、両菌株の阻止線の長さの差は約 8mmであった。

以上の結果より、CMPOのDNA損傷性は陰性と判定した。

Table 9 Results of DNA repair assay with CMPO.

Compounds	Dose (μ g/disk)	Growth inhibition (mm)		Difference (M-45) - (H-17) (mm)	Mean value (mm)
		M-45	H-17		
Solvent Control (DMSO)	0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0.0	0.0	0.0	
CMPO	400	0.3	0.1	0.2	0.2
		0.4	0.2	0.2	
	2000	0.4	0.2	0.2	0.3
		0.5	0.2	0.3	
	10000	2.1	0.8	1.3	1.4
		2.1	0.7	1.4	
Negative cont. (Kanamycin)	50	11.8	10.5	1.3	1.1
		11.2	10.4	0.8	
Positive cont. (Mitomycin C)	0.2	8.2	0.1	8.1	8.0
		7.9	0.1	7.8	

4. 結論

CMPOを雄マウスに1回強制経口投与し、急性毒性を調べた。

その結果、LD50値は3000mg/kg以上であった。

CMPOを雄マウスに経皮投与し、その急性毒性を検討した。

その結果、LD50値は2000mg/kg以上であった。

CMPOの変異原性を細菌を用いた遺伝子突然変異検出系で調べた。すなわち、サルモネラ菌2株(TA100,TA98)を用いて肝臓の薬物代謝酵素系による代謝活性化を含む復帰変異試験を行った。その結果、いずれの菌株においても変異コロニー数の増加はなく、突然変異誘起性は認められなかった。

本実験条件下におけるCMPOの細菌に対する復帰変異原性は陰性であると考えられた。

CMPOの変異原性を調べる一環として、DNA損傷性を調べるため、枯草菌(*Bacillus subtilis* H-17及び M-45株)を用いてDNA修復試験を実施した。

CMPOを400、2000、10000 μ g/diskの薬量でH-17株、M-45株の両菌株に同時に処理し、37℃で24時間培養後、両菌株に認められる生育阻止線の差を調べた(ストリーク法)。

その結果、CMPOのいずれの薬量においても両菌株の生育阻止線の長さに明らかな差は認められず(2mm以下)、CMPOのDNA損傷性は陰性と判定した。

類似の抽出剤であるリン酸トリブチル (TBP) の急性経口毒性LD50 (ラット) は3000mg/kgであることが知られている¹⁾。したがって、CMPOはTBPと同様に安全な化合物であることが結論づけられる。

無を判定するのに極めて有効な手段である。

最近のわが国の労働安全衛生法ガイドラインでは、Amesテストの結果を評価した上で、変異原性の比較的高い物質について、染色体異常試験を追加するよう指導されている。今回の変異原性試験では、Amesテストの他に農薬取締法ガイドラインに取り上げられている枯草菌を用いて、DNA修復試験（Rec assay）を追加し、より確実の高い試験とする努力を行ったものである。

5. 補足（急性毒性試験及び変異原性試験について）

一般に毒性試験には急性・亜急性・慢性毒性試験があり、すべての化学物質の安全性評価の中心となっている。新規化学物質の毒性を調べるには、まず、急性毒性試験を実施する²⁾。

急性毒性試験では、通常、マウスあるいはラットを用い、半数の動物が死亡する量LD50（50% lethal dose）を求める。数段階の薬用量を設定し、各用量で5匹程度の動物を用い、用量ごとの死亡率から統計処理によりLD50値を計算する。LD50値が小さいほど毒性が強いことになる。なお、薬物投与ルートとしては、経口・経皮・皮下・筋肉・腹腔・静脈などがあるが、医薬品等特別なもの以外は、通常経口毒性が一般的である。本試験では経口・経皮により、5匹のマウスに薬剤を投与し、毒性を調べた。一般的に経口毒性が重要視され、経口LD50値が体重1kg当たり30mg以下のものを毒物、30～300mgのものを劇物と分類され、300mg以上のものは安全な普通物と云われている。

変異原性試験は、新規化学物質に発癌性・遺伝毒性があるかどうかを予測する短期スクリーニング法である。変異原性試験には種々の方法が知られているが、大別すると、遺伝子突然変異を指標とするもの、染色体異常を指標とするもの、DNA損傷性を指標とするものにわけられる³⁾。遺伝子突然変異を指標とする試験のうち、最も代表的なものは、ネズミチフス菌（*Salmonella Typhimurium*）の数株を用いる復帰突然変異試験（一般的にAmesテストと呼ばれている）である^{4,5)}。本試験を実施することにより、既知発癌性物質の89.7%（157/175）が陽性になることが指摘されており、発癌性との高い相関性を示すことが知られている。わが国においても、本法は労働安全衛生法、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律の中に取り入れられ、発癌性の有無を早期に調べる最も重要なスクリーニング法となっている。使用する試験菌株は栄養要求性の変異株でヒスチジン要求性の変化（ヒスチジン要求性→非要求性）をその指標としている。使用菌株には、ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA98、TA100などが用いられる。また、大腸菌WP2uvrA（トリプトファン要求性）が用いられることもある。この試験法では、代謝活性化系を加えない試験 [S9mix(-)] と体内での代謝等を考慮した代謝活性化系を加えた試験 [S9mix(+)] を必ず実施し、結果の判定は、プレート当たりの復帰変異コロニー数が陰性対照のコロニー数の2倍以上に増加し、かつ被験物質の用量に依存して増加している場合に陽性と判定する。

細菌を用いたDNA修復試験は、賀田らの開発した方法で通常Rec assayとして知られている^{6,7)}。この試験では、DNAに損傷を受けた後、これを組換えによってDNAを修復する能力をもたない枯草菌変異株（Rec⁻）を利用する。実際には、DNAを修復する能力をもつRec⁺株とRec⁻株の両株を寒天培地上にまき、もしも検体がRec⁻株に選択的に殺菌効果を示した場合を陽性と判定する。この方法は、細菌に対する殺菌力の違いによって検体がDNAの損傷性をもつか否かという定性的な試験であり、操作が簡単で多くの物質について、発癌の重要な要因であるDNA損傷性の有

謝辞

本報告書に係る試験の実施ならびに報告書の作成に関し多大な御協力を戴きました、北興化学工業株式会社 開発研究所所長 小林主一 理事、ファインケミカル部 鈴木明雄氏、並びに、同開発課 小西宏明氏に深く感謝の意を表します。

参考文献

- 1) RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances), 1985-1986
- 2) 栗飯原景昭, 内山充, 食品の安全性評価, 1983, 学会出版センター
- 3) 大森義人 編, 化審法毒性試験法の解説, 昭和 62年, 化学工業日報社
- 4) Ames, B. N., et al., Mutation Res., 31, 347-364, 1975
- 5) Ames, B. N., et al., Mutation Res., 113, 173-215, 1983
- 6) 賀田, 日本農芸化学会誌, 55, 597, 1981
- 7) Kada, T., et al., Mutation Res., 16, 165, 1972