

氏名(本籍)	い 井	うえ 上	くに 邦	お 夫
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	薬	第	210	号
学位授与年月日	昭和56年12月9日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			

学位論文題目 界面活性剤の催奇形性並びに変異原性に関する研究

(主査)

論文審査委員 教授 橋本嘉幸 教授 鈴木康男  
教授 佐藤進

## 論文内容要旨

界面活性剤は陰イオン型、陽イオン型、両性型および非イオン型の4種類に大別され、これら各型の界面活性剤の中に相異なる多数のものが存在し、洗浄、湿潤、浸透、乳化、分散、起泡、柔軟平滑、殺菌、帯電防止等の諸性質により、洗剤、香粧品、医薬品、食品、殺菌剤など直接皮膚に接触あるいは経口的に摂取される製品の原料として幅広く使用されている外に、ほとんどすべての産業で助剤として利用されている。

従って、日常生活における界面活性剤と人との係わりは誕生と同時に始まり、直接的あるいは間接的に一生涯連続してそれらに暴露されているといっても過言でない。それゆえに界面活性剤の人に対する安全性の確保は重要な課題である。このような背景から、各種界面活性剤の生体への影響に関して、過去に膨大な研究成果が報告されている。しかし、洗剤の経皮吸収による生体影響等の問題に対する化学的解明や人に有害作用をもたらす、発癌性との関連性が指摘されている変異原性についての究明等新たに検討を加えていかねばならない問題もある。

そこで、本研究では、界面活性剤の生体影響のうち、(1)経皮吸収による催奇形性が問題とされた台所用合成洗剤とその主成分である直鎖型アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム (LAS) の胎仔に及ぼす影響、(2)陽イオン界面活性剤であるジセチルジメチルアンモニウムクロリドの胎仔に及ぼす影響、(3)繁用されている10種の界面活性剤の変異原性及びに動物細胞による細胞形質転換について調べた。

1) ICR-JCL系マウスの妊娠1~13日にLASの0.85, 1.7, 2.55および3.4%水溶液を毎日1回0.5mlずつ皮膚塗布したところ、母体への影響としては、2.55%と3.4%群で紅斑、浮腫または軽度の皮形成などの皮膚障害、3.4%群で妊娠率の低下、胎仔については0.85%, 2.55%および3.4%群でその体重の低下、2.55%と3.4%群で化骨遅延、3.4%群で頸助の頻度の上昇を認めたが、いずれの群においてもLASに起因すると考えられる外表、内臓および骨格奇形は認められなかった。また、ddy系マウスの妊娠2~14日に、LASの0.017, 0.17および1.7%水溶液を毎日1回0.5mlずつ皮膚塗布した実験においても、母体への影響は認めず、また奇形仔の誘発やその他の障害を示唆する所見は得られなかった。

2) LASの0.4, 2, 10および50mg/kgをICR-JCL系マウスに妊娠7~13日間、毎日1回皮下投与して、その妊娠末期の胎仔の発生状態を検索すると共に、一部については分娩後の新生仔の生後発達を調べた。その結果、母体への影響としては50mg/kg群に肝臓、脾臓および腎臓、そして10mg/kg群と0.4mg/kg群に腎臓の重量増加がみられたが、用量反応関係は必ずしも明らかではなく、病理組織学的所見にも異常を認めなかった。胎仔については、10mg/kg群で死亡吸収胚の増加、2mg/kg群に距骨、10mg/kg群に距骨と踵骨の化骨遅延、骨格変異では10mg/kg群に頸椎弓

分岐、0.4 mg/kg、2 mg/kgおよび10 mg/kg群に第14肋骨の頻度の増加が認められたが、いずれの場合も用量反応関係は認めず、LAS投与によると考えられる決定的な証拠をうることができなかった。また、LAS投与が外表、内臓および骨格奇形を誘発するという所見は得られなかった。

新生仔については、0.4、2または10 mg/kg群で分娩時の新生仔数の減少が認められ、同時にこれらの群でのその体重増加がみられた。新生仔の臓器重量に多少の変動がみられたが、用量反応関係はなく、病理組織学的にも異常は認められなかった。哺育率、各種生後分化の時期、運動および感覚機能についても、LASによる影響は認められず、また外表、内臓および骨格観察においても異常は認められなかった。

3) 2種類の市販台所用洗剤、つまりLAS 17%、尿素15%、エチルアルコール7%を主成分として含有するLAS系洗剤と主にアルキルポリオキシエチレンエーテル8%、硫酸アルキルポリオキシエチレンナトリウム7%、エチルアルコール4%からなる高級アルコール系洗剤を妊娠マウスに皮膚塗布または皮下投与することにより、催奇形性およびその他の障害の有無について検討した。両洗剤ともそれらの原液0.5、5および15%水溶液の0.5 mlずつをLAS系洗剤ではその妊娠1~13日に、高級アルコール系洗剤では妊娠0~13日に、毎日1回皮膚塗布したところ、LAS系洗剤の15%群で有意差はみられなかったものの妊娠率の低下傾向あるいは死亡吸収胚の増加、また高級アルコール系洗剤の15%群で14肋骨の頻度の増加が認められた以外、各洗剤塗布によると考えられる外表、内臓および骨格奇形の誘発は認められなかった。一方、LAS系洗剤の30 mg/kgおよび150 mg/kgを妊娠0~13日あるいは妊娠7~13日に、高級アルコール系洗剤の5、50、および500 mg/kgを妊娠7~13日に、それぞれ毎日1回皮下投与したところ、LAS系洗剤を妊娠0~13日に投与した150 mg/kg群で着床数の増加、また妊娠7~13日に投与した150 mg/kg群で過剰胸骨核の頻度の増加が認められた以外、各洗剤の皮下投与が、奇形の誘発などその他の異常を呈したとの成績は得られなかった。

以上の各実験結果をまとめると次のようになる。

LASの2.55%および3.4%液をマウスの妊娠初期から皮膚塗布することにより、母体の塗布部位に皮膚障害を誘発する条件が、初期胚の着床阻害(妊娠率の低下)および胎仔の体重低下とそれに伴う化骨遅延を示すことが認められ、また助剤の加わったLAS 2.55%含有洗剤の塗布でも妊娠率の低下傾向あるいは胚致死の増加を呈しうることが示唆された。このLAS系洗剤15%群でみられた胚致死作用は、同条件下で実験されたLASの2.55%と3.4%群では認められなかったことからLAS以外の他の助剤により誘発された可能性も考えられる。また、LASの3.4%群で頸肋、高級アルコール系洗剤の15%群で14肋骨などの骨格変異の頻度の増加がみられた。この他には、皮膚塗布が奇形仔の誘発やその他の障害を呈するとの所見は得られなかった。また、LAS系洗剤の、30 mg/kgと150 mg/kgを妊娠初期より皮下投与した実験条件下では、妊娠率の低下や胎仔への影響

は認められなかった。

一方、LAS または洗剤を胎子の器官形成期に皮下投与することにより、胎子に対しては、化骨遅延あるいは骨格変異の頻度の増加傾向、また新生仔に対しては、生仔数の減少傾向などを示唆する所見が得られた。しかしながら、用量依存性が必ずしも明らかでない場合もあり、しかもこの他には特に異常が認められなかったことを考え合わせれば、LAS または洗剤が次世代に悪影響を及ぼしたとみなす決定的な証拠を得ることができなかった。

いずれにしても、三上らによって報告された合成洗剤の皮膚塗布が奇形を誘発するとの結果は、本実験からは得られなかった。本実験で認められた皮膚塗布による妊娠率の低下については、他の研究でも同様な結果が認められているが、LAS の直接作用によったのか、それとも高濃度連続塗布で認められた皮膚障害等の母体への影響を介した2次的な作用に起因したのか不明であった。最近の研究によれば、妊娠不成立の原因は、皮膚塗布による母体毒性に起因したのではなく、胚発生のごく初期段階で直接作用して、着床阻害を来したことによると示唆されている。また、妊娠率の低下は皮膚塗布のみならず、経口でも皮下投与でも妊娠初期に投与されれば起ることが報告されている。

4) 衣料用柔軟剤やヘアリンス剤に繁用されている4級アンモニウム塩型の陽イオン界面活性剤であるジセチルジメチルアンモニウムクロリドの50mg/kgと200mg/kgをICR-JCL系マウスの妊娠7,9,11,13あるいは15日に1回皮下投与を行い、胎子に及ぼす影響を検討した。その結果、母マウスについては、各群とも投与部位に皮膚の肥厚、硬化または腫脹等の皮膚反応が認められ、さらに200mg/kg群では一部に痂皮形成を認めた。胎子については、胚致死作用や胎子の体重低下も認められず、また外表、内臓および骨格奇形についても、対照群に比べて頻度の増加を示唆する結果は得られなかった。しかし、解剖学的変異とみなされている頸椎弓の分裂あるいは分岐の頻度の増加および過剰胸骨核の頻度の減少を呈するとの結果を得た。

5) 洗剤、化粧品、シャンプー、ヘアリンス、食品、柔軟剤、殺菌剤および洗浄増強剤などに使用されている10種類の界面活性剤と他の2種類の化合物について、サルモネラ菌による突然変異原性、枯草菌によるDNA損傷性およびハムスター胎児細胞の形質転換を検索した。その結果、いずれの界面活性剤も、本実験条件下では突然変異原性、DNA損傷性および細胞形質転換性は認められなかった。同時に検索した2種の化合物のうち、ジメテルグリオキシムは形質転換を誘起したが、突然変異原性は陰性であった。他方、N-ニトロソメチル-N'-ドデシルアミンは形質転換の結果は陰性であったが、代謝活性化酵素の存在において、突然変異原性が認められた。以上のごとく、10種類の界面活性剤の各短期試験の結果については良い一致がみられ、さらにこれらの結果と既報の動物による発癌試験結果との間にもほぼ一致性が認められた。しかし、2つの化合物では突然変異原性と細胞形質転換誘起性との間に一致は認められなかった。このことは、短期試験のどの方

法にせよ単独では完全でなく、ある方法で検出不可能な物質を他の方法により探知できる場合があるがゆえに、種々の有用な方法を併用する必要があることを示唆している。

## 審査結果の要旨

合成洗剤その他各種界面活性剤は家庭においてまた、工業用にも多用され、その毒性、特に特殊毒性に関しては綿密な検討が必要とされる。本研究はこの観点から種々の界面活性剤のマウスの胎仔に及ぼす影響、及び癌原性推定の面から、それらの変異原性及び培養細胞へのトランスフォーメーション効果を追求した結果以下の如き知見を得た。

- 1) マウスの妊娠1～13日目に比較的高濃度のLAS（アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム）を連続して皮膚に塗布したところ母体の皮膚の障害及び妊娠率の低下が、また胎仔においては体重の低下及び化骨遅延などが認められたが、外表、内臓及び骨格奇形は認められなかった。
- 2) LASを皮下投与した結果としては母体の肝、脾、腎などの重量増加が認められ、胎仔では吸収胚の増加、距骨、化骨遅延などの増加が認められたが外表、内臓及び骨格奇形は認められなかった。
- 3) 種々の市販台所用洗剤について上と同様の実験を行った結果もほぼ上記と同様の所見を得た。
- 4) 第4級アンモニウム塩型の陽イオン界面活性剤のジセチルメチルアンモニウムクロリドについて上記と同様の試験を行った結果、胎仔に対する影響は殆んど認められなかった。
- 5) 各種界面活性剤10種類のサルモネラ菌での変異原性、枯草菌に対するDNA障害及びハムスター胎仔細胞に対する形質転換性はいずれも陰性であった。

以上の実験では実際の使用時における条件に比べその用量は極めて高く、使用時に於ける各種界面活性剤の催奇形性及び変異原性は陰性であることが確認出来たと考えられる。

本研究は洗剤を含む各種界面活性剤の安全性評価の上に有用な知見を呈供しており、博士論文として価値あるものとする。