

原 著

## THA ラット脳発育期に母体を介して低濃度ホルムアルデヒド曝露を受けた仔の行動への影響

相 川 浩 幸 遠 藤 整 木ノ上 高 章

東海大学医学部環境保健学部門

### Behavioural change in the pups produced by perinatal low concentration formaldehyde during their brain development stage.

Hiroyuki Aikawa Hitoshi Endo Takaaki Kinoue

Department of Environmental Health, Tokai University School of Medicine

#### 要約

生得的に高学習能を有する THA (Tokai High Avoider) ラットを用いて、周産期に低濃度ホルムアルデヒド (低濃度群: 約0.09ppm、高濃度群: 約0.39ppm) を24時間連日曝露した仔の中樞神経系への影響を行動学的手法から評価した。

その結果、発育分化や体重にはホルムアルデヒドの影響はみられなかったが、open-field test では、高濃度群に自発行動量の有意な抑制と洗顔回数の有意な増加が雌雄共にみられた。また、宙返り落下試験では、着地姿勢の評価点数が両曝露群共に有意に低かった。学習試験においても、両曝露群に電撃回避能力の低下がみられた。以上の結果より、ラットの脳発育期における0.09ppm および0.39ppm のホルムアルデヒド曝露は、自発行動量の抑制および注意力散漫状態、平衡感覚機能障害、学習障害など中枢神経系への影響をきたすことが示唆された。

(臨床環境12: 32~41, 2003)

#### Abstract

In this study, neurobehavioral effects of gestationally and postnatally exposure to low-level formaldehyde-exposure on THA (Tokai High Avoider rat strain) pups were investigated. Open-field test, righting reflex test and Sidman avoidance test were performed. Pregnant THA female rats were divided into three groups randomly and exposed to three concentrations (control: room air, Low: 0.09ppm, High: 0.39ppm) respectively for 24 hours a day during perinatal period from gestational day

受付: 平成15年3月7日 採用: 平成15年4月18日

別刷請求宛先: 相川浩幸

〒259-1193 伊勢原市望星台 東海大学医学部環境保健学部門

Received: March 7, 2003 Accepted: April 18, 2003

Reprint Requests to Hiroyuki Aikawa, Department of Environmental Health, Tokai University School of Medicine, Boseidai Isehara-city, Kanagawa 259-1193 Japan

9 to postnatal day 28. The physical growth (body weight, pinna detachment, incisor eruption and, eye opening) was decreased, and preening was increased, obviously in among the groups.

These results mean that motivation to explore and anxiety in exposed pups is depressed in a novel situation. In air righting reflex test control of landing posture could not be performed in exposed groups. These changes were dose-responsive. In Sidman avoidance behavior test, the avoidance capability of the exposed pups was lower than that of the control group, but not in a dose-responsive manner.

This study is the first to demonstrate that perinatal low-level formaldehyde has an effect on neurobehavior development. The result showed that the lower formaldehyde exposure than reported previously could deteriorate spontaneous activity, motivation to explore, equilibrium sensory system, and learning ability by possible impairment of central nervous system, which needs further investigation.

(Jpn J Clin Ecol 12 : 32~41, 2003)

---

《Key words》 neurobehavior, formaldehyde, THA rat strain, perinatal exposure

---

## I. 緒言

ホルムアルデヒドは揮発性有機化合物の一つであり、分子量30、融点118℃、沸点19.5℃で、常温では可燃性の無色の気体として存在する化学物質である。また、水、アルコール類に溶けやすく、水にホルムアルデヒドが37%溶解しているものがホルマリンと一般に呼ばれている。ホルムアルデヒドの用途は、産業や建設業では、パーティクルボード、ファイバーボード、ベニヤ合板などでホルムアルデヒド合成樹脂の接着剤として使用されている<sup>1,2)</sup>。また、医療機関では消毒剤や洗浄剤の他に、組織標本の防腐剤溶液などにも使用されている。その他、ホルムアルデヒドは、たばこの煙や暖房の燃焼排ガス中、食品の天然成分、飲料水中にも含有されている<sup>3)</sup>。このようにホルムアルデヒドは、産業界のみならず一般環境下においてもヒトと接する機会が非常に多く、また近年、家庭、職場、学校環境に居ると不定愁訴が出現するというシックハウス症候群、シックビル症候群、シックスクール症候群および化学物質過敏症を引き起こす原因化学物質の一つとして社会的に大きく取り上げられている。曝露する機会が、妊産婦を介した胎児や乳幼児、老人などの生活の場で発生していることは、産業労働者の成人を対照とした生体影響より以上に重要視しなければならない。これまでに、ホルムアルデヒドの毒性や生体影響

に関する報告は、総説<sup>4~7)</sup>、発癌性<sup>8,9)</sup>、呼吸器・気管支感作性<sup>10,11)</sup>、臓器毒性<sup>12,13)</sup>など多くある。しかしながら、中枢神経系に関する報告は、ヒトでは質問表を利用した疫学的調査<sup>14~16)</sup>があるが、詳細な生体影響に関しては不明瞭な点が多い。また、動物実験では報告がほとんどみられず、低濃度ホルムアルデヒド曝露による次世代の学習行動への影響に関する研究報告にいたってはまったくみられない。この理由の第一には、健康な成人の労働者を対照とした作業環境を考慮した実験系であるため高濃度の曝露実験が多い。第二には、動物の学習行動に大きな個体差があるため、低濃度曝露による小さな変化で曝露影響を捕らえるのが困難であること。第三には、曝露前の学習成績を評価することができないため、周産期や乳幼児期の曝露による仔の学習行動への影響を評価することができない。

本研究では、これらの制限理由を除去するために、東海大学医学部環境保健学部門で開発し、維持してきたTHA (Tokai High Avoider) ラットを使用した。THA ラットとは、シドマン型学習試験で高回避能力を生得的に獲得しており、かつ個体差が極めて小さく、どの時期(週齢)においても安定した学習成績を得ることができるラットである<sup>17,18)</sup>。このTHA ラットを用いて、脳発育期の低濃度ホルムアルデヒド曝露が中枢神経系

に及ぼす影響について行動学的手法から検討した。

## II. 方法

### 1. 実験動物

実験動物は、東海大学医学部環境保健学部門において、Sidman 型電撃回避学習試験の高回避能力を有する兄妹間の交配を繰り返して作成した66世代の THA ラットを使用した。THA ラットは Jcl-Wistar 系ラットを母系とし、Sidman 型電撃回避学習試験を1日1回1時間づつ10回行い、高回避率(95%以上)を獲得した兄妹を1対1の同居による自然交配と自然分娩により作成した。実験に供したラットは10週齢の雌雄ラットについて、系統維持と同様に交配させた。交配の確認は膣栓の有無によって行い、妊娠日齢は膣栓の確認日を妊娠0日とした。妊娠7日目の雌ラットはプラスチックケージ内に移し、離乳まで個別飼育した。出生仔は生後4日目に、同腹の仔数を雌雄4匹ずつの計8匹に揃えたが、8匹に満たない場合は選別せずに全匹を飼育した。動物の飼育は、室温 $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 10\%$ で24時間調節された動物室内に、クリーンラック(日本クレア社製;東京)を設置し、この中で飼育した。照明条件は8:00-20:00を明期、20:00-8:00を暗期とした。餌はCE-2固形飼料(日本クレア社製;東京)、水は水道水を実験中を除き自由に与えた。曝露群は、妊娠9日目から離乳時まで、対照群と同様な環境条件とした曝露室で飼育した。

### 2. ホルムアルデヒド曝露

曝露濃度はWHOや厚生労働省の室内環境基準である $0.1\text{mg}/\text{m}^3$ ( $0.08\text{ppm}$ )以下<sup>19)</sup>を基準とし、低濃度群の曝露濃度を $0.08\text{ppm}$ 、高濃度群を $0.4\text{ppm}$ と定めた。曝露時間は生活環境を想定し、24時間連日とした。

#### 1) 曝露方法

曝露濃度ガスの作成は、ホルムアルデヒド溶液中に医療用圧縮空気を通すバブリング法によりホルムアルデヒドガスを発生させ、さらに新たな圧縮空気希釈し目的濃度を作成した。各濃度ガスは $45 \times 35 \times 20\text{cm}$ の曝露チャンバーに導入した。ただし、発育分化の観察、餌・水の交換時は曝露チャ

ンバーを開放した。換気回数は7回とした。

#### 2) 曝露期間

曝露期間は、ラットの脳発育期間中である妊娠9日目より<sup>20)</sup>、脳-血液関門が完成する生後28日齢前後<sup>21)</sup>までの40日間とした。

#### 3) 濃度モニタリング

ホルムアルデヒドの濃度のチェックは、ガステック直読式検知管91LL(ガステック社製)を使用し、チャンバーのガス導入部を毎日測定した。実験中の曝露濃度は、低濃度群が $0.09 \pm 0.02\text{ppm}$ 、高濃度群が $0.39 \pm 0.07\text{ppm}$ であった。

### 3. 発育状態の観察

一般発育の観察は、仔の発育分化(耳介展開、歯牙崩出、眼瞼開裂)を、それぞれの分化が確認終了するまで毎日2回(朝、夕)、同時刻に行った。発育分化は次の基準で確認した。

#### 観察項目

耳介展開: 両耳介が、頭部から離れた時期

歯牙崩出: 上部又は下部の切歯が歯茎より放出した時期

眼瞼開裂: 両眼瞼が開裂し、角膜が露出した時期  
体重測定は生後4週齢から8週齢まで週1回を午前中に行った。

### 4. 自発行動試験

自発行動試験は生後28日目に open-field 試験を行った。

Open-field 試験は、Petit らの装置<sup>22)</sup>の一部を改良した装置を用いた。この装置は、不透明なアクリル板を用いて、フィールド上を16分画した $1\text{m} \times 1\text{m}$ のオープンフィールドの一辺に $25\text{cm} \times 17\text{cm}$ の部屋(start box)を設け、それらの全周囲を高さ40cmの壁とした装置である。試験はラットをstart boxに入れてから3分間の自発行動を観察した。

観察項目およびその判定は、下記のごとく行った。

#### 観察項目

歩行量: 分画線を四肢が超えた数

立上がり回数: 両前肢がフィールドの床面から離れ、後肢で立上がった数

洗顔回数: 前肢で顔をかいた一連続回数

毛繕い回数: 前肢や口で体毛を摩った一連続回数

脱糞数：糞の数  
 排尿数：排尿の回数  
 潜時：ラットの四肢が start box からフィールドに出るまでの時間

### 5. 運動機能試験

運動機能試験は平衡感覚の観察も可能な宙返り落下試験を行った。

試験方法は、ラットを1mの高さから床面に対して背面位の姿勢で落下させる。これを1匹につき5回連続試行した。試験中はビデオカメラで撮影し、判定の評価に用いた。判定は、ラットが床面に着地する時の姿勢で6段階に分類し、これを点数化した。

評価基準

- 5点：四肢が同時に着地
- 4点：四肢が同時着地したのち、バランスを崩す
- 3点：四肢の同時着地ができない
- 2点：四肢の同時着地ができず、なおかつバランスを崩す
- 1点：体側部から着地
- 0点：背部または頭部から着地

### 6. 学習行動試験

学習行動試験はミニコンピューターと当教室自作のスキナー箱、およびプリンターから成るオペラント行動測定装置 (BRS/LVE 社製；米国) を用いた。スキナー箱は、床には4本1組とした電撃刺激を発生するグリットと、壁には電撃から回避できるステンレス製レバーが設置してある。それぞれのスキナー箱は外部環境の影響を防ぐため、蛍光灯と換気扇を備えた防音箱に入れた。学習試験は、負の強化学習で最も基本的な Sidman 型電撃回避学習試験を用いた<sup>23)</sup>。学習スケジュール

は、レバー押し反応と電撃刺激の間隔が30秒、電撃刺激と電撃刺激の間隔が5秒、電撃時間が0.5秒、電撃刺激の強さはDC100V、0.2mAの条件に設定した。この学習試験は1日1試行、1試行60分間を連続10日間行った。学習試験はラットのサーカディアンリズムの影響を配慮し、9時から16時の間に実施した。また同一ラットは同時に学習試験を実施するように配慮した。学習試験の評価は、電撃刺激を受けた数(被ショック数)とし、60分間の学習試験を前半30分と後半30分に分けて行った。

## III. 結果

### 1. 発育状態

発育分化は耳介展開、歯牙萌出、および眼瞼開裂のいずれの観察項目についても、3群間に差はみられなかった(表1)。なお表中の仔ラット数が異なるのは、耳介展開の観察終了後の生後4日目に仔数を揃えたためである。体重に関しても、3群間に明らかな差はみられなかった(表2)。

### 2. 自発行動について

Open-field 試験では、曝露群の歩行量が対照群に比べ減少傾向を示し、特に高濃度群は対照群に比して明らかな減少がみられた ( $p<0.05$ )。また、高濃度群のラットの歩行軌跡は、対照群と比べ壁側から離れたフィールド中央での歩行が多かった。洗顔回数では、対照群に比べ曝露群に増加傾向がみられ、高濃度群は対照群に比べ明らかな増加がみられた ( $p<0.05$ )。これらの結果は雌雄同様であった。立ち上がり回数、毛繕い回数、脱糞数、排尿数、潜時については、3群間に明らかな差はみられなかった(図1)。

表1 空気およびホルムアルデヒド曝露した THA ラットの発育分化

	対照群	低曝露群	高曝露群
耳介展開	2.3±0.5(10)	2.2±0.4(18)	2.2±0.4(15)
歯牙崩出	10.5±1.1(8)	10.8±0.3(16)	10.3±0.8(13)
眼瞼開裂	14.4±0.7(8)	14.3±0.4(16)	14.2±0.6(13)

( ) : 出生仔数  
 平均値±標準偏差

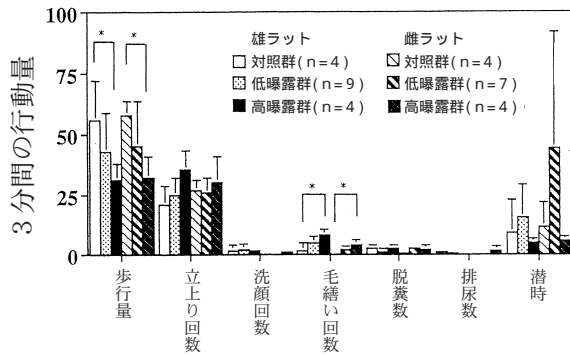


図1 オープンフィールドテストにおける行動量

平均値±標準偏差  
対照群と高曝露群間の有意差検定

3. 運動機能試験

宙返り落下試験の評価は5試行の総合点(25満点)について行った。この結果、対照群は24.0±0.93、低濃度群は20.9±3.75、高濃度群は20.0±3.03であり、対照群と比べ低濃度群(p<0.05)、高濃度群(p<0.01)ともに明らかな低下がみられた(表3)。

4. 学習行動

雄の前半30分間の回避成績は図2のごとく、対照群に比べ低濃度群では2試行目に、高濃度群では、6、7試行目に明らかな被ショック数の増加(p<0.05)がみられた。また、後半30分間(図3)では、低濃度群の3試行目に明らかな被ショック数の増加(p<0.05)がみられた。一方、雌ラットでは前半30分および後半30分ともに、3群間に明らかな差はみられなかった(図4、5)。

表2 出生仔の体重

雄ラット	4週令	5週令	6週令	7週令	8週令
対照群 (n=4)	88.6±4.8	159.5±2.3	185.4±5.7	165.6±5.6	244.2±6.7
低曝露群 (n=9)	90.1±4.4	154.2±7.6	179.1±9.4	162.8±2.6	245.0±8.7
高曝露群 (n=4)	89.8±4.1	152.5±7.6	178.3±5.3	159.7±5.9	235.6±8.8
雌ラット	4週令	5週令	6週令	7週令	8週令
対照群 (n=4)	89.4±2.4	130.6±4.0	152.6±6.1	165.6±5.6	174.6±4.7
低曝露群 (n=7)	88.3±3.2	129.7±3.6	148.6±5.2	162.8±2.6	172.7±2.6
高曝露群 (n=9)	85.9±3.1	126.3±4.3	148.4±4.3	159.7±5.9	169.2±6.2

( ): 出生仔数  
体重平均値±標準偏差

表3 出生仔の宙返り落下試験の評価点

	平均値±標準偏差
対照群 (n=8)	24.0±0.93
低曝露群 (n=16)	20.9±3.75 *
高曝露群 (n=13)	20.0±3.03 **

平均値±標準偏差  
( ): 出生仔数  
\* : 対照群と低曝露群間の有意差検定 (p<0.05)  
\*\* : 対照群と高曝露群間の有意差検定 (p<0.01)

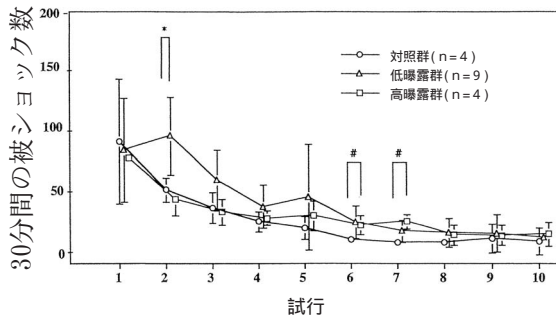


図2 雄ラットにおける前半30分の被ショック数

平均値±標準偏差

\* : 対照群と低曝露群間の有意差検定 ( $p < 0.05$ )

\* : 対照群と高曝露群間の有意差検定 ( $p < 0.05$ )

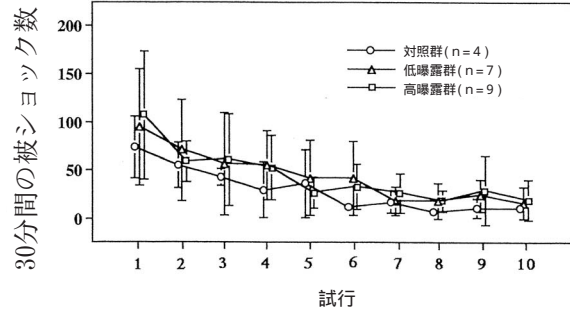


図4 雌ラットにおける前半30分の被ショック数

平均値±標準偏差

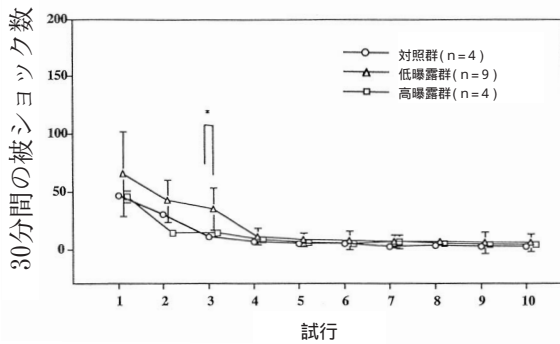


図3 雄ラットにおける後半30分の被ショック数

平均値±標準偏差

\* : 対照群と低曝露群間の有意差検定 ( $p < 0.05$ )

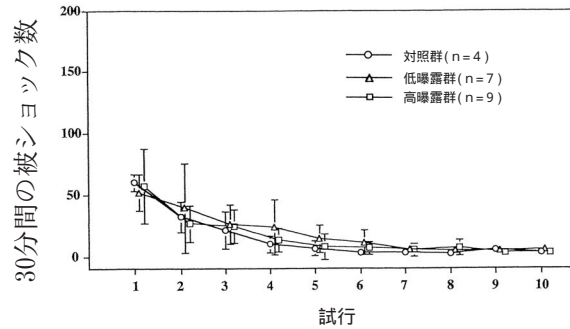


図5 雌ラットにおける後半30分の被ショック数

平均値±標準偏差

#### IV. 考察

厚生労働省が定めた、室内空気汚染物質におけるホルムアルデヒドの室内濃度指針値 $0.1\text{mg}/\text{m}^3$  ( $0.08\text{ppm}$  以下)<sup>19)</sup> を考慮し、周産期の曝露による出生仔の中樞神経系への影響について検討した。

##### 1. 発育について

仔の発育分化や体重増加には、3群間に明らかな差はみられなかった。これらの結果は、ラットの妊娠6日から20日に1日6時間、0, 5, 10, 20, 40ppm 曝露した Saillenfait らの研究<sup>24)</sup> では

出生仔の体重に影響がなかった報告や、妊娠1から21日目まで  $5\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  を経口投与した Jack らの研究<sup>25)</sup> で出生仔の発育分化に影響がみられなかった報告と一致するものであった。従って、本研究で実施した濃度より高濃度の曝露でも、体重や発育分化に影響がみられなかったことを考慮すると、今回の周産期における  $0.09\text{ppm}$  あるいは  $0.39\text{ppm}$  のホルムアルデヒド曝露濃度は妊娠中の胎仔や出生後の一般発育に影響がないものと推察される。

##### 2. 自発行動について

Open-field test は外部環境因子 (温湿度、臭気、照明、騒音、ハンドリングなど) により成績が左右される<sup>26~29)</sup> ため、調査条件を一定にした結

果、歩行量は雌雄ともに曝露群が減少傾向を示し、洗顔回数では増加傾向を示す成績であった。ラットやマウスは強いストレスに曝された時にはフィールド内の隅ですくむ行動を取り、脱糞数の増加が起る。しかし、今回の実験条件では、何も刺激を与えず、通常の飼育時と同様のハンドリングにより、オープンフィールドに置いたのみの試験であるため、強いストレス条件とは考え難い。また、すくみ姿勢を生じない程度の新奇性ストレスが加わった場合には、むしろ情動反応は活動性を促進させる<sup>28~30)</sup>。一方、洗顔動作は活動性(歩行量)や脱糞回数とは逆に情動性の安定時に現れる<sup>27,29)</sup>。次に、歩行した軌跡についてみると、一般にラットやマウスは身の安全な場所を選択する習性がある。初めての広いフィールドは広場恐怖と感じる<sup>27,29)</sup>ため、ラットにとっては安全な場所とはstart boxあるいは壁が該当する。しかし本研究では、潜時に対照群と曝露群とに差は認められず、また高濃度曝露群の歩行軌跡がフィールドの中央であった。この高濃度曝露群の行動は、フィールド内での広場恐怖が少なく、危機感や不安感が低下していることを示唆しているものと推察される。さらに、曝露群の歩行量が対照群と比べ少なかったことも勘案すると、新奇環境に対しての注意力(好奇心や恐怖心を含め)の低下の現れと思われる。また、情動性の安定を意味する歩行量の低下と洗顔回数の増加がみられたが、これらの結果を考慮すると、この結果も情動性の安定と解釈するより注意力の低下の現れと考えた方が妥当であろう。このような注意力の低下はラットの周産期にビスフェノール A を投与した仔の行動観察したFarabollini らの実験<sup>31)</sup>においても、緊張度の低下や注意力の低下を意味すると報告している。このような注意力の低下は、ホルムアルデヒド取扱い作業員やシックハウス症候群患者で、集中力の低下や注意力の散漫<sup>32)</sup>などが生じている結果とも一致するものである。

以上のことから、ホルムアルデヒドの曝露は、ラットの自発行動量の低下を引き起こすと同時に、新奇環境に対する注意力散漫状態を引き起こすことが示唆された。

### 3. 運動機能試験について

宙返り落下試験は、ラットを背面位の姿勢で落下させた時、空中において正常な平衡機能を取り、正常の立位で着地する反応であり、前庭系の機能(平衡感覚)を評価するのに適している<sup>33,34)</sup>。4週齢で実施した宙返り落下試験の評価については、Meyer ら<sup>24)</sup>が、雌雄の体格や運動能力に差がないと報告している。また、落下させた時に機能するのは、視覚、聴覚、前庭神経系である<sup>33,35~37)</sup>が、これらの機能や発生・分化に性差があることは考え難いこと。さらに、宙返り落下試験を実施した時期が離乳直後であり、それまでの発育分化や体重に雌雄差がなかったこと。一般に、4週齢ラットでのオープンフィールドでの運動量に大きな性差がないこと<sup>26,27)</sup>、今回の研究における対照群の着地評価点数でも雌雄間に差がなかったことから、性差を考慮する必要はないものと判断し、雌雄に分けずに群間を比較した。この結果、対照群と比べ曝露群の評価点数は明らかに低く、また、濃度依存的であった。すなわち、平衡感覚障害をきたしていることが示唆される。この結果は、ホルムアルデヒド取扱作業員の訴えにあるloss of balance(バランス障害)<sup>15~17)</sup>とも一致するものである。

脊椎動物(ヒトやラット)などの各種の姿勢反射は、頸筋の伸張受容器の伸立ちによる持続性頸反射、三半規管や前庭部を中心とした内耳の平衡器の活動に基づく持続性迷路反射など複雑な反射経路からなり、その反射経路は広く四肢の伸筋群に叢っている<sup>38)</sup>。よって、宙返り落下等で必要とされる反射行動は、視覚から入力された情報や周囲の環境など各種の刺激が固有の感覚受容器を刺激し<sup>36,37)</sup>、その伝達情報が脊髄や脳幹反射中枢、伸筋群などに送られることで成立する。従って、着地姿勢の乱れは中枢神経系の障害が引き起こした結果とも考えられる。よって、ホルムアルデヒドは低濃度の曝露であっても、中枢神経系に影響する物質であることが示唆された。

### 4. 学習行動について

学習試験の成績のうち前半30分は、前日の学習習得の想起状況を観察することが可能であり、後

半30分は想起した学習の定着レベルを観察することが可能である。学習行動試験成績は、試行回数を重ねるごとに各群共に被ショック数が減少した。脳発育期を中心に曝露を受けた THA ラットの学習障害は、主に前半30分に強く現れた。これは前日の学習が翌日までに完全に習得されず、想起するまでに時間がかかり、ショックを多く受けた結果と推察される。前半30分に比べ後半30分の被ショック数が3群共に減少しているのは、前半30分の学習試験を実施している間に電撃刺激の回避方法を想起した結果であろう。一方、雌については、前半30分の成績では3群間に明らかな差がみられなかったものの、曝露群の後半(6試行目以降)から分散が対照群に比して大きくなった。この成績は有意差はないものの雌においても学習に影響が少なからずともあったことがいえよう。なお、ホルムアルデヒド曝露と学習行動の間には、量-反応関係がみられなかった。この理由には、2.6, 4.6ppm のホルムアルデヒドを90日間曝露させた Pitten らの報告でも、曝露群に迷路学習障害が認められたが、量-反応関係はみられなかったのは、曝露濃度間隔が小さいことが理由にあげられている<sup>39)</sup>。我々の研究も同様の理由と考えられる。

いままでに周産期における有害化学物質の曝露による次世代の学習行動への影響に関する報告がみられなかったが、本研究においては生得的に一定した成績を得られ、かつ個体差の小さい実験動物(THA ラット)を使用することにより学習行動の手法で評価することができた。評価が可能となった大きな理由の一つには、実験動物の使用、特に学習行動実験時に評価の障害となっている個体差の大きいことを解消させたことにある。この個体差は曝露濃度(量)や生体影響が小さければ小さい程、小さくする必要があり、その結果として精度の高い評価ができる。

## V. 結論

Sidman 型電撃回避学習試験において高回避成績を生得的に獲得し、かつ個体差が小さい THA (Tokai High Avoider) ラットを用いて、約0.09 ppm および約0.4ppm のホルムアルデヒドを妊娠

9日目から離乳時の出生後28日齢まで、連日24時間曝露を行い、脳発育期における低濃度ホルムアルデヒドの曝露の影響を発育、自発行動、運動機能、学習から検討した。その結果、低濃度のホルムアルデヒド曝露を受けた母体から出生した仔ラットは、外見上の発育異常はみられないものの、自発行動量の抑制、注意力欠損障害、平衡感覚機能障害、さらには電撃回避学習試験の習得に障害を与えることが明らかとなった。

よって、ホルムアルデヒドの毒性は、厚生労働省の室内環境濃度指針値に近似の低濃度であってもラットの中樞神経系に障害を及ぼすことが示唆された。

## 文献

- 1) 工藤雄一郎、進士永子、他：ホルムアルデヒドの健康影響。産業医学ジャーナル25：104-108、2002
- 2) 「シックハウス症候群」に関係する化学物質の安全性に関する資料集。社団法人化学工業協会、1999
- 3) Owen BA, Dudney CS, et al : Toxic Pharmacol 11 ; 220, 1990
- 4) Smith AE : Formaldehyde. Occupational Medicine (London) 42 : 83-88
- 5) Heck HD, Cassanova M et al : Formaldehyde toxicity-new under standing. Crit Rev Toxicol 20 : 397-426, 1990
- 6) Farooqui MY : Formaldehyde. J Appl Toxicol 3 : 264-265, 1983
- 7) Wartew GA : The health hazards of formaldehyde. J Appl Toxicol 3 : 121-126, 1983
- 8) Morgan KT : A brief of formaldehyde carcinogenesis in relation to rat nasal pathology and human health risk assessment. Toxicol Pathol 25 : 291-307, 1997
- 9) Bolt HM : Experimental toxicology of formaldehyde. J Cancer Res Clin Oncol 113 : 305-309, 1987
- 10) Samet JM, Marbury MC, et al : Health



- effects and sources of indoor air pollution. Part II Am Rev Respir Dis 137-221, 1998
- 11) Kriebel D, Same SR, et al : Reversible pulmonary response to formaldehyde. Am Rev Respir Dis 148-159, 1993
  - 12) Wantke F, Demmer CM, et al : Exposure to gaseous formaldehyde induce IgE-mediated sensitization formaldehyde in school-children. Crin Exp Allergy 26 : 276-280, 1996
  - 13) Maurice F, Rivory JP, et al : Anaphylactic shock caused by formaldehyde in a patient undergoing long-term hemodialysis. J Allergy Clin Immunol 77 : 594-597, 1986
  - 14) Kaye HK : Neurobehavioral impairment and Seizures from Formaldehyde. Arch Environ Health 49 : 37-44, 1994
  - 15) Kilburn KH, Warshaw R, et al : Formaldehyde impairs memory, equilibrium, and dexterity in histology technicians; effects which persist for days after exposure. Arch Environ Health 42 : 117-120, 1987
  - 16) Kilburn KH, Warshaw R, et al : Pulmonary and neurobehavioral effects of formaldehyde exposure. Arch Environ Health 40 : 254-260, 1985
  - 17) Shigeta S, Misawa T, et al : Neurobehavioral Analysis of High-Rate Sidman Avoidance Rat Strain. Jpn J Psychopharmacol 9 : 217-224, 1989
  - 18) Shigeta S, Misawa T, et al : A New Inbred Rat Strain "THA". Rat News Retter 23 : 9-11. 1990
  - 19) シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会中間報告。厚生労働省、2002
  - 20) 塚田祐三 : 脳発育の生化学的アプローチ、神経系の発生と分化。共立出版、1976, pp206-237
  - 21) 川合述史 : 脳と毒物。朝倉書店、1989, pp9-10
  - 22) Petit T, Alfano D : Differential experience following developmental lead exposure ; Effects on brain and behavior. Pharmacol Biochem Behavior 11 : 165-171, 1978
  - 23) Sidman M : Avoidance conditioning with brief shock and no exteroceptive warning signal. Science 118 : 157- 158, 1953
  - 24) Saillenfait AM, Bonnet P, et al : The effects of maternally inhaled formaldehyde on embryonal and fetal development in rats. Food Chem Toxicol 27 : 545-548, 1989
  - 25) Jack DT, Kaye HK : Embryo Toxicity and Teratogenicity of Formaldehyde. Arch Environ Health 56 : 300-311, 2001
  - 26) 吉田順一、小佐妻恒夫 : オープンフィールド試験における実験条件の検討。先天異常、23 ; 157-164, 1983
  - 27) 島井哲志 : 行動奇形学におけるオープンフィールドテストの方法論的検討。先天異常 23 : 137-143, 1983
  - 28) 橘敏明 : Open-Field Test の妥当性と信頼性。先天異常 23 : 131-135, 1983
  - 29) Archer J : Tests for emotionality in rats and mice. A review Animal Behav 21 : 205-235, 1973
  - 30) Wood H : Behavioral genetics; High anxiety. Nature Rev Neuroscience 3 : 337, 2002
  - 31) Farabollini F, Porrini S, et al : Perinatal Exposure to the Estrogenic Pollutant Bisphenol a Affects Behavior in Male and Female Rats. Pharmacol Biochem Behav 64 : 687-694, 1999
  - 32) 坂部貢、宮田幹夫他 : シックハウス症候群の診断・治療の現状。日本医事新報 4047 : 9-14, 2001
  - 33) Masuda K, Yamaguchi T : Abnormal air-righting reflex in striatal rats. Jap J Physiol 50 : 163-166, 2000
  - 34) Meyer LS, Kotch LE, et al : Neonatal ethanol exposure; Functional alterations associated with cerebellar growth retardation. Neurotoxicol Teratol 12 : 15-22, 1990

- 35) Sergio M, Vivien C : Development of righting when falling from a bipedal standing posture; Evidence for the dissociation of dynamic and static righting reflexes in rats. *Physiol Behav* 56 : 659-663, 1994
- 36) Ueno T, et al : The Making of a Space-Rat III. How do animals obtain and integrate the sensory inputs with regard to gravity? 11th Proceedings of The Eleventh Space Utilization Symposium. 51-53, 1994
- 37) Butcher RE, et al : Behavioral effects from antenatal exposure to teratogens. *Aberant Development in Infancy*, Erlbaum Posomac Md 161-167, 1975
- 38) 緑川亨 : 生物学辞典 第2版 山田常雄、岩波書店、p475
- 39) Pitten FA, Kraimer A, et al : Formaldehyde Neurotoxicity in Animal Experiments. *Pathol Res Pract* 196 : 193-198, 2000