

ラットを用いた小核試験法の検討

○ 浜田修一^{1,2}、並木千晶¹、荃田憲一¹、山崎賢一²、中西 聡²、中島一男²、
芹川忠夫²、林 真³

(¹エスエス製薬(株)・中研、²京都大・院・医・動物実験施設、³国立衛研・変異遺伝)

変異原性試験は、発がん性のスクリーニングのみならず、遺伝毒性の有無を評価するための重要な試験として、国内外の安全性試験法ガイドラインに組み込まれている。小核試験は染色体の変化を検出する変異原性試験の一つであり、その多くが、マウスを用いた短期試験として行われていた。一方ラットは、小核試験のための実験動物としてはあまり用いられていなかったが、1998年、若田らによる日本環境変異原学会・哺乳動物試験研究会(MMS研究会)の共同研究により、短期投与によるラット末梢血小核試験が変異原物質を十分に検出できる試験系であることが報告された。一般毒性試験や薬理試験の多くがラットを用いて行われており、ラットを用いた小核試験、とくに反復投与毒性試験の動物を利用した小核試験は、労力や使用動物数の削減だけでなく、同一の動物から遺伝毒性に関する情報と一般毒性やToxicokineticに関する情報を同時に得ることを可能にし、化合物の安全性に関する総合的な評価に役立つものと考えられた。そこで我々はラット小核試験における短期と長期投与の検出力の比較および小核試験と一般毒性試験の統合の可能性について検討するため、MMS研究会を中心とした国際共同研究を実施した。共同研究には国内17、海外6研究機関が参加し、短期試験で陽性となる15化合物について28日間反復投与による小核試験を行った。この結果、多くの化合物が反復投与により、一般毒性用量でも小核を誘発することが確認された。また、ラットを用いた小核試験に影響を及ぼす可能性のある要因として系統差、加齢の影響について検討した。系統差については15近交系および1クローズドコロニーについて調査した結果、系統間に感受性の差はあるものの、いずれのラット系統を用いても小核誘発性の評価を行うことが出来た。加齢の影響については3、5、7、9、11、13週齢のラットを用いてCyclophosphamide投与による小核誘発性を検討した結果、7週齢までは加齢により小核誘発頻度が低下したが7週以降は加齢による影響はみられず、安定した小核誘発頻度を示した。以上の結果から、ラットを用いた化合物の小核誘発性評価、小核試験の一般毒性試験への統合の可能性が示された。