

## 8・2 環境変異原による染色体異常誘発に関する研究

東京医科歯科大学難治疾患研究所

佐々木 正 夫

### 研 究 目 的

昨年度までの研究では、ヒトの細胞に各種の化学物質を作用させ、染色体異常誘発能およびDNA修復合成誘起能を調べることにより、それらの物質の染色体およびDNAに対する作用特性を比較解析し、DNA傷害、交換型染色体異常の形成、突然変異原性、癌原性の間に密接な関連があることを指摘した。本年度はこの関連性とその機序を追求し、鋭敏な検定システムを検討すると共に、最近急速に提唱され出した姉妹染色分体交換(SCE)による突然変異・がん原物質の検定について併せて検討した。

### 研 究 成 果

各物質の染色体異常形成能、DNA傷害生成能(不定期DNA合成誘起能を指標とする)およびSCE誘起能の関係を表1に要約した。表中、グループⅠは突然変異、がん原物質、グループⅡはニトロフラン化合物で突然変異原性が強く疑われているもの、グループⅢは抗突然変異、抗発癌性として知られている物質、グループⅣは代謝阻害剤として知られている物質である。表より次のことが明らかである。(1)DNAに傷害を与える物質は交換型異常を形成すると共にSCEを誘起する。(2)カフェインなどグループⅢの物質は交換型異常を形成しないにも拘らずSCEを誘起する。(3)サイクロヘキシミドは染色体の構造変化を誘発しないにも拘らずSCEを減少させる。従って染色体異常の形成とSCE生成との間には直接的な関係がない。

細胞をβ-メルカプトエタノール存在下で培養すると endoreduplication を起した分裂像が得られる。薬物処理後に同様な操作を行うとその細胞の diplochromosome 内で染色分体交換(IDCI)が高頻度で観察される。IDCIは突然変異・がん原物質によって高頻度に誘起されるが、カフェインによって抑制され、またサイクロヘキシミドでは変化を受けない点でSCIと

異なる。

#### 考 察

SCEは鋭敏な反応であるが、染色体異常の形成とは直接的な関係がなく、また突然変異・がん原物質に特有な反応でもなく、化学物質の突然変異・がん原性の検定システムとしては疑問の点が多い。SCEはむしろDNA複製阻害に対する複製機構に仕組まれた耐性の機構を反映している面が多いと解釈される。一方、IDCIはSCE同様に鋭敏な反応であるが、染色体の交換型異常形成との間にも密接な関連があり、カフェイン効果がある点でDNA傷害の複製後修復に関連した現象と思われる。複製後修復が突然変異生成、がん化に密接に関連しているとすれば、このIDCIによる検定は化学物質の突然変異・がん原性をテストする上で極めて鋭敏な *in vitro* テストシステムであると考えられる。

#### 発 表 論 文

- 1) Sasaki, M. S. (1975). A comparison of chromosomal radiosensitivities of somatic cells of mouse and man. *Mutation Res.* 29, 3, 433-448.
- 2) Sasaki, M. S. (1975). Is Fanconi's anaemia defective in a process essential to the repair of DNA cross links? *Nature*, 257 (No. 5526), 501-503.

表 1. Relationship between clastogenicity, unscheduled DNA synthesis, sister chromatid exchanges and intra-diplo chromatid interchanges.

Agents (Chemicals)	UDS		Clastogenicity		SCE	IDCI
	(N)	(XP)	Breaks	Exchanges		
I Co <sup>60</sup> gamma-rays	±	±	+	+	±	+
Ultraviolet light	+	-	+	+	+	+
4-Nitroquinoline 1-oxide	+	-	+	+	+	+
Decarbamoyl mitomycin C	+	-	+	+	+	+
Mitomycin C	+	-	+	+	+	+
Methyl methanesulfonate	+	+	+	+	+	+
Ethyl methanesulfonate	+	+	+	+	+	+
Tetramethylene dimethanesulfonate	+	+	+	+	+	+
II Nitrofurylacrilamide	+	-	+	+	+	+
Furazizole	+	-	+	+	+	+
Furpyrinole	+	-	+	+	+	+
Furylfuramide	+	-	+	+	+	+
K-856	+	-	+	+	+	+
III Caffeine	-	-	+	-	+	Supp- ress
Theophylline	-	-	+	-	+	Supp- ress
Theobromine	-	-	+	-	+	Supp- ress
IV Hydroxyurea	-	-	+	-	+	Supp- ress
Actinomycin D	-	-	+	±	+	Supp- ress
Cytosine arabinoside	-	-	+	±	-	Supp- ress
Chloramphenicol	-	-	+	-	-	Supp- ress
Cycloheximide	-	-	-	-	-	Supp- ress

UDS: Unscheduled DNA synthesis in cultured skin fibroblasts from normal persons (N) and patients with xeroderma pigmentosum (XP).

SCE: Sister chromatid exchange.

IDCI: Intra-diplo chromatid interchange in endoreduplicated cells.

+ ) Positive, - ) Negative, ± ) Only slightly positive.

↓  
**検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用**  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります  
↓

#### 研究目的

昨年度までの研究では, ヒトの細胞に各種の化学物質を作用させ, 染色体異常誘発能および DNA 修復合成誘起能を調べることにより, それらの物質の染色体およびDNA に対する作用特性を比較解析し, DNA 傷害, 交換型染色体異常の形成, 突然変異原性, 癌原性の中に密接な関連があることを指摘した。本年度はこの関連性とその機序を追求し, 鋭敏な検定システムを検討すると共に, 最近急速に提唱され出した姉妹染色分体交換 (SCE) による突然変異・がん原物質の検定について併せて検討した。