

氏名	若 田 明 裕		
学位(専攻分野の名称)	博 士 (薬 学)		
学位授与番号	博 乙 第 2342 号		
学位授与の日付	平成 3 年 9 月 30 日		
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 4 条第 2 項該当)		
学位論文題目	細胞内小核形成による医薬品の遺伝毒性の検出 —試験法の確立と小核形成機構の研究—		
論文審査委員	教授 早津彦哉	教授 山本 格	教授 蒔田政見
	教授 奥 八郎	教授 猪 貴義	

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

小核の形成は、染色体の構造異常や分離異常の結果の表現と考えられ、その分析が比較的簡単なことから特に *in vivo* で小核試験として医薬品などの変異原性の検出に広く用いられている。しかし、今まで *in vitro* での定量的な小核検出法はなかったが、1985年に Fenech and Morley によりヒトリンパ球培養を用いた Cytochalasin B により細胞分裂を阻止し、2核細胞で小核を測定する方法が報告された。私はこの方法により一般的な *in vitro* 小核試験に応用するようチャイニーズハムスター培養細胞 (CHL) を用いて検討した。その結果培養細胞での簡便で定量的な小核検出法が確立できた。また、それによって小核の形成機構の検討を行った結果、mytomycin C によって生じた染色体断片の約30%が小核を形成すること、また自然発生的に生じる小核は主として異常核分裂を反映していることが示唆された。

また、従来行われている *in vivo* 小核試験で詳しい検討がなされていなかった、投与経路の検討および投与回数の検討を行った。投与経路は腹腔内投与、投与回数は2回がスクリーニング系として推奨されることが分かった。

末梢血液を用いた小核の検出を検討したが、骨髓細胞を用いた場合と同様に小核誘発性が検出できることが分かった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

化学薬品の遺伝毒性の指標の一つに「小核形成」があり、これについての研究が最近盛んになってきた。若田氏は、この小核形成の試験法について、その手法を確立すると共に、

小核形成メカニズムを明らかにすることを目的に研究を行なった。

1985年に Fenech and Morley により、ヒトリンパ球2核細胞で小核を測定する方法が報告された。若田氏は、この方法をより一般的な *in vitro* 小核試験に応用するようチャイニーズハムスター培養細胞 (CHL) を用いて検討した。その結果培養細胞での簡便で定量的な小核検出法が確立できた。また、それによって小核の形成機構の検討を行なった結果、mitomycin C によって生じた染色体断片の約30%が小核を形成すること、また自然発生的に生じる小核は主として異常核分裂を反映していることが示唆された。

また、従来行なわれている *in vitro* 小核試験では詳しい検討がなされていなかった投与経路の検討及び投与回数の検討を行なった。投与経路は腹腔内投与、投与回数は2回がスクリーニング系として推奨されることがわかった。若田氏は、さらに末梢血液を用いた小核の検出を検討したが、骨髄細胞を用いた場合と同様に小核誘発性が検出できることがわかった。

若田明裕氏の以上の研究は、博士の学位を与えるに十分な内容を持つと判定された。