

P-23

トランスジェニックマウス *gpt delta* を用いた MeIQx により誘発される突然変異の解析

○増村健一¹、堀口美恵子^{1,2}、国谷健介^{1,3}、古川文夫⁴、西川秋佳⁴、能美健彦¹ (1国立衛研・変異遺伝、²東京農大、³昭和薬大、⁴国立衛研・病理)

MeIQx-induced mutations in transgenic mouse *gpt delta*

Ken-ichi MASUMURA¹, Mieko Horiguchi^{1,2}, Kensuke Kuniya^{1,3}, Fumio Furukawa⁴, Akiyoshi Nishikawa⁴, Takehiko Nohmi¹ (1Div. Genet. & Mutagen., NIHS, 2Tokyo Univ. Agricul., 3Syowa College of Pharm. Sci., 4Div. Pathol., NIHS)

【目的】加熱食品中に含まれるヘテロサイクリックアミンである MeIQx は、*in vivo*での DNA 付加体形成およびラット、マウスでの肝発がん性が認められている。本研究では低用量から高用量にわたる暴露量の違いと遺伝子突然変異の相関を検討するため、*gpt delta* マウスを用いて MeIQx により誘発される突然変異を解析した。

【方法】*gpt delta* マウスに MeIQx 300、30、3、0 ppm を含む飼料を 12 週間与えた後、臓器を回収した。マウスは各群とも雄 5 匹を用いた。肝臓および大腸から DNA を抽出し、6-thioguanine (6TG) selection によって突然変異体頻度を測定した。肝臓については変異体から *gpt* 遺伝子上の突然変異を同定した。

【結果】肝臓における突然変異体頻度は 300 ppm 処理群で 55×10^{-6} であり無処理群 (7×10^{-6}) の約 8 倍に上昇した。30 ppm 処理群では約 3 倍の上昇が見られた。3 ppm 処理群では有意な上昇が認められなかった。大腸においては 300 ppm 処理群で約 3 倍の上昇が見られた。30 ppm、3 ppm 処理群では有意な上昇が認められなかった。さらに肝臓由来の 6TG^r mutant について、各群の *gpt* 遺伝子上の突然変異を同定した。無処理群では G:C→A:T transition がもっとも多く (6/21)、うち半数は CpG サイトの変異であった。一方、300 ppm 処理群では同定された変異の 75% (18/24) が G:C→T:A transversion であった。各群の変異スペクトルに占める G:C→T:A 変異の割合は処理濃度が低いほど減少する傾向が見られた。各群の突然変異の特徴について考察する。

P-24

o-Aminoazotoluene により誘発される *cII* 突然変異のスペクトル

○小原有弘^{1,2}、鈴木孝昌¹、平野紀子³、大澤浩一³、大和田智彦²、本間正充¹、林 真¹ (1国立衛研・変異遺伝、²名市大・薬、³大正製薬・開発研・安全性)

Mutation spectra of *cII* gene induced by *o*-aminoazotoluene

Arihiro Kohara^{1,2}, Takayoshi Suzuki¹, Noriko Hirano³, Koh-ichi Ohsawa³, Tomohiko Ohwada², Masamitsu Honma¹, Makoto Hayashi¹ (1Div. Genet. and Mutagen., NIHS 2Nagoya City Univ, 3Taisho Phar. Co. Ltd.)

【目的】*o*-Aminoazotoluene (OAT) は長期投与により肺あるいは肝臓に発がん性を示す。トランスジェニックマウスを用いた変異原性試験において遺伝子突然変異誘発性を有することを昨年の本学会で報告した。今回はシーケンス解析に有用な標的遺伝子である λcII 遺伝子を用いて、OAT により誘発された突然変異の特徴をシーケンスレベルで明らかにすることを目的とした。

【方法】8~9 週齢の雄性 MutaTMMouse に OAT 600 mg/kg を腹腔内に単回投与し、28 日後に各種の臓器を回収した。*lacZ* 遺伝子の変異頻度 (MF) の上昇が見られた肝臓と大腸の DNA を使って、*hfl* 株を用いた positive selection 法により *cII* 遺伝子の MF を調べた後、得られた *cII* 変異体についてシーケンス解析を行った。

【結果】OAT により誘発された *cII* 遺伝子変異頻度は対照の 5~8 倍に上昇し、*lacZ* と同様に強い遺伝子突然変異誘発性を示した。シーケンス解析の結果 OAT は肝臓、大腸ともに G:C から T:A へのトランスバージョン型変異を特徴的に誘発することが明らかとなった。