

平成 16 年度日本環境変異原学会学会賞

げっ歯類を用いる小核試験の基礎研究ならびにその行政面への応用

林 真

国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部

JEMS Award 2004

The Rodent Micronucleus Test-The Basic Research
and Application to Regulatory Use

Makoto Hayashi

Division of Genetics and Mutagenesis, NIHS

化学物質の安全性を評価するのに、変異原性は重要な意味を持つ。また、がん原性は安全性を考える上でもっとも大きな関心事のひとつであり、実験動物を用いて、その生涯にわたって処理し、多大な経費と労力を用いての試験が現在も行われている。このがん原性を短期間で予測する手法として細菌を用いる復帰突然変異試験をはじめとする多くの変異原性試験が考案されてきた。当初はがん原性の予測のためにこれらの試験結果が用いられたが、現在ではがん原性のメカニズムの解明のための方法として重要視されるようになってきた。すなわち、がん原性のメカニズムに変異原性の関与が認められたときには、閾値が存在しない、との考えが定着しており、この考えを基に化学物質の評価がなされる。特に、発がんの部位において変異原性が認められるか否かは重要で、*in vivo* 試験系が重要な役割を果たす。

変異原性試験は、その指標と試験に用いる材料で分類される。変異原性の主な指標は遺伝子突然変異と染色体異常である。また、材料面からは大別して *in vitro* 系と *in vivo* 系がある。1976 年の 10 月に当時の国立衛生試験所薬品病理部に入所し、すぐにげっ歯類を用いる小核試験に取り組むことになった。この試験は染色体異常誘発性を指標とした動物個体を用いる *in vivo* 試験である。試験を始めた当時は、げっ歯類の骨髓細胞を用い、分裂中期像を直接顕微鏡観察して評価していた。

まず最初に、小核の生成機構に関して検討し、骨髓細胞で見られる切断型の構造異常の 90% 程度が小核の生成に寄与するが、交換型異常では 35% 程度しか寄与しない場合もあることを明らかにした。その後、手法の開発も行い、アクリジンオレンジ蛍光染色法を導入し、観察の精度を高め、今では OECD 等のガイドラインでも推奨されている。また、超生体染色法を小核試験に適用し、正確で、パフォーマンスの高い手法の確立に成功した。

この間、日本環境変異原学会、特に MMS 研究会(分科会)で多くの共同研究を行い、試験結果に影響する要因(性差、系統差、投与回数、投与経路等)について質の高いデータを世界に向けて発信してきた。また、新しい手法のバリデーションに関する共同研究の成果も含め、ICH や OECD のガイドライン策定に大きな影響と貢献を果たしてきた、と自負している。今は、造血組織以外での染色体異常誘発性評価、観察の自動化等に注目が集まっていると共に、結果の評価、解釈についても多くの議論がなされている。

最後に、今回の受賞は私個人ではなく、MMS 研究会の全員が受賞対象であり、私は、ただその一翼を担ったのみであったと考える。さらに、このたびの推薦者を始め、これまでご支援、ご協力いただいた各位にこの場を借りて深謝申し上げる。