

P1-056

In vitro 小核試験の遺伝毒性検出感度に関する検討 — 染色体異常誘発能の異なる化合物を用いた 染色体異常試験との比較 —

嶋田ちひろ¹、出倉絵里葉²、青木朋訓¹、有賀千浪²、宮田直哉¹、北村和之¹
¹田辺製薬株式会社・安全性研究所、²田辺製薬株式会社・薬物動態研究所

Detection sensitivity of genotoxicity by *in vitro* micronucleus test
-Comparative experiments to chromosomal aberration test using the compounds
with various character of genotoxicity-

Shimada Chihiro¹, Dekura Eriha², Aoki Tomonori¹, Aruga Chinami², Miyata Naoya¹,
and Kitamura Kazuyuki¹

¹TANABE SEIYAKU CO., LTD. Drug Safety Research Laboratories, ²TANABE SEIYAKU
CO., LTD. Exploratory Toxicology & DMPK Research Laboratories

In vitro 小核試験は、化合物の構造異常誘発性および *in vitro* 染色体異常試験では検出が困難な異数体誘発性を同時に検出できる試験系である。*In vitro* 小核試験のうち、チャンバースライドを用いた方法（以下、チャンバー小核試験）は、簡便にかつ極めて少量の化合物で染色体異常誘発性を検出できることから、近年、国内外で注目を集めており、創薬の初期段階において有用であると考えられる。そこで、本研究では *in vitro* 染色体異常試験の結果、陽性と判定された自社化合物（23 化合物）を、細胞毒性が強い濃度域において染色体異常を誘発した化合物、および細胞毒性が比較的弱い濃度域において染色体異常を誘発した化合物に分類し、それぞれについてチャンバー小核試験を実施して、両試験系間の陽性・陰性判定に関する相関性を検討した。

その結果、染色体異常試験において、細胞毒性が弱い濃度域において構造異常および数的異常のどちらか、もしくは両方が陽性であった化合物（16 化合物）では、93.8%という高い一致率をもってチャンバー小核試験においても陽性と判定された。特にこれらの化合物の中で数的異常が陽性であった化合物における一致率は 100%であったことから、このような染色体異常

誘発性を有する化合物のチャンバー小核試験による検出感度は極めて高いことが明らかとなった。一方、染色体異常試験において細胞毒性が強い濃度域で陽性と判定された化合物が、チャンバー小核試験においても陽性と判定された一致率は 28.6%と低いものであった。この原因として、チャンバー小核試験では、構造異常が誘発された細胞が処理後の回復時間の間に死滅し、その他の生存細胞のみが観察対象となったため陰性として判定された可能性が考えられた。

また、文献的に推奨されている *in vitro* 小核試験における評価細胞数は 1,000 個であるが、本研究を通じて、500 個の細胞の評価でも 1,000 個を評価した結果と遜色なく信頼性の高い結果を得られることが明らかとなった。

これらのことから、チャンバー小核試験を遺伝毒性のスクリーニング法として適用し、化合物の選別に活用することにより、創薬研究の効率化・スピードアップに寄与できることが示唆された。

なお今回、チャンバー小核試験における細胞毒性の評価法について検討した結果についても別途報告する（演題： *In vitro* 小核試験における細胞毒性評価法の検討、出倉ら）。