

S3-5

Transgenic rodent gene mutation assays: Development, significance and challenges

Kenichi Masumura

Division of Genetics and Mutagenesis, National Institute of Health Sciences

Transgenic Rodent Gene Mutation Assays are based on transgenic mice and rats that contain multiple copies of transgene which is integrated in the chromosome. Phage and plasmid vectors carrying reporter genes for the detection of mutations are used as the transgene. Gene mutations arising in a rodent are detected by recovering the transgene from genomic DNA and analyzing the phenotype of the reporter gene in a bacterial host. The assays can detect mutations induced in genetically neutral genes recovered from any tissue in principle. So *in vivo* mutagenicity could be evaluated considering route of administration, metabolism and distribution etc.. The assays are valuable in the field of toxicology, cancer research and mutagenesis. In regulatory purpose, *in vitro* tests contain endpoints of gene mutations (Ames test) and chromosome aberrations (chromosome aberration test). However, *in vivo* micronucleus test measures clastogenicity, not gene mutations. And the existing *in vivo* tests are limited to particular tissues. Transgenic rodent gene mutation assays may overcome those limitations. In July 2011, new OECD test guideline TG488 “Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assay” was adopted. This is based on the protocol recommended by the International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT). The features of the assays and challenges in regulatory use will be discussed.

トランスジェニック遺伝子突然変異試験の発展とその意義

増村 健一

国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部

トランスジェニック遺伝子突然変異試験は、突然変異検出用のレポーター遺伝子として大腸菌やλファージの遺伝子をゲノムに導入したトランスジェニックマウスおよびラットを用いた試験である。組織DNAからレポーター遺伝子を回収し、大腸菌に戻して表現型の変化により遺伝子突然変異を検出する。検出された突然変異はシーケンス解析によって変異スペクトラムの評価も可能である。原理的には任意の組織で測定できること、個体における代謝や分布、曝露ルート等を考慮した評価が可能なことから、毒性および発がん研究、突然変異のメカニズム解析等において有用性が注目されている。現行の遺伝毒性試験のバッテリーでは、*in vitro*試験においてAmes試験と染色体異常試験がそれぞれ遺伝子突然変異と染色体異常をエンドポイントとしているのに対して、*in vivo*試験として広く用いられる小核試験は染色体異常誘発能をエンドポイントとしており、遺伝子突然変異を指標とした*in vivo*試験は普及していない。また、既存の*in vivo*試験では解析対象組織が限られるため、任意の組織で分析可能な試験法は重要性が高い。トランスジェニック遺伝子突然変異試験はこれらの課題に答える試験として期待されている。International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT)での議論を基に、2011年7月に新しいOECDテストガイドラインTG488「Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assay」が公開された。本試験の特徴と課題について議論したい。