

## S3-6

## Development and significance of the micronucleus assay in multiple organs

Shuichi Hamada

Mitsubishi Chemical Medience Corporation

The bone marrow micronucleus assay is a useful assay method to evaluate clastogenicity of chemical compounds *in vivo*. However, a bone marrow micronucleus assay can not detect all the clastogenic substances by itself, and is known to result negative for certain substances such as unstable metabolites inducing clastogenicity. Moreover, the *in vitro* chromosomal aberration test is a test system with high risk of false-positive or positive results, and review and confirmation of these results are extremely important tasks required for *in vivo* genotoxicity tests. Further, carcinogenicity of chemical compounds is usually organ-specific; that leads, genotoxicity test at the target organs and frequent sites is also demanded for the *in vivo* genotoxicity tests. The liver micronucleus assay is a significantly effective test that evaluates the clastogenicity in the liver, which is the center of the drug metabolism and also the target organ of many carcinogens; however, the test has not been commonly utilized for its inexpediency, such as partial hepatectomy or use of juvenile rats. Therefore, we have been developing a liver micronucleus assay by repeated administration to pursue generalization of the liver micronucleus assay. The life span of hepatocytes is long, and the repeated administration induces accumulation of hepatocytes with micronuclei, which results in high sensitivity of genotoxicity without partial hepatectomy or use of juvenile rats. Moreover, as the liver micronucleus assay is suitable for repeated administration, it is easily integrated into the general toxicity test or the genotoxicity test with Tg animals. We believe the liver micronucleus assay is quite suitable method to evaluate the general toxicity and carcinogenicity comprehensively.

## 多臓器小核試験の開発とその意義

濱田 修一

三菱化学メディエンス

骨髄小核試験は化学物質の染色体異常誘発性を生体内において評価するための極めて有用な試験法である。しかしながら、骨髄小核試験だけで全ての染色体異常誘発物質を検出することは難しく、不安定な代謝物が染色体異常を誘発する場合などは陰性結果となることが知られている。また、*in vitro*染色体異常試験は疑陽性や陽性率の高い試験系であり、この陽性結果を如何にフォローできるかと言うことが*in vivo*遺伝毒性試験に求められる極めて重要なポイントである。さらに、化学物質による発がん性には臓器特異性があり、発がん好発部位での遺伝毒性評価もリスク評価の面から*in vivo*遺伝毒性試験に求められる重要なポイントである。肝臓小核試験は薬物代謝の中心であり、多くの発がん物質のターゲット臓器である肝臓における染色体異常誘発性を評価する極めて有用な試験系であるが、部分肝切除を実施したり幼若動物を使用したりする必要があることから、その評価法の広まりは限定的であった。我々はこの肝臓小核試験の汎用化を目指し、反復投与による肝臓小核試験法の開発を進めてきた。肝細胞はライフスパンが長く、反復投与により小核を有する肝細胞が蓄積されることで部分肝切除や幼若動物を使用しなくても、生体内における染色体異常誘発性を高感度に評価できることが分かった。また、肝臓小核試験は反復投与に適した試験法であることから、一般毒性試験やTg動物を用いた遺伝毒性試験に組み込むことが容易であり、総合的な毒性評価、発がん性評価に適した試験法であると考えられる。