

P-117

Evaluation of the repeated dose liver micronucleus assay using Cyclophosphamide Monohydrate: A report of Collaborative Study by CSGMT/JEMS.MMS.

Kazumi Matsumoto, Kazuyo Zaizen,
Atsushi Miyamoto, Hisao Ishida
Astellas Research Technologies co.,Ltd

The repeated dose liver micronucleus (RDLMN) assay has a potential to detect liver carcinogens, which can be integrated into general toxicological study. This time, in order to assess the performance of the assay, Cyclophosphamide Monohydrate (CP) was tested in 14-day RDLMN assays.

In the dose finding study (4-day repeated dosing), the incidence of micronucleated reticulocytes was increased and the ratio of reticulocytes to total erythrocytes was decreased in bone marrow at the 6.25mg/kg of CP. Therefore, 10mg/kg of CP was selected as the highest dose and lower doses were set at 5, 2.5, 1.25 and 0.625mg/kg in the 14-day RDLMN assays. At the next day of completion of doing period, specimens were prepared by the given methods, and assessed the potency about induction of micronuclei. As a result, there were no changes in the incidences of micronucleated hepatocytes considered to be attributed to CP dosing. On the other hand, the incidences of micronucleated reticulocytes in bone marrow were increased significantly at CP of 1.25mg/kg or more. These findings consist with that CP has not been reported about the hepatocarcinogenicity.

P-118

Evaluation of the repeated dose liver micronucleus assay using 2,6-dinitrotoluene: A report of Collaborative Study by CSGMT/JEMS.MMS.

Akiko Koeda, Tadashi Imamura, Kiyoshi Morimoto,
Hiroyumi Hatakeyama, Rie Amemiya, Koji Otabe,
Shinichi Sato
Ina Research Inc

The repeated dose liver micronucleus (RDLMN) assay has a potential to detect liver carcinogens, which can be integrated into general toxicological study. This time, in order to assess the performance of the assay, 2,6-dinitrotoluene (known to be a rat liver carcinogen) was tested in 14 and 28-day RDLMN assays.

化合物シクロホスファミドを用いた反復投与による肝臓小核試験法の有用性の検討：MMS共同研究の個別報告

松本 和美、財前 和代、宮本 厚司、石田 尚夫
アステラスリサーチテクノロジー (株)

反復投与肝臓小核試験法は、肝臓を発がんの標的とする化学物質の評価に有用であり、一般毒性試験への組み込みにも適した試験法である。今回、我々はシクロホスファミド水合物 (CP) を用いて14日反復投与による肝臓小核試験を実施し、その検出力を評価した。

用量設定試験 (4日間反復投与) において、CPの6.25 mg/kg投与群では骨髄での小核出現率の増加と網赤血球出現率の低下が認められた。このことから、14日間反復投与肝臓小核試験での投与量は、10mg/kgを最高用量とし、以下、5, 2.5, 1.25, および0.625mg/kgを設定した。

最終投与の翌日に、標準プロトコールに従って標本を作製し、小核誘発性を評価した。その結果、CP投与に起因すると考えられる肝臓小核の誘発はみられなかった。一方で、骨髄での小核網赤血球出現率は、CPの1.25mg/kg投与以上で有意に増加した。CPは、肝臓でのがん原性は報告されておらず、これらの結果は妥当なものであったと考えられる。

化合物2,6-dinitrotolueneを用いた反復投与による肝臓小核試験法の有用性の検討：MMS共同研究の個別報告

小枝 暁子、今村 匡志、森本 清、畠山 洋文、
雨宮 理恵、小田部 耕二、佐藤 伸一
株式会社イナリサーチ

反復投与肝臓小核試験法は、肝臓を発がんの標的とする化学物質の評価に有用であり、一般毒性試験への組み込みにも適した試験法である。今回、我々はラット肝がん原物質である2,6-dinitrotolueneを用いて14日、28日反復投与による肝臓小核試験を実施し、その検出力を評価した。