

マウス胎仔肝細胞のホルムアルデヒドによる 染色体異常誘発について

Induction of Chromosome Aberrations by Formaldehyde
in Mouse Foetal Liver Cells

奥井 登代 片倉 洋子*

Toyo Okui and Yoko Katakura

ホルムアルデヒド (FA) は種々の合成樹脂原料とされ、他、消毒剤や殺菌剤としても使用されるなど、我々の家庭生活と密接なつながりを持っている。一方、1949年に FA の突然変異原性に関する研究結果¹⁾が報告されて以来、FA の遺伝毒性に関して多数の研究報告がある²⁾。FA の変異原性は大腸菌やサルモネラ菌等において認められており³⁾、哺乳動物培養細胞や末梢リンパ球に染色体異常や姉妹染色分体交換を誘起することも報告されている⁴⁾。また、実験動物を用いた発癌試験では呼吸器の偏平上皮発癌が認められるなど⁵⁾、FA の突然変異原性および発癌性を認める報告が多い。しかし、FA の胎児に及ぼす影響に関する報告は少ない。

著者らは先に妊娠マウスを用いて FA 投与後の FA の体内分布を検討した結果、親マウスでは骨髄、唾液腺、脾臓、肝臓および腎臓に多く分布するが、胎仔では骨髄、肝臓に親マウスとほぼ同量分布することが認められ、その排泄は親マウスより遅いことが判明した⁶⁾。この結果、胎仔の肝細胞におよぼす FA の影響が危惧される。今回、著者らは胎仔の肝細胞の染色体異常の検出を試み、若干の知見を得たので報告する。

実験には妊娠16日目のICR系マウスを用いた。マウスの尾静脈に3%のFA水溶液を100μl(FAとして3.0mg)あるいは50μl(1.5mg)投与し、24時間後に胎仔の肝臓を無菌的に摘出した。この肝臓に少量の培養液 RPMI1640を加え、シリンドリで細胞を分散、メッシュを通して、単離肝細胞を得た。胎仔1匹当たりの単離肝細胞に牛胎児血清10%を含む培養液 RPMI1640を10ml加えて、CO₂インキュベーター中で24時間培養し、常法⁷⁾に従って染色体標本を作成した。なお、標本を作成する2時間前に0.1μgのコルセミッ

ドを加えた。染色体異常の判定は、それぞれ約100個の分裂中期の細胞を顕微鏡下で観察して行った。その結果、Fig. 1 に示すように染色分体ギャップ、染色分体切断、染色体切断および染色分体交換(二動原体、リング)など、様々な染色体異常が認められた。

それぞれの染色体異常の型について分裂中期の細胞100個当たりの誘発率を Fig. 2 に示した。1.5mg 投与では染色分体ギャップが、3.0mg 投与では染色体切断が最も多く起こった。

Levy⁸⁾はヒトの培養細胞で FA によって誘発される染色体異常のタイプは X 線誘発染色体異常のタイプと同様、様々なタイプがあることを認めている。また、*in vitro*の実験でも、FA濃度が高くなると切断がギャップより増加することも報告している。胎仔の肝細胞における FA の染色体異常誘発頻度は、ヒトの培養細胞に 4 mM (120μg/ml)⁸⁾、あるいは CHO 細胞に 0.006μl/ml (6 μg/ml)⁹⁾の FA で処理した時の誘発率とほぼ同じであった。

*In vivo*実験では、FAを投与したマウスの骨髄細胞や、脾臓の細胞を用いて染色体異常の観察が行なわれているが、未だ FA による染色体異常の誘発は認められていない^{9,10)}。また、FA に長期(20~30年)に曝露された工場労働者に有意な染色体異常を一部では認めている¹²⁾が、大部分は認めていない¹¹⁾。

しかしながら、著者らは本実験において FA を投与した妊娠マウスの胎仔の肝細胞に染色体異常を高い頻度で認めた。FA は DNA 間、DNA-蛋白のクロスリンク作ること、あるいは DNA鎖を切断することが知られている¹¹⁾。*In vitro*実験での FA による染色体異常誘発はこのような DNA の損傷によると思われる。FA の染色体異常誘発の *In vitro* 実験と成熟マウスなどを用いた *in vivo* 実験の結果の違いは FA の代謝や DNA の損傷の修復能に起因する

* 札幌医科大学公衆衛生学教室

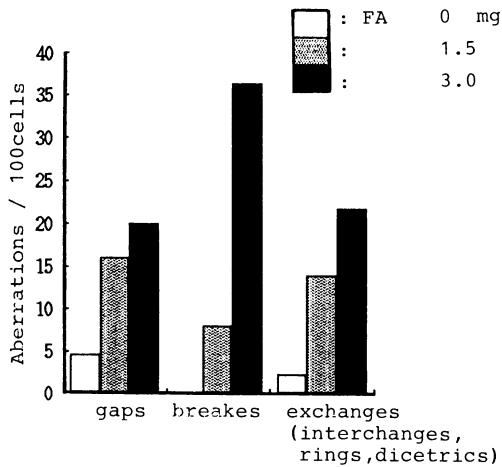


Fig. 2 Number of Different Types of Chromosome Aberration by Formaldehyde

ことが考えられる。本実験で観察された FA による胎仔の肝細胞での染色体異常誘発は、胎仔の肝細胞の感受性が高いことや、このような DNA 損傷の修復能が親マウスと異なることも考えられる。

今日、既婚婦人労働者の増加に伴い、妊娠中に環境汚染物質に曝露される機会が増えている。そのため環境汚染物質の胎児におよぼす影響を解明することは重要な課題である。このように観点から FA の胎児への影響についても今後、さらに詳細な検討を行ないたい。

文 献

- 1) C. Auerbach : Science, 110, 419 (1949)
- 2) T. H. Ma *et al.* : Mut. Res., 196, 37 (1988)
- 3) T. H. Conner *et al.* : Mut. Res., 119, 145 (1983)
- 4) H. F. Norppa and Pfaeffle P. : Cancer Res., 45, 4816 (1985)
- 5) J. A. Swenberg *et al.* : Cancer Res., 40, 3398 (1980)
- 6) 片倉洋子ら、第62回産業衛生学会講演要旨集、339 (1989)
- 7) 石原隆昭：放射線・化学物質と染色体異常、73、朝倉書店、東京 (1978)
- 8) S. Levy *et al.* : Mut. Res., 119, 309 (1983)
- 9) A. T. Natarajan *et al.* : Mut. Res., 122, 355 (1983)
- 10) A. D. Kligerman *et al.* : Toxicol. Letters, 21, 241 (1984)
- 11) Y. M. Chaw *et al.* : Biochemistry, 19, 5525 (1980)
- 12) I. Fleig *et al.* : J. Occup. Med., 24, 1009 (1982)

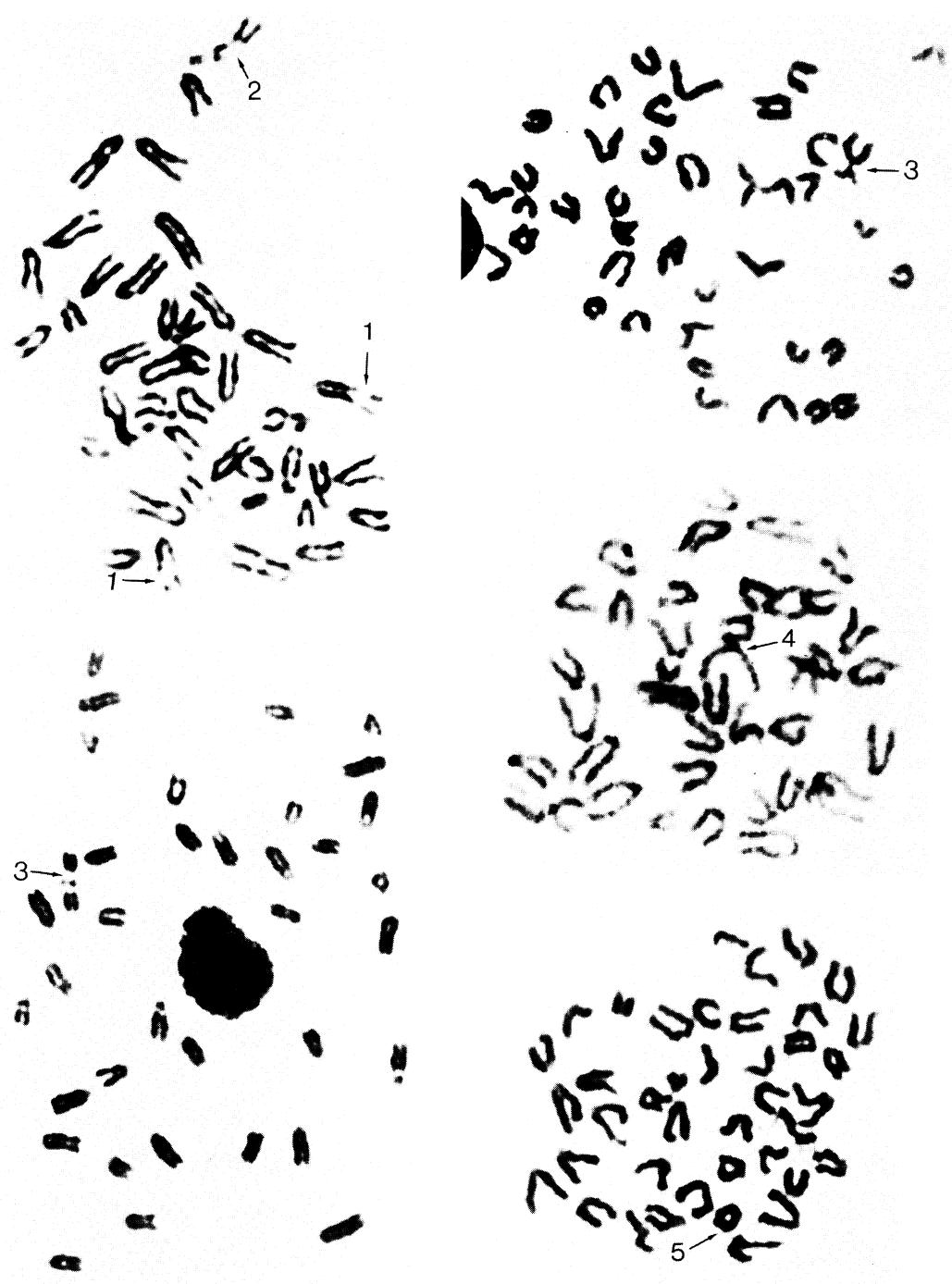


Fig. 1 Chromosome Aberrations Induced by Formaldehyde

1. gap 2. break 3. interchange 4. dicentric 5. ring