

<共同研究 3>

研究題名： 小核試験におけるマウスの系統差に関する研究

研究目的： 動物試験では特定の研究以外は一般に若い成獣を用いることになっており、マウス系統の指定はない。第1回の共同研究は雌雄差に関する研究で、定量的には多少の差はあるものの、定性的に差は見られなかった。さらに小核試験系を深く理解すべく、第2回の共同研究として系統差に関する研究をおこなうこととした。24機関が参加した。

研究期間： 1985年～1988年

研究成果： 24機関を4機関づつ6班にわけ、各班は6種類の被験物質 (colchicine、7,12-dimethylbenz[a]anthracene、ethyl methanesulfonate、*N*-ethyl-*N*-nitrosourea、6-mercaptopurine、potassium bromate) のうち1種類を担当した。各機関は ddY、CD-1、BDF₁、および MS/Ae の4系統から3系統を選んで試験に供した。雄マウスに低・中・高の3用量で投与し、24あるいは48時間後に骨髄標本作製し、小核頻度を調べた。その結果、6被験物質すべてが4系統のマウスで陽性の結果となった。したがって、小核試験においてはどの系統のマウスを用いてもよいであろうと考えられた。しかし、定量的には MS/Ae が最も感度が高く、BDF₁ は中間的で、ddY および CD-1 では低い傾向がみられた。MS/Ae は国際登録される前は ms (mutagen sensitive) とよばれており、高い感受性は特筆された。

発表論文：

- 1) The Collaborative Study Group for the Micronucleus Test. Strain difference in the micronucleus test. *Mutat Res.* 1988 Feb; 204(2): 307-316.

関連論文-1： 高感受性の MS/Ae マウスを用いると曖昧な結果を示す物質の明確な陽性となった。一部、高感受性の機構解明が試行された。

- 1) Awogi T, Sato T. Micronucleus test with benzo[a]pyrene using a single peroral administration and intraperitoneal injection in males of the MS/Ae and CD-1 mouse strains, *Mutat Res.* 1989 Aug; 223(4): 353-356.
[4. 小核試験におけるマウスの投与経路差の研究 (ip vs po), 4)で収載済み]
- 2) Sutou S, Sato S. Maternal effect on micronucleus induction in MS/Ae mice. *Environ Mol Mutagen.* 1990;15:125-130.
- 3) Higashikuni N, Sutou S. Bis(tri-n-butyltin) oxide (TBTO) induces micronuclei in both males and females. MMS

Commun.1993;7:27-29.

- 4) Higashikuni N, Hara M, Nakagawa S, Sutou S. 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide (AF-2) is a weak in vivo clastogen as revealed by the micronucleus assay. *Mutat Res.*1994;320:149-156.
[7. IARC モノグラフ掲載の発ガン物質と小核試験の相関, 14)で収載済み]
- 5) Higashikuni N, Morita T, Sutou S. N-nitrosodiethylamine induces micronuclei at doses below the maximum tolerated dose. *MMS Commun.*1994;2:1-6. [7. IARC モノグラフ掲載の発ガン物質と小核試験の相関, 10)で収載済み]
- 6) Awogi T, Sato T. Micronucleus test with benzo[a]pyrene using a single peroral administration and intraperitoneal injection in males of the MS/Ae and CD-1 mouse strains, *Mutat Res.* 1989 Aug; 223(4): 353-356.
[4. 小核試験におけるマウスの投与経路差の研究 (ip vs po), 4)で収載済み]
- 7) Sutou S. Entire nucleotide sequence of mitochondrial DNA of MS/Ae mice. *Environ Mol Mutagen.* 1996;28:107-111.

関連論文-2 : 9系統のマウスにおける老化に伴う自然小核頻度の変遷 (第7回共同研究)

- 1) 49. Honda S, Hayashi M, Shinagawa Y, Takeuchi M, Hirono H, Yamamura E, Nakajima E, Oka Y, Higashiguchi T, Nito S, Kondo Y, Nakajima M, Kitazawa M, Ugai Y, Fujiwara M, Suzuki K, Sato S, Taketomi M, Shimada H, Itoh S, Hattori C, Matsuura Y, Igarashi M, Shimoi K, Hokabe Y, Morita A, Kinoue N, Higashikuni N, Sutou S, Hayashi M, Sofuni T, Sasaki YF, Tamai K. Individual data in the results of the 7th collaborative study organized by CSGMT/JEMS・MMS, *MMS Commun.* 1995;3:117-131.
- 2) 46 Sato S, Taketomi M, Nakajima M, Kitazawa M, Shimada H, Itoh S, Igarashi M, Higashikuni N, Sutou S, Sasaki YF, Hayashi M, Sofuni T, Higashiguchi T, Nito S, Kondo Y, Honda S, Hayashi M, Shinagawa Y, Nakajima E, Oka Y, Shimoi K, Hokabe Y, Morita A, Kinoue N, Takeuchi M, Hirono H, Yamamura E, Tamai K. Effect of aging on spontaneous micronucleus frequencies in peripheral blood of nine mouse strains: The results of the 7th collaborative study organized by CSGMT/JEMS・MMS. *Mutat Res.* 1995;338:51-57.
- 3) Sato S, Taketomi M, Nakajima M, Kitazawa M, Shimada H, Itoh S, Igarashi M, Higashikuni N, Sutou S, Sasaki YF, Hayashi

Ma, Sofuni T, Higashiguchi T, Nito S, Kondo Y, Honda S, Hayashi Mi, Shinagawa Y, Nakajima E, Oka Y, Shimoi K, Hokabe Y, Morita A, Kinae N, Takeuchi M, Hirono H, Yamamura E, Tamai K. Effect of aging on spontaneous micronucleus frequencies in peripheral blood of nine mouse strains: the results of the 7th collaborative study organized by CSGMT/JEMS.MMS. Collaborative Study Group for the Micronucleus Test. Environmental Mutagen Society of Japan. Mammalian Mutagenesis Study Group. Mutat Res. 1995 Oct;338(1-6):51-57. Erratum in: Mutat Res 1996 May;316(5-6):287-8.

[本論文は 2). 3)は Erratum で、8.小核試験におけるマウスのエイジングの影響 (spontaneous MN) 1)で収載済み]

関連論文-3 : 9 系統のマウスにおける老化に伴う自然小核頻度の変遷 (第 8 回共同研究)

- 1) Higashikuni N, Sutou S. Lifetime micronucleus frequencies in MS/Ae mice treated with mitomycin C: a report of the 8th collaborative study organized by the CSGMT/JEMS.MMS. MMS Commun. 1996;4:19-27.
- 2) Hamada S, Namiki C, Hashimoto A, Kukita K, Effect of aging on mouse micronucleus test results: A report of 8th collaborative study organized by the CSGMT/JEMS.MMS, MMS Commun. 1996;4(2):121-131.

[9.小核試験におけるマウスのエイジングの影響 (induced MN) 1)で収載済み]

(第 8 回共同研究への参加者に塩野義製薬の Kondo Koji がいるが、手元に資料がないため、論文の確認ができない)