

氏 名	宮 本 貞 子 みやもと さだこ
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 477 号
学位授与の日付	昭 和 44 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	エチルウレタンの催奇形効果を規定する諸種因子

論文調査委員 (主 査) 教授 西村秀雄 教授 岡本耕造 教授 岡本道雄

論 文 内 容 の 要 旨

ヒトの異常発生の発現が遺伝および環境両要因の相互作用の結果と理解される場合ははなはだ多いとされており、その委細を解明することが要請されている。

本研究はこの問題への参考資料を提供することを目的としたもので、細胞分裂毒たるエチルウレタンのマウスへの催奇形効果と系統差特に自然奇形の発現に対する感受性の差または若干の内分泌環境との関係を検索したものである。

まず自然奇形の発現に著差のあるA/Jax系とC3H系との両系統マウスについてエチルウレタンの胎生発生への効果を比べた。エチルウレタン (1.2g/kg) を妊娠9日に腹腔内に注射した場合、A/Jax系においてはC3H系に比べて胎仔の死亡率は約4倍、奇形仔の頻度は約5倍であり、奇形の型としては両系統とも骨異常が多いが、その差としてA/Jax系においては口蓋裂や肋骨の異常が多く外に固有なものとして尾の異常が認められ、C3H系では開眼、脳ヘルニア、巨指、欠指が示された。一方、A/Jax系ではC3H系よりその胎仔における器官発生の進行がまさっていることが認められ、これが上述の系統差にあずかっているものと推定された。

次にdd系妊娠マウスを用いその甲状腺機能の変改を行ない、この際のエチルウレタンの胎生発生への効果を調査した。まず甲状腺機能抑制剤たる methiocil を 0.01mg/g の割合で妊娠9日に1回皮下注射し、1日後にエチルウレタンを1.2mg/gの割合で腹腔内に注射したところ、その胎仔の死亡率並びに奇形仔率は共に増強され、後者については約1.5倍に当たっていた。次に甲状腺ホルモンたる thyroxin を妊娠9, 10および11日に0.1mg/個体の割合で皮下注射した上、妊娠10日にエチルウレタンの1.2mg/gの腹腔内注射を行なった際には、thyroxinを適用しなかった群に比べて死亡仔率には著差はないが奇形仔率は約1/2に低減し、奇形の型については口蓋裂の誘発が抑止されていた。かかる成果は母体の代謝速度が致死または催奇形効果に関与するとの仮定によって理解し得るところのものである。

次にdd系妊娠マウスに生長ホルモン (米国NIH-GH-B-6BOVINE) 0.5mg/個体を妊娠9, 10および11日

に皮下注射し、かつ妊娠10日にエチルウレタンの1.2mg/gの腹腔内注射を行ない、その胎生発生への効果を検索した。

その結果生長ホルモンの適用はエチルウレタンの胎仔への致死作用、または催奇形作用および成長抑制効果に対しみるべき影響を呈しないことが認められた。ただし生長ホルモンの適用のみを行なった群でその胎仔の体重が有意に増加していることが認められた。

以上の成果は奇形作因の効果に対し母体の遺伝子型または甲状腺ホルモンの状態が一定の関与を示すことを確かめたものである。

論文審査の結果の要旨

本研究はエチルウレタンの誘発するマウスの奇形の成立に対する母体の若干の内分泌環境ならびにその遺伝子型の関与を調査したものである。

第1に、妊娠中期の dd 系マウスに対する甲状腺抑制剤の一定量の適用が、ウレタンの誘発する死亡胎仔および奇形仔の頻度を高めること、一方甲状腺ホルモンによる前処置はウレタンの適用による奇形仔率を低下せしめ、これは特に口蓋裂に関して顕著であることを認めた。第2に、同様な妊娠マウスに対し、生長ホルモンの一定量を適用し、まず単独適用によって胎仔の体重を増すことを認めた。次にこの前処置とウレタンの適用とをあわせ施したところ、その死亡または奇形仔率ならびに体重に変化はなかった。第3に、妊娠中期A/JaxとC3H両系統マウスについてウレタンの効果を比べたところ、前者では後者より死亡または奇形仔の頻度が遙かに高く、また奇形の型に一定の差が示された。この結果には、両系統の中期胎仔の発生の進行速度に差のあることがあずかっているものと推定された。

上記の成果は、ヒトで多くみられる奇形は遺伝と環境両要約の合併効果によって成立するのと基本的見解を支持する参考知見を提供したもので、有意義であると認められる。

以上本論文は学問的に有益であって医学博士の学位論文として価値あるものと認める。