

【172】

氏 名	谷 村 孝 たに むら たかし
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 399 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 42 年 11 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	Studies on factors involving teratogenesis in mice using certain antineoplastic agents (抗腫瘍剤のマウスに対する催奇形作用に関する条件についての研究)
論文調査委員	(主査) 教 授 西 村 秀 雄 教 授 堀 井 五 十 雄 教 授 岡 本 道 雄

論 文 内 容 の 要 旨

近年化学物質のヒトに対する催奇形性の問題が重要視され、これに関する動物実験も数多く行なわれた。しかし化学物質の催奇形効果の発現には、その物質の種類のみならず多くの他の因子（投与量、投与時期、母体の生理的条件、遺伝子型など）が複雑に関与しており、これらの関係を詳細に検討した研究は多くはない。

本研究は、抗腫瘍剤たる thio-TEPA (TT) と Mitomycin C (MC) を妊娠 dd マウスに適用し、その投与量、投与時期と胎児に対する効果との関係、さらに母体に諸種の Vitamin を付加することにより抗腫瘍剤の胎児に対する効果が改変されるか否かを検討したもので、成果の要旨は次記の如くである。

1 TTのマウスに対する催奇形効果と投与量、および投与時期との関係：

種々の妊娠日にTT 0.5~30.0 mg/kgを1回腹腔内に投与し、胎児の発生に及ぼす影響を妊娠末期に観察し、また 7.5mg/kg投与群では、末期胎児の骨染色透明標本を作製して検索したところ、

a, 胎児死亡率は、7.5 mg/kg投与群では 6.5~12.5 日処置で対照群より有意に高く、特に 7.5, 8.5 日処置で大であった。9.5 日以後処置日が遅れるに従い死亡率は減少した。また投与量を増すと死亡率は大となった。生存胎児の性比には有意の変化は認められなかった。

b, 胎児の発育抑制は、7.5 mg/kg投与群では 10.5~12.5 日処置でとくに著しかった。

c, 外形奇形は、7.5mg/kg投与群では 6.5~13.5 日処置で認められた。また一般に投与量を増すと奇形の頻度は大となり、ある種の奇形（口蓋裂など）の臨界期は延長した。奇形の型としては四肢など骨系統の異常が多く認められたが、その出現は主としてTTが投与された時期によって決定されることが認められた。

d, 骨染色透明標本では、中軸骨格の異常が多く見出された。脊椎骨では 6.5 日処置で頸椎上部に、以後 10.5 日まで投与日が遅れるに従って奇型の部位が尾方に推移することが認められた。また肋骨数も投与日によって増減した。

e, 胎盤は胎児体重とほぼ平行して減少したが, 組織学的には異常を認めなかった。

2 妊娠諸期に与えたMCのマウス胎児に及ぼす影響:

妊娠 7.5~13.5 日にMC 5.0~10.0 mg/kgを1回腹腔内投与し, 胎児に対する影響を1と同様の方法で検索したところ,

a, 胎児致死効果は 7.5 mg/kg投与群では 7.5~12.5 日処置で認められた。

b, 胎児の発育抑制は 10.5~12.5 日処置でとくに強く認められた。

c, 外形奇形は 7.5 mg/kg投与群では 7.5~12.5 日処置で認められた。奇形の型は TT 投与の場合とほぼ同じであった。

e, 骨染色透明標本で中軸骨格に多くの奇形を認めた。10.5 日処置で数個の頸椎弓の櫛状の癒合が認められるなど, TTの場合と異なった所見が若干得られた。

3 Vitamin の複合投与による抗腫瘍剤の催奇形効果の改変:

a, 妊娠9.5および 10.5 日に Vitamin A,B群, C, D, E などを含む総合 Vitamin を経口投与し, 妊娠 10.5 日に上記 Vitamin 処置群および非処置群にTTまたはMCを腹腔内に投与したところ, Vitamin 処置群では胎児死亡率は非処置群との間に有意の差を認めなかったが, 奇形の頻度は有意に低かった。また総合 Vitamin のみの投与では胎児の発育に有害な作用は認められなかった。

b, Vitamin B₂またはB₁₂単独を皮下注射し同様の実験を行なったが, TTまたはMCの催奇形作用は軽減されなかった。

論文審査の結果の要旨

本研究は核酸合成阻害剤たる thio-TEPA と Mitomycin C とを妊娠諸期のマウスの腹腔内に注射し, その投与量, 投与時期と胎児に対する障害効果との関係, さらにこのような妊娠母体に諸種のビタミンを付加投与し, もって前記の胎児への効果が改変されるかいないかを検討したものである。

その成果としてまず thio-TEPA の 7.5 mg/kgの投与例では, その時期が7½—8½妊娠日の場合胎児の死亡率が最も高く, 一方体重成長の抑制効果と催奇形効果は10½—12½日の場合に最も著しかった。この催奇形効果は主に骨格系に認められたが, その型はおおむね投与時期により支配され, また投与量が増されると一般に奇形の臨界期は延長された。

次に Mitomycin C の投与の胎児への効果は thio-TEPA の場合と類似しているが, その差として 7.5 mg/kg の注射の場合その胎児への致死作用は, その時期が 7½~9½日の場合最大で, 催奇形効果は 8½~11½日における投与によって著しいことなどがあげられる。次に妊娠10½日における上記の奇形作因の 5~7.5 mg/kg の注射例に対しその注射の24時間前よりビタミンA, B群, C, D, E などを含む総合ビタミン剤の経口投与を行なったところ催奇形効果が軽減されることが認められ, 一方ビタミン剤のみの投与では胎児への阻害作用は示されなかった。

本研究は薬物の胎児への催奇形効果は, 一般にその致死作用や成長の抑制と伴うこと, しかもかかる作用は投与時期や投与量によって一定の支配を受けることを確かめ, さらに母体の一定の代謝状態の変化が催奇形効果を軽減せしめるとの新知見を示したもので, 薬剤の胎児毒性の予防についての有用な参考資料

を提供した有意義なものと認められる。

本論文は学術上有益にして医学博士の学位論文として価値あるものと認める。