

【 75 】

氏 名	泉 隆 雄 いずみ たか お
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 2 4 号
学位授与の日付	昭 和 3 7 年 3 月 2 3 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	数種の催癌性化学物質によるマウスの異常発生

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、妊娠母体に種々の外因を適用することによって、従来は遺伝性によりのみ起こると考えられていた先天性異常と同型のものが、人為的に起こされ得ることとなった。胚発性における迅速な発育・分化と腫瘍細胞の異常増殖との間にある程度の類似がみられるという見地から、外因として発癌物質を用いることを企てた。

第 I 編として、合計266匹の dd系 妊娠マウスを用い、4種の発癌性 aminoazobenzene 誘導体、すなわち monomethylaminoazobenzene, 4'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene, 3'-fluoro-4-dimethylaminoazobenzene, 4'-fluoro-4-dimethylaminoazobenzene および2種の非発癌性 aminoazobenzene 誘導体、すなわち 3'-trifluoromethyl-4-dimethylaminoazobenzene, monoethylaminoazobenzene を5%落花生油溶液または懸濁液とし、そのいずれかを体重毎 g 0.004~0.01ml の割合で、妊娠8~15日に1回腹腔内注射を行なった。別に16匹の無処置の同様な妊娠マウスおよび落花生油のみを体重毎 g 0.01ml の割合で腹腔内に注射した同様なマウス35匹を対照群とした。これらを妊娠末期に至らしめ、屠殺したうえ、胎仔および胎盤の肉眼的または組織学的検索を行なった。その結果、この6種の誘導体はすべて、胎仔に対する致死および催奇形効果を示し、しばしばその発育の抑制が認められた。成形異常の型としては、いずれの場合も、指趾異常、四肢関節異常、尾異常、口蓋破裂および兔唇といった骨格系統のものであった。なお、かかる誘導体の発癌性の有無および強弱と上記の諸効果との間の関連性は認められなかった。また、実験群の末期胎盤には、その仔における異常所見の有無にかかわらず病的変化が示されなかった。また一部につき物質を適用した上24時間後に胎盤を調査したが、やはり病的所見を認めなかった。

つぎに、第 II 編として、第 I 編の研究において4種の発癌性 aminoazobenzene 誘導体の適用により得た胎仔635例と対照群に属する胎仔94例とについて、外見上認められた異常部位を取り除いたうえ、残りの骨格について alizarin red S による骨染色透明標本作製し、その発生状態を観察した。その結果、mono methylaminoazobenzene および 3'-fluoro-4-dimethylaminoazobenzene 投与の際には、8~9日適用例に

において、肋骨の分岐、癒合、走行異常および過剰が認められた。また、4種の誘導体とも妊娠8～15日に投与された場合、胸骨、第13肋骨、尾椎骨、手および足管状骨のうち2種以上の骨の化骨の遅延が認められた。このうち多くの誘導体については8～9日に適用された場合、障害される骨の種類が最も多かった。

つぎに、第Ⅲ編として、2-acetylaminofluorene の1% propylene glycol 溶液を体重毎 g 0.01ml の割合で、妊娠8～15日の dd 系マウス85匹に1回腹腔内注射を行なった。別に16匹の無処置の同様な妊娠マウスおよび propylene glycol のみを体重ごと g 0.01ml の割合で腹腔内に注射した43匹の妊娠マウスを対照群とした。ついで第Ⅰ編に述べたと同様な検索を行なった。その結果、propylene glycol のみの注射は局所への障害を示さないが、適用時期によっては胎仔に対する若干の致死または発育抑制効果を起こした。また、妊娠8～11日に適用された2-acetylaminofluorene は、胎仔に対する致死、催奇形または発育抑制効果を示した。この際の成形成異常の型としては、指趾の種々の異常、四肢関節異常、尾欠損、口蓋破裂、兔唇および脳脱出で、すべて骨格系統に関与していた。また、かかる異常仔の平均体重は外見上の正常仔のそれに比して低値を示したが、有意の差は認められなかった。

つぎに、第Ⅳ編として、第Ⅲ編の研究により得た胎仔のうち、外見上異常を示さない胎仔約200例とその対照約140例をとり第Ⅱ編に述べたと同様な検索を行なった。その結果、2-acetylaminofluorene を妊娠9日に適用した例において、肋骨の分岐、癒合および走行異常を認めた。また、妊娠9～14日に投与された場合、第13肋骨、尾椎骨、手および足管状骨の化骨の遅延を認めた。このうち妊娠10日に適用された例においてかかる骨の種類が最も多かった。

なお、上記の種々の aminoazobenzene 誘導体および2-acetylaminofluorene は脂溶性であり、その分子量は比較的低く、また胎盤には肉眼的および組織学的に変化を認めなかったことから、これらが胎盤を通過して直接胚の該当部に作用して異常を起こしたのではないかと推測される。

論文審査の結果の要旨

胚細胞の迅速な成長分化と腫瘍細胞の異常増殖との間には一定の類似性が見られるという見地から、発癌性および非発癌性 aminoazobenzene 誘導体計6種と発癌性の2-acetylaminofluorene を妊娠の種々の時期にあたる dd 系ハツカネズミに一過性に適用した。かくて妊娠末期の胎仔についてその外表の分化、一部器官の組織像およびアリザリンS染色透明標本による化骨部の観察が行なわれ、その発育分化への作用が検討された。その結果妊娠中期、すなわち臨界期に注射されたさい胎仔には致死または催奇形効果と発育抑制作用とが示された。とくに催奇形効果としては相当の頻度で指趾、四肢関節、尾等の異常、口蓋破裂および兔唇、脳脱出、肋骨の癒合その他等骨格系統に関する異常が惹起された。発癌性の強弱と上記の効果の強さとの間の正確な関連性はつきとめられなかった。これらの物質がすべて脂溶性であり、その分子量は比較的低く、また胎盤には形態学的変化が認められなかったことによりかかる物質は胎盤を通過し、胚の該当器官に直接作用して異常を起こしたものと推定している。

本研究は発癌性諸物質を新たに哺乳類をもってする実験発生学的研究に適用し、予期のごとく一定の適用条件のもとでは相当な発育阻害効果が認められたもので、近年興隆しつつある先天異常に関する研究領域において有意義な新知見を加えたこととなる。したがって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。