総説

工業化学物質による染色体の変化

小 泉 明*, 土 橋 ゆり子*, 橘 定 功*

CHROMOSOME CHANGES INDUCED BY INDUSTRIAL CHEMICALS

Akira KOIZUMI†, Yuriko DOBASHI† and Yasukazu TACHIBANA†

Radiation-induced chromosome damage has been widely recognized and intensively studied. Recently, attention is placed on chromosome changes induced by various industrial chemicals.

In case of occupational exposure to ionizing radiation, chromosome breaks are characterized as one of the most sensitive biological effects. Chromosome breaks among industrial workers who dealt with benzene, vinyl chloride monomer or styrene have also been reported. Moreover, relationship between chromosome changes and exposure to environmental lead, cadmium and mercury compounds have been studied.

Ionizing radiation, benzene and vinyl chloride monomer are known also as industrial carcinogens and attention is now placed on carcinogenicity of clastogens or chromosome breaking agents. In the present paper, our studies on *in vitro* chromosome breakage induced by benzene and its metabolites as well as cadmium, lead, and chromium compounds are reviewed. Also, inhibition of repair of radiation-induced chromosome breaks by clastogens is reported. Significance of cytogenetic studies in industrial medicine is also discussed.

染色体がさまざまな環境因子によって変化を受けることは広く知られており、とくに電離放射線による影響については早くから注目されてきた。最近では、各種の化学物質によって生じる染色体の変化に多くの研究者が関心を示している。

産業医学の分野では、電離放射線、ベンゼン、あるいは塩化ビニル・モノマーに対する職業上の暴露を受けた人々についての染色体異常が報告され、さらに、鉛、カドミウム、水銀などの重金属を体内にとり込んだ時の染色体異常が注目されている。電離放射線、ベンゼン、ならびに塩化ビニル・モノマーは顕著な発がん因子であって、いま多くの発がん因子が染色体切断因子 (clastogen) の作用をもつことに関心が寄せられている。

ここでは、産業医学上とくに注目されるベンゼン、塩化ビニル・モノマー、スチレン、ならびに重金属の化合物をとり上げて、職業性被曝による染色体異常ならびに実験的研究と染色体異常の生成機序をめぐる展望をおこない、あわせて産業医学と細胞遺伝学の関連性について

の検討を加えたい。

I. 職業性被曝による染色体異常

1. ベンゼン

Vigliani ら¹⁾は、1964年にベンゼン取扱い作業員においては一般の人々と比較して白血病の発生が20倍も多いことを報告している。この報告に関連し、Tough ら²⁾は、1~20年にわたってベンゼンに暴露していたとみられる作業員20人につき、染色体の分析をおこない非暴露の対照者に比較して染色体切断の数が有意に増加していることを認めた。

一方、Pollini ら³⁾は慢性的ベンゼン暴露によって著しい中毒症状を示している患者の骨髓細胞の染色体核型分析をおこない、その70%に異常を認めたと報告した。

Forni ら⁴⁾は、22年間の職業的なベンゼン暴露による白血病と認められた女性につき、はじめて大学病院を訪れてから死亡に至る約1年半に、骨髓細胞および血液像の観察と染色体の核型分析をおこなった。その結果、骨髓細胞および末梢血白血球において染色体数47を持つ細胞が数多く見いだされ、ベンゼンは異常細胞のクローン形成を誘発するのではないかと考えている。Forni ら⁵⁾はさらに、7年間のベンゼン暴露による白血病の女性につき、貧血が発見されてから死亡にいたる間に骨髓細胞

* 東京大学医学部公衆衛生学教室
昭和53年10月23日受付

† Department of Public Health, Faculty of Medicine,
University of Tokyo

Received for publication, October 23, 1978

および染色体の核型分析をおこない、ベンゼンが誘発する変化は、おそらく骨髓細胞染色体のEグループに生じる切断であり、その結果として異常細胞のクローンが形成されると推察した。ベンゼン濃度については不明であるが、この場合は、強いベンゼンのにおいが室内にあったという。

また、Sellyei ら⁶⁾は18か月間自動車修理工であったベンゼン中毒患者の骨髓細胞と末梢血白血球につき、やはり染色体の核型分析をおこなったところ、主としてD-group 染色体において数の異常を認めている。当時、作業場でのベンゼン濃度は200~1,640 mg/m³であったという。

1971年、Forni ら⁷⁾は、過去にベンゼンを使用していたが、その後トルエンに溶剤の使用をかえた工場の作業者につき、染色体分析をおこなった。その結果、ベンゼンを使用していた作業者グループでは、非暴露の対照グループに比較して染色体異常の出現は有意差が認められたが、トルエンのみを使用していた作業者グループでは対照グループとの間に有意差はなかった。当時の作業環境内におけるベンゼン濃度は125~532 ppmであったという。過去にベンゼン暴露をうけた人に、高率に染色体異常が出現するという点では他の報告と一致している。

さらにForni ら⁸⁾は、職業病としてのベンゼン中毒と認められた男性13人、女性12人につき、中毒症状の回復後に末梢血白血球の染色体を観察したところ、ベンゼン暴露が終って数年たってもまだ染色体異常が存在していることを認めた。そして、その後も調査をつづけたところ、染色体異常を持つ細胞の増加傾向が認められ先の報告を再確認した。

以上のような報告により、ベンゼンの職業的暴露による染色体異常は骨髓細胞のみならず、末梢血白血球にも生じることが認められた。また、観察される染色体異常は、電離放射線により誘発されたものと同様に、暴露が終って数年後も存在することが認められている。しかしベンゼン暴露によって、非暴露の人々に比較して染色体異常の出現率は高まるが、職業的暴露量自体の把握がしにくいために、量・反応関係としての染色体異常の出現についてはどの場合も明らかではない。

2. 塩化ビニル・モノマー

塩化ビニル・モノマーによる職業性の発がんが1974年に確認されてから間もなく、塩化ビニル作業者の染色体の変化が報告されるようになった。すなわち、スウェーデンのFunes-Cravioto ら⁹⁾は、9~29年にわたって暴露を受けたとみられる7名について、対照と比較して有意に多い染色分体およびイソ染色分体の切断を認めた

Table 1. Age and duration of vinyl chloride exposure (yr).

Worker No.	Age	Years exposed	Control No.	Age	Years exposed
1	29	13	1	46	0
2	42	16	2	41	0
3	45	24	3	32	0
4	50	15	4	47	0
5	47	11	5	33	0
6	52	12	6	31	0
7	31	5	7	28	0
8	33	7	8	48	0
9	43	6	9	28	0
10	47	6	10	32	0
11	24	8	11	41	0
12	35	2	12	34	0
13	35	12	13	47	0
14	54	20	14	35	0
15	47	16	15	48	0
Average	40.9	11.5		38.0	0

のである。重合作業場における塩化ビニル濃度は20~30 ppmであったという。

アメリカのDucatman ら¹⁰⁾は、ニューヨーク州の塩化ビニル作業者について染色体異常をしらべ、二動原体染色体、環状染色体、染色体断片をもつ細胞が、暴露を受けない人々よりも有意に多くみられたと報告している。

しかし、アメリカのKilian ら¹¹⁾、Picciano ら¹²⁾は、暴露をうけた人と受けない人々の間で、染色体異常の出現に有意な差はみられなかったと報告している。さらに、作業環境内における濃度別に三つのグループにわけて染色体異常の出現を検討しても有意差はみられなかったという。この理由として、他の報告者の場合より塩化ビニル・モノマーの濃度が低濃度であったためと説明している。

著者らは、ある塩化ビニル製造工場の重合工程における作業者15名と、対照としてえらんだ事務系の15名について染色体検査をおこなった。作業者の塩化ビニル取扱い年数は2~24年にわたり、平均11.5年であった。対照の15名は業務として塩化ビニルを取扱う機会のない者であり、良好な健康状態にあると考えられ、検査がおこなわれた頃に放射線照射、特殊な薬剤の服用等の機会はなかったものである。平均年齢は作業者群は

Table 2. The occurrence of aneuploidy and chromosomal aberrations in the lymphocytes of workers exposed to vinyl chloride.

	Workers	Controls
Number of cultures	15	15
Number of cells	1819	1956
Aneuploidy		
Cells < 46	94 (5.1%)	95 (4.8%)
Cells > 46	45 (2.4%)	41 (2.1%)
B cells	89 (4.9%)	91 (4.7%)
Cu cells	7 (0.4%)	5 (0.3%)

B: breaks and gaps, Cu: fragments, dicentrics, rings

40.9 歳, 対照者群は 38 歳である (Table 1).

その際の染色体標本の作成は小泉ら¹³⁾がさきに報告した方法によっておこない, 染色体の数および形態の異常を観察した. 形態的異常については, Buckton ら¹⁴⁾の方法により分類した. 染色体の数的異常については, 作業群と対照者群との間でカイ 2 乗検定による有意差はなかった ($0.25 < p < 0.50$). 形態的異常については, B 型細胞の出現は, 両群の間でカイ 2 乗検定による有意差はなかった ($0.50 < p < 0.75$). Cu 型細胞の出現も, 同様に有意差はなかった ($0.25 < p < 0.50$) (Table 2).

ここでは塩化ビニル暴露濃度に関する記録が十分でないために, 量・反応関係を論じることができない. 染色体検査と同時に, 自覚症状, 血液検査, 肝機能検査を含む健康診断がおこなわれたが, 作業群, 対照者の各所見はいずれも通常認められる範囲内であった.

塩化ビニルの遺伝的危険性に関して, Infante¹⁵⁾ は塩化ビニル作業者の配偶者の流死産を調査して, 暴露を受けた人々の配偶者では, 対照とくらべて有意に高い胎児死亡の出現をみたと報告している.

最近, Purchase ら¹⁶⁾ は, 塩化ビニル製造工場の作業群 57 人について, 末梢白血球の染色体分析をおこなった. 作業群を作業内容によって 6 グループに分け, 非暴露の対照者と比較した. 作業群の暴露期間は 6.1~15.5 年におよび, 塩化ビニル蒸気の室内での濃度は, 1960~1970 年頃で 300~400 ppm, 1973 年中頃で 15 ppm, 1975 年からは 5 ppm くらいと推定された. 検査の結果, 染色体異常を有する細胞の出現率は重合がまの作業群グループにおいてもっとも高かった. また, 塩化ビニル暴露期間の長さで染色体異常の増加とは, 相関が

みとめられた.

また, 作業群の肝機能と染色体異常との間には相関はなかった.

3. スチレン

Meretoja ら¹⁷⁾は, スチレン取扱い作業群 10 名と, スチレン暴露を受けていない 5 名の対照者について, 末梢白血球を使用して染色体検査および休止期細胞における小核形成の観察と, スチレンの生体内代謝物として尿中に排出されるマンデル酸の濃度の測定をおこなった.

作業群の年齢は 20~41 歳であり, 作業期間は 0.6~8.5 年におよんでいる. 被検者に健康上の異常を感じているものはいなかったが, 作業群での染色体異常をもつ細胞は 11~26% と, 対照者群での 3% に比較して高値を示し, 小核形成も増加していた. マンデル酸の濃度も作業群では高値を示したが, マンデル酸濃度と染色体異常との相関はみとめられなかったという. 作業環境におけるスチレン濃度については明らかではない. しかし, 尿中マンデル酸濃度 2,300 mg/g・クレアチニンがおよそスチレン 1,000 ppm での暴露とみられている.

4. 重金属化合物

白石ら¹⁸⁾はイタイ・イタイ病患者 12 人について染色体を観察し, 構造的異常として切断, 二動原染色体, 染色体断片, 環状染色体, 転座などを, また数的異常として高頻度の異数性をみとめた.

Bauchinger ら¹⁹⁾はカドミウムと鉛の暴露を受けた 24 人の作業群について, 血中の鉛, カドミウム量を原子吸光法により測定するとともに染色体検査をおこなった. その結果, 主としてカドミウムによるとみられる染色体型の異常が増加していたと報告している.

Schwanitz ら²⁰⁾は鉛作業群について白血球の染色体分析をおこない, 切断ないしギャップを高率にみとめた. 一方, Schmid ら²¹⁾は 32 人の鉛作業群について染色体分析をおこない, 形態的染色体の変化は, 暴露を受けていない対照者に比較して差がなかったと報告している.

Forni ら²²⁾は 11 人の鉛作業群について, 鉛の取扱い作業開始前と開始後に血液の生化学的検査と染色体検査をおこなった結果, 1 か月後の検査の時に血中鉛量の増加とともに, 染色体異常を持つ細胞数の増加をみとめた. しかし, 他の工場と同様におこなった結果とは一致していなかったという.

職業上の被曝ではないが, Skerfving²³⁾ は高濃度の水銀を含んだ魚を大量に摂取した人々について, 血液中の水銀濃度と培養した白血球の染色体の変化をしらべて, 両者の間に有意な順位相関があったと報告している. 染色体の変化は切断を主としたものであったという.

Table 3. Inhibitory effect of benzene on rejoining of Radiation-induced chromosome breaks in stimulated (G_1) human leukocytes.

Dose 1† (rad)	Treatment during 5-hr interval	Dose 2 (rad)	Number of cells examined	Dicentrics and rings per cell
100	—	—	150	0.120 ± 0.028
100	1.0×10^{-3} M B.††	—	150	0.113 ± 0.027
—	—	100	150	0.127 ± 0.029
—	1.0×10^{-3} M B.	100	150	0.107 ± 0.027
200	—	—	150	0.467 ± 0.056
100	—	100	150	0.227 ± 0.039
100	4.0×10^{-5} M B.	100	150	0.280 ± 0.043
100	2.0×10^{-4} M B.	100	150	$0.340 \pm 0.048^*$
100	1.0×10^{-3} M B.	100	150	$0.447 \pm 0.055^{**}$

† Cells were irradiated initially after 16-hr incubation in culture. †† B. indicates the treatment with benzene. Results of chi-square test are indicated as follows: * significant at $p < 0.05$, ** significant at $p < 0.01$.

II. 実験的研究

1. ベンゼン

松下²⁴⁾は、Wister 系白ネズミを用い、1.0 ml/kg のベンゼンを皮下注射し、1週の骨髓所見で分裂期染色体の配列異常、濃縮などが生じていることを報告した。

Kissling ら²⁵⁾は、0.2 ml/kg/day のベンゼンを注射して実験的にベンゼン中毒家兔を作り、骨髓細胞の染色体を検索したところ切断およびギャップを主とした染色体異常がみられ、また、わずかではあるが三倍体の細胞が存在したことを明らかにしている。この状態は、血液像が回復に向いつつある時期にも存在したと報告した。

小泉ら²⁶⁾は、ベンゼンが細胞分裂過程に与える影響を知るため、培養ヒト白血球および HeLa 細胞を用いて、各濃度のベンゼン添加時における染色体異常の出現と、DNA 合成について観察した。その結果、終末濃度 10^{-3} モルのレベルで、72 時間の培養で染色体の切断とギャップの出現率が高いことを認めた。また、同じ 10^{-3} モルの濃度レベルで、 ^3H -チミジンのとり込みを指標として、DNA 合成機能の低下していることを観察した²⁷⁾。

森本は²⁸⁾、同様に培養ヒト白血球を用い、53 時間の培養でベンゼンが染色体におよぼす影響をしらべ、何かの染色体異常を持つ細胞の出現が量・反応関係にあることをみとめた。ついで電離放射線とベンゼンの複合効果について検討し、二動原体染色体および環状染色体（これらは交換型異常ないし two hits の機構によるとみられる変化）に関しては、切断・ギャップなどの非交換型

異常（one hit の機構によるもの）よりも、顕著に複合効果をみとめた。

森本は²⁹⁾、上記の実験から、放射線照射によって生じた染色体切断の修復をベンゼンが阻害するのではないかと考え、白血球培養の進行過程で、その G_1 期に属する 16 時間目と 21 時間目に 100 ラドのガンマ線を照射し、その間 5 時間、所定濃度のベンゼンを付加した。その結果、two hits の機構によるとみられる二動原体および環状染色体の細胞 1 個あたりの出現頻度は、ベンゼンの終末濃度が 1.0×10^{-3} モルのときに 0.447 ± 0.055 、 2.0×10^{-4} モルでは 0.340 ± 0.048 、 4.0×10^{-5} モルでは 0.280 ± 0.043 であった。なお、あらかじめ、ガンマ線を分割照射でなく 200 ラドの単一照射の場合に 0.467 ± 0.056 、分割照射でベンゼンを付加しない場合に 0.227 ± 0.039 という数値がえられていた。

したがって、付加したベンゼンの濃度が高い時は 2 倍量の単一照射に近く、低い時にはベンゼンを付加しない分割照射の結果に近いのであって、これはベンゼンが量・反応関係において染色体切断の修復に対して阻害的に作用することを示すものである (Table 3)。

次にベンゼンの代謝物のフェノールについて、同様の修復阻害作用を検討した³⁰⁾。その結果、フェノールの修復阻害能はベンゼンの約 50 倍であった。

ついで森本は、ベンゼンおよびフェノールについて姉妹染色分体交換 (sister chromatid exchange; SCE) の誘発作用をしらべた。すなわち、培養中のヒト白血球にプロモ・デオキシウリジン (BUdR) を添加して、片方

Table 4. Frequency of SCE's induced by benzene or phenol.

Concentration of agent treated	Benzene	Phenol
1.0×10^{-3} M	4.94 ± 0.54	—
2.0×10^{-4} M	—	Few Mitosis*
4.0×10^{-5} M	5.63 ± 0.53	12.50 ± 0.79
8.0×10^{-6} M	—	9.67 ± 0.70
0	5.78 ± 0.32	5.78 ± 0.32

FPG Method, BUdR treated at 1.5×10^{-5} M.

* No second mitosis was observed.

の染色分体ではその DNA 二重鎖の双方に BUdR をとり込み、他方の染色分体では DNA 二重鎖の一方にのみ BUdR をとり込んだ状態とした。またこの 74 時間培養中、ベンゼンおよびフェノールを培養液に加え、それぞれの姉妹染色分体交換の出現に及ぼす影響を観察した。その結果、ベンゼンでは有意な姉妹染色分体頻度の増加がみられなかったのに対して、フェノールの 4.0×10^{-5} モルおよび 8.0×10^{-6} モルの場合には有意な増加をみとめた (Table 4)。

以上のように実験を重ねてきた結果、ベンゼンによって培養ヒト白血球の染色体に切断ならびにギャップがおきること、ベンゼンは放射線による染色体切断の修復を阻害するが、その作用は代謝物のフェノールではさらに強いこと、ベンゼンがひきおこさない姉妹染色分体交換をフェノールがひきおこすことが知られた。ベンゼン中毒の一般毒性に関してもフェノールなどの代謝物の作用が注目されているように、遺伝毒性の発現にあたっても同様のことがいえそうである。

2. 塩化ビニル・モノマー

Verburtg ら³¹⁾は、ショウジョウバエの Berlin K 系を使用して、塩化ビニル・モノマーに 30,000 ppm の濃度で 2 日間暴露させ、F₁ 世代における性細胞の欠損を観察したが、対照との間に有意差はなかった。

3. スチレン

池田³²⁾によれば、1978年4月、ヘルシンキで開催された“スチレンの毒性について”の国際会議において、Linnainmaa らは、スチレンとスチレンの生体内での生成物であるスチレンエポキシドが、タマネギの根端細胞を用いた実験で染色体異常を誘発することを報告し、スチレンが染色体異常を生じるのに対し、スチレンエポキシドでは主として小核の生成が認められると述べたという。

Fig. 1 Chromosome breaks of cultured human leucocytes under the influence of 1×10^{-6} M cadmium chloride. $\times 1500$

4. 重金属化合物

白石ら³³⁾は、培養ヒト白血球に硫化カドミウムを 6.2×10^{-2} $\mu\text{g/ml}$ の濃度で添加すると、染色体の異常として染色分体型の切断や交換型の異常が高頻度に出現し、核型分析をおこなうと環状染色体は、染色体分類 No. 4 に生じていることを報告した。また、硫化カドミウムを添加した時間と細胞分裂の時期的な関連から、染色体異常は、細胞分裂の DNA 合成後期に生じたいと推定している。

著者ら³⁴⁾は、塩化カドミウムが培養ヒト白血球の染色体に及ぼす影響を実験的にたしかめた。すなわち、培養液中の終末濃度として、塩化カドミウムが 1×10^{-5} モルから 1×10^{-7} モルの範囲では数的異常をみなかったが、形態的異常を持った細胞の百分率が 1×10^{-6} モルで 15.2 %であり、対照の 3.1% と比較して著しく高かった。その異常としては、染色分体型の切断とギャップが多かった。なお、 1×10^{-3} モルと 1×10^{-4} モルでは細胞の死滅のために、染色体標本を得ることができなかった (Fig. 1)。

次に塩化カドミウムの *in vivo* での染色体異常誘発性についてしらべた。Wister 系ラットに 2.29 mg/kg から 18.26 mg/kg の範囲で、5 段階の濃度の塩化カドミウムを皮下注により与え、30 分、24 時間、72 時間、96 時間後にそれぞれ尾静脈より採血し、培養白血球の染色体を観察した。その結果、異数性に関してはどの濃度群についても、投与後 30 分で対照群との間に有意差をみとめた。構造的異常については、切断またはギャップをもつ細胞の出現は、皮下注による LD₅₀ 相当量の約 1/10

にあたる 2.29 mg/kg 投与群では、96 時間後にのみ対照群にくらべて有意差があった。4.57 mg/kg および 9.13 mg/kg 投与群では、いずれの時間においても対照群とくらべて有意に高く、それ以上の投与群では、72 時間、96 時間でいずれも対照群とくらべて有意に高かった³⁵⁾。

また、塩化カドミウムが性細胞に及ぼす影響を知るために、ICR 系雄マウス（8 週齢）に塩化カドミウム 1 mg/kg を水溶液として腹腔内に注射し、3 週後に両側精巣をとり出して、精母細胞の第 1 分裂中期について染色体分析をおこなった。構造的異常の出現率は 0.8% であり、異常の内容は転座および染色体断片であった。なお、数的異常としてとくに顕著な所見はなかった。

橋ら³⁴⁾は、ラットに酢酸鉛を 500 ppm および 5,000 ppm の濃度の水溶液として経口的に与え、3, 6, 9, 12 週後に採血し、染色体の分析をおこなった。その結果、異数性では 5,000 ppm の場合の 9 週と 12 週に出現し、また構造的異常は各実験群において切断とギャップがみとめられた。

Muro ら³⁶⁾は、1% の酢酸鉛を含む飼料によってマウスを 2 週間飼育後、骨髓細胞を採取して培養し、染色体の切断とギャップの増加を観察した。そのいずれの変化も、染色分体における単純なものであるため、細胞の分裂過程における DNA 合成期以後に染色体異常が生じたのではないかと推定し、さらに鉛による染色体異常の作用機序の一つとして、ATP 傷害と、それに続くタンパク合成障害が考えられるとしている。

Fiskesjö³⁷⁾は培養中のヒト白血球を、塩化メチル水銀および塩化メトキシメチル水銀で処理した時、高濃度では、c-mitosis を主とした分裂異常を示す細胞が対照に比較して増加することを観察した。

疫学的ならびに実験的に発がん性が示されているクロムの化合物について、金子³⁸⁾は染色体異常の誘発性をしらべた。クロム化合物は 3 価クロム化合物である塩化第二クロム、および 6 価クロム化合物である無水クロム酸とした。これらの化合物を添加してヒト末梢血白血球の培養をおこなった。また、塩化第二クロムについては、化合物中の塩素が溶液中で解離する場合も考慮して、塩素による影響も検討した。その結果、6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の無水クロム酸により、染色分体型の切断が高頻度に誘発された。また、切断、ギャップのいずれかの異常を有する細胞の出現は、2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の塩化第二クロムにおいても対照にくらべて有意差を示した。また、400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のクロム酸においても対照にくらべて有意差を示した。

以上述べた実験的研究は、主として細胞遺伝学的な立場から、細胞の DNA 分子機構や細胞周期に対する影響により染色体異常の生成機序を解明しようとするものである。

高等動物においては、DNA がすべての染色体の主要な成分であり、染色体タンパクは DNA 二重らせんとの化学結合により保持されていることは、今日一般にみとめられている。細胞の分裂中期における染色体異常の生成は、DNA に何らかの損傷が生じ、その損傷が修復されずに次の DNA 複製期に至れば、形態的な染色体異常として観察されると考えられている³⁹⁾。また、数的な染色体異常は、染色体の分裂機構に対する何らかの障害作用のために、不分離などの異常が生じた結果と考えられている。実験的に染色体の DNA 合成を阻害すれば、染色体の切断や断片化が誘起されることはよく知られている。また、Stern ら⁴⁰⁾は、タンパク合成阻害剤は染色体の凝縮を生じるが切断は生じないことを報告している。これらの研究から、もし化学物質が DNA 合成阻害の作用をもてば染色体の形態異常が出現し、DNA にもタンパクにも作用すれば数的、形態的異常が、タンパクに作用すれば数的異常が出現するとも考えられている。

これまで、電離放射線による DNA 損傷あるいは染色体異常の形成について多くの研究がなされてきたが、化学物質による DNA あるいは染色体の損傷、さらにその修復機構がどのようなものであるかについては、なお不明な点が多い。先に述べた実験的研究では、光学顕微鏡下に観察されるレベルにおいては、化学物質により誘発された染色体異常は染色分体型の切断であるとする報告が多い。

また、電離放射線による切断が比較的ランダムに生じるのに対し、化学物質では特定の染色体の特定の位置に切断を生じるものもあり、化学物質の作用には DNA に対する直接的なものである場合と、修復ないし交換の障害など間接的なものである場合など、多様にわたることが考えられる。

III. 産業医学と細胞遺伝学

産業医学領域での染色体異常の研究は、物理的ならびに化学的な環境因子による遺伝影響と、職業性の発がんという二つの重要な問題に対して、それぞれ密接な関連をもつものである。さらに遺伝影響に関連して、染色体切断因子の催奇作用が検討されなければならない。

遺伝影響と発がんを通じて具体的にとりあげられる研究課題としては、染色体切断の誤修復による突然変異がある。すなわち、一般に染色体の切断に対しては生体反

応としての修復がおこなわれるのであるが、もし、その修復が不完全であれば、細胞の増殖はもとより、その生存もおびやかされる。しかし、かりに修復がおこなわれても、誤った修復がなされたときには、細胞の増殖や生存には影響がおよばないまま誤修復をうけた染色体が複製され、細胞分裂とともに引きつがれていく可能性が生じる。このような染色体突然異常が性細胞に生じたときには遺伝影響に結びつき、体細胞に生じたときには発がんにつながると考えられる。

染色体に影響を与える工業化学物質についての研究報告は次第にその数を増しているが、まだ解明されていないことはあまりにも多い。今後のこの分野での研究の進展が強く望まれるところである。

文 献

- 1) Vigliani, E. C. and Saita, G.: Benzene and leukemia, *New Engl. J. Med.*, 271: 872—876, 1964.
- 2) Tough, I. M. and Court Brown, W. M.: Chromosome aberrations and exposure to ambient benzene, *Lancet*, I: 684, 1965.
- 3) Pollini, G. and Colombi, R.: Il danno cromosomico midollare nell'anemia aplastica benzolica, *Med. Lavoro*, 55: 241—255, 1964.
- 4) Forni, A. and Moreo, L.: Cytogenetic studies in a case of benzene leukaemia, *Europ. J. Cancer*, 3: 251—255, 1967.
- 5) Forni, A. and Moreo, L.: Chromosome studies in a case of benzene-induced erythroleukaemia, *Eur. J. Cancer*, 5: 459—463, 1969.
- 6) Sellyei, M. and Kelemen, E.: Chromosome study in a case of glauocytic leukaemia with 'Pelgerisation' 7 years after benzene pancytopenia, *Eur. J. Cancer*, 7: 83—85, 1971.
- 7) Forni, A., Pacifico, E. and Limonta, A.: Chromosome studies in workers exposed to benzene or toluene or both, *Arch. Environ. Health*, 22: 373—378, 1971.
- 8) Forni, A., Cappellini, A., Pacifico, E. and Vigliani, E. C.: Chromosome changes and their evolution in subjects with past exposure to benzene, *Arch. Environ. Health*, 23: 385—391, 1971.
- 9) Funes-Cravioto, F., Lambert, B., Lindsten, J., Ehrenberg, L., Natarajan, A. T. and Osterman-Golker, S.: Chromosome aberrations in workers exposed to vinyl chloride, *Lancet*, I: 459, 1975.
- 10) Ducatman, A., Hirschhorn, K. and Selikoff, I. J.: Vinyl chloride exposure and human chromosome aberrations, *Mutat. Res.*, 31: 163—168, 1975.
- 11) Kilian, D. J., Picciano, D. J. and Jacobson, C. B.: Industrial monitoring—A cytogenetic approach, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 269: 4—11, 1975.
- 12) Picciano, D. J., Flake, R. E., Gay, P. C. and Kilian, D. J.: Vinyl chloride cytogenetics, *J. Occup. Med.*, 19: 527—530, 1977.
- 13) 小泉 明, 橘 定功, 土橋ゆり子, 津田佳世子: 産業医学および公衆衛生学の分野における染色体研究手技についての一知見, *産業医学*, 13(5): 62—63, 1971.
- 14) Buckton, K. E., Jacobs, P. A., Court Brown, W. M. and Doll, R.: A study of the chromosome damage persisting after X-ray therapy for ankylosing spondylitis, *Lancet*, II: 676—683, 1962.
- 15) Infante, P. F.: Genetic risks of vinyl chloride, *Lancet*, I: 734—735, 1976.
- 16) Purchase, I. F. H., Richardson, C. R., Anderson, D., Paddle, G. M. and Adams, W. G. F.: Chromosomal analysis in vinyl chloride-exposed workers, *Mutat. Res.*, 57: 325—334, 1978.
- 17) Meretoja, T., Marjasorsa, V. and Härkönen, H.: Occupational styrene exposure and chromosomal aberration, *Mutat. Res.*, 56: 193—197, 1977.
- 18) Shiraishi, Y.: Cytogenetic studies in 12 patients with Itai-Itai disease, *Humangenetik*, 27: 31—44, 1975.
- 19) Bauchinger, M., Schmid, E., Einbrodt, H. J. and Dresch, J.: Chromosome aberrations in lymphocytes after occupational exposure to lead and cadmium, *Mutat. Res.*, 16: 57—62, 1976.
- 20) Schwanitz, G., Lehnert, G. and Gebhart, E.: Chromosomenschäden bei beruflicher bleibelastung, *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 95: 1636—1641, 1970.
- 21) Schmid, E., Bauchinger, M., Pietruck, S. und Hall, G.: Die cytogenetische Wirkung von Blei in menschlichen peripheren Lymphocyten *in vitro* und *in vivo*, *Mutat. Res.*, 16: 401—406, 1972.
- 22) Forni, A., Cambiaghi, G. and Secchi, G. C.: Initial occupational exposure to lead, *Arch. Environ. Health*, 31: 73—78, 1976.
- 23) Skerfving, S., Hansson, K., Lindsten, J.: Chromosome breakage in humans exposed to methyl mercury through fish consumption, *Arch. Environ. Health*, 21: 133—139, 1970.
- 24) 松下敏夫: 実験的ベンゼン中毒時の骨髄障害と若干の化学物質の影響について, *日衛誌*, 18(1): 171, 1963.
- 25) Kissling, M. and Speck, B.: Chromosome aberrations in experimental benzene intoxication, *Helv. Med. Acta*, 36: 59—66, 1971.
- 26) Koizumi, A., Dobashi, Y., Tachibana, Y., Tsuda, K. and Katsunuma, H.: Cytokinetic and cytogenetic changes in cultured human leucocytes and HeLa cells induced by benzene, *Ind. Health*, 12: 23—29, 1974.
- 27) Dobashi, Y.: Influence of benzene and its metabolites on mitosis of cultured human cells, *Jap. J. Ind. Health*, 16: 453—461, 1974. (in Japanese)
- 28) Morimoto, K.: Combined cytogenetic effects of benzene and radiation on cultured human lymphocytes, *Jap. J. Ind. Health*, 17: 106—107, 1975.
- 29) Morimoto, K.: Inhibition of repair of radiation-induced chromosome breaks, *Jap. J. Ind. Health*, 17: 166—167, 1975.
- 30) Morimoto, K., Koizumi, A., Tachibana, Y. and Dobashi, Y.: Inhibition of repair of radiation-induced chromosome breaks: Effect of phenol in cultured human leucocytes, *Jap. J. Ind. Health*,

- 18: 478—479, 1976.
- 31) Verburgt, F. G. and Vogel, E.: Vinyl chloride mutagenesis in *Drosophila melanogaster*, *Mutat. Res.*, 48: 327—336, 1977.
- 32) 池田正之: スチレンの代謝, 催腫瘍性およびその他の毒性, *医学のあゆみ*, 106(3): 105—112, 1978.
- 33) Shiraishi, Y., Kurahashi, H. and Yoshida, T.: Chromosomal aberrations in cultured human leucocytes induced by cadmium sulfide, *Proc. Jap. Acad.*, 48(21): 133—137, 1972.
- 34) 小泉 明, 土橋ゆり子, 橋 定功, 津田佳世子, 森本兼囊: 化学物質による染色体異常について, *東京医学*, 82: 232—244, 1974.
- 35) 津田佳世子, 小泉 明, 橋 定功, 土橋ゆり子, 勝沼晴雄: 塩化カドミウムを投与したラットにみられる染色体異常, 第48回日本産業衛生学会講演集, 426—427, 1975.
- 36) Muro, L. A. and Goyer, R. A.: Chromosome damage in experimental lead poisoning, *Arch. Pathol.*, 87: 660—663, 1969.
- 37) Fiskesjö, G.: The effect of two organic mercury compounds on human leucocytes *in vitro*, *Hereditas*, 64: 142—146, 1970.
- 38) Kaneko, T.: Chromosome damage in cultured human leucocytes induced by chromium chloride and chromium trioxide, *Jap. J. Ind. Health*, 18: 136—1976. (in Japanese)
- 39) Kihlman, B. A.: *Advance in cell and molecular biology*, Vol. 1, 59, Academic Press, New York, 1971.
- 40) Stern, H. and Hotta, Y.: *Cell growth and cell division*, 57, Academic Press, New York, 1963.

著者への通信先: 小泉 明, 〒 113 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学医学部公衆衛生学教室
Reprint requests to Department of Public Health, Faculty of Medicine, University of Tokyo,
3-1, Hongo 7-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan (A. Koizumi)