胎仔におよぼすアフラトキシンの作用

田 中 達 也^{*1}T. TANAKA^{*1}: Direct and delayed effects of aflatoxin B₁ on rat fetus

マイコトキシンが種々の成熟動物に対し有害性あるいは発癌性を示すことはよく知られているが、発生過程にある胎仔に対する影響、とくにその遅滞作用に関する研究は、尚未解決の多くの問題を残し、断片的報告がなされているにすぎない。しかし発生過程にある胞胚、もしくは胎仔は、種々の有害要因に対し強い感受性を示し、胎仔の致死、奇形誘発の原因となるばかりでなく、さらに発癌に関連することが次第に明らかにされている。したがって、環境下に広く存在するマイコトキシンの胎仔に対する暴露による遅滞作用の解析は基礎的興味の面のみならず、予防医学の上からも極めて重要な課題を提供している。筆者はこの点に着目し、アフラトキシンのシロネズミ胎仔に対する作用について検討した。

実験材料と方法

Aflatoxin B₁ (AFB₁) を dimethylformamide あるいは triethylene glycol に溶解し、妊娠各期のシロネズミ (WKA 系) に投与し、胎仔に対する障害、奇形形成の有無、および出生後における発癌等について検討した。AFB₁ の LD₅₀ 値は第1表に示す通りである。妊娠動物に対する投与量は、これを基準とし、0.5, 1, 2, 3, 4, 8 mg/kg を腹腔内に注射した。

第1表 WKA 系ラットに対するアフラトキシンの LD₅₀ 値

	Route	LD ₅₀ (mg/kg)	Fiducial limits
Male	By mouth	7.1	6.35-8.22
	Intraperitoneal	6.0	4.82-7.5
	Intravenous	5.4	4.62-7.8
Female	By mouth	17.7	14.4-22.3
	Intraperitoneal	9.6	7.9-13.3

実験結果の概要

AFB₁ の各発生段階にある胞胚、もしくは胎仔に対する影響は、胎仔の致死吸収、奇形形成、および発癌の3種に区分することができる。妊娠各期胎仔に対する実験結果は、第1図に示す通りである。すなわち胎仔の致死吸収は、投与量に関連するが、妊娠初期、3～8日の処理によって起る。しかし投与量 1 mg/kg 以下では発生は正常に進行し、産仔数の変化は認められなかった。

催奇形性は、妊娠中期、9～14日の処理によって誘発される。例えば、AFB₁, 8 mg/kg を投与すると、胎仔の骨格異常、脳神経系異常等の奇形が誘発されその最大の頻度は、11日目の処理によ

^{*1} 愛知県がんセンター研究所生物学部 (名古屋市千種区田代町)

Laboratory of Cell Biology, Aichi Cancer Center (Chikusaku, Nagoya, Japan 464)

第1図 妊娠各期胎児に対するアフラトキシンの影響

Malformation	Day of Gestation					
	7	8	9	10	11	12
Exencephaly	●	●	●	●		
Microcephaly	●	●	●			
Umbilical hernia				●	●	●
Retarded maxilla		●	●			
Open eyed	●	●	●	●	●	●
Skeletal		●	●	●	●	●
Anomalous vertebrae		●	●	●	●	●
Short tail		●	●	●	●	●
Twisted tail		●	●	●	●	●
Polydactyly		●	●	●	●	●
Fused ribs		●	●	●	●	●
Bent ribs		●	●	●	●	●
Others	●		●	●		

第2図 アフラトキシシン B₁ の催奇形性

って起る。しかし、4 mg/kg 以下の投与量では発生する奇形は激減する。発生した奇形の種類は第2図に示す通りである。注目すべきことは、前述したように4 mg/kg 以下の投与では肉眼的奇形は形成されないが出生後3ヶ月以内に死亡する動物が対照に比し増加の傾向を示す点である。

一方、母体内で AFB₁ に暴露された個体の発癌は、妊娠後期、15~19日の処理によって発生す

第2表 妊娠各期ラットに対するアフラトキシン B₁ の発癌性

Day of gestation at treatment	Dose mg/kg	Hepatoma		Lung adenoma		Mammary Fibroadenoma		Leukemia		Others	
		Frequency	%	Frequency	%	Frequency	%	Frequency	%	Frequency	%
17 day	0	0/82	0	0/82	0	4/82	4.8	1/82	1.2	0/82	0
10	4	0/52	0	1/52	1.9	3/52	5.2	0/52	0	0/52	0
17	4	5/69	7.2	3/69	4.3	8/69	11.5	4/69	5.7	2/69*	2.8
19	4	6/72	8.3	3/72	4.1	9/72	12.5	3/72	4.1	4/72**	5.5

* Pancreatic tumor (exocrine adenocarcinoma) 1, Reticulum cell sarcoma 1

** Pancreatic tumor (exocrine adenocarcinoma) 2, Nephroblastoma 1, Reticulum cell sarcoma 1

る。発生する腫瘍の種類、発生率は第2表に示す通りである。興味あることは、発生する腫瘍の標的臓器は、AFB₁ 投与時期における器官原基発生と密接な相関性を有すること（第3図）、さらに発癌は出産直前の処理では著しく減小する事実である。

発癌の潜伏期間は、出産後260～600日の間であるか、全体的に見て450日前後に集中する傾向を示す。この事実は、成熟動物の発癌の一因が、胎生期における発癌物質に対する暴露と関連する可能性を深く示唆するものと考えられる。

第3図 ラット胎仔器官原基形成時期と催奇性、発癌性との相関

む す び

以上アフラトキシンの胎仔に対する影響について述べたが、その機序を明らかにするには、母体内に投与した AFB₁ の胎仔に到達する経路を考える必要がある（第4図）。その第1は、AFB₁ が直接胎盤を通過し胎仔に達する経路であり、放射性識別物質により可成り容易に移行することが知られている。この際重要なことは、AFB₁ の代謝酵素が発生の如何なる段階で発生するかという問

第4図 発癌物質の胎仔に対する移行経路

題で、発癌が妊娠後期処理でのみ発生することは、胎仔内の代謝酵素産生と関連すると推測される。経路の第2は、母体肝内で代謝活性化された物質が流血中に入り、その一部が胎児に到達する可能性である。この場合、代謝産物の安定性が可成り重要視さるべきであろう。一方、胎仔発生は母体肝臓機能、胎盤機能等に密接に関与するので、 AFB_1 による胎仔障害はこれら2次的要因を十分考慮する必要がある。

マイコトキシンの胎仔に対する影響は最近特に注目され、現在 ochratoxin, rubratoxin, および sterigmatocystin などが AFB_1 とほぼ同様の作用を示すことが明らかにされている。しかしその作用機序は尚未解決の多くの問題を残しており将来この方向の研究が更に活発に行われることが切望される。