

31. 高気圧酸素の催奇形性および染色体異常誘発性 について

湯佐 祚子* 大山 了己* 垣花 脩*

高気圧酸素の妊娠マウス及びマウス染色体に及ぼす影響につき検討し、その結果の一部を得たので報告する。

1. 対象並に方法

6～12週令ICR系マウスを対象とし、実験に先だち非妊娠マウスの急性酸素中毒に対するLD₅₀を、圧を2～5 ATA, 100%O₂吸入時間を1～3時間に变化させ求めた。LD₅₀はO₂吸入1時間で4.3 ATA, 2時間で3.6 ATA, 3時間で3 ATAであり、2 ATAでは4時間吸入で全マウスに異常がなかった。

実験(1): 雌マウスを6群に分け、膣栓発見日を妊娠0日と起算し、妊娠5, 7及び8日目に、100%O₂でLD₅₀以下の条件である2 ATA, 1時間及び2.5 ATA, 2時間のOHPを1回行った。実験(2): 雌マウス6群において、2, 3及び3.5 ATA, 1時間のOHPを100%O₂又は空気で1日1回、妊娠0日より8日目迄連日行った。又以上の実験対象マウスより出生した新生仔の外表奇形, 出生数, 流産を含む4週迄の死亡数及び発育の観察と、連日施行群での新生仔骨髓細胞の染色体検査を、骨髓2時間培養法で行った。実験(3): 8週令雄マウスを4群に分け、1群を対照とし、他群で2, 3及び4 ATA, 100%O₂, 1時間のOHPを行い、22時間後にコルセミド1 mg/kgを腹腔内に注射し、24時間後に骨髓細胞を採取し染色体検査を行った。染色体異常の分析は、よく展開した染色体の顕微鏡写真を作製し、数的異常を分析し、構造異常は顕微鏡で判定し、染色体型及び染色体型の切

断及びギャップを記録した。

2. 結果

実験(1)の結果はTABLE Iに示す如くであった。死亡率は各群とも我々の飼育室で出生するマウスの死亡率4.9%に較べ有意差はなかったが、2.5 ATA, 100%O₂, 2時間のOHPを妊娠8日目に行った群で臍帯ヘルニア、尾椎異常の奇形が発現した。実験(2)の結果はTABLE 2に示す如くであった。奇形は100%O₂吸入群にのみ発現し、死亡率も空気吸入群より高率となった。又OHP施行群はいずれも飼育室での死亡率より高率となった。新生仔マウスの染色体検査では、3 ATA, 100%O₂吸入群に1匹数的異常を見たが、他はすべて40で正常であった。実験(3)の結果はTABLE 3に示す如くであった。染色体異常を持つ細胞の発見頻度は、3 ATA, 4 ATA群で有意に増加した。又染色体型異常は圧と共に増加し、主にギャップであった。染色体型異常は、3 ATAで切断が有意の増加を示した。その他交換型の染色体異常は観察されなかった。

3. 考案

高気圧酸素の催奇形性について、Fermらの妊娠6, 7, 8日目ハムスターでの奇形発現と、Fujikuraらの妊娠末期ラビットでの眼の異常発現の報告がある。今回の実験でも妊娠初期のOHPで奇形が出現し、高気圧酸素の催奇形性を示唆していると考えられる。高気圧酸素の催奇形性については、胎児への高分圧酸素の直接作用、母体への高気圧酸素の影響を介しての二次的作用が考えられるが、実験(2)で100%O₂吸入群にのみ奇形が出現しているのは、高分圧酸素の影

* 琉球大学保健学部附属病院高気圧治療部

響を示唆していると考え。染色体については、Congerらがムラサキツユクサで染色体異常が酸素分圧と共に増加すると報告し、Gerschmannらも酸素毒性と放射線の類似性として染色体異常誘発性を上げているが、高等動物でのIn vivoの報告は見られない。今回の実験(3)で、マウス骨髄細胞の染色体に切断、ギャップの異

常が見られ、圧と共に染色体型のギャップが増加しているのは、In vivoでも高気圧酸素が遺伝情報を含む染色体に対して影響があることを示唆していると考え。しかし今回の実験では、2 ATAでは催奇形性及び染色体異常に有意の変化を認めなかったが、今後連続OHP及び胎児染色体への影響の検討が必要と考える。

TABLE 1 : EFFECT OF OHP (100% O₂) ON GESTATION IN MOUSE
(NEWBORN MORTALITY AND CONGENITAL MALFORMATION)

| CONDITION OF OHP | DAY OF GESTATION TREATED | MOTHER (No.) | | NEWBORN (No.) | | DEATH RATE (%) | NEWBORN (No.) MALFORMED |
|------------------|--------------------------|----------------|-----------|-----------------|-----------|------------------|---------------------------|
| | | TREATED | SURVIVING | BIRTH | SURVIVING | | |
| 2.0 ATA, 1 HR. | 7 | 3 | 3 | 31 | 29 | 6.5 | 0 |
| | 8 | 4 | 4 | 49 | 45 | 8.2 | 0 |
| 2.5 ATA, 2 HRS. | 5 | 3 | 3 | 26 | 26 | - | 1 |
| | 8 | 4 | 4 | 42 | 40 | 4.8 | 7 |

TABLE 2 : EFFECT OF OHP (1 HR.) ON GESTATION IN MOUSE
NEWBORN MORTALITY AND CONGENITAL MALFORMATION

| DAY OF GESTATION TREATED | CONDITION OF OHP ATA | MOTHER (No.) | | NEWBORN (No.) | | DEATH RATE (%) | NEWBORN (No.) MALFORMED | |
|--------------------------|----------------------|----------------|-----------|-----------------|-----------|------------------|---------------------------|---|
| | | TREATED | SURVIVING | BIRTH | SURVIVING | | | |
| CONTROL 0-8 | AIR | 2.0 | 58 | 58 | 633 | 602 | 4.9 | 0 |
| | " | 3.0 | 2 | 2 | 29 | 24 | 17.2 | 0 |
| | " | 3.0 | 4 | 4 | 49 | 44 | 10.2 | 0 |
| | " | 3.5 | 3 | 3 | 31 | 28 | 9.7 | 0 |
| | 100% O ₂ | 2.0 | 7 | 7 | 58 | 39 | 32.8 | 1 |
| | " | 3.0 | 4 | 4 | 33 | 28 | 15.2 | 3 |
| | " | 3.5 | 3 | 3 | 24 | 20 | 16.7 | 2 |

CYTOGENETIC ANALYSIS OF NEWBORN MOUSE

| DAY OF GESTATION TREATED | CONDITION OF OHP ATA | No. of MOUSE USED | No. of NEWBORN ANALYZED | No. of CELL STUDIED | NUMERICAL CELL DISTRIBUTION | | | |
|--------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|---------------------|-----------------------------|----|------|---|
| | | | | | ≤ 39 | 40 | 41 ≤ | |
| CONTROL 0-8 | AIR | 2.0 | 8 | 50 | 1321 | 0 | 50 | 0 |
| | " | 3.0 | 2 | 24 | 420 | 0 | 24 | 0 |
| | " | 3.0 | 4 | 20 | 352 | 0 | 20 | 0 |
| | " | 3.5 | 3 | 24 | 446 | 0 | 24 | 0 |
| | 100% O ₂ | 2.0 | 7 | 34 | 651 | 0 | 34 | 0 |
| | " | 3.0 | 3 | 28 | 590 | 1 | 27 | 0 |
| | " | 3.5 | 3 | 20 | 383 | 0 | 20 | 0 |

TABLE 3 : EFFECT OF OHP ON CHROMOSOME OF MOUSE BONE MARROW
(100% O₂, 1 HR.)

| ATA | No. of CELL STUDIED | CELL WITH ABERRATION | | No. of ABERRATION PER CELL | | | |
|---------|---------------------|----------------------|------|----------------------------|-------|----------------|-------|
| | | No. | % | CHROMOSOME-TYPE | | CHROMATID-TYPE | |
| | | | | BREAK | GAP | BREAK | GAP |
| CONTROL | 150 | 2 | 1.3 | 0 | 0 | 0.007 | 0.013 |
| 2.0 | " | 4 | 2.7 | 0 | 0.007 | 0.007 | 0.020 |
| 3.0 | " | 12 | 8.0* | 0 | 0.027 | 0.047* | 0.053 |
| 4.0 | " | 10 | 6.7* | 0.007 | 0.053 | 0.033 | 0.027 |

5 MICE WERE USED IN EACH GROUP

* SIGNIFICANT AT P < 0.05