

|         |  |
|---------|--|
| 氏名（本籍）  | バーミン<br>Ba Myint   |
| 学位の種類   | 歯学博士   |
| 学位記番号   | 歯博第33号   |
| 学位授与年月日 | 昭和60年3月26日   |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第1項該当   |
| 研究科，専攻  | 東北大学大学院歯学研究科<br>（博士課程）歯学基礎系  |
| 学位論文題目  | D—Penicillamine—Induced Cleft Palate<br>in Mice<br>（D—Penicillamineによるマウス胎仔の口<br>蓋裂形成の実験的研究） |

（主査）

|        |         |          |
|--------|---------|----------|
| 論文審査委員 | 教授 大家 清 | 教授 佐伯 政友 |
|        |         | 教授 小倉 保己 |

## 論 文 内 容 要 旨

緒 言:

D—ペニシラミンは、シスチン尿症・重金属中毒症・ウイルソン病・リュウマチ性関節炎などの治療に用いられるが、催奇形性を有する薬物でもある。本論文では、D—ペニシラミンの催奇形性とその投与量と投与時期、投与期間との関連およびその催奇形機序について検索した。

材料及び方法:

用いた材料は、DDI系妊娠マウス148匹より得た胎仔924匹である。成熟した雌雄のマウスを同一ケージに入れ、翌朝、膈栓をチェックし、正午を胎齢0.5日とした。実験群を4群、対照群を2群とし、実験1、2群にD—ペニシラミンを体重1kg当たり4.5gm、3.2gmを胎齢10.5日から5日間連続経口投与し、実験3、4群に体重1kg当たり4.0gm、3.2gmを11.5日から4日間連続経口投与した。対照1群に蒸留水1mlを胎齢10.5日から5日間連続経口投与し、対照2群は無処置とした。胎齢17.5日では、妊娠マウスを屠殺し、その胎仔の体重測定と外表奇形の有無を調べた。光学顕微鏡標本としては、胎齢14.5、15.0、15.5、16.5、17.5日の胎仔を断頭後、ブアン固定し、パラフィン包埋、6 $\mu$ mで前頭方向に連続切片を作成し、H. E. 染色を施し観察した。

結 果:

口蓋裂発生は、実験1群では胎仔178匹に対し63%、実験2群では胎仔157匹に対し43%であった。実験3、4群ではそれぞれ34%、1.8%であった。胎仔吸収、流産率は実験1、2群ではそれぞれ17.1、12.0%、実験3、4群ではそれぞれ12.5、0%であった。胎仔の体重は実験群では対照群に比べ減少はみられたが、実験群内では、有意の差は認められなかった。組織学的には、実験群、対照群ともに胎齢14.5日で口蓋突起は垂直位を示した。対照群は胎齢15.0日で口蓋突起の接触、17.5日で完全な癒合がみられた。実験群では、胎齢16.5日あるいは17.5日で水平位を示したものもみられたが、突起間の接触は認められなかった。また突起癒合部上皮のプロテオソームされた細胞死の遅延がみられた。上顎の骨基質、類骨組織の低形成がみられたが、メッケル軟骨の形成の抑制は認められなかった。本実験のD—ペニシラミンの投与条件では、母獣への毒性は明らかでなく、また口蓋裂以外の外表の奇形はみられなかった。

考察及び結語:

D—ペニシラミンによる口蓋裂発生率は、投与期間に依存し蓄積効果の作用が考えられた。胎仔吸収、流産率は投与量に依存すると思われた。口蓋裂形成の機序として突起転位の遅延が考えられた。また、口蓋突起の転位に必要な力の抑制は、D—ペニシラミンのコラーゲンの分子間架橋形成の阻害により生じた可能性が示唆された。

## 審 査 結 果 要 旨

本論文は、口蓋裂の成りたちを解明するために、薬物による実験系で形態学的手段を用いて詳細に検索したものである。

口蓋裂は左右の側方口蓋突起の癒合不全によって生じる奇形である。1950年代から数多くの口蓋裂の発生に関する実験的研究がなされている。その発生の原因の主なものとして口蓋突起の発生の遅延により左右の突起の接触・癒合の機会が失われることと、口蓋突起の能動的な水平転位をする機能の障害が報告されている。本論文では、口蓋裂の誘発剤として、現在多くの疾患に治療薬として臨床で使用されているコラーゲンの分子間架橋阻害剤である D—ペニシラミンを用いてその投与量、投与時期、投与期間を考慮して、DDI 系妊娠マウスより得た約千匹のマウス胎仔を奇形発生の検索に使用し、肉眼的組織学的な観察を経時的に行なっている。

本論文によると、体重 1 kg 当たり 4 gm の D—ペニシラミンを妊娠マウスに、胎齢 10.5 日から 5 日間連続経口投与することにより 63% の口蓋裂の発生をみるが、ほかの外表面奇形は認めない。それに比べ 1 日体重 1 kg 当たり 0.8 gm の投与量の減少で口蓋裂の発生頻度は 43% となり、また 1 日の投与期間の減少により 34% となり、さらに 1 日体重 1 kg 当たり 0.8 gm の投与量の減少と 1 日の投与期間の減少により口蓋裂の発生は 1.8% に激減するとしている。また、本実験の投与量では母獣への毒性は明らかではないが、胎仔吸収と流産発生率は投与量に依存するとしている。

組織学的には対照群で胎齢 15.0 日で口蓋突起の接触、その 2.5 日後には完全な癒合がみられる。実験群では胎齢 16.5 日あるいは、17.5 日で口蓋突起の水平転位の進行が遅延し、突起間の接触はみられなかった。また上顎の骨基質、類骨組織の低形成を伴っているが、口蓋突起表面の上皮のプログラムされた細胞死はみられた。これらの所見よりマウス口蓋裂の発生は、主に投与期間に依存し、薬物の蓄積効果の作用が重視されるとしている。また D—ペニシラミンにより口蓋突起に水平転位をもたらす力としてのコラーゲンの関与する内部の力が阻害されることが口蓋裂の発生の大きな原因であろうと考えている。

以上本論文は、口蓋裂の発生機序を解明するための優れた実験系で臨床的に注目されている薬物を用いて組織学的に詳細に検索し、マウスの口蓋裂の発生の時期と機序について多くの知見をえている。とくに薬物の投与量と投与時期、投与期間を考慮し、薬物の間葉組織への影響のため口蓋突起の発育抑制と水平転位の進行抑制が生じ、口蓋裂が発生するというを明確にしたことは、口蓋裂の発生の病因に一つの確実な論拠を提示したのもとして高く評価され、今後の口蓋裂の発生の本態の解明に寄与するところが大きい。よって本論文は学位授与に値するものと認める。