

Table 2 Speculated Compounds

No.	compound	No.	compound	No.	compound	No.	compound
1	2-Cyclopenten-1-one, 3-methyl-	46	Phenol, 3,5-dimethyl-	91	2(1H)-Pyridinone	136	Benzen, (2-decyldodecyl)-
2	2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl-	47	Dibenzyl phthalate	92	Salicin	137	8,11,14-Eicosatrienoic acid
3	Quinoline, 8-methyl-	48	2-Heptanone, 5-methyl-	93	15-Crown-5	138	6-Nitro-2,3-dimethylindole
4	Dodecamethylene glycol	49	4-Hydroxy-2-methylacetophenone	94	Cyclooctane	139	Benzen, 1,3,5-tris(1-methylethyl)-
5	3-Pentanol	50	4-Penten-1-ol	95	4-Piperidine, 1-(Phenylmethyl)-	140	1-Octanol, 3,7-dimethyl-
6	Butanamide	51	Phenol, 2,6-dimethoxy-	96	Propanamide, 2-hydroxy-	141	3-Eicosyne
7	Benzeofurazan, 5-(dimethylamino)-4-nitro	52	1,7-Heptanediol	97	1-Pyroline, 2-Phenyl-	142	(E,E)-7,11,15-trimethyl-3-methylene-hexadeca-1,6,10,14-tetraene
8	Benzenamine, 2-(1-methylethyl)-	53	2-Propanol, 2-methyl-	98	Pentanoic acid, 3-methyl-	143	2,6,10-Dodecatrien-1-ol, 3,7,11-trimethyl-(E,E)-
9	1(2H)-Naphthalenone, 2-amino-2,3-dihydro-	54	Pnetanamide, 4-methyl-	99	3-Pentanol, 2-methyl-	144	Cyclopentaneundecanoic acid, methyl ester
10	Quinoline, 6-methyl-	55	2-Heptanone, 5-methyl-	100	3-Heptanol, 4-methyl-	145	(E,E,E)-3,7,11,15-tetramethylhexadeca-1,3,6,10,14-pentaene
11	Pentanamide, 4-methyl-	56	Hydrazin, ethyl-	101	Acetophenone, 2-(p-nitrophenyl)-imino-	146	Nonadecanoic acid, ethyl ester
12	Dodecamide	57	2-Hydroxy-3-Pentanone	102	2,5-Pyridinedicarboxylic acid, dimethyl ester	147	8-Heptadecene, 8-methyl-, (E)-
13	Hexadecanoic acid, methyl ester	58	1,2-Butanediol	103	Benzenpropanoic acid, methyl ester	148	3-Nitro-1-methylindole
14	1,1'-Biphenyl-4-amine	59	Butanoic acid, 2,2-dimethyl-	104	Triethylenediamine	149	5-(2-Cyclohexylethyl)-2-pyridinecarboxylic acid
15	Pyridine, 3-(phenylmethyl)-	60	4-Heptanol	105	Benzofuran, 2,3-dihydro-	150	1,7-Nonadiene, 4,8-dimethyl-
16	Diphenylamine	61	1,3-Butanediol	106	Benzaldehyde, 4-methyl-	151	2,6,10-Dodecatrien-1-ol, 3,7,11-trimethyl-(Z,E)
17	Propanedinitrile, 2-(4-nitrophenyl)methylene-	62	1-Butanol, 2,2-dimethyl-	107	2H-Thiopyran, tetrahydro-	152	3,7,11-Tridecatrienitrile, 4,8,12-trimethyl-acetate, (E,E)-
18	Naphtalene, 1-isocyanato-	63	2-Butanol, 3-methoxy-	108	9-Octadecenoic acid (z)-, methyl ester	153	Cholesta-3,5-diene
19	3-Hydroxy-7,8-dihydro-beta-ionol	64	Butanal, 2-methyl-	109	Hexadecadienoic acid, methyl ester	154	3-tetradecene, (Z)-
20	Pyridine, 2-(2-phenylethyl)-	65	Ribitol	110	Benzenamine, 4-methyl-3-nitro-	155	1-Undecene, 5-methyl-
21	4-pyrimidinamine, 2-(ethylthio)-5-methyl-	66	1,3-Propanediol, 2,2,-dimethyl-	111	Benzo b thiophene, 6-methyl-	156	Cyclobuten, 4,4-dimethyl-1-(2,7-Octadienyl)-
22	Histidine, 4-nitro-	67	1,2-Butanediol, 3-hydroxy, butyl ester	112	3-Butenoic acid, 4-phenyl-butyl ester	157	1-Undecyn-4-ol
23	Benzenemethanol, 3-amino-	68	Penten, 3-ethyl-3-methyl-	113	2,4(3H,4H)-Furadione, 3-isopentyl-	158	Isocaryphyllene
24	Benzenacetic acid, 3-nitro-	69	Methylamine, N-cyclopentylidene-	114	2-Hydroxypyridine	159	3-Heptadecen-5-yne, (Z)-
25	2-Methoxybenzyl alcohol	70	3-Pyridiol, 2-methyl-	115	4-Heptanol, 2,4,6--trimethyl-	160	Dodecane, 2,6,10-trimethyl-
26	5-isoquinoline	71	2-Hydroxypyridine	116	Benzoic acid, 3,4-dimethyl-	161	Cyclopentaneundecanoic acid, methyl ester
27	1-Pyrroline, 2-phenyl	72	2-Nonanol	117	Benzylmalonic acid	162	9,12,15-Octadecatrienoic acid, methyl ester (Z,Z,Z)
28	9H-pyrido-, 3,4-indole, 1-methyl	73	Niacinamide	118	Benzoic acid, 2-methoxy-	163	Eicosane
29	Butylated Hydroxytolune	74	Formic acid, 1-methyl propyl ester	119	Isopulegol	164	3,7,11-Tridecatrienitrile, 4,8,12-trimethyl-
30	2-Heptanone, 5-methyl-	75	Resorcinol	120	Pyrrolidine, 1-methyl-	165	8,11,14-Eicosatrienoic acid
31	Benzonitrile, 2,4,6-trimethyl-	76	2-Pentenoic acid	121	Naphtalene, 2-methoxy-		
32	Ethanone, 1-(3-methoxyphenyl)-	77	Butanamide, 3-methyl-	122	3-Hexanol, 3-ethyl-		
33	Glycerine	78	1-Butanol, 3-methoxy-	123	3-Pentanol, 3-ethyl-2-methyl-		
34	Indole, 3-methyl-	79	3-Pyridinol	124	Cyclopentane, heneicosyl-		
35	1,2-benzendiol	80	3-Pyridineacetic acid	125	14-Pentadecynoic acid, methyl ester		
36	Hydroquinone	81	2(1H)-Pyridinone, 1-methyl-	126	10-Undecyn-1-ol		
37	1-Octanol, dimethyl-	82	1-(2_Pyrazynil)-1-ethanol-	127	Pyridine, 1,2,3,6-tetrahydro-4-4,5-dihydroxyphenyl-1-methyl-		
38	3,7,11-Tridecatrienitrile, 4,8,12-trimethyl-	83	Pentanamide, 4-methyl-	128	2,6,10-Dodecatrien-1-ol, 3,7,11-trimethyl-, acetate		
39	Decane, 2,4-dimethyl-	84	2,2'-Dipiperidine	129	Vitamin E		
40	2-Hexen-1-ol	85	Hexene, 1-Methoxy-	130	Phenol, 2-methoxy-5-(1-propenyl)-(E)-		
41	3,3'-Bithiopenene	86	1,5-Tetramethylenepyrzazole	131	1H-Pyrazole, 3-methyl-1-phenyl-		
42	p-Menta-1(7), 8(10)-dien-9-ol	87	1-(2-Pyrazinyl)-1-ethanol	132	2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-		
43	Nonadecanoic acid, ethyl ester	88	3-Hexanol, 3-ethyl-	133	Caryophyllene		
44	Benzothiazole, 2-methyl-	89	2-Butynoic acid, 4-(1-piperidinyl)-	134	1,4-Naphtalenedione, 2,3,6-trimethyl-		
45	Phenanthrene	90	3-Pyridinol, 6-methyl-	135	9-Cycloheptadecen-1-ol		

平成10年度研究成果報告書

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所大阪支所 生物試験部
川島 邦夫

たばこ喫煙による次世代への影響

研究要旨

ハムスターの胎児の器官形成期に喫煙暴露して、胚/胎児の発生に対する影響を検討した。妊娠ハムスターの胎児器官形成期に喫煙暴露を行って、たばこ喫煙の次世代の発生に及ぼす影響を検討した。胚/胎児の子宮内死亡数及び死亡率、生存胎児数、生存胎児体重には喫煙群と同時間保定のみを行った対照群と差は検出されず、喫煙によると考えられる影響は認められなかった。さらに、外表異常を有する胎児数及びその発現頻度にも喫煙群と対照群との間に差はみられなかった。以上の結果から、今回の実験条件下では妊娠ハムスターの次世代の発生に及ぼす喫煙暴露の影響はなかったものと結論される。

実験材料及び方法

妊娠2日のシリアン・ハムスターを日本エスエルシー株式会社から購入して実験に使用した。交尾確認日を妊娠0日とした。妊娠ハムスターは固形飼料及び水道水を自由に摂取させ、プラスチック製飼育ケージにて個別に飼育した。

ハムスターの妊娠4日から妊娠13日まで、午前及び午後の1日2回、ハンブルグII型喫煙暴露装置を用いてマイルドセブンの喫煙暴露を行った。対照群のハムスターは喫煙群と同時間喫煙暴露装置に保定のみを行った。妊娠14日に妊娠ハムスターをエーテル麻酔した後、放血致死させ、開腹して胎児に対する影響を調べた。着床数、吸収胚数、生存胎児数及び死亡胎児数を記録した。生存胎児については外表奇形を調べ、体重測定を行った。約半数の生存胎児は骨格検査用にアルコールに固定し、残りの半数の生存胎児は内部器官の検査用にブアン液に固定して保存した。

実験結果

妊娠14日に妊娠ハムスターを開腹したときの繁殖に関する所見を表-1に示した。喫煙群及び対照群ともに10例のハムスターの内9例が妊娠していた。着床数、子宮内胚/胎児死亡数および死亡率、生存胎児数に喫煙群と対照群との間の差は認められなかった。生存胎児体重は喫煙群に

おいて低い傾向がみられたが、対照群との間に有意差は認められなかった。

両群の生存胎児について外表異常を調べた結果を表-2に示した。喫煙群の3母体に3例及び対照群の6母体に6例の外表異常を有する胎児が観察された。喫煙群では口蓋裂、内反足、全身性浮腫、肩部血腫を有する胎児がそれぞれ1例認められた。対照群には口蓋裂、外脳症を有する胎児がそれぞれ1例、全身性浮腫、肩部血腫を有する胎児がそれぞれ2例観察され、矮小胎児が2例認められた。これらの異常胎児の発率には喫煙群と対照群との間に差は認められなかった。

結論

妊娠ハムスターの胎児器官形成期に喫煙暴露を行って、たばこ喫煙の次世代の発生に及ぼす影響を検討した。胚/胎児の子宮内死亡数及び死亡率、生存胎児数、生存胎児体重には喫煙群と同時間保定のみを行った対照群と差は検出されず、喫煙によると考えられる影響は認められなかった。さらに、外表異常を有する胎児数及びその発現頻度にも喫煙群と対照群との間に差はみられなかった。以上の結果から、今回の実験条件下では妊娠ハムスターの次世代の発生に及ぼす喫煙暴露の影響はなかったものと結論される。

表-1 妊娠14日の妊娠ハムスター開腹時の繁殖所見

	喫煙群	対照群
使用動物数	10	10
妊娠動物数	9	9
不妊動物数	1	1
着床数 ^a	11.7 ± 1.5	13.4 ± 1.5
子宮内死亡数 ^a	2.1 ± 1.4	2.7 ± 2.2
吸収胚数	2.0 ± 1.2	2.7 ± 2.2
死亡胎児数	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0
子宮内死亡(%)	17.4	19.9
生存胎児数 ^a	9.6 ± 1.1	10.8 ± 2.6
生存胎児体重 ^a (g)	1.46 ± 0.17	1.57 ± 0.11

a ; 平均 ± 標準偏差

表-2 生存胎児の外表異常

	喫煙群	対照群
観察胎児(母体)数	86 (9)	97 (9)
外表異常胎児(母体)数	3 (3)	6 (6)
口蓋裂	1 (1)	1 (1)
内反足	1 (1)	0
外脳症	0	1 (1)
全身性浮腫	1 (1)	2 (2)
肩部血腫	1 (1)	2 (2)
矮小	0	2 (2)

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）

分担研究報告書

タバコ含有物質による健康増進に及ぼす影響に関する研究

分担研究者 西川秋佳 病理部室長

研究要旨

タバコ煙を物質としての視点で捉え、ヘテロサイクリックアミンとの発がんに関する相互作用を追究するため、ラットに 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx) を混餌投与すると同時に、または投与後に、喫煙曝露装置を用いてタバコ煙を負荷する実験を開始した。ラットを7群に分け、MeIQx を実験開始より第1群および第2群には16週間、第3-5群には4週間投与する。タバコ煙曝露を第1群および第6群には16週間、第3群にはMeIQx 投与と同時に4週間、第4群にはMeIQx 投与後に12週間実施する。第7群はMeIQx 非投与非喫煙群とした。現在、6週経過しているが、体重および摂餌量に各群間の有意差はみられていない。実験開始から16週後に全ての生存動物を剖検し、病理組織学的に検索するとともに、胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST-P)陽性肝細胞巢を定量解析する。それに基づいて、MeIQx による発がん性に対するタバコ煙の修飾影響を最終評価する。

A. 研究目的

タバコの有害性の研究から、タバコ煙による健康への悪影響が指摘されており、過剰な喫煙負荷を用いる動物実験によりその一部が確認されている。特に、タバコの製造過程で生成するタバコ特異的二トロサミンは、過剰投与により実験動物に発がん性を示すことが報告されている。しかし、タバコ煙単独での発がん性はまだ明らかにされていない。マウスの自然発生肺腫瘍の発生を促進するとの報告があるのみである。

我々は、動物発がんモデルの確立

に関する研究および発がん過程に及ぼす諸因子の研究で、がんタバコに関する病理組織学的検討を行い、いくつかの成果を挙げている。これまでの関連分野の成果としては、喫煙負荷したハムスターの肝臓から調製したS9は、二トロサミンの変異原活性に対しては顕著な影響を示さないが、2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx)を含むヘテロサイクリックアミンの変異原活性を増強することを明らかにしている。それに関連して、ラットおよびハムスターにおいて、タバコ煙は薬物代謝酵素に影響し、種々の発がん物質の変異原活性を修飾することを見出した。また、ハムスターに *N*-

nitrosobis(2-oxopropyl)amine (BOP) を投与し、引き続いてタバコ煙を負荷すると上気道腫瘍の発生が増加するが、BOP 投与と同時にタバコ煙負荷すると腭腫瘍の発生がむしろ抑制されることを明らかにした。さらに最近、diethylnitrosamine (DEN)投与とタバコ煙負荷によるハムスター上気道腫瘍の発生がベータカロチン投与により用量依存性に抑制されることを明らかにしてきた。

本研究の目的は、タバコ煙を物質としての視点で捉え、動物実験により MeIQx 含むヘテロサイクリックアミンとの発がんに関する相互作用を追究し、それに基づいてタバコ煙の発がんリスク評価に資するデータを得ることにある。

B. 研究方法

MeIQx およびフィルターなしの紙巻タバコ（ショートピース）は、それぞれ Toronto Research Chemicals Inc. および日本たばこ産業（株）から購入した。3 週齢の F344 ラットをチャールスリバー（株）から購入し、1 週間の順化期間の後、実験を開始した。MeIQx を基本食オリエンタル MF（オリエンタル酵母（株））に 300 ppm の濃度で混じり、MeIQx 食とした。喫煙（CS）曝露は、ハンブルグ II 型喫煙装置を用いて、一日一回、一回につき曝露時間 6 分で 1 週間に 7 日連続して行った。曝露条件は以前の実験に合わせて、タバコ 30 本、吸入容量 35ml、吸入速度 17.5 ml/秒、CS の

希釈率 1/7 とした。Sham smoking (SS) 処置として、実際には CS 曝露をせずに動物を喫煙装置のチャンバー内で同様に 6 分間拘束した。

105 匹のラットを各群 15 匹の 7 群に分けた (Fig. 1)。第 1 群には、実験開始時より MeIQx 食を与えると同時に、CS 曝露を 16 週間負荷する。第 2 群には、実験開始時より MeIQx 食を与えると同時に、SS を 16 週間実施する。第 3 群には、実験開始時より MeIQx 食を与えると同時に、CS 曝露を 4 週間負荷し、その後基本食に切り替え、SS を 12 週間行う。第 4 群には、実験開始時より MeIQx 食を与えると同時に、SS を 4 週間実施し、その後基本食に切り替え、CS を 12 週間行う。第 5 群には、実験開始時より MeIQx 食を 4 週間与えた後基本食に切り替え、実験開始時より SS を 16 週間実施する。第 6 群および第 7 群には、基本食のみを与え、実験開始時よりそれぞれ CS 曝露および SS 処置を 16 週間行う。動物の状態は毎日観察し、体重および摂餌量は毎週測定する。実験開始から 16 週後に全ての生存動物を剖検し、病理組織学的に検索するとともに、胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST-P) 陽性肝細胞巣を定量的に解析する。

C. 研究結果

実験開始より現在 6 週間経過したが、死亡例はみられていない。体重増加の推移を Fig. 2 に示す。4 週後

までは各群間に平均体重の差はなく、それ以降 CS 負荷群で若干の体重増加抑制の傾向がみられたが、各群間に有意差は認められていない。摂餌量の推移を Fig. 3 に示す。CS 負荷群で若干の摂餌量低下の傾向がみられたが、各群間に有意差は認められていない。これらの成績は、実施した CS 負荷および MeIQx 投与がともに顕著な毒性影響を示していないことを示唆する。

D. 考察

ヘテロサイクリックアミンは、加熱した食品、特に焦げた部分に含まれるアミノ酸加熱分解産物として分離されたが、MeIQx などはタバコ煙中にも微量に含まれることが知られている。MeIQx は、ラットやマウスに長期投与すると肝臓などを標的とする発がん性を示すことが明らかにされている。

我々はこれまで、タバコ煙とヘテロサイクリックアミンとの相互作用を検討した実験で次のような結果を得ている。シリアンハムスターにタバコ煙を負荷し、肝臓、肺および膵臓から調製した S9 を用いて Ames 試験を施行した結果、ヘテロサイクリックアミンの変異原性を上昇させたが、ニトロソ化合物を含めたその他の発癌物質の変異原性には影響を及ぼさなかった。それに符合して、ハムスター及びラットにタバコ煙を吸入曝露した結果、肝 S9 のチトクローム P - 450 含量が増加し、特に

CYP1A1 と 1A2 の有意な誘導がみられたが、N-nitrosobis(2-oxopropyl) amine (BOP) の活性化に關与する CYP2B1 と 2E1 には変化がなかった。また、ハムスターの肝ミクロソームにおいて、4-nitrophenol に対するグルクロニルトランスフェラーゼ活性（メチルコラントレン誘導アイソザイム）が誘導された。これらの結果より、すでに報告している BOP 膵発癌のイニシエーション期における喫煙曝露による抑制機序は、BOP の代謝活性化に關与する第 1 相の CYP2B1 の誘導を阻害し、さらに第 2 相の解毒に關与すると考えられるグルクロニルトランスフェラーゼを誘導するという dual effect によることが判明した。

このように、ヘテロサイクリックアミンを含め、多環芳香族炭化水素および芳香族アミンなど多くの発がん物質は、齧歯類やヒトの CYP1A1/2 により代謝活性化されることが知られている。したがって、タバコ煙が特異的に CYP1A2 を顕著に誘導することは、その発癌に対する作用を考慮する上できわめて重要な知見と考えられる。今回の実験成績により、それを確認できる可能性が高い。

E. 結論

現在、実験は開始後 6 週経過後の時点であり、終了まであと 10 週間を残している。実験終了後に、病理組織学的検索および GST-P 陽性肝細胞巢の解析を行い、MeIQx による肝発

がん性に対するタバコ煙の修飾影響を最終評価する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori, H., Tanakamaru, Z. and Nishikawa, A.: Effects of protocatechuic acid, S-methylmethanethiosulfonate or 5-hydroxy-4-(2-phenyl-(E)-ethenyl)-2(5H)-furanone (KYN-54) on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced pulmonary carcinogenesis in mice. *Cancer Lett.* (in press)
- 2) Nishikawa, A., Furukawa, F., Lee, I.-S., Kasahara, K., Tanakamaru, Z., Nakamura, H., Miyauchi, M., Kinae, N. and Hirose, M.: Promoting effects of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) on rat glandular stomach carcinogenesis initiated with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Cancer Res.* (in press)
- 3) Nishikawa, A., Furukawa, F., Kasahara, K., Tanakamaru, Z., Miyauchi, M., Nakamura, H., Ikeda, T., Imazawa, T. and Hirose, M.: Failure of phenethyl isothiocyanate to inhibit hamster tumorigenesis induced by N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine when given during the post-initiation phase. *Cancer Lett.* (in press)
- 4) Ikezaki, S., Nishikawa, A., Furukawa, F., Tanakamaru, Z., Mori, H. and Hirose, M.: Influence of long-term administration of 24R, 25-dihydroxyvitamin D₃, a vitamin D₃ derivative, in rats. *J. Toxicol. Sci.* (in press)
- 5) Chung, F.-L., Nath, R.G., Nagao, M., Nishikawa, A., Zhou, G.-D., Randerath, K.: Endogenous formation and significance of 1,N²-propanodeoxyguanosine adducts. *Mutat. Res.* (in press)
- 6) Furukawa, F., Nishikawa, A., Kasahara, K., Lee, I.-S., Wakabayashi, K., Takahashi, M. and Hirose, M.: Inhibition by β -carotene of upper respiratory tumorigenesis in hamsters receiving diethylnitrosamine followed by cigarette smoke exposure. *Jpn. J. Cancer Res.* 90: 154-161, 1999.
- 7) Kasahara, K., Nishikawa, A., Furukawa, F., Ikezaki, S., Tanakamaru, Z., Takagi, H., Ikeda, T., Imazawa, T., Takahashi, M.: Suppressive effects of josamycin on the development of altered liver cell foci and chronic nephropathy in a carcinogenicity study. *Fd. Chem. Toxic.* 37: 61-67, 1999.

- 8) Wang, X., Suzuki, T., Itoh, T., Honma, M., Nishikawa, A., Furukawa, F., Takahashi, M., Hayashi, M., Kato, T., Sofuni, T.: Specific mutational spectrum of dimethylnitrosamine in the lacI transgene of Big Blue C57BL/6 mice. *Mutagenesis* 13: 625-630, 1998.
- 9) Furukawa, F., Nishikawa, A., Imazawa, T., Kasahara, K., Takahashi, M.: Enhancing effects of quinacrine on development of hepatopancreatic lesions in N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine-treated hamsters. *Jpn. J. Cancer Res.* 89: 131-136, 1998.
- 10) Yamazaki, Furukawa, F., Nishikawa, A., Takahashi, M., Oka, S.: Histochemical study on enzyme stereoselectivity for esterase in hamster normal pancreas and pancreatic tubular adenocarcinoma. *Biotech. Histochem.* 73: 23-31, 1998.
- 11) Hori, T., Wanibuchi, H., Yano, Y., Otani, S., Nishikawa, A., Osugi, H., Kinoshita, H., Fukushima, S.: Epithelial cell proliferation in the digestive tract induced by space restriction and water-immersion stress. *Cancer Lett.* 125: 141-148, 1998.
- 12) Mori, H., Nishikawa, A.: Naturally occurring organosulfur compounds as potential anticarcinogens. In: Ioannides, C. ed. *Nutrition and Chemical Toxicology*. John Wiley & Sons, Sussex, 285-299, 1998.
- 13) Nishikawa, A., Tanakamaru, Z., Furukawa, F., Lee, I.-S., Kasahara, K., Ikezaki, S., Takahashi, M.: Chemopreventive activity of oltipraz against induction of glandular stomach carcinogenesis in rats by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Carcinogenesis* 19: 365-368, 1998.
2. 学会発表
- 1) Takahashi, M., Furukawa, F., Nishikawa, A., Wakabayashi, K.: Dose-dependent inhibition of β -carotene of upper respiratory tumorigenesis in hamsters receiving diethylnitrosamine followed by cigarette smoke exposure. 4th AACR/JCA Joint Conference "Molecular Biology of Cancer: Implication for Prevention and Therapy", 1998.
- 2) 古川文夫, 西川秋佳, 笠原健一郎, 北浦敬介, 内田浩二, 泉啓介, 高橋道人: 老齡 LEC ラットおよび F344 ラットの脂質過酸化生成物の免疫組織化学的検討. 第 14 回日本毒性病理学会, 1998.
- 3) 笠原健一郎, 古川文夫, 西川秋佳, 李仁善, 高橋道人: p53 ノックアウトマウスの MNNG 投与による発

- がん性の検討. 第 14 回日本毒性病理学会, 1998.
- 4) 今沢孝喜, 三森国敏, 小野寺博志, 竹川潔, 西川秋佳, 池田尚子, 高橋道人: Thiram の長期反復投与ラットに発現した神経毒性変化の超微形態学的解析. 第 14 回日本毒性病理学会, 1998.
 - 5) 西川秋佳, 古川文夫, 笠原健一郎, 田中丸善洋, 池崎信一郎, 今沢孝喜, 李仁善, 谷所達幸, 木苗直秀, 高橋道人: ラット二段階胃発癌モデルにおける水道水中の変異原性物質 MX の影響. 第 14 回日本毒性病理学会, 1998.
 - 6) Nishikawa, A., Furukawa, F., Kasahara, K., Suzuki, T., Hayashi, M., Sofuni, T., Takahashi, M.: Detection of *in vivo* mutagenicity of MeIQx using *lacI* transgenic mice. 7th International Conference on Carcinogenic/Mutagenic *N*-substituted Aryl Compounds, 1998.
 - 7) Kasahara, K., Furukawa, F., Nishikawa, A., Tanakamaru, Z., Mori, I., Takahashi, M.: Aberrant crypt foci in the rat colon induced by MeIQx: in comparison with spontaneous focal lesions, 7th International Conference on Carcinogenic/Mutagenic *N*-substituted Aryl Compounds, 1998.
 - 8) 木苗直秀, 谷所達幸, 今村希美, 古郡三千代, 下位香代子, 西川秋佳, 高橋道人: 水道水中の強力な変異原性物質 MX の二段階発がん性, 第 32 回日本水環境学会, 1998.
 - 9) 西川秋佳, 古川文夫, 広瀬雅雄, 高橋道人: 胃発がん修飾因子の探索に関する実験的検討, 第 9 回消化器癌発生学会, ラウンドテーブルディスカッション, 1998.
 - 10) Koide, A., Fuwa, K., Mori, Y., Furukawa, F., Hirose, M., Nishikawa, A.: Effect of cigarette smoke on mutagenic activation of environmental carcinogens by rodent liver, 3rd International Conference on Environmental Mutagens in Human Populations, 1998.
 - 11) Furukawa, F., Nishikawa, A., Kasahara, K., Uchida, K., Takahashi, M.: Involvement of lipid peroxidation in spontaneous pancreatitis on WBN/Kob rats, 8th International Association of Pancreatology, 1998.
 - 12) Nishikawa, A., Furukawa, F., Kasahara, K., Imazawa, T., Takahashi, M.: specific inhibition by PEITC of initiation phase of BOP-pancreatic tumorigenesis in the hamster, 8th International Association of Pancreatology, 1998.
 - 13) 西川秋佳, 古川文夫, 笠原健一郎, 今沢孝喜, 李仁善, 木苗直秀, 高

- 橋道人, 広瀬雅雄: 変異原性物質 MX によるラット腺胃発癌の促進, 第 57 回日本癌学会総会, 1998.
- 14) 古川文夫, 西川秋佳, 笠原健一郎, 李仁善, 高橋道人, 広瀬雅雄: ハムスター-BOP 腭発癌イニシエーションに対する oltipraz の影響, 第 57 回日本癌学会総会, 1998.
- 15) 今沢孝喜, 西川秋佳, 古川文夫, 笠原健一郎, 池田尚子, 高橋道人, 広瀬雅雄: クチナシ青色素の F344 ラットにおける癌原性試験, 第 57 回日本癌学会総会, 1998.
- 16) 池田尚子, 今沢孝喜, 西川秋佳, 笠原健一郎, 木村修一, 広瀬雅雄: 大豆食で起こるラット甲状腺腫瘍の発現機序に関する検討, 第 57 回日本癌学会総会, 1998.
- 17) 笠原健一郎, 西川秋佳, 古川文夫, 李仁善, 今沢孝喜, 高橋道人, 広瀬雅雄: ハムスター-BOP 発癌ポストイニシエーションにおける PEITC の影響, 第 57 回日本癌学会総会, 1998.
- 18) 松永研吾, 西川秋佳, 山田泰広, 川端邦裕, 杉江茂幸, 森秀樹: NNK 誘発マウス肺発癌における S-methylmethane thiosulfonate (MMTS), protocatechuic acid, KYN-54 の修飾作用, 第 57 回日本癌学会総会, 1998.
- 19) 堀高明, 市原敏夫, 森村圭一郎, 鰐淵英機, 西川秋佳, 福島昭治: ラット食道発癌におけるエタノール摂取の影響, 第 57 回日本癌学会総会, 1998.
- 20) 李仁善, 西川秋佳, 古川文夫, 笠原健一郎, 金秀彦: 生薬 *Selaginella tamariscina* の p53 遺伝子発現, G1 停止および胃粘膜上皮細胞増殖に及ぼす影響, 第 57 回日本癌学会総会, 1998.
- 21) 西川秋佳, 古川文夫, 笠原健一郎, 高橋道人, 広瀬雅雄: BOP 誘発 DNA 障害に対する PEITC の抑制効果, 第 5 回日本がん予防研究会, 1998.
- 22) 古川文夫, 笠原健一郎, 西川秋佳, 高橋道人, 広瀬雅雄: ハムスター-BOP 腭発癌イニシエーション期における PEITC の影響, 第 5 回日本がん予防研究会, 1998.
- 23) 古川文夫, 西川秋佳, 笠原健一郎, 千原猛, 新保寛, 別府秀彦, 葛谷博磁, 広瀬雅雄: ハムスター-BOP 腭発癌に及ぼすキダチアロエの影響, 第 15 回日本毒性病理学会, 1999.
- 24) 笠原健一郎, 西川秋佳, 古川文夫, 池崎信一郎, 田中丸善洋, 李仁善, 今沢孝喜, 高橋道人, 広瀬雅雄: ジョサマイシンのラットへの 52 週間投与による組織学的変化, 第 15 回日本毒性病理学会, 1999.
- 25) 今沢孝喜, 池田尚子, 西川秋佳, 笠原健一郎, 木村修一, 広瀬雅雄: 大豆食で惹起されるラット甲状腺および下垂体の超微形態学的変化, 第 15 回日本毒性病理学会, 1999.
- 26) 高木久宜, 三森国敏, 西川秋佳, 小野寺博志, 古川文夫, 安原加壽雄, 笠原健一郎, 広瀬雅雄: p53 ノック

アウト（ヘテロ欠損）CBA マウスにおける N-methyl-N-nitrosourea (MNU)の発癌感受性, 第 15 回日本毒性病理学会, 1999.

27)中村英明, 西川秋佳, 古川文夫, 笠原健一郎, 宮内慎, 高橋道人, 広瀬雅雄: 新生児マウス二段階発癌モデルによる PhIP のリスク評価, 第 15 回日本毒性病理学会, 1999.

28)宮内慎, 西川秋佳, 古川文夫, 笠原健一郎, 中村英明, 高橋道人, 広瀬雅雄: 新生児マウス二段階発癌モデルによる MeIQx のリスク評価, 第 15 回日本毒性病理学会, 1999.

G. 知的所有権の取得状況
なし