

- colorectal tumours rises during carcinogenesis and falls during invasion. *Eur J Cancer*, 38:1838-1848, 2002.
- 78) F. Wu, J. Fujita, M. Murota, J.Q. Li, T. Ishida, M. Nishioka, K. Imaida, S. Kuriyama. CYFRA 21-1 is released in TNF-alpha-induced apoptosis in the hepatocellular carcinoma cell line HuH-7. *Int J Oncol*, 21:441-445, 2002.
- 79) M. Futakuchi, M. Hirose, K. Imaida, S. Takahashi, K. Ogawa, M. Asamoto, T. Miki, T. Shirai. Chemoprevention of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo-[4,5-b]pyridine-induced colon carcinogenesis by 1-O-hexyl-2,3,5-trimethylhydroquinone after initiation with 1,2-dimethylhydrazine in F344 rats. *Carcinogenesis*, 23:283-287, 2002.
- 80) A. Hagiwara, H. Yoshino, T. Ichihara, M. Kawabe, S. Tamano, H. Aoki, T. Koda, M. Nakamura, K. Imaida, N. Ito, T. Shirai. Prevention by natural food anthocyanins, purple sweet potato color and red cabbage color, of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo-[4,5-b]pyridine (PhIP)-associated colorectal carcinogenesis in rats initiated with 1,2-dimethylhydrazine. *J. Toxicol. Sci.*, 27:57-68, 2002.
- 81) S. Takahashi, S. Inaguma, Y.M. Cho, K. Imaida, J. Wang, O. Fujiwara, T. Shirai. Lack of mutation induction with exposure to 1.5 GHz electromagnetic near fields used for cellular phones in brains of Big Blue mice. *Cancer Res*, 62:1956-1960, 2002.
- 82) N. Niho, M. Shibutani, K. Toyoda, H. Sato, A. Hirose, K. Imaida, M. Takahashi, Y. Hayashi, M. Hirose. Dose- and timeresponse studies of sodium o-phenylphenate urinary bladder carcinogenicity in rats. *Food Chem Toxicol*, 40:715-722, 2002.
- 83) J.Q. Li, H. Miki, F. Wu, K. Saoo, M. Nishioka, M. Ohmori, K. Imaida. Cyclin A correlates with p27kip1 correlates with lymphatic invasion, in colorectal neoplasms. *Hum Pathol*, 33:1006-1015, 2002.
- 84) J.Q. Li, A. Kubo, F. Wu, H. Usuki, J. Fujita, S. Bandoh, T. Masaki, K. Saoo, H. Takeuchi, S. Kobayashi, K. Imaida, H. Maeta, T. Ishida, S. Kuriyama. Cyclin B1, unlike cyclin G1, increases significantly during colorectal carcinogenesis and during later metastasis to lymph nodes. *Int J Oncol*, 22:1101-1110, 2003.
- 85) Nakae D, Umemura T and Kurokawa Y, Reactive oxygen and nitrogen oxide species-induced stress, a major intrinsic factor involved in carcinogenic processes and a possible target for cancer prevention. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2002, 3: 313-318.
- 86) Floyd RA, Kotake Y, Hensley K, Nakae D and Konishi Y, Reactive oxygen species in choline deficiency induced carcinogenesis and nitron inhibition. *Mol Cell Biochem*, 2002, 235: 195-203.
- 87) Puatanachokchai R, Kishida H, Denda A, Murata N, Konishi Y, Vinitketkumnue U and Nakae D, Inhibitory effects of lemon grass (*Cymbopogon citratus*, Stapf) extract on the early phase of hepatocarcinogenesis initiated with diethylnitrosamine in male Fischer 344 rats. *Cancer Lett*, 2002, 183: 9-15.
- 88) Tsujiuchi T, Sasaki Y, Kubozoe T, Tsutsumi M, Konishi Y and Nakae D, Alterations of the *Fhit* gene in hepatocellular carcinomas induced by N-nitrosodiethylamine in rats. *Mol Carcinog*, 2002, 34: 19-24.
- 89) Kawai Y, Kato Y, Nakae D, Kusuoka O, Konishi Y, Uchida K and Osawa T, Immunohistochemical detection of a substituted 1,N²-ethenodeoxyguanosine adduct by ω -6 polyunsaturated fatty acid hydroperoxides in the livers of rats fed a choline-deficient, L-amino acid-defined diet. *Carcinogenesis*,

2002, 23: 485-489.

- 90) Denda A, Kitayama W, Murata N, Kishida H, Sasaki Y, Kusuoka O, Tsujiuchi T, Tsutsumi M, Nakae D, Takagi H and Konishi Y, Increased expression of cyclooxygenase-2 protein during rat hepatocarcinogenesis caused by a choline-deficient, L-amino acid-defined diet and chemopreventive efficacy of a specific inhibitor, nimesulide. *Carcinogenesis*, 2002, 23: 245-256.
- 91) Denda A, Kitayama W, Kishida H, Murata N, Tsutsumi M, Tsujiuchi T, Nakae D and Konishi Y, Development of hepatocellular adenomas and carcinomas associated with fibrosis in C57 BL/6J mice given a choline-deficient, L-amino acid-defined diet. *Jpn J Cancer Res*, 2002, 93: 125-132.
- 92) Yoshida M, Katsuda S, Tanimoto T, Asai S, Nakae D, Kurokawa Y, Taya K and Maekawa A, Induction of different types of uterine adenocarcinomas in Donryu rats due to neonatal exposure to high-dose *p-tert*-octylphenol for different periods. *Carcinogenesis*, 2002, 23: 1745-1750.
- 93) Nakae D, Kishida H, Enami T, Konishi Y, Hensley KL, Floyd RA and Kotake Y, Effects of *N-tert*-butyl nitron and its derivatives on the early phase of hepatocarcinogenesis in rats fed a choline-deficient, L-amino acid-defined diet. *Cancer Sci*, 2003, 94: 26-31.
2. 学会発表
- 1) 西川秋佳, 古川文夫, 広瀬雅雄: BOP 誘発ハムスター膀胱がんにおける COX-2 の発現と nimesulide による修飾 第 91 回日本病理学会総会 (2002.3)
- 2) 西川秋佳, 広瀬雅雄: 強力な *in vivo* 変異原物質 MX のマウスにおける発がん性の検討 第 91 回日本病理学会総会 (2002.3)
- 3) 広瀬雅雄, 岡崎和志, 西川秋佳: Benzyl isothiocyanate によるラット BBN 膀胱発がんの修飾作用 第 9 回日本がん予防研究会 (2002.7)
- 4) 西川秋佳, 古川文夫, 梅村隆志, 岡崎和志, 神吉けい太, 若林敬二, 広瀬雅雄: 中期膀胱発がんモデルにおける COX-2 阻害剤 nimesulide の抑制効果 第 9 回日本がん予防研究会 (2002.7)
- 5) 西川秋佳, 岡崎和志, 中嶋 圓, 木苗直秀, 能美健彦, 広瀬雅雄: *gpt delta* マウスにおける MX の変異原性・がん原性検索 第 61 回日本癌学会総会ワークショップ (2002.10)
- 6) 今沢孝喜, 西川秋佳, 孫 和永, 岡崎和志, 梅村隆志, 神吉けい太, 広瀬雅雄: DHPN 誘発ラット甲状腺発がんモデルにおける atrazine または tamoxifen の影響 第 61 回日本癌学会総会 (2002.10)
- 7) 岡崎和志, 西川秋佳, 今沢孝喜, 梅村隆志, 神吉けい太, 丸山覚司, 広瀬雅雄: Benzyl isothiocyanate (BITC) のラット膀胱発がんに対する多様な修飾作用 第 61 回日本癌学会総会 (2002.10)
- 8) 神吉けい太, 岡崎和志, 西川秋佳, 今沢孝喜, 梅村隆志, 丸山覚司, 広瀬雅雄: Benzyl isothiocyanate (BITC) の同時投与によるラット BBN 膀胱発がんの抑制 第 61 回日本癌学会総会 (2002.10)
- 9) 丸山覚司, 岡崎和志, 西川秋佳, 今沢孝喜, 梅村隆志, 神吉けい太, 中澤裕之, 吉村吉博, 広瀬雅雄: アスコルビン酸と亜硝酸塩併用投与によるラット前胃発がん促進作用のメカニズム 第 61 回日本癌学会総会 (2002.10)
- 10) 梅村隆志, 児玉幸夫, 今沢孝喜, 岡崎和志, 神吉けい太, 丸山覚司, 西川秋佳, 広瀬雅雄, 黒川雄二: 肺発がん物質短期検出系 (rasH2/BHT モデル) の開発 第 61 回日本癌学会総会 (2002.10)
- 11) 増村健一, 西川秋佳, 岡崎和志, 梅村隆志, 広瀬雅雄, 能美健彦: 臭素酸カリウム (KBrO₃) による種特異的腎発がん突然変異誘発の解析 第 61 回日本癌学会総会 (2002.10)
- 12) Lee, S-H., Lee, I-S., Lee, S-H., Lee, S., Nishikawa, A.: Apoptosis induction by *Artemisia princeps* var. *orientalis* in

- human leukemia U937 cells 第 61 回
日本癌学会総会 (2002.10)
- 13) 西川秋佳: 化学発がんの修飾機構とがんの予防 第 3 回岐阜シンポジウム・日本癌学会シンポジウム (2002.11)
 - 14) 神吉けい太, 西川秋佳, 古川文夫, 岡崎和志, 梅村隆志, 北村泰樹, 今沢孝喜, 広瀬雅雄: MNNG ラット二段階腺胃発がんにおける選択的 COX-2 阻害剤 Nimesulide の影響 第 19 回日本毒性病理学会 (2003.1)
 - 15) 今沢孝喜, 西川秋佳, 曾根秀子, 梅村隆志, 北村泰樹, 神吉けい太, 広瀬雅雄: LEC ラットにおけるメタロチオネイン、HNE 修飾蛋白および HSP60 の免疫電顕的観察 第 19 回日本毒性病理学会 (2003.1)
 - 16) 梅村隆志, 児玉幸夫, 神吉けい太, 北村泰樹, 今沢孝喜, 西川秋佳, 広瀬雅雄: DEN 低濃度長期投与により生じるマウス肝内胆管嚢胞状過形成に対するペンタクロロフェノールの促進効果 第 19 回日本毒性病理学会 (2003.1)
 - 17) 北村泰樹, 西川秋佳, 神吉けい太, 梅村隆志, 今沢孝喜, 増村健一, 能美健彦, 広瀬雅雄: MeIQx の *gpt* delta マウスにおける *in vivo* 変異原性とがん原性の比較 第 19 回日本毒性病理学会 (2003.1)
 - 18) Nishikawa, A., Furukawa, F., Umemura, T., Kanki, K., Wakabayashi, K.*, Hirose, H.: A COX-2 inhibitor inhibits post-initiation phase of *N*-nitrosobis(2-oxopropyl)amine-induced pancreatic carcinogenesis in hamsters 42nd Annual Meeting of Society of Toxicology (2003.3)
 - 19) 甲野裕之, 隅田孝司, 小川浩史, 田中卓二: β -クリプトキサンチン(Crp)、ヘスペリジン(Hpd)高含有蜜柑ジュースによる NNK 誘発マウス肺発がんの抑制, 第 18 回日本毒性病理学会 (2002. 1)
 - 20) 吉谷慎一郎, 甲野裕之, 高島茂樹, 田中卓二: Rotenone, capsaicin の 4-NQO 誘発ラット舌発がん修飾効果. 第 18 回日本毒性病理学会, 東京, (2002 年 1 月)
 - 21) 細川雅史, 甲野裕之, 宮下和夫, 田中卓二: ニガウリ種子由来共役リノレン酸による AOM 誘発ラット大腸 ACF の抑制. 第 18 回日本毒性病理学会 (2002. 1)
 - 22) 田中卓二, 甲野裕之, 津田洋幸: フェルラ酸誘導体 EGMP の 4-NQO 誘発ラット舌発がん抑制効果. 第 18 回日本毒性病理学会 (2002. 1)
 - 23) 泰間美紀, 甲野裕之, 谷野幹夫, 田中卓二: Silymarin の 4-nitroquinoline 1-oxide 誘発ラット舌発がん修飾効果. 第 18 回日本毒性病理学会 (2002. 1)
 - 24) Sugie, S., Okamoto, K., Tanaka, T., Hara, A., Hirose, Y., Yamada, Y., Mori, H.: Suppressive effect of irsogladine maleate on *N*-methyl-*N*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG)-initiated and glyoxal-promoted gastric carcinogenesis in rats. 93rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (2002. 4)
 - 25) Tanaka, T., Taima, M., Kohno, H.: A naturally occurring polyphenolic antioxidant flavonoid silymarin inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. 93rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (April 2002. 4)
 - 26) Kohno, H., Taima, M., Sumida, T., Azuma, Y., Ogawa, H., Tanaka, T.: Inhibitory effect of mandarin juice rich in β -cryptoxanthin and hesperidin on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced pulmonary tumorigenesis in mice. 93rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (April 2002. 4)
 - 27) 田中卓二, 甲野裕之, 山口典男: Garcinol による azoxymethane (AOM) 誘発ラット大腸発がんの抑制. 第 61 回日本癌学会総会, 東京, (2002 年 10 月)
 - 28) 吉田浩二郎, 田中卓二, 廣瀬善信, 山田泰広, 甲野裕之, 久野尋也, Zheng Qiao, 杉江茂幸, 柴田敏之, 森 秀樹: 4-NQO 誘発ラット舌発がんにおけるペロキシゾーム増殖活性受容体 γ リガンドの影響. 第 61 回日本癌学会総会 (2002. 10)

- 29) 加藤恵三、田中卓二、廣瀬善信、吉田浩二郎、甲野裕之、柴田敏之、原明、山口典男、森秀樹。4-NQO誘発ラット舌発がんにおける garcinol の発がん抑制効果。第61回日本癌学会総会 (2002. 10)
- 30) 甲野裕之、村上明、小清水弘一、大東肇、矢野昌充、徳田春邦、西野輔翼、田中卓二:Nobiletin の azoxymethane (AOM)誘発ラット大腸発がん抑制作用。第61回日本癌学会総会 (2002. 10)
- 31) 中村理絵子、佐々木啓子、吉村昭毅、田中卓二、和田啓爾:食用および薬用植物成分の研究 (第49報) Limonoid類のチトクローム P450 に対する阻害効果。日本薬学会第123年会 (2003.3)
- 32) 牧野えりか、佐々木啓子、吉村昭毅、田中卓二、和田啓爾:食用および薬用植物成分の研究 (第50報) コロンボ中苦味成分コロビンの薬物代謝酵素に及ぼす影響。日本薬学会第123年会 (2003.3)
- 33) 甲野裕之、鈴木里加子、山口かずえ、米谷俊、田中卓二:酵素処理 hesperidin (glycosyl hesperidin) の 4-nitroquinoline 1-oxide 誘発ラット舌発がん修飾効果。第92回日本病理学会総会 (2003. 4)
- 34) 田中卓二:がんの化学予防。第92回日本病理学会総会ワークショップ (2003. 4)
- 35) 甲野裕之、鈴木里加子、山口かずえ、田中卓二:4-nitroquinoline 1-oxide 誘発ラット舌発がんに対する酵素処理 hesperidin (glycosyl hesperidin) の修飾効果。第10回日本がん予防研究会 (2003. 6)
- 36) Tanaka, T., Yoshida, K., Kohno, H., Suzuki, R., Yamaguchi, K., Kawamori, T., Mori, H., Wakabayashi, K.: A COX-2 inhibitor, nimesulide, inhibits chemically-induced rat tongue carcinogenesis through suppression of cell proliferation activity and COX-2 and iNOS expression. 94th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Minisymposium (2003. 7)
- 37) Kohno, H., Tanaka, T., Suzuki, R., Yamaguchi, L., Nomura, E., Taniguchi H., Tsuno, T., Tsuda, H.: A novel geranylated derivative, ethyl 3-(4'-geranyloxy-3'-methoxyphenyl)-2-propenoate, synthesized from ferulic acid suppresses carcinogenesis and iNOS expression in rat tongue. 94th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Poster Discussion (2003. 7)
- 38) 鰐淵英機、福島昭治:砒素発がんの実験的証明とその機序。シンポジウム講演、第13回日本微量元素学会、7月4-5日、千葉、2002
- 39) 鰐淵英機、森村圭一朗、津田洋幸、白井智之、中江大、小西陽一、立松正衛、福島昭治: MeIQx と DEN の低用量複合投与によるラット肝発がん性のリスク評価。ワークショップ、第61回日本癌学会総会、10月1-3日、東京、2002
- 40) Wanibuchi, H., Ichihara, T., Morimura, K. and Fukushima, S.: Chemopreventive effects of ginseng on rat carcinogenesis. The 8th international symposium on ginseng, Oct. 28-31, Seoul, Korea, 2002 (Advances in Ginseng Research 2002 277, p.277-287)
- 41) Wanibuchi, H. and Fukushima, S.: Toxicity versus beneficial effects of phytoestrogens. SCOPE/IUPAC, International Symposium on Endocrine Active Substances, Nov.17-21, Yokohama, Japan, 2002 (Book of Abstracts, Topic3-Subtopic 9, p.38)
- 42) 鰐淵英機: 遺伝子傷害性と非遺伝子傷害性発がん物質についての最近の知見- 遺伝毒性発がん物質の低用量域の発がんリスク評価および非遺伝毒性発がん物質のホルミシス現象- 日本毒性病理学会第3回教育セミナー、11月28日、名古屋、2002 (日本毒性病理学会第3回教育セミナープログラム集)
- 43) Wanibuchi, H., Kinoshita, A., Wei, M., Salim, E.I. and Fukushima, S.: Carcinogenic potential of dimethylarsinic acid and its underlying mechanisms.

American/Japan Conference on Arsenic in Medicine and Biology, Dec. 11-15, Honolulu, Hawaii, 2002 (Book of Abstracts, Session 4, p.20)

- 44) 鰐淵英機、小川元女、三橋 誠、魏 民、森村圭一郎、福島昭治：有機ヒ素化合物、ジメチルアルシン酸の水腎症ラット尿路系発がんおよび影響。第91回日本病理学会総会，3月26-28日，横浜，2002
- 45) 鰐淵英機、河津敏明、魏 民、土井賢一郎、内藤沙紀、森村圭一郎、田中麗子、吉武 彬、福島昭治：新規トリテルペンPJJ-34のラット多臓器発がんモデルを用いた発がん抑制作用の検討。第9回日本がん予防研究会，7月15-16日，熊本，2002
- 46) 鰐淵英機、星 学、森村圭一郎、福島昭治：発がん物質の低用量発がんリスクの評価。第2回分子予防環境医学研究会，12月20-21日，東京，2002
- 47) 鰐淵英機、カリム レザウル、カン ジンソック、李 昌治、森村圭一郎、福島昭治：MeIQxの低用量発がん性に及ぼすアルコール摂取の影響。第19回日本毒性病理学会，1月23-24日，東京，2003
- 48) 廣瀬善信、久野壽也、山田泰広、坂田佳子、片山雅貴、吉田浩二郎、Zheng Qiao、畑和也、原明、森秀樹：アゾキシメタン誘発 beta-catenin-accumulated crypts のラット大腸発がん短期バイオマーカーとしての有用性：コール酸投与の影響 第61回日本癌学会総会 (2002.10)
- 49) 坂田佳子、廣瀬善信、久野壽也、畑和也、片山雅貴、Zheng Qiao、山田泰広、吉田浩二郎、加藤恵三、原明、森秀樹：アゾキシメタン誘発 beta-catenin-accumulated crypts のラット大腸発がん短期バイオマーカーとしての有用性：高脂肪食の影響 第61回日本癌学会総会 (2002.10)
- 50) テイキョウ、廣瀬善信、吉見直己、坂田佳子、森秀樹：ヒト大腸癌由来細胞株に対するがん化学予防物質のアポトーシス誘導とDNA合成抑制効果の検索 第61回日本癌学会総会 (2002.10)
- 51) 久野壽也、廣瀬善信、山田泰広、片山雅貴、Zheng Qiao、吉田浩二郎、坂田佳子、加藤恵三、原明、杉江茂幸、森秀樹：混合油含有高脂肪食とコーン油含有高脂肪食によるDMBA誘発ラット乳腺腫瘍に対するプロモーション効果の比較 第61回日本癌学会総会 (2002.10)
- 52) 山田泰広、畑和也、久野壽也、片山雅貴、廣瀬善信、原明、森秀樹：Azoxymethane誘発ラット大腸発癌過程におけるβ-catenin 遺伝子変異の選択 第61回日本癌学会総会 (2002.10)
- 53) 廣瀬善信、畑和也、吉田浩二郎、坂田佳子、久野壽也、山田泰広、森秀樹：C57BL/KsJ-db/db マウスにおけるアゾキシメタン誘発ラット大腸発がん感受性の検討 第62回日本癌学会総会 (2003.9)
- 54) 森秀樹、山田泰広、廣瀬善信、原明：実験大腸発がんにおける形態と分子の異常 第62回日本癌学会総会 (2003.9)
- 55) 加藤恵三、杉江茂幸、吉田浩二郎、田中卓二、甲野裕之、盛弘強、テイキョウ、久野壽也、坂田佳子、廣瀬善信、山田泰広、原明、森秀樹：3,3'-methylenediindole (DIM) のN-nitrosomethylbenzylamine (NMBA)誘発ラット食道発癌における修飾作用 第62回日本癌学会総会 (2003.9)
- 56) 吉田浩二郎、廣瀬善信、山田泰広、久野壽也、坂田佳子、加藤恵三、盛弘強、森秀樹：Cyclooxygenase (COX)-2 選択的阻害剤 celecoxib による4-nitroquinolin 1-oxide (4-NQO)誘発ラット舌発癌の抑制効果 第62回日本癌学会総会 (2003.9)
- 57) 盛弘強、廣瀬善信、鄭僑、久野壽也、坂田佳子、加藤恵三、北折奈美、原明、杉江茂幸、大澤俊彦、森秀樹：Azoxymethane誘発ラット大腸発がんにおけるセサミノール配糖体混餌投与の修飾作用 第62回日本癌学会総会 (2003.9)
- 58) 杉江茂幸、加藤恵三、吉田浩二郎、田中卓二、甲野裕之、盛弘強、久野壽也、坂田佳子、廣瀬善信、山田泰広、原明、森秀樹：N-Nitrosomethylbenzylamine (NMBA)誘発ラット食道発がんにおけ

- る indole-33-carbinol の修飾効果 第 62 回日本癌学会総会 (2003.9)
- 59) 坂田佳子, 原明, 廣瀬善信, 久野壽也, 山田泰広, Zheng Qiao, 村上明, 大東肇, Ikemoto Kohei, 小清水弘一, 田中卓二, 森秀樹: 柑橘類由来 Auraptene の F344 ラット *N,N*-Diethylnitrosamine 誘発肝癌モデルに対する抑制効果 第 62 回日本癌学会総会 (2003.9)
- 60) 原明, 山田泰広, 久野壽也, 坂田佳子, 盛弘強, 廣瀬善信, 森秀樹: DEN 誘発マウス肝発癌における Fas 誘導アポトーシスによる発癌促進と β -catenin および Ha-ras 遺伝子変異の検索 第 62 回日本癌学会総会 (2003.9)
- 61) 久野壽也, 山田泰広, 廣瀬善信, 坂田佳子, 加藤恵三, テイキョウ, 盛弘強, 畑和也, 原明, 杉江茂幸, 森秀樹: Min マウス大腸粘膜内における APC 遺伝子の LOH を伴った異型腺管巢の検索 第 62 回日本癌学会総会 (2003.9)
- 62) 久野壽也, 坂田佳子, 片山雅貴, 山田泰広, 廣瀬善信, 原明, 杉江茂幸, 吉見直己, 金森俊成, 森秀樹: 5 mm 以下の大腸微小病変における β -catenin, ki67, p53 の免疫組織化学染色性パターンの検討 第 92 回日本病理学会総会 (2003.4)
- 63) 杉江茂幸, 片山雅貴, 久野壽也, 坂田佳子, 廣瀬善信, 山田泰広, 原明, 森秀樹, 嶋田昇二: 銅, 亜鉛の azoxymethane 誘発大腸 aberrant crypt foci (ACF) 発生における修飾作用 第 92 回日本病理学会総会 (2003.4)
- 64) K. Imaida, T. Shirai M. Taki, O. Fujiwara: Lack of tumor promotion potential of the electromagnetic near field used for cellular phones (900MHz and 1.5GHz) on rat liver and mouse skin carcinogenesis. 24th Annual Meeting of the Bioelectromagnetics Society (BEMS) Quebec Canada (2002.6)
- 65) K. Imaida, T. Shirai M. Taki and O. Fujiwara: Cancer Risk with Electromagnetic Near Fields Used for Cellular Phones Asian Pacific Organization for Cancer Prevention (APOCP) First General Assembly Conference "Inflammation and Cancer" in conjunction with a UICC Symposium "Asian Cancer Prevention - Today and Tomorrow" Nagoya (2002.10)
- 66) 黎家慶, 臼杵尚志, 正木勉, 竿尾光祐, 竹内聖, 栗山茂樹, 今井田克己: Cyclin B1 の過剰発現は大腸がんの発生ならびにリンパ節転移と相関する. 第 61 回日本癌学会総会 (2002. 10)
- 67) 加藤浩司, 今井田克己, 朝元誠人, 曹永晩, 稲熊真悟, 鈴木周五, 杉浦論, 白井智之: PhIP 誘発ラット前立腺がんに対する Atrazine の修飾作用の検討 第 61 回日本癌学会総会 (2002. 10)
- 68) 竹下文隆, 今井田克己, 小川久美子, 稲熊真悟, 曹永晩, 加藤浩司, 白井智之: DMBA ラット前立腺発がんに対する Nonylphenol と Genistein の影響 第 61 回日本癌学会総会 (2002. 10)
- 69) 稲熊真悟, 今井田克己, 鈴木周五, 二口充, 加藤浩司, 竹下文隆, 朝元誠人, 白井智之: 前立腺発がんに及ぼす 4-nonylphenol の影響 第 61 回日本癌学会総会 (2002. 10)
- 70) Imaida, K., Tamano, S., Hagiwara, K., Fukushima, S., Shirai, T., Ito, N.: Application of Rat Medium-term Bioassays for Detecting Carcinogenic and Modifying Potentials on Respective Target Organ Carcinogenesis by Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs). International Symposium on Endocrine Active Substances and Supplementary. Workshop Workshop 4: Simple, Rapid Assay for Conventional Definitive Testing of Endocrine Disruptor Hazard Yokohama (2002.11)
- 71) 竹下文隆, 今井田克己, 二口充, 小川久美子, 鈴木周五, 白井智之: 4-Nonylphenol 投与によるラット再生尿細管の増加 第 19 回日本毒性病理学会 (2003. 1)
- 72) 堤友子, 萩原昭裕, 今井則夫, 土井悠子, 難波江恭子, 朝元誠人, 今井田克己, 白

井智之：遺伝子組み替えトウモロコシのラットを用いた13週間反復投与毒性試験 第19回日本毒性病理学会(2003.1)

- 73) 今井田克己、竿尾光祐、竹内聖、山川けいこ、池田美子、横平政直：SV40T-antigen 遺伝子導入ラットの前立腺癌発生過程における arctiin 投与による影響 第62回日本癌学会総会(2003.9)
- 74) 白井智之、河部真弓、渡辺聡一、和気加奈子、今井田克己、玉野静光：携帯電話で使用されている1.5GHz高周波電磁波の長期近傍界曝露によるラットENU経胎盤脳腫瘍発生におよぼす影響 第62回日本癌学会総会(2003.9)
- 75) 竹内聖、竿尾光祐、山川けいこ、池田美子、宮崎雅史、山崎浩史、鎌滝哲也、今井田克己：MethoxsalenによるNNK誘発A/Jマウス肺発癌の抑制効果 第62回日本癌学会総会(2003.9)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）
平成 14 年度分担研究報告書

ヒメマツタケ (*Agaricus blazei* Murrill) 抽出物の安全性評価に関する研究
分担研究者 西川秋佳 国立医薬品食品衛生研究所病理部室長

研究要旨： ヒメマツタケ (*Agaricus blazei* Murrill) はハラタケ科に属する食用キノコで、その抽出物は苦味料として食品添加物に使用されている。ヒメマツタケ抽出物は変異原性が陰性であるが、これまでに混餌による反復投与毒性に関する報告はほとんどない。そのため、安全性評価の一環としてラットを用いた 90 日間の反復投与毒性試験を実施した。ヒメマツタケの菌糸体および子実体からの抽出物 (ABM-EG3) を被験物質とし、予備試験に基づき、最高用量を混餌投与の上限とされる 5 % とし、以下公比 2 で除して 2.5、1.25 および 0.63 % の用量を設定した。各濃度の CRF-1 粉末飼料を 90 日間自由に摂取させ、対照群には CRF-1 粉末飼料のみを同様に摂取させた。飼料は毎週 1 回交換し、同時に体重および摂餌量を測定した。投与期間中、一般状態の観察を連日実施した。動物は剖検日前日より絶食させ、翌日エーテル麻酔下で腹部大動脈から採血後、屠殺・剖検し、血液学的検査、血清生化学的検査および病理学的検査を実施した。その結果、ヒメマツタケ抽出物を雌雄のラットに 90 日間混餌投与しても明らかな毒性影響が認められなかったことより、無毒性量は 5 % と考えられた。

A. 研究目的

ヒメマツタケ (*Agaricus blazei* Murrill) はハラタケ科に属する食用キノコで、現在は食用としてよりも主に食薬キノコおよび機能性食品として広く用いられている。その抽出物は苦味料として食品添加物に使用されている。既存の食品添加物ではあるが、マウス Sarcoma-180 固形癌および線維肉腫に対する抗腫瘍活性、ヒトリンパ性白血球細胞の増殖阻害作用、急性肝障害モデルラットにおける肝機能改善効果を有することが報告されている。また、ヒメマツタケ抽出物は変異原性が陰性であり、さらに変異原物質 methyl methanesulfonate を処置したハムスター V79 細胞において comet assay で抗変異原作用を有することも確認されている。しかし、これまでに混餌による反復投与毒性に関する報告はほとんどない。そのため、今回、安全性評価の一環としてラットを用いた 90 日間の亜慢性毒性試験を実施した。

B. 研究方法

<動物並びに飼育条件>

5 週齢の F344 ラット (F344/DuCrj) 雌雄各 50 匹を日本チャールス・リバー社 (神奈川) より購入し、約 1 週間の馴化飼育の後、雌雄とも各群 10 匹ずつ 5 群に配した。動物の飼育はバリ

ヤーシステムの動物室にて行い、室内の環境条件は温度 24 ± 1 °C、湿度 55 ± 5 %、換気回数 18 回/時間、12 時間蛍光灯照明、12 時間消灯の条件下で行った。動物は、ポリカーボネート製箱形ケージに 5 匹ずつ収容し、床敷は三協ラボサービス社 (東京) のソフトチップを用い、週 2 回交換した。また、飲料水として水道水を自由に摂取させた。

<被験物質並びに投与量>

ヒメマツタケ抽出物 (ABM-EG3) は岩出菌学研究所株式会社 (三重) から提供された原体を基礎粉末飼料 CRF-1 (オリエンタル酵母工業株式会社、東京) に規定量混じたものを検体として使用した。本品はヒメマツタケの菌糸体および子実体から抽出して得られたもので、茶褐色の乾燥粉末である。検体の最高用量を混餌投与の上限とされる 5 % とし、以下公比 2 で除して 2.5、1.25 および 0.63 % の用量に設定した。それぞれの濃度の CRF-1 粉末飼料を 90 日間自由に摂取させ、対照群には CRF-1 粉末飼料のみを同様に摂取させた。飼料は毎週 1 回交換し、同時に体重および摂餌量を測定した。ヒメマツタケの乾燥粉末は冷蔵保存で 2 年間ほとんど変化しないとされていることから、被験物質の粉末 CRF-1 基礎飼料への添加をオリエンタル酵母工業株式会社に依頼

し、試験に供した。

<観察並びに検索方法>

投与期間中、一般状態の観察を連日実施し、体重および摂餌量は毎週1回測定した。動物は剖検日前日より絶食させ、翌日エーテル麻酔下で腹部大動脈から採血後、屠殺・剖検した。

血液学的検査は、自動血球計数装置 (Sysmex M-2000、東亜医用電子社、兵庫) を用いて、白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC) 及び血小板数 (PLT) について測定した。さらに、血液細胞自動分析装置 (MICROX HEG-120A 型、立石電機、東京) にて白血球の型別分類を行った。

血清生化学的検査は、分離した血清を、総蛋白 (TP)、A/G 比、アルブミン (ALB)、ビリルビン (BIL)、総コレステロール (TC)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (CRN)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、アラニントランスアミナーゼ (ALT)、アルカリフォスファターゼ (ALP) および γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -GT) について (株) SRL 社 (東京) に依頼し測定した。

諸臓器は肉眼的に観察後摘出し、脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、副腎、腎臓および精巣の重量を測定した。上記の臓器に加え、鼻腔を含む頭蓋、下垂体、眼球、ハーダー腺、脊髄、唾液腺、胸腺、胃、小腸、大腸、盲腸、膀胱、膀胱、皮膚、乳腺、リンパ節、胸骨、大腿骨、気管、食道、甲状腺、舌、大腿筋、三叉神経、坐骨神経、精巣上体、精囊、前立腺、凝固腺、子宮、卵巣および膣を 10% 中性緩衝ホルマリン液にて固定した。臓器は常法に従い、パラフィン包埋後、薄切切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。病理組織学的検索は雌雄の各 5% 群と対照群のみ実施した。

<統計学的処理法>

血液学的検査、血清生化学的検査及び臓器の相対重量については、各群の分散比を Bartlett の方法で検定し、等分散の場合は、一元配置分散分析を行い、不等分散の場合は Kruskal-Wallis の方法により検定を行った。群間に有意差が認められた場合の多重比較は Dunnett の方法で対照群

と各被験物質投与群との間で有意差検定を行った。

C. 研究結果

<一般状態および死亡動物>

試験期間中の動物の一般状態については、いずれの群においても特記すべき変化は認められず、全ての動物が試験終了時まで生存した。

<体重および摂餌量>

試験期間中の各群の体重推移を Fig. 1 に示す。雌雄とも被験物質投与群と対照群との間に差は認められなかった。

試験期間中の摂餌量を Table 1 に示す。ラット一日当りの平均摂餌量は、雄では各群とも約 14g 前後、雌では各群とも約 9g 前後で、雌雄ともに摂餌量の有意な群間差は認められなかった。ヒメマツタケ抽出物のラット当たり一日平均摂取量 (mg/rat/day) は、雄の 0.63%、1.25%、2.5% および 5% 投与群でそれぞれ 89、172、354 および 711、雌ではそれぞれ 58、113、223 および 450 であった。また、ヒメマツタケ抽出物の体重当たり一日平均摂取量 (mg/kg/day) は雄の 0.63%、1.25%、2.5% および 5% 投与群でそれぞれ 340、669、1346 および 2654、雌ではそれぞれ 376、744、1491 および 2965 であった。ヒメマツタケ抽出物の 90 日間の総摂取量は、雄の 0.63%、1.25%、2.5% および 5% 投与群でそれぞれ 8.0 g、15.5 g、31.9 g および 64.0 g、雌ではそれぞれ 5.2 g、10.2 g、20.1 g および 40.5 g であり、雌雄ともに用量にほぼ依存していた。

<血液学的検査>

血液学的検査の結果を Table 2 および 3 に示す。雄では全投与群でいずれの項目においても対照群と比較して有意な変化は認められなかった。雌では 5% 投与群で MCV の有意な増加がみられたが、他の項目では有意差は認められなかった。

<血清生化学的検査>

血清生化学的検査の結果を Table 4 および 5 に示す。雄では対照群と比較して ALB が 1.25% 投与群で、TC が 0.63% および 1.25% 投与群で、BUN が 2.5% 以上の投与群で、Cl が 1.25% および 2.5% 投与群でそれぞれ有意な増加を示した。一方、CRN は 0.63% 以上投与群で対照群と比較して有意な減少を示した。雌では BUN が 1.25%

投与群で有意な増加を示したが、他の項目では有意差は認められなかった。

<臓器重量>

最終体重、臓器の実重量および相対重量の結果を Table 6 および 7 に示す。雌雄とも最終体重および各臓器の実重量において対照群と比較して各投与群とも有意差は認められなかった。相対重量において雄では対照群と比較して肝重量が 1.25 % および 2.5 % 投与群で、雌では脳重量が 2.5 % 投与群で有意な増加を示した。

<病理組織学的検索>

病理組織学的検索の結果、雌雄ともに肝に小肉芽腫および髓外造血、心筋に軽度の炎症性細胞浸潤などが散見されたが、対照群および 5 % 投与群に同程度に観察された。雄のみに観察された変化として、腎に好塩基性尿細管および近位尿細管上皮細胞の軽度の硝子滴沈着が観察されたが、対照群および 5 % 投与群に同程度であった。また、雌では腎髄質に鉍質沈着が散見されたが、両群間に程度の差は認められなかった。雌雄ともにヒメマツタケ抽出物の投与に起因すると思われる病変は認められなかった。

D. 考察

今回、F344 ラットを用いてヒメマツタケ抽出物の混餌投与による 90 日間亜慢性毒性試験を実施した。その結果、雌雄とも一般状態に変化は認められず、死亡動物もなかった。また、摂餌量に群間でほとんど差がなく、体重増加抑制も認められなかった。

血液学的検査では、雄ではいずれの項目においても対照群と比較して有意な変化は認められなかった。雌でも 5 % 投与群で MCV の有意な増加がみられたのみで、用量相関性は認められず、正常範囲内の軽度の増加であることから、被験物質の影響ではないものと考えられた。

血清生化学的検査においては、雄では BUN が 2.5 % 以上の投与群で有意な増加を示したが、CRN は 0.63 % 以上投与群で逆に有意な低下を示し、腎重量や腎組織変化との相関はなく、また過去に当部で実施した亜慢性毒性試験の対照群のデータと比較しても変動の範囲内にあり、毒性学的意義は低いものと考えられた。そのほか、雄の ALB、TC および Cl などいくつかの項目で有意差が散見されたが、用量相関性は認められず、変

動幅も小さなものであった。一方、雌では 1.25 % 投与群で BUN のみが有意な増加を示したが、高用量群では差がみられなかったことから偶発的な変動と考えられた。また、他の項目では投与群全てにおいて有意差は認められなかったことから、雌においては被験物質摂取による影響はないものと考えられた。

最終体重および各臓器の実重量において雌雄とも有意差は認められなかったが、雄では相対肝重量が 1.25 % および 2.5 % 投与群で、雌では相対脳重量が 2.5 % 投与群で有意な増加を示した。しかし、いずれも高用量群では差がみられず、用量相関性は認められなかったことから偶発的な変動と考えられた。

病理組織学的検索の結果、雄では肝臓に小肉芽腫および髓外造血、腎臓に好塩基性尿細管および硝子滴の沈着、心筋に軽度の炎症性細胞浸潤、雌では肝臓に小肉芽腫および髓外造血、腎臓に鉍質沈着、心筋に軽度の炎症性細胞浸潤が観察された。しかしながら、これらの変化は F344 ラットでの自然発生病変であることが知られており、群間にも程度の差は認められなかったことから毒性学的意義の乏しい病変であると考えられた。

E. 結論

ヒメマツタケ抽出物を混餌で 90 日間雌雄のラットに投与したところ、無毒性量は 5 % と考えられた。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishikawa, A., Furukawa, F., Miyauchi, M., Son, H-Y., Okazaki, K., Koide, A., Mori, Y., Hirose, M.: Enhancement by cigarette smoke exposure of 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoline-induced rat hepatocarcinogenesis in close association with elevation of hepatic CYP1A2. Jpn. J. Cancer Res. 93: 24-31, 2002.
- 2) Furukawa, F., Nishikawa, A., Chihara, T., Shimo, K., Beppu, H., Kuzuya, H., Lee, I-S., Hirose M.: Chemopreventive effects

- of *Aloe arborescens* on *N*-nitrosobis(2-oxopropyl)amine-induced pancreatic carcinogenesis in hamsters. *Cancer Lett.* 178: 117-122, 2002.
- 3) Miyauchi, M., Nakamura, H., Furukawa, F., Son, H-Y., Nishikawa, A., Hirose, M.: Promoting effects of combined treatment of antioxidants with sodium nitrite on forestomach carcinogenesis in rats after initiation with *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine. *Cancer Lett.* 178: 19-24, 2002.
 - 4) Okazaki, K., Imazawa, T., Nakamura, H., Furukawa, F., Nishikawa, A., Hirose, M.: A repeated 28 days oral dose toxicity study of 17 α -methyltestosterone in rats, based on the 'enhanced OECD test guideline 407' for screening the endocrine-disrupting chemicals. *Arch. Toxicol.* 75: 635-642, 2002.
 - 5) Nakamura, H., Nishikawa, A., Furukawa, F., Kasahara, K., Miyauchi, M., Okazaki, K., Imazawa, T., Uchida, K., Hirose, M.: Enhancing effects of oltipraz on the development of spontaneous hepatic lesions in LEC rats. *Toxicol. Pathol.* 30: 173-177, 2002.
 - 6) Hirose, M., Nishikawa, A., Shibutani, M., Imai, T., Shirai, T. Chemoprevention of heterocyclic amine-induced mammary carcinogenesis in rats. *Environ. Mol. Mutagen.* 39: 271-278, 2002.
 - 7) Kasahara, K., Nishikawa, A., Furukawa, F., Ikezaki, S., Tanakamaru, Z., Lee, I-S., Imazawa, T., Hirose, M.: A chronic toxicity study of josamycin in F344 rats. *Food Chem. Toxicol.*, 40: 1017-1022, 2002.
 - 8) Furukawa, F., Nishikawa, A., Kitahori, Y., Tanakamaru, Z., Son, H-Y., Hirose, M.: Spontaneous development of aberrant crypt foci in F344 rats. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 21: 197-201, 2002.
 - 9) Okazaki, K., Yamagishi, M., Son, H-Y., Imazawa, T., Furukawa, F., Nakamura, H., Nishikawa, A., Masegi, T., Hirose, M.: Simultaneous treatment with benzyl isothiocyanate, a bladder promoter, inhibits rat urinary bladder carcinogenesis by *N*-butyl-*N'*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine. *Nutr. Cancer*, 42: 211-216, 2002.
 - 10) Shibutani, M., Takahashi, N., Kobayashi, T., Uneyama, C., Masutomi, N., Nishikawa, A., Hirose, M.: Molecular profiling of genes up-regulated during promotion by phenobarbital-treatment in a medium-term rat liver bioassay. *Carcinogenesis*, 23: 1047-1055, 2002.
 - 11) Okazaki, K., Okazaki, S., Nakamura, H., Kitamura, Y., Hatayama, K., Wakabayashi, S., Tsuda, T., Katsumata, T., Nishikawa, A., Hirose, M.: A repeated 28-day oral dose toxicity study of genistein in rats, based on the 'Enhanced OECD Test Guideline 407' for screening endocrine-disrupting chemicals. *Arch. Toxicol.*, 76: 553-559, 2002.
 - 12) Yamagishi, M., Natsume, M., Osakabe, N., Nakamura, H., Furukawa, F., Imazawa, T., Nishikawa, A., Hirose, M.: Effects of cacao liquor proanthocyanidins on PhIP-induced mutagenesis *in vitro*, and *in vivo* mammary and pancreatic tumorigenesis in female Sprague-Dawley rats. *Cancer Lett.*, 185: 123-130, 2002.
 - 13) Umemura, T., Kodama, Y., Hioki, K., Nomura, T., Nishikawa, A., Hirose, M., Kurokawa, Y.: The mouse rasH2/BHT model as an *in vivo* rapid assay for lung carcinogens. *Jpn. J. Cancer Res.*, 93: 861-866, 2002.
 - 14) Mori, Y., Koide, A., Kobayashi, Y., Furukawa, F., Hirose, M., Nishikawa, A.: Effects of cigarette smoke and a heterocyclic amine, MeIQx on cytochrome P-450, mutagenic activation of various carcinogens and glucuronidation in rat liver. *Mutagenesis*, 18: 87-93, 2003.
 - 15) Son, H-Y., Nishikawa, A., Okazaki, K., Kanki, K., Yamagishi, M., Imazawa, T., Umemura, T., Hirose, M.: Prolonged effects of β -estradiol 3-benzoate on thyroid tumorigenesis in gonadectomized rats pretreated with *N*-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine. *Cancer Lett.*, 190: 21-29, 2003.
 - 16) Furukawa, F., Nishikawa, A., Lee, I-S., Kanki, K., Umemura, T., Okazaki, K., Kawamori, T., Wakabayashi, K., Hirose, M.: A COX-2 inhibitor, nimesulide,

- inhibits post-initiation phase of *N*-nitrosobis(2-oxopropyl)amine-induced pancreatic carcinogenesis in hamsters. *Int. J. Cancer*, 104: 269-273, 2003.
- 17) Umemura, T., Kodama, Y., Kanki, K., Iatropoulos, M., Nishikawa, A., Hirose, M., Williams, G.M.: Pentachlorophenol (but not phenobarbital) promotes intrahepatic biliary cysts induced by diethylnitrosamine to cholangio cystic neoplasms in B6C3F1 mice possibly due to oxidative stress. *Toxicol. Pathol.*, 31: 10-13, 2003.
- 18) Yamagishi, M., Natsume, M., Osakabe, N., Okazaki, K., Furukawa, F., Imazawa, T., Nishikawa, A., Hirose, M.: Chemoprevention of lung carcinogenesis by cacao liquor proanthocyanidins in a male rat multi-organ carcinogenesis model. *Cancer Lett.*, 191:49-57, 2003.
- 19) Nishikawa, A., Morse, M.A., Chung, F.-L.: Inhibitory effects of 2-mercaptoethane sulfonate and 6-phenylhexyl isothiocyanate on urinary bladder tumorigenesis in rats induced by *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine. *Cancer Lett.*, 193: 11-16, 2003.
- 20) Narama, I., Imaida, K., Iwata, H., Nakae, D., Nishikawa, A., Harada, T.: A review of nomenclature and diagnostic criteria for proliferative lesions in the liver of rats by a working group of the Japanese Society of Toxicologic Pathology. *J. Toxicol. Pathol.*, 16: 1-17, 2003.
- 21) Son, H-Y., Nishikawa, A., Kanki, K., Okazaki, K., Kitamura, Y., Lee, K-Y., Umemura, T., Hirose, M.: Synergistic interaction between excess caffeine and deficient iodine on the promotion of thyroid carcinogenesis in rats pretreated with *N*-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine. *Cancer Science*, 94: 334-337, 2003.
- 22) Umemura, T., Kai, S., Hasegawa, R., Kanki, K., Kitamura, Y., Nishikawa, A., Hirose, M.: Prevention of dual promoting effects of pentachlorophenol, an environmental pollutant, on diethylnitrosamine-induced hepato- and cholangiocarcinogenesis in mice by green tea infusion. *Carcinogenesis*, 24: 1105-1109, 2003.
- 23) Kanki, K., Nishikawa, A., Furukawa, F., Kitamura, Y., Imazawa, T., Umemura, T., Hirose, M.: A 13-week subchronic toxicity study of paprika color in F344 rats. *Food Chem. Toxic.*, 41: 1337-1343, 2003.
2. 学会発表
- 1) 西川秋佳, 古川文夫, 広瀬雅雄: BOP 誘発ハムスター膀胱がんにおける COX-2 の発現と nimesulide による修飾 第 91 回日本病理学会総会 (2002.3)
- 2) 西川秋佳, 広瀬雅雄: 強力な *in vivo* 変異原物質 MX のマウスにおける発がん性の検討 第 91 回日本病理学会総会 (2002.3)
- 3) 広瀬雅雄, 岡崎和志, 西川秋佳: Benzyl isothiocyanate によるラット BBN 膀胱発がんの修飾作用 第 9 回日本がん予防研究会 (2002.7)
- 4) 西川秋佳, 古川文夫, 梅村隆志, 岡崎和志, 神吉けい太, 若林敬二, 広瀬雅雄: 中期膀胱発がんモデルにおける COX-2 阻害剤 nimesulide の抑制効果 第 9 回日本がん予防研究会 (2002.7)
- 5) 西川秋佳, 岡崎和志, 中嶋 圓, 木苗直秀, 能美健彦, 広瀬雅雄: *gpt delta* マウスにおける MX の変異原性・がん原性検索 第 61 回日本癌学会総会ワークショップ (2002.10)
- 6) 今沢孝喜, 西川秋佳, 孫 和永, 岡崎和志, 梅村隆志, 神吉けい太, 広瀬雅雄: DHPN 誘発ラット甲状腺発がんモデルにおける atrazine または tamoxifen の影響 第 61 回日本癌学会総会 (2002.10)
- 7) 岡崎和志, 西川秋佳, 今沢孝喜, 梅村隆志, 神吉けい太, 丸山覚司, 広瀬雅雄: Benzyl isothiocyanate (BITC) のラット膀胱発がんに対する多様な修飾作用 第 61 回日本癌学会総会 (2002.10)
- 8) 神吉けい太, 岡崎和志, 西川秋佳, 今沢孝喜, 梅村隆志, 丸山覚司, 広瀬雅雄: Benzyl isothiocyanate (BITC) の同時投与によるラット BBN 膀胱発がんの抑制 第 61 回日本癌学会総会 (2002.10)
- 9) 丸山覚司, 岡崎和志, 西川秋佳, 今沢孝喜, 梅村隆志, 神吉けい太, 中澤裕之, 吉村吉博, 広瀬雅雄: アスコルビン酸と亜硝酸塩併用投与によるラット前胃発がん促進作用のメ

- カニズム 第61回日本癌学会総会 (2002.10)
- 10) 梅村隆志, 児玉幸夫, 今沢孝喜, 岡崎和志, 神吉けい太, 丸山覚司, 西川秋佳, 広瀬雅雄, 黒川雄二: 肺発がん物質短期検出系 (rasH2/BHT モデル)の開発 第61回日本癌学会総会 (2002.10)
 - 11) 増村健一, 西川秋佳, 岡崎和志, 梅村隆志, 広瀬雅雄, 能美健彦: 臭素酸カリウム (KBrO₃)による種特異的腎発がん突然変異誘発の解析 第61回日本癌学会総会 (2002.10)
 - 12) Lee, S-H., Lee, I-S., Lee, S-H., Lee, S., Nishikawa, A.: Apoptosis induction by *Artemisia princeps* var. *orientalis* in human leukemia U937 cells 第61回日本癌学会総会 (2002.10)
 - 13) 西川秋佳: 化学発がんの修飾機構とがんの予防 第3回岐阜シンポジウム・日本癌学会シンポジウム (2002.11)
 - 14) 神吉けい太, 西川秋佳, 古川文夫, 岡崎和志, 梅村隆志, 北村泰樹, 今沢孝喜, 広瀬雅雄: MNNG ラット二段階腺胃発がんにおける選択的 COX-2 阻害剤 Nimesulide の影響 第19回日本毒性病理学会 (2003.1)
 - 15) 今沢孝喜, 西川秋佳, 曾根秀子, 梅村隆志, 北村泰樹, 神吉けい太, 広瀬雅雄: LEC ラットにおけるメタロチオネイン、HNE 修飾蛋白およびHSP60の免疫電顕的観察 第19回日本毒性病理学会 (2003.1)
 - 16) 梅村隆志, 児玉幸夫, 神吉けい太, 北村泰樹, 今沢孝喜, 西川秋佳, 広瀬雅雄: DEN 低濃度長期投与により生じるマウス肝内胆管嚢胞状過形成に対するペンタクロロフェノールの促進効果 第19回日本毒性病理学会 (2003.1)
 - 17) 北村泰樹, 西川秋佳, 神吉けい太, 梅村隆志, 今沢孝喜, 増村健一, 能美健彦, 広瀬雅雄: MeIQx の *gpt* delta マウスにおける *in vivo* 変異原性とがん原性の比較 第19回日本毒性病理学会 (2003.1)
 - 18) Nishikawa, A., Furukawa, F., Umemura, T., Kanki, K., Wakabayashi, K.*, Hirose, H.: A COX-2 inhibitor inhibits post-initiation phase of N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine-induced pancreatic carcinogenesis in hamsters 42nd Annual Meeting of Society of

Toxicology (2003.3)

- H. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

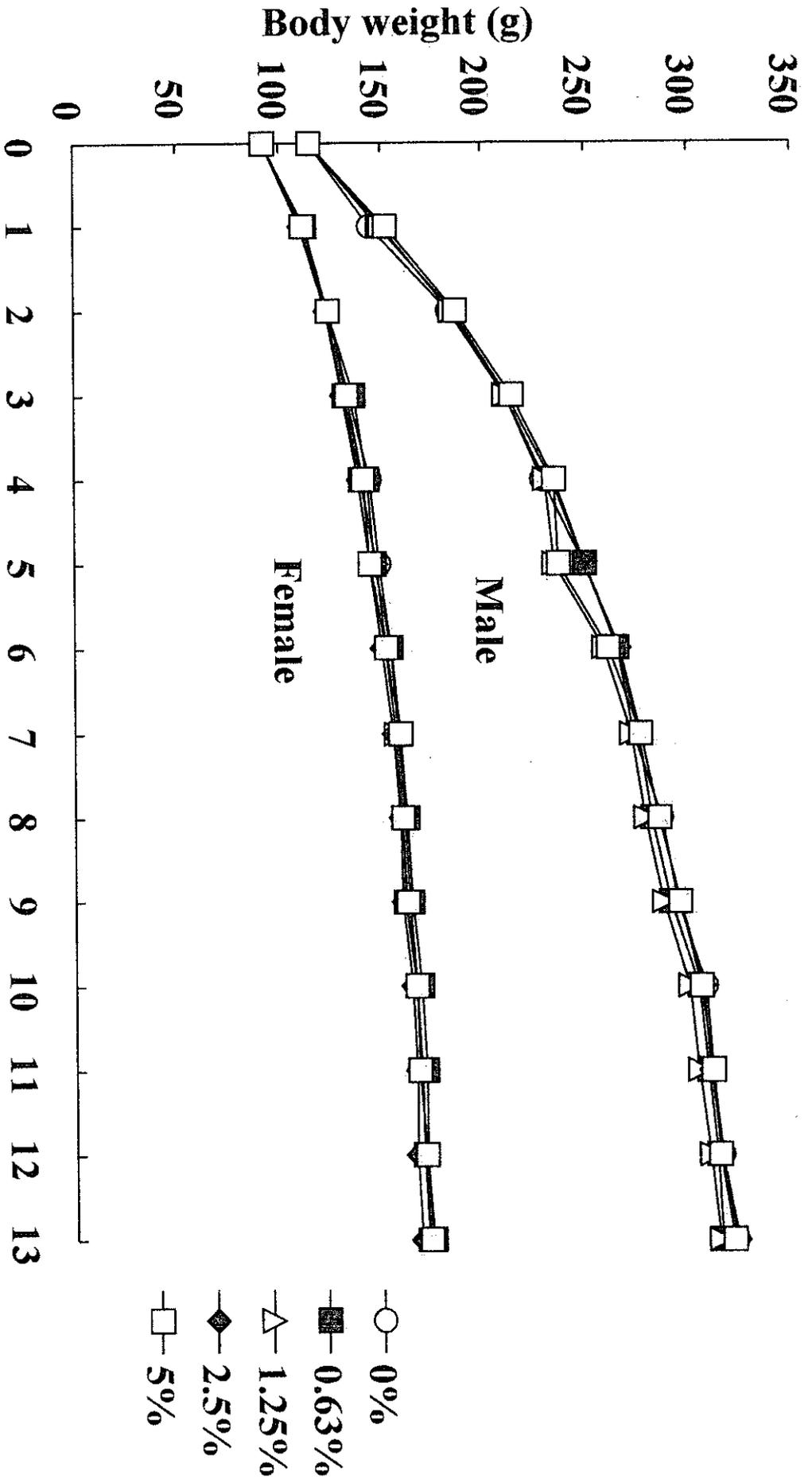


Fig. 1 Body weight curves for male and female F344 rats treated with *Agaricus blazei* Murill for 90 days

Table 1. Food consumption and intake of *Agaricus blazei* Murill

Group	Food consumption (g/rat/day)		Intake of <i>Agaricus blazei</i> Murill (mg/rat/day)		Intake of <i>Agaricus blazei</i> Murill (mg/kg/day)		Total intake of <i>Agaricus blazei</i> Murill (g/rat)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
0%	13.8	8.9	—	—	—	—	—	—
0.63%	14.1	9.2	89	58	340	376	8.0	5.2
1.25%	13.8	9.0	172	113	669	745	15.5	10.2
2.5%	14.2	8.9	354	223	1346	1491	31.9	20.1
5%	14.2	9.0	711	450	2654	2965	64.0	40.5

Table 2 Hematological data for F344 male rats given *Agaricus blazei* Murill for 90 days

Item	Dose level (%)					
	0	0.63	1.25	2.5	5	
RBC	(x10 ⁴ /μL)	884 ± 64 ^{a)}	860 ± 44	887 ± 51	860 ± 60	871 ± 52
Hb	(g/dL)	14.8 ± 1.1	14.4 ± 0.9	14.8 ± 0.7	14.3 ± 1.0	14.5 ± 1.0
Ht	(%)	47.3 ± 3.4	46.0 ± 2.5	47.7 ± 2.9	45.8 ± 3.1	46.6 ± 2.9
MCV	(fL)	53.5 ± 0.4	53.4 ± 0.6	53.8 ± 0.4	53.3 ± 0.5	53.5 ± 0.4
MCH	(pg)	16.8 ± 0.4	16.8 ± 0.3	16.7 ± 0.5	16.6 ± 0.4	16.7 ± 0.4
MCHC	(g/dL)	31.3 ± 0.6	31.4 ± 0.7	31.1 ± 0.8	31.2 ± 0.7	31.2 ± 0.9
PLT	(x10 ⁴ /μL)	69.5 ± 7.2	68.6 ± 6.4	69.2 ± 4.0	67.2 ± 6.5	70.5 ± 3.7
WBC	(x10 ² /μL)	43.8 ± 9.0	40.6 ± 5.1	44.1 ± 9.0	41.4 ± 8.5	40.6 ± 7.4
Differential cell counts (%)						
Band		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Seg		15.4 ± 4.6	14.0 ± 3.9	13.4 ± 3.2	17.2 ± 5.4	17.6 ± 4.5
Eosino		1.0 ± 0.7	0.9 ± 0.8	0.6 ± 0.5	1.0 ± 0.9	0.6 ± 0.4
Baso		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Lymph		83.0 ± 4.7	84.3 ± 4.2	85.6 ± 3.9	81.2 ± 5.0	81.3 ± 4.3
Mono		0.5 ± 0.5	0.8 ± 0.8	0.5 ± 0.7	0.7 ± 0.5	0.6 ± 0.7

a): Mean ± S.D.

Table 3 Hematological data for F344 female rats given *Agaricus blazei* Murill for 90 days

Item	Dose level (%)					
	0	0.63	1.25	2.5	5	
RBC	(x10 ⁴ /μL)	799±43 ^{a)}	813±25	830±41	814±56	791±38
Hb	(g/dL)	14.2±1.1	14.4±0.6	14.8±0.8	14.6±1.2	14.2±0.9
Ht	(%)	44.5±2.5	45.3±1.5	46.4±2.4	45.4±3.2	44.5±2.0
MCV	(fL)	55.7±0.4	55.7±0.3	55.9±0.3	55.7±0.4	56.2±0.3*
MCH	(pg)	17.7±0.5	17.7±0.3	17.9±0.4	17.9±0.5	17.9±0.5
MCHC	(g/dL)	31.8±0.9	31.7±0.6	32.0±0.6	32.2±0.9	31.9±0.9
PLT	(x10 ⁴ /μL)	70.5±4.0	73.6±3.7	71.3±4.4	74.2±4.3	71.6±4.2
WBC	(x10 ² /μL)	27.6±5.3	28.6±3.6	29.6±12.3	29.4±7.0	28.7±5.5
Differential cell counts (%)						
Band		0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
Seg		14.6±4.5	14.9±5.1	13.8±3.6	12.0±5.6	12.4±3.6
Eosino		1.0±0.6	1.1±0.7	0.9±0.6	1.2±1.3	1.3±0.8
Baso		0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
Lymph		83.1±4.5	82.7±5.0	83.8±3.6	85.0±5.4	85.0±3.6
Mono		1.3±0.7	1.3±1.3	1.6±0.7	1.7±0.8	1.4±0.9

a): Mean±S.D.

*: Significantly different from the control group at p<0.05.

Table 4 Serum biochemical data for F344 male rats given *Agaricus blazei* Murill for 90 days

Item	Dose level (%)				
	0	0.63	1.25	2.5	5
TP (g/dL)	6.3±0.1 ^{a)}	6.4±0.1	6.4±0.2	6.3±0.2	6.3±0.2
A/G	2.1±0.1	2.2±0.1	2.2±0.1	2.2±0.1	2.1±0.1
ALB (g/dL)	4.3±0.1	4.3±0.1	4.4±0.1*	4.3±0.1	4.3±0.1
BIL (mg/dL)	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
TC (mg/dL)	59.5±4.3	65.0±3.3**	66.1±5.4**	62.6±3.4	61.4±6.0
BUN (mg/dL)	19.7±1.6	20.7±1.8	21.1±1.7	21.2±1.1*	21.7±2.0*
CRN (mg/dL)	0.32±0.02	0.30±0.02*	0.30±0.02*	0.30±0.01*	0.30±0.02*
Ca (mg/dL)	10.5±0.3	10.5±0.1	10.6±0.4	10.6±0.2	10.5±0.2
P (mg/dL)	6.4±0.4	6.1±0.4	6.3±1.1	6.4±0.5	6.5±0.5
Na (mEq/dL)	144±1	145±1	145±2	144±1	144±1
Cl (mEq/dL)	100±1	101±1	102±2*	102±1**	101±1
K (mEq/dL)	4.5±0.3	4.6±0.4	4.7±0.5	4.7±0.2	4.7±0.2
AST (IU/L)	83.4±11.0	88.7±13.6	87.1±13.0	92.7±26.5	85.7±11.1
ALT (IU/L)	51.1±4.3	52.3±4.8	50.7±5.7	55.5±11.2	50.0±2.8
ALP (IU/L)	327±17	318±9	340±25	322±23	335±28
γ-GT (IU/L)	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2

a): Mean±S.D.

*, **: Significantly different from the control group at p<0.05, p<0.01, respectively.

Table 5 Serum biochemical data for F344 female rats given *Agaricus blazei* Murill for 90 days

Item	Dose level (%)				
	0	0.63	1.25	2.5	5
TP (g/dL)	6.3±0.2 ^{a)}	6.2±0.2	6.3±0.2	6.3±0.2	6.1±0.2
A/G	2.3±0.2	2.4±0.1	2.5±0.2	2.4±0.1	2.4±0.2
ALB (g/dL)	4.4±0.2	4.4±0.1	4.5±0.2	4.5±0.2	4.3±0.2
BIL (mg/dL)	0.02±0.04	0.02±0.04	0.03±0.05	0.02±0.04	0.02±0.04
TC (mg/dL)	84.3±9.1	86.0±6.4	84.2±7.7	83.4±7.1	85.9±5.9
BUN (mg/dL)	17.2±1.4	17.7±1.1	18.8±1.2*	17.4±1.3	17.6±1.0
CRN (mg/dL)	0.34±0.03	0.33±0.03	0.34±0.03	0.34±0.03	0.33±0.03
Ca (mg/dL)	10.3±0.4	10.1±0.3	10.4±0.4	10.5±0.5	10.1±0.4
P (mg/dL)	5.7±0.7	5.5±0.5	6.1±0.8	6.1±1.2	5.4±0.7
Na (mEq/dL)	145±2	145±1	145±1	145±2	145±1
Cl (mEq/dL)	105±1	105±2	104±2	105±2	106±2
K (mEq/dL)	4.2±0.6	4.1±0.4	4.4±0.6	4.6±1.1	4.0±0.3
AST (IU/L)	84.0±8.1	88.8±7.6	89.0±7.5	83.9±7.0	85.7±10.7
ALT (IU/L)	38.8±3.5	39.4±3.1	39.9±3.1	39.1±2.4	42.7±9.2
ALP (IU/L)	229±21	243±21	233±27	220±27	229±27
γ-GT (IU/L)	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2

a): Mean±S.D.

*: Significantly different from the control group at p<0.05.

Table 6 Organ weights of F344 male rats given *Agaricus blazei* Murill for 90 days

Item	Dose level (%)				
	0	0.63	1.25	2.5	5
Body weight (g)	313 ± 16 ^{a)}	310 ± 9	305 ± 12	315 ± 13	314 ± 10
Absolute (g)					
Brain	1.95 ± 0.04	1.95 ± 0.04	1.95 ± 0.05	1.94 ± 0.07	1.95 ± 0.03
Thymus	0.20 ± 0.03	0.19 ± 0.04	0.21 ± 0.04	0.21 ± 0.05	0.18 ± 0.03
Lung	0.98 ± 0.08	0.96 ± 0.04	0.97 ± 0.05	0.96 ± 0.05	0.96 ± 0.05
Heart	0.90 ± 0.05	0.88 ± 0.05	0.86 ± 0.05	0.90 ± 0.04	0.89 ± 0.02
Spleen	0.62 ± 0.04	0.61 ± 0.02	0.60 ± 0.03	0.63 ± 0.04	0.62 ± 0.03
Liver	7.13 ± 0.51	7.14 ± 0.31	7.27 ± 0.44	7.47 ± 0.40	7.36 ± 0.39
Adrenals	0.036 ± 0.004	0.037 ± 0.005	0.037 ± 0.05	0.037 ± 0.004	0.037 ± 0.005
Kidneys	1.87 ± 0.10	1.82 ± 0.11	1.85 ± 0.11	1.87 ± 0.10	1.91 ± 0.08
Testes	3.07 ± 0.28	3.09 ± 0.10	3.10 ± 0.13	2.93 ± 0.50	3.15 ± 0.09
Relative (g/100 g B. W.)					
Brain	0.62 ± 0.03	0.63 ± 0.01	0.63 ± 0.02	0.62 ± 0.03	0.62 ± 0.02
Thymus	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.06 ± 0.01
Lung	0.31 ± 0.02	0.31 ± 0.01	0.32 ± 0.01	0.30 ± 0.01	0.31 ± 0.02
Heart	0.29 ± 0.01	0.28 ± 0.01	0.28 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.28 ± 0.01
Spleen	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01
Liver	2.27 ± 0.09	2.30 ± 0.07	2.38 ± 0.12*	2.37 ± 0.09*	2.34 ± 0.09
Adrenals	0.011 ± 0.001	0.012 ± 0.002	0.012 ± 0.01	0.012 ± 0.02	0.012 ± 0.01
Kidneys	0.60 ± 0.03	0.59 ± 0.02	0.61 ± 0.03	0.59 ± 0.02	0.61 ± 0.03
Testes	0.98 ± 0.08	0.97 ± 0.03	1.02 ± 0.04	0.93 ± 0.17	1.00 ± 0.03

a): Mean ± S.D.

*: Significantly different from the control group at P<0.05.