

判断された。

E. 結論

マッシュクを混餌で90日間雌雄のラットに投与したところ、雄の無毒性量は0.22%以下で今回の研究では決定できず、雌では0.22%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) Cohen, S. M., Wanibuchi, H. and Fukushima, S.: Lower Urinary Tract. In: Handbook of Toxicologic Pathology. Second Edition. (eds.) Haschek, W. M., Rousseaux, C. G., Wallig, M. A., Academic press, Vol. 2, pp. 337-362, 2002.
- 2) Seike N., Wanibuchi, H., Morimura, K., Nishikawa, T., Kishida, H., Nakae, D., Hirata, K. and Fukushima, S.: Lack of promoting effect due to oral administration of dimethylarsinic acid on rat lung carcinogenesis initiated with *N*-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine. *Cancer Lett.*, 175, 113-119, 2002.
- 3) Kinoshita, A., Wanibuchi, H., Imaoka, S., Ogawa, M., Masuda, C., Morimura, K., Funae, Y. and Fukushima, S.: Formation of 8-hydroxydeoxyguanosine and cell-cycle arrest in the rat liver via generation of oxidative stress by Phenobarbital: association with expression profiles of p21^{WAF1/Cip1}, cyclin D1 and Ogg1. *Carcinogenesis*, 23, 341-349, 2002.
- 4) Iwai, S., Karim, R., Kitano, M., Sukata, T., Wei, M., Morimura, K., Wanibuchi, H. and Fukushima, S.: Role of oxidative DNA damage caused by carbon tetrachloride-induced liver injury - enhancement of MeIQx-induced glutathione S-transferase placental form-positive foci in rats. *Cancer Lett.*, 179, 15-24, 2002.
- 5) Kakuni, M., Morimura, K., Wanibuchi, H., Ogawa, M., Min, W., Hayashi, S. and Fukushima, S.: Food restriction inhibits the growth of intestinal polyps in multiple intestinal neoplasia mouse. *Jpn. J. Cancer Res.*, 93, 236-241, 2002.
- 6) Sukata, T., Uwagawa, S., Ozaki, K., Ogawa, M., Nishikawa, T., Iwai, S., Kinoshita, A., Wanibuchi, H., Imaoka, S., Funae, Y., Okuno, Y. and Fukushima, S.: Detailed low-dose study of 1,1-bis(*p*-chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethane carcinogenesis suggests the possibility of a hormetic effect. *Int. J. Cancer*, 99, 112-118, 2002.
- 7) Nishikawa, T., Wanibuchi, H., Ogawa, M., Kinoshita, A., Morimura, K., Hiroi, T., Funae, Y., Kishida, H., Nakae, D. and Fukushima, S.: Promoting effects of monomethylarsonic acid, dimethylarsinic acid and trimethylarsine oxide on induction of rat liver preneoplastic glutathione s-transferase placental form positive foci: a possible reactive species mechanism. *Int. J. cancer*, 100, 136-139, 2002.
- 8) Karim, R., Iwai, S., Morimura, K., Wanibuchi, H., Tanaka, R., Matsunaga, S., Yoshitake, A. and Fukushima, S.: Lack of modification of rat hepatocarcinogenesis by fernane-type triterpenoids, Isolated from a euphorbia genus. *Teratoge. Carcinoge. Mutage.*, 22, 293-299, 2002.
- 9) Wei, M., Wanibuchi, H., Morimura, K., Iwai, S., Yoshida, K., Endo, G., Nakae, D. and Fukushima, S.: Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats and genetic alterations in induced urinary bladder tumors. *Carcinogenesis*, 23, 1387-1397, 2002.
- 10) Kaneko, M., Morimura, K., Nishikawa, T., Wanibuchi, H., Osugi, H., Kinoshita, H., Koide, A., Mori, Y. and Fukushima, S.: Weak enhancing effects of simultaneous ethanol administration on chemically induced rat esophageal tumorigenesis. *Oncology Reports*, 9, 1069-1073, 2002.
- 11) Salim, E. I., Wanibuchi, H., Morimura, K., Murai, T., Makino, S., Nomura, T. and Fukushima, S.: Induction of tumors in the colon and liver of the immunodeficient (SCID) mouse by 2-amino-3-methylimidazo[4,5-*f*]quinoline (IQ)- modulation by long-chain fatty acids. *Carcinogenesis*, 23, 1519-1529, 2002.
- 12) Kaneko, M., Morimura, K., Nishikawa, T., Wanibuchi, H., Takada, N., Osugi, H., Kinoshita, H. and Fukushima, S.: Different genetic alterations in rat forestomach tumors induced by genotoxic and non-genotoxic carcinogens. *Carcinogenesis*, 23, 1729-1735, 2002.
- 13) Wanibuchi, H., Ichihara, T., Morimura, K. and Fukushima, S.: Chemopreventive effects of ginseng on rat carcinogenesis. In: *Advances in Ginseng Research 2002- Proceedings of the 8th International Symposium on Ginseng* (ed.) Han, Y.N., The Korean Society of Ginseng, pp.277-287, 2002.

- 14) Ichihara, T., Wanibuchi, H., Iwai, S., Kaneko, M., Tamano, S., Nishino, H. and Fukushima, S.: White, but not red, ginseng inhibits progression of intestinal carcinogenesis in rats. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, 3, 243-250, 2002.
- 15) Fukushima, S., Wanibuchi, H., Morimura, K., Wei, M., Nakae, D., Konishi, Y., Tsuda, H., Uehara, N., Imaida, K., Shirai, T., Tatematsu, M., Tsukamoto, T., Hirose, M., Furukawa, F., Wakabayashi, K. and Totsuka, Y.: Lack of a dose-response relationship for carcinogenicity in the rat liver with low doses of 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline or *N*-nitrosodiethylamine. *Jpn. J. Cancer Res.*, 93, 1076-1082, 2002.
- 16) Wanibuchi, H., Morimura, K., Min, W., Ichihara, T., Yano, Y., Otani, S. and Fukushima, S.: Lack of Inhibitory effects of an anti-angiogenesis drug, TNP-470, on rat urinary bladder papillomatosis induced by mechanical stimulation. *J. Toxicol. Pathol.*, 15, 197-201, 2002.
- 17) Salim, E. I., Wanibuchi, H., Morimura, K., Wei, M., Mitsuhashi, M., Yoshida, K., Endo, G. and Fukushima, S.: Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in p53 heterozygous knockout and wild-type C57BL/6J mice. *Carcinogenesis*, 24, 335-342, 2003.
- 18) Fukushima, S., Wanibuchi, H., Morimura, K., Wei, M., Nakae, D., Konishi, Y., Tsuda, H., Takasuka, N., Imaida, K., Shirai, T., Tatematsu, M., Tsukamoto, T., Hirose, M. and Furukawa, F.: Lack of initiation activity in rat liver of low doses of 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline. *Cancer Lett.*, 191, 35-40, 2003.
- 19) Tsuda, H., Fukushima, S., Wanibuchi, H., Morimura, K., Nakae, D., Imaida, K., Tatematsu, M., Hirose, M., Wakabayashi, K. and Moore, M.A.: Value of GST-P positive preneoplastic hepatic foci in dose-response studies of hepatocarcinogenesis: Evidence for practical thresholds with both genotoxic and nongenotoxic carcinogens. A review of recent work. *Toxicol. Pathol.*, 31, 80-86, 2003.
- 20) Mitsuhashi, M., Wanibuchi, H., Wei, M., Doi, K., Morimura, K., Masuda, C., Wada, S., Nakatani, T., Kakizoe, T. and Fukushima, S.: Lack of inhibition of BBN-induced bladder carcinogenesis in C57BL/6 mice by intravesical instillation of KRN 7000. *J. Toxicol. Pathol.*, 16, 19-23, 2003.
- 21) Seike, N., Wanibuchi, H., Morimura, K., Wei, M., Nishikawa, T., Hirata, K., Yoshikawa, J. and Fukushima, S.: Enhancement of lung carcinogenesis by nonylphenol and genistein in a F344 rat multiorgan carcinogenesis model. *Cancer Lett.*, 192, 25-36, 2003.
- 22) Karim, R., Wanibuchi, H., Wei, M., Morimura, K., Salim, E.I. and Fukushima, S.: Enhancing risk of ethanol on MeIQx-induced rat hepatocarcinogenesis is accompanied with increased levels of cellular proliferation and oxidative stress. *Cancer Lett.*, 192, 37-47, 2003.
- 23) Mitsuhashi, M., Wanibuchi, H., Wei, M., Doi, K., Morimura, K., Masuda, C., Wada, S., Nakatani, T., Kakizoe, T. and Fukushima, S.: No inhibition of urinary bladder carcinogenesis in rats with intervesical instillation of α -galactosylceramide. *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, 4, 45-50, 2003.
- 24) Romanenko, A., Morimura, K., Wanibuchi, H., Wei, M., Zaporin, W., Vinnichenko, W., Kinoshita, A., Voizianov, A. and Fukushima, S.: Urinary bladder lesions induced by persistent chronic low-dose ionizing radiation. *Cancer Sci.*, 94, 328-333, 2003.
- 25) Ogawa, M., Wanibuchi, H., Nishikawa, M., Yano, Y., Otani, S., Totsuka, Y., Wakabayashi, K., Nakae, D. and Fukushima, S.: Post-initiation inhibition of MeIQx hepatocarcinogenesis in rats by cysteine. *Osaka City Med. J.*, 49, 21-30, 2003.
- 26) Kinoshita, A., Wanibuchi, H., Morimura, K., Wei, M., Shen, J., Imaoka, S., Funae, Y. and Fukushima, S.: Phenobarbital at low dose exerts hormesis in rat hepatocarcinogenesis by reducing oxidative DNA damage, altering cell proliferation, apoptosis and gene expression. *Carcinogenesis*, 24, 1389-1399, 2003.
- 27) Murai, T., Koide, A., Miyauchi, H., Inoue, S., Maruyama, T., Makino, S., Mori, S., Wanibuchi, H., Mori, Y. and Fukushima, S.: Promoting effect of sodium L-ascorbate on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced renal pelvic carcinogenesis in SD/cShi rats of both sexes. *J. Toxicol. Pathol.*, 16, 2003.
2. 学会発表
シンポジウム・講演
- 1) 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

- 2) 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リスクの評価. 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
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 一般講演
- 7) 鰐淵英機、小川元女、三橋 誠、魏 民、森村圭一朗、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
- 8) 鰐淵英機、河津敏明、魏 民、土井賢一郎、内藤沙紀、森村圭一朗、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
- 9) 鰐淵英機、星 学、森村圭一朗、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
- 10) 鰐淵英機、カリム レザウル、カン ジン ソック、李 昌治、森村圭一朗、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
- 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

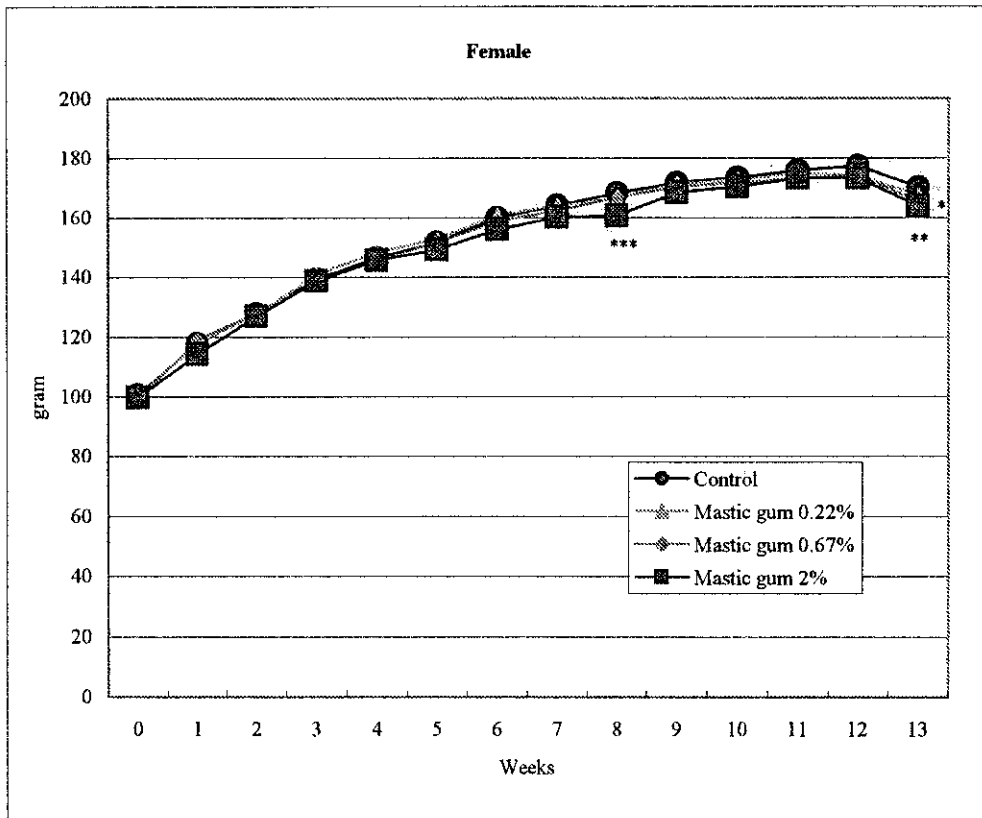
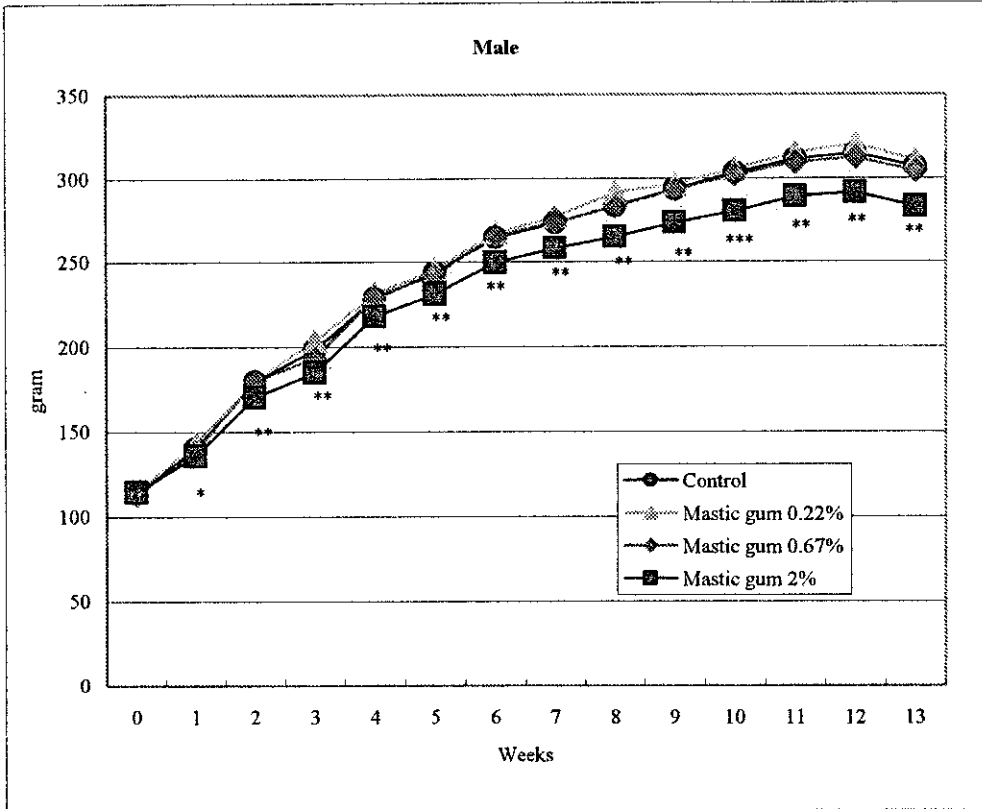


Fig. 1. Body weight

Table 1 Food consumption of male and female F344 rats treated with mastic gum for 90 days (g/animal.day, mean)

| Sex | Group | Weeks | | | | | | | | | | | | |
|--------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| Male | 0% | 12.7 | 15.5 | 14.3 | 14.8 | 13.9 | 13.3 | 13.6 | 13.1 | 16.5 | 12.5 | 12.3 | 12.0 | 11.8 |
| | 0.22% | 12.2 | 14.9 | 13.4 | 14.6 | 13.9 | 13.5 | 14.1 | 13.2 | 15.4 | 12.1 | 12.8 | 12.4 | 12.8 |
| | 0.67% | 13.2 | 15.6 | 14.2 | 15.3 | 14.2 | 13.9 | 13.5 | 13.5 | 15.0 | 12.7 | 13.1 | 12.5 | 12.9 |
| | 2% | 13.2 | 16.9 | 15.9 | 15.3 | 14.3 | 14.8 | 14.5 | 14.7 | 15.6 | 13.3 | 12.8 | 14.4 | 13.3 |
| Female | 0% | 9.3 | 9.2 | 9.4 | 9.3 | 8.7 | 9.1 | 8.9 | 8.5 | 8.5 | 8.4 | 8.5 | 8.0 | 7.9 |
| | 0.22% | 10.0 | 9.5 | 10.0 | 9.7 | 9.4 | 9.5 | 8.9 | 9.5 | 10.2 | 8.8 | 8.1 | 8.4 | 8.0 |
| | 0.67% | 10.1 | 9.8 | 9.5 | 9.5 | 8.9 | 9.2 | 9.0 | 8.8 | 9.1 | 8.2 | 8.1 | 8.2 | 8.2 |
| | 2% | 10.9 | 10.7 | 10.0 | 9.9 | 10.4 | 8.7 | 9.2 | 8.3 | 10.4 | 8.4 | 8.3 | 8.4 | 8.5 |

Table 2 Water intake of male and female F344 rats treated with mastic gum for 90 days (g/animal.day, mean)

| Sex | Group | Weeks | | | | | | | | | | | | |
|--------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| Male | 0% | 21.0 | 24.2 | 21.8 | 23.5 | 21.9 | 20.2 | 20.2 | 19.9 | 20.3 | 18.9 | 18.3 | 17.6 | 17.2 |
| | 0.22% | 19.4 | 22.1 | 21.2 | 22.5 | 21.5 | 21.7 | 21.0 | 20.6 | 20.5 | 19.8 | 19.7 | 18.9 | 18.7 |
| | 0.67% | 21.7 | 25.0 | 23.0 | 24.4 | 23.6 | 21.5 | 20.5 | 21.1 | 21.5 | 20.8 | 20.2 | 19.9 | 19.7 |
| | 2% | 19.7 | 25.0 | 22.4 | 24.2 | 22.4 | 21.2 | 21.4 | 21.0 | 19.6 | 19.8 | 19.5 | 18.9 | 19.6 |
| Female | 0% | 16.2 | 16.0 | 15.4 | 15.2 | 14.6 | 14.0 | 13.6 | 13.1 | 13.5 | 13.2 | 12.6 | 12.6 | 12.4 |
| | 0.22% | 17.9 | 17.4 | 17.1 | 16.5 | 16.5 | 15.4 | 14.4 | 15.1 | 14.8 | 14.5 | 14.0 | 13.8 | 13.5 |
| | 0.67% | 17.3 | 18.0 | 17.5 | 17.4 | 17.2 | 16.1 | 15.3 | 14.9 | 14.2 | 14.6 | 14.5 | 13.7 | 13.8 |
| | 2% | 16.7 | 17.7 | 17.4 | 16.5 | 15.8 | 15.1 | 14.6 | 13.4 | 14.7 | 14.3 | 13.5 | 13.2 | 13.9 |

Table 3 Complete blood count of male and female F344 rats treated with mastic gum for 90 days

| Analysis | Unit | Male | | | | Female | | | |
|--------------------|--------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | | 0% | 0.22% | 0.67% | 2% | 0% | 0.22% | 0.67% | 2% |
| WBC | /MCL | 2820.0 ± 418.5 | 2850.0 ± 552.3 | 2850.0 ± 779.2 | 3730.0 ± 561.8** | 2877.8 ± 774.2 | 3140.0 ± 1079.3 | 3140.0 ± 658.6 | 3400.0 ± 1047.6 |
| RBC | e4/MCL | 873.9 ± 23.7 | 877.8 ± 16.1 | 873.8 ± 18.4 | 872.7 ± 22.5 | 849.6 ± 38.3 | 843.1 ± 30.6 | 846.9 ± 20.4 | 844.3 ± 27.7 |
| Hb | g/dl | 14.7 ± 0.3 | 14.8 ± 0.3 | 14.7 ± 0.3 | 14.5 ± 0.3 | 15.5 ± 0.7 | 15.4 ± 0.6 | 15.3 ± 0.5 | 15.0 ± 0.6 |
| Hct | % | 47.2 ± 1.5 | 47.0 ± 1.0 | 46.7 ± 1.3 | 46.0 ± 1.2* | 49.5 ± 2.7 | 48.9 ± 2.1 | 48.9 ± 1.3 | 49.2 ± 2.0 |
| Platelet | e4/MCL | 57.8 ± 8.0 | 60.5 ± 6.4 | 66.2 ± 5.6** | 66.4 ± 5.5** | 62.6 ± 8.8 | 61.8 ± 6.9 | 63.6 ± 7.6 | 61.1 ± 5.3 |
| MCV | FL | 53.9 ± 1.1 | 53.4 ± 0.5 | 53.4 ± 0.7 | 52.7 ± 0.8** | 58.1 ± 1.4 | 58.1 ± 1.0 | 57.8 ± 0.9 | 58.2 ± 1.2 |
| MCH | PG | 16.9 ± 0.2 | 16.9 ± 0.3 | 16.9 ± 0.2 | 16.6 ± 0.3 | 18.3 ± 0.2 | 18.3 ± 0.3 | 18.0 ± 0.1* | 17.8 ± 0.2*** |
| MCHC | % | 31.3 ± 0.5 | 31.5 ± 0.5 | 31.5 ± 0.5 | 31.5 ± 0.7 | 31.3 ± 0.9 | 31.5 ± 0.7 | 31.2 ± 0.4 | 30.5 ± 0.4** |
| Unsegl. Neutrophil | % | 1.0 ± 0.0 | 0.9 ± 0.2 | 1.2 ± 0.4 | 1.0 ± 0.0 | 1.2 ± 0.4 | 1.1 ± 0.4 | 1.1 ± 0.3 | 1.0 ± 0.0 |
| Seg. neutrophil | % | 17.4 ± 9.3 | 23.1 ± 4.1 | 27.2 ± 7.4** | 19.3 ± 6.5 | 19.6 ± 9.2 | 15.8 ± 6.7 | 13.4 ± 5.7 | 13.8 ± 12.7 |
| Lymphocyte | % | 79.1 ± 9.7 | 72.7 ± 6.3 | 69.0 ± 7.6** | 76.8 ± 7.4 | 76.4 ± 9.3 | 81.0 ± 6.8 | 82.7 ± 4.7 | 83.6 ± 12.4 |
| Monocyte | % | 2.1 ± 1.2 | 2.5 ± 2.4 | 2.3 ± 1.4 | 2.4 ± 2.1 | 2.2 ± 1.2 | 1.9 ± 1.2 | 2.4 ± 1.2 | 1.4 ± 0.5 |
| Eosinophil | % | 0.4 ± 0.5 | 0.8 ± 1.3 | 0.3 ± 0.5 | 0.5 ± 0.7 | 0.6 ± 0.9 | 0.2 ± 0.4 | 0.4 ± 0.8 | 0.2 ± 0.4 |
| Basophil | % | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 |
| Abn. Lymphocyte | % | 0.1 ± 0.3 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 |

* , ** , *** Significantly different from control group at the level of p<0.05, p<0.01, and p<0.001, respectively.

Table 4 Blood clinical chemistry of male and female F344 rats treated with mastic gum for 90 days

| Analysis | Unit | Male | | | | Female | | | |
|-------------------|--------|--------------|--------------|----------------|----------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | 0% | 0.22% | 0.67% | 2% | 0% | 0.22% | 0.67% | 2% |
| Total proteins | g/dl | 6.4 ± 0.1 | 6.5 ± 0.2 | 6.6 ± 0.2* | 6.9 ± 0.3*** | 6.4 ± 0.3 | 6.3 ± 0.3 | 6.5 ± 0.2 | 6.7 ± 0.3* |
| Albumin | g/dl | 3.4 ± 0.1 | 3.5 ± 0.1 | 3.6 ± 0.1** | 3.7 ± 0.1*** | 3.5 ± 0.2 | 3.5 ± 0.1 | 3.6 ± 0.1 | 3.7 ± 0.1 |
| A/G ratio | | 1.2 ± 0.1 | 1.2 ± 0.1 | 1.2 ± 0.1 | 1.2 ± 0.1 | 1.2 ± 0.1 | 1.3 ± 0.0 | 1.2 ± 0.1 | 1.2 ± 0.1 |
| AST | IU/l | 120.2 ± 17.1 | 129.3 ± 38.7 | 116.7 ± 20.2 | 105.3 ± 15.7 | 129.5 ± 25.0 | 126.4 ± 32.7 | 144.0 ± 50.0 | 122.8 ± 34.5 |
| ALT | IU/l | 54.3 ± 2.9 | 61.9 ± 15.2 | 60.0 ± 7.7 | 58.6 ± 4.8 | 40.8 ± 5.9 | 39.4 ± 5.8 | 41.1 ± 8.1 | 43.6 ± 3.2 |
| ALP | IU/l | 454.7 ± 31.2 | 437.2 ± 27.3 | 454.4 ± 19.5 | 499.0 ± 31.7** | 328.8 ± 32.1 | 273.3 ± 24.1*** | 268.2 ± 27.5*** | 361.3 ± 43.8* |
| γ-GTP | IU/l | 1.0 ± 0.0 | 1.0 ± 0.0 | 1.0 ± 0.0 | 1.3 ± 0.7 | 1.2 ± 0.4 | 1.3 ± 0.5 | 2.7 ± 1.7** | 10.4 ± 0.7*** |
| Creatinine | mg/dl | 0.42 ± 0.03 | 0.39 ± 0.03* | 0.37 ± 0.02*** | 0.34 ± 0.04*** | 0.31 ± 0.02 | 0.32 ± 0.04 | 0.32 ± 0.03 | 0.29 ± 0.03 |
| Triglycerides | mg/dl | 65.8 ± 13.4 | 54.2 ± 18.7 | 50.0 ± 12.0* | 33.2 ± 8.2*** | 40.5 ± 12.3 | 41.2 ± 17.5 | 25.4 ± 13.2* | 34.0 ± 11.4 |
| Total cholesterol | mg/dl | 62.7 ± 3.7 | 63.0 ± 4.4 | 66.0 ± 4.4 | 70.5 ± 6.2*** | 88.3 ± 6.3 | 91.2 ± 8.7 | 98.7 ± 8.0** | 118.9 ± 10.5*** |
| Total bilirubin | mg/dl | 0.1 ± 0.0 | 0.1 ± 0.0 | 0.1 ± 0.0 | 0.1 ± 0.0 | 0.1 ± 0.0 | 0.1 ± 0.0 | 0.1 ± 0.0 | 0.1 ± 0.0 |
| BUN | mg/dl | 24.0 ± 3.3 | 22.0 ± 3.2 | 23.7 ± 3.1 | 26.3 ± 2.3 | 19.4 ± 2.2 | 18.7 ± 2.9 | 19.4 ± 2.0 | 22.6 ± 1.9** |
| Sodium | Meq/l | 142.1 ± 1.1 | 142.0 ± 1.1 | 142.0 ± 1.3 | 141.6 ± 2.0 | 142.6 ± 1.2 | 141.4 ± 2.0 | 140.1 ± 1.4** | 141.2 ± 1.8 |
| Potassium | Meq/l | 4.4 ± 0.4 | 4.5 ± 0.4 | 4.6 ± 0.5 | 4.6 ± 0.5 | 4.6 ± 0.6 | 4.4 ± 0.4 | 4.3 ± 0.5 | 4.6 ± 0.5 |
| Chloride | Meq/l | 100.5 ± 1.1 | 100.5 ± 1.4 | 100.1 ± 1.3 | 99.5 ± 1.6 | 100.4 ± 1.3 | 100.9 ± 2.0 | 101.5 ± 1.0 | 100.3 ± 2.7 |
| Calcium | Meq/dl | 10.2 ± 0.3 | 10.2 ± 0.2 | 10.4 ± 0.2 | 10.8 ± 0.2*** | 10.4 ± 0.4 | 10.4 ± 0.4 | 10.3 ± 0.3 | 10.5 ± 0.2 |
| Phosphate | mg/dl | 8.4 ± 2.6 | 8.5 ± 2.4 | 8.6 ± 2.6 | 8.5 ± 1.9 | 9.3 ± 1.6 | 7.2 ± 1.8** | 7.0 ± 1.6** | 7.3 ± 1.6** |

*, **, ***Significantly different from control group at the level of p<0.05, p<0.01, and p<0.001, respectively.

Table 6 Relative organ weights of male and female F344 rats treated with mastic gum for 90 days

| Item | Male | | | | Female | | | |
|---------------------|-------------|---------------|----------------|----------------|-------------|---------------|----------------|----------------|
| | 0% | 0.22% | 0.67% | 2% | 0% | 0.22% | 0.67% | 2% |
| No. of examined | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Heart (g) | 0.29 ± 0.02 | 0.29 ± 0.02 | 0.29 ± 0.02 | 0.33 ± 0.04** | 0.34 ± 0.02 | 0.34 ± 0.02 | 0.37 ± 0.05 | 0.36 ± 0.02 |
| Liver (g) | 2.20 ± 0.08 | 2.31 ± 0.06** | 2.46 ± 0.10*** | 2.92 ± 0.08*** | 2.15 ± 0.16 | 2.20 ± 0.09 | 2.41 ± 0.10*** | 3.02 ± 0.17*** |
| Spleen (g) | 0.19 ± 0.02 | 0.21 ± 0.01 | 0.20 ± 0.01 | 0.21 ± 0.02** | 0.24 ± 0.01 | 0.24 ± 0.03 | 0.23 ± 0.01 | 0.25 ± 0.01 |
| Rt.Kidney (g) | 0.30 ± 0.02 | 0.30 ± 0.02 | 0.30 ± 0.01 | 0.32 ± 0.02** | 0.31 ± 0.02 | 0.31 ± 0.02 | 0.32 ± 0.02 | 0.33 ± 0.01* |
| Lt.Kidney (g) | 0.31 ± 0.03 | 0.30 ± 0.01 | 0.31 ± 0.01 | 0.33 ± 0.02* | 0.31 ± 0.03 | 0.32 ± 0.02 | 0.32 ± 0.01 | 0.33 ± 0.01* |
| Rt.Adrenal gl. (mg) | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 |
| Lt.Adrenal gl. (mg) | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 | 0.01 ± 0.00 |
| Rt. Testis (g) | 0.49 ± 0.02 | 0.49 ± 0.02 | 0.50 ± 0.03 | 0.55 ± 0.05*** | - | - | - | - |
| Lt. Testis (g) | 0.49 ± 0.02 | 0.50 ± 0.03 | 0.51 ± 0.02 | 0.56 ± 0.03*** | - | - | - | - |
| Rt.Ovary (mg) | - | - | - | - | 0.02 ± 0.01 | 0.02 ± 0.00 | 0.02 ± 0.00 | 0.02 ± 0.00 |
| Lt.Ovary (mg) | - | - | - | - | 0.02 ± 0.01 | 0.02 ± 0.01 | 0.02 ± 0.01 | 0.02 ± 0.01 |
| Brain (g) | 0.63 ± 0.03 | 0.63 ± 0.03 | 0.64 ± 0.03 | 0.68 ± 0.03*** | 1.07 ± 0.04 | 1.08 ± 0.03 | 1.09 ± 0.02 | 1.10 ± 0.03* |
| Thymus (g) | 0.07 ± 0.01 | 0.05 ± 0.02* | 0.05 ± 0.01* | 0.06 ± 0.01 | 0.09 ± 0.01 | 0.07 ± 0.02** | 0.09 ± 0.01 | 0.09 ± 0.01 |
| Lung (g) | 0.30 ± 0.02 | 0.30 ± 0.01 | 0.31 ± 0.01 | 0.32 ± 0.01* | 0.43 ± 0.03 | 0.43 ± 0.04 | 0.43 ± 0.01 | 0.42 ± 0.03 |

*, **, ***Significantly different from control group at the level of p<0.05, p<0.01, and p<0.001, respectively.

アルカネット色素の安全性評価に関する研究

分担研究者 廣瀬 善信 岐阜大学医学部附属病院検査部助手

研究要旨: 食品添加物として利用されているアルカネット色素に関する毒性や発がん性に関する知見には乏しい。本研究では、アルカネット色素を被験物質として、ラットを用いた 90 日間反復投与により毒性変化の有無を病理組織学的に明らかにすることを目的とした。その結果、体重増加や解剖時諸臓器重量に著変はなく、病理組織学的にいずれの臓器にも毒性の所見は得られなかった。このことは、高濃度のアルカネット色素含有食によっても、90 日間ほどの曝露であれば生体に毒性を示さないことを示唆する。

A. 研究目的

ヒトが日常摂取している食品中には多くの着色料等添加物が使われており、その毒性や発がん性、催奇形性などを詳細に検討することは、これら物質の安全性評価上益々重要となってきている。アルカネット色素(以下 ALK と略)はムラサキ科アルカネット (*Anchusa officinalis*) の根よりエタノール抽出を施して得られたものである。その主成分はキノン系ナフトキノンのアルカニン(alkanin, dioxymethylanthraquinone)であり、この他に alkanin isovalerate, alkanin acetate, デキストリンまたは乳糖を含むことがある。本色素は、北アフリカ・東インド原産でアルカンナとも呼ばれ、同じくナフトキノンであるシコニンの異性体 enantiomers である。従来より、ALK は染め物用として用いられたり、その根を煎じたものには鎮咳・去痰作用があるとされてかつては薬草として栽培されていたこと

があった。食用としては、国産品には現在はいないようだが、輸入品で ALK が使用されている該当食品としてはソーセージケーシング、マーガリン、ショートニング、菓子およびワインなどが挙げられている。比較的摂取する機会が多い食品に添加されているにもかかわらず、ALK のヒトへの毒性・発がん性に関する知見には現状では残念ながら大変乏しいと言わざるを得ない。

一般にナフトキノンは種々の生物学的活性を有し、動物実験においては毒性を示すものから発がん抑制作用を示すものまで様々である。たとえば 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone や 2-methyl-1,4-naphthoquinone は溶血性貧血・腎毒性などが見られるのに対し、1,4-furanonaphthoquinone には発がんに対する抑制作用が報告されている。我々のグループも、アルカニンの異性体であるシコニ

ンに大腸がん抑制作用があることをラットを用いた化学発がん実験で明らかにし、発がんに対する化学予防物質として有望であることを報告している。これらの報告と ALK が食品添加物として利用されている事実を鑑みると、ALK の毒性・発がん性の有無を包括的且つ体系的な実験アプローチで明らかにすることは極めて重要且つ緊急性も高いと思われる。

本研究の目的は、ラットを用いて ALK を混餌により 90 日間反復投与した際に生じる諸臓器での病理学的変化を検討することである。それにより、ALK の諸臓器に対する毒性作用を総合的に検討し、ヒトに及ぼす危険度評価を行う際の基礎的資料を得ることが期待できる。

B. 研究方法

4 週齢 F344 ラット(チャールズリバーより購入)雌 40 匹, 雄 40 匹を 2 週間の馴化期間の後に以下の群に各群 10 匹ずつ割り付けた。第一群, ALK5%混餌食(雌);第二群, ALK1.67%混餌食(雌);第三群, ALK0.56%混餌食(雌);第四群, 基礎食(CRF-1)投与(雌), 第五群, ALK5%混餌食(雄);第六群, ALK1.67%混餌食(雄);第七群, ALK0.56%混餌食(雄);第八群, 基礎食(CRF-1)投与(雄)とした。本試験に使用した ALK は, アルカネット根(*Alkanna tinctoria* Tausch)からエタノール抽出され, 濾過・濃縮の後に加熱殺菌・異物除去が行われた(大阪化学合金株式会社により製造)もので, 混餌状態における安定性試験

(0.1%、0.2%、0.5%、1%、2%、5%の割合で ALK を添加した混餌を 2, 4, 6 週間放置し, HPLC 分析)においても良好な結果を得, 混餌状態での ALK は経時的にも安定性があると考えられた。混餌投与開始を 6 週齢とし, 実験期間中は各群別の混餌投与量と体重を毎週週一回計測し, 一般状態(外観・体位・反応性・行動・神経系・呼吸状態・排泄状態など)につき注意深く観察を行った。混餌投与開始から 90 日間反復投与の後(19 週齢時)に犠牲死とし解剖を行った。解剖時には器官・組織の肉眼的観察を行い, 特に心臓・肝臓・脾臓・腎臓・副腎・精巣・脳・胸腺・肺については重量測定を行った。また解剖時には血液も全動物より採取し, 血液学的検査については赤血球数, 白血球数, 血液像(白血球型別百分率), 血小板数, 血色素量, ヘマトクリットの項目を測定し, 血液生化学的検査については血清総蛋白, アルブミン, A/G 比, コレステロール, トリグリセリド, ビリルビン, 尿素窒素, クレアチニン, トランスアミナーゼ(AST, ALT), γ -GPT, アルカリホスファターゼ, 電解質(ナトリウム, カリウム, 塩素, カルシウム, 無機リン)の諸項目を測定した。病理組織学的検査については, 最高用量群(5%ALK 混餌群)および対照群(基礎食群)の動物について行い, その対象臓器としてリンパ節(頸部, 腸間膜), 大動脈, 唾液腺, 骨及び骨髓(大腿骨, 胸骨), 胸腺, 気管, 肺, 心臓, 甲状腺及び上皮小体, 舌, 食道, 前胃, 腺胃, 十二指腸, 小腸(空腸, 回腸), 大腸(盲腸, 結腸, 直腸), 肝臓, 膵臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 膀胱, 精囊,

前立腺, 精巣, 精巣上部, 卵巣及び卵管, 子宮, 膣, 脳, 下垂体, 坐骨神経, 骨格筋, 脊髄, 眼球及びその付属器とした。以上のものは通常ホルマリン固定としたが, 雄の各群5匹ずつの精巣についてはブアン固定とした。倫理面への配慮として, 動物愛護の観点から, 必要最小限の動物数を用いるよう十分な検討と準備をし, 動物飼育は摂氏 23 度前後, 湿度約 60% に保たれた施設内にて飲料水・飼料を適正に投与した。屠殺はエーテル深麻酔下, 腹部大動脈から脱血し, 動物に対する苦痛を可能な限り少なくした。

C. 研究結果

実験期間を通じてすべての動物において一般状態(外観・体位・反応性・行動・神経系・呼吸状態・排泄状態など)に著変は見られなかった。また, ALK 混餌投与により体重増加において各群間に統計学的有意差は認められず(Figure 1), 摂餌量の増減にはすべての実験各群で一定の傾向はなかった。解剖時に測定した諸臓器の重量には有意な群間差を認めなかった(Table 1)。Table 2 及び Table 3 に解剖時に採血された血液学的検査及び血液生化学的検査の結果を示す。血液学的検査により, 0.56%あるいは5%ALK 投与群雄ラットにおいて白血球減少, 5%ALK 投与群雄ラットで貧血, 1.67%あるいは5%ALK 投与群雌ラットで血小板増加, ALK 投与群雌ラット全群で白血球分画の変化(好中球増加とリンパ球減少)がみられた。また, 血液生化学的検査において, 5%ALK 投与群雌ラットでアルブミン増加,

0.56%あるいは5%ALK 投与群雌ラット及び ALK 投与雄ラット全群で BUN 減少, 1.67%あるいは5%ALK 投与群雌ラットでクレアチニン減少, 5%ALK 投与群雄ラットでトリグリセリド減少, 5%ALK 投与群雌雄ラットで GOT 減少, 0.56%あるいは5%ALK 投与群雌ラットで GPT 減少, ALK 投与雌雄ラット全群で ALP 減少がみられた。

病理組織学的検索の結果, いずれの臓器にも ALK の投与に起因すると考えられる毒性変化は観察されなかった。

D. 考察

食品添加物として使用されている ALK の 90 日間連続混餌投与により, 外観・体位・反応性・行動・神経系・呼吸状態・排泄状態など一般状態に著変はなかった。ALK の摂餌量や体重増加にも実験群間で一定の有意な差は見られず, ALK 投与による栄養障害はおこらなかったものと考えられる。血液学的検査において, 5%ALK 投与群雄ラットにおいて白血球減少と貧血の傾向を示唆する結果が得られた。これらは骨髓造血に対する ALK の抑制作用を疑う検査値であるが, 骨髓の病理学的検索では cellularity の減少などの特異的な変化は確認されず, また雌での赤血球・白血球値及び骨髓組織には著変はなかった。この点に関しては長期的な観察の必要性はあるものの, 骨髓に対する毒性は本試験結果からは否定的と考える。また, 1.67%あるいは5%ALK 投与群雌ラットで血小板増加, ALK 投与群雌ラット全群で白血球分画の変化(好中球増加とリンパ球

減少)がみられたが、それを裏付けするような病理組織学的変化はみられず、毒性を裏付ける有意な変化であるとは結論できなかった。

血液生化学的検査においては、アルブミン増加・BUN減少・クレアチニン減少・トリグリセリド減少・GOT減少・GPT減少・ALP減少がみられたが、それらの変化のなかには濃度依存的な一定の増減傾向を持つものではないものがあつた。また、上記の血液生化学的検査で変化した項目からは一般に肝や腎などに対する影響が考えられるが、変化の方向性からすると毒性というよりもむしろ beneficial な変動であり、血液生化学的变化からは肝腎に対する毒性を示すとは言えなかった。病理組織学的検索において、肝や腎をはじめとする諸臓器に毒性を示す所見は見られなかったことも、上記を裏付けるものと考えられる。

病理学的検索においては、心臓・肝臓・脾臓・腎臓・副腎・精巣・脳・胸腺・肺の諸臓器重量に有意差がなかったこと、またリンパ節(頸部, 腸間膜), 大動脈, 唾液腺, 骨及び骨髄(大腿骨, 胸骨), 胸腺, 気管, 肺, 心臓, 甲状腺及び上皮小体, 舌, 食道, 前胃, 腺胃, 十二指腸, 小腸(空腸, 回腸), 大腸(盲腸, 結腸, 直腸), 肝臓, 膵臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 膀胱, 精囊, 前立腺, 精巣, 精巣上体, 卵巣及び卵管, 子宮, 膣, 脳, 下垂体, 坐骨神経, 骨格筋, 脊髄, 眼球及びその付属器のいずれにも有意な組織学的変化がなかったことより、本試験での条件下ではいずれ臓器にも毒性を疑わせる結果は得られなかつ

た。

E. 結論

アルカネット色素は90日間にわたる連続混餌投与によっていずれの臓器にも毒性変化を示さない可能性が示された。

F. 健康危険情報:なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuno T, Yamada Y, Hirose Y, Katayama M, Sakata K, Hara A, Saji S, Mori H. Induction of apoptosis by sulindac in azoxymethane-induced possible colonic premalignant lesions in rats. *Jpn. J. Cancer Res.* 93: 242-246, 2002.
- 2) Yanaida Y, Kohno H, Yoshida K, Hirose Y, Yamada Y, Mori H, Tanaka T. Dietary silymarin suppresses 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue carcinogenesis in male F344 rats. *Carcinogenesis* 23: 787-794, 2002.
- 3) Tanaka T, Kohno H, Sakata K, Yamada Y, Hirose Y, Sugie S, Mori H. Modifying effects of dietary capsaicin and rotenone on 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis. *Carcinogenesis* 23: 1361-1367, 2002.
- 4) Kohno H, Tanaka T, Kawabata K, Hirose Y, Sugie S, Tsuda H, Mori H. Silymarin, a naturally occurring

- polyphenolic antioxidant flavonoid, inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Int. J. Cancer* 101: 461-468, 2002.
- 5) Zheng Q, Hirose Y, Yoshimi N, Murakami A, Koshimizu K, Ohigashi H, Sakata K, Matsumoto Y, Sayama Y, Mori H. Further investigation of the modifying effect of various chemopreventive agents on apoptosis and cell proliferation in human colon cancer cells. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 128: 539-546, 2002.
- 6) Yamada Y, Hata K, Hirose Y, Hara A, Sugie S, Kuno T, Yoshimi N, Tanaka T, Mori H. Microadenomatous lesions involving loss of Apc heterozygosity in the colon of adult Apc(Mni/+) mice. *Cancer Res.* 62: 6367-6370, 2002.
- 7) Yamada Y, Oyama T, Hirose Y, Hara A, Sugie S, Yoshida K, Yoshimi N, Mori H. beta-Catenin mutation is selected during malignant transformation in colon carcinogenesis. *Carcinogenesis* 24: 91-97, 2003.
- 8) Hirose Y, Kuno T, Yamada Y, Sakata K, Katayama M, Yoshida K, Qiao Z, Hata K, Yoshimi N, Mori H. Azoxymethane-induced beta-catenin-accumulated crypts in colonic mucosa of rodents as an intermediate biomarker for colon carcinogenesis. *Carcinogenesis* 24: 107-111, 2003.
- 9) Mori H, Yamada Y, Hirose Y, Kuno T, Katayama M, Sakata K, Yoshida K, Sugie S, Hara A, Yoshimi N. Chemoprevention of large bowel carcinogenesis; the role of control of cell proliferation and significance of beta-catenin-accumulated crypts as a new biomarker. *Eur. J. Cancer Prev.* 11: S71-S75, 2002.
- 10) Katayama M, Hara A, Hirose Y, Yamada Y, Kuno T, Sakata K, Morioka T, Inamine, M, Shibuya C, Mori H, Yoshimi N. Carcinoid tumor in the female urethral orifice: rare case report and a review of the literature. *Pathol. Int.* 53: 102-105, 2003.
- 11) Kuno T, Hirose Y, Yamada Y, Yoshida K, Qiao Z, Katayama M, sakata K, Hara A, Sugie S, Mori H. Promoting effects of high-fat corn oil and high-fat mixed lipids diets on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary tumorigenesis in F344 rats. *Oncol. Rep.* 10: 699-703, 2003.
- 12) Matsunaga K, Katayama M, Sakata K, Kuno T, Yoshida K, Yamada Y, Hirose Y, Yoshimi N, Mori H. Inhibitory effects of chlorogenic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 3: 163-166, 2002.
- 13) Yoshida K, Hirose Y, Tanaka T, Yamada Y, Kuno T, Kohno H, Katayama M, Qiao

Z, Sakata K, Sugie S, Shibata T, Mori H. Inhibitory effects of troglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand, in rat tongue carcinogenesis initiated with 4-nitroquinoline 1-oxide. *Cancer Sci.* 94: 365-371, 2003.

2. 学会発表

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 吉田浩二郎, 田中卓二, 廣瀬善信, 山田泰広, 甲野裕之, 久野壽也, 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)
- 7) 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 による発がん抑制効果 第 61 回日本癌学会総会 (2002.10)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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:
Azoxy methane 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 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

Figure 1. 体重の推移

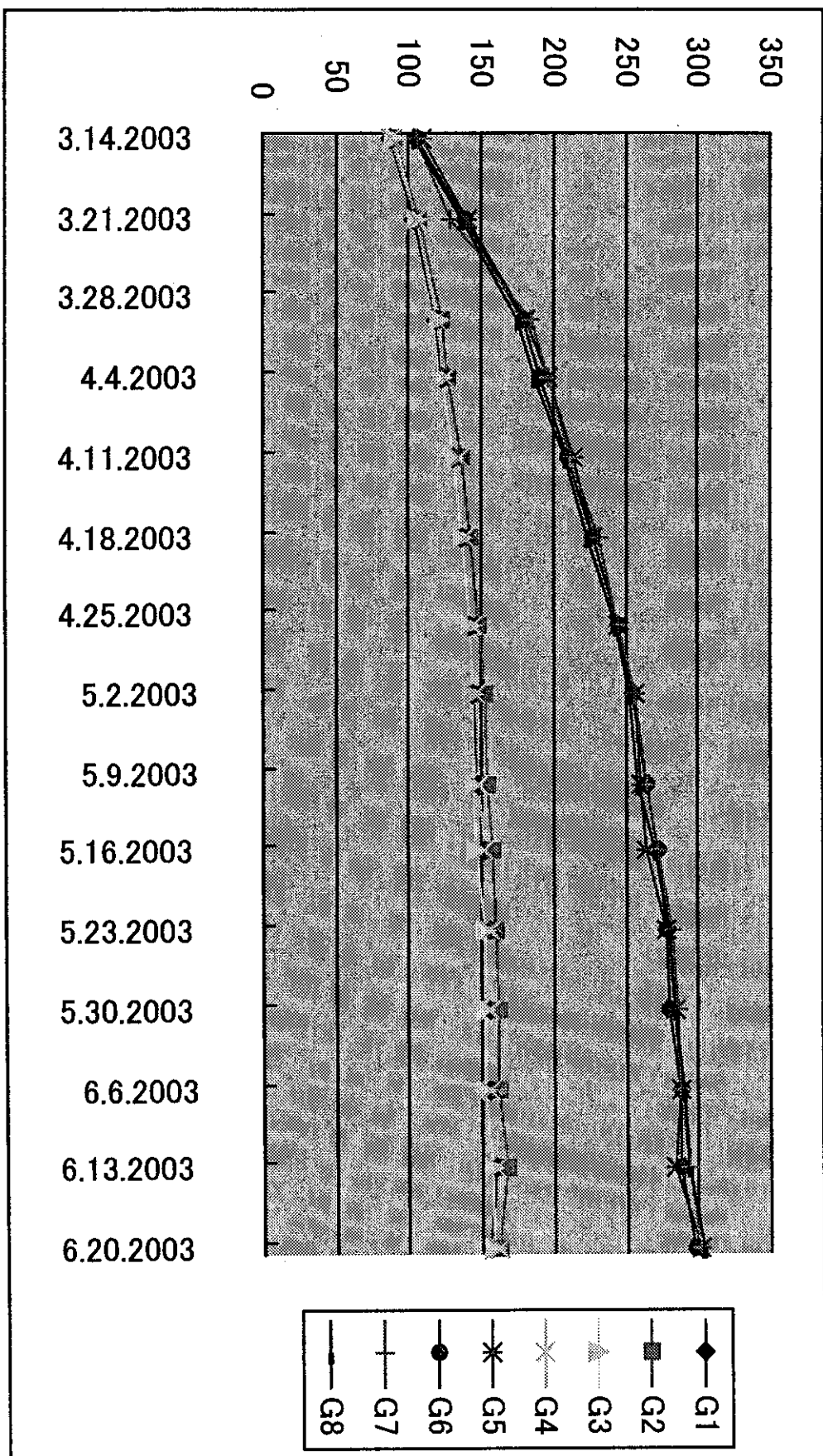


Table 1 脏器重量

mean±SD

| | 脑 | 心脏 | 肺 | 胸腺 | 肝脏 | 脾脏 | 肾脏左 | 肾脏右 | 副肾左 | 副肾右 | 精巢左 | 精巢右 |
|----------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|
| 雌0.56% | 1.67 ±0.17 | 0.59 ±0.09 | 0.75 ±0.1 | 0.2 ±0.03 | 3.9 ±0.66 | 0.47 ±0.08 | 0.57 ±0.13 | 0.58 ±0.14 | 0.035 ±0.014 | 0.032 ±0.013 | 1.52 ±0.18 | 1.59 ±0.1 |
| 雌1.67% | 1.75 ±0.1 | 0.52 ±0.05 | 0.79 ±0.11 | 0.2 ±0.04 | 4.26 ±0.64 | 0.44 ±0.04 | 0.59 ±0.06 | 0.62 ±0.06 | 0.031 ±0.01 | 0.037 ±0.015 | 1.54 ±0.12 | 1.54 ±0.1 |
| 雌5% | 1.7 ±0.1 | 0.53 ±0.04 | 0.77 ±0.06 | 0.2 ±0.04 | 4.13 ±0.23 | 0.43 ±0.04 | 0.6 ±0.05 | 0.61 ±0.07 | 0.035 ±0.007 | 0.03 ±0.007 | 1.61 ±0.12 | 1.52 ±0.38 |
| 雌control | 1.8 ±0.14 | 0.53 ±0.04 | 0.76 ±0.1 | 0.21 ±0.09 | 4.29 ±0.41 | 0.44 ±0.05 | 0.61 ±0.04 | 0.64 ±0.04 | 0.033 ±0.012 | 0.034 ±0.013 | 1.55 ±0.1 | 1.5 ±0.07 |
| 雄0.56% | 1.93 ±0.08 | 0.8 ±0.03 | 1.16 ±0.15 | 0.31 ±0.08 | 8.54 ±0.65 | 0.67 ±0.05 | 1 ±0.09 | 1.03 ±0.12 | 0.029 ±0.008 | 0.03 ±0.009 | 1.52 ±0.18 | 1.59 ±0.1 |
| 雄1.67% | 1.98 ±0.22 | 0.82 ±0.07 | 1.15 ±0.17 | 0.31 ±0.11 | 7.75 ±1.91 | 0.64 ±0.1 | 0.99 ±0.13 | 0.96 ±0.16 | 0.037 ±0.012 | 0.029 ±0.012 | 1.54 ±0.12 | 1.54 ±0.1 |
| 雄5% | 1.84 ±0.12 | 0.8 ±0.07 | 1 ±0.25 | 0.31 ±0.1 | 8.98 ±0.72 | 0.63 ±0.04 | 1.04 ±0.28 | 1.08 ±0.19 | 0.033 ±0.011 | 0.036 ±0.017 | 1.61 ±0.12 | 1.52 ±0.38 |
| 雄control | 1.92 ±0.08 | 0.81 ±0.06 | 1.1 ±0.09 | 0.31 ±0.09 | 9.24 ±0.91 | 0.66 ±0.08 | 1.06 ±0.18 | 1.08 ±0.22 | 0.031 ±0.007 | 0.026 ±0.007 | 1.55 ±0.1 | 1.5 ±0.07 |

Table 2 血液検査 mean±SD 赤字：controlに比し有意差あり

| | WBC | RBC | HB | Ht | 血小板 | Baso | Eosino | Stab | Seg | Lympho | Mono |
|----------|---------------|------------|--------------|--------------|---------------|-------------|-------------|-------------|--------------|---------------|-------------|
| 雌0.56% | 2335 ±302 | 799 ±30 | 15 ±0.5 | 50 ±2.2 | 50.8 ±7.3 | 0 | 0.8 ±0.8 | 0 | 38.9 ±8.9 | 59.1 ±9.5 | 1.2 ±0.4 |
| 雌1.67% | 2584 ±410 | 792 ±24 | 14.8 ±0.5 | 49.2 ±1.4 | 55 ±6.7 | 0 | 0.8 ±0.7 | 0.2 ±0.7 | 34.4 ±5 | 63.3 ±5.5 | 1.2 ±0.4 |
| 雌5% | 2626 ±545 | 786 ±15 | 14.7 ±0.3 | 48.5 ±0.7 | 55.8 ±5 | 0.1 ±0.3 | 0.4 ±0.5 | 0.1 ±0.3 | 32.9 ±6.8 | 65.1 ±6.6 | 1.3 ±0.7 |
| 雌control | 2278 ±412 | 780 ±23 | 14.7 ±0.5 | 48 ±1.3 | 45.6 ±6.5 | 0 | 1.2 ±0.8 | 0.9 ±0.8 | 26.1 ±6.1 | 70 ±5.6 | 1.7 ±0.7 |
| 雄0.56% | 2352 ±319 | 857 ±33 | 15.2 ±0.5 | 50.3 ±1.9 | 52.9 ±8.2 | 0 | 0.6 ±0.7 | 0.6 ±0.5 | 22.8 ±3.3 | 75 ±3.7 | 1 |
| 雄1.67% | 2579 ±1440 | 849 ±50 | 14.9 ±1.1 | 49.3 ±3.8 | 47.6 ±11.8 | 0 | 1.1 ±1.2 | 0.7 ±0.5 | 27.6 ±9.8 | 69.4 ±10.5 | 1.2 ±0.4 |
| 雄5% | 1890 ±380 | 796 ±70 | 14.2 ±1.3 | 46.4 ±3.9 | 43.2 ±14 | 0 | 0.4 ±0.7 | 0.5 ±0.5 | 22.3 ±4.3 | 75.8 ±4.4 | 1 |
| 雄control | 3071 ±465 | 851 ±38 | 15.2 ±0.7 | 49 ±2 | 46.2 ±10.7 | 0 | 0.4 ±0.5 | 0.3 ±0.5 | 24.1 ±5.6 | 73.9 ±5.8 | 1.2 ±0.4 |

Table 3 生化学 mean±SD 赤字: controlに比し有意差あり

| | TP | A/G | Alb | BUN | CRN | Na | K | Cl | Ca | IP | T-Cho | TG | T-Bil | GOT | GPT | ALP | γ-GTP |
|----------|---------------|-----------------|---------------|--------------|---------------|-----------|-------------|-----------|--------------|---------------|--------------|---------------|-------|------------|---------------|-------------|-------------|
| 雄0.56% | 5.49 ±0.3 | 0.784 ±0.036 | 2.41 ±0.15 | 25.7 ±2.4 | 0.41 ±0.04 | 143 ±1 | 3.9 ±0.2 | 102 ±1 | 10 ±0.2 | 6.55 ±0.66 | 67.5 ±6 | 33 ±8.5 | 0 | 115 ±13 | 38.4 ±4.3 | 446 ±220 | 0.5 ±0.5 |
| 雄1.67% | 5.63 ±0.19 | 0.778 ±0.034 | 2.46 ±0.07 | 21.3 ±1.2 | 0.34 ±0.03 | 142 ±1 | 3.8 ±0.1 | 102 ±1 | 10.2 ±0.3 | 6.26 ±0.61 | 73.2 ±7.1 | 34.9 ±13.7 | 0 | 109 ±27 | 44.3 ±24.5 | 432 ±152 | 0.2 ±0.4 |
| 雄5% | 5.37 ±0.13 | 0.796 ±0.03 | 2.38 ±0.06 | 20.2 ±1.3 | 0.33 ±0.02 | 141 ±1 | 4 ±0.2 | 104 ±1 | 10 ±0.2 | 6.11 ±0.72 | 71.8 ±5 | 23.5 ±9.2 | 0 | 96 ±9 | 37.8 ±4.2 | 398 ±73 | 0.4 ±0.5 |
| 雄control | 5.47 ±0.17 | 0.796 ±0.029 | 2.42 ±0.07 | 22.1 ±0.7 | 0.37 ±0.02 | 143 ±1 | 3.8 ±0.2 | 101 ±1 | 10.1 ±0.2 | 5.83 ±0.92 | 67.3 ±7.8 | 27.9 ±17.4 | 0 | 127 ±14 | 51.7 ±11.1 | 632 ±50 | 0.4 ±0.5 |
| 雄0.56% | 5.79 ±0.21 | 0.691 ±0.026 | 2.36 ±0.1 | 19.4 ±0.9 | 0.33 ±0.04 | 142 ±1 | 4.5 ±0.2 | 101 ±2 | 10.1 ±0.3 | 6.53 ±0.34 | 54.8 ±3.9 | 76 ±29 | 0 | 104 ±17 | 63.9 ±29.1 | 574 ±100 | 0.1 ±0.3 |
| 雄1.67% | 5.68 ±0.42 | 0.722 ±0.157 | 2.35 ±0.39 | 18.7 ±0.7 | 0.34 ±0.04 | 142 ±1 | 4.6 ±0.6 | 102 ±2 | 10 ±0.9 | 6.43 ±0.9 | 63.3 ±7.1 | 45.8 ±22.4 | 0 | 94 ±27 | 55.4 ±40.2 | 458 ±138 | 0.1 ±0.3 |
| 雄5% | 5.66 ±0.23 | 0.8 ±0.036 | 2.51 ±0.06 | 18.1 ±1.8 | 0.28 ±0.03 | 141 ±1 | 4.4 ±0.3 | 101 ±1 | 10 ±0.3 | 6.34 ±0.39 | 63 ±3.9 | 52 ±16.5 | 0 | 68 ±7 | 40.7 ±4 | 546 ±72 | 0 |
| 雄control | 5.74 ±0.2 | 0.727 ±0.026 | 2.41 ±0.09 | 21.7 ±2.4 | 0.31 ±0.03 | 140 ±1 | 4.5 ±0.3 | 100 ±1 | 10.3 ±0.3 | 6.45 ±0.4 | 58.6 ±5.9 | 98.9 ±43.6 | 0 | 91 ±14 | 61.1 ±16.1 | 711 ±148 | 0.4 ±0.5 |