

- 11: S71-S75, 2002.
- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) T. Shirai, M. Asamoto, S. Takahashi, K. Imaida. Diet and prostate cancer. *Toxicology*, 181-182:89-94, 2002.
- 59) T. Shirai, K. Kato, M. Futakuchi, S. Takahashi, S. Suzuki, K. Imaida, M. Asamoto. Organ differences in the enhancing potential of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine on carcinogenicity in the prostate, colon and pancreas. *Mutat Res*, 506-507: 129-136, 2002.
- 60) F. Wu, J. Li, H. Miki, M. Nishioka, J. Fujita, M. Ohmori, K. Imaida, S. Kuriyama. p107 Expression in colorectal tumours rises during carcinogenesis and falls during invasion. *Eur J Cancer*, 38:1838-1848, 2002.
- 61) F. Wu, J. Fujita, M. Murota, J.Q. Li, T. Ishida, M. Nishioka, K. Imaida, S. Kuriyama. CYFRA 21-1 is released in TNF- α -induced apoptosis in the hepatocellular carcinoma cell line HuH-7. *Int J Oncol*, 21:441-445, 2002.
- 62) 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.
- 63) 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.
- 64) 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.
- 65) 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.
- 66) J.Q. Li, H. Miki, F. Wu, K. Saoo, M. Nishioka, M. Ohmori, K. Imaida. Cyclin A correlates with carcinogenesis and metastasis, and p27kip1 correlates with lymphatic invasion, in colorectal neoplasms. *Hum Pathol*, 33:1006-1015, 2002.
- 67) 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.
- 68) 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.
 - 69) 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.
 - 70) Puatanachokchai R, Kishida H, Denda A, Murata N, Konishi Y, Vinitketkumnuen 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.
 - 71) 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.
 - 72) Kawai Y, Kato Y, Nakae D, Kusuoka O, Konishi Y, Uchida K and Osawa T, Immunohistochemical detection of a substituted 1,*N*²-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.
 - 73) 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.
 - 74) 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.
 - 75) Yoshida M, Katsuda S, Tanimotro 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.
 - 76) 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.
 - 77) 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*]quinoxaline-induced rat hepatocarcinogenesis in close association with elevation of hepatic CYP1A2. Jpn. J. Cancer Res. 93: 24-31, 2002.
 - 78) Furukawa, F., Nishikawa, A., Chihara, T., Shimpo, 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.
 - 79) 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.
- 80) 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.
- 81) 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.
- 82) 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.
- 83) 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.
- 84) 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.
- 85) 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.
- 86) 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.
- 87) 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.
- 88) 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.
- 89) 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.
- 90) 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.
- 91) 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.
- 92) 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.
- 93) 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.
- 94) 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.
- 95) 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.
- 96) 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.
- 97) 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.
- 98) 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.
- 99) 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.
- 100) Vinh, P.Q., Sugie, S., Tanaka, T., Hara, A., Yamada, Y., Katayama, M., Deguchi, T. and Mori, H. Chemopreventive effects of a flavonoid antioxidant silymarin on *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice. *Jpn. J. Cancer Res.*, 93: 42-49, 2002.
- 101) Sasaki, K., Hatta, S., Wada, K., Ueda, N., Yoshimura, T., Endo, T., Sakata, M., Tanaka, T. and Haga, M. Effects of extract of *Ginkgo biloba* leaves and its constituents on carcinogen-metabolizing enzyme activities and glutathione levels in mouse liver. *Life Sci.*, 70: 1657-1667, 2002.
- 102) Yanaida, Y., Kohno, H., Yoshida, K., Hirose, Y., Yamada, Y., Mori, H. and Tanaka, T. Dietary silymarin suppresses 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue carcinogenesis in male F344 rats. *Carcinogenesis*, 23: 787-794, 2002.
- 103) Kohno, H., Suzuki, R., Noguchi, R., Hosokawa, M., Miyashita, K. and Tanaka, T. Dietary conjugated linolenic acid inhibits azoxymethane-induced colonic

- aberrant crypt foci in rats. *Jpn. J. Cancer Res.*, 93: 133-142, 2002.
- 104) Kohno, H., Maeda, M., Tanino, M., Tsukio, Y., Ueda, N., Wada, K., Sugie, S., Mori, H. and Tanaka, T. A bitter diterpenoid furanolactone columbin from *Calumbae Radix* inhibits azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis. *Cancer Lett.*, 183: 131-139, 2002.
- 105) Kohno, H., Tsukio, Y., Yanaida, Y., Tanino, M. and Tanaka, T. Lack of modifying effects of 4-*n*-octylphenol on 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced prostate carcinogenesis in rats. *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 51: 210-215, 2002.
- 106) Tanaka, T., Kohno, H., Tanino, M. and Yanaida, Y. Inhibitory effects of estrogenic compounds, 4-nonylphenol and genistein, on 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene-induced ovarian carcinogenesis in rats. *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 52: 38-45, 2002.
- 107) Suzui, M., Okuno, M., Tanaka, T., Nakagama, H. and Moriwaki, H. Enhanced colon carcinogenesis induced by azoxymethane in min mice occurs via a mechanism independent of β -catenin mutation. *Cancer Lett.*, 183: 31-41, 2002.
- 108) Tanaka, T., Kohno, H., Yamada, Y., Hirose, Y., Sugie, S. and Mori, H. Modifying effects of dietary capsaicin and rotenone on 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 23: 1361-1367, 2002.
- 109) Kohno, H., Tanaka, T., Kawabata, K., Hirose, Y., Sugie, S., Tsuda, H. and 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.
- 110) Yamada, Y., Hata, K., Hirose, Y., Hara, A., Sugie, S., Kuno, T., Yoshimi, N., Tanaka, T. and Mori, H. Microadenomatous lesions involving loss of *Apc* heterozygosity in the colon of adult *Apc^{Min/+}* mice. *Cancer Res.*, 62: 6367-6370, 2002.
- 111) Kohno, H., Yamaguchi, K., Taima, M. and Tanaka, T. Prevention of colonic aberrant crypt foci by dietary feeding of chalcone and 2-hydroxychalcone in male F344 rats. *J. Toxicol. Pathol.*, 15: 137-143, 2002.
- 112) Yoshida, K., Tanaka, T., Kohno, H., Yanaida, Y., Yamada, Y., Hirose, Y., Sugie, S., Kawamori, T., Wakabayashi, K. and Mori, H. A COX-2 inhibitor, nimesulide, inhibits chemically-induced rat tongue carcinogenesis through suppression of cell proliferation activity and COX-2 and iNOS expression. *Histol. Histopathol.*, 18: 39-48, 2003.
- 113) Tanaka, T., Kohno, H., Nomura, E., Taniguchi, H., Tsuno, T. and Tsuda, H. A novel geranylated derivative, ethyl 3(4'-geranyloxy-3'-methoxyphenyl)-2-propenoate, synthesized from ferulic acid suppresses carcinogenesis and inducible nitric oxide synthase in rat tongue. *Oncology*, 64: 166-175, 2003.
- 114) Kohno, H., Sugie, S., Vinh, P.Q., Mori, H., Tanaka, T.: Cancer chemoprevention by silymarin. *Res. Adv. Cancer*, 3: 55-66, 2003.
- 115) 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 γ ligand, in rat tongue carcinogenesis initiated with 4-nitroquinoline 1-oxide. *Cancer Sci.*, 94: 365-371, 2003.
- 116) 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.
- 117) 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.
- 118) 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.
- 119) 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.
- 120) 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.
- 121) 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.
- 122) 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.
- 123) 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. *Teratog. Carcinog. Mutage.*, 22, 293-299, 2002.
- 124) 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.
- 125) 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.
- 126) 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.
- 127) 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.

- 127) 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.
- 128) 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.
- 129) 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]qu
inoxaline or N-nitrosodiethylamine.
Jpn. J. Cancer Res., 93, 1076-1082,
2002.
- 130) 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.

2. 学会発表 省略

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ペプチダーゼ (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、膵臓、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、卵巣および臍を 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]quinoxaline-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., Shimpo, 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

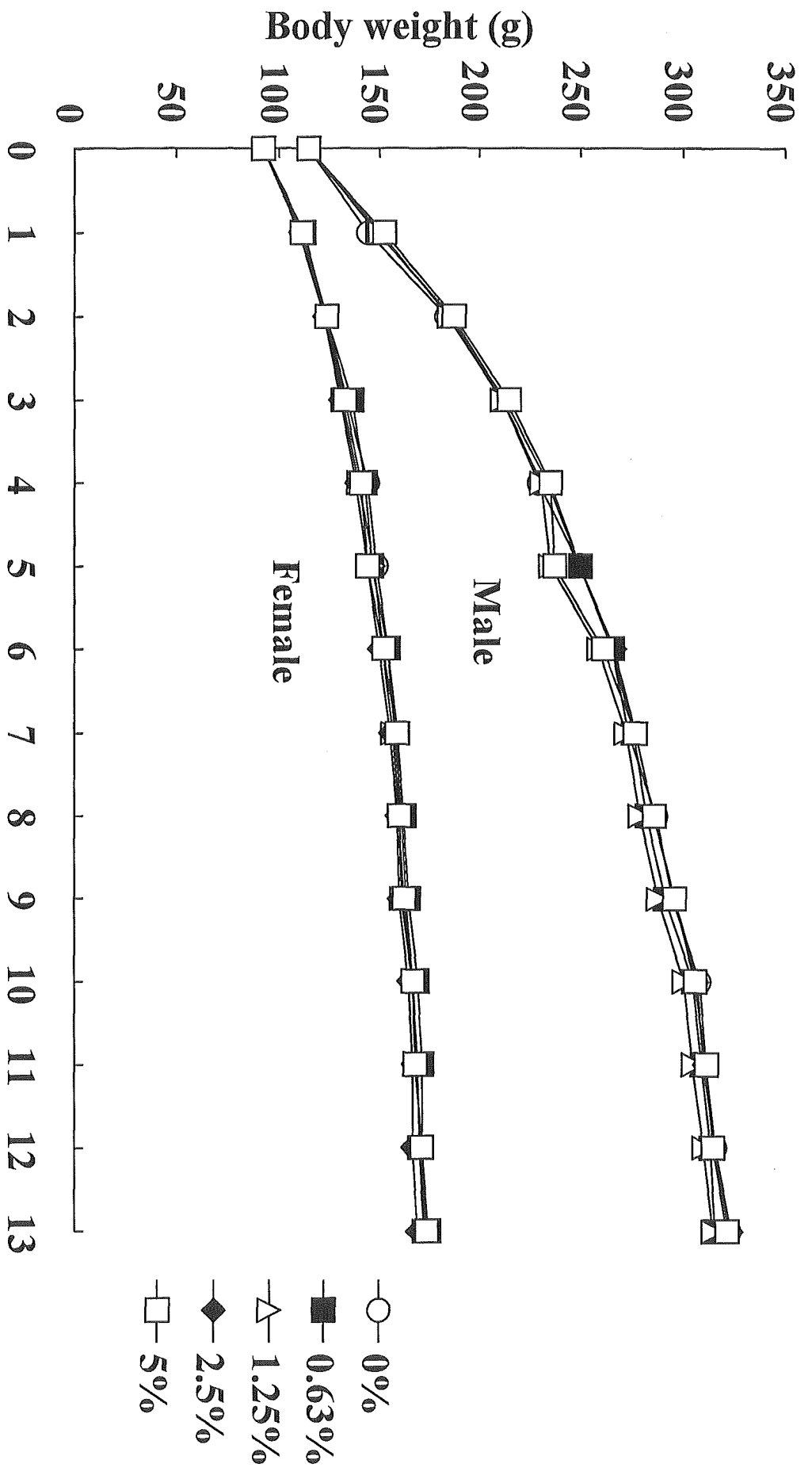


Fig. 1 Body weight curves for male and female F344 rats treated with *Agaricus blazei* Murill for 90 days

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

Group	Food consumption (g/rat/day)		Intake of <i>Agaricus blazei</i> Murrill (mg/rat/day)		Intake of <i>Agaricus blazei</i> Murrill (mg/kg/day)		Total intake of <i>Agaricus blazei</i> Murrill (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.