

れたが、これのみでは、TCDDによる発癌性を判断できない。そこで、TCDDによる発癌性との関連があるタンパク質の発現を解析した。TCDD投与後3年以上経過したF0サルusの肝臓を用いて、癌化と密接な関連性がある細胞死あるいは細胞増殖と関連のあるタンパク質の発現解析を行い、以下の結果を得た。細胞死の情報伝達系のCaspase-8では、30ng/kg および300ng/kg TCDDの両方で発現誘導が認められたが、300ng/kg TCDDでより強い発現誘導であった。同じく、細胞死の情報伝達系のBadは、30ng/kg および300ng/kg TCDDの両方で発現誘導が認められたが、30ng/kg TCDDでより強い発現誘導であった。細胞増殖に関与するEGFRは、30ng/kg および300ng/kg TCDDの両方で発現誘導が認められたが、30ng/kg TCDDでより強い発現誘導であった。このように、タンパク質解析の結果からは、TCDD 30ng/kgの影響も大きいと考えられた。発癌に至る過程は本研究で観察した期間よりさらに長期間を要する可能性もある。タンパク質解析の結果から、発癌性に密接な関連のある種々の重要なタンパク質発現がTCDDにより誘導されており、TCDDによる発癌性に繋がる可

能性もあると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Asaoka, K., Iida, H., Suzuki, J., Watanabe, K., Inoue, M., Fukusato, T., Murata, N., Nomizu, M., Nagata, R., Kubota, S. Gene expression disorder in various tissues in rhesus monkeys treated with 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin via subcutaneous single injection. Organohalogen Compounds 64: 423-426, 2003
- (2) Korenaga, T., Kubota, S., Ohta, M., Asaoka, K., Murata, N., Nomizu, M., Arima, A., and Fukusato, T.: Liver injury in Rhesus monkeys subcutaneously injected with 2, 3, 7, 8-tetrachloro dibenzo-p-dioxin. Organohalogen Compounds 66:3315-3320, 2004
- (3) Ohta, M., Akema, S., Tsuzuki, M., Korenaga, T., Fukusato, T., Asaoka, T., Murata, N., Nomizu, M., Arima, A., and Kubota, S.:

Effects of

2, 3, 7, 8-tetrachloro
dibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on
signal transduction

pathway-related protein
expression in liver and

cerebrum of Rhesus monkey.

Organohalogen Compounds

66:3299-3304, 2004

(4) Ohta, M., Akema, S.,

Tsuzuki, M., Korenaga, T.,

Fukusato, T., Asaoka, K.,

Murata, N., Arima, A., and

Kubota, S. (2005) Long-term

Effects of

2, 3, 7, 8-tetrachloro-dibenzo
-*p*-dioxin (TCDD) on signal
transduction

pathway-related protein

expression in precentral

gyrus, amygdaroid body and

liver of rhesus monkey.

(submitted to Chemosphere)

(5) Korenaga, T., Fukusato, T.,

Ohta, M., Asaoka, K., Murata,

N., Arima, A., and Kubota, S.

(2005) Long-term effects of

subcutaneously injected

2, 3, 7, 8-tetra-chlorodibenzo

-*p*-dioxin on the liver of

rhesus monkeys. (submitted to

Chemosphere)

2.学会発表

国際学会

K. Asaoka, H. Iida, Y. Kamanaka,

T. Nishimura, M. Wakita, J.

Suzuki, K. Watanabe, Y. Ishikawa,

S. Kawashima, C. Mori, M. Yasuda,

S. Kubota

Gene expression resemblance

between *Macaca* monkey and human,

and its application for

environmental toxicogenomics.

The 5th Asia Federation for

Medical Chemistry (AFMC)

International Medical Chemistry

Symposium (October 14-17. 2003,

Kyoto, Japan) Abstrants p.179

K. Asaoka, H. Iida, J. Suzuki,

K. Watanabe, M. Inoue, T.

Fukusato, N. Murata, M. Nomizu,

R. Nagata and S. Kubota Gene

expression disorder in various

tissues in rhesus monkeys

treated with

2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*

-dioxin via subcutaneous

single injection. Dioxin 2003

Conference. The 23rd

International Symposium on

Halogenated Environmental

Organic Pollutants and

Persistent Organic Pollutants
(PoPs) (August 24-29, 2003.
Boston, Massachusetts, USA)
Abstracts p. 423

K. Asaoka, H. Iida, J. Suzuki, T.
Nishimura, M. Wakita, M. Ohba, H.
Okamura, S. Kubota Comprehensive
analysis of gene expression in
monkey tissues and development of
DNA microarray for the detection
of environmental chemical
affection. The 5th International
workshop on advanced genomics
(June 26-27, 2003. Yokohama,
Japan) Abstracts p. 119

24th International Symposium on
Halogenated Organic &
Persistent Organic Pollutants.
The Technical University In
Berlin, Germany September 5
-11, 2004

(1) M. Ohta, S. Akema, M. Tsuzuki,
T. Korenaga, T. Fukusato, K.
Asaoka, N. Murata, M. Nomizu,
A. Arima, S. Kubota. Effects of
2, 3, 7, 8-tetrachloro
dibenzo-*p*-dioxin (TCDD) on
signal transduction
pathway-related protein
expression in liver and

cerebrum of rhesus monkey.
(2) T. Korenaga, S. Kubota, M.
Ohta, K. Asaoka, N. Murata,
M. Nomizu, A. Arima, and T.
Fukusato. Liver injury in
rhesus monkeys subcutaneous ly
injected with 2, 3, 7, 8-tetra
chlorodibenzo-*p*-dioxin.

国内学会

浅岡一雄、飯田景子、釜中慶朗、鈴
木樹理、西村剛、脇田真清、渡辺邦
夫、石川雄一郎、森千里、安田峯生、
久保田俊一郎 (2003) マカクサル
の発現遺伝子マイクロアレイを用いた
ダイオキシン影響解析. 日本分子生
物学会第 26 回年会 (平成 15 年 12 月
10-13 日, 神戸市) 講演要旨集 p. 680

S. Kubota, T. Ihara, Y. Nishida, T.
Fukusato, N. Murata, M. Nomizu, H.
Iida, K. Asaoka (2003) Effect of
2, 3, 7, 8, -TCDD on gene expression
in tissues in rhesus monkeys. 日
本内分泌攪乱化学物質学会第 6 回研
究発表会 (平成 15 年 12 月 2-3 日、
仙台市) 講演要旨集 p. 334

浅岡一雄、飯田景子、釜中慶朗、渡
辺邦夫、鈴木樹理、西村剛、脇田真
清、大場光芳、岡村浩、久保田俊一

郎 (2004) 環境化学物質の乳部に与える影響と乳部疾患の検査用マイクロアレイの開発. 日本薬学会第 124 年会 (平成 16 年 3 月 29-31 日, 大阪市) 講演要旨集 p29[P2]II-376

Fukusato, T., Korenaga, T., Ohta, M., Asaoka, K., Sumida, H., Yasuda, M., Arima, A., Murata, N., Kubota, S., Prenatal and lactational exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induces renal injury in rhesus monkeys. 第 7 回日本内分泌攪乱化学物質学会大会 (2004 年 12 月 14 日-15 日, 名古屋市) 講演要旨集 p114.

Ohta, M., Akema, S., Tsuzuki, M., Korenaga, T., Fukusato, T., Asaoka, K., Murata, N., Nomizu, M., Arima, A., Yasuda, M., Kubota, S. Long term effects of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on signal transduction pathway-related protein expression in liver and cerebrum of TCDD-treated rhesus monkeys during pregnancy. 第 7 回日本内分泌攪乱化学物質学会大会 (2004 年 12 月 14 日-15 日, 名古屋市) 講演要旨集 p316

Korenaga, T., Kubota, S., Ohta, M., Asaoka, K., Toida, S., Murata, N., Nomizu, M., Arima, A., Fukusato, T. Hepatic injury in rhesus monkeys injected with low doses of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin during gestation and lactation. 第 7 回日本内分泌攪乱化学物質学会大会 (2004 年 12 月 14 日-15 日, 名古屋市) 講演要旨集 p350

G 知的所有権の取得状況
なし

ヒト肝臓の抗AhR抗体染色結果

肝臓	癌部	非癌部
HCC	強陽性	0
	陽性	5
	弱陽性	11
	軽微	4
	陰性	8
Normal	強陽性	11
	陽性	4
	弱陽性	8
	軽微	3
	陰性	0

抗AhR抗体によるwestern blotting (ヒト肝癌株細胞,HepG2)

MW(kD)

210 —

131 —

87.0 —

42.2 —

Normal liver

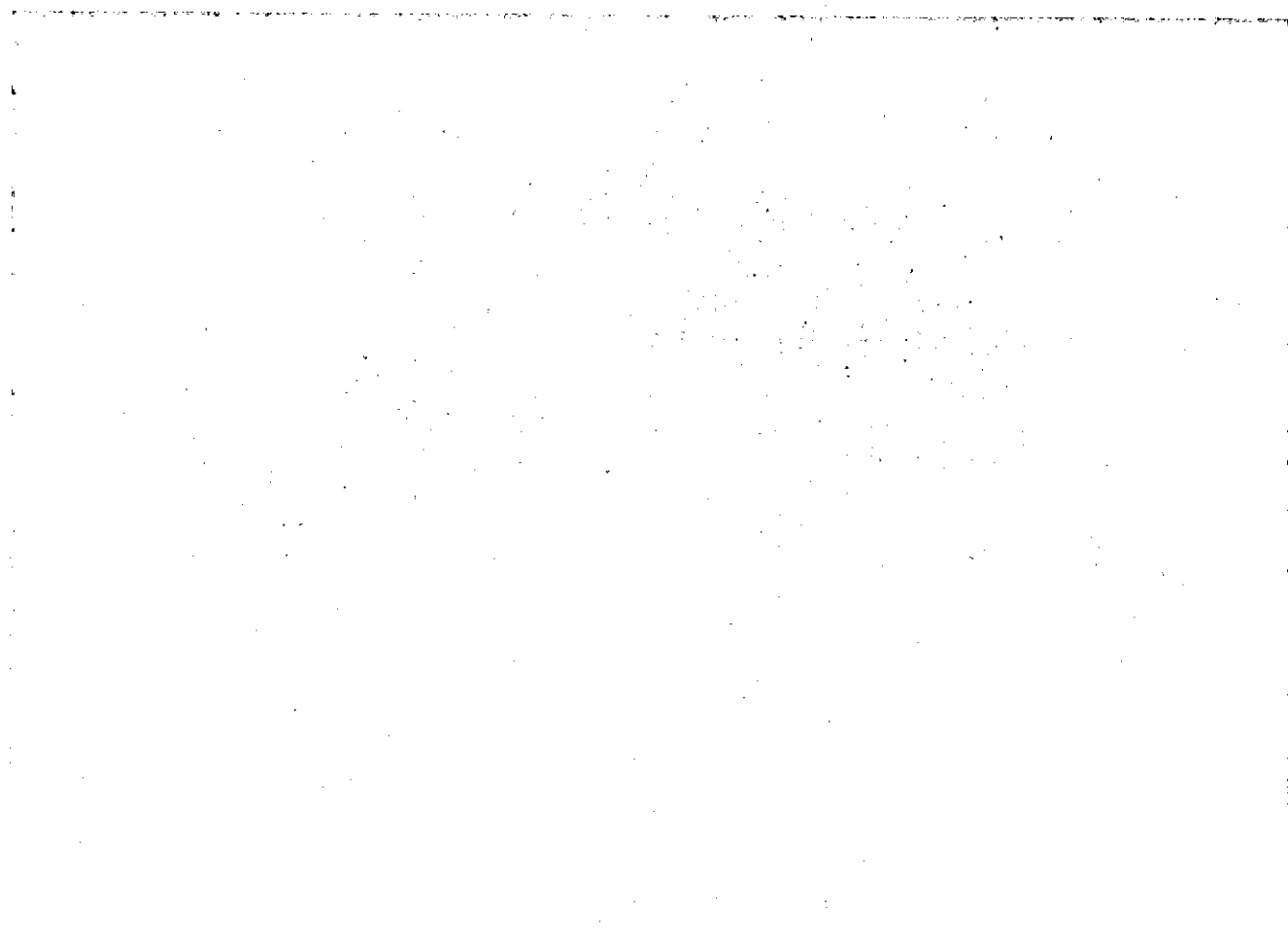


Human HCC, Ah receptor 免疫染色

F1 死亡例 病理組織解析

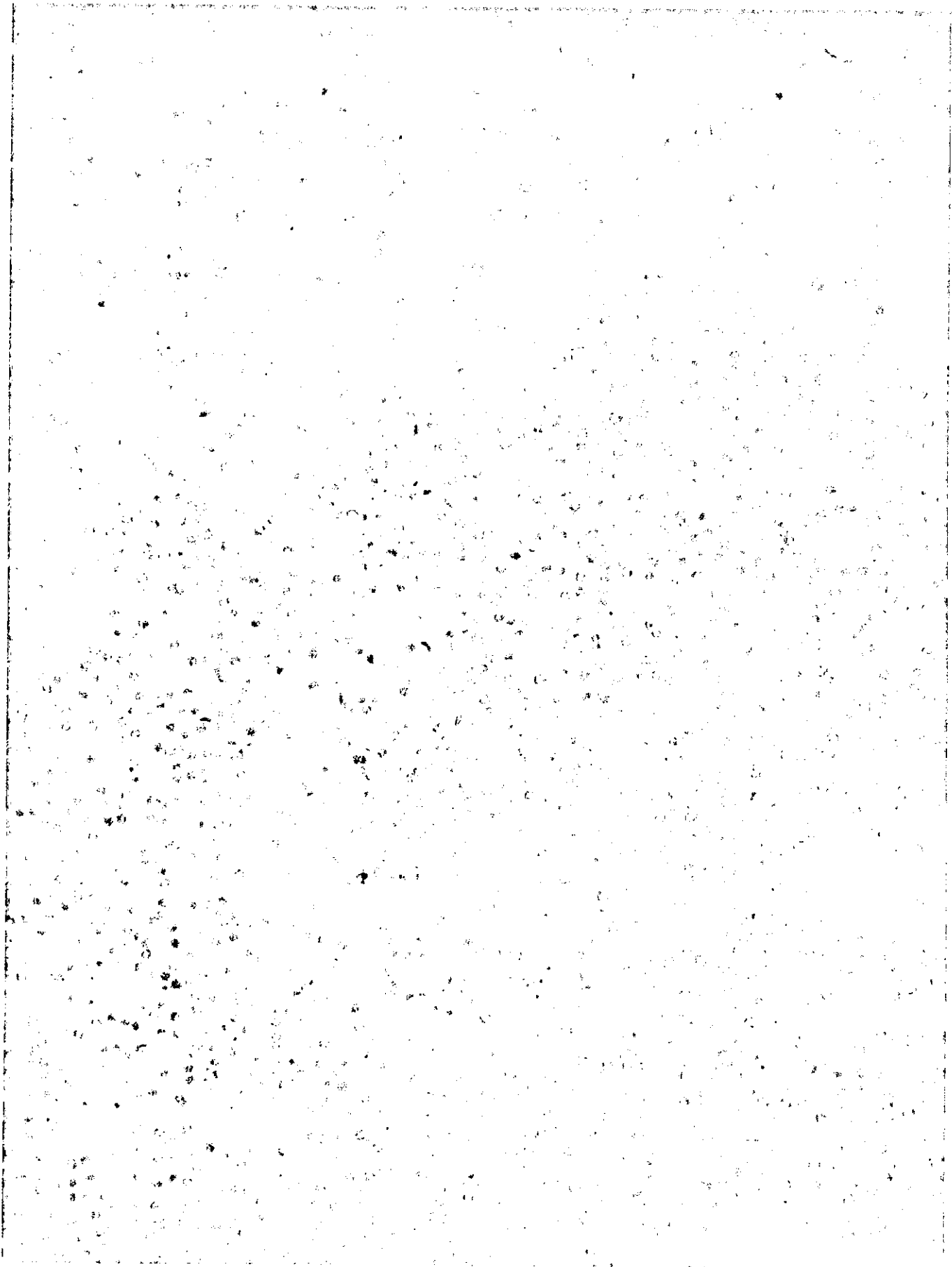
TCDD300ng/kg 投与 (サル番号 38)

所見 肝臓腫瘍

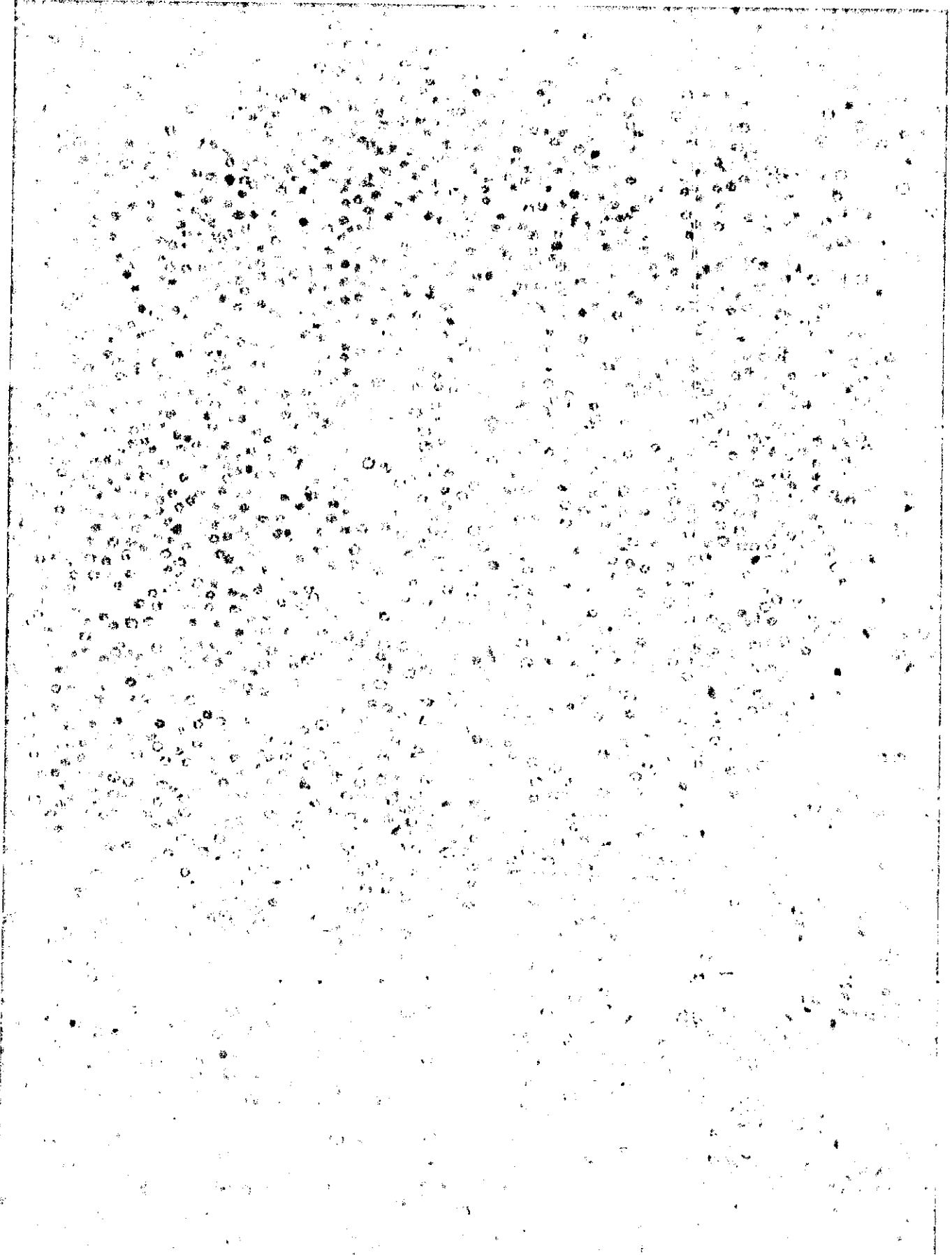


38-liver-tumor-01.jpg

Tumor -01 (No.38)



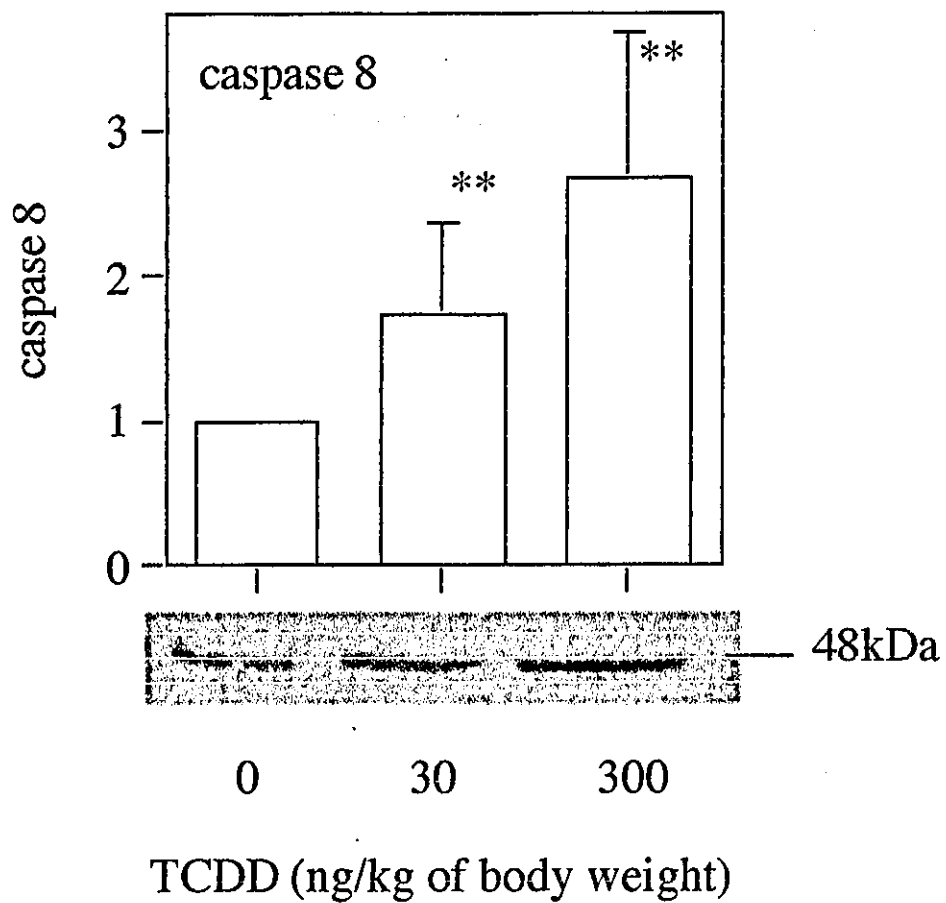
Tumor -02 (No.38)



Tumor -03 (No.38)

発癌性と関連性のあるタンパク質の発現解析

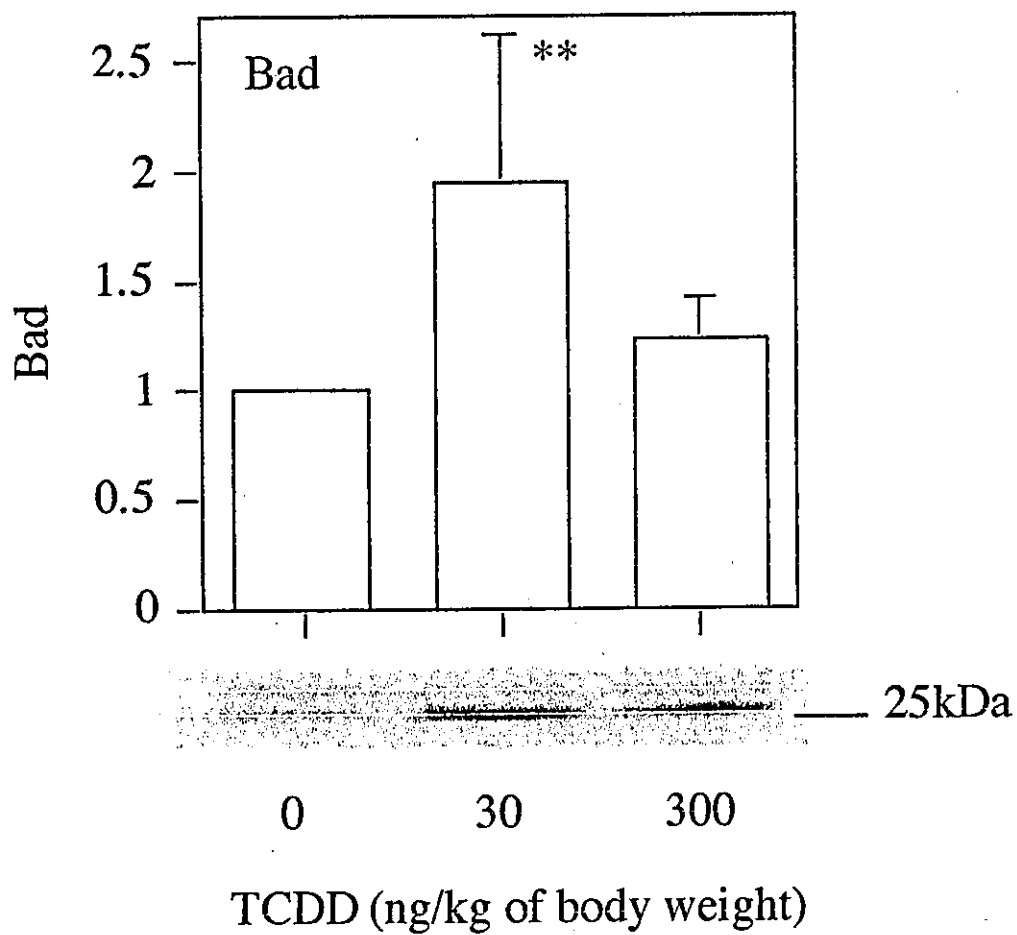
(western blotting)



Bar means \pm SD (n=3), ** $p < 0.01$

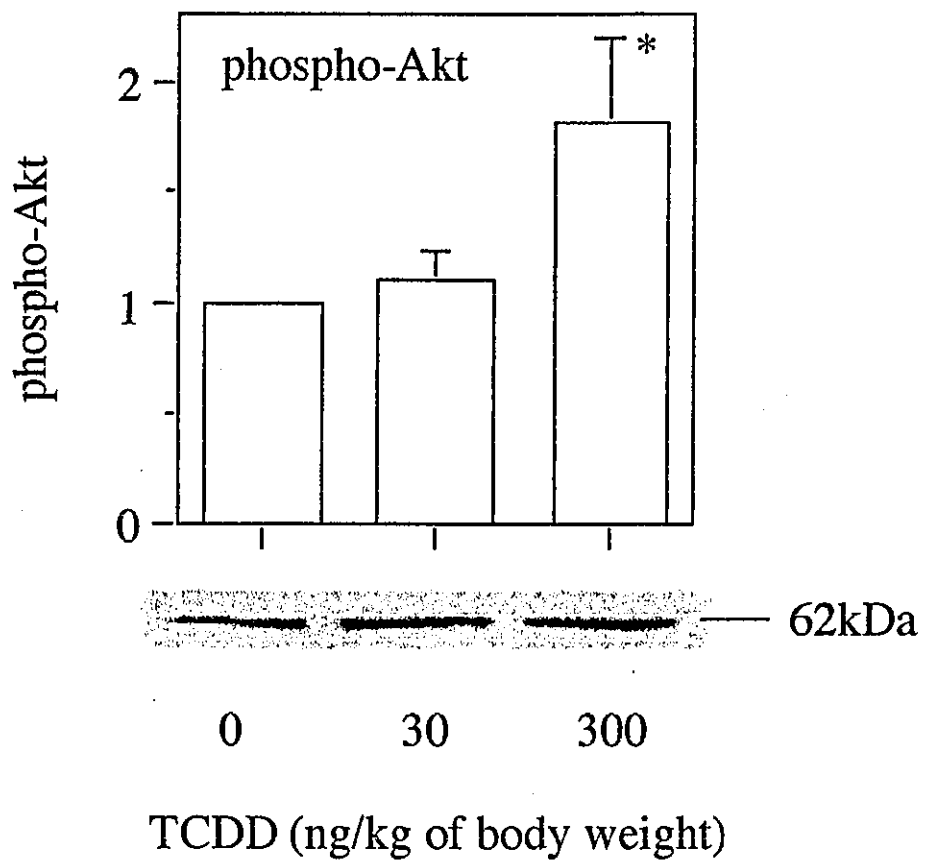
TCDD 単回投与アカゲザル (F0) の肝臓における
タンパク質変動

Caspase 8



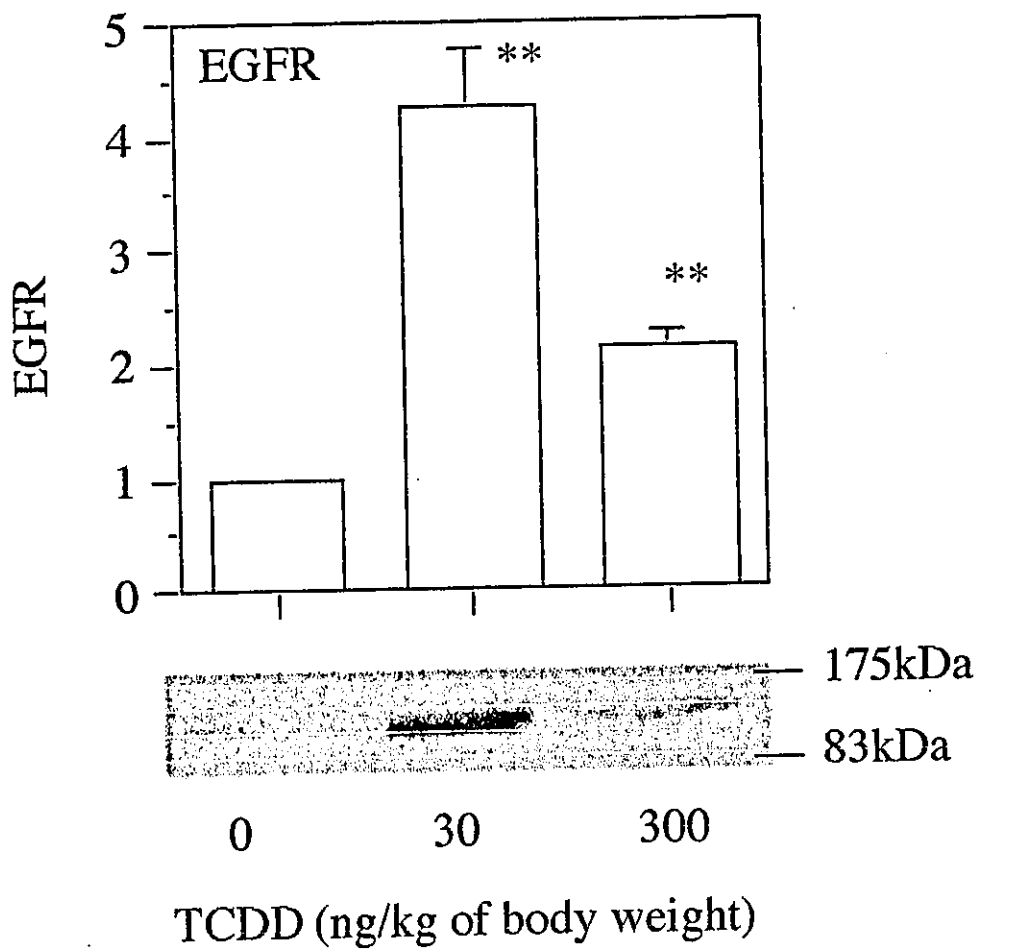
Bar means \pm SD (n=3), ** $p < 0.01$

TCDD 単回投与アカゲザル (F0) の肝臓における
 タンパク質変動
 -Bad -



Bar means \pm SD (n=3), * $p < 0.05$

TCDD 単回投与アカゲザル (F0) の肝臓における
タンパク質変動
-phospho-Akt -



Bar means \pm SD (n=3), ** $p < 0.01$

TCDD 単回投与アカゲザル (F0) の肝臓における
 タンパク質変動
 -EGFR-

剖検日リスト (SBL89-05, SBL89-59, SBL89-05-02)

2005年2月2日

剖検日	動物番号	F0 or F1	用量 (ng/kg)	性別	試験番号	備考 (死亡or切迫)
2004.1.2	31b	F1	300	♂	SBL89-05	死亡
2004.1.5	61a	F1	0	♂	SBL89-05	死亡
2004.1.7	24b	F1	30	♂	SBL89-05	死亡
2004.1.10	6	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.1.10	19	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.1.10	34	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.1.10	40	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.1.11	32	F0	300	♀	SBL89-05	切迫
2004.1.15	3b	F1	0	♀	SBL89-05	死亡
2004.1.17	65b	F1	30	♂	SBL89-05	死亡
2004.1.23	103	F0	300	♀	SBL89-05	切迫
2004.1.24	23b	F1	30	♀	SBL89-05	切迫
2004.2.2	4	F0	3	♀	SBL89-05-02	死亡
2004.2.3	7	F0	300	♀	SBL89-05-02	切迫
2004.2.22	21b	F1	30	♂	SBL89-05	死亡
2004.2.25	12	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.2.25	15	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.2.25	28	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.2.25	29	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.2.25	30	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.2.25	57	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.3.3	38b	F1	300	♂	SBL89-05	切迫
2004.3.17	27b	F1	30	♂	SBL89-05	死亡
2004.5.31	10	流出胎児	300	♂	SBL89-05-02	流産
2004.8.4	23a	F1	30	♀	SBL89-05	死亡
2004.9.6	9	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.9.6	46	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.9.6	61	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.9.6	63	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.9.6	25	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.9.6	26	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.9.6	27	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.9.6	47	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.9.6	39	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.9.6	42	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.9.6	44	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.9.6	45	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.22	2	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.10.22	3	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.10.22	4	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.10.22	21	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.10.22	23	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.10.22	24	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.10.22	31	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.22	33	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.22	35	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.25	101	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.25	102	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.25	104	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.25	105	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.25	106	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.25	107	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.25	108	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.10.25	109	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.11.1	5	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.11.1	7	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.11.1	62	F0	0	♀	SBL89-05	

2004.11.1	49	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.11.2	64	F0	0	♀	SBL89-05	
2004.11.2	20	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.11.2	50	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.11.2	65	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.11.2	51	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.11.2	68	F0	300	♀	SBL89-05	

2004.11.8	1	F0	0	♀	SBL89-59	
2004.11.8	2	F0	0	♀	SBL89-59	
2004.11.8	3	F0	30	♀	SBL89-59	
2004.11.8	4	F0	30	♀	SBL89-59	
2004.11.8	5	F0	300	♀	SBL89-59	
2004.11.8	6	F0	300	♀	SBL89-59	
2004.11.9	51b	F1	300	♂	SBL89-05	死亡
2004.11.22	2b	F1	0	♀	SBL89-05	
2004.11.22	4b	F1	0	♂	SBL89-05	
2004.11.22	11b	F1	0	♂	SBL89-05	
2004.11.22	20b	F1	30	♀	SBL89-05	
2004.11.22	25b	F1	30	♂	SBL89-05	
2004.11.22	47b	F1	30	♂	SBL89-05	
2004.11.22	42b	F1	300	♂	SBL89-05	
2004.11.22	44b	F1	300	♂	SBL89-05	
2004.11.22	45b	F1	300	♂	SBL89-05	
2004.12.20	61b	F1	0	♀	SBL89-05	
2004.12.20	63b	F1	0	♀	SBL89-05	
2004.12.20	64b	F1	0	♀	SBL89-05	
2004.12.20	16	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.12.20	22	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.12.20	53	F0	30	♀	SBL89-05	
2004.12.20	37	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.12.20	41	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.12.20	60	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.12.20	66	F0	300	♀	SBL89-05	
2004.12.24	9b	F1	0	♀	SBL89-05	
2004.12.24	46b	F1	0	♀	SBL89-05	
2004.12.24	26b	F1	30	♀	SBL89-05	
2004.12.24	50b	F1	30	♀	SBL89-05	
2004.12.24	33b	F1	300	♀	SBL89-05	
2004.12.24	35b	F1	300	♀	SBL89-05	
2004.12.24	39b	F1	300	♀	SBL89-05	
2004.12.24	68b	F1	300	♂	SBL89-05	
2004.12.24	106	F1	300	♀	SBL89-05	
2004.12.24	109	F1	300	♂	SBL89-05	
2005.1.21	38	F0	300	♀	SBL89-05	
2005.1.21	1	F0	0	♀	SBL89-05-02	
2005.1.21	3	F0	3	♀	SBL89-05-02	
2005.1.21	5	F0	3	♀	SBL89-05-02	
2005.1.21	9	F0	3	♀	SBL89-05-02	
2005.1.21	6	F0	300	♀	SBL89-05-02	
2005.1.21	8	F0	300	♀	SBL89-05-02	
2005.1.21	10	F0	300	♀	SBL89-05-02	
2005.1.21	1	F1	0	♀	SBL89-05-02	
2005.1.21	3	F1	3	♂	SBL89-05-02	
2005.1.21	5	F1	3	♂	SBL89-05-02	
2005.1.21	9	F1	3	♀	SBL89-05-02	
2005.1.21	8	F1	300	♂	SBL89-05-02	