

Table 10. Microscopic pathological findings. Neoplastic (benign) and neoplastic (malignant) lesions (Incidence %)

ORGAN AND FINDINGS	MALE		FEMALE	
	Incidence (%)	No. Animals	Incidence (%)	No. Animals
Group	1	3	4	5
Propolis (%)	0	2.5	0	0.5
No. Animals	50	50	50	50
<b>Adrenals</b>				
Cortical adenoma	0	2	2	4
Cortical carcinoma	2	0	0	0
<b>Pituitary gland</b>				
Adenoma (anterior lobe)	20	4*	12	36
Carcinoma	2	0	0	6

\*, \*\*Significant at  $P < 0.05$  and  $P < 0.01$ , respectively, v.s. male or female control diet group

Table 10. Microscopic pathological findings. Neoplastic (benign) and neoplastic (malignant) lesions (Incidence %)

ORGAN AND FINDINGS	MALE			FEMALE		
	Incidence (%)			Incidence (%)		
Group	1	2	3	4	5	6
Propolis (%)	0	0.5	2.5	0	0.5	2.5
No. Animals	50	50	50	50	50	50
Bone Marrow						
Metastasis (M.lymphoma/leukemia)	4	0	0	0	0	0
Eye(s)						
Metastasis (M. lymphoma/leukemia)	0	0	0	0	2	0
Ear(s)						
Metastasis (sarcoma)	2	2	0	0	0	0

図1. 実験プロトコール

## Experimental protocol

Age	6	110
Exp wks	0	104

G1: male (50), G4: female (50)

G2: male (50), G5: female (50)

G3: male (50), G6: female (50)

S

Animals: 300 male and female Wistar Hannover (Nihon Clea, Japan) (6-week-old) rats

Treatment:

□ G1, 4: 2.5% starch powder diet

▨ G2, 5: 0.5% Propolis+2.5% starch powder diet

▩ G3, 6: 2.5% Propolis+ 2.5% starch powder diet

S - sacrifice

図2. 体重の推移

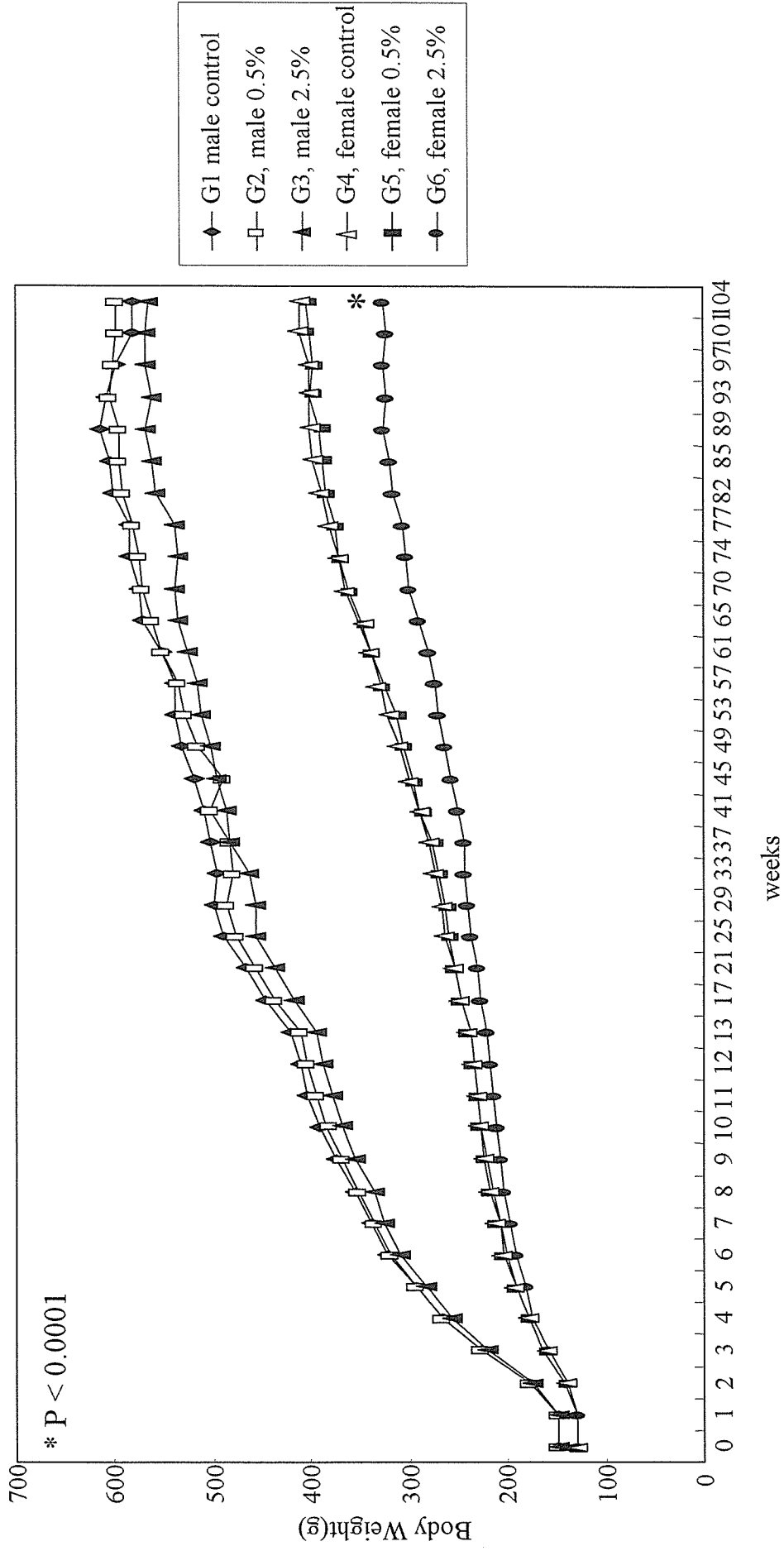


図3. 摂水量の推移

# Water consumption

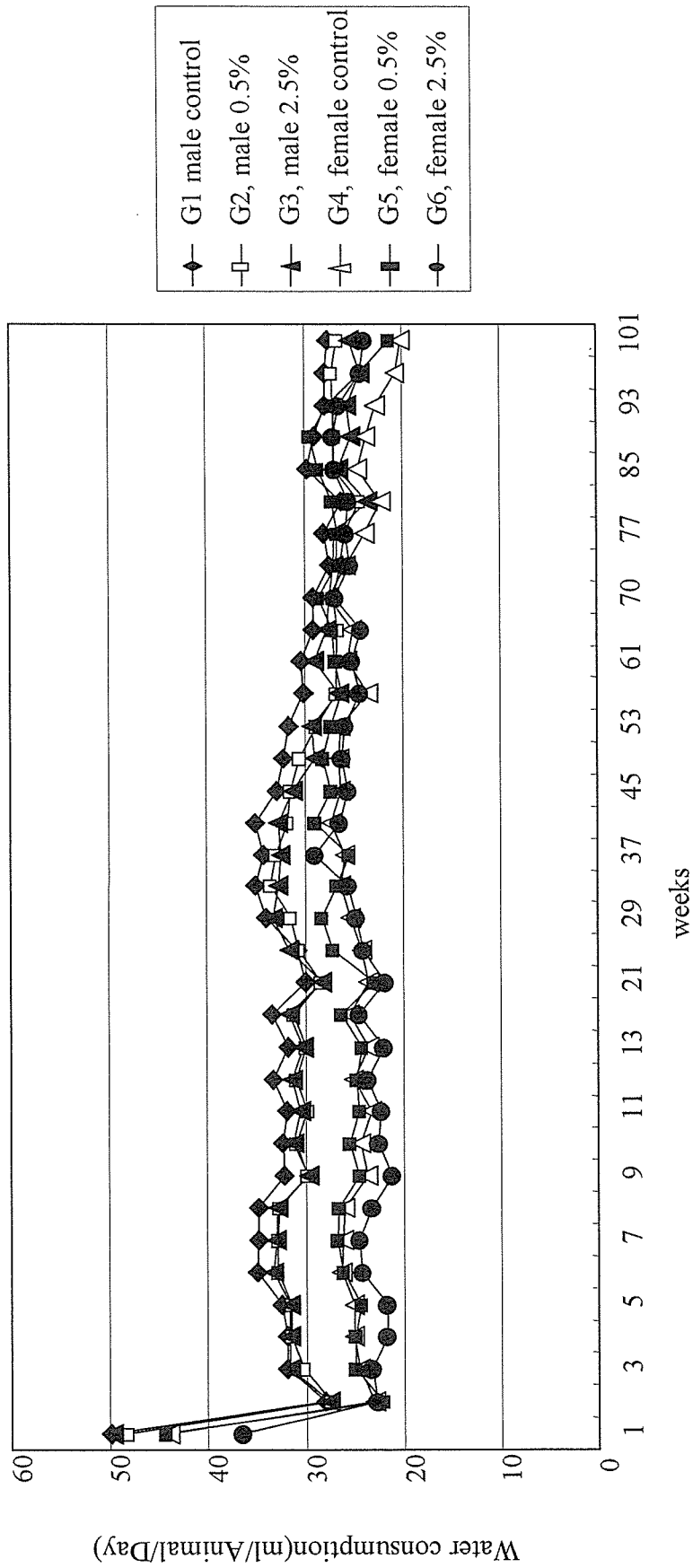


図4. 摂食量の推移

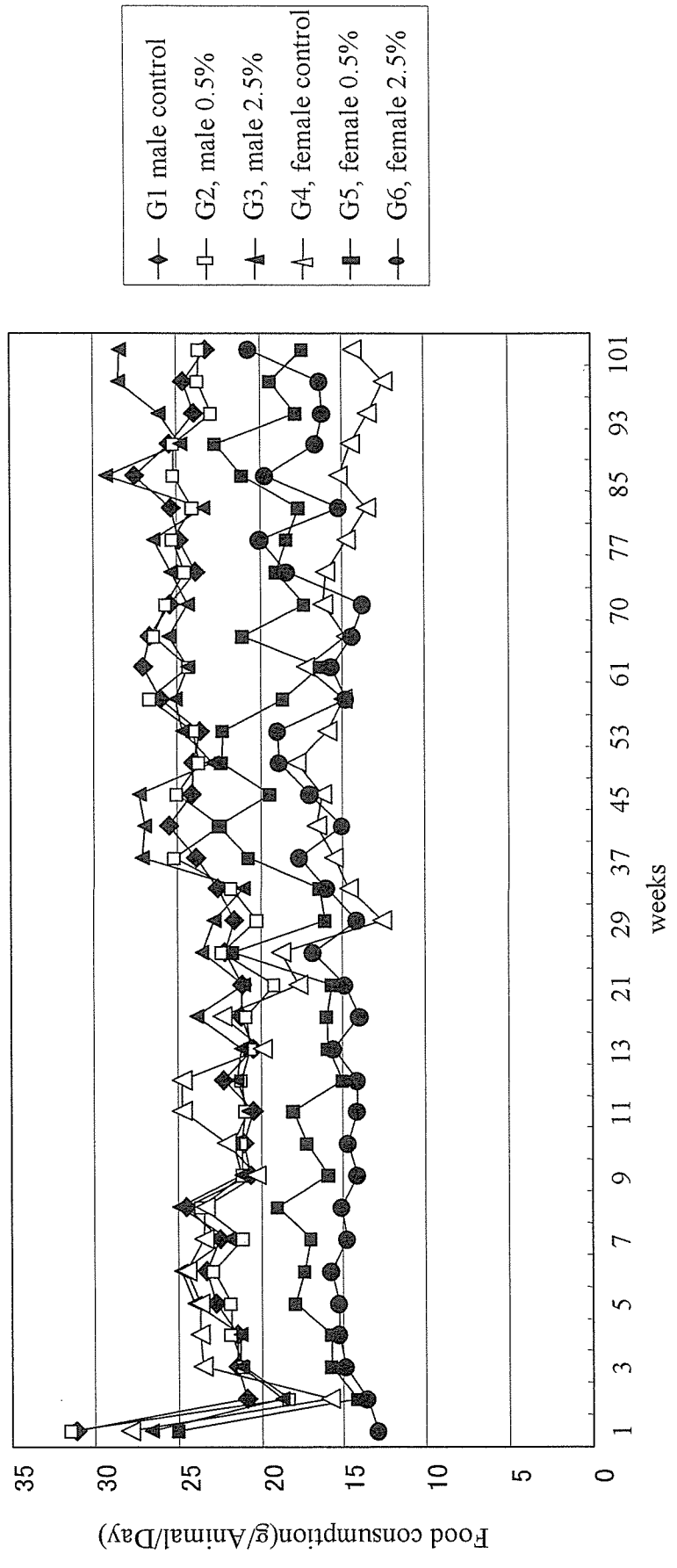
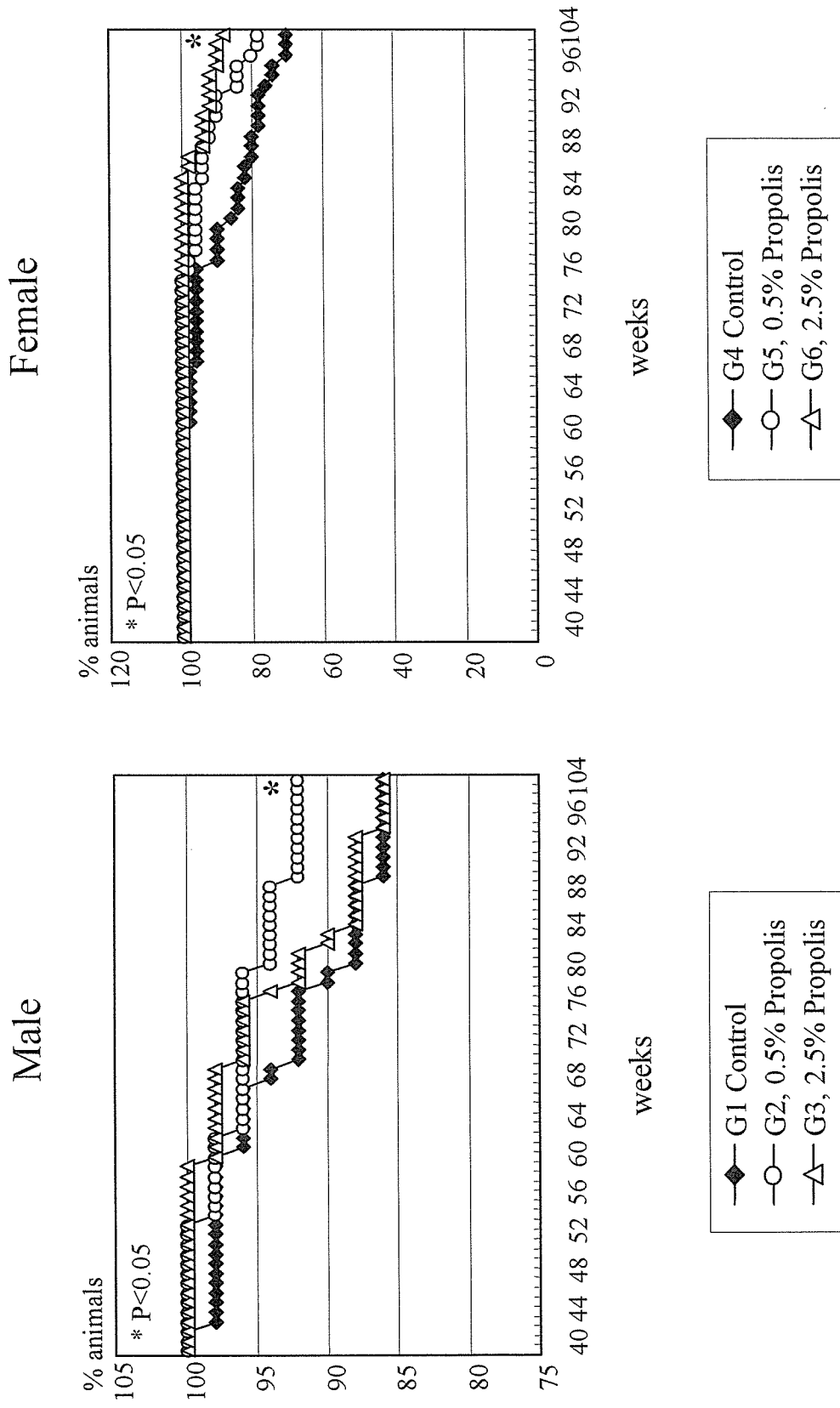


図5. 生存曲線



厚生労働科学研究費補助金(食品安全確保研究事業)  
平成 17 年度分担研究報告書

キダチアロエの発がん性等に関する研究  
分担研究者 今井田克己 香川大学 医学部 腫瘍病理学 教授

研究要旨

既存添加物であるキダチアロエ抽出物の 1 年間反復投与毒性試験【実験 1】および 2 年間の発がん性試験【実験 2】を行った。Wistar Hannover ラット雌雄共にキダチアロエ抽出物を【実験 1】では 0、0.16、0.8 及び 4.0%で、【実験 2】では 0、0.8 及び 4.0%で経口投与した。その結果、雌雄共にキダチアロエ 4.0%群で軟便～下痢便、軽度の体重減少、回盲部リンパ節に類洞の拡張による腫大を認めた。1 年間慢性毒性試験【実験 1】および 2 年間発がん性試験【実験 2】の結果、キダチアロエ抽出物の無毒性量(NOEL)は飼料中濃度 0.16%(雄：88mg/kg/day、雌：110mg/kg/day)と結論された。

A. 研究目的

キダチアロエはユリ科の植物であり、日本では古くから医者いらずの俗称で親しまれている。その利用範囲は広く、火傷や外傷の治療として、また胃腸薬や緩下剤として、使用されているだけでなく、化粧品や健康食品の原料として用いられている。また、キダチアロエ抽出物は増粘安定を目的とした天然の食品添加物として既存添加物名簿に登録されている。キダチアロエは永年にわたってさまざまな形態で使用されており、その生理作用についての研究も行われており、がんに対する抑制作用も報告されている<sup>1,2</sup>。しかしながら、長期動物実験に基づく安全性は確立されていない。これまでに 90 日間反復投与毒性試験が行われており、キダチアロエ抽出物 4.0%投与群で軟便と好中球の増加が報告されている<sup>3</sup>。そこで本研究では食品添加物として使用されるキダチアロエ抽出物の最高用量を 4.0%とし、ラットに 1 年間の反復経口投与を行い反復投与毒性試験【実験 1】を行い、また、2 年間の発がん性試験を【実験 2】として検討した。

B. 研究方法

キダチアロエ抽出物は日本粉末薬品㈱(大阪市)から提供されたものを用いた。その正式名称は食品原料用キダチアロエエキスパウダー、Lot#031031BG、淡黄色の粉末で特異な匂いがあり、定量分析でバルバロイン類(バルバロイン+イソバルバロイン)0.83%、アロエニン 1.91%である。投与濃度は雌雄とも 90 日間反復投与毒性試験<sup>3</sup>

の結果に基づいて最高用量を 4.0%として、以下、【実験 1】では 4.0%、0.8%、0.16%、0%の用量に、【実験 2】4.0%、0.8%、0%の用量に設定した。飼料の作製はオリエンタル酵母工業㈱(東京都)に依頼し、キダチアロエ抽出物をオリエンタル MF 基礎飼料(オリエンタル酵母工業㈱)に規定量混ぜたものを調整し、固形飼料を作製した。

動物は Wistar Hannover (BrlHan:WIST@Jcl) ラットを、日本クレア㈱(東京都)より 5 週齢で入手し、1 週間、馴化飼育した。その後、【実験 1】では雄 42 匹、雌 44 匹を、体重層別無作為抽出により雌雄各 4 群(各群 10~14 匹)に分け、【実験 2】では、雄 156 匹、雌 162 匹を同様に雌雄各 3 群(各群 52~58 匹)に分け、試験に供した。飼育室の環境条件は、温度 24±2℃、湿度 60±10%、換気回数 15 回以上/時、1 日 12 時間蛍光灯照明(6:00 点灯、18:00 消灯)であった。動物はステンレス製ケージ(W260×L380×H180mm, CL-0402-2: 日本クレア㈱)に、個体の大きさに応じて随時、2~4 匹ずつ収容した。飲料水として水道水を自由に摂取させた。

試験期間中、それぞれの濃度の飼料を自由に摂取させた。全動物について一般行動、中毒症状、生死等について観察し記録した。体重と摂餌量は投与開始後 13 週まで毎週 1 回、その後は 4 週に 1 回測定した。投与期間は【実験 1】で 1 年間、【実験 2】で 2 年間、検体を経口投与した。投与期間終了後、エーテル麻酔下で開腹、腹部大動脈より採血し、瀉血による屠殺後、剖検した。剖検時、諸臓器を肉眼的に観察し、脳、心臓、肺、肝臓、



脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、唾液腺、胸腺は重量測定後に、リンパ節(頸部、腸間膜、回盲部)、下垂体、甲状腺、上皮小体、鼻腔、気管、舌、唾液腺(顎下腺、舌下腺)、食道、胃、小腸、大腸、膀胱、精囊、前立腺、乳腺、子宮、脊髄、坐骨神経、大動脈、眼球、ハーダー氏腺、皮膚、骨および骨髄(大腿骨、胸骨)、骨格筋、ジンバル腺、その他の肉眼病変部については摘出後直ちに10%緩衝ホルマリン液にて固定した。精巣はGlutaraldehyde Formalin Acetic Acid液にて固定した。下垂体、前立腺、精囊、子宮については、固定後に重量を測定した。その後、各組織を切り出し、パラフィン包埋後、薄切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して、病理組織学的に検索を行った。採取した血液は、㈱エスアールエル(東京都)に依頼し、赤血球(RBC)、白血球(WBC)、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット(Ht)、血小板(Plt)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)を測定した。遠心分離して得た血清を用いて、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、 $\gamma$ -グルタミントランスペプチダーゼ( $\gamma$ -GTP)、総ビリルビン(T-Bil)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン(Cre)、糖(glu)、総コレステロール(T-Cho)、中性脂肪(TG)、リン脂質(PL)、総蛋白(TP)、アルブミン(AIb)、アルブミン・グロブリン比(A/G)、カルシウム(Ca)、無機リン(IP)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩化物(Cl)を測定した。統計処理では、各検査項目(飼料消費量、被験物質摂取量)について対照群と各投与群との間の統計学的有意差検定を行い、危険率5%( $P < 0.05$ )と1%( $P < 0.01$ )のレベルで判定した。平均値の差の検定はPost-hocの多重比較法を用いて行った。また、頻度についてはFisherの直接確率検定を、程度のある病変についてはMann-Whitney検定を行った。

## C. 研究結果

### 1. 一般状態

#### 【実験1】

実験期間中、全動物が生存した。一般状態では、投与第1週から雄の4.0%群で下痢便が認められ、他の群と比べて便の色が黄色調を呈した。雌の

4.0%群では、雄よりも程度は軽いものの、軟便が認められた。下痢便～軟便は実験終了まで観察された。

#### 【実験2】

実験期間中、一部の動物が死亡した。特に60週齢前後から死亡例が増加した。生存曲線をFig.2に示した。雌4%群は雌の対照群と比べ、有意に死亡例が少なかった。一般状態では、投与第1週から雄の4.0%群で下痢便が認められ、他の群と比べて便の色が黄色調を呈した。雌の4.0%群では、雄よりも程度は軽いものの、軟便が認められた。下痢便～軟便は実験終了まで観察された。

### 2. 体重

#### 【実験1】

試験期間中の各群の体重の推移をFig.1とTable1に示した。投与第1週、2週、6週、7週に雄の4.0%群で、投与第3週には雄の0.8%群において対照群と比較して有意に低値を示した。雌の4.0%群で、最終体重に対照群と比較して有意に低値を示した。その他の群では体重変化に有意差を認めなかった。

#### 【実験2】

試験期間中の各群の体重の推移をFig.3に示した。雌雄ともに、4.0%群で、対照群と比較して有意に低値を示した。その他の群では体重変化に有意差を認めなかった。

### 3. 摂餌量と被験物質摂取量

#### 【実験1】

各群の摂餌量の推移をTable2に示した。投与第10週に雌の4.0%群で、飼料消費量が対照群と比較して有意に低値を示した。

試験期間中におけるラット1匹1日当たりの平均の摂餌量と被験物質摂取量をTable3に示した。ラット1匹1日当たりの平均の摂餌量は、雌雄共に各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。キダチアロエ抽出物の摂取量は被験物質の用量段階にほぼ相関していた。

#### 【実験2】

各群の1個体1日当たり摂餌量の推移をFig.4に示した。雌雄それぞれ、各群間に有意差は認められなかった。

試験期間中におけるラット1匹1日当たりの平均の摂餌量と被験物質摂取量をTable14に示した。ラット1匹1日当たりの平均の摂餌量は、雌

雄共に各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。キダチアロエ抽出物の摂取量は被験物質の用量段階にほぼ相関していた。

#### 4. 血液学的検査および血清生化学的検査

##### 【実験1】

血液学的検査の結果を Table 4(雄), 5(雌)に示した。雄の 4.0%群において白血球数の有意な高値が観察された。雌の 4.0%群と 0.8%群において、ヘモグロビン量が有意に低値を示した。雌の 0.8%群において、対照群と比較して、赤血球数と MCH、MCHC が有意に低値を示した。その他の項目で散発的に有意差が観察されたが、用量相関性が見られないため毒性学的意義に乏しい所見と見なした。

血清生化学的検査の結果を Table 6(雄), 7(雌)に示した。雄の 4.0%群と 0.8%群、雌の 4.0%群において対照群と比較して、IP の有意な低値が観察された。雌の 4.0%群で Ca、ALT の有意な低値が観察された。その他の項目で散発的に有意差が観察されたが、用量相関性が見られないため毒性学的意義に乏しい所見と見なした。

##### 【実験2】

血液学的検査および血清生化学的検査の結果を Table 16 に示した。雌の 4.0%群において赤血球数、ヘモグロビン値、およびアルブミン値の有意な高値が観察された。雌の 4.0%において、ヘモグロビン量が有意に高値を示し、Na, K, Cl の有意な低値が見られた。その他の項目で散発的に有意差が観察されたが、用量相関性が見られないため毒性学的意義に乏しい所見と見なした。

#### 5. 臓器重量

##### 【実験1】

試験終了時の臓器の絶対重量と相対重量の結果を Table 8(雄), 9(雌)に示した。絶対重量では雌の 4.0%群で副腎の有意な低値が観察された。相対重量では雄の 0.8%群で肝臓の有意な高値が観察された。雌の 4.0%群と 0.8%群で、脳と心臓の相対重量の有意な高値が観察された。また、雌の 4.0%群で腎の相対重量の有意な高値が観察された。その他の臓器では有意な差異を認めなかった。

##### 【実験2】

試験終了時の臓器の絶対重量と相対重量の結果を Table 15 に示した。雄の 4.0%群で肝臓の有

意な相対値の高値が観察された。また雄の 4%および 0.8%群で脾臓の絶対値、相対値ともに有意な低値を示した。その他の臓器では有意な差異を認めなかった。

#### 6. 病理学的検査

##### 【実験1】

非腫瘍性病変の結果を Table 10(雄), 11(雌)に示した。回盲部リンパ節において、重度の類洞の拡張が雄の 4.0%群、雌の 4.0%群でそれぞれ 6 例、7 例に観察され、いずれも対照群と有意差を認めた。また、回盲部リンパ節に茶～黄色の色素沈着が、雄の 4.0%群、雌の 4.0%群でそれぞれ 9 例、5 例に観察され、いずれも対照群と有意差を認めた。腸間膜リンパ節において、軽度の類洞の拡張が雌の 4.0%群で 8 例に観察され、対照群と有意差を認めた。また、雄の各群でも軽度の類洞の拡張が 4 から 9 例に観察されたが、対照群との間に有意差を認めなかった。

腎臓では、慢性腎症を雌雄の各群で 1 から 7 例に観察し、雄の 0.16%群で対照群と比較して有意差を認めたが、用量相関性は示さなかった。また、尿細管に茶～黄色の色素沈着が観察され、雌雄いずれも 4%群において対照群との有意差を認めた。

その他に、心臓の小肉芽腫、脾臓の副脾、胸腺の嚢胞と小肉芽腫、下垂体の嚢胞、甲状腺の濾胞細胞空胞状変性と C 細胞過形成、副腎の副副腎、肺の炎症細胞浸潤、肝臓の小肉芽腫と明細胞巣、脂肪変性、胆管過形成、卵巣の嚢胞、子宮の拡張等の所見が各群で観察されたが、いずれも対照群と被験物質投与群との間に差を認めなかった。

腫瘍性病変の結果を Table 12(雄), 13(雌)に示した。胸腺腫と下垂体前葉腺腫、副腎皮質の良性間葉系腫瘍、及び腹腔内の脂肪腫が少数例に観察されたが、いずれも対照群と被験物質投与群との間に差を認めなかった。

##### 【実験2】

非腫瘍性病変の病理組織学的検討の結果を Table 17 に示した。雄の 4.0%群、雌の 4.0%群でそれぞれ、大腸において有意に上皮の肥厚および色素沈着が見られ、上皮の肥厚については雄の 0.8%でも有意に増加していた。腸間膜リンパ節におい

ては類洞の拡張が雌雄4.0および0.8%群で、腎臓において尿細管の色素沈着が雌雄4.0および0.8%群でそれぞれ有意に増加していた。その他、4.0%群で非腫瘍性病変に差を認めなかった。

腫瘍性病変の結果をTable 18に示した。結腸の腺腫あるいは腺癌の発生は4.0%群では雄4/42例、雌3/45例に観察された（対照群および0.8%群において雌雄ともに観察されなかった）。

なお、結腸および直腸に発生した腺腫と腺癌を合計し、大腸の腫瘍性病変として集計した場合、雄5/42例の発生頻度となり、対照群と比較して統計学的に有意差を認めた。その他、各臓器において様々な変化が認められたが、対照群と同程度の発生率であった。

#### D. 考察

Wistar Hannover ラットの雌雄を用いて、キダチアロエ抽出物を0, 0.16, 0.8 及び4.0%の濃度で飼料中に混じて1年間反復投与しその毒性について検索し【実験1】、0, 0.8 及び4.0%の濃度で2年間反復投与しそのがん原性について検索した【実験2】。

【実験1】において、1年間の投与期間中に死亡例はなく、被験物質投与に関連すると思われる死亡率の増加は観察されなかった。【実験2】では2年間の投与期間中に随時死亡例が発生したが、雌の4%群は有意に対照群と比べて生存率が高かった。有意差は得られないものの、雌雄ともアロエ投与の各群で、生存率はコントロール群より高かった。【実験1】および【実験2】において、臨床症状では、投与開始後1週間から雌雄共にキダチアロエ抽出物の4.0%群で軟便から下痢便が観察され、便が黄色調を呈し、この状態が実験終了時まで続いた。健康状態の観察では他の群と比べて特に異常は見られなかった。このことは90日間反復投与毒性試験の結果と一致しており<sup>1</sup>、アロエの下剤としての有効性を示す文献とも良く一致する<sup>4</sup>。体重に関しては、雌雄共に4.0%群で対照群と比べ有意な体重減少を認めたが、試験終了時まで他の群と同様の体重増加を示した。

【実験1】において、血液学的検査では、雄の4.0%群で白血球の増加を認めたが、雌では認められなかった。また、雌の0.8%群、4.0%群でヘモグ

ロビンの低下が認められたが、雄では認められなかった。90日間反復投与毒性試験では雌雄共に4.0%群で白血球数の増加と好中球比率の増加、及びリンパ球比率の減少が観察されているが、その原因は明らかとなっていない<sup>1</sup>。本研究において、造血器系に組織学的な変化は観察されず、白血球数やヘモグロビン量の変化の原因は不明である。また、血清生化学的検査では雄の0.8%群、4.0%群と雌の4.0%群で無機リンの低下、及び雌の4.0%群でカルシウムの低下とアラニンアミノトランスフェラーゼの低下が観察された。

【実験2】では、血液学的検査および血清生化学的検査において、雌の4.0%群において赤血球数、ヘモグロビン値、およびアルブミン値の有意な高値が観察された。これは下痢に伴う脱水傾向によるものと推察される。

【実験1】および【実験2】において、回盲部リンパ節では雌雄共に4.0%群で肉眼的にリンパ節の腫大が見られ、組織学的には類洞の著明な拡張と茶～黄色の色素沈着の増加が観察された。キダチアロエはアントラキノン類を多く含む天然成分であり、過去の報告ではアントラキノン系の緩下剤である danthron を Sprague-Dawley ラットに投与すると結腸腸間膜リンパ節の類洞の拡張と茶～黄色の色素沈着増加、及び大腸のメラノシスが観察されている<sup>5</sup>。したがって、本研究で観察された回盲部リンパ節の類洞の拡張と色素沈着の増加はキダチアロエ投与により下痢が発生し、それに起因した変化と考えられる。回盲部リンパ節や結腸腸間膜リンパ節に類洞の拡張と色素沈着が限局している理由は、アントラキノン系の薬剤が下部消化管でその薬理的な活性を示し、下部消化管で色素の吸収あるいは形成が行われるためと考えられている<sup>6, 6)</sup>。

また、結腸、直腸の腫瘍性病変を大腸として集計した場合、雄5/42例の発生頻度となり、対照群と比較して有意な増加を示し、雄の大腸における腫瘍性病変の発生は被験物質投与の影響が示唆された。これは、特に雄で著明な下痢が見られたことから、下痢に伴う変化と考えられる。今後、アロエ投与に伴う下痢と大腸腫瘍との関連についてさらに検討が必要と考えられる。

腎臓では、【実験1】および【実験2】において、雌雄共に4%群で腎尿細管の色素沈着増加が観

察され、腎尿細管の沈着物は、回盲部リンパ節の沈着物と組織学的に同様の茶～黄色調を呈していた。前述のアントラキノン系緩下剤である danthron をラットに投与した実験でも同様に、リンパ節の変化だけではなく、腎臓の腫大と尿細管における茶～黄色の色素沈着増加も観察されている<sup>(5)</sup>。したがって、本研究における尿細管の色素沈着増加もキダチアロエ投与に伴う下痢に起因した変化と考えられる。本研究では、血清生化学的検査において腎機能マーカーに散発的に異常所見が認められるものの、用量相関性は認めなかった。また、組織学的所見では、雌雄の各群で慢性腎症が観察され、雄の 0.16%群で対照群と比べ有意に高頻度を示したが、用量相関性は認めなかった。以上より、腎尿細管には色素沈着が認められたが、被験物質投与による腎機能異常は認めなかった。

その他、散発的に対照群と有意差を認めた項目もあったが、用量相関性が見られないことや他の随伴するパラメーターに変化が見られないことから毒性学的意義のある所見ではないと判断した。

#### E. 結論

今回の 1 年間および 2 年間の反復経口投与による反復投与毒性試験および発がん性試験では、雌雄共にキダチアロエ抽出物の 4.0%群で軟便～下痢便、軽度の体重減少が見られた。病理組織学的には、1 年間で回盲部リンパ節の著明な類洞の拡張と色素沈着の増加、尿細管の色素沈着増加を認めた。2 年間の発がん性試験の結果、アロエ投与により下痢を起こす投与量で雄の大腸における腫瘍性病変発生の有意な増加が見られた。血液学および血清生化学的所見では 1 年間では、雄の 4.0%群で白血球の増加と、雌の 0.8%群、4.0%群でヘモグロビンの低下が見られ、雄の 0.8%群、4.0%群と雌の 4.0%群で無機リンの低下、雌の 4.0%群でカルシウム低下とアラニンアミノトランスフェラーゼの低下が見られた。2 年間では、雌の 4.0%群において赤血球数、ヘモグロビン値、およびアルブミン値の有意な高値が観察された。雌の 4.0%において、ヘモグロビン量が有意に高値を示し、Na, K, Cl の有意な低値が見られた。1 年間で

は雌の 4.0%群で副腎の絶対重量の低下と腎の相対重量の増加、雌の 0.8%群、4.0%群で心臓と脳の相対重量の増加を認めた。雄の 4.0%群で肝臓の有意な相対値の高値が観察された。また雄の 4%および 0.8%群で脾臓の絶対値、相対値ともに有意な低値を示した。

1 年間慢性毒性試験【実験 1】および 2 年間発がん性試験【実験 2】の結果、キダチアロエ抽出物の無毒性量 (NOAEL) は飼料中濃度 0.16%(雄 : 88mg/kg/day、雌 : 110mg/kg/day) と結論された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Li JQ, Imaida K. Roles of immunohistochemical expression of cyclin A and cyclin-dependent kinase 2 in colorectal tumors. Handbook of immunohistochemistry and in situ hybridization of human carcinomas, Vol. 2: Molecular pathology, colorectal carcinoma, and prostate carcinoma. pp. 207-214, ed. Hayat, M.A., 2005, Elsevier Academic Press, London

Shirai T, Kawabe M, Ichihara T, Fujiwara O, Taki M, Watanabe S, Wake K, Yamanaka Y, Imaida K, Asamoto M, Tamano S. Chronic exposure to a 1.439 GHz electromagnetic field used for cellular phones does not promote N-ethylnitrosourea induced central nervous system tumors in F344 rats. Bioelectromagnetics. 26: 59-68, 2005.

Ichihara T, Miyashita K, Kawabe M, Imaida K, Asamoto M, Ogiso T, Tamano S, Hirose M, Shirai T. Lack of combination hepatocarcinogenicity of harman, norharman and amitrole when given with NaNO<sub>2</sub> in the rat. Journal of Toxicological Sciences, 30: 1-6, 2005.

Ichihara T, Tamano S, Yoshino H, Imaida K, Ishikawa H, Kakizoe T, Shirai T. Lack of chemoprevention or promotion effects of docosahexaenoic acid on small intestine, colon,

liver, lung, thyroid, esophagus, kidney, and forestomach carcinogenesis in a rat medium-term multi-organ carcinogenesis model. *Journal of Toxicologic Pathology*, 18: 53-59, 2005.

Zeng Y, Yokohira M, Takeuchi H, Saoo K, Yamakawa K, Matsuda Y, Hosokawa K, Imaida K. Lack of significant modifying effect of arctiin on prostate carcinogenesis in probasin/SV40 T antigen transgenic rats. *Cancer Letters*, 222: 145-151, 2005

Zeng Y, Saoo K, Yokohira M, Takeuchi H, Yamakawa K, Matsuda Y, J. Q. Li, Imaida K. Dietary D-psicose, a rare sugar, does not show any modifying effects in a medium-term liver carcinogenesis bioassay in F344 male rat. *J. Toxicol. Pathol.*, 18: 85-88, 2005.

Zeng Y, Yokohira M, Saoo K, Takeuchi H, Chen K, Yamakawa K, Matsuda K, Kakehi Y, Imaida K. Inhibition of prostate carcinogenesis in probasin/SV40 T antigen transgenic rats by raloxifene, an antiestrogen with anti-androgen action, but not nimesulide, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor *Carcinogenesis*, 26: 1109-1116, 2005.

Fukushima S, Wanibuchi H, Morimura K, Nakae D, Tsuda H, Imaida K, Shirai T, Tatematsu M, Tsukamoto T, Hirose M, Furukawa F. Lack of potential of low dose N-nitrosodimethylamine to induce preneoplastic lesions, glutathione S-transferase placental form-positive foci, in rat liver. *Cancer Letters*, 222: 11-15, 2005.

Yokohira M, Takeuchi H, Yamakawa K, Saoo K, Ikeda M, Matsuda Y, Zeng Y, Hosokawa K, Maeta H, Imaida K. Establishment of a biological system for detection of lung toxicity due to fine particle instillation: Sequential histopathological changes with acute and

subacute lung damage due to intratracheal instillation of quartz in F344 male rats. *Journal of Toxicologic Pathology*, 18: 13-18, 2005.

Takeuchi H, Saoo K, Matsuda Y, Yokohira M, Yamakawa K, Zeng Y, Miyazaki M, Fujieda M, Kamataki T, Imaida K. Dose dependent inhibitory effects of dietary 8-methoxypsoralen on NNK-induced lung tumorigenesis in female A/J mice. *Cancer Letters*, 2005

Matsuda Y, Saoo K, Hosokawa K, Yamakawa K, Yokohira M, Zeng Y, Takeuchi H, Iwai J, Shirai T, Obika K, Imaida K. Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor. Report of a case with inflammatory infiltration. *Pathology - Research and Practice*, 201:355-360, 2005.

今井田克己, 玉野静光, 萩原昭裕, 福島昭治, 白井智之, 伊東信行. 内分泌活性物質の発癌性作用および発癌修飾性検出のためのラット中期バイオアッセイの適用. 宮本純之, J. Burger (編), 内分泌活性物質のヒトおよび野生生物に及ぼす影響, pp. 779-783. 日本SCOPE委員会, 2005.

## 2. 学会発表

竿尾 光祐、松田 陽子、横平 政直、中野 正行、今井田 克己、薬剤起因性の心筋炎による心タンポナーデを来したと考えられた1剖検例, 第94回日本病理学会総会, 2005. 4. 14 横浜

松田 陽子、竿尾 光祐、横平 政直、阪本 晴彦、上野 正樹、今井田 克己、*Listeria monocytogenes* 敗血症による化膿性脳脊髄膜炎、心外膜炎の1剖検例, 第94回日本病理学会総会, 2005. 4. 14 横浜

横平政直, 竿尾光祐, 松田陽子, 今井田克己, 大野正文, 子宮体部腫瘍, 第87回スライドカンファレンス、日本病理学会中国四国支部学術集

会, 2005. 6. 18 鳥取

T. Shirai, M. Kawabe, T. Ichihara, J. Wang, O. Fujiwara, M. Taki, K. Wake, S. Watanabe, Y. Yamanaka, K. Imaida, S. Tamano, Review of Japanese in vivo studies on brain tumor carcinogenesis of cellular phones, Bioelectromagnetics 2005, A joint meeting of the Bioelectromagnetics Society and the European BioElectromagnetics Association, 2005. 6. 19 Dublin, Ireland

横平政直, 竿尾光祐, 松田陽子, 竹内聖, 山川けいこ, 曾宇, 細川京子, 今井田克己, ラット肝中期発癌性試験 (伊東法) を用いた各種 COX 阻害剤による肝発癌修飾作用の検討, 第 20 回発癌病理研究会, 2005. 8. 23-8. 25 旭川

細川 京子、横平 政直、曾 宇、竿尾 光祐、松田 陽子、山川 けいこ、今井田 克己, ラット肝中期発癌性試験 (伊東法) を用いた紫トウモロコシ色素による肝発癌の修飾作用, 第 6 4 回日本癌学会学術総会, 2005. 9. 14 札幌

谷内田真一、坂元亨宇、小出紀正、臼杵尚志、岡野圭一、横平政直、竿尾光祐、今井田克己, 肝多段階発癌過程における p 2 7 とその関連細胞周期シグナルの発現に関する免疫組織化学的検討, 第 6 4 回日本癌学会学術総会, 2005. 9. 15 札幌

松田陽子、横平政直、竿尾光祐、山川けいこ、細川京子、中野正行、今井田克己, bovine lactoferrin (bLF) 経口投与による NNK 誘発 A/J マウス肺腫瘍抑制効果の検討, 第 6 4 回日本癌学会学術総会, 2005. 9. 15 札幌

竿尾 光祐、松田 陽子、山川 けいこ、細川 京子、横平 政直、鎌滝 哲也、今井田 克己, ヒト大腸癌組織における CYP2A6 の発現, 第 6 4 回日本癌学会学術総会, 2005. 9. 15 札幌

山川 けいこ、横平 政直、竹内 聖、細川 京子、松田 陽子、竿尾 光祐、今井田 克己, マウスを用いた肺発癌化学予防の中期検索モデル

の開発, 第 6 4 回日本癌学会学術総会, 2005. 9. 15 札幌

横平政直、山川けいこ、細川京子、白石誠、竿尾光祐、松田陽子、今井田克己, ラット肝中期発癌性試験 (伊東法) を用いた各種 COX 阻害剤による肝発癌修飾用の検討, 第 6 4 回日本癌学会学術総会, 2005. 9. 16 札幌

Yoko Matsuda, Masanao Yokohira, Kyoko Hosokawa, Keiko Yamakawa, Kousuke Saoo, Katsumi Imaida, Post-initiation Chemopreventive Effects of Dietary Bovine Lactoferrin on 4-(Methylnitrosamino)-(3-Pyridyl)-1-Butanone-Induced Lung Tumorigenesis in Female A/J Mice, The International Conference on Lactoferrin Structure, Function and Applications, 2005. 10. 17 Waikiki, U. S. A.

松田陽子、竿尾光祐、横平政直、森誠治、今井田克己, 胃腫瘍, 日本病理学会中国四国支部学術集会 (第 88 回スライドカンファレンス), 2005. 11. 26 岡山

横平政直、山川けいこ、竿尾光祐、松田陽子、曾宇、細川京子、今井田克己, ラット肝中期発癌性試験 (伊東法) を用いた D-Allose (希少糖) による肝発癌の修飾作用, 第 22 回日本毒性病理学会, 2006. 1. 25 鹿児島

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### H. 文献

1. Furukawa, F., et al., Chemopreventive

effects of *Aloe arborescens* on N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine-induced pancreatic carcinogenesis in hamsters. *Cancer Lett*, 2002. 178(2): p. 117-22.

2. Shimpo, K., et al., Inhibition of azoxymethane-induced aberrant crypt foci formation in rat colorectum by whole leaf *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger. *Phytother Res*, 2001. 15(8): p. 705-11.

3. Kamiya K. Studies of antioxidant safety. A 90-day repeated dose toxicity study of *Aloe extract* (*Aloe arborescens* extract) in rats. The shares research report of "Health and Labour Sciences Research Grants (Research on safety of existing additives)", Database System for Reports of Health and Labour Sciences Research Grants (in Japanese). 2002.

4. Ishii Y, Tanizawa H, Takino Y. Studies of aloe. V. Mechanism of cathartic effect. (4). *Biol Pharm Bull*. 1994 May;17(5):651-3.

5. Sjoberg P, Hedelin U, Kronevi T, Lyden-Sokolowski A, Magnusson G, Montin G, et al. Pigmentation of kidneys and lymph nodes of mesocolon in rats fed diets containing the laxative danthron. *Toxicol Lett*. 1988 Dec;44(3):299-306.

6. Van Os FHL. Some aspects of the pharmacology of anthraquinone drugs. *Pharmacology*. 1976;14:18.

Table 1

Body weight of Wistar Hannover rats treated with Aloe extract for 1 year

Sex	Dose level (%)	No. of rats	Weeks						
			0	1	2	3	4	5	6
Male	0(control)	12	133.2 ± 1.5	179.6 ± 1.7	229.3 ± 2.1	265.7 ± 3.0	288.7 ± 4.0	315.7 ± 7.4	339.6 ± 7.4
	0.16	10	133.9 ± 1.1	180.7 ± 2.1	227.1 ± 3.5	264.8 ± 5.1	294.7 ± 5.3	319.4 ± 12.2	343.7 ± 11.7
	0.8	10	134.6 ± 1.6	176.8 ± 2.5	223.8 ± 3.9	244.4 ± 8.7*	294.1 ± 12.5	291.9 ± 6.2	320.7 ± 6.6
	4.0	10	133.4 ± 1.9	170.4 ± 2.5*	216.0 ± 3.7*	248.8 ± 3.9	271.1 ± 4.0	289.1 ± 5.2	312.1 ± 6.0*
Female	0(control)	14	92.4 ± 0.8	122.9 ± 1.7	148.3 ± 2.5	169.2 ± 3.5	186.0 ± 3.9	199.9 ± 4.5	213.0 ± 4.7
	0.16	10	91.2 ± 1.2	124.8 ± 2.1	150.1 ± 2.5	170.3 ± 2.9	185.9 ± 4.2	198.8 ± 4.7	211.7 ± 4.9
	0.8	10	92.8 ± 0.9	123.8 ± 1.6	147.8 ± 2.7	165.8 ± 2.9	179.3 ± 3.5	193.9 ± 3.9	198.0 ± 6.1
	4.0	10	91.4 ± 1.2	120.7 ± 2.6	142.5 ± 3.8	166.0 ± 3.6	180.1 ± 4.2	193.1 ± 4.5	200.1 ± 4.8

Sex	Dose level (%)	No. of rats	Weeks						
			7	10	13	27			
Male	0(control)	12	360.3 ± 6.7	403.5 ± 8.2	434.0 ± 9.0	499.7 ± 10.6	528.5 ± 12.6	566.2 ± 15.9	574.8 ± 20.3
	0.16	10	368.1 ± 7.5	414.4 ± 9.2	447.1 ± 9.9	518.1 ± 17.8	546.3 ± 19.7	581.4 ± 20.0	590.5 ± 22.0
	0.8	10	342.2 ± 13.3	389.2 ± 15.4	421.8 ± 16.7	496.8 ± 21.7	525.6 ± 25.6	559.4 ± 29.0	566.9 ± 29.8
	4.0	10	324.5 ± 9.4*	371.1 ± 9.0	403.6 ± 10.7	474.7 ± 14.7	496.7 ± 15.5	529.8 ± 19.1	537.5 ± 20.5
Female	0(control)	14	225.0 ± 5.0	243.7 ± 5.4	259.8 ± 6.4	303.3 ± 11.8	318.0 ± 15.6	361.5 ± 19.4	377.0 ± 20.0
	0.16	10	223.7 ± 5.2	238.7 ± 5.9	251.5 ± 5.9	282.9 ± 6.3	291.3 ± 7.2	326.1 ± 9.4	333.4 ± 12.1
	0.8	10	215.7 ± 4.4	236.9 ± 5.1	250.2 ± 5.5	282.6 ± 8.5	289.1 ± 8.7	321.9 ± 15.2	321.3 ± 16.2
	4.0	10	208.7 ± 5.5	232.7 ± 5.7	244.9 ± 6.0	272.2 ± 7.4	286.0 ± 9.4	309.4 ± 10.9	316.9 ± 14.7*

Each value represents the mean ± SD.

\* Significantly different from the control at p&lt;0.05.



Table 2

Daily food intakes of Wistar Hannover rats treated with Aloe extract for 1 year

Sex	Dose level (%)	No. of rats	Weeks						
			1	2	3	4	5	6	7
Male	0(control)	12	19.1 ± 0.7	20.9 ± 0.7	22.8 ± 0.9	21.4 ± 0.8	23.0 ± 1.1	22.6 ± 0.8	22.6 ± 0.6
	0.16	10	18.3 ± 0.0	19.3 ± 0.2	22.4 ± 0.4	21.4 ± 0.4	22.4 ± 0.3	21.7 ± 0.4	23.0 ± 0.1
	0.8	10	17.6 ± 0.3	19.4 ± 0.0	22.2 ± 0.1	20.3 ± 0.1	20.6 ± 1.4	20.3 ± 0.6	21.1 ± 0.7
	4.0	10	15.8 ± 0.4	19.3 ± 0.6	21.8 ± 1.3	18.7 ± 1.9	20.7 ± 0.5	20.4 ± 0.4	19.4 ± 1.5
Female	0(control)	14	13.6 ± 0.4	14.8 ± 0.4	16.4 ± 0.4	16.8 ± 0.2	16.8 ± 0.6	17.5 ± 0.4	17.5 ± 0.4
	0.16	10	14.1 ± 0.3	14.6 ± 0.0	16.3 ± 0.7	16.5 ± 1.5	16.3 ± 0.2	17.2 ± 0.8	17.5 ± 1.0
	0.8	10	13.9 ± 0.3	14.3 ± 0.7	15.3 ± 0.4	15.5 ± 0.2	16.1 ± 0.3	15.4 ± 1.4	17.3 ± 0.1
	4.0	10	12.6 ± 0.6	14.9 ± 0.6	16.4 ± 0.5	15.9 ± 1.0	15.2 ± 0.5	14.9 ± 0.3	16.1 ± 1.8

Sex	Dose level (%)	No. of rats	Weeks					
			10	13	27	32	44	56
Male	0(control)	12	23.0 ± 0.6	20.9 ± 0.6	20.7 ± 0.4	20.6 ± 0.6	21.1 ± 0.7	20.8 ± 1.0
	0.16	10	23.3 ± 0.2	21.6 ± 0.7	22.4 ± 0.9	20.7 ± 1.1	21.9 ± 0.9	21.5 ± 0.7
	0.8	10	21.3 ± 1.2	19.1 ± 0.7	20.7 ± 1.2	18.8 ± 0.3	19.0 ± 1.0	21.2 ± 1.7
	4.0	10	20.5 ± 0.2	19.1 ± 0.6	21.0 ± 0.5	20.2 ± 0.7	21.7 ± 0.7	20.1 ± 0.7
Female	0(control)	14	16.4 ± 0.4	15.7 ± 0.8	15.8 ± 0.3	15.1 ± 0.4	17.7 ± 0.6	15.2 ± 0.9
	0.16	10	16.0 ± 0.6	15.1 ± 0.2	16.5 ± 0.8	13.7 ± 0.4	18.5 ± 2.9	15.4 ± 0.5
	0.8	10	16.4 ± 0.6	14.9 ± 0.2	15.6 ± 0.5	13.2 ± 0.5	16.0 ± 1.5	15.7 ± 0.8
	4.0	10	15.1 ± 0.3*	13.7 ± 0.8	15.4 ± 0.5	14.4 ± 0.7	15.6 ± 0.5	15.9 ± 0.9

Each value represents the mean ± SD.

\* Significantly different from the control at p &lt; 0.05.

Table 3

Average intakes of food and Aloe extract per rat (1 year)

Sex	Dose level (%)	No. of rats	Daily intakes of		Total intakes of Aloe extract (g/rat/1-year)
			Food (g/rat/day)	Aloe (mg/kg b.w./day)	
Male	0(control)	12	21.47	-	-
	0.16	10	21.81	87.69	34.37
	0.8	10	19.96	431.48	169.14
	4.0	10	20.22	2212.19	867.18
Female	0(control)	14	16.29	-	-
	0.16	10	16.30	109.67	42.99
	0.8	10	15.65	540.47	211.86
	4.0	10	15.26	2681.52	1051.16

Each value represents the mean throughout the administration period.

Table 4

Hematological findings of Wistar Hannover male rats treated with Aloe extract (1year)

Dose level (%)	0 (Control)	0.16	0.8	4.0
No. of rats	11	10	10	9
WBC 10 <sup>8</sup> /L	3436.36 ± 302.50	4850.00 ± 421.97	4920.00 ± 638.80	5955.56 ± 674.35**
RBC 10 <sup>10</sup> /L	770.00 ± 36.00	806.20 ± 16.51	827.30 ± 13.17	818.78 ± 8.70
Hb g/dl	14.76 ± 0.45	14.63 ± 0.44	15.24 ± 0.16	15.23 ± 0.16
Ht %	46.57 ± 1.37	46.77 ± 1.28	49.75 ± 0.41	48.66 ± 0.62
MCV fL	61.27 ± 1.92	58.10 ± 0.71	60.20 ± 0.96	59.44 ± 0.44
MCH pg	19.46 ± 0.62	18.00 ± 0.30*	18.40 ± 0.37	18.56 ± 0.18
MCHC g/dl	31.73 ± 0.27	31.30 ± 0.21	30.70 ± 0.21**	31.33 ± 0.24
Plt 10 <sup>10</sup> /L	93.40 ± 4.71	5.27 ± 5.81	99.37 ± 5.53	99.37 ± 4.31

Each value represents the mean ± SD.

\* Significantly different from the control at p&lt;0.05.

\*\* Significantly different from the control at p&lt;0.01.

Table 5  
Hematological findings of Wistar Hannover female rats treated with Aloe extract (1year)

Dose level (%)	0 (Control)			0.16			0.8			4.0		
	12			7			10			10		
WBC 10 <sup>9</sup> /L	3825.00	± 669.37		2442.00	± 326.49		3250.00	± 152.93		2990.00	± 388.29	
RBC 10 <sup>10</sup> /L	774.33	± 16.46		771.71	± 21.14		718.00	± 17.89*		747.30	± 6.27	
Hb g/dl	16.00	± 0.21		15.47	± 0.19		14.71	± 0.3**		14.70	± 0.14**	
Ht %	49.93	± 1.13		49.09	± 0.81		48.28	± 0.87		47.71	± 0.54	
MCV fL	64.58	± 0.36		63.86	± 0.83		66.70	± 0.86*		63.70	± 0.52	
MCH pg	20.67	± 0.31		20.00	± 0.53		20.40	± 0.22		19.70	± 0.15	
MCHC g/dl	32.08	± 0.45		31.57	± 0.37		30.40	± 0.34**		30.90	± 0.35	
Plt 10 <sup>10</sup> /L	73.63	± 3.13		68.50	± 5.96		85.45	± 4.69		84.78	± 5.51	

Each value represents the mean ± SD.

\* Significantly different from the control at p<0.05.

\*\* Significantly different from the control at p<0.01.