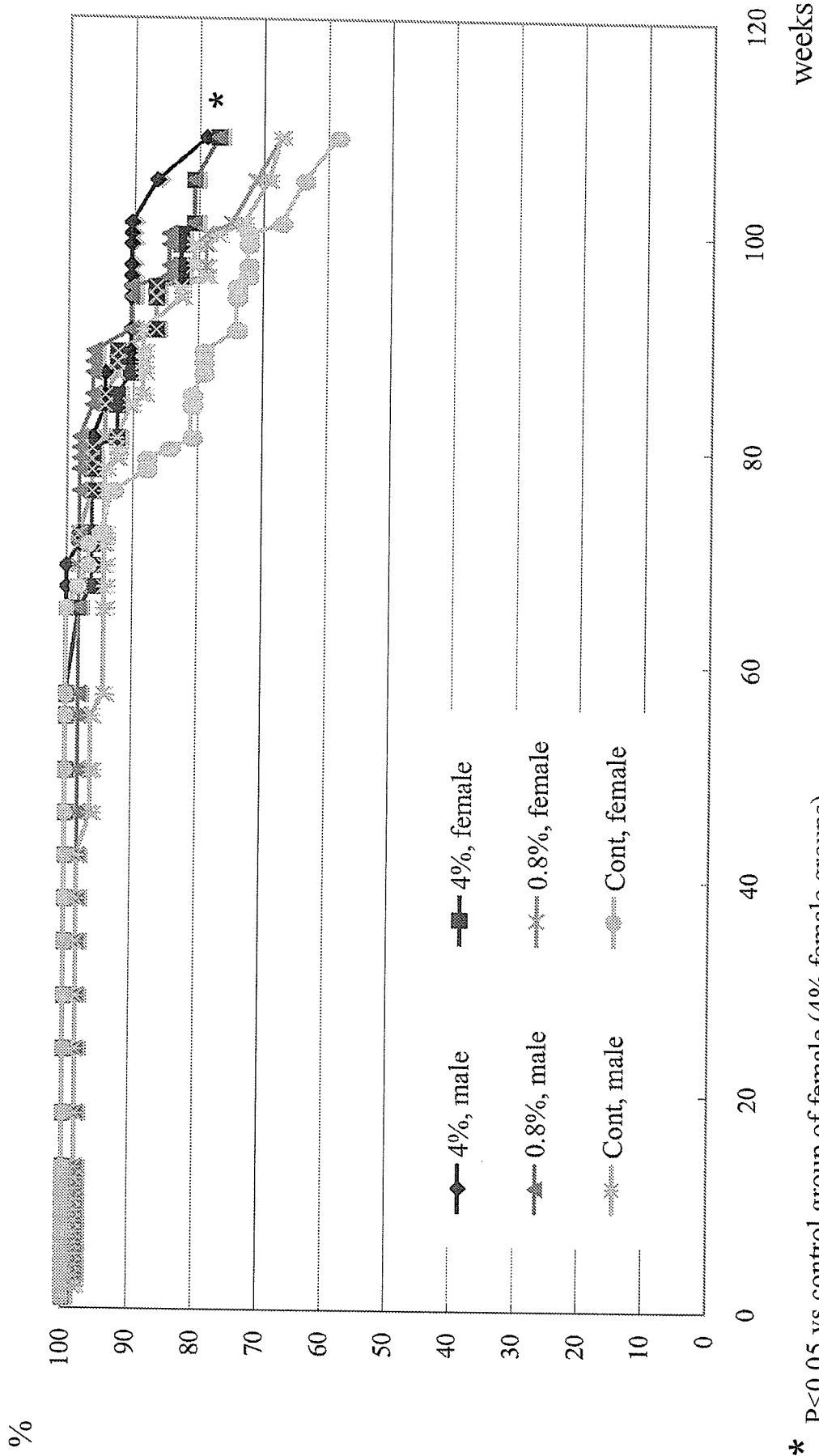
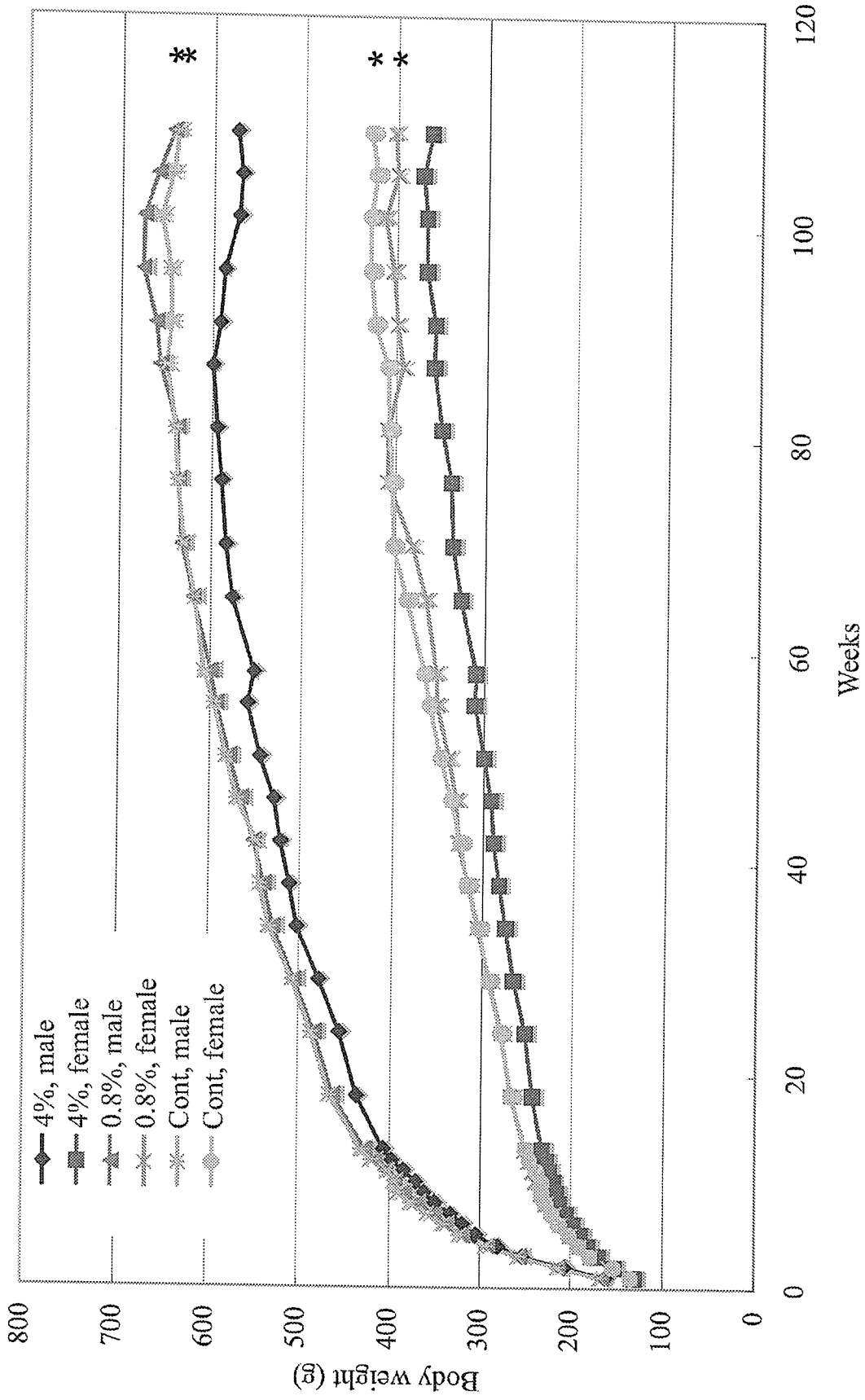


Fig 2. Survival curves of Wistar Hannover rats for 2 years



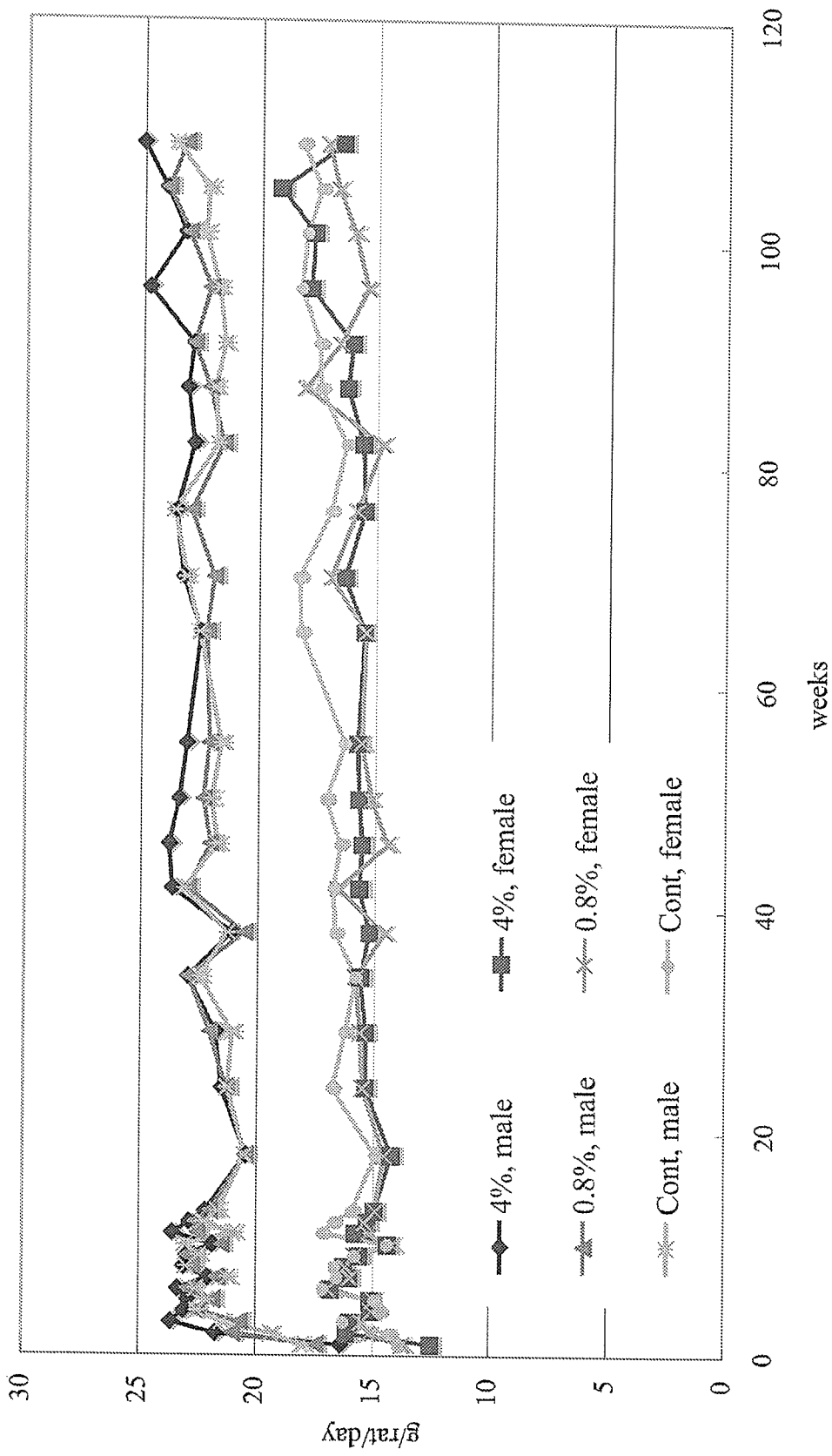
* P<0.05 vs control group of female (4% female groups)

Fig 3. Growth curves of Wistar Hannover rats for 2 years



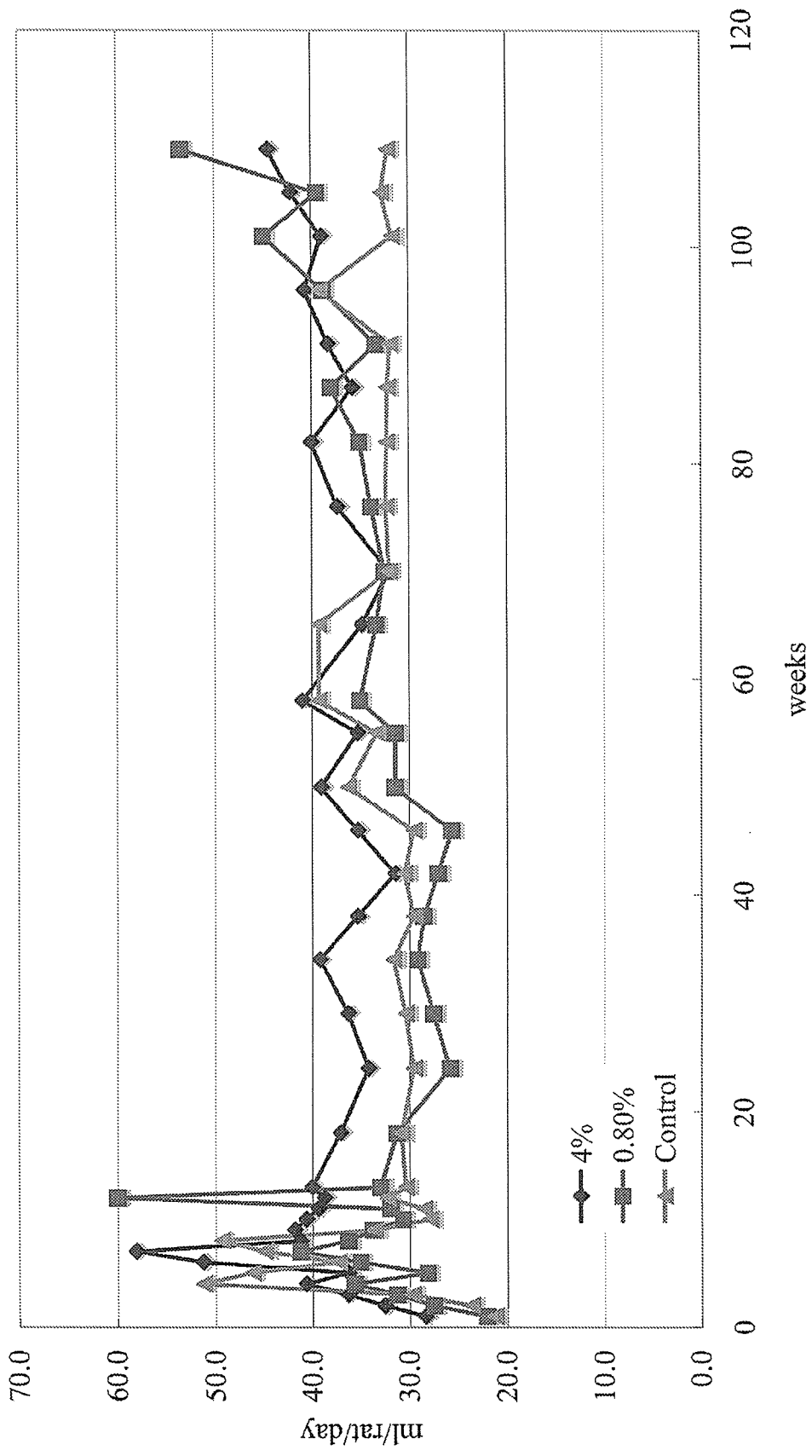
* $P < 0.05$ vs control groups of male or female, respectively.

Fig 4. Food consumption of Wistar Hannover rats for 2 years



There were no P value of inter-groups.

Fig 5. Water intakes of Wistar Hannover rats for 2 years



There were no P value of inter-groups.

カテキンの発がん性等に関する研究
分担研究者：中江 大 佐々木研究所病理部部长

研究要旨：

本研究は、食品添加物として使用されている天然化学物質であるカテキンの安全性評価の一環として、動物にほぼ一生にわたり種々の用量でカテキンを摂取させた場合の慢性毒性および発がん性の発現の有無を検索することを目的とし、ラットを用いた混餌投与による慢性毒性・発がん性併合試験を実施した。

本試験は、慢性毒性試験群として、1 群雌雄各 10 匹、発がん性試験群として 1 群雌雄 50 匹の BrlHan:WIST@Jcl (GALAS) ラット (6 週齢) に、カテキンを 0・0.02・0.3・1.0・3.0% の濃度で飼料に混じて投与した。

慢性毒性試験において、3.0% 群の雌雄とも摂食量の増加あるいは増加傾向が認められ、同群の雌では、第 25 週以後に体重増加抑制あるいは抑制傾向が認められた。3.0% 群の雄で、肝相対重量増加と小葉中心性肝細胞肥大および免疫組織化学染色において CYP3A2 の誘導が認められた。その他の検査項目において投与に関連した変化は認められなかった。

発がん性試験群では、3% 投与群の雌雄において体重増加抑制が散見された。また病理組織学的検査において、3% 投与群の雄で慢性毒性試験群と同様な小葉中心性肝細胞肥大の増加が認められたが、肝重量の変動は認められなかった。

慢性毒性・発がん性試験群いずれにおいても腫瘍の頻度、発生時期および悪性度などに投与の影響は認められなかった。

3% 群の慢性毒性試験群雌および発がん性試験群の雌雄で観察された体重増加抑制および慢性毒性試験群での摂餌量増加は、その他の検査項目で投与に関連した明らかな毒性所見が認められないことから、被験物質を 3% という高濃度含有飼料での長期飼育による栄養学的不足の結果であり、被験物質の直接的な影響ではないと考えた。また、慢性毒性試験および発がん性試験において 3% 群の雄に認められた肝臓の変化は、投与に関連した変化であるものの、肝障害を示唆する所見は観察されず、CYP3A2 の発現が増加したことから、薬物代謝酵素誘導によるものであり、適応性の変化であると考えた。

以上の結果より、ラットにカテキンをほぼ生涯にわたり投与しても悪影響となる毒性は認められず、発がん性はないと判断された。3% の高濃度投与は適応性変化として肝臓の薬物代謝酵素誘導を起こす可能性が示された。したがって、無毒性量は雄では 1%、雌では 3% と結論した。

A. 研究目的

カテキンは、ツバキ科チャの茎および葉、マメ科ペグアセンヤクの幹枝、アカネ科ガンビルルの幹枝および葉などに含まれている化合物の総称である。カテキンには、(狭義の) カテキン・ガロカテキン・エピカテキン・エピガロカテキン・エピカテキンガレート・エピガロカテキンガレートなどが含まれる。食品添加物としてのカテキンは、主として酸化防止剤として、水産加工品・食肉加工品・菓子類・油脂・清涼飲料水などに使用されている。なお、カテキンの生物に及ぼす影響としては、抗酸化作用のほかに、発がん抑制作用をはじめとするさまざまな作用が報告されている。

一方、カテキンに対する安全性評価としては、変異原性試験および混餌投与によるラット 90 日間反復投与毒性試験が既に実施されている。変異原性試験では、Ames 試験において陽性、ハムスタ

一培養細胞を用いた染色体異常試験において弱い陽性、マウス小核試験において陰性の結果が得られている。ラット 90 日間反復投与毒性試験では、雌雄とも 1.25% 以上でカテキンの投与による悪影響がみられ、0.3% が無毒性量であるものと判定された。

これらの安全性評価の結果を踏まえ、この物質が長期にわたってヒトに摂取されている現実を考慮し、カテキンの安全性は、さらに長期間にわたって動物に投与した場合の慢性毒性・発がん性に関する情報を得た上で、総合的に評価する必要があるものと指摘されている。

以上の背景より、本研究は、カテキンの安全性評価の一環として、動物にほぼ一生にわたり種々の用量で摂取させた場合の慢性毒性および発がん性の発現の有無を検索することを目的とし、ラットを用いた混餌投与による慢性毒性・発がん性併合試験を実施した。

B. 研究方法

1. 被験物質

被験物質は、太陽化学株式会社より供与された緑茶カテキン（サンフェノン 100S）を用いた。

2. 動物および飼育条件

動物は、BrlHan:WIST@Jcl (GALAS) ラット（日本クレア株式会社）雌雄各 300 匹を 5 週齢にて入手し、約 1 週間の検疫・馴化の後、6 週齢にて試験に供した。動物数は、1 年間慢性毒性試験について 1 群当り雌雄各 10 匹とし、2 年間発がん性試験について 1 群当たり雌雄各 50 匹とした。各群への動物の割付は、適切な無作為抽出法を用いて行った。

動物は、バリエーションシステム内の温度・湿度を制御した動物室内で飼育した（一部続行中、以下同様）。室内の環境条件は、温度 $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$ ・湿度 $50 \pm 10\%$ ・換気回数 12 回/時・照明 12 時間/日であった。雄動物は最大 3 匹ずつを、雌は最大 4 匹ずつを、それぞれ、ソフトチップを敷いたポリカーボネイト製のプラスチックケージに收容し、ケージおよびチップを週 1 回交換した。飲料水は、水道水を自由摂取させた。

動物の割付については Table 1 に記載した。

3. 投与用量の設定

カテキンの投与用量は、上記のラット 90 日間反復投与毒性試験の結果に基づき、0.3・1.0・3.0% を設定した。なお、本試験においては、カテキンが食品添加物として多くの食品に使用されている現実を踏まえ、ヒト摂取相当量での検索も必要であると考え、カテキンの 1 日当たりヒト摂取量に相当する 0.02% を最低用量として追加設定した。

4. 被験物質の調製および投与

本試験においては、破砕した基礎飼料 CRF-1（オリエンタル酵母工業株式会社）に指定濃度のカテキンを混じて再固形化した飼料を作成して動物に投与した。なお、対照群には、同様の方法で破砕・再固形化した CRF-1 を投与した。これらの飼料は、動物に自由摂取させた。

5. 被験物質の濃度および安定性

カテキンが飼料調製時の熱処理行程を経ても安定であることは、実際の飼料調製に先立って確認した。また、調整飼料中におけるカテキンの設定濃度の担保および保存による安定性については、飼料のロット毎に確認した。その結果、試験実施期間中に用いた飼料について、濃度の均一性およ

び安定性が確認された。

6. 検索項目

以下の項目について検索した。

[一般状態、体重、摂食量]

全動物は、一般状態を毎日観察し、投与開始の第 6 月まで週 1 回体重および摂食量を測定し、その後について月 1 回測定した。1 日あたりのカテキン摂取量 (mg/kg 体重/day) は、その結果より算出した。

[血液学および血清生化学的試験]

慢性毒性試験においては、投与 52 週間投与後に解剖時に生存する全動物を対象として、血液学および血清生化学的試験を実施した。動物は、採血前日の 17 時より絶食させ、解剖時に腹部大動脈あるいは腹部大静脈より採血した。血液学的試験は、抗凝固剤を入れた血液を用い、赤血球数 (RBC)・白血球数 (WBC)・血色素量 (Hb)・ヘマトクリット (HT)・平均赤血球容積 (MCV)・平均ヘモグロビン量 (MCH)・平均ヘモグロビン濃度 (MCHC)・白血球分画を検索した。血清生化学的試験は、血清を用い、血清総蛋白 (TP)・A/G 比・アルブミン (ALB)・ビリルビン (BIL)・トリグリセライド (TG)・総コレステロール (TCHO)・クレアチニン (CRE)・ナトリウム (Na)・カリウム (K)・カルシウム (Ca)・無機リン (IP)・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)・アルカリホスファターゼ (ALP)・ γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GPTP) を検索した。

[尿試験]

慢性毒性試験においては、解剖前に尿試験を実施し、ウロビリノーゲン・潜血・ビリルビン・ケトン体・糖・蛋白・pH・アスコルビン酸を検索した。

[病理学的検索]

慢性毒性試験においては、52 週間の投与終了後に、全生存例を安楽死させて詳細な剖検を行った。発がん性試験においては、2 年間の投与終了後に、同様に剖検した（雄は投与開始 103 週間後、雌については 101 週間後）。剖検においては、以下に示す組織・臓器を採取し、肉眼的な検索を行い、慢性毒性試験群については、下線を付したものについて重量を測定した後、全てを 10% 中性緩衝ホルマリン液により固定した。発がん性試験群では慢性毒性試験で重量の増加が認められた肝臓についてのみ重量を測定した。

採取する組織・臓器は、脳・下垂体・眼球・ハ

一ダー腺・鼻腔・耳下腺・顎下腺・甲状腺（固定後）・上皮小体（固定後）・胸腺・気管・肺・心・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）・脾・肝・膵・副腎・腎・膀胱・皮膚・精巣・精巣上体・精囊・前立腺・卵巣・卵管・子宮・膣・リンパ節（頸部・腸間膜）・胸腔内大動脈・坐骨神経・大腿筋・脊髄（頸部・腰部）・胸骨・大腿骨（骨髄を含む）・頭蓋骨およびその他の肉眼的異常部位とした。

死亡例および瀕死による切迫屠殺例については、上記と同様に解剖し死因を究明するが、重量を測定しなかった。切迫例については、可能な限り末梢血の塗抹標本を作製し、血液細胞由来腫瘍の診断に必要な場合に塗抹標本の観察を行った。

組織学的検索は、対照群および最高用量群の全動物について、以下に示す器官・組織の固定標本から切り出しを行い、通常の方法でパラフィン包埋して薄切し、ヘマトキリシン/エオジン染色を施して鏡検した。検索する組織・臓器は、脳・下垂体・眼球・ハーダー腺・鼻腔・耳下腺・顎下腺・甲状腺・上皮小体・胸腺・気管・肺・心・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）・脾・肝・膵・副腎・腎・膀胱・皮膚・精巣・精巣上体・精囊・前立腺・卵巣・卵管・子宮・膣・リンパ節（頸部・腸間膜）・胸腔内大動脈・坐骨神経・大腿筋・脊髄（頸部・腰部）・胸骨・大腿骨（骨髄を含む）およびその他の肉眼的異常部位とした。その他の用量群の全動物については、カテキン投与による影響としての異常が観察された組織・組織について、上述と同様の方法で病理組織学的検査を行なった。

死亡・切迫殺動物についても同様に病理組織学的検査を実施した。

肝細胞の肥大が観察された3%投与群雄の一部の肝臓について、Cytochrome P450系酵素(CYP)の薬物代謝酵素誘導、肝臓での細胞増殖活性および発癌への可能性を検索する目的で、CYP1A1・CYP1A2・CYP2B1抗体（第一化学薬品、東京）、proliferating cell nuclear antigen(PCNA)抗体（Dako Japan、京都）および胎盤型グルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST-P)抗体(Dako Japan、京都)に対する発現を免疫組織化学染色に検索した。

7. 統計学的解析

体重・摂餌量・臓器重量・血液学的および血清生化学的試験結果については、ANOVAによる解析を行い、群間に有意差が観察された場合に、Dunnettの方法を用いて対照群と各被験物質投与群の間で検定を行なった。尿試験と病理組織学的検索結果については、Fischerの直接確率検定法を用いて統計学的解析を実施した。なお、腫瘍および前

がん病変の発生については、必要に応じて別途検定方法を選択して行った。

8. 倫理面への配慮

本研究においては、実験動物の適切な扱いに関する国内外の法規・規則・ガイドライン等に準拠し、財団法人 佐々木研究所 動物実験委員会による事前審査とモニタリングを受けることにより、適切な倫理面への配慮を行った。

C. 研究結果

カテキン投与に関連した一般状態への影響は、慢性毒性試験群および発がん性試験群ともに認められなかった。

慢性毒性試験において対照(0%)群の雄2例、1.0%群の雌1例が途中死亡したが、いずれの死因についても投与との関連性は認められなかった。

発がん性試験群の死亡率を Figures 1、2 に、投与終了時の死亡状況を Table 2 に記載した。雌雄ともいずれの投与群においても死亡率の推移および合計において、カテキン投与の影響は認められなかった。

慢性毒性試験群の体重 (Figures 3 および 4、Tables 3 および 4) は、雄で全期間に有意な群間差を認めなかったが、雌の3.0%群にて第25週以降に増加抑制（またはその傾向）が認められた。発がん性試験群の体重 (Figures 5 および 6) は約1年間投与前後より雌雄とも増加抑制あるいは抑制傾向が散見された。

摂食量は、慢性毒性試験群の3.0%群の雌雄で投与初期より増加（またはその傾向）が持続して観察されたが、同群において餌のケージ内へのこぼしが顕著であった (Figures 7 および 8)。発がん性試験群で雄では試験期間を通じてやや増加傾向が認められたが、雌雄とも持続的な有意差は認められなかった (Figures 9 および 10)。

血液学的試験において、赤血球関連指標 (Tables 5 および 6) には、群間の差を認めなかった。白血球分画 (Tables 9 および 10) では、0.3%群の雌で桿状核好中球の減少と3.0%群の雌で単球の増加を認めた。血清生化学的試験 (Tables 7 および 8) においては、0.3・3.0%群の雄でCREの減少、3.0%群の雌でA/Gの増加を認めた。

尿試験では、(Tables 11 および 12) に示すような種々の変化を認めたが、用量依存性の変化は認められなかった。

慢性毒性試験群での臓器重量 (Tables 13, 14, 15 および 16) は、雄3.0%群で肝相対重量が増加したほか、0.3%群の脳相対重量減少・0.02%群の心相対重量減少・0.02%群の副腎相対重量増

加・0.3%群の副腎相対重量減少がみられた。雌では、0.02%群の下垂体相対重量増加・1.0/3.0%群の下垂体相対重量減少がみられた。発がん性試験終了時の肝重量測定では肝絶対および比重量の増加は認められなかった (Tables 17)。

眼科学的検査 (肉眼による観察) および病理肉眼的検索観においては、カテキン投与の影響によると疑われる変化を認めなかった。

病理組織学的検索では、慢性毒性試験群 (Table 18) の 3.0%群の雄で、小葉中心性肝細胞肥大の増加を認めた (Figure 11)。対照群を含む雌雄に各種の変化が観察されたが、いずれも用量相関性のない変化であった。肝細胞肥大を確認するため、肝における cytochrome P450 系酵素 (CYP) の誘導を免疫組織化学染色で確認したところ、CYP1A1・CYP1A2・CYP2B1 は群間の変化を示さなかったが、CYP3A2 は 3.0%群の雄で小葉中心性に観察された肝細胞肥大に一致して発現が増強した。雌では投与に関連した CYP の誘導は認められていない。なお、proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 染色率と胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST-P) 陽性表現型をそれぞれ指標とした肝細胞増殖活性と肝前がん病変の免疫組織化学的検索において、増殖活性の亢進あるいは GST-P 陽性巢の増加は認められなかった。

発がん性試験群における肝細胞肥大の発生頻度を Table 19 に記載した。3%群の雄で軽度な変化ながら有意な肝細胞肥大の増加が認められた。雌の投与群では同変化は認められなかった。Table 20 に対照群および 3%群の雌雄で観察された腫瘍の頻度を記載した。各臓器に各種腫瘍の発生が認められたが、投与に関連した増加は認められなかった。また腫瘍発生の早期化、悪性度の増強なども認められなかった。

D. 考察

食品添加物として使用されている天然化学物質であるカテキンを BrlHan:WIST@Jc1 (GALAS) ラットに、0.02・0.3・1.0・3.0%の濃度で混餌投与し、慢性毒性・発がん性について検索した。

慢性毒性試験において、3.0%群の雌雄とも摂食量の増加あるいは増加傾向が認められ、同群の雌では、第 25 週以後に体重増加抑制あるいは抑制傾向が認められた。発がん性試験群では、3%群の雌雄では体重増加抑制が散見された。いずれの試験においても投与に関連した臨床症状は発現しなかった。この 3%群の慢性毒性試験群雌および発がん性試験群の雌雄で観察された体重増加抑制および慢性毒性試験群での摂餌量増加は、後述するように、その他の検査項目で投与に関連した明らかな毒性所見が認められないことから投与に

よる毒性影響ではないと考えた。おそらく、被験物質を 3%という高濃度含有飼料を長期飼育したことによる栄養学的不足の結果であり、被験物質の直接的な影響ではないと考えた。

病理組織学的検査において、慢性毒性試験および発がん性試験ともに 3%群の雄に、軽度な小葉中心性肝細胞肥大の増加が認められた。慢性毒性試験群では肝比重量の増加を伴っていたが、発がん性試験群では肝重量の変動は認められなかった。この 3%群の雄に認められた肝臓の変化は、投与に関連した変化であるものの、肝障害を示唆する所見は観察されず、cytochrome P450 系の薬物代謝酵素の一つである CYP3A2 の発現が増加したことから、薬物代謝酵素誘導によるものであり、適応性の変化であると考えた。また、この肝細胞肥大は 2年間投与後の発がん性試験群でも観察されたが、その程度の増強は認められなかったことから、軽度な薬物代謝酵素誘導であると考えられた。さらに、肝発がん性への進展の可能性について、慢性毒性試験群の肝臓に、細胞増殖活性の亢進および前腫瘍性変化は認められず、また発がん性試験群においても肝の増殖性変化の頻度および程度の増加は認められなかったことから、この肝細胞肥大をもたらした持続的な薬物代謝酵素誘導が発がんへ進展する可能性はなく、あくまで適応性変化であると考えられた。

白血球分画・血清生化学的試験・尿試験・臓器 (肝以外) 重量測定などでみられた諸変化は、用量相関性の欠如、変化程度の過小、関連臓器における病理組織学的変化の欠如などより、カテキンの投与による影響ではないと判断した。

慢性毒性・発がん性試験群において、種々の腫瘍性変化が各臓器に認められたが、いずれにおいても腫瘍の頻度、発生時期および悪性度などに投与との関連性は認められなかったことから、カテキン投与による発がん性はないものと考えられた。

E. 結論

本研究は、カテキンの安全性評価の一環として、ラットを用いた混餌投与による慢性毒性・発がん性併合試験を実施し、発がん性試験について検索した。その結果、ラットにカテキンをほぼ生涯にわたり投与しても悪影響となる毒性は認められず、発がん性ないと判断された。3%の高濃度投与は適応性変化として肝臓の薬物代謝酵素誘導を起こす可能性が示された。したがって、無毒性量は雄では 1%、雌では 3%と結論した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 中江 大, 佐々木研究所における化学物質のリスク評価・管理に資する毒性病理学的研究 (1) コリン欠乏アミノ酸食投与ラット肝発がんモデルによる知見. 化学生物総合管理, 2005, 1: 331-352.
- (2) Uematsu F, Takahashi M, Yoshida M, Igarashi M, Watanabe N, Suzuki N, Abe M, Rusyn I, Floyd RA and Nakae D, Distinct patterns of gene expression in hepatocellular carcinomas and adjacent non-cancerous, cirrhotic liver tissues in rats fed a choline-deficient, L-amino acid-defined diet. Cancer Sci, 2005, 96: 414-424.
- (3) Powell CL, Kosyk O, Bradford BU, Denda A, Uematsu F, Nakae D and Rusyn I, Temporal correlation of pathology and DNA damage with gene expression in a choline deficient model of rat liver injury. Hepatology, 2005, 42: 1137-1147.
- (4) Kotake Y, Kishida H, Nakae D and Floyd RA, Nitric oxide production by primary liver cells isolated from amino acid-fed rats. Methods Enzymol, 2005, 396: 535-541.
- (5) Fukushima S, Wanibuchi H, Morimura K, Nakae D, Tsuda H, Imaida K, Shirai T, Tatematsu M, Tsukamoto T, Hirose M and 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 Lett, 2005, 222: 11-15.
- (6) Shimomoto T, Yoshida M, Katsuda S, Takahashi M, Uematsu F, Kuniyasu H, Maekawa A and Nakae D, α -Smooth muscle actin-positive stromal cells reactive to estrogens surround endometrial glands in rats but not in mice. J Toxicol Pathol, 2005, 18: 47-52.
- (7) Sakurai T, Takei M, Ogasawara J, Watanabe N, Sanpei M, Yoshida M, Nakae D, Sakurai T, Nakano N, Kizaki T, Ohno H and Izawa T, Exercise training enhances tumor necrosis factor- α -induced expressions of anti-apoptotic genes without alterations in caspase-3 activity in rat epididymal adipocytes.

Jpn J Physiol, 2005, 55: 181-189.

- (8) Yamada D, Yoshida M, Williams YN, Fukami T, Kikuchi S, Masuda M, Maruyama T, Ohta T, Nakae D, Maekawa A, Kitamura T and Murakami Y, Disruption of spermatogenic cell adhesion and male infertility in mice lacking TSLC1/IGSF4, an immunoglobulin superfamily cell adhesion molecule. Mol Cell Biol, 2006, 26: 3610-3624.
- ## 2. 学会発表
- (1) Nakae D, Uematsu F, Takahashi M, Yoshida M, Igarashi M, Abe M, Maekawa A, Konishi Y, Kotake Y and Floyd RA. A novel synthetic antioxidant 4-hydroxyphenyl *N-tert*-butyl nitron inhibits the development of hepatocellular carcinoma in rats fed a choline-deficient, L-amino acid-defined diet. 96th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (Anaheim, 2005).
 - (2) Nakae D, Uematsu F, Takahashi M, Yoshida M, Igarashi M, Maekawa A, Konishi Y, Kotake Y and Floyd RA. A novel synthetic antioxidant 4-hydroxyphenyl *N-tert*-butyl nitron inhibits the development of hepatocellular carcinoma in rats fed a choline-deficient, L-amino acid-defined diet. ISCaP Symposium in Kyoto (Kyoto, 2005).
 - (3) 中江 大, 植松史行, 高橋正一, 吉田 緑, 五十嵐麻希, 前川昭彦, 小西陽一, 古武弥成, Floyd RA. ラットにおける新規合成抗酸化物質 4-hydroxyphenyl *N-tert*-butyl nitron の内因性肝細胞がん誘発に対する抑制効果. 第 12 回日本がん予防研究会 (岐阜, 2005) .
 - (4) 中江 大, 高橋正一, 吉田 緑, 植松史行, 五十嵐麻希, 前川昭彦. ナガセ無アルブミンラットと Sprague-Dawley 系ラットの肝発がんにおける発がん機構特異的なスプライシング制御異常とタンパク発現変動プロファイル. 第 20 回発癌病理研究会 (旭川, 2005) .
 - (5) 中江 大, 植松史行, 高橋正一, 吉田 緑, 五十嵐麻希, 前川昭彦, 小西陽一. 新規抗酸化物質 4-hydroxyphenyl *N-tert*-butyl nitron のラットにおける内因性肝細胞

がん誘発に対する抑制効果. 第 64 回日本
癌学会学術総会 (札幌, 2005 年 9 月) .

- (6) 中江 大, 阿部正義, 鈴木紀子, 吉田 緑,
五十嵐麻希, 植松史行, 高橋正一, 前川
昭彦. 食品中金属類と食品中化学物質の
複合による発がんリスクに関する実験的
研究. カテキン及びグルコン酸銅を用い
たラット中期多臓器発がん性試験法によ
る検討 1. 第 10 回日本フードファクター
学会 (岡山, 2005) .
- (7) 阿部正義, 鈴木紀子, 吉田 緑, 五十嵐
麻希, 植松史行, 高橋正一, 前川昭彦,
中江 大. 食品中金属類と食品中化学物
質の複合による発がんリスクに関する実
験的研究. カテキン及びグルコン酸銅を
用いたラット中期多臓器発がん性試験法
による検討 2. 第 10 回日本フードファク
ター学会 (岡山, 2005) .
- (8) 中江 大. アセトアミノフェン, プロモベ
ンジンによる肝細胞壊死と遺伝子・蛋白
発現の変化. 第 22 回日本毒性病理学会学
術集会 (鹿児島, 2006) .
- (9) 阿部 正義, 鈴木 紀子, 吉田 緑, 五十
嵐 麻希, 白田 浩二, 古川 賢, 植松 史
行, 高橋 正一, 前川 昭彦, 中江 大. 食
品中金属類と食品中化学物質の複合によ
る発がんリスクに関する実験的研究. カ
テキン及びグルコン酸銅を用いたラット
中期多臓器発がん性試験法による検討 1.
第 22 回日本毒性病理学会学術集会 (鹿児
島, 2006) .

G. 知的所有権の出願・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

Figure 1

Survival curve in carcinogenicity study -Males -

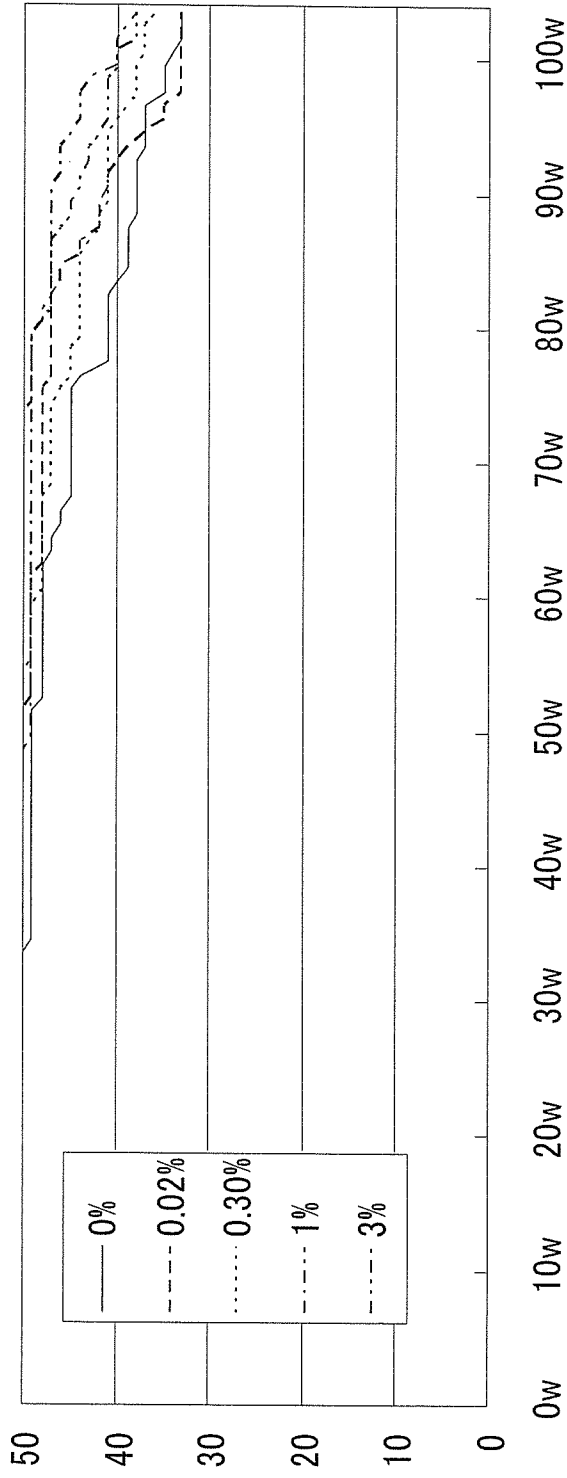


Figure 2
Survival curve in carcinogenicity study -Females -

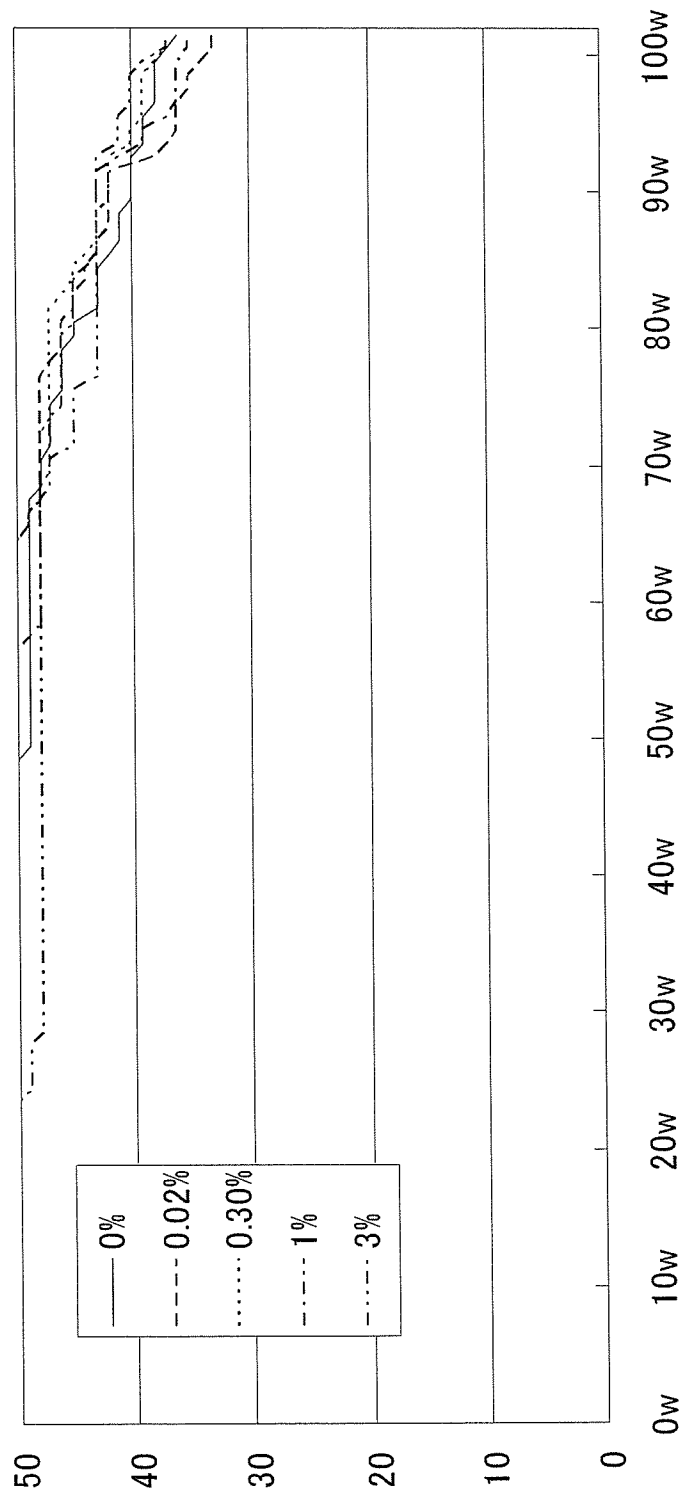


Figure 3
Growth curve in chronic toxicity study -Males -

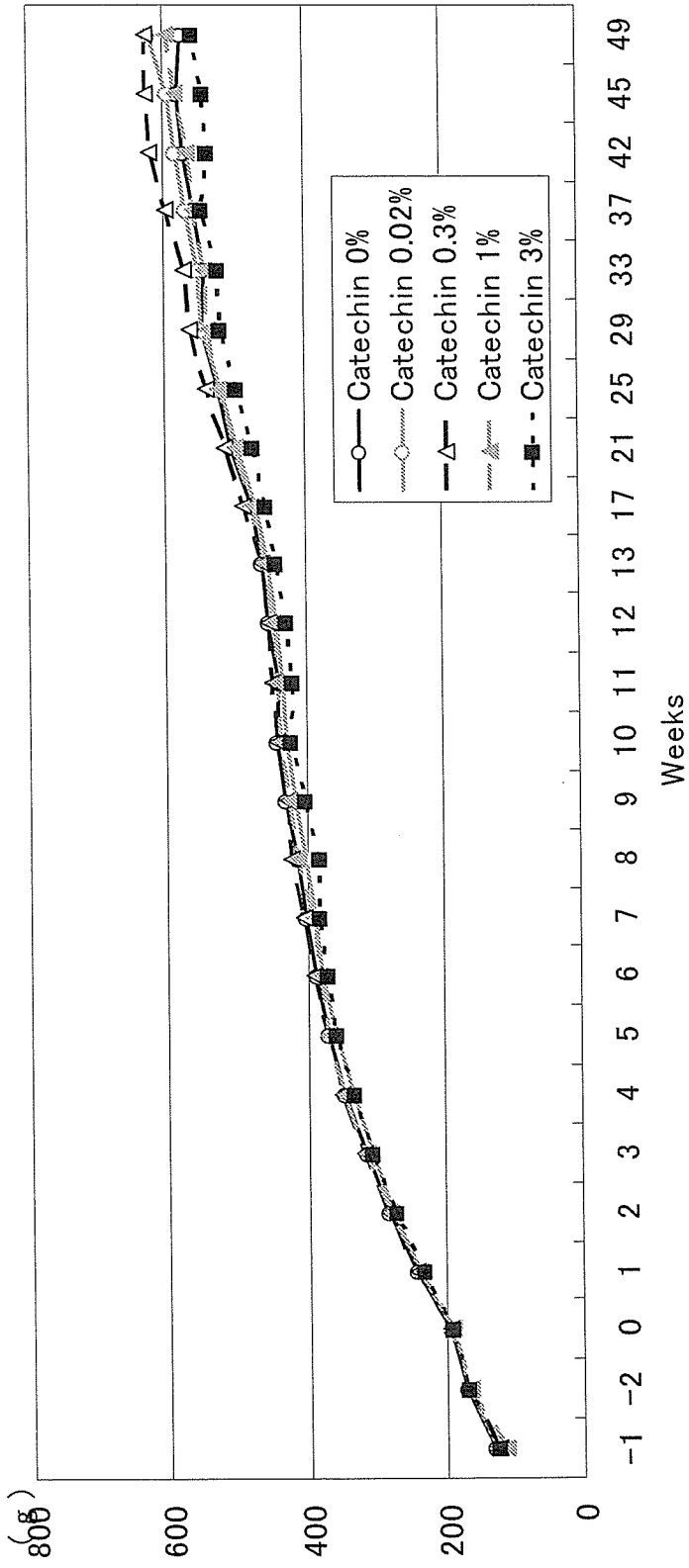


Figure 4

Growth curve in chronic study -Females -

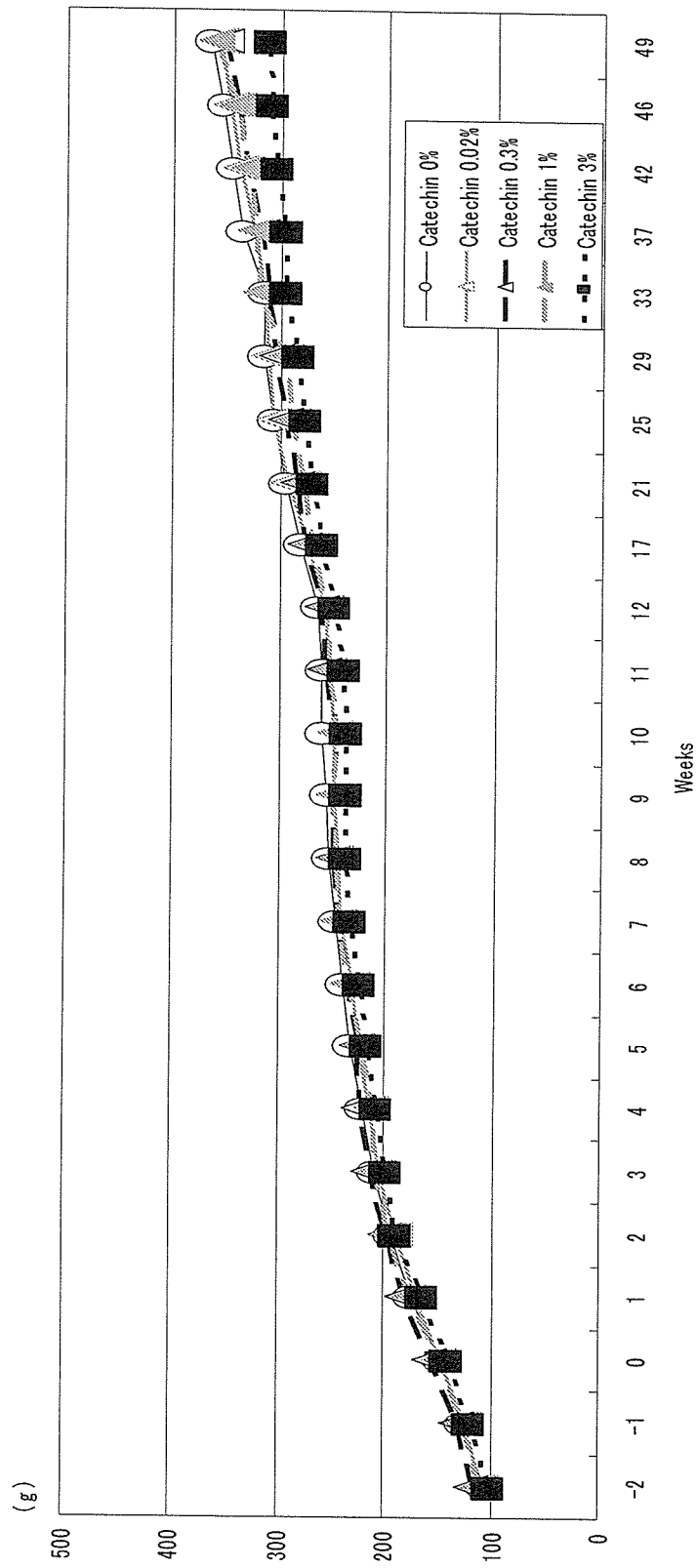


Figure 5
Growth curve in carcinogenicity study -Males -

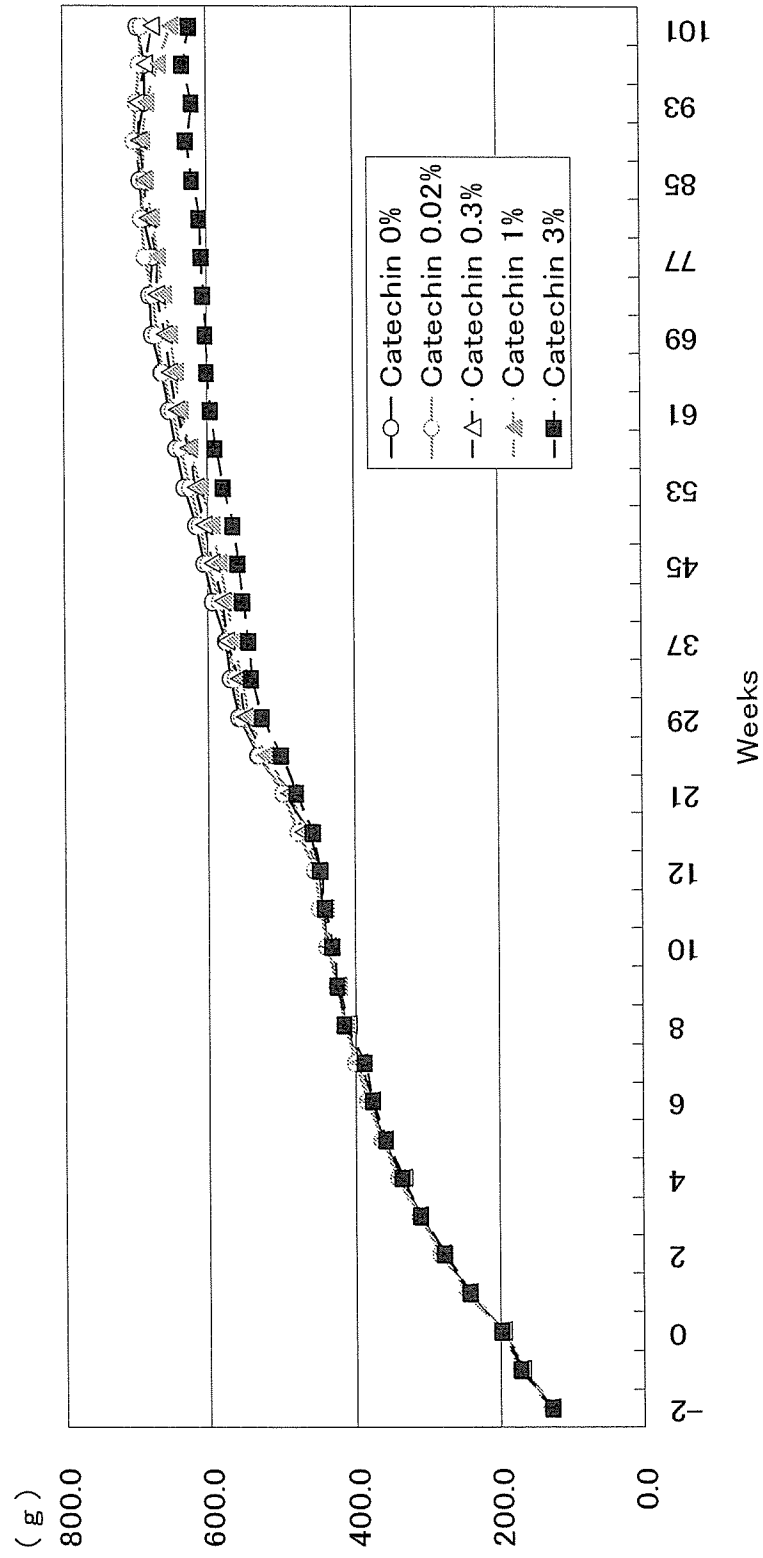


Figure 6
Growth curve in carcinogenicity study - Females -

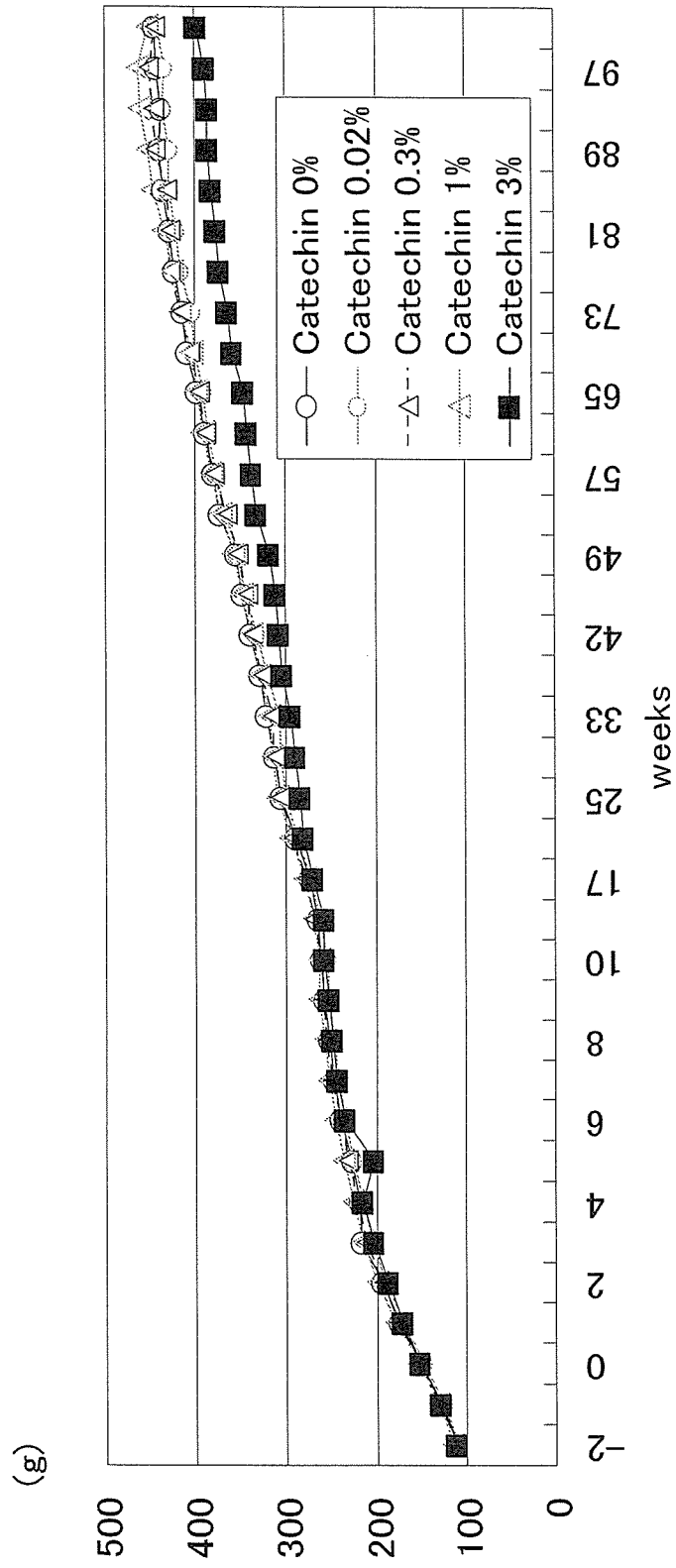


Figure 7
 Food intake in chronic toxicity study - Males -

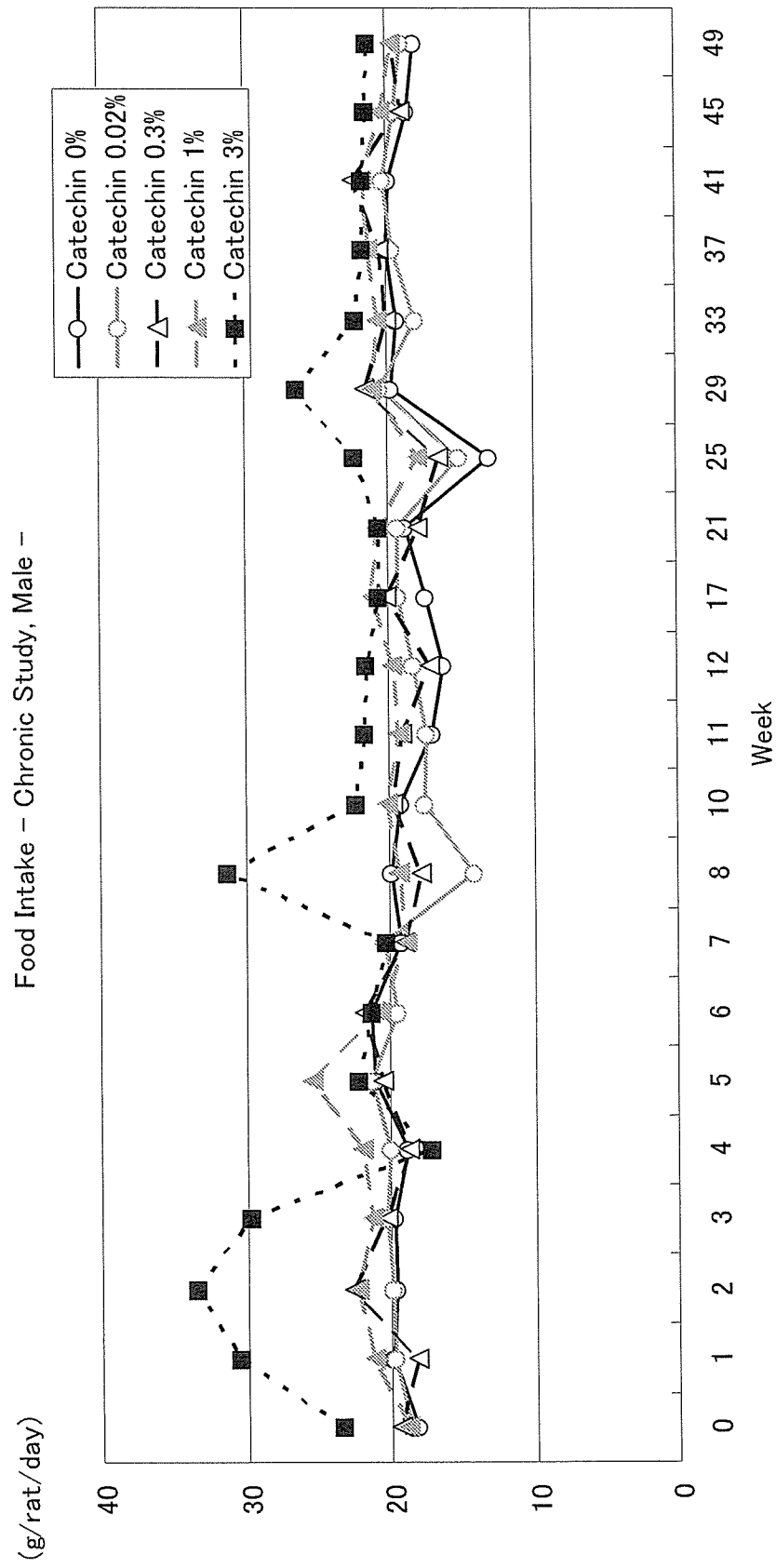


Figure 8
Food intake in chronic toxicity study – Females –

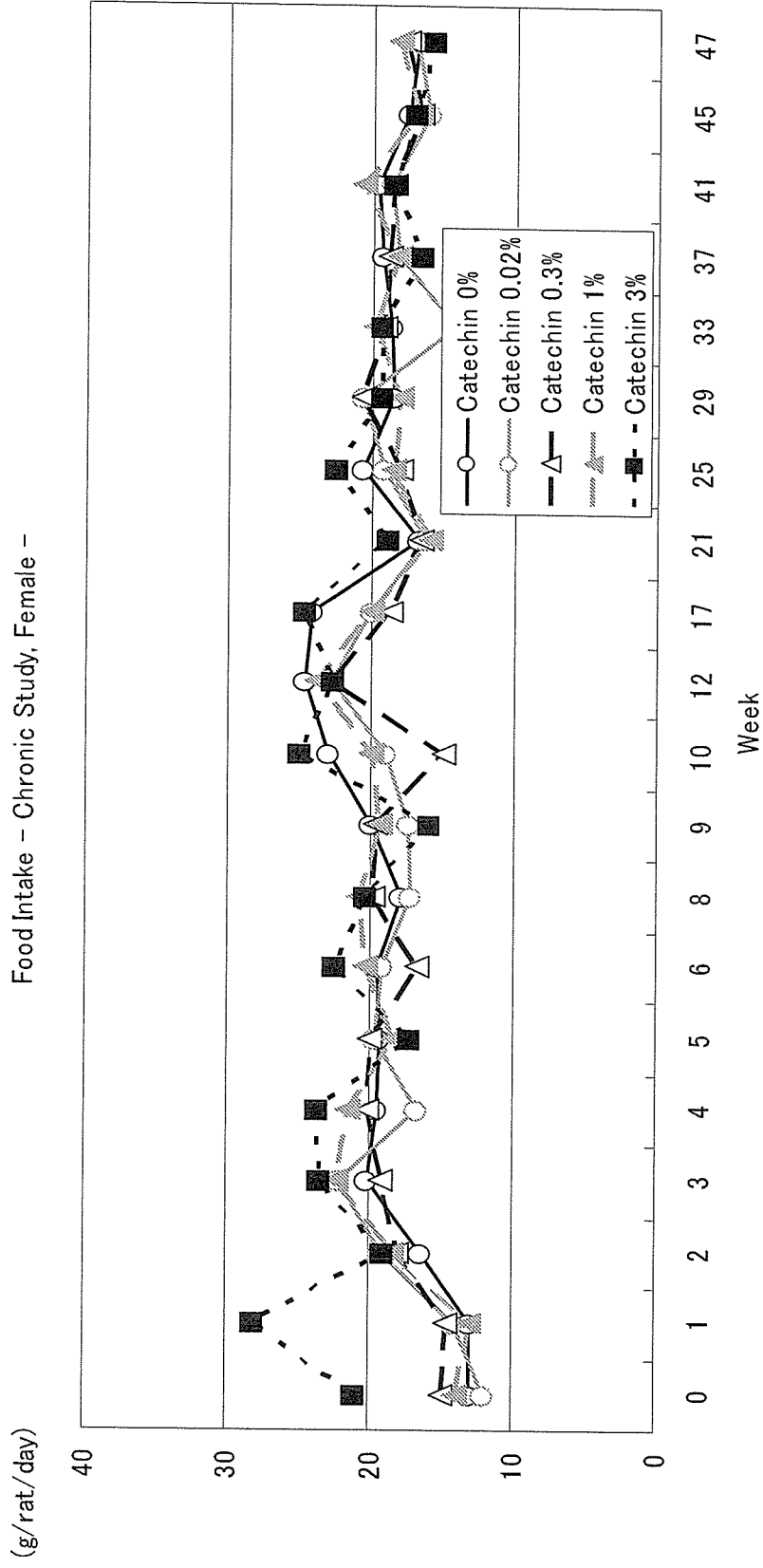


Figure 9
Food intake in carcinogenicity study - Males -

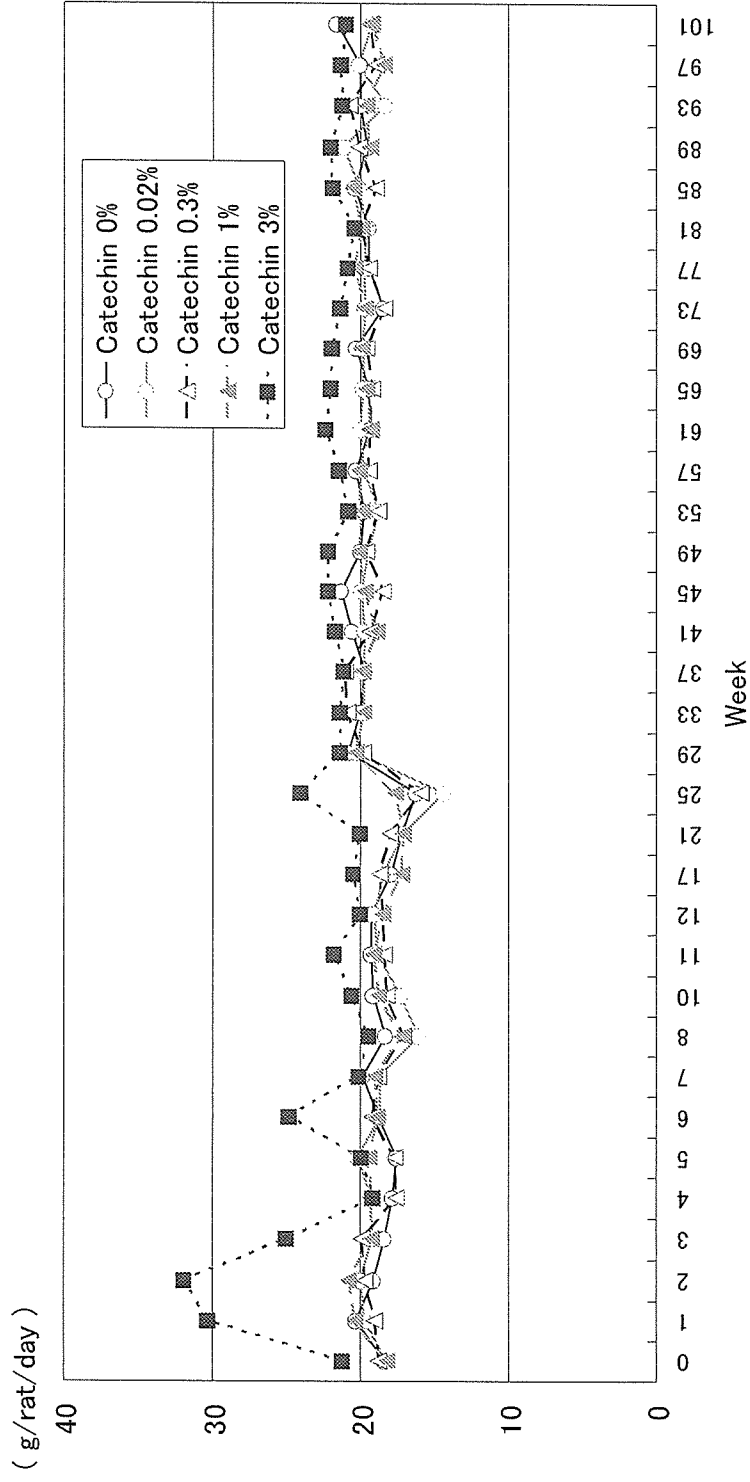


Figure 10
Food intake in carcinogenicity study - Females -

