

表 2—A Effect of PTU treatment on morbidity in RSV-infected mice (offspring)

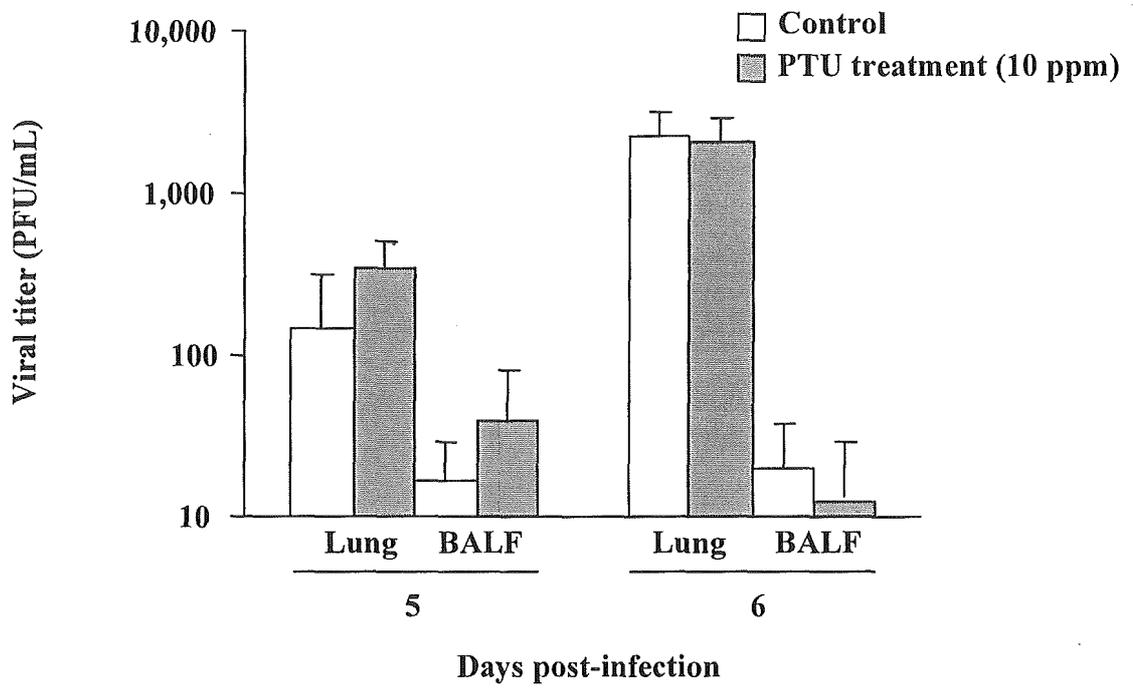
Treatment	Serum T4 level (ng/mL)			
	Day 5		Day 6	
RSV infection				
Control	27.2 ± 9.3 *	(4)**	34.8 ± 9.3	(5)
PTU (10 ppm)	22.8 ± 12.9	(3)	47.4 ± 8.5	(4)
Mock infection				
Control	52.5 ± 8.9	(2)	80.1	(1)
PTU (10 ppm)	42.5	(1)	42.3	(1)

* Mean +/- SD, ** No. of mice

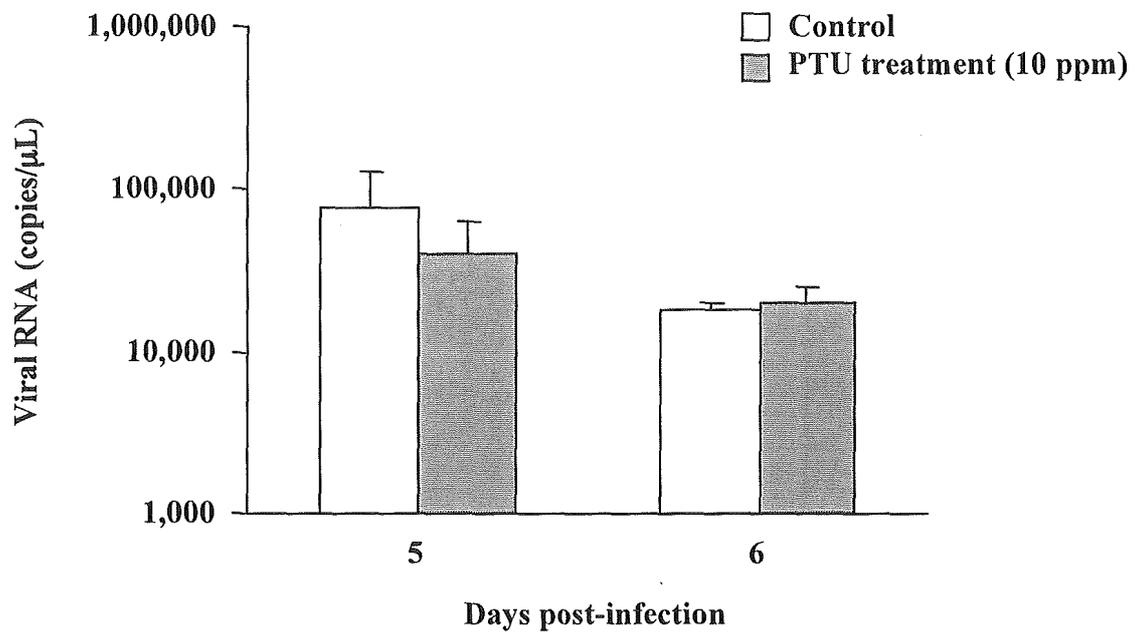
表 2—B Effect of PTU treatment on morbidity in RSV-infected mice (offspring)

Treatment	Body weight (g)			
	Day 5		Day 6	
RSV infection				
Control	14.0 ± 0.8 *	(4)**	14.8 ± 1.4	(5)
PTU (10 ppm)	11.8 ± 0.6	(3)	10.8 ± 1.2	(4)
Mock infection				
Control	15.3 ± 1.0	(2)	13.3	(1)
PTU (10 ppm)	11.4	(1)	14.1	(1)

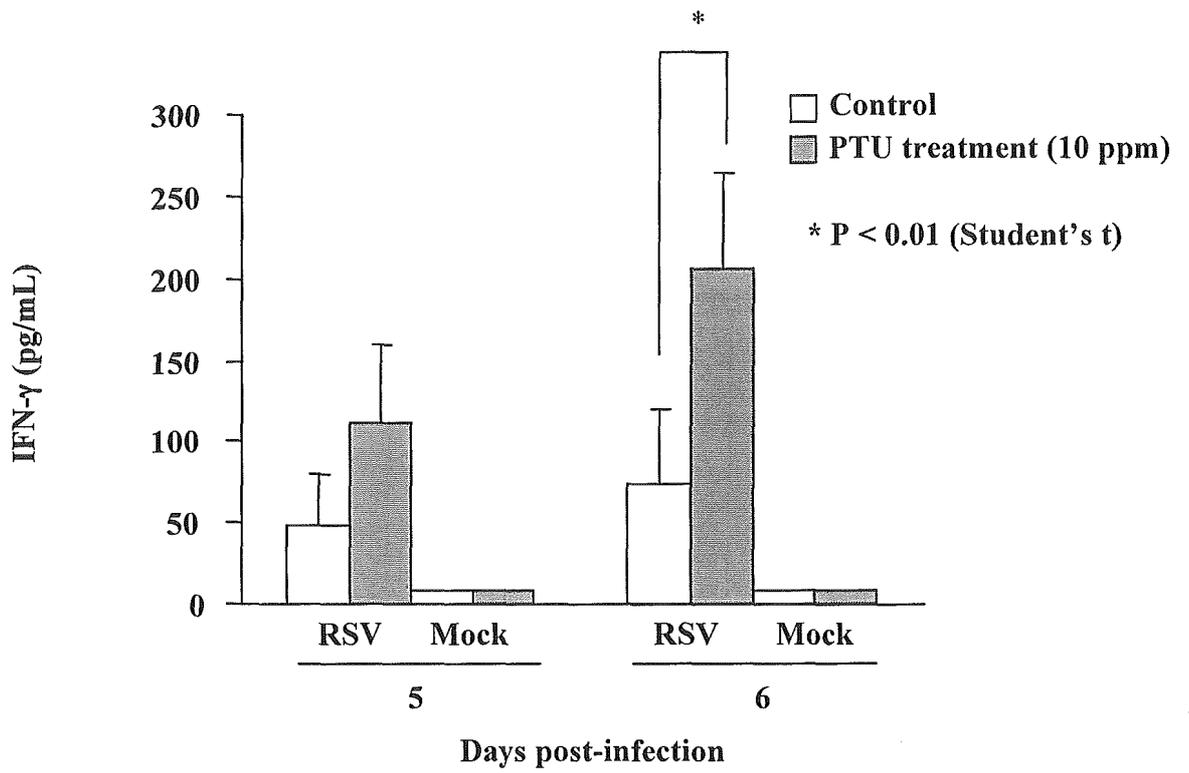
* Mean +/- SD, ** No. of mice



☒1 Pulmonary viral titers in RSV-infected mice (offspring)



☒2 Viral RNA (N-gene) levels in lung tissues from RSV-infected mice (offspring)



☒3 IFN- γ levels in BALF from RSV- or mock-infected mice (offspring)

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書（平成17年度）

胎児期・新生児期化学物質暴露による新たな毒性評価手法の確立とその高度化に関する研究
(H17-化学-009)

幼若期暴露発がん性評価

分担研究者 今井 俊夫 国立医薬品食品衛生研究所 病理部 室長

研究要旨：化学物質の幼若期暴露による発がん性を比較的短期間で検出する試験法の確立を目的として、被験物質の幼若期投与とその後の化学発癌物質処置によるラット多臓器発がんモデルの有用性を検討する。被験物質として、ラット及びマウスの長期試験で発がん性を示し、幼若期投与により発がん感受性の増強が示唆されている臭素化難燃剤を対象とする。今年度は、雌雄の F344 ラットの出生直後より 5 週間、decabromodiphenyl ether (DBDE) を 4 用量 (0.001, 0.01, 0.25 及び 2.5%) にて混餌投与し、その 1 週後より乳腺発癌物質である 7,12-dimethylbenz(a)anthracene と多臓器に発癌標的性を有する *N*-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine による処置を行い、生後 40 週時を予定している剖検に向け観察を継続している。生後 24 週目の現在、一般状態、体重、摂餌量に DBDE 投与による影響は認められていない。

A. 研究目的

化学物質の発がん性については、主にラットあるいはマウスに対して、その生後 6~8 週齢時より 1.5~2 年間にわたる連続投与により評価する標準的な試験法が確立されている。一方、臓器組織における細胞増殖が活発で、内分泌、生殖器系をはじめとした臓器の発達に影響を受けやすい乳幼児期に化学物質を投与することにより、発がん感受性の上がる場合があることが示されている (EPA, 2005)。実際、遺伝毒性発がん物質は、成熟期投与により特定の標的臓器に腫瘍性病変を誘発するが、その発生頻度が幼若期から成熟期を通して投与することにより増加することが報告され、非遺伝毒性物質である phenytoin (Chhabra RS et al, Fund Appl Toxicol, 21, 174, 1993) や polybrominated

biphenyl mixture (Chhabra RS et al., Fund Appl Toxicol, 21, 451, 1993) についても同様の結果を示すことが報告されている。これらの背景より、米国 EPA は 2005 年、化学物質の幼弱期暴露による発がん性評価のガイダンスを公表した。しかし、長期試験を基本とした幼若期投与による発がん性評価は、多くの化学物質に対して広く実施されているとは言い難く、その背景として、試験に要する動物数、期間、経費などの問題があると考えられる。そこで本研究では、化学物質の幼若期暴露による発がん性を、比較的少ない動物数で短期間かつ鋭敏に検出する試験法の確立を目的として、被験物質の幼若期投与とその後の化学発癌物質処置によるラット多臓器発がんモデルの有用性を検討する。被験物質として、長期試験で発がん性

を示し、幼若期投与による発がん感受性の増強が示唆されている臭素化難燃剤を対象とする。今年度は、マウスの長期発がん性試験では肝及び甲状腺に、ラットの長期試験では肝に発がん性を示す(NTP, 1986)decabromodiphenyl ether (DBDE) の4用量に対する検討を開始した。

B. 研究方法

妊娠F344ラット25匹を日本チャールズリバーより購入し、各群5匹の5群に分けた。出生後の児動物は、各群雌雄各20例に揃えた。各群の母動物には、出産直後より3週後の離乳まで、DBDEを0(対照), 0.001, 0.01, 0.25及び2.5%濃度で大豆フリーの粉末基礎飼料(NIH変型, オリエンタル酵母工業)に混じて自由摂取させた。離乳後は、母動物はエーテル麻酔下で屠殺し、肝、腎及び甲状腺重量を測定後、常法に従ってパラフィン切片、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して病理組織学的に観察した。離乳後の各群の児動物にはDBDEを母動物と同様の方法及び用量で2週間投与した。最高投与量の2.5%は、ラットの長期試験における発がん用量であり(NTP, 1986)、低用量の0.01あるいは0.001%は、本研究の主任研究者らが予備的に実施したSD(IGS)ラットに対し妊娠10日から離乳時まで投与した際に、甲状腺濾胞上皮細胞のびまん性過形成の認められた用量である。DBDE投与終了1週後より、児動物は基礎飼料(CRF-1, オリエンタル酵母工業)で飼育した。発癌物質処置として、生後6~10週の4週間、肝、腎、肺、甲状腺など多臓器に発がん標的性を示す*N*-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine (DHPN)を児動物の雄には0.08%、雌には0.2%濃度で飲水に混じて投与し、生後7週時の雌の児動物には更に50 mg/kg体重の7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA)を1回強制経口投与した(Figure 1)。実験期間中、

体重及び摂餌量を週1回測定した。また生後14週目より週1回、触診により乳腺腫瘍の発生状況を観察してノギスにてその大きさ(たて×よこ×高さ)を測定した。現在、生後24週間が経過した。実験期間終了後は、エーテル深麻酔下にて動物を放血屠殺し、剖検においては剥皮後、皮下結節/腫瘍を詳細に観察して大きさを、肝、腎、甲状腺については摘出後重量を測定する。さらに肺、食道、乳腺、膀胱、卵巣あるいは精巣、及び肉眼的異常部位を摘出し、病理組織学的検索を行う。なお、触診及び剖検時に測定した腫瘍(腫瘤)の大きさより、次の式により体積を計算する。

$$\text{体積}=(\text{たて})\times(\text{よこ})\times(\text{高さ})\times\pi/6$$

統計方法：体重、臓器重量及び乳腺腫瘍の発生数、体積についてはF検定の後、StudentあるいはWelchのt検定を、乳腺腫瘍及び他臓器の病理組織所見の発生頻度についてはFisherの直接確率検定法を用いる。

(倫理面への配慮)

投与実験は混餌、飲水による経口投与が主体であり、また動物は全てエーテル深麻酔下で大動脈からの脱血により屠殺し、動物の苦痛を最小限に留める。動物の飼育、管理に当っては、研究所の利用規定に従う。

C. 研究結果

出産後から離乳後の屠殺まで、母動物の一般状態及び体重にDBDE投与による影響は認められなかった。対照群の1例については、全児動物が育児不良により死亡したため、評価より除外した。剖検時の肝重量は、0.25及び2.5%群で対照群に比して増加傾向を示したが、統計学的有意差はなかった。腎及び甲状腺重量にDBDE投与による影響はみられなかった(Table 1)。肝、腎及び甲状腺の病理組織学的検索では、対照群を含む各群に著明な変化は認められなかった。

児動物に DBDE 投与によると考えられる死亡例はみられていないが、出生後の保育不良あるいは DMBA 投与時の投与過誤により、有効匹数は 0 (対照), 0.001, 0.01, 0.25 及び 2.5% 群の雄では 16, 20, 20, 20, 20 匹, 雌では 15, 18, 17, 20, 19 となった。一般状態, 体重及び摂餌量については生後 24 週目の現在, DBDE 投与による影響は認められていない (Figure 2, 3)。触診による乳腺腫瘍の経時的観察において、生後 24 週目である現在, 0.25% 群の雌 1 例の腹部皮下に結節がみられている。他の群には結節/腫瘍の発生は認められていない。

D. 考察

本研究では、化学物質の幼若期暴露による発がん性を比較的短期間で検出する試験法の確立を目的として、被験物質の幼若期投与とその後の化学発癌物質である DHPN と DMBA 処置によるラット多臓器発がんモデルの有用性を検討している。今年度は、被験物質としてラットでは肝に発がん標的性を示す DBDE の 4 用量による実験を開始した。臭素化難燃剤である polybrominated biphenyl mixture (PBB) は、F344 ラットの交配 60 日前から妊娠期間中、及び生後 8 週齢までを通した胎児・乳幼児期の投与のみでは肝腫瘍を誘発しないが、8 週齢以降 2 年間投与した際には肝腫瘍の有意な増加がみられ、交配前から生後 8 週、更にその後 2 年間通して投与した場合にはその発生頻度の増加することが報告されている (Chhabra RS et al., Fund Appl Toxicol, 21, 451, 1993)。このラットにおける PBB の結果に関しては、発がん感受性の高い胎児・乳幼児期暴露により肝腫瘍の発生頻度が増加したのか、単に投与期間が長くなったことによるのかについては不明である。しかし、PBB のマウスを用いた実験では、胎児・乳幼児期暴露では肝に対する発がん感受性が高いことを示唆する結果が報告されてい

る (Chhabra RS et al., Fund Appl Toxicol, 21, 451, 1993)。今回検討している DBDE についても、幼若期投与ではその発がん感受性が高いと仮定した場合、DHPN と DMBA 処理によるラット多臓器発がんモデルにおいて肝腫瘍の発生を促進することが期待される。今後、生後 40 週時を予定している剖検に向け観察を継続した後、剖検、病理組織学的検索を行い、肝をはじめとした諸臓器に対する腫瘍性病変の発生状況を観察して最終評価する。

E. 結論

SD ラットに出生直後より 5 週間, 0 (対照), 0.001, 0.01, 0.25 および 2.5% 濃度で DBDE を混餌投与し、その 1 週後より乳腺発癌物質である DMBA と多臓器に発癌標的性を有する DHPN による処置を行い、実験を継続している。生後 24 週目の現在、一般状態, 体重, 摂餌量に DBDE 投与による影響は認められていない。生後 40 週時を予定している剖検に向け観察を継続した後、剖検、病理組織学的検索を行い、最終評価する。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Ueda M, Imai T, Takizawa T, Onodera H, Mitsumori K, Matsui T, Hirose M. Possible enhancing effects of atrazine on growth of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in ovariectomized Sprague-Dawley rats. Cancer Sci, 96, 19-25 (2005)
- (2) Imai T, Hasumura M, Onose J, Ueda M, Takizawa T, Cho YM, Hirose M. Development of

invasive follicular cell carcinomas in a rat thyroid carcinogenesis model: biological impact of capsular inflammation and reduced cyclooxygenase-2. *Cancer Sci*, 96, 31-37 (2005)

(3) Cho YM, Imai T, Hasumura M, Onose J, Ueda M, Hirose M. : Lack of prepubertal administration of ethinyl estradiol on susceptibility to multiple organ carcinogenesis in rats exposed to 7,12-dimethylbenz[a]anthracene and N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine during adolescence. *Cancer Lett*, 223, 37-46 (2005)

(4) Hasumura M, Imai T, Takizawa T, Ueda M, Hirose M. Promoting effect of *para*-amino-benzoic acid on development of thyroid tumors in rats initiated with N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine. *Toxicol Sci*, 86, 61-67 (2005)

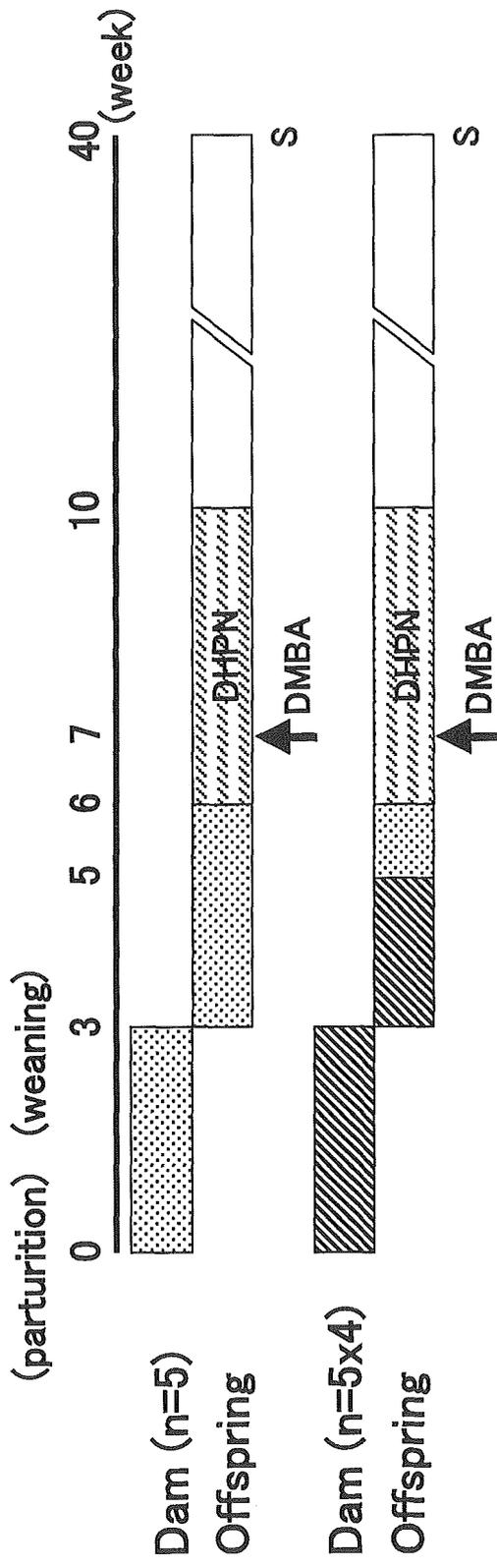
(5) Imai T, Cho YM, Hasumura M, Hirose M. Enhancement by acrylamide of N-methyl-N-nitrosourea-induced rat mammary tumor development - possible application for a model to detect co-modifiers of carcinogenesis. *Cancer Lett*, 230, 25-32 (2005)

(6) Takizawa T, Imai T, Ueda M, Onodera H, Hirose M. Comparison of enhancing effects of different goitrogen treatments in combination with β -estradiol-3-benzoate for establishing a rat two-stage thyroid carcinogenesis model to detect modifying effects of estrogenic compounds. *Cancer Sci*, 97, 25-31 (2006)

(7) Imai T, Onose J, Hasumura M, Takizawa T, Hirose M. : Indomethacin induces small intestinal damage and inhibits amitrole-associated thyroid carcinogenesis in rats initiated with N-bis(2-hydroxypropyl)-nitrosamine. *Toxicol Lett* (in press)

2. 学会発表
該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。



Animals : F344/DuCrj rats

 : no treatment (soybean-free diet and tap water)

 : no treatment (basal diet and tap water)

 : 0.001, 0.01, 0.25 and 2.5% decabromodiphenyl ether (DBDE) in soybean-free diet

 : *N*-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine (males: 0.08%, females: 0.2% in drinking water)

 ↑ : 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (females only, 50mg/kg b.w., i.g.)

Sampling (S) : liver, kidneys, lungs, thyroids, esophagus, mammary gland, gonads, urinary bladder and macroscopic abnormalities

Figure 1 Experimental design

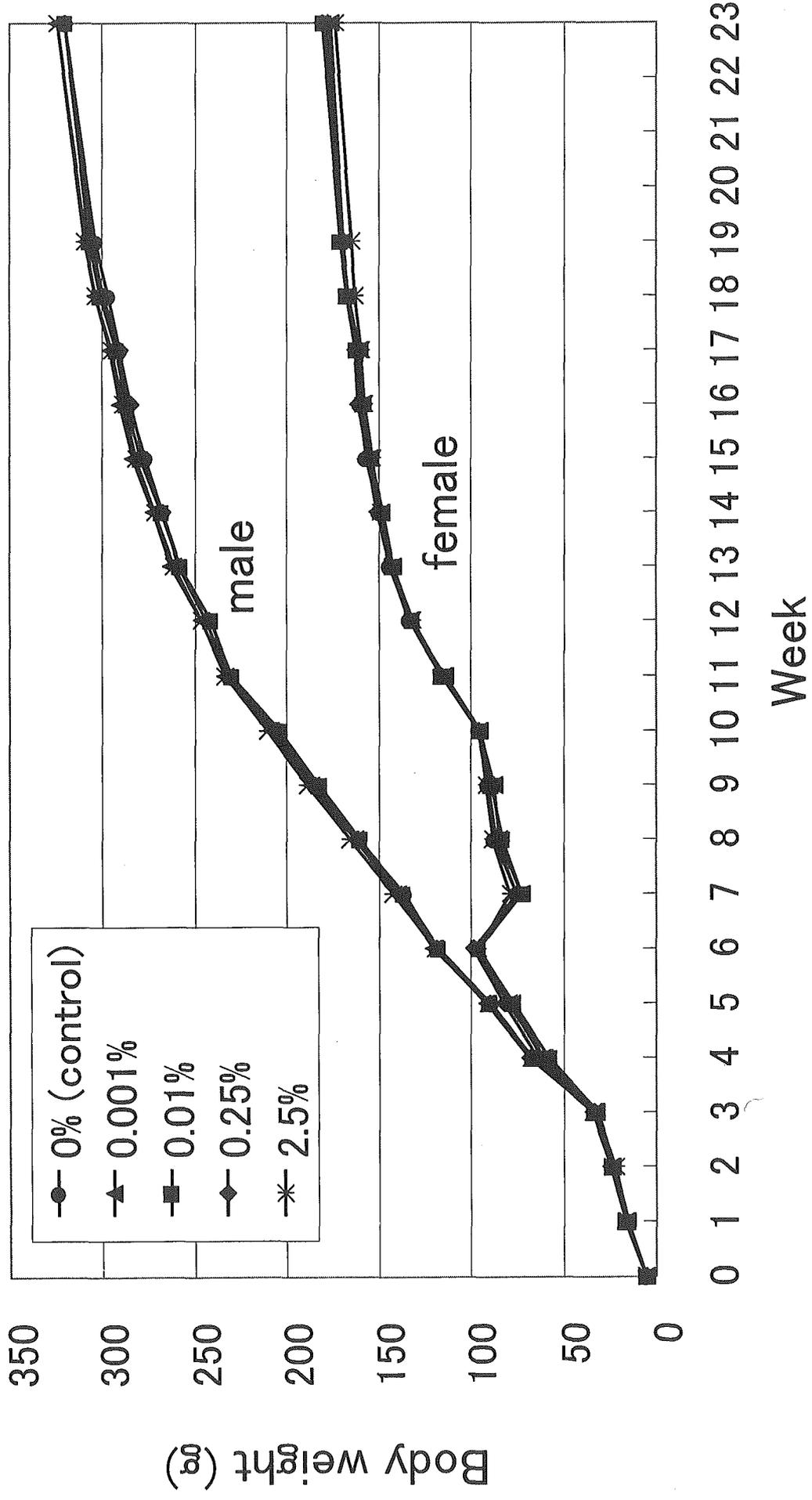


Figure 2 Body weight curves

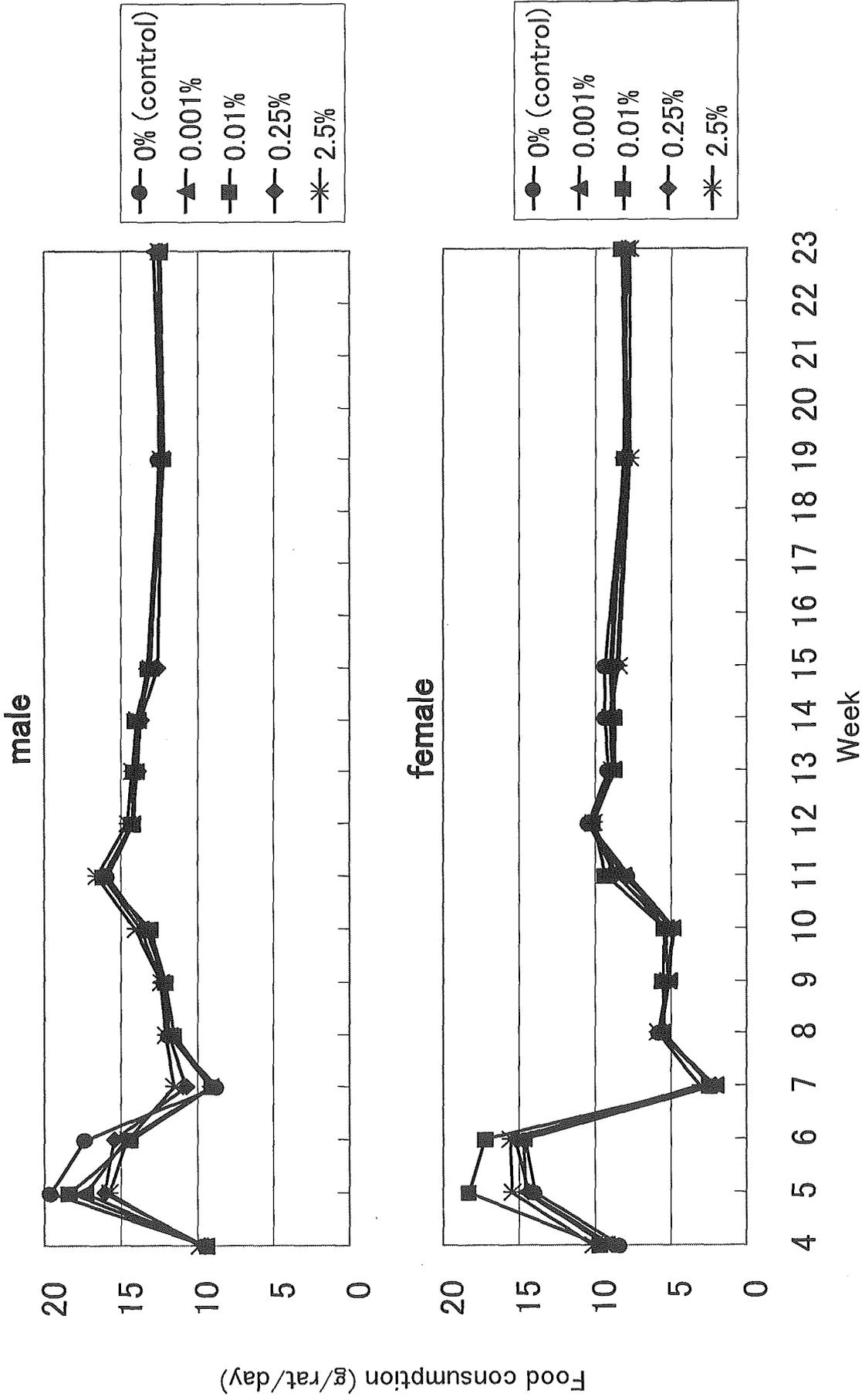


Figure 3 Food consumption curves

Table 1 Body and organ weights of dams after weaning

Dose (%)	0 (control)	0.001	0.01	0.25	2.5
No. of animals	4	5	5	5	5
Final body weight (g)	199±8	213±11	201±13	206±5	201±8
Organ weight (absolute)					
Liver (g)	8.5±0.9	9.2±0.8	8.6±0.6	9.2±0.5	9.6±0.8
Kidneys (g)	1.4±0.1	1.5±0.0	1.5±0.0	1.5±0.1	1.5±0.1
Thyroids (mg)	14±2	14±2	12±1	14±2	14±2
Organ weight (relative)					
Liver (g%)	4.3±0.3	4.3±0.2	4.3±0.2	4.5±0.2	4.8±0.3
Kidneys (g%)	0.7±0.0	0.7±0.0	0.7±0.0	0.7±0.0	0.7±0.0
Thyroids (mg%)	7±1	6±1	6±1	7±1	7±1

平成 17 年度 厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)
分担研究報告書

研究課題名:胎児期・新生児期化学物質暴露による新たな毒性評価手法の確立とその
高度化に関する研究

分担研究課題名:各種毒性指標の用量反応評価手法における耐容量等の設定に関する
調査研究

分担研究者 広瀬 明彦 国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室

研究要旨

今後の定量的な有害性影響評価手法の開発に寄与することを目的とし、国際的な評価機関や米国における耐容摂取量の設定方法や、不確実性係数の配分、各種数理モデルの適用状況を収集、エンドポイントおよび不確実性因子ごとに取り扱状況について調査研究を行った。17年度は、米国 EPA の IRIS(Integrated Risk Information System)と、WHO の水質ガイドライン第 3 版(2004)で評価された物質について情報収集と整理を行った。その結果、近年は種差・個体差の不確実係数や TDI 算定の出発根拠とする値(NOAEL 等)の設定に関して、体内動態にかんする情報やベンチマークドース法を用いた、より定量的な数値による置き換えが行われていることが示された。

A. 研究目的

国際的な評価機関や米国における耐容摂取量の設定方法や、不確実性係数の配分、各種数理モデルの適用状況を収集し、データベース化すると共に、それらをエンドポイントおよび不確実性因子ごと、特に評価の難しい(発達期の)神経毒性や免疫毒性の取扱状況について整理を行い、今後の定量的な有害性影響評価手法の開発に寄与することを目的とする。また、本研究で行われる実験結果についてベンチマークドース法などの適用を試み、BFR の発達期暴露影響を基にした定量的有害性評価法の検討を試みる。

B. 研究方法

17 年度は、耐用摂取量設定としては、比較的情報のまとまった米国 EPA の IRIS(Integrated Risk Information System)と、WHO の水質ガイドライン(Guidelines for Drinking-Water Quality: GDWQ)第

3 版(2004)で取り上げられた物質について情報収集をおこなった。IRIS については、該当する化合物リストを示した WEB ページ(<http://www.epa.gov/iris/subst/index.html>)より、WHO の水質ガイドラインについては、ガイドライン値算出のためのバックグラウンドドキュメントのある WEB ページ(http://www.who.int/water_sanitation_health/dwg/chemicals/en/index.html)より評価文書を収集した。各々の文書の有害性評価にあたる部分より、NOAEL または LOAEL とその設定根拠となった毒性とその臓器、さらに個人差、種差の不確実係数およびその他の不確実性因子とその理由、評価の結果得られた耐用摂取量について、化合物毎に情報を収集整理した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒト個別の症例や個別の試料を用いたり実験動物を使用したりした研究ではなく、主に文献や評価資料等の調査研究を行なったものである。

特に倫理的に配慮すべき事項はないと考えられた。

C. 研究結果

IRIS については、544 化合物(群)がエントリーされており、そのうち非発がん性の RfD 値 (TDI に相当) が評価されている物質 429 化合物について、情報を整理した。収集した項目は、化合物数、CASRN、NO(A)EL、LO(A)EL、NOAEL の根拠、標的器官、その根拠文献、総合不確実係数、個人差の係数、種差の係数、その他の係数 (Modifying Factor)、不確実係数の設定理由、RfD また RfC (Reference Concentration: 吸入暴露の場合)、最終評価年月、用量換算などの補足情報に従って整理した。その概要として、RfD 算定のために採用されたエンドポイントとしての標的器官の頻度分布を図 1 に、各不確実係数の分布を図 2~5 に示した。

エンドポイントは、一つの NOAEL (または LOAEL) の設定に複数の所見を用いることもあり、総数としては約 550 項目になり、図 1 に示すように 25 種類に分類した。その結果、肝臓に対する所見が 117 件と最も多く、次に 40 件を越えるものとして、体重変化、中枢・末梢の神経系への影響、腎臓、血液生化学的パラメータの変化が多く見受けられた。本研究の目的である発達期毒性との関連が比較的高いと思われる生殖発生毒性や甲状腺への影響については各々約 20 件であった。免疫系への影響を RfD 算定のためのエンドポイントした例は 2 件しか見受けられないが、これは、関連する論文数や標準的な試験法の整備状況等に依存している可能性も考えられる。

不確実係数 (UF) の適用状況としては、実験動物の慢性影響の NOAEL から基本的に算用されるのは、“100”が最も多く、429 件中の 4 割近くの 162 件で使用されていた。その次に多いのは“UF:1000”の約 120 件で、“UF:300”と“UF:3000”がこれに次ぎ、これら 4 種類の UF の使用が約 90% を占めていた。

次に、これらの不確実係数の意義を解析するために、使用された総合不確実係数を構成する因子についての解析を行った。なお、評価時期が古い場合や使用説明がなく使用された“UF:100”については、個人差:10 および種差 10 で構成されているものとし、ま

た、使用されていない場合は、解析上便宜的に“UF:1”とした。まず個人差に使用された不確実係数としては、約 95% がデフォルトの 10 を使用している。これは、ほとんどが実験動物結果を用いて RfD が設定されていることや、ヒトにおける定量的な解析が少ないことに依存しているものと考えられる。一方、16 件については、“UF:1”または“UF:3”が用いられているが、これらの例では、NOAEL の設定がヒトの高感受性集団におけるデータに基づいており、デフォルトの 10 は必要ないという判断がなされているためである。また、1 件、“UF:6.32”という値が使用されているが、これはヒトにおける PBPK 解析を行ったデータに基づき算定されたものである。

種差に関しては、約 4 分の 3 において 10 が採用されている。約 1 割で“UF:1”になっているが、これはほとんどがヒトにおける NOAEL を RfD 設定のために採用していることによるものである。その他、53 件で“UF:3”が採用されている。そのほとんどは、吸入実験による、実験動物からヒトへの外挿として用いられたものであるが。そのうち 7 件と“UF:10.428”としているケースでは、動物とヒトでの体内動態解析データに基づいた判断によって決定されていた。また、2 件は、サルを用いた実験の NOAEL を用いたことによるものであった。

その他の UF として追加されたものについては、137 件が“UF:10”で最も多く、“UF:3”と“UF:30”が各約 50 件でこれに次いで多かった。ここで追加された理由のほとんどが、短期試験の結果を NOAEL (または LOAEL) として採用したことと、LOAEL しか求められなかったことによるものである。各々のケースで、化合物の蓄積・排泄に関する情報を考慮した結果や、LOAEL での毒性所見の程度 (NOAEL に近いとか軽微な変化であるとか等) に応じて、UF として 10 および 3 を割り当てており、各々の組み合わせに従って、合計として 3~100 の追加の UF が使用されていた。

一方、LOAEL しか求められない場合は、近年ベンチマークドースを用いたアプローチが有用であることが知られており、IRIS の中でも NOAEL が求められなかった 53 件のうち、29 件でベンチマークドースを用いた解析が行われており、より科学的根拠に基づい

た RfD の算定が行われていることが示された。

同様の情報整理および解析を WHO の飲料水ガイドラインの設定根拠となった評価文書中の 162 物質について行った。その結果、TDI アプローチによる評価基準算定方法として、78 件の情報を整理することができた。最終評価そのものが、JECFA や JMPR 等の他の WHO 関係の評価文書を引用している関係で、エンドポイント等の記載の明記がないものもあり、標的器官の整理はできていないが、使用した不確実係数については、図 6～9 に示した。総合の UF としては、100 または、1000 がほとんどであり、IRIS で見られたような“UF:300”や“UF:3000”といった例は数件しか認められない。これらは、不確実係数の各構成因子の解析でも明らかなように、種差や個体差に関する UF も 10 以外をほとんど用いていないことや、追加の UF も必要な 43 件中 30 件に“UF:10”を用いていることに依存していることが示された。また、ベンチマークドースの適用もごく最近再評価された 2 件のみであった。

D. 考察

本年度は、耐用摂取量等の評価された物質情報をまとめて入手しやすく、不確実係数の適用理由も比較的明確な情報源として、米国 EPA の IRIS と WHO の水質ガイドライン評価文書をもとに、定量的評価手法の入手と整理を試みた。WHO の水質ガイドラインに比べて、IRIS の方は、体内動態情報やベンチマークドース手法を積極的に取り入れている様であり、不確実係数をより科学的に論理だったものに置き換えようとしていると考えられた。WHO の方の評価は基本的には、各国で評価ドラフトを分担しているという経緯や各国の専門家との調整作業等が入ることも依存しているかもしれないが、IRIS ほどの不確実係数の解釈にそれほど先進的な試みがとられていないようである。しかし、最近、IPCS のリスクアセスメントの評価手法のハーモナイゼーションプログラムにおいて、種差や個体差の不確実係数を化学物質特異的調整係数 (Chemical-Specific Adjustment Factors) に置き換えたものにするためのガイダンスが公表され、ベンチマークドース手法に関しても、その適用に関するガイダンスについても IPCS の EHC (Environmental

Health Criteria) シリーズの中での刊行が予定されている。これらの動きは、WHO 各機関の評価の中でも次第に浸透していくものと思われる。

次年度はさらに JECFA や JMPR、Health Canada 等の評価文章からの情報収集を行う予定であるが、本年度得られた解析をさらに進めてエンドポイント毎の詳細な整理・解析を行う予定である。

参考文献

IPCS, Chemical-Specific Adjustment Factors for Interspecies Difference and Human Variability. WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland. (2005)

E. 結論

耐用摂取量設定としては、比較的情報のまとまった米国 EPA の IRIS と、WHO の水質ガイドライン第 3 版 (2004) で評価された物質について情報収集と整理を行った。その結果、近年は種差・個体差の不確実係数や TDI 算定の出発根拠とする値 (NOAEL 等) の設定に関して、体内動態に関する情報やベンチマークドース法を用いた、より定量的な数値による置き換えが行われていることが示された。

F. 研究発表

論文発表

Hamamura M, Hirose A, Kamata E, Katoku K, Kuwasaki E, Oshikata T, Nakahara Y, Ema M, Hasegawa R. Semi-quantitative immunohistochemical analysis of male rat-specific alpha(2u)-globulin accumulation for chemical toxicity evaluation. J Toxicol Sci., 31: 35-47, 2006.

Ema M, Kimura E, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. Reproductive and developmental toxicity screening test of basic rubber accelerator, 1,3-di-*o*-tolylguanidine, in rats. *Reprod Toxicol* (in press)

Hayashi M, Kamata E, Hirose A, Takahashi M, Morita T, Ema M. In silico assessment of chemical mutagenesis

in comparison with results of Salmonella microsome assay on 909 chemicals. *Mutat. Res.*, 588:129-135, 2005

Ema M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. Evaluation of Developmental Toxicity of Ultraviolet Absorber 2-(3',5'-Di-tert-butyl-2'-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole in Rat. *Drug Chem Toxicol* (in press)

Ema M, Hirose A. Reproductive and developmental toxicity of organotin compounds. Golub MS, Ed. *Metals, Fertility, and Reproductive Toxicity*, CRC Press, Boca Raton, 2006, pp. 23-64.

Ema M, Hara H, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. Evaluation of developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy. *Food Chem Toxicol*, 43, 325-331, 2005.

学会発表

Ema M, Kimura E, Hirose A, Kamata E. Reproductive and developmental toxicity screening test of 1,3-di-o-tolylguanidine in rats. *EUROTOX 2005*.

江馬 眞、福西克弘、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一、紫外線吸収剤 2-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)-5-chlorobenzotriazole のラットにおける発生毒性、第 32 回日本トキシコロジー学会学術年会、2005.

江馬 眞、原 洋明、松本真理子、広瀬明彦、鎌田栄一、ブタノールのラットにおける発生毒性の検討、第 45 回日本先天異常学会学術集会、2005.

Hirose A, Aisaki K, Hara H, Takahashi M, Igarashi K, Kanno J, Ema M. DNA Micro-Array Analysis of Gene Expressions in Mice Uterus Exposed with Dibutyltin Chloride during Implantation. The 25th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (DIOXIN 2005). Toronto, Canada, Aug, 2005.

Hirose A, Kanno J, Tokunaga H, Nakazawa K, Honma M, Inoue T. Initial investigation on the assessment of nanomaterial safety by the Japanese MHLW. 2nd International Symposium on Nanotechnology and

Occupational Health, Minneapolis, USA, Oct. 2005.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
(該当なし)
2. 実用新案登録
(該当なし)
3. その他
(該当なし)

図2. 総合不確か係数の分布 (IRIS)

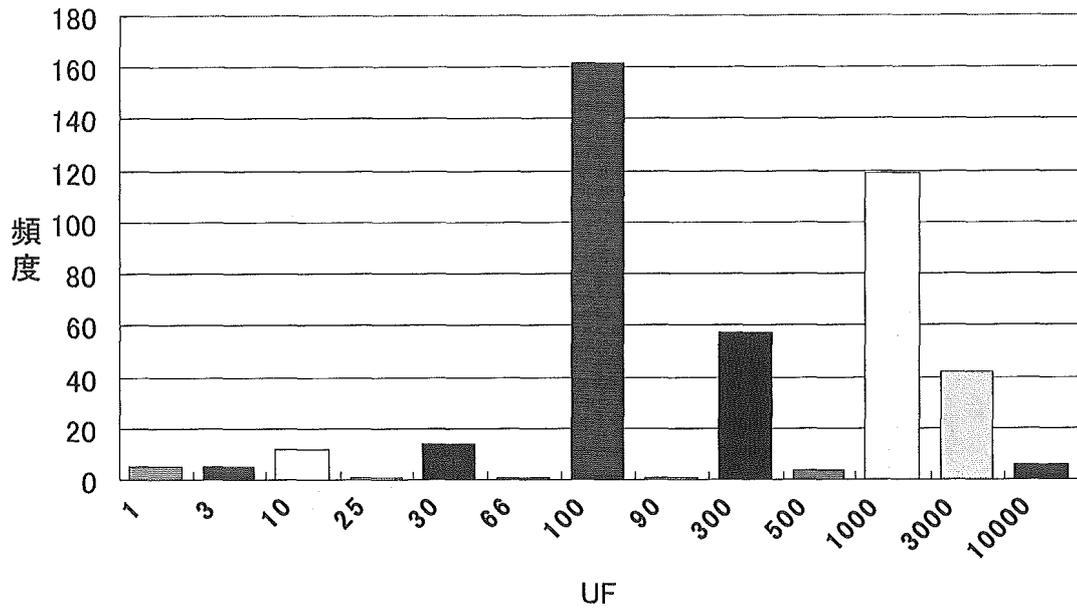


図3. 個人差UF (IRIS)

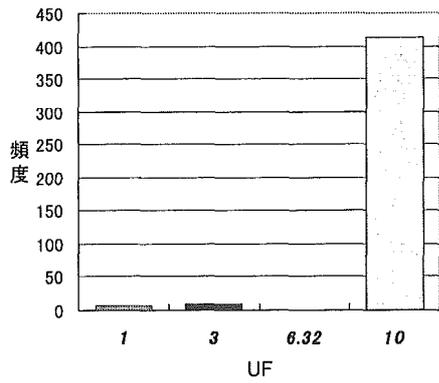


図4. 種差UF (IRIS)

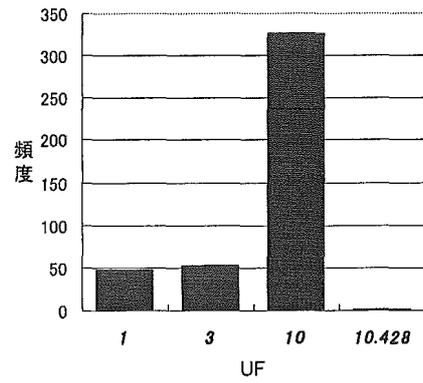


図5. 追加のUF (IRIS)

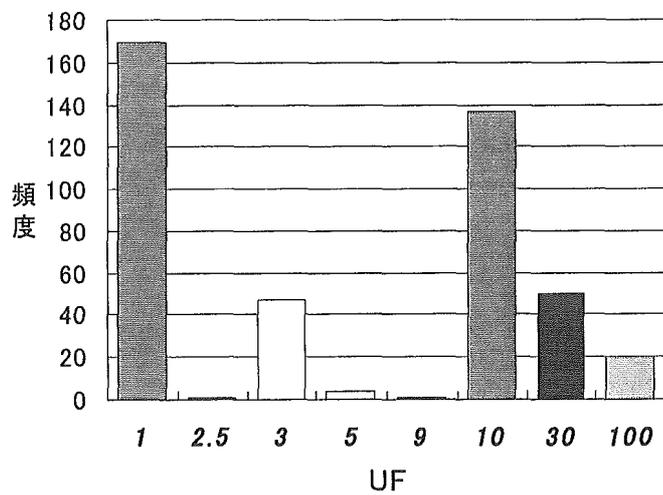


図6. 総合UF(WHO-GDWQ)

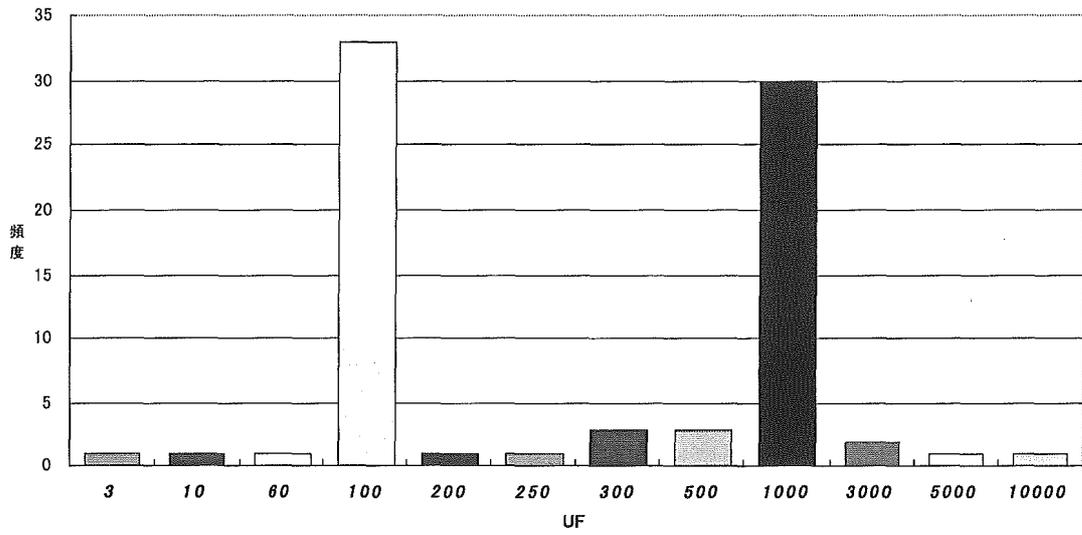


図7. 種差UF(WHO-GDWQ)

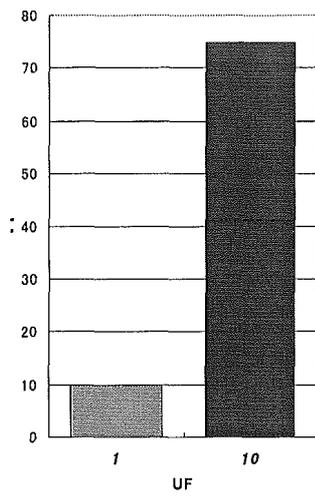


図8. 個人差UF(WHO-GDWQ)

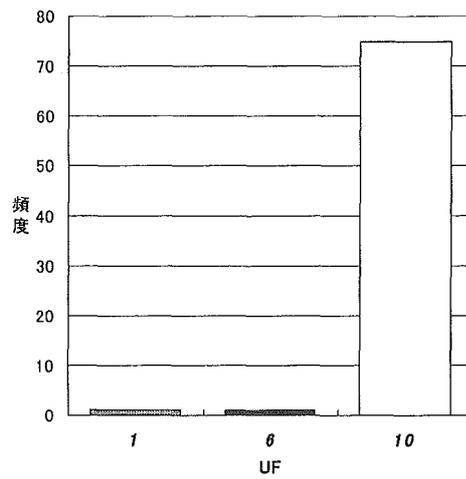
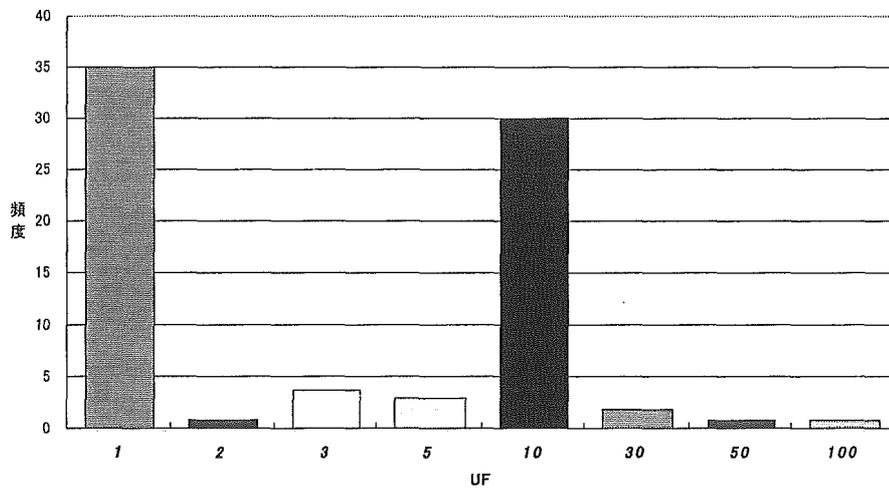


図9. 追加のUF(WHO-GDWQ)



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Ema, M, <u>Hirose, A.</u>	Reproductive and developmental toxicity of organotin compounds.	Golub MS	Metals, Fertility, and Reproductive Toxicity	CRC Press	Boca Raton	2006	23-64

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Shibutani, M.</u> , Masutomi, N., et al.	Down-regulation of GAT-1 mRNA expression in the microdissected hypothalamic medial preoptic area of rat offspring exposed maternally to ethinylestradiol.	Toxicology	208	35-48	2005
Takagi, H., <u>Shibutani, M.</u> , et al.	Impact of maternal dietary exposure to endocrine-acting chemicals on progesterone receptor expression in microdissected hypothalamic medial preoptic areas of rat offspring.	Toxicol. Appl. Pharmacol	208	127-136	2005
Lee, K-Y, <u>Shibutani, M.</u> , et al.	Methacarn fixation – Effects of tissue processing and storage conditions on detection of mRNAs and proteins in paraffin-embedded tissues.	Anal. Biochem.	351	36-43	2006
Narita, M., <u>Suzuki, T.</u> , et al.	Direct evidence of astrocytic modulation in the development of rewarding effects induced by drugs of abuse.	Neuropsychopharmacology			in press
Miyatake, M., <u>Suzuki, T.</u> , et al.	Glutamatergic neurotransmission and protein kinase C play a role in neuron-glia communication during the development of methamphetamine-induced psychological dependence.	Eur. J. Neurosci.	22	1476-1488	2005
Narita, M., <u>Suzuki, T.</u> , et al.	Implication of cyclin-dependent kinase 5 in the development of psychological dependence on and behavioral sensitization to morphine.	J. Neurochem.	93	1463-1468	2005
Narita, M., <u>Suzuki, T.</u> , et al.	Long-lasting change in brain dynamics induced by methamphetamine: enhancement of protein kinase C-dependent astrocytic response and behavioral sensitization.	J. Neurochem.	93	1383-1392	2005
Narita, M., <u>Suzuki, T.</u> , et al.	Involvement of mitogen-stimulated p70-S6 kinase in the development of sensitization to the methamphetamine-induced rewarding effect in rats.	Neuroscience	132	553-560	2005
成田 年, <u>鈴木 勉</u> ら	モルヒネ依存における持続的神経内プロテインキナーゼ C の活性化と細胞-細胞間相互作用.	日本薬理学雑誌	127	32-35	2006
成田 年, <u>鈴木 勉</u> ら	薬物依存形成の分子機構: 細胞間相互作用とグリア細胞の役割.	日本神経精神薬理学雑誌	26	33-39	2006
<u>鈴木 勉</u> , 成田 年ら	Bisphenol-A の胎児期および授乳期暴露による脳内報酬系に及ぼす影響.	日本神経精神薬理学雑誌	25	125-128	2005
成田 年, <u>鈴木 勉</u> ら	Bisphenol-A の胎児期および授乳期慢性暴露による dopamine 神経行動毒性発現.	精神科	6	256-262	2005
成田 年, <u>鈴木 勉</u> ら	薬物依存時におけるシナプス可塑性とグリア細胞. グリアから依存を考える.	日本薬理学雑誌	126	43-48	2005