

Fig.2 Body weight curves of male F344 rats

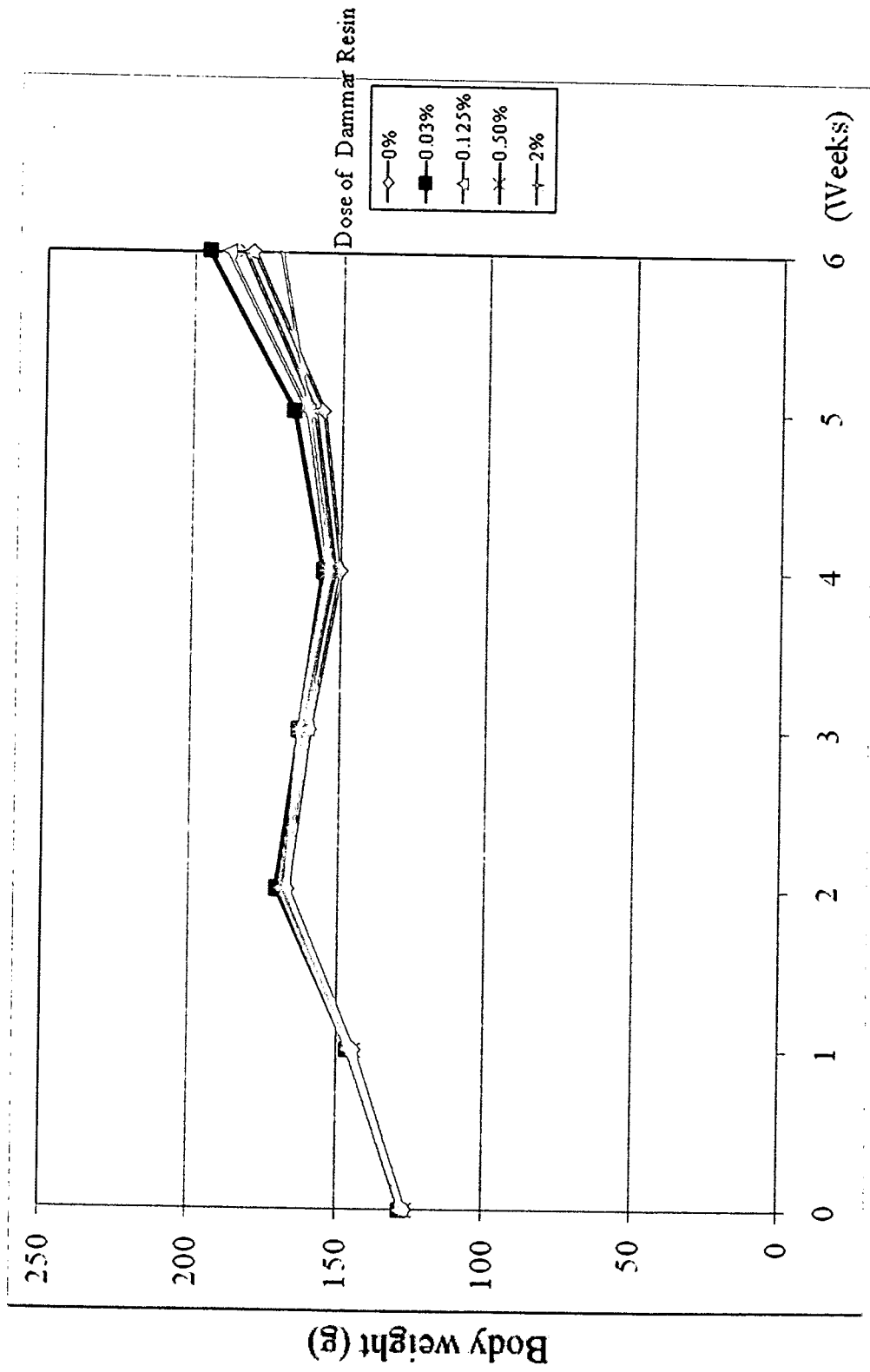


Fig.2 Body weight curves of male F344 rats

Table 1. Food consumptions and water intakes

Group	Dose of		No.*	Food consumption	Water intake
	Dammar Resin			(g/rat/day)	(ml/rat/day)
1	0%		22	9.18 ± 4.01 ^{a)}	15.01 ± 2.91
2	0.03%		22	10.41 ± 3.05	16.55 ± 3.04
3	0.125%		22	9.89 ± 4.28	15.53 ± 3.78
4	0.50%		21	8.87 ± 2.95	15.92 ± 8.14
5	2%		22	8.88 ± 4.66	13.63 ± 2.12

*Effective numbers of rats

a): Mean ± S.D.

厚生労働科学研究費補助金「食品の安心安全確保推進研究事業」
既存添加物等の安全性評価に関する研究
平成 19 年度分担研究報告書

L-セリンの安全性に関する研究

分担研究者：中江 大 東京都健康安全研究センター 参事研究員

研究要旨

本研究は、厚生労働科学研究費補助金「食品の安心・安全確保推進研究事業（既存添加物の安全性評価に関する研究）」の一環として、食品添加物として使用されているアミノ酸であるL-セリンの亜慢性毒性の有無を検索する目的で、ラットを用いた混餌投与による90日間反復投与毒性試験を、本年度から来年度にかけて実施する。試験は、雌雄各50匹（各群10匹）のF344/DuCrIj系ラット（6週齢）に、L-セリンを0・0.06・0.5・1.5・5.0%の濃度で飼料に混じて90日間投与する予定で、現在進行中である。

A. 研究目的

平成7年5月の食品衛生法改正により、食品添加物の指定制の範囲が従来の化学的合成品から天然香料等を除くすべての添加物に拡大され、販売・製造・使用等がなされてきた化学的合成品以外の添加物（天然添加物）については、経過措置として、その範囲を既存添加物名簿として確定した上で、引き続き、販売・製造・輸入等が認められた。しかし、これら既存添加物名簿に掲げられた天然添加物は、従来から指定されている添加物と異なり、品目毎に安全性のチェックがなされているものではなく、その安全性の確認が求められている。これらの既存添加物について、平成8年度の厚生科学研究は、該当する489品目の内139品目に安全性を評価するために必要な資料がないことから、それらの基本的な安全性を確認するため、反復投与毒性試験などの実施による検討が必要であると結論した。さらにその後、平成11年度の厚生省生活衛生局食品化学課による食品添加物安全性評価に関する調査研究は、当該139品目の内、14品目の安全性が確認された一方、残る125品目について、安全性試験の実施を含め、さらに情報を収集することが必要であると結論した。

以上の状況に鑑み、本研究は、厚生労働科学研究費補助金「食品の安心・安全確保推進研究事業（既存添加物の安全性評価に関する研究）」の一環として、L-セリンの亜慢性毒性の有無を検索する目的で、ラットを用いた混餌投与による90日間反復投与毒性試験を、本年度から来年度にかけて実施する。

L-セリンは、白色の結晶性粉末で、匂いがなく、甘味と旨味を有するため、飲料などの調味料として使用されるほか、近年の健康増進ブームにより、

アミノ酸の強化を目的として、いわゆる栄養飲料や健康飲料にも使用され、さらにサプリメントとしても流通している。L-セリンの安全性に関する情報は限られているが、以上の状況下で大量摂取の可能性があり、早急に基本的な安全性評価を行うことが求められている。

B. 試験方法

試験方法は、食品添加物の90日間反復投与毒性試験法ガイドラインに準じている。なお、本試験は、当センター環境保健部生体影響研究科において、多田 幸恵 主任研究員の主導下に、小縣 昭夫 科長以下科員の協力により実施されている。

1. 被験物質

被験物質は、味の素株式会社（神奈川）より供与されたL-セリンを用いた。

2. 動物および飼育条件

動物は、F344/DuCrIj ラット系の雌雄のSPF動物各55匹を、日本チャールス・リバー株式会社（神奈川）より5週齢で入手し、基礎飼料（改変AIN93G粉末飼料、オリエンタル酵母工業株式会社、東京、表1）と細菌ろ過器を経由させた水道水を自由に摂取させる条件下で1週間馴化飼育を行った後、視診上健康な雌雄各50匹を、6週齢で試験に供した。各群の動物数は、雌雄各10匹とし、投与開始日の体重をもとに、体重別層化無作為抽出法により群分けを行った。動物は、自動給水装置付きベルト式飼育棚のステンレス製懸垂式ケージに1匹ずつ収容し、バリアーシステム内の飼育室にて、室温22~24℃・湿度50~60%・換気回数毎時10回・12時間蛍光灯照明の条件下で飼育している。

3. 投与用量の設定

L-セリンは、経口投与によるラットのLD₅₀が14 g/kg 体重以上であることから、栄養学的に添加可能な5.0%を最高とし、以下、公比を約3として1.5・0.5%の3段階の投与用量を設定した。さらに、本試験においては、L-セリンが栄養補助食品として摂取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、いわゆる健康食品として市販されていてL-セリン含有量の多い製品の1日あたり推奨摂取量から換算した0.06%を、最低用量として追加した。

4. 被験物質の調整および投与

L-セリンは、基礎飼料である前述の改変AIN93G粉末飼料に、0(対照)・0.06・0.5・1.5・5.0%の濃度で添加した飼料を、オリエンタル酵母工業株式会社に試験期間中3回に分けて製造させ、投与する(表1)(第1回製造分使用中)。L-セリン添加飼料は、投与までの期間を4~5℃の保冷庫に保存し、細菌ろ過器を経由させた水道水と共に、動物に自由摂取させる。

5. 添加飼料中の被験物質の濃度および安定性

添加飼料中のL-セリン濃度は、3回に分けて製造した飼料のそれぞれについて、作製時に測定する。添加飼料中のL-セリン安定性は、以下の通り確認する。保存条件下での安定性については、第1回製造分の0.06%および5.0%添加飼料の保存30日目に中層部より試料を採取する。給餌条件下での安定性については、同飼料の一部を動物飼育室内において通常の飼料交換期間放置したものから試料を採取する。安定性は、それらの試料中のL-セリン濃度を測定し、初期値(理論濃度に見合う値であることを予め確認)に対する比率を算出し、90-110%である場合に確保されたものと判定する。

6. 検索項目

検索項目は、以下の通りである。

【一般状態、体重、摂餌・摂水量】

全動物の一般状態は毎日観察し、体重および摂餌・摂水量は週1回測定している。

【血液学的検索】

全動物は、採血前日の16時より絶食させた後、解剖時にエーテル麻酔下に開腹し、腹部大動脈より採血して、血液学および血清生化学的検索を行う。血液学的検索は、抗凝固剤EDTA-2Kを入れた試験管に試料を採取し、多項目自動血球計数装

置(KX-21NV, シスメックス株式会社, 兵庫)にて、赤血球数(RBC)・白血球数(WBC)・血色素量(HGB)・ヘマトクリット値(HCT)・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)・血小板数(PLT)を測定する。さらに、May-Gronwald-Giemsa染色した血液塗沫標本を用いては、光学顕微鏡下において、血球形態の観察と白血球分画の検索を行う。

【血清生化学的検索】

血清生化学的検索は、血清を用い、自動分析装置(TBA-120FR, 東芝メディカルシステムズ株式会社, 東京)にて、血清総蛋白濃度(TP)・アルブミン/グロブリン比(A/G)、アルブミン濃度(ALB)、ビリルビン濃度(BIL)、トリグリセリド濃度(TG)・総コレステロール濃度(TCHO)・尿素窒素濃度(UN)・クレアチニン濃度(CRE)・ナトリウム濃度(Na)・カリウム濃度(K)・クロール濃度(Cl)・カルシウム濃度(Ca)・無機リン濃度(IP)・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性(AST)・アラニンアミノトランスフェラーゼ活性(ALT)・アルカリホスファターゼ活性(ALP)・γ-グルタミルトランスフェラーゼ活性(γ-GPT)を測定する。

【尿性状検索】

尿性状は、解剖直前にエームス尿検査試験紙(N-マルチスティックス, バイエルメディカル株式会社, 東京)を用いて、ウロビリノーゲン・ビリルビン・ケトン体・糖・蛋白・亜硝酸のレベルと、pHを判定する。呈色の判定には、尿分析装置(クリニテック200+, マイルス三共株式会社, 東京)を用いる。

【病理学的検索】

剖検においては、以下に示す組織・器官を採取し、肉眼的な検索を行い、下線を付したものについて重量を測定した後、10%中性緩衝ホルマリン液にて固定する。採取した組織・器官は、脳・下垂体・眼球・ハーダー腺・鼻腔・唾液腺・甲状腺/上皮小体(固定後重量測定)・胸腺・気管・肺・心臓・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)・脾臓・肝臓・膵臓・副腎・腎臓・膀胱・皮膚・精巣・精巣上体・精囊/凝固腺・前立腺・包皮腺・卵巣・卵管・子宮・膈・乳腺・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(骨髄を含む)・大腿骨(骨髄を含む)・頭蓋骨と、その他の肉眼的異常部位とする。

組織学的検索は、全動物について、採取した組

織・器官の固定標本から切片を切り出し、定法に従いパラフィン包埋し、薄切後にヘマトキシリン・エオジン染色して、光学顕微鏡下において観察する。

7. 統計学的解析

体重・摂餌量・摂水量・器官重量・血液学および血清生化学的検索結果の統計学的解析に当たっては、各群の分散を Bartlett の方法で検定し、等分散の場合に一元配置の分散分析により、不等分散の場合に Kruskal-Wallis の方法により、それぞれ検定を行う。群間に有意差が認められた場合の多重比較は、Dunnett の方法で有意差検定を行う。尿性状および病理組織学的検索結果については、対照群との間で、Fisher の直接確立検定を行う。

8. 倫理面への配慮

本研究は、当センターの研究調整委員会および動物実験委員会による事前審査を受け、そのモニター下に、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て行っている。

C. 研究結果

本研究においては、現在、試験が進行中であり、現時点において報告すべき結果を得るに至っていない。

D. 考察

本研究においては、諸般の事情により、被検物質選定が遅れたため、用量設定・被検物質供給を経て、動物への被検物質投与を開始したばかりである。試験は来年度の早い段階で終了する予定であり、その結果については来年度に別途予定されている試験と併せて報告する。

E. 結論

本研究は、L-セリンのラット 90 日間反復投与毒性試験を実施している。本研究の結果は、将来、適当な学術集会演題および論文として発表する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakae D, Ogata A, Uehara S, Takahashi Mas, Totsuka Y, Takahashi Mam, Wakabayashi K. Assessment of carcinogenic risks of chemicals applicable for cancer high-risk

groups. Organohalogen Compounds 69, 1821-1824, 2007.

2. Tada Y, Fujitani T, Yano N, Takahashi H, Yuzawa K, Ando H, Kubo Y, Nagasawa A, Kamimura H, Ogata A, Nakae D, Uehara S. Effects of tetrabromobisphenol A, a flame retardant, on the liver of ICR mice. Organohalogen Compounds 69, 2643-2646, 2007.
3. Igarashi M, Yoshida M, Watanabe M, Yamada T, Sakurai R, Endo Y, Miyajima N, Maekawa A, Oikawa T, Sugano S, Nakae D. Involvement of mutation-based inhibition of β -catenin phosphorylation at ser33 in the malignant progression of lung (pre)neoplastic lesions induced by *N*-nitrosobis(2-hydroxypropyl) amine in male Fischer 344 rats. Lung 185, 271-278, 2007.
4. Floyd RA, Kotake Y, Towner RA, Guo W-X, Nakae D, Konishi Y. Nitric oxide and cancer development. J Toxicol Pathol 20, 77-92, 2007.
5. Denda A, Kitayama W, Kishida H, Murata N, Tamura K, Kusuoka O, Tsutsumi M, Nishikawa F, Kita E, Nakae D, Konishi Y, Kuniyasu H. Expression of inducible nitric oxide (NO) synthase but not prevention by its gene ablation of hepatocarcinogenesis with fibrosis caused by a choline-deficient, L-amino acid-defined diet in rats and mice. Nitric Oxide 16, 164-176, 2007.
6. Satoh K, Nonaka R, Ogata A, Nakae D, Uehara S. Effects of oseltamivir phosphate (Tamiflu) and its metabolite (GS4071) on monoamine neurotransmission in the rat brain. Biol Pharm Bull 30, 1816-1818, 2007.
7. Nakae D, Onodera H, Fueki O, Urano T, Komiyama N, Sagami F, Kai S, Nishimura C, Inoue T. Points to consider on the non-clinical safety evaluation of anticancer drugs. J Toxicol Sci 33, 2008, in press; ONLINE SUPPLEMENTAL DATA, Questions and answers for points to consider on the non-clinical safety evaluation of anticancer drugs.
8. Abe M, Suzuki N, Yoshida M, Usuda K, Furukawa S, Juneja LR, Okubo T, Nakae D. Possible carcinogenic risks of copper

- gluconate and their prevention by co-administered green tea catechins evaluated by a rat medium-term multi-organ carcinogenicity bioassay protocol. *Food Chem Toxicol* 46, 2008, in press.
9. Abe M, Usuda K, Hayashi S, Ogawa I, Furukawa S, Igarashi M, Nakae D. Carcinogenic risk of copper gluconate evaluated by a rat medium-term liver carcinogenicity bioassay protocol. *Arch Toxicol* 82, 2008, in press.
2. 学会発表
1. 阿部 正義, 白田 浩二, 古川 賢, Raj JL, 大久保 勉, 中江 大. ラットにおけるグルコン酸銅およびカテキンの単独または複合投与による肝発がんリスクの検索. 第34回日本トキシコロジー学会 学術年会 (2007年6月, 東京都江戸川区).
 2. 辰巳 公平, 大橋 一夫, 柴田 優, 嶋 緑倫, 片岡 美穂, 立野 知世, 吉里 勝利, 久永 倫聖, 金廣 裕道, 中島 祥介, 中江 大, 吉岡 章. 血友病B新規治療法としての細胞治療の実現化をめざした肝細胞増殖系の確立. 第14回肝細胞研究会 (2007年6月, 鹿児島県鹿児島市).
 3. 中江 大, 阿部 正義, 白田 浩二, 古川 賢, 鈴木 紀子, 吉田 緑, Juneja LR, 大久保 勉. ラット中期多臓器発がん性試験法により検出されたグルコン酸銅の肝・前胃発がん性に対する緑茶カテキンの抑制効果. 第14回日本がん予防学会 (がん予防大会 in TOKYO 2007) (2007年7月, 東京都千代田区).
 4. Nakae D, Ogata A, Uehara S, Takahashi Mas, Totsuka Y, Takahashi Mam, Wakabayashi K. Assessment of carcinogenic risks of chemicals applicable for cancer high-risk groups. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants. (DIOXIN2007) (2007年9月, 東京都港区).
 5. Tada Y, Fujitani T, Yano N, Takahashi H, Yuzawa K, Ando H, Kubo Y, Nagasawa A, Kamimura H, Ogata A, Nakae D, Uehara S. Effects of tetrabromobisphenol A, a flame retardant, on the liver of ICR mice. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants. (DIOXIN2007) (2007年9月, 東京都港区).
 6. Abe M, Juneja LR, Nakae D. Evaluation of carcinogenic risks of copper gluconate and catechins in a medium-term rat liver bioassay. 第66回日本癌学会総会 (2007年10月, 神奈川県横浜市).
 7. Igarashi M, Yoshida M, Watanabe M, Abe M, Sugano S, Nakae D. Lung carcinogenesis induced by NNK in *Ogg1* knockout mice. 第66回日本癌学会総会 (2007年10月, 神奈川県横浜市).
 8. Maruyama H, Tsutsumi M, Kuniyasu H, Nakae D, Kameya T, Tatsumi M. Expression of insulin-like growth factor II by a stomach cancer associated with hypoglycemia. 第66回日本癌学会総会 (2007年10月, 神奈川県横浜市).
 9. 西川 秋佳, 鰐渕 英機, 原田 孝則, 田村 一利, 中江 大, 玉野 静光, 小川 勝洋. 肝臓の増殖性病変. 第8回日本毒性病理学会教育セミナー (2007年11月, 東京都文京区).
 10. 多田 幸恵, 矢野 範男, 高橋 博, 湯澤 勝廣, 安藤 弘, 久保 喜一, 長澤 明道, 小縣 昭夫, 上原 眞一, 中江 大. ラットにおけるL-アスパラギン酸の90日間反復投与毒性試験. 第24回日本毒性病理学会年次学術集会 (2008年2月, 愛知県名古屋市).
 11. 五十嵐 麻希, 吉田 緑, 渡邊 学, 阿部 正義, 菅野 純夫, 中江 大. *Ogg1*欠損マウスにおけるNNK誘発肺増殖性病変のEGFR突然変異. 第24回日本毒性病理学会年次学術集会 (2008年2月, 愛知県名古屋市).
 12. Floyd RA, Kotake Y, Towner RA, Nakae D, Konishi Y. The role of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and nitric oxide in cancer development. 第24回日本毒性病理学会年次学術集会 (2008年2月, 愛知県名古屋市).
 13. 佐藤 かな子, 野中 良一, 小縣 昭夫, 中江 大, 上原 眞一. リン酸オセルタミビア (タミフル) とその生体内活性体 (GS4071) のラット脳モノアミン神経伝達系におよぼす影響. 第128回日本薬学会年会 (2008年3月, 神奈川県横浜市).
 14. 不破 達, 小縣 昭夫, 福森 信隆, 久保 喜一, 湯澤 勝廣, 安藤 弘, 矢野 範男, 長澤 明道, 高橋 博, 中江 大, 上原 眞一, 児玉 亨, 本多 芳子. 違法ドラッグPMMAの中樞神経作用. 第128回日本薬学会年会 (2008年3月, 神奈川県横浜市).

G. 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

表1. 飼料組成

成分	含有量(g/kg飼料)
β-コーンスターチ	629.486 - X
カゼイン(ビタミンフリー)	200.000
大豆油	70.000
セルロースパウダー	50.000
AIN-93Gミネラル混合	35.000
AIN-93Gビタミン混合	10.000
L-シスチン	3.000
重酒石酸コリン(41.1%コリン)	2.500
第三ブチルヒドロキノン	0.014
L-セリン	X

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Kang J S, <u>Wanibuchi H</u> , Murai T, Morimura K, Kinoshita A and Fukushima S.	Analysis of gene expression in different stages of MeIQx-induced rat hepatocarcinogenesis.	Oncology Reports	17	747-752	2007
Anetor J. I, <u>Wanibuchi H</u> and Fukushima S.	Arsenic exposure and its health effects and risk of cancer in developing countries: micronutrients as host defence.	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention	8	13-23	2007
Kinoshita A, <u>Wanibuchi H</u> , Wei M, Yunoki T and Fukushima S.	Elevation of 8-hydroxydeoxyguanosine and cell proliferation via generation of oxidative stress by organic arsenicals contributes to their carcinogenicity in the rat liver and bladder.	Toxicol and Applied Phaearmacology	221	295-305	2007
Fukushima S, <u>Wanibuchi H</u> , Wei M, Morimura K and Kinoshita A.	Low dose carcinogenicity of genotoxic carcinogens.	FFI Journal	212	455-459	2007
Kinoshita A, <u>Wanibuchi H</u> , Morimura K, Wei M, Nakae D, Arai T, Minowa O, Noda T, Nishimura S and Fukushima S.	Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in Ogg1-deficient mice.	Cancer Sci	98	803-814	2007
Kang J S, <u>Wanibuchi H</u> , Morimura K, Gonzalez F J, and Fukushima S.	Role of CYP2E1 in diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis <i>in vivo</i> .	Cancer Res	67: (23)	11141-11146	2007
Kang, J S, <u>Wanibuchi H</u> , Salim E I, Kinoshita A, and Fukushima S.	Evaluation of the toxicology of mastic gum with 13 weeks dietary administration to F344 rats.	Food and Chemical Toxicology	45 (3),	494-501	2007

Matsuda Y, Saoo K, Hosokawa K, Yamakawa K, Yokohira M, Zeng Y, Takeuchi H, <u>Imaida, K.</u>	Post-initiation chemopreventive effects of dietary bovine lactoferrin on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis in female A/J mice.	Cancer Letters	246	41-46	2007
Yokohira M, Takeuchi H, Yamakawa K, Saoo K, Matsuda Y, Zeng Y, Hosokawa K, <u>Imaida K.</u>	Bioassay by intratracheal instillation for detection of lung toxicity due to fine particles in F344 male rats.	Exp Toxicol Pathol	58	211-221	2007
<u>Imaida K.</u> , Yokohira Y, Kuno T.	Detection of Carcinogenic and Modifying Potentials by Test Compounds Using a Mouse Lung Carcinogenesis Bioassay	J. Toxicol. Pathol.	20	117-12	2007
Matsuda Y, Saoo K, Yamakawa K, Yokohira M, Suzuki S, Kuno T, Kamataki T, <u>Imaida K.</u>	Overexpression of CYP2A6 in Human Colorectal Tumors.	Cancer Sci.	98	1582-1585	2007
Matsuda Y, Yamakawa K, Saoo K, Hosokawa K, Yokohira M, Kuno T, Iwai J, Shirai T, Obika K, Kamataki T, <u>Imaida K.</u>	CYP2A6 overexpression in human lung cancers correlates with a high malignant status.	Oncol Rep	18	53-57	2007
Matsuda Y, Saoo K, Hosokawa K, Yamakawa K, Yokohira M, Zeng Y, Takeuchi H, <u>Imaida, K.</u>	Post-initiation chemopreventive effects of dietary bovine lactoferrin on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis in female A/J mice.	Cancer Letters	246	41-46	2007
Yokohira M, Takeuchi H, Yamakawa K, Saoo K, Matsuda Y, Zeng Y, Hosokawa K, <u>Imaida K.</u>	Bioassay by intratracheal instillation for detection of lung toxicity due to fine particles in F344 male rats.	Exp Toxicol Pathol	58	211-221	2007

Yokohira M, Kuno T, Yamakawa K, Hosokawa K, Matsuda Y, Hashimoto N, Suzuki S, Saoo K, <u>Imaida K</u> ,	Lung toxicity of 16 fine particles on intratracheal instillation in a bioassay model using F344 male rats.	Toxicol. Pathol.		in press.	2008
Yokohira M, Hosokawa K, Yamakawa K, Saoo K, Matsuda Y, Zeng Y, Kuno T, <u>Imaida K</u> ,	Potential inhibitory effects of D-allose, a rare sugar, on liver preneoplastic lesion development in a F344 rat medium-term bioassay.	J. Biosci. Bioeng.		in press.	2008
Yokohira M, Yamakawa K, Hosokawa K, Matsuda Y, Kuno T, Saoo K, <u>Imaida K</u> ,	Promotion potential of madder color in a medium-term multi-organ carcinogenesis bioassay model in F344 rats.	J. Food Sci.		in press.	2008
Ikeda M, Yamakawa K, Saoo K, Matsuda U, Hosokawa K, Takeuchi H, Li J-Q, Zeng Y, Yokohira M, <u>Imaida K</u> .	Induction of multiple granulomas in the liver with severe hepatocyte damage by montan wax, a natural food additive, in a 90-day toxicity study in F344 rats.	Food Chem. Toxicol.	46	654-661	2008
Matsuda Y, Yokohira M, Suzuki S, Hosokawa K, Yamakawa K, Zeng Y, Ninomiya F, Saoo K, Kuno T, <u>Imaida, K</u> .	One-year chronic toxicity study of Aloe arborescens Miller var. natalensis Berger in Wistar Hannover rats. A pilot study.	Food Chem. Toxicol.	46	733-739	2008
Goto R, Hoshikawa H, Fujii T, Indo K, Yoshino K, <u>Imaida K</u> , and Mori N.	Clinicopathological significance of cyclooxygenase-2 expression in hypopharyngeal squamous cell carcinoma.	Oncol Rep.	19	645-650	2008
Kitahashi T, Takahashi M, Yamada Y, Oghiso Y, Yokohira M, <u>Imaida K</u> , Tsutsumi M, Takasuka N, Sugimura Y, and Wakabayashi K.	Occurrence of mutations in the epidermal growth factor receptor gene in X-ray-induced rat lung tumors.	Cancer Sci.	99	241-245	2008
<u>Nakae D</u> , Ogata A, Uehara S, Takahashi Mas, Totsuka Y, Takahashi Mam, Wakabayashi K.	Assessment of carcinogenic risks of chemicals applicable for cancer high-risk groups.	Organohalogen Compounds	69	1821-1824	2007

Tada Y, Fujitani T, Yano N, Takahashi H, Yuzawa K, Ando H, Kubo Y, Nagasawa A, Kamimura H, Ogata A, Nakae D, Uehara S.	Effects of tetrabromobisphenol A, a flame retardant, on the liver of ICR mice.	Organohalogen Compounds	69	2643-2646	2007
Igarashi M, Yoshida M, Watanabe M, Yamada T, Sakurai R, Endo Y, Miyajima N, Maekawa A, Oikawa T, Sugano S, Nakae D.	Involvement of mutation-based inhibition of β -catenin phosphorylation at ser33 in the malignant progression of lung (pre)neoplastic lesions induced by <i>N</i> -nitrosobis(2-hydroxypropyl) amine in male Fischer 344 rats.	Lung	185	271-278	2007
Floyd RA, Kotake Y, Towner RA, Guo W-X, Nakae D, Konishi Y.	Nitric oxide and cancer development.	J Toxicol Pathol	20	77-92	2007
Denda A, Kitayama W, Kishida H, Murata N, Tamura K, Kusuoka O, Tsutsumi M, Nishikawa F, Kita E, Nakae D, Konishi Y, Kuniyasu H.	Expression of inducible nitric oxide (NO) synthase but not prevention by its gene ablation of hepatocarcinogenesis with fibrosis caused by a choline-deficient, L-amino acid-defined diet in rats and mice.	Nitric Oxide	16	164-176	2007
Satoh K, Nonaka R, Ogata A, Nakae D, Uehara S.	Effects of oseltamivir phosphate (Tamiflu) and its metabolite (GS4071) on monoamine neurotransmission in the rat brain.	Biol Pharm Bull	30	1816-1818	2007
Nakae D, Onodera H, Fueki O, Urano T, Komiyama N, Sagami F, Kai S, Nishimura C, Inoue T.	Points to consider on the non-clinical safety evaluation of anticancer drugs.	J Toxicol Sci	33	in press	2008
Abe M, Suzuki N, Yoshida M, Usuda K, Furukawa S, Juneja LR, Okubo T, Nakae D.	Possible carcinogenic risks of copper gluconate and their prevention by co-administered green tea catechins evaluated by a rat medium-term multi-organ carcinogenicity bioassay protocol.	Food Chem Toxicol	46	in press	2008

Abe M, Usuda K, Hayashi S, Ogawa I, Furukawa S, Igarashi M, <u>Nakae D.</u>	Carcinogenic risk of copper gluconate evaluated by a rat medium-term liver carcinogenicity bioassay protocol.	Arch Toxicol	82	in press	2008
--	--	-----------------	----	----------	------