

大腸 Aberrant crypt (ACF) および mucin-depleted foci (MDF) の検索

全動物について摘出した大腸（結腸および直腸）の両端を結紮し、10%緩衝ホルマリンを粘膜が充分のばされるまで注入した。約3分間固定後、腸間膜に沿って切開し、濾紙に貼り付けて伸展した状態でホルマリン固定した。固定後肉眼的観察を行い剖検記録用紙に記録した。1%アルシアンブルーにて大腸を染色し、顕微鏡下でACFおよびMDF⁴⁾を検索した。

病理組織学的検査

全動物について下記の器官・組織について常法に従い、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検している。

脾臓、リンパ節（頸部、腸間膜）、胸腺、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、乳腺、副腎、鼻腔、気管、肺（気管支を含む）、舌、食道、胃（前胃および腺胃）、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、肝臓*、膵臓、腎臓、膀胱、前立腺、精嚢、脊髄（胸部）、脳（大脳、小脳）、胸骨および大腿骨（骨髄を含む）、ジンバル腺、その他肉眼病変部

*：肝臓については、作製したパラフィン包埋ブロックを免疫組織化学的検査にも用いた。

下記器官／組織については摘出し、10%緩衝ホルマリン液にて保存するが、病理組織学的検査は実施しなかった。

心臓、唾液腺（顎下腺、舌下腺）、精巣、精巣上体、皮膚、眼球、ハーダー氏腺

肝臓の免疫組織化学的検査

実験終了時、生存している全動物の肝臓（左外側葉および中間葉）をパラフィン包埋、薄切し、ABC法にて胎盤型 Glutathione S-transferase (GST-P) および Cytokeratin 8/18 を免疫組織化学的に染色した。GST-P 陽性細胞巣および Cytokeratin 8/18 陽性細胞巣の個数および面積を、病理標本画像解析装置 IPAP-WIN [住化テクノサービス株式会社] を用いて計測した後、肝臓切片 1cm² 当りの GST-P 陽性細胞巣（直径 0.2mm 以上）および Cytokeratin 8/18 陽性細胞巣（直径 0.2mm 以上）の個数および面積を算出し、定量的解析を行った。なお、残余の肝臓は 10%緩衝ホルマリン液にて保存した。

[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検査結果については、Barlett法による等分散検定を行った。等分散の場合はパラメトリックの Dunnett法による両側検定を行い、不等分散の場合はノンパラメトリックの Steel法による

両側検定を行った。尿検査と病理組織学的検査結果については、Fischerの直接確率検定法を用いて統計学的解析を実施する。

[倫理面への配慮]

大阪市立大学の動物飼育施設における動物実験取り扱い規約に基づき、動物を飼育する。屠殺は動物に苦痛を与えないためにエーテル麻酔下にて実施する。

C. 研究結果

1. 1年間慢性毒性試験

[一般状態]

実験期間中、全動物が生存した。ダンマル樹脂投与に関連した一般状態への影響は認められなかった。

[体重]

実験期間中の各群における平均体重を Table 1 および Figure 1 (A, 雄; B, 雌) に示した。

雄ラットにおいて、2%群で投与第2週以降に対照群と比較して有意な低値を示した。一方、0.03%群では投与第9週以降に対照群と比較して有意な高値を示した。0.125%群および0.5%群では全期間に対照群と比較して有意な差はなかった。

雌ラットにおいて、2%群で投与第7週以降に対照群と比較して有意な低値ないし低値傾向を示した。一方、0.03%群および0.125%群では投与第29週以降に対照群と比較して有意な高値が断続的に観察された。

最終体重は、雌雄の2%群で対照群と比較して有意な低値が認められた。一方、雄の0.03%群で、雌の0.03%および0.125%群で対照群と比較して有意な高値を示した。

[摂餌量および被験物質摂取量]

平均摂餌量を Table 2 および Figure 2 (A, 雄; B, 雌) に示した。

雄においては、摂餌量の有意な高値が0.03%群で第10、11、12、14、22、30、38、46、50週に、0.125%群で第38週に、0.5%群で第7、38、42、46、50週に認められた。2%群で摂餌量の有意な低値が第10週に認められたが、一回だけの変化であり、投与とは関連のない偶発的な変化と判断した。

雌においては、0.5%群で摂餌量の有意な高値が第1、30週に認められたが、継続的な有意な変化はみられなかった。他の群では有意な変化はみられなかった。

実験期間中におけるダンマル樹脂摂取量を Table 3 に示した。ダンマル樹脂の摂取量はその投与量にほぼ相関した。

[血液学的検査および血清生化学的検査]

血液学的検査の結果を Table 4 に、血清生化学的検査の結果を Table 5 に示した。対照群と比較して下記の統計学的に有意な変化を認めた。

白血球数では雄の 0.125%以上群に有意な低値を認めた。赤血球数では雄の 2%群に有意な低値を認めた。ヘモグロビン量では雌雄の 0.5%および 2%群に有意な低値を認めた。血小板数では雌雄の 0.5%および 2%群に有意な高値を認めた。MCV では雄の 2%群、雌の 0.5%および 2%群に有意な低値を認めた。MCH と MCHC では雄の全投与群に、雌の 0.125%以上の群に有意な低値を認めた。

AST、ALT および ALP では雌雄の 0.5%と 2%群に有意な低値を認めた。 γ -GTP では雌の 0.5%と 2%群に有意な高値を認めた。血清総蛋白濃度では雌の 0.125%以上群に有意な高値を認めた。トリグリセリド濃度では雄の 0.5%と 2%群に有意な低値を認めた。総コレステロール濃度では雄の 2%群、雌の 0.5%および 2%群に有意な高値を認めた。その他の項目で散発的に有意差がみられたが、用量相関性がみられないため毒性学的意義に乏しい所見とみなした。

[尿性状]

尿性状に関する検索結果は、Table 6 に示した。雄 2%群において、対照群と比較して尿蛋白濃度の有意な高値が認められた。

[臓器重量]

各群の臓器の絶対重量および相対重量を Table 7 に示した。

肝臓の絶対重量および相対重量の有意な高値が雌雄の 0.5%および 2%群に認められた。脾臓の絶対重量の有意な高値が雌雄の 2%群に認められた。腎臓の相対重量の有意な低値が雌の 0.03%、0.125%および 0.5%群に認められた。心臓の絶対重量の有意な高値が雄の 0.03%群に認められた。心臓の相対重量の有意な高値が雄の 2%群、雌の 0.125%群に認められた。脳の相対重量の有意な高値が雄の 2%群、雌の 0.03%群に認められた。精巣の相対重量の有意な高値が雄の 2%群に認められた。

[病理学的検査]

病理組織学的検索では、肝臓において、雄の対照群、0.03%、0.125%、0.5%群で中等度ないし高度の胆管増生が認められたが、2%群ではその程度

が有意に軽減した (Table 8)。炎症細胞の浸潤および肉芽腫はすべての群に散発的に認められ、各群間に有意な差はなかった (Table 8)。

ラット肝前がん病変の指標である S-トランスフェラーゼ (GST-P) の発現を免疫組織化学的に検索した。雄ラットにおいて、その発生を定量的に解析した結果、単位面積あたりの GST-P 陽性細胞巢の数は各群間に有意な差はなかったが、直径 0.4mm 以上の陽性細胞巢は 2%群でのみ認められた (Table 9)。雌ラットにおいて、GST-P は 0.5%と 2%群では瀰漫性に発現しており、定量解析が困難のため、その発現量を 4 段階で定性的に評価した。その結果、0.5%と 2%群で対照群と比較して GST-P の発現は用量依存的に有意に増加した。なお、0.03%、0.125%では対照群との間に有意な差はなかった (Figure 3, Table 10)。

腎臓における病理組織学的検索の結果 (Table 11)、雄においては、0.5%および 2%群で円柱が高頻度に観察された。雌においては、2%群で被験物質投与の影響と思われる組織変化は認められないため、0.03%、0.125%、0.5%群については検索を行わなかった。

他の臓器における病理組織学的変化については、2%群の雌雄ともに対照群と比較して有意差を示すものは認めなかった (Table 12)。

2. 2 年間発がん性試験

[生存率]

実験期間中の各群の生存率を Figure 4 および Table 13 に示した。

実験終了時の生存率は、雄においては 2%群 (44%) で対照群 (86%) と比較して有意に低下した (Figure 4、Table 13)。雌においては各被験物質投与群と対照群との間に有意な差は見られなかった。

[体重]

実験期間中の各群における平均体重を Table 13、体重推移を Figure 5 に示した (A, 雄; B, 雌)。

雄では、2%群で実験開始後 1~3、5、6、8、10~12 および 21 週以降において、対照群と比較して有意な低値を示した。一方、0.03%群では実験開始後 3~93 週、0.5%群では実験開始後 3~61 および 73 週において、対照群と比較して有意な高値を示した。

雌では、2%群で実験開始後 9 週以降において、対照群と比較して有意な低値を示した。一方、0.03%群では 8 週以降に、0.5%群では 29 から 89 週に、対照群と比較して有意な高値を示した。

最終体重は、2%群の雌雄ともに対照群と比較

して有意な低値が認められた。一方、雌の0.03%群で対照群と比較して有意な高値が認められた。

[摂餌量]

平均摂餌量を Table 14 および Figure 6 (A, 雄; B, 雌) に示した。

雄では、0.03%、0.5%および2%群において実験開始から90週まで対照群に比べ、摂餌量の有意な増加が断続的に認められた。

雌では、0.03%および0.5%群において実験開始から78週まで対照群に比べ、摂餌量の有意な増加が断続的に認められた。2%群では、有意な高値が第1、2週に認められたが、その後対照群と間に有意な差を認めなかった。

実験期間中におけるダンマル樹脂摂取量を Table 15 に示した。ダンマル樹脂の摂取量はその投与量にほぼ関連した。

[血液学的検査および血清生化学的検査]

血液学的検査においては、雄の2%群で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCH、MCHC の有意な低値、血小板数の有意な高値が認められた (Table 17A)。雌の2%群では、MCH、MCHC の有意な低値、血小板数の有意な高値が認められた (Table 17A)。また、解剖時における凝固検査においては (Table 17B)、雄の2%群は測定しなかったが、0.5%群でPT およびAPTT 延長が認められた。フィブリノーゲンの増加は雄の0.5%および雌の2%群で認められた。

血清生化学的検査においては (Table 18)、AST、ALT およびALP では雌雄の0.5%と2%群に有意な低値を認めた。γ-GTP では雄の2%群、雌の0.5%と2%群に有意な高値を認めた。血清総蛋白濃度およびALP では雄の2%群に有意な低値を認めた。また、Ca 濃度では雌雄の0.5%と2%群に有意な高値を認めた。その他の項目で散発的に有意差がみられたが、用量相関性がなく、変動も軽微であることから、被験物質の影響の可能性は低いと判断された。

[尿性状]

尿性状に関する検索結果は、Table 19 に示した。全項目において、雌雄とも対照群と間に有意な差を認めなかった。

[臓器重量]

各群の臓器の絶対重量および相対重量を Table 20 に示した。

肝臓の絶対重量の有意な高値が雌雄の0.03%、0.5%および2%群で認められた。肝臓の相対重量の有意な高値が雄の0.03%、0.5%および2%群、雌の

0.5%および2%群で認められた。また、脾臓の絶対重量は、雄の0.03%および0.5%投与群で高値傾向、2%群では有意な高値を示した。

腎臓、心臓、脳および副腎において相対重量あるいは相対重量で散発的に有意差がみられたが、いずれも用量相関性がなく、変動も軽微であることから、被験物質の影響の可能性は低いと判断された。

[病理学的検査]

肉眼的消化管出血の発生頻度を Table 21 に示した。実験開始後87週より、肉眼的消化管出血は雄の0.5%および2%群ではそれぞれ4、33例、雌の0.5%および2%群ではそれぞれ3、8例みられた。その発生頻度は雌雄の2%群で対照群と比較して有意に増加した。また、雌の2%群と比較して、雄の2%群での発生頻度が有意に高かった。なお、対照群および0.03%では肉眼的消化管出血はみられなかった。

病理学組織的検索は現在進行中であり、途中結果では、雄2%群で肝臓腫瘍の発生頻度および発生個数はともに対照群と比較して有意な高値が認められた (Table 22)。

3. 16週間多臓器発がん性試験

[生存率および一般状態]

イニシエーション期間中に、DMBDD 処置によると思われる死亡を1匹認めた。

プロモーション期間の被験物質投与中、2.0%投与群において、実験第13週に1例が死亡を認めたが、その他の群では死亡例は認められなかった。

一般状態では、DMBDD 処置期間中よりイニシエーター皮下投与部位における糜爛もしくは痂皮が多く動物に観察されたが、いずれも数週間で全例回復した。その他、DMBDD 処置期間 (イニシエーション期間) 中に、貧血様、斜頸が各1例認められたが、被験物質投与前日の群分けにおいて試験系から除外した。プロモーション期間 (被験物質投与期間) 中においては1例に貧血様が、数例に皮下投与部位のびらんまたは痂皮が観察された。

[体重]

平均体重の推移を Table 23 に示した。

被験物質投与期間 (プロモーション期間) 中の体重では、実験第6週以降2.0%投与群で投与終了までの期間、対照群 (第1群) と比較して有意な低値を示した。

[摂餌量および被験物質摂取量]

被験物質投与期間中の摂餌量は、全投与群において対照群と同程度の摂餌量を示した。

被験物質であるダンマル樹脂の投与期間中における平均摂取量は、2.0%投与群 1094.00 mg/kg/day、0.5%投与群で 265.91 mg/kg/day、0.125%投与群で 66.44 mg/kg/day および 0.03%投与群で 15.68 mg/kg/day であった。

[摂水量、BBN および DHPN 摂取量]

DMBDD 処置期間中、BBN 平均摂取量は 44.62 mg/kg/day、DHPN 平均摂取量は 64.58 mg/kg/day であった。被験物質投与期間中の摂水量は、2.0%投与群が低い傾向にあった。

[器官重量]

各群における絶対臓器重量を Table 24 に、相対臓器重量を Table 25 に示した。

肝臓の絶対重量では 0.5%および 2.0%投与群で高値を示し、相対重量においては 0.03%、0.5%および 2.0%投与群で有意な高値を示した。甲状腺の絶対重量では 0.5%投与群のみ有意な高値を、相対重量では 0.5%および 2.0%投与群で有意な高値を示した。

脳においては絶対重量で 2.0%投与群において、絶対重量で有意な低値、相対重量で有意な高値を認めた。絶対重量の変動は軽微であり、相対重量の変動は体重の低値を反映したものと考えられた。

下垂体においては絶対重量および相対重量ともに、0.5%投与群において有意な高値を示した。用量とも相関がなく、変動も軽微なことから被験物質の影響の可能性は低いと判断された。

心臓、副腎および精巣の相対重量は、2.0%投与群において有意な高値を示した。これらの臓器に認められた重量の変動は、体重の低値による変化と考えられた。

[肉眼的病理学検査]

多くの動物に肺の変色点、変色域、腫瘤を認めたが、対照群と比較して同程度の発生率であった。また、他の臓器にも主に DMBDD の標的臓器に所見が認められたが、その頻度は低く対照群と同程度の発生率であった。

大腸を盲腸側から肛門側までを 4 つに等分割した部位 1~4 について結節の観察を行った。結節は、0%群で 3 個、0.03%群にて 2 個、2.0%群にて 2

個観察された。部位別における発生頻度、分布、大きさおよび大きさ毎の平均結節数においては、統計学的に有意な差は認められなかった。また、大腸の ACF および MDF の crypt 数毎の発生個数を Table 26 および 27 に示した。ACF ならびに MDF の発生個数は、全投与群において対照群と比較して有意な差は認められなかった。

[病理組織学的検査]

腎臓においては、尿細管異型的過形成、尿細管腺腫、移行上皮過形成、移行上皮乳頭腫、尿細管腺腫、尿細管癌、腎芽腫、血管腫の病変が認められたが、その発生頻度および平均発生個数は、全投与群において、対照群と比較して有意な差は認められず、用量との関連も認められなかった。

[肝臓の免疫組織化学的検査]

各群における GST-P 陽性細胞巢の肝臓単位面積あたりの個数および面積を Table 28 に示した。

0.5%および 2.0%投与群において、GST-P 陽性細胞巢の肝臓単位面積当りの個数および面積の平均値では、対照群と比較して統計学的に有意な高値が認められた。0.125%投与群においては、GST-P 陽性細胞巢の肝臓単位面積当りの個数で対照群と比較し有意な高値が認められたが、面積の平均値では高値傾向はあるものの、統計学的に有意ではなかった。

D. 考察

1 年間慢性毒性試験では、2%群では雌雄ともに体重増加抑制が認められた。雌雄の 0.5%および 2%群で肝臓の絶対重量および相対重量の有意な増加が認められた。血液学検査においては、雌雄の 0.5%および 2%群でヘモグロビン量の有意な低値、血小板数の有意な高値がみられた。腎臓においては、雄の 0.5%および 2%群で円柱が高頻度に観察された。また、雄の 2%群において、対照群と比較して尿蛋白濃度の有意な高値が認められた。肝臓においては、すべての群に腫瘍性病変はみられなかったが、雄の 2%群でのみ直径 0.4mm 以上の GST-P 陽性細胞巢が認められた。また、雌の 0.5%と 2%群では対照群に比べ、GST-P は瀰漫性に過剰発現した。以上の結果より、1 年間慢性毒性試験では、ダンマル樹脂投与に起因すると考えられる変化が雌雄とも 0.5%以上の群で認められた。

2 年間発がん性試験では、実験終了時の生存率は、雄においては 2%群 (44%) で対照群 (86%) と比較して有意に低下した。また、2%群では雌雄ともに体重増加抑制が認められた。肝臓の絶対重

量の有意な増加が雌雄の 0.03%、0.5%および 2%群で認められた。肝臓の相対重量の有意な増加が雄の 0.03%、0.5%および 2%群、雌の 0.5%および 2%群で認められた。また、実験開始後 87 週より、肉眼的消化管出血は雌雄の 0.5%および 2%群でみられ、その発生頻度は雌雄の 2%群ともに対照群と比較して有意に増加した。なお、対照群および 0.03%では肉眼的消化管出血はみられなかった。血液学検査の結果、対照群と比較して、雄の 2%群で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCH、MCHC の有意な低値および血小板数の有意な高値が認められ、雌の 2%群では、MCH、MCHC の有意な低値、血小板数の有意な高値が認められた。また、解剖時における凝固検査においては、雄の 0.5%群で PT および APTT の延長およびフィブリノーゲンの増加が認められ、雌の 2%群で PT 延長傾向およびフィブリノーゲンの増加が認められた。これらのことから、雄の 0.5%以上の群および雌の 2%群で凝固障害が起きた可能性が示唆された。また、肉眼的消化管出血の発生頻度は雌の 2%群と比較して、雄の 2%群で有意に高かったことから、凝固障害による出血は雄の 2%群の生存率の低下に関与する可能性が示唆された。病理学組織的検索は現在進行中であり、途中結果では雄の 2%群で肝臓腫瘍の発生頻度および発生個数はともに対照群と比較して有意な高値が認められたことから、ダンマル樹脂はラット肝に発がん性を示すことが明らかとなった。

16 週間多臓器発がん性試験法を用いて、全身諸器官に対するダンマル樹脂の発がん修飾作用を検討した結果、肝臓における GST-P 陽性細胞巢においては、0.125%投与群以上で単位面積当りの個数で対照群と比較して有意な高値、0.5%投与群以上で単位面積当りの面積において対照群と比較して有意な高値を認めた。一方、ACF ならびに MDF の発生個数は、全投与群において対照群と比較して有意な差は認められなかった。腎臓における過形成性および腫瘍性病変の発生頻度および平均発生個数も全投与群において対照群と比較して有意な差は認められなかった。以上の結果により、ダンマル樹脂のラット肝発がんプロモーション作用が確認された。また、腎および大腸発がんに対して、ダンマル樹脂投与による影響の可能性は低いと考えられた。

E. 結論

本研究は、ダンマル樹脂の安全性評価の一環として、ラットを用いた 1 年間慢性毒性試験および 2 年間発がん性試験を実施し、慢性毒性および発がん性について検討した。

1 年間慢性毒性試験では、体重増加抑制が雌雄

の 2%群で認められた。肝臓の絶対重量および相対重量の有意な増加、貧血および血小板数の有意な高値が雌雄ともに 0.5%以上の群で認められた。腎臓に及ぼす毒性影響として、雄の 0.5%以上の群で円柱の発生頻度の増加、2%群で尿蛋白濃度の上昇が観察された。一方、いずれの臓器においても、腫瘍の発生はみられなかった。上述したように、ダンマル樹脂投与による毒性影響が雌雄ともに 0.5%以上の群で認められた。

2 年間発がん性試験では、雄においては 2%群で対照群と比較して生存率が有意に低下した。2%群では雌雄ともに体重増加抑制が認められた。肝臓の絶対重量の有意な増加が雌雄の 0.03%以上の群で認められた。肝臓の相対重量の有意な増加が雄の 0.03%以上の群、雌の 0.5%以上の群で認められた。また、雄の 0.5%以上の群および雌の 2%群で凝固障害が起きたことが示唆された。病理学組織的検索は現在進行中であり、途中結果では雄の 2%群で肝臓腫瘍の発生頻度および発生個数はともに対照群と比較して有意な高値が認められたことから、ダンマル樹脂はラット肝に発がん性を示すことが明らかとなった。

16 週間多臓器発がん性試験法を用いたダンマル樹脂の発がん修飾作用を検討した結果、ダンマル樹脂はラット肝発がんプロモーション作用を有するが、腎および大腸発がんに影響を及ぼさない可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

検討中（ダンマル樹脂が肝発がん性を有する可能性がある）

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamaguchi T, Wei M, Hagihara N, Omori M, Wanibuchi H and Fukushima S. Lack of mutagenic and toxic effects of low dose potassium bromate on kidney in the Big Blue rat. *Mutat Res*, 652, 1-11, 2008.

Salim E S, Morimura K, Menesi A, Mohammed El-Lity, Fukushima S and Wanibuchi H. Elevated oxidative stress and DNA damage and repair levels in urinary bladder carcinomas associated with Schistosomiasis. *Int J Cancer*. 123, 601-608, 2008.

Yamaguchi C, Wanibuchi H, Kakehashi A, Tanaka R and Fukushima S. Chemopreventive effects of a serratane-type triterpenoid,

against rat lung carcinogenesis. *Food Chem Toxicol*, 46, 1882-1888, 2008.

Murai T, Mori S, Kang J S, Morimura K, Wanibuchi H, Totsuka Y and Fukushima S. Evidence of a threshold-effect for 2-amino-3, 8-dimethylimidazo [4, 5-f] quinoxaline liver carcinogenicity in F344/DuCrj Rats. *Toxicol Pathol*, 36, 472-477, 2008.

福島昭治、魏 民、梯アンナ、鰐淵英機。発がん物質にも閾値が存在する。 *Mycotoxins*, 58, 119-128, 2008.

Kang J S, Wanibuchi H, Morimura K, Wongpoomchai R, Chusiri Y, Gonzalez FJ and Fukushima S. Role of CYP2E1 in thioacetamide-induced mouse hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 228, 295-300, 2008.

Hayashi S, Fujii E, Kato A, Kimura K, Mizoguchi K, Suzuki M, Sugimoto T, Takanashi H, Itoh Z, Omura S and Wanibuchi H. Characterization of multinuclear hepatocytes induced in rats by mitemcinal (GM-611), an erythromycin derivative. *Toxicol Pathol*, 36, 858-865, 2008.

2. 学会発表

加藤あゆみ、梯アンナ、魏 民、多胡善幸、山野荘太郎、村井 隆、鰐淵英機：マウス肝発がんにおける前がん病変マーカーの検索および機序解析。第24回日本毒性病理学会，名古屋（2008. 02）

梯アンナ、魏 民、森村圭一朗、串田昌彦、福島昭治、鰐淵英機：ラット肝発がんにおけるGST-P陽性細胞巢のプロテオームおよびバイオマーカー解析。第24回日本毒性病理学会，名古屋（2008. 02）

土井賢一郎、加藤あゆみ、多胡善幸、山野荘太郎、大西真里子、鰐淵英機：ラット肝発がん性試験法（伊東法）を用いたマスティックの発がん性評価。第24回日本毒性病理学会，名古屋，（2008. 02）

植松直美、梯アンナ、魏 民、森村圭一朗、北野光昭、福島昭治、鰐淵英機：OGGI 遺伝子欠損マウスにおける多臓器発がんの検討。第24回日本毒性病理学会，名古屋，（2008. 02）

大西真里子、大森雅子、増村健一、能美健彦、鰐淵英機、福島昭治：ラット肝における1, 4-ジオキ

キサンの発がん性および *in vivo* 変異原性の検討。第24回日本毒性病理学会，名古屋，（2008. 02）

魏 民、森村圭一朗、梯アンナ、串田昌彦、當眞香織、鰐淵英機、福島昭治：臭素酸カリウムのラット腎臓における変異原性と発がん性の閾値の存在。第24回日本毒性病理学会，名古屋，（2008. 02）

山野荘太郎、柚木孝之、梯アンナ、森 聖、福島昭治、鰐淵英機：ラット膀胱発癌におけるロイシン、イソロイシンの修飾作用の検討。第24回日本毒性病理学会，名古屋，（2008. 02）

多胡善幸、梯アンナ、今中麻幸代、魏 民、森村圭一朗、林 修次、鰐淵英機：大豆イソフラボンのラット乳腺発がんおよび子宮に対する修飾作用。第24回日本毒性病理学会，名古屋，（2008. 02）

Wei M, Kakehashi A, Doi K, Toma K, Morimura K and Wanibuchi H. Promoting effects of diphenylarsinic acid on hepatocarcinogenesis induced by diethylnitrosamine in rats. The 99th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (2008. 4, San Diego, CA. Philadelphia, U. S. A.)

Doi K, Wei M, Yamano S, Onishi M, Fukushima S and Wanibuchi H. Fatigue and Cancer: Enhancing potential of fatigue on MNNG-induced gastric carcinogenesis in rat model. The 99th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (2008. 4, San Diego, CA. Philadelphia, U. S. A.)

Onishi M, Omori M, Wei M, Masumura K, Nohmi T, Wanibuchi H and Fukushima S. Existence of thresholds for carcinogenicity and *in vivo* mutagenicity of 1,4-dioxane in liver of rats. The 99th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (2008. 4, San Diego, CA. Philadelphia, U. S. A.)

Yamano S, Kato A, Kakehashi A, Wei M, Morimura K, Doi K, Toma K and Wanibuchi H. Cytokeratin 8/18 as a novel biomarker of preneoplastic lesions in mice hepatocarcinogenesis. The 99th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (2008. 4, San Diego, CA. Philadelphia, U. S. A.)

土井賢一郎、田中雅彰、魏 民、渡辺恭良、福島

昭治、鰐淵英機：疲労と癌：疲労がラット胃発がんにも及ぼす影響と病理メカニズム. 第97回日本病理学会総会, 金沢 (2008.05)

魏 民、梯アンナ、土井賢一郎、森村圭一郎、福島昭治、鰐淵英機：ジフェニルアルシン酸のラット肝発がんプロモーション作用. 第97回日本病理学会総会, 金沢 (2008.05)

大西真里子、植松真美、當眞香織、串田昌彦、鰐淵英機：ラット肝における1,4-ジオキサンの発がん性及び *in vivo* 変異原性の検討. 第97回日本病理学会総会, 金沢 (2008.05)

多胡善幸、梯アンナ、北野光昭、森村圭一郎、林修次、鰐淵英機：大豆イソフラボンのラット乳腺および子宮発がんに対する修飾作用. 第97回日本病理学会総会, 金沢 (2008.05)

山野莊太郎、柚木孝之、森 聖、植松真美、福島昭治、鰐淵英機：ラット膀胱発癌におけるロイシン、イソロイシンの修飾作用の検討. 第97回日本病理学会総会, 金沢 (2008.05)

梯アンナ、森村圭一郎、猪上麻幸代、魏 民、福島昭治、鰐淵英機：チェルノブイリ原発事故後の長期低用量放射線暴露による膀胱がんの発生. 第97回日本病理学会総会, 金沢 (2008.05)

植松真美、梯アンナ、魏 民、北野光昭、福島昭治、鰐淵英機：Ogg1 遺伝子欠損マウスにおける多臓器発がんの検討. 第97回日本病理学会総会, 金沢 (2008.05)

土井賢一郎、魏 民、梯アンナ、鰐淵英機、田中雅彰、渡辺恭良：疲労がラット胃発がんを促進する可能性、ならびに病態生理の解析. がん予防大会2008福岡, 福岡 (2008.05)

梯アンナ、魏 民、猪上麻幸代、當眞香織、多胡善幸、鰐淵英機、福島昭治：プロポリスはラットに発癌性を示さない. がん予防大会2008福岡, 福岡 (2008.05)

梯アンナ、魏 民、猪上麻幸代、當眞香織、多胡善幸、福島昭治、鰐淵英機：ラットを用いたプロポリスの発がん性試験. 日本食品化学学会第14回総会・学術大会, 西宮 (2008.05)

多胡善幸、梯アンナ、魏 民、鰐淵英機：スギナの安全性評価に関する研究. 日本食品化学学会第

14回総会・学術大会, 西宮 (2008.05)

山野莊太郎、多胡善幸、梯アンナ、魏 民、鰐淵英機：マウス肺扁平上皮がんモデルの開発. 第23回発癌病理研究会, 鳥羽 (2008.08)

土井賢一郎、魏 民、植松真美、當眞香織、福島昭治、鰐淵英機：疲労はMNNG誘発ラット胃発がんの早期過程を促進する. 第67回日本癌学会学術総会, 名古屋 (2008.10)

魏 民、森村圭一郎、梯アンナ、土井賢一郎、福島昭治、鰐淵英機：Oncomodulinはラット膀胱発がんの早期マーカーとして有用である. 第67回日本癌学会学術総会, 名古屋 (2008.10)

植松真美、梯アンナ、今中麻幸代、魏 民、森 聖、鰐淵英機：マウスにおける肝前がん病変マーカーの検索. 第67回日本癌学会学術総会, 名古屋 (2008.10)

梯アンナ、今中麻幸代、魏 民、大西真里子、福島昭治、鰐淵英機：ラット肝発がんにおけるGST-P陽性細胞巢のプロテオーム及びバイオマーカーの検討. 第67回日本癌学会学術総会, 名古屋 (2008.10)

大西真里子、多胡善幸、當眞香織、串田昌彦、山野莊太郎、鰐淵英機：スギナ (*Equisetum arvense* L.) の90日間反復投与毒性試験. 第67回日本癌学会学術総会, 名古屋 (2008.10)

山野莊太郎、多胡善幸、梯アンナ、植松真美、大西真里子、鰐淵英機：A/Jマウスを用いたNTCU誘発肺扁平上皮癌の経時変化観察. 第67回日本癌学会学術総会, 名古屋 (2008.10)

多胡善幸、梯アンナ、北野光昭、山野莊太郎、大西真里子、鰐淵英機：大豆イソフラボンのラット乳腺および子宮発がんに対する修飾作用. 第67回日本癌学会学術総会, 名古屋 (2008.10)

鰐淵英機：ラット膀胱発がん物質の早期検出マーカーの開発. 第15回岐山毒性病理セミナー, 岐阜 (2008.11)

魏 民、梯アンナ、菅 直人、山田貴宣、鰐淵英機：ジフェニルアルシン酸の肝発がん性影響の検討. 第14回ヒ素シンポジウム, 東京 (2008.11)

<その他>

H. 知的所有権の取得状況
特許取得
なし

実用新案登録

なし
その他
なし

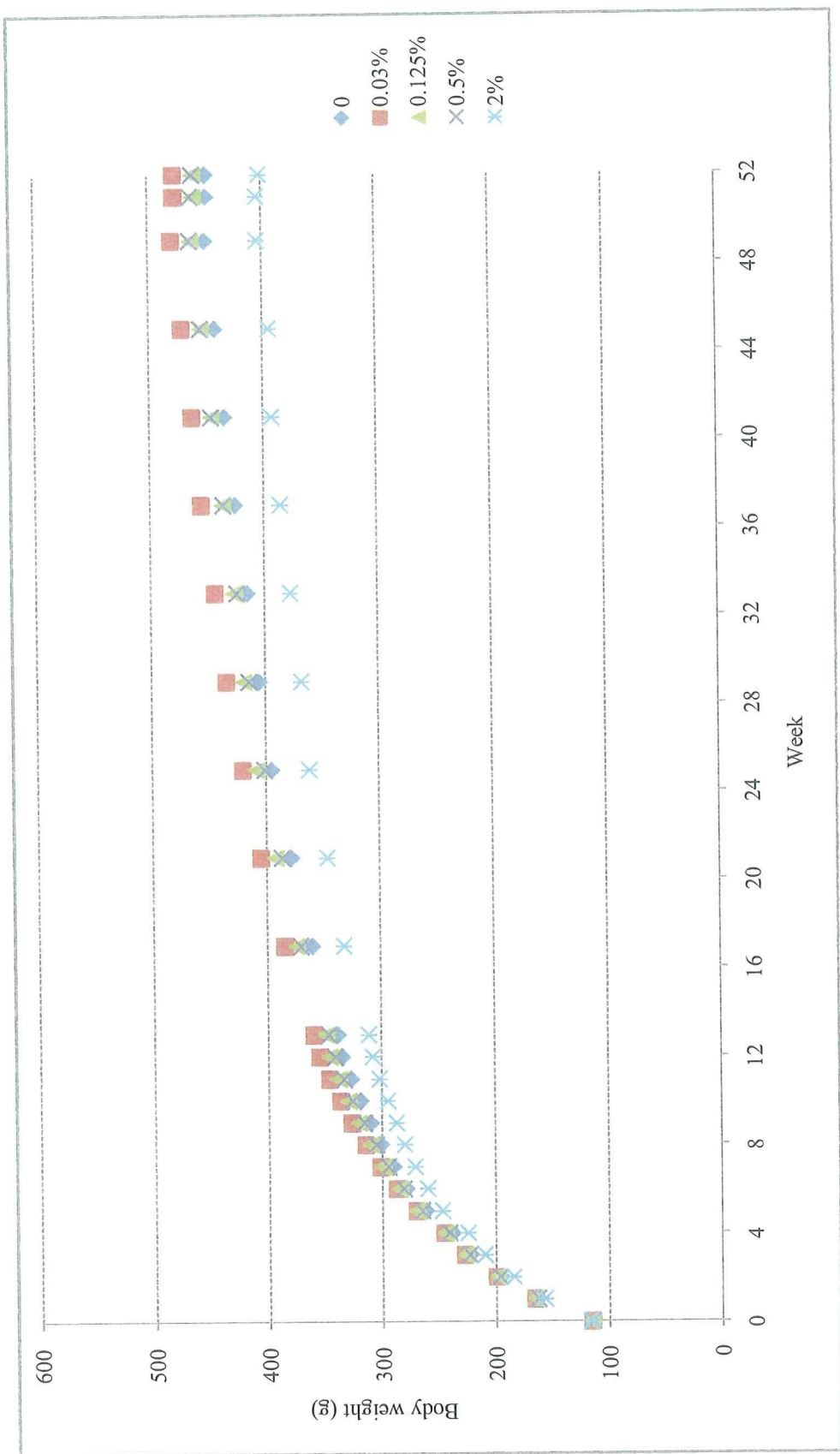


Figure 1A. Body weight curves of male F344 rats (1-year toxicity study)

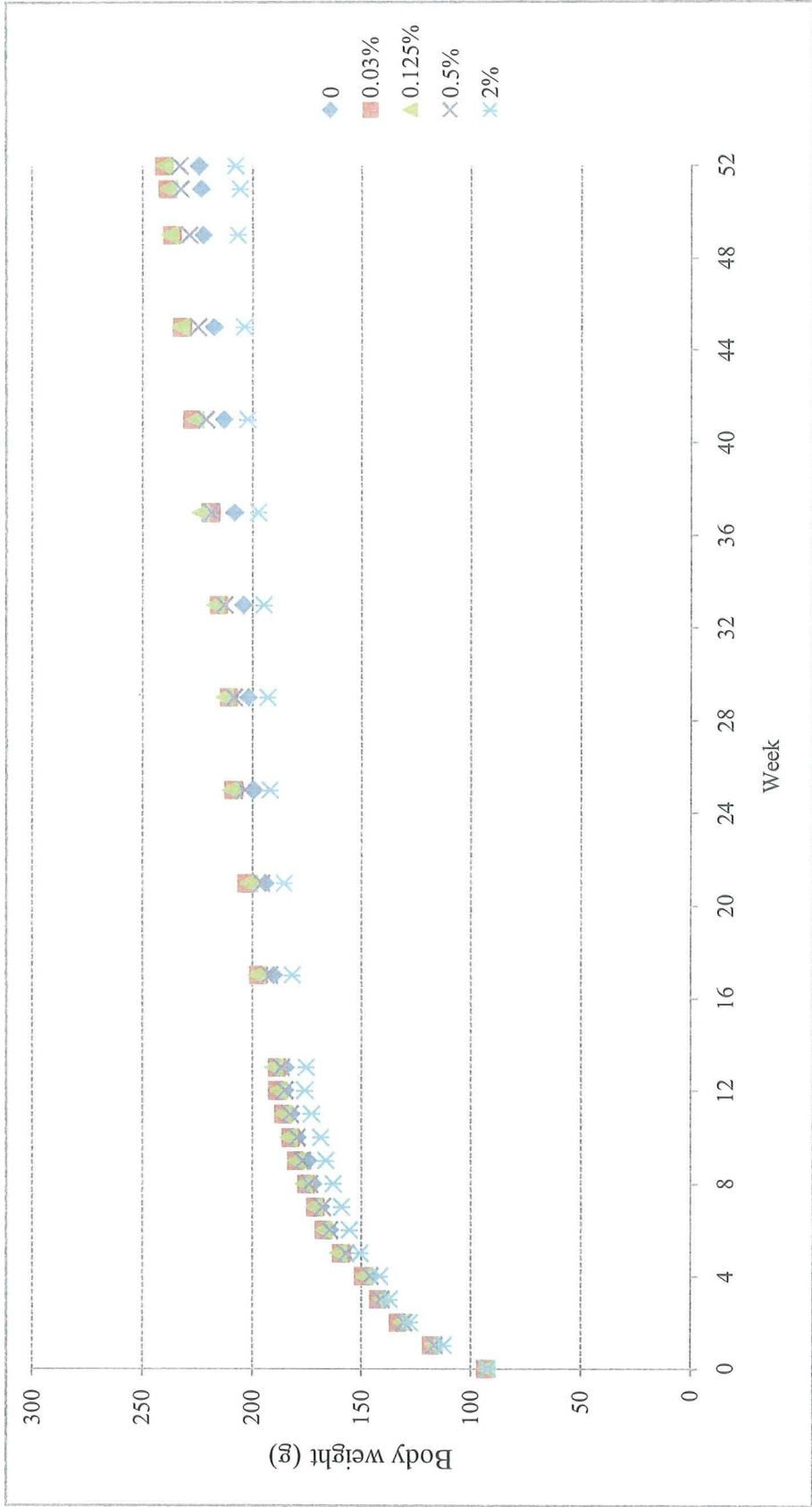


Figure 1B. Body weight curves of female F344 rats (1-year toxicity study)

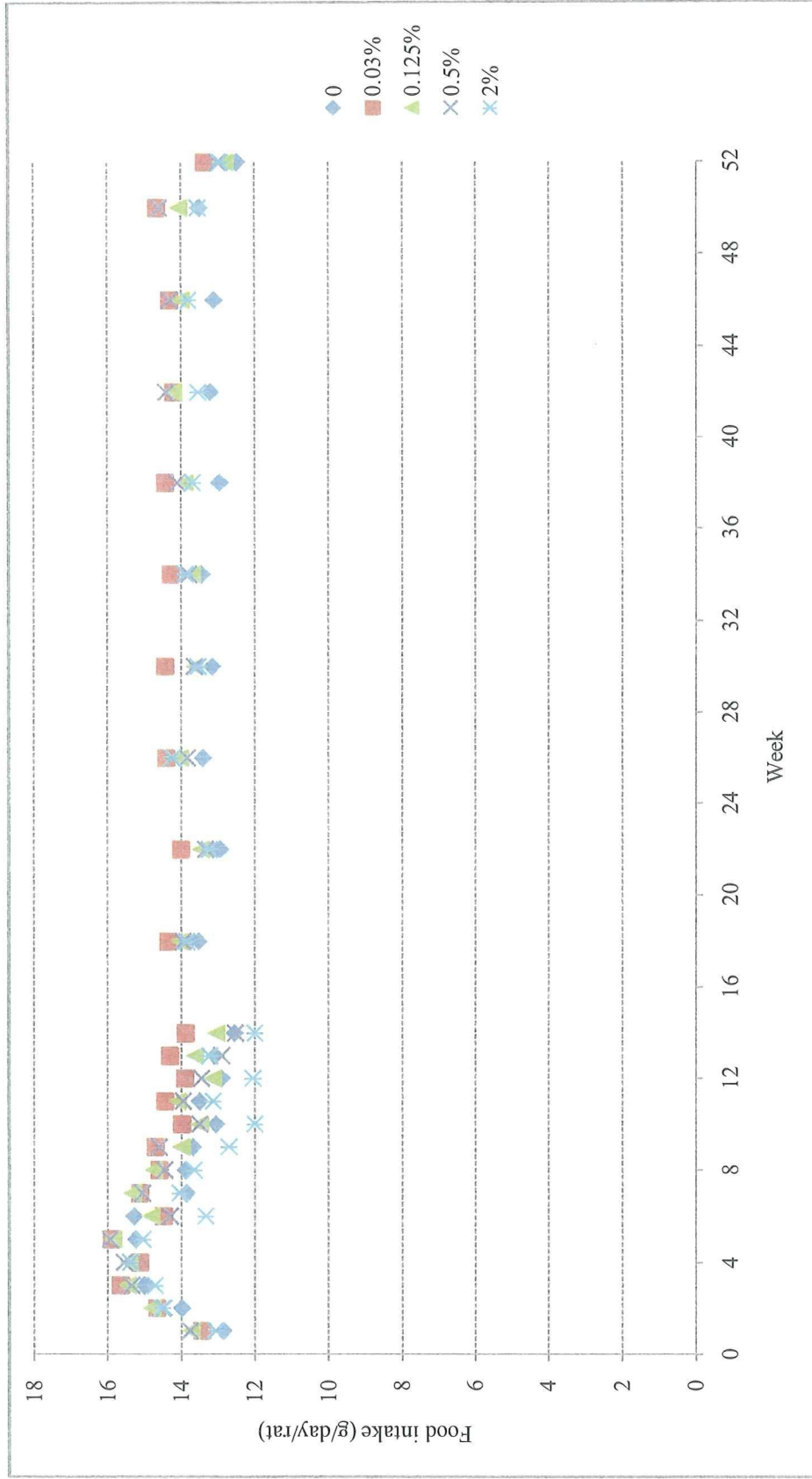


Figure 2A. Food consumption in male F344 rats (1-year toxicity study)

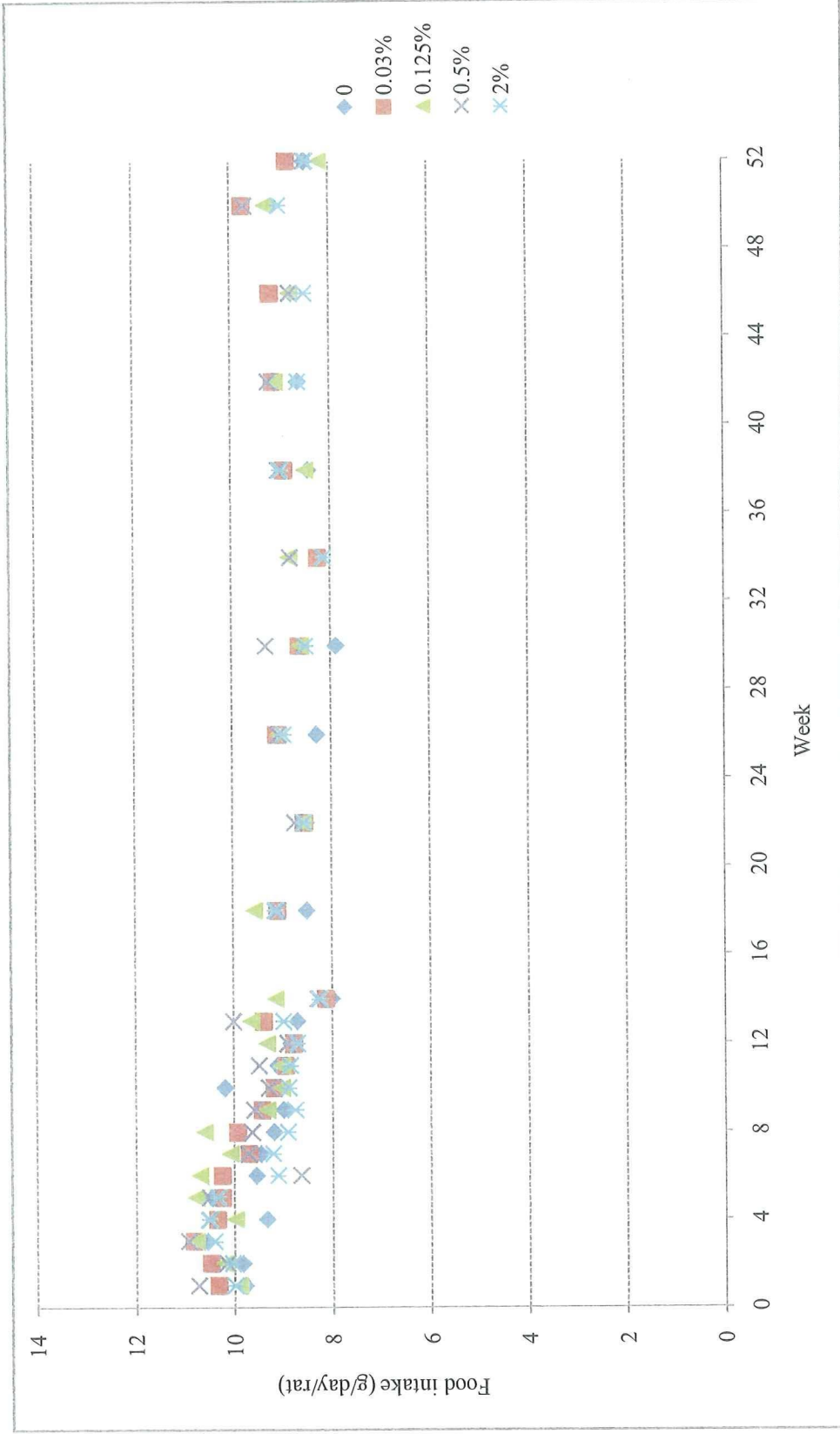


Figure 2B. Food consumption in female F344 rats (1-year toxicity study)

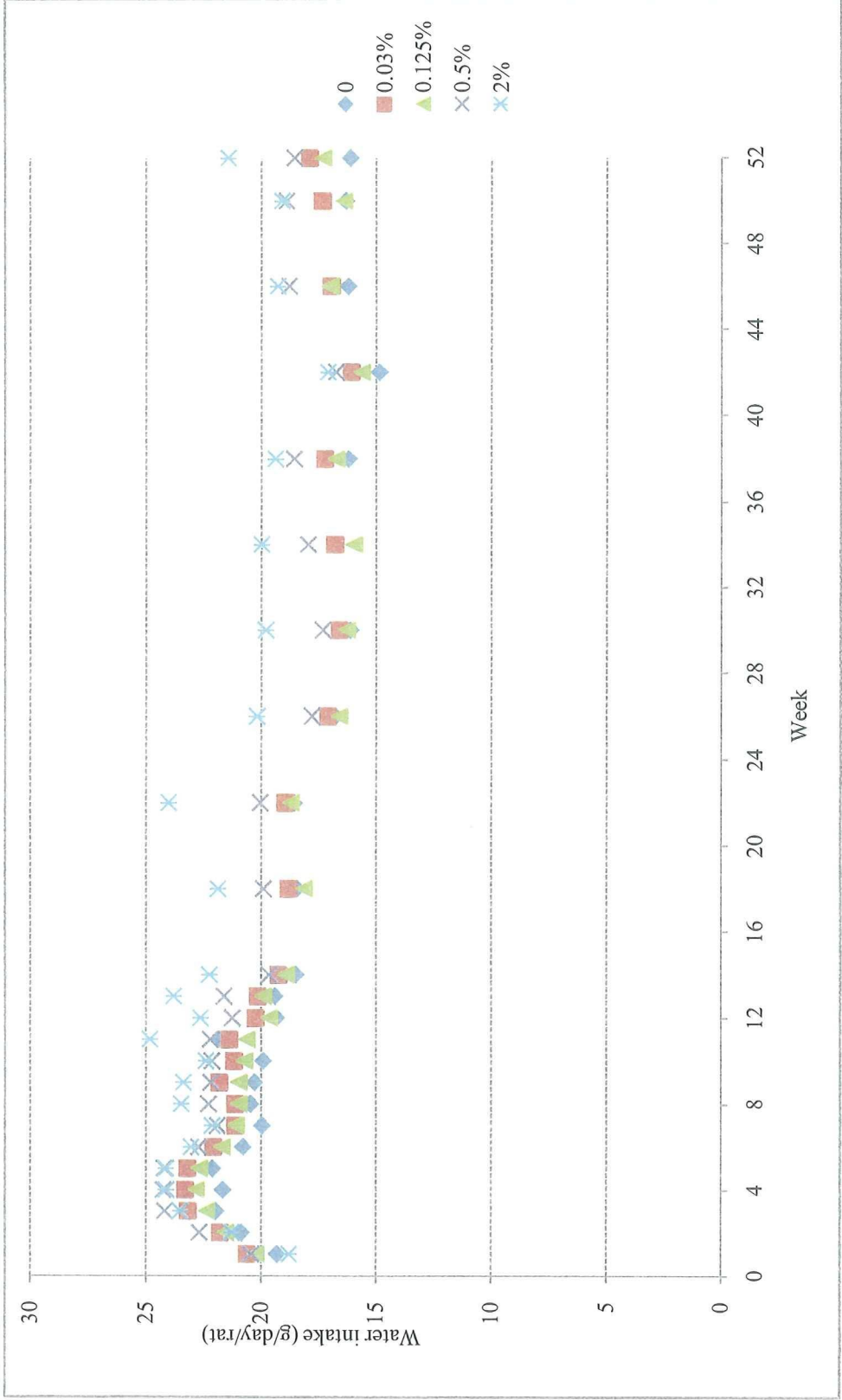


Figure 3A. Water consumption in male F344 rats (1-year toxicity study)

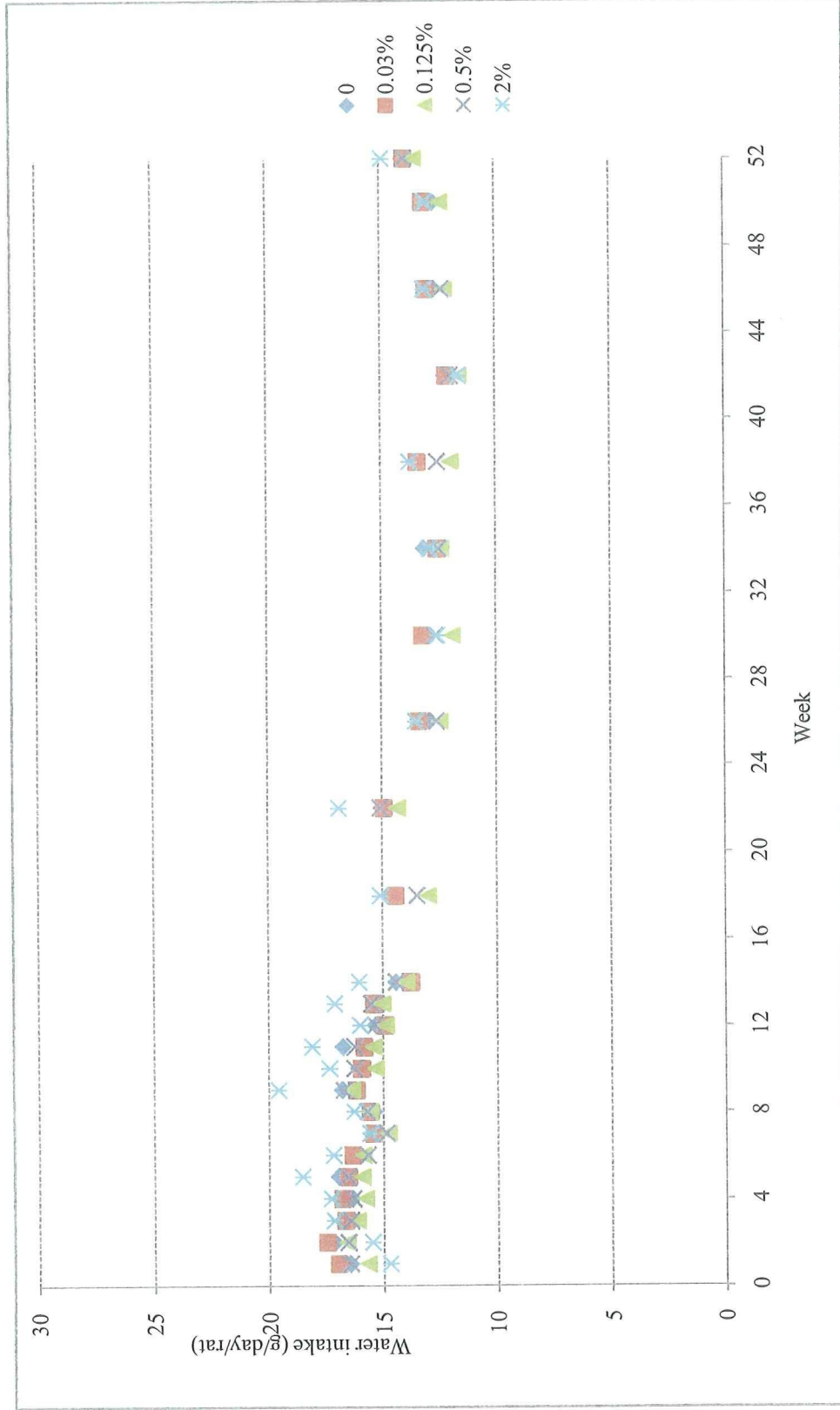


Figure 3B. Water consumption in female F344 rats (1-year toxicity study)

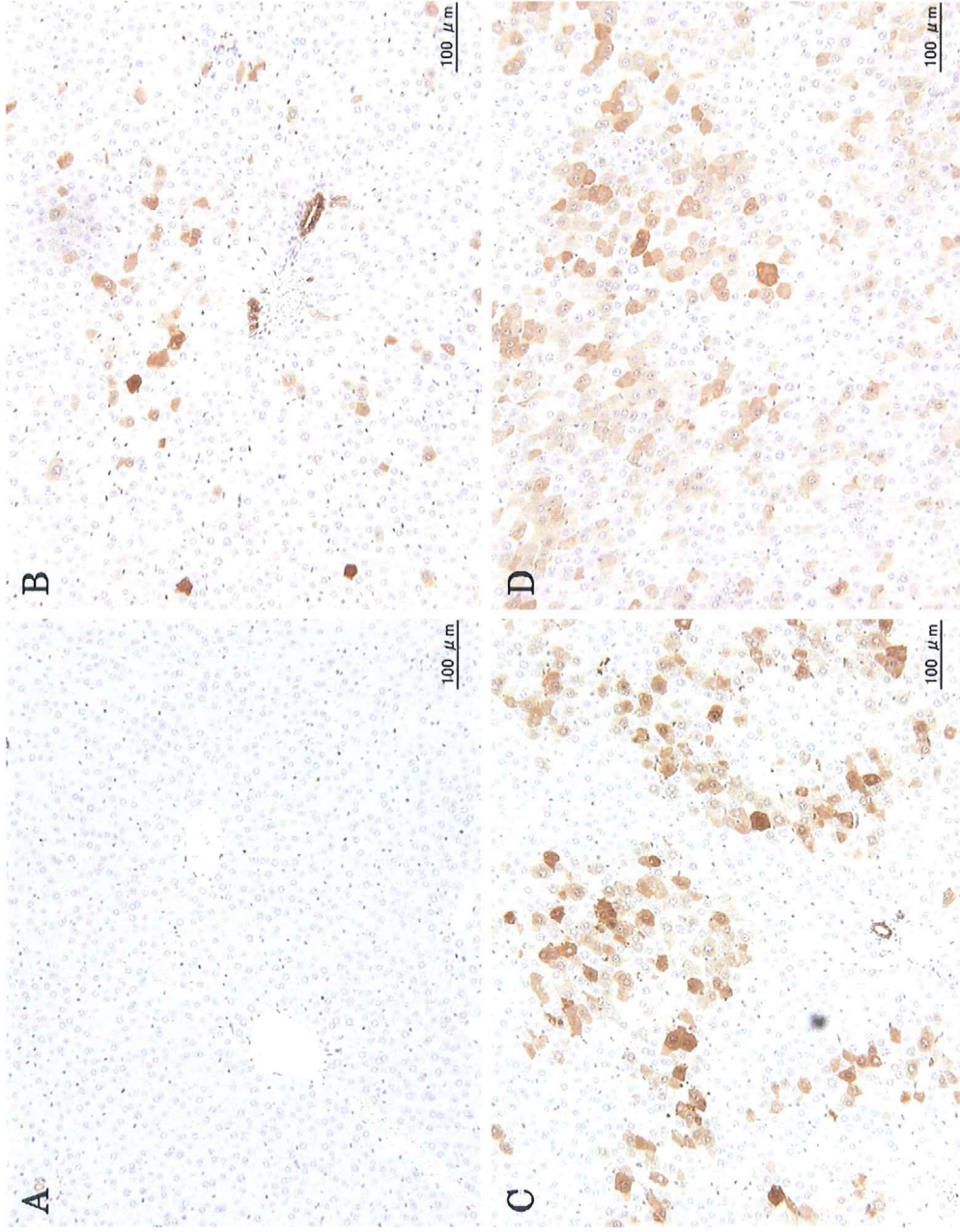


Figure 4 Expression of GST-P in livers of female rats. A, Class 0; B, Class 1; C, Class 2; D, Class 3.

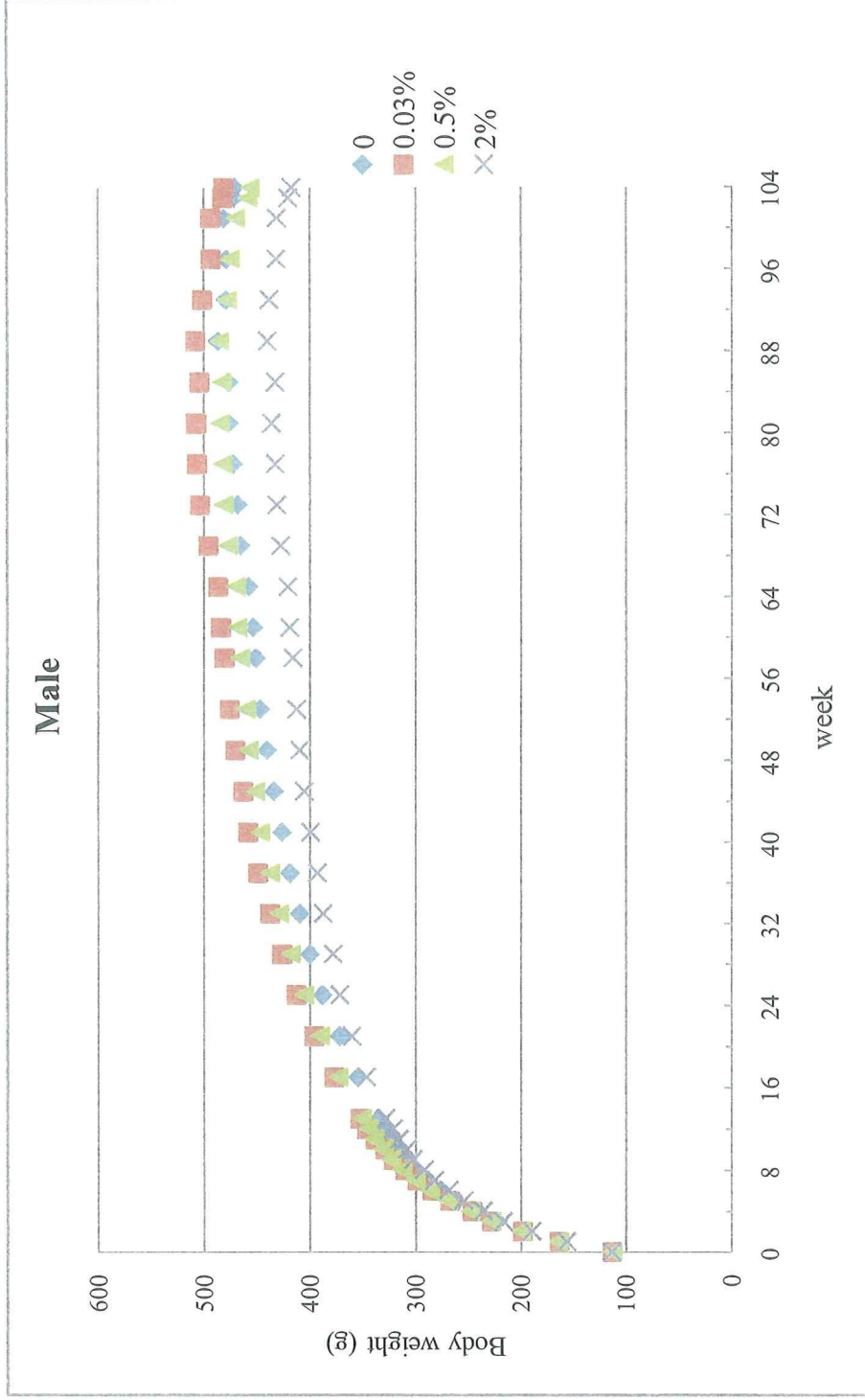


Figure 5A. Body weight curves of male F344 rats (2-year carcinogenicity study)

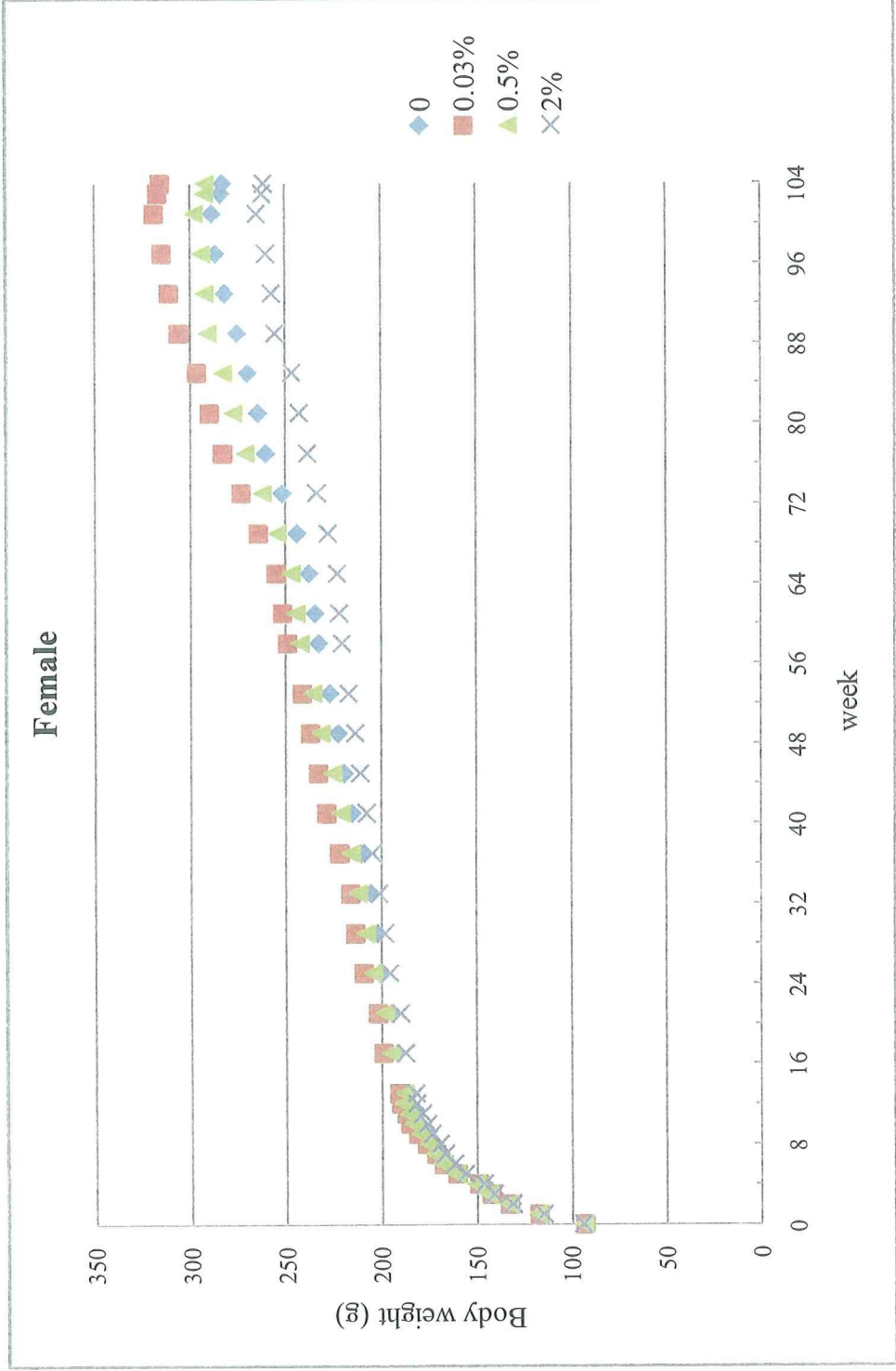


Figure 5B. Body weight curves of female F344 rats (2-year carcinogenicity study)

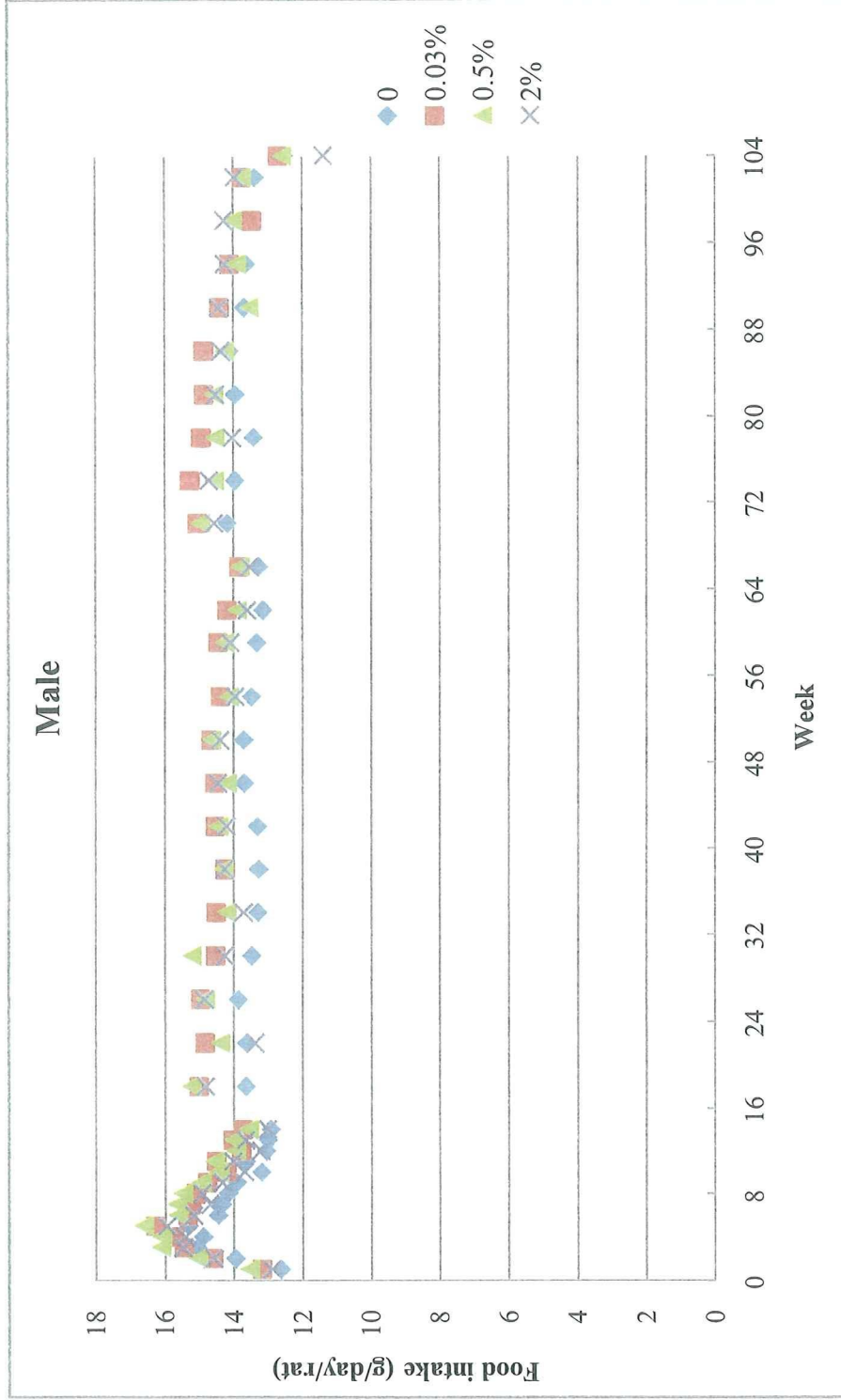


Figure 6A. Food intake in male F344 rats (2-year carcinogenicity study)

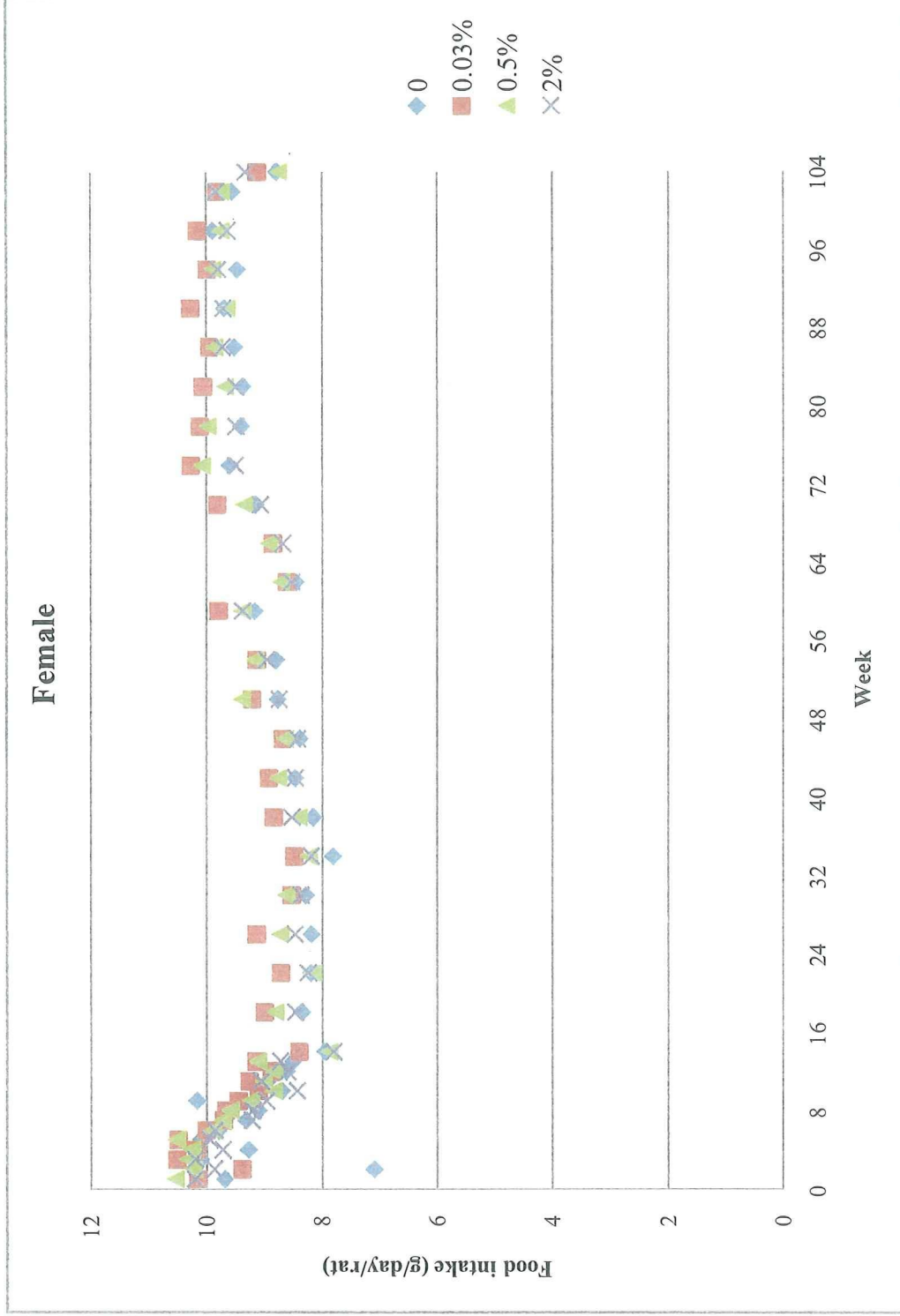


Figure 6B. Food intake in female F344 rats (2-year carcinogenicity study)

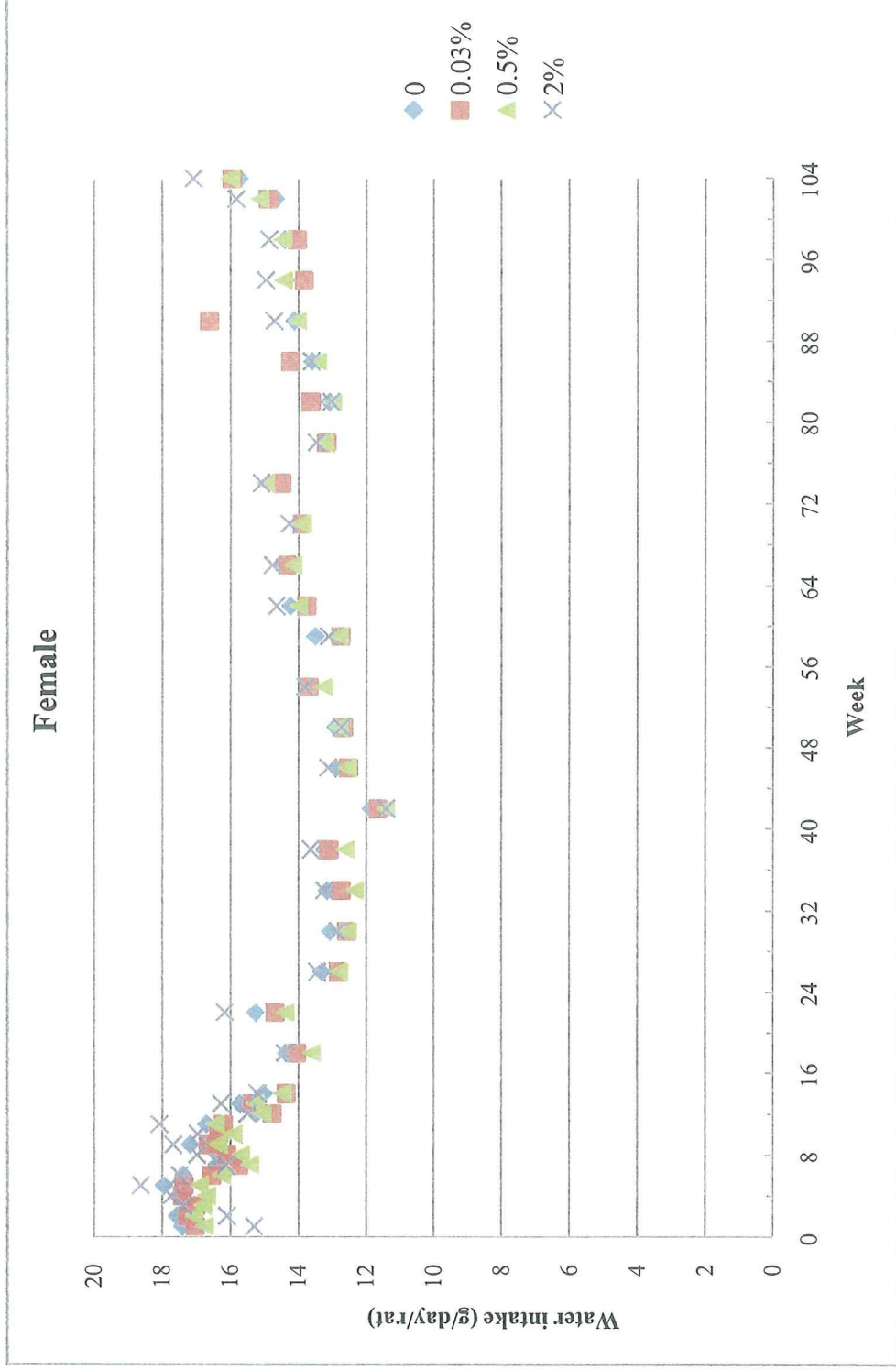


Figure 7A. Water intake in male F344 rats (2-year carcinogenicity study)