

200837008B

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18-20年度 総合研究報告書

研究代表者 鰐淵 英機

平成21 (2009) 年 4月

目 次

I. 総合研究報告

既存添加物等の安全性に関する研究 -----1

鰐渕 英機

資料1. ダンマル樹脂の発がん性等に関する研究 -----22

資料2. L-アスパラギンおよびダンマル樹脂の安全性評価に関する研究-----108

資料3. L-アスパラギン酸, L-セリンおよびL-プロリンの安全性に関する研究-----139

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----180

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)
総合研究報告書

既存添加物等の安全性に関する研究

研究代表者 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

本研究では安全性が確認されていない既存添加物のうち、ラット肝発がん促進作用が明らかになったダンマル樹脂について、1年間反復投与毒性試験、2年間発がん性試験および多臓器中期発がん性試験をラットに施行し、3年間かけてその安全性を評価することとした。さらに、ダンマル樹脂の発がん修飾作用の検討および短期多臓器発がんリスク評価試験法の開発を目的とし、ダンマルの16および32週間多臓器発がん性試験を実施した。また、栄養強化剤の用途として既存添加物名簿に記載されているいくつかのアミノ酸に関しては、健康増進指向によりサプリメントとしても大量に摂取されるようになってきており、近年その基本的な安全性評価が求められている。そこで、本研究では、これらのアミノ酸のうち、これまでに亜慢性毒性試験である90日間反復投与毒性試験を実施されていないL-アスパラギン、L-アスパラギン酸、L-プロリン、L-セリンについて、90日間反復投与毒性試験を実施し、基本的な安全性評価を行うこととした。

現在までに得られた研究成果は以下の通りである。

- 1) ダンマル樹脂の1年間慢性毒性試験においては、雌雄F344ラットにダンマル樹脂を0.03、0.125、0.5、2.0%の濃度で混餌投与し、実験開始52週経過後屠殺し、全身諸臓器について病理組織学的検査を実施した。その結果、肝臓の絶対重量および相対重量の有意な増加が雌雄ともに0.5%および2%群で認められた。肝臓においては、雄の2%群でのみ直径0.4mm以上のGST-P陽性細胞巣が認められた。また、雌の0.5%および2%群では対照群に比べ、GST-Pが瀰漫性に過剰発現した。しかし、いずれの臓器においても、腫瘍の発生はみられなかった。
- 2) ダンマル樹脂の2年間発がん性試験では、雌雄F344ラットにダンマル樹脂を0、0.03、0.5、2%の濃度で混餌投与し、実験開始104週経過後屠殺し、全身諸臓器について病理組織学的検査を実施した。その結果、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。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%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。病理学組織的検索は現在進行中であるが、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増加が認められたことから、ダンマル樹脂はラット肝発がん性を有することが明らかとなった。(鰐淵)
- 3) ダンマル樹脂の16週間多臓器発がん性試験では、雄F344ラットに実験開始4週間にイニシエーション処置として5種類の発がん物質を投与し、1週間の休葉後、ダンマル樹脂を0.03、0.125、0.5、2.0%の濃度で混餌投与した。肝臓におけるGST-P陽性細胞巣の発生を検討した結果、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、大腸においては前がん病変の指標である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。また、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。他の臓器については現在検索中である。また、発がん性試験および32週間中期発がん性試験との相関性についても解析中である。(鰐淵)
- 4) ダンマル樹脂の32週間多臓器中期発がん性試験では、雄F344ラットに5種類の発がん物質によるイニシエーションを行った後、ダンマル樹脂を0%、0.03%、0.125%、0.5%、2%の濃度で混じた飼料を経口投与した。その結果、0.5%投与群および2%投与群において、肝臓の絶対重量の増加が、また2%投与群において、肝臓の相対重量にも増加が見られた。さらに、0.5%投与群2%投与群において、GST-P陽性細胞巣の面積の有意な増加が見られた。他の臓器については現在検索中である。(今井田)。

- 5) L-アスパラギンの 90 日間反復投与毒性試験では、雌雄 F344 ラットに L-アスパラギンを 0、1.25、2.5、5.0%の濃度で、90 日間混餌投与した。その結果、5%投与群のうち、雄では脳、腎臓、精巣で相対重量の増加が、雌では GLU、PL、K、ALT などの有意な上昇が見られた。以上より無毒性量 (NOEL) は飼料中濃度 2.5% (雄 1.65g/kg 体重/day、雌 1.73g/kg 体重/day) と結論した。
- 6) L-アスパラギン酸の 90 日間反復投与毒性試験では、雌雄 F344 ラットに L-アスパラギン酸を 0、0.05、1.25、2.5、5.0%の濃度で、90 日間混餌投与した。その結果、尿性状検索において、雄の 5.0%群のビリルビン陽性と、1.25%以上群のケトン体および蛋白陽性の発生頻度、雌の 1.25 および 2.5%群のケトン体陽性と、2.5%以上群の蛋白陽性の発生頻度が増加したほか、雄の 5.0%群で腎臓の相対重量が増加し、病理組織学的検索において、雄の 2.5%以上群の腎臓で、管腔の拡張を伴った再生尿細管が高頻度に認められた。さらに、雌雄の 5.0%群で顎下腺の腺房細胞の軽度な肥大が、雌雄の 2.5 および 5.0%群で耳下腺の腺房細胞の肥大が、それぞれ認められた。以上の結果より、本試験条件下における L-アスパラギン酸の NOEL は雌雄とも 0.05% (27.9mg/kg 体重/day) と結論した。
- 7) L-セリンの 90 日間反復投与毒性試験では、雌雄 F344 ラットに L-セリンを 0、0.06、0.5、1.5、5.0%の濃度で、90 日間混餌投与した。L-セリン投与に関係する変化としては、血清生化学的検索において、雌雄の 5.0%群に血清総蛋白濃度の減少、雄の 5.0%群にアルブミン濃度の用量相関性減少がみられたが、相応する臓器重量の変動や明確な病理組織学的変化がないことから、毒性影響としての意義を持たないものと判断した。本試験条件下における L-セリンの NOEL は雌雄とも 5.0% (雄：2765.0 mg/kg 体重/day、雌：2905.1 mg/kg 体重/day) と結論した。
- 8) L-プロリンの 90 日間反復投与毒性試験では、雌雄 F344 ラットに L-プロリンを 0、0.625、1.25、2.5、5.0%の濃度で、90 日間混餌投与した。L-プロリン投与に関係する変化としては、特段認めなかった。本試験条件下における L-プロリンの NOEL は雌雄とも 5.0% (雄：2772.9 mg/kg 体重/day、雌：3009.3 mg/kg 体重/day) と結論した。

分担研究者

今井田 克己 香川大学医学部 教授
中江 大 東京都健康安全センター
参事研究員

A. 研究目的

ダンマル樹脂の主成分は多糖類であり、飲料、冷菓、チューインガムなどに既存食品添加物質 (増粘安定剤、ガムベース) として使用されている。一方、ダンマル樹脂の 90 日反復投与毒性試験においては 0.125% および 2% 群でラット肝重量の有意な増加が認められた。また、ラット肝中期発がん性試験においては 0.125% から肝発がんプロモーション作用を示した。これらの結果を踏まえて、さらにダンマル樹脂が食品添加物としてヒトが長期にわたって摂取する可能性があることを考慮すると、ダンマル樹脂の安全性については、さらに長期間の投与による評価を行う必要がある。そこで、本研究では 1 年間慢性毒性試験、2 年間発がん性試験および多臓器中期発がん性試験をラットに施行し、3 年間かけてその安全性を評価することとした。また、栄養強化剤の用途として既存添加物名簿に記載されているいくつかのアミノ酸に関しては、健康増進指向によりサプリメントとしても大量に摂取されるようになってきており、近年その基本的な安全性評価が求められている。そこで、本研究では、これらのアミ

ノ酸のうち、これまで亜慢性毒性試験である 90 日間反復投与毒性試験を実施されていない L-アスパラギン、L-アスパラギン酸、L-プロリン、L-セリンについて、90 日間反復投与毒性試験を実施し、基本的な安全性評価を行うこととした。また、ダンマル樹脂の発がん修飾作用の検討および短期多臓器発がんリスク評価試験法の開発を目的とし、ダンマルの 16 および 32 週間多臓器発がん性試験を実施した。

B. 研究方法

ダンマル樹脂の 1 年間慢性毒性試験および 2 年間発がん性試験

[被験物質]

ダンマル樹脂粉末は、三栄源エフ・エフ・アイ株式会社により供与された。

[投与量の設定]

投与用量は、平成 18 年度に行った 28 日間反復投与毒性試験の結果と、以前に施行された 90 日間反復投与毒性試験およびラット肝中期発がん性試験の結果に基づいて、1 年間慢性毒性試験では 0、0.03%、0.125%、0.5%、2% を、2 年間発がん性試験では 0、0.03%、0.5%、2% を設定した。

[被験物質の安定性]

ダンマル樹脂はオリエンタル MF 基礎飼料に規定量混ぜたもの検体として使用した。被験物質の飼料への添加、固形化はオリエンタル酵母工業株式会社に依頼し、試験に供した。ダンマル樹脂の飼料への添加、安定性を検索した結果、固形飼料の1ヶ月保存品に含量のばらつきや減少が認められなかった。

[動物並びに飼育条件]

5週齢のF344ラット雌雄各250匹を日本チャールズリバー株式会社から入手し、約1週間の馴化飼育後、6週齢にて試験に供した。動物数は、1年間反復投与毒性試験について1群当り雌雄各10匹、2年間発がん性試験について1群当たり雌雄各50匹を用いる。動物の飼育は大阪市立大学大学院医学研究科動物実験施設のバリアーシステムの動物室にて行い、室内の環境条件は温度 $24 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 10\%$ 、12時間蛍光灯照明、12時間消灯の条件下で行う。動物はプラスチックケージに3匹ずつ飼育し、飲料水として、水道水を自由摂取させる。ケージおよびチップを週1回交換する。

[観察並びに検索方法]

食品添加物の1年間慢性毒性試験法ガイドラインならびにがん原性試験法ガイドラインに準じて行う。観察並びに検索項目は以下の通りである。

[一般状態、体重、摂餌量]

全動物は、一般状態を毎日観察し、投与開始の13週後まで週1回体重および摂餌量を測定し、その後について1ヶ月に1回測定する。1日あたりのダンマル樹脂摂取量(mg/kg/day)は、その結果より算出する。

[血液学および血液生化学的検査]

動物は、採血の前日午後5時より絶食させ、解剖時腹部大動脈より採血する。血液学的検査として、赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、血小板数(Plt)、ヘモグロビン量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、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)を測定する。血液生化学的検査として、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。

[尿性状検査]

尿性状は、52週(1年間慢性毒性試験)あるいは104週(2年間慢性毒性試験)に尿検査試験紙(N-マルティスティックス、シーメンスメディカルソリューションズ・ダイアグノスティクス株式会社、東京)を用いて、蛋白、ケトン体、糖、比重、潜血、pH、ビリルビン、ウロビリノーゲンと亜硝酸塩のレベルを判定し。

[病理組織学的検査]

1年間慢性毒性試験については12ヶ月の投与終了後に、2年間発がん性試験については24ヶ月の投与終了後に、それぞれ全生存例を安楽死させて詳細な剖検を行う。

剖検においては、以下に示す器官、臓器を採取し、下線を付したの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する。ただし、精巣および眼球については、必要に応じて適切な固定液を用いることがある。採取する器官、臓器は、リンパ節(頸部、腸間膜)、胸腔内大動脈、顎下腺、耳下腺、胸骨、大腿骨(骨髄を含む)、胸腺、気管、肺、心、甲状腺および上皮小体(固定後)、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)、肝、膵、脾、腎、副腎、膀胱、精囊、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣および卵管、子宮、膣、脳、下垂体、坐骨神経、大腿筋、脊髄(頸部および腰部)、眼球およびハーダー腺、大腿骨、胸骨、頭蓋骨および鼻腔、その他の肉眼的異常部位である。

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、重量の測定は実施しない。切迫例については、可能な限り末梢血の塗抹標本作製する。

病理組織学的検索は、対照群および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、ヘマトキシリン/エオジン染色を施して鏡検する。該当する器官、臓器は、リンパ節(頸部、腸間膜)、胸腔内大動脈、顎下腺、耳下腺、胸骨、大腿骨(骨髄を含む)、鼻腔、胸腺、気管、肺、心、甲状腺および上皮小体、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)、肝、膵、脾、腎、副腎、膀胱、精囊、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣および卵管、子宮、膣、脳、下垂体、坐骨神経、大腿筋、

脊髄（頸部および腰部）、眼球およびハーダー腺、その他の肉眼的異常部位である。その他の用量群の全動物については、胸腺、肺、肝、脾、腎、副腎、精巣、卵巣とその他の肉眼的異常部位および高用量群において投与に関連した異常が観察された器官、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う。

[統計学的解析]

体重、摂餌量、臓器重量、血液学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。

ダンマル樹脂の16週多臓器中期発がん性試験

[一般状態]

実験開始後、1日1回（午前）、全ての動物について一般行動、中毒症状、生死等について観察し、個体別に記録した。また午後の観察時には動物の生死の確認を行った。

[体重]

実験開始時およびその後、毎週1回、全動物について電子天秤 LA4200 型（ザルトリウス株）を用いて個体別に体重を測定した。また、計画屠殺時に各動物の1晩（約16時間）絶食後の体重（剖検日体重）を測定した。

[摂餌量]

実験開始後、毎週1回、2日間の摂取量を電子天秤 LA4200 型（ザルトリウス株）を用いてケージ単位で測定し、1匹当りの1日平均摂取量を計算した。また、投与期間中の被験物質摂取量を算出した。

[摂水量]

実験開始後、毎週1回、2日間の摂取量を電子天秤 LA4200 型（ザルトリウス株）を用いてケージ単位で測定し、1匹当りの1日平均摂取量を計算した。また、BBN および DHPN 投与期間中は、各物質の摂取量を算出した。

[血液学的検査]

全生存動物について解剖前日の夕方（16:00 頃）より飼料を取り除くことおよびケージ交換により絶食させ、エーテル麻酔下により開腹後、腹部大動脈より採血した血液の一部を EDTA-2K 入り採血瓶に取り、血液凝固を阻止し、スピナー法により塗抹標本を作製、Wright 法で染色した。この標本は白血球診断の一助として使用するもので、帳票データには反映しなかった。また、採取した血液の残りを遠心分離して血清を採取し、-70 度以下で冷凍保管中である。

[肉眼的病理学検査]

全生存動物について、全身の諸器官・組織の肉眼的病理学検査を実施し、10%緩衝ホルマリン液にて保存した。大腸については、摘出後、結腸および直腸を結紮し、10%緩衝ホルマリンを粘膜が十分にのばされるまで注入した。約3分間固定後、腸管膜結合部に沿って切開し、濾紙に張り付けて伸展した状態で10%緩衝ホルマリン液にて固定し、固定後肉眼的観察を行い剖検記録用紙に記録した。

[臓器重量]

下記の器官について重量を測定し、剖検日体重を用いて臓器重量体重比を算出した。

心臓、脾臓、胸腺、下垂体*、甲状腺（上皮小体を含む）*、副腎、肝臓、腎臓、精巣、脳

*固定後測定する。

[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 MDF 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、精囊、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。

ダンマル樹脂の 32 週多臓器中期発がん性試験
分担報告書（今井田）参照

L-アスパラギンの 90 日間反復投与毒性試験
分担報告書（今井田）参照

L-アスパラギン酸、L-セリンおよび L-プロリンの
90 日間反復投与毒性試験
分担報告書（中江）参照

C. 研究結果

ダンマル樹脂の 1 年間慢性毒性試験

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。

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。

実験期間中におけるダンマル樹脂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において、対照群と比較して以下の有意な変化を認めた。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。

尿性状の検索結果は、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。

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。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。

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 陽性細胞巣の数は各群間に有意な差はなかったが、直径 0.4mm 以上の陽性細胞巣は 2%群でのみ認められた。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。

腎臓における病理組織学的検索の結果、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。他の臓器における病理組織学的変化については、対照群と比較して有意差を示すものは認めなかった。

ダンマル樹脂の2年間発がん性試験

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。雌においては各被験物投与群と対照群との間に有意な差は見られなかった。

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。実験期間中におけるダンマル樹脂摂取量はその投与量にほぼ相関した。

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。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、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。

尿性状の全項目において、雌雄とも対照群と間に有意な差を認めなかった。

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。

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。

病理学組織学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。

ダンマル樹脂の16週間多臓器発がん性試験

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。

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。

腎臓においては、尿細管異型の過形成、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。

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。

ダンマル樹脂の32週間多臓器発がん性試験 分担報告書(今井田)参照

L-アスパラギンの90日間反復投与毒性試験 分担報告書(今井田)参照

L-アスパラギン酸、L-セリンおよびL-プロリンの 90日間反復投与毒性試験 分担報告書(中江)参照

D. 考察

ダンマル樹脂の1年間慢性毒性試験および2年間

発がん性試験

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陽性細胞巣が認められた。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。

ダンマル樹脂の16週間多臓器発がん性試験

肝臓におけるGST-P陽性細胞巣においては、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。

ダンマル樹脂の32週間多臓器発がん性試験 分担報告書(今井田)参照

L-アスパラギンの90日間反復投与毒性試験 分担報告書(今井田)参照

L-アスパラギン酸、L-セリンおよびL-プロリンの 90日間反復投与毒性試験 分担報告書(中江)参照

E. 結論

1. ダンマル樹脂の1年間慢性毒性試験および 2年間発がん性試験

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。

2. ダンマル樹脂の16週間多臓器発がん性試験

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。他の臓器については現在検索中である。

3. ダンマル樹脂の32週間多臓器発がん性試験

0.5% 投与群 2% 投与群において、GST-P 陽性細胞巢の肝臓切片全体の面積に対し、GST-P 陽性細胞巢の面積の有意な増加が見られた。他の臓器については現在検索中である。

4. L-アスパラギン、L-アスパラギン酸、L-セリンおよびL-プロリンの90日間反復投与毒性試験

本試験条件下における最大無毒性量 (NOAEL) は、L-アスパラギンについて雌雄ともは2.5% (雄: 1.65g/kg 体重/day、雌: 1.73g/kg 体重/day)、L-アスパラギン酸について雌雄とも0.05% (27.9mg/kg 体重/day)、L-セリンについて雌雄とも5.0% (雄: 2765.0 mg/kg 体重/day、雌: 2905.1 mg/kg 体重/day)、L-プロリンについて雌雄とも5.0% (雄: 2772.9 mg/kg 体重/day、雌: 3009.3 mg/kg 体重/day) と結論した。

F. 健康危険情報

検討中 (ダンマル樹脂については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

Wei, M., Hori, T., Wanibuchi, H., Morimura, K., Kang, J. S., Puatanachokchai, R. and Fukushima, S.: Existence of no-observed effect levels for 2-amino-3, 8-dimethylimidazo [4, 5-f] quinoxaline on hepatic preneoplastic lesion development in BN rats. *Cancer Letters*, 231, 304-308, 2006.

Romanenko, A., Morimura, K., Kinoshita, A., Wanibuchi, H., Vozianov, A. and Fukushima, S.: Aberrant expression of E-cadherin and β -catenin in association with transforming growth factor- β 1 in urinary bladder lesions in humans after the Chernobyl accident. *Cancer Sci.*, 97, 45-50, 2006.

Shen, J., Wanibuchi, H., Waalkes, M. P., Salim, E. I., Kinoshita, A., Yoshida, K., Endo, G. and

Fukushima, S.: A comparative study of the sub-chronic toxic effects of three organic arsenical compounds on the urothelium in F344 rats; gender-based differences in response. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 210, 171-180, 2006.

Kang, J. S., Morimura, K., Toda, C., Wanibuchi, H., Wei, M., Kojima, N. and Fukushima, S.: Testicular toxicity of DEHP, but not DEHA, is elevated under conditions of thioacetamide-induced liver damage. *Reproductive Toxicology*, 21, 253-259, 2006.

Romanenko, A. M., Kinoshita, A., Wanibuchi, H., Wei, M., Zaporin, W. K., Vinnichenko, W. I., Vozianov, A. F. and Fukushima, S.: Involvement of ubiquitination and sumoylation in bladder lesions induced by persistent long-term low dose ionizing radiation in humans. *The Journal of Urology*, 175, 739-743, 2006.

Hagihara, A., Wanibuchi, H., Puatanachokchai, R., Kang, J. S., Miyazi, N., Seki, S. and Fukushima, S.: Difference in sensitivity of F344 rats from different breeders to phenobarbital hepatocarcinogenicity. *J Toxicol Pathol*, 19, 29-36, 2006.

Kang, J. S., Wanibuchi, H., Morimura, K., Totsuka, Y., Yoshimura, I. and Fukushima, S.: Existence of a no effect level for MelQx hepatocarcinogenicity on background of thioacetamide-induced liver damage in rats. *Cancer Sci*, 97, 453-458, 2006.

Kushida, M., Aiso, S., Morimura, K., Wei, M., Wanibuchi, H., Nagano, K. and Fukushima, S.: Absence of β -Catenin Alteration in Hepatic Tumors Induced by p-Nitroanisole in Crj:BDF1 Mice. *Toxicologic Pathology*, 34, 237-242, 2006.

Wanibuchi, H., Wei, M., Karim, M. R., Morimura, K., Doi, K., Kinoshita, A. and Fukushima, S.: Existence of no hepatocarcinogenic effect levels of 2-amino-3, 8-dimethylimidazo [4, 5-f] quinoxaline with or without coadministration with ethanol. *Toxicologic Pathology*, 34, 232-236, 2006.

Kitano, M., Wada, J., Ariki, Y., Kato, M.,

- Wanibuchi, H., Morimura, K., Hidaka, T., Hosoe, T. and Fukushima, S.: Possible tumor development from double positive foci for TGF- α and GST-P observed in early stages on rat hepatocarcinogenesis. *Cancer Sci*, 97, 478-483, 2006.
- Mori, S., Murai, T., Wanibuchi, H., Hagihara, A., Puatanachokchai, P. and Fukushima, S.: Susceptibility of four F₁ hybrids of male rats to the promoting effects of sodium L-ascorbate in two-stage urinary bladder carcinogenesis. *J Toxicol Pathol.* 19, 87-91, 2006.
- Puatanachokchai, R., Morimura, K., Wanibuchi, H., Oka, M., Kinoshita, A., Fukui, M., Yamaguchi, S., Funae, Y. and Fukushima, S.: Alpha-benzene hexachloride exerts hormesis in preneoplastic lesion formation of rat hepatocarcinogenesis with the possible role for hepatic detoxifying enzymes. *Cancer Lett.*, 240, 102-113, 2006.
- Nakajima, Y., Endo, Y., Inoue, Y., Yamanaka, K., Kato, K., Wanibuchi, H. and Endo, G.: Ingestion of Hijiki seaweed and risk of arsenic poisoning⁺. *Appl Organometal Chem.*, 20, 557-564, 2006.
- Kinoshita, A., Wanibuchi, H., Wei, M. and Fukushima, S.: Hormesis in carcinogenicity of non-genotoxic carcinogens. *J. Toxicol. Pathol.*, 19, 111-122, 2006.
- Romanenko, A. M., Morimura, K., Kinoshita, A., Wanibuchi, H., Takahashi, S., Zaparin, W. K., Vinnichenko, W. K., Vozianov, A. F. and Fukushima S.: Upregulation of fibroblast growth factor receptor 3 and epidermal growth factor receptors, in association with Raf-1, in urothelial dysplasia and carcinoma in situ after the Chernobyl accident. *Cancer Sci.* 97, 1168-1174, 2006.
- Yokohira M, Takeuchi H, Yamakawa K, Saoo K, Matsuda Y, Zeng Y, Hosokawa K, Maeta H, and Imaida K. A COX-2 Inhibitor, SC58125, Promotes Liver Carcinogenesis in a Rat Medium-Term Liver Bioassay, Possibly due to Induction of CYP 2B1 and 3A1, *Jornal of Toxicologic Pathology* 19: 37-45, 2006.
- Kinoshita Y, Kuratsukuri K, Landas S, Imaida K, Rovito PM Jr, Wang CY, Haas GP. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal and malignant human tissues. *World J Surg.*, 30:628-636, 2006.
- 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 Lett.*, 234: 232-238, 2006.
- Kang J S, Wanibuchi H., 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, Wanibuchi H 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.
- 福島昭治、鰐淵英機、魏 民. 食品に含まれる発がん物質には閾値がある. *ILSI*, 89, 37-43, 2007.
- Kinoshita A, Wanibuchi H., 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 Phaemacology*, 221, 295-305, 2007.
- Fukushima S, Wanibuchi H., Wei M, Morimura K and Kinoshita A. Low dose carcinogenicity of genotoxic carcinogens. *FFI Journal*, 212, 455-459, 2007.
- 鰐淵英機、魏 民、梯アンナ、福島昭治. 慢性ヒ素汚染-がんと烏脚病-. *病理と臨床*, 別冊, 25, 780-785, 2007.
- 福島昭治、鰐淵英機、魏 民. 発がん物質には閾値が存在する. *病理と臨床*, 25, 751-756, 2007.
- Kinoshita A, Wanibuchi H., 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, Wanibuchi H, Morimura K, Gonzalez F J, and Fukushima S. Role of CYP2E1 in diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis *in vivo*. *Cancer Res*, 67: (23), 11141-11146, 2007.
- Kang, J S, Wanibuchi H, 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, Imaida K. Post-initiation chemopreventive effects of dietary bovine lactoferrin on 4-(methyl-nitrosamino)-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, Imaida K. Bioassay by intratracheal instillation for detection of lung toxicity due to fine particles in F344 male rats. *Exp Toxicol Pathol*. 58, 211-221, 2007.
- 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.
- 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 *N*-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.
- Yokohira M, Zeng Y, Takeuchi H, Imaida K. Post-initiation chemopreventive effects of dietary bovine lactoferrin on 4-(methyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis in female A/J mice. *Cancer Letters*, 246, 41-46, 2007.
- 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.
- 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 *N*-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.

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 serratan-type triterpenoid, 3 α -methoxyserrat-14-en-21 β -ol (PJ-1), 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.

Yokohira M, Kuno T, Yamakawa K, Hosokawa K, Matsuda Y, Hashimoto N, Suzuki S, Sao K, Imaida K. Lung toxicity of 16 fine particles on intratracheal instillation in a bioassay model using F344 male rats. *Toxicol. Pathol.*, 2008. in press.

Yokohira M, Hosokawa K, Yamakawa K, Sao K, Matsuda Y, Zeng Y, Kuno T, Imaida K. Potential inhibitory effects of D-allose, a rare sugar, on liver preneoplastic lesion development in a F344 rat medium-term bioassay. *J. Biosci. Bioeng.*, 2008. in press.

Yokohira M, Yamakawa K, Hosokawa K, Matsuda Y, Kuno T, Sao K, Imaida K. Promotion potential of madder color in a medium-term multi-organ carcinogenesis bioassay model in F344 rats. *J. Food Sci.*, 2008. in press.

Ikeda M, Yamakawa K, Sao K, Matsuda U, Hosokawa K, Takeuchi H, Li J-Q, Zeng Y, Yokohira M, Imaida K. 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, Sao K, Kuno T, Imaida K. 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, Imaida K, and Mori N. Clinicopathological significance of cyclooxygenase-2 expression in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep.*, 19: 645-650, 2008.

Tsukasa Kitahashi, Mami Takahashi, Yutaka Yamada, Yoichi Oghiso, Masanao Yokohira, Katsumi Imaida, Masahiro Tsutsumi, Nobuo Takasuka, Takashi Sugimura, and Keiji Wakabayashi., Occurrence of mutations in the epidermal growth factor receptor gene in X-ray-induced rat lung tumors. *Cancer Sci.*, 99:241-245, 2008.

Nozomi Hashimoto, Shinichi Yachida, Keiichi

Okano, Hisao Wakabayashi, Katsumi Imaida, Kazutaka Kurokohchi, Tsutomu Masaki, Hisoka Kinoshita, Masahiro Tominaga, Tetsuo Ajiki, Yonson Ku, Takehiro Okabayashi, Kazuhiro Hanazaki, Makoto Hiroi, Sadanobu Izumi, Shohei Mano, Setsuo Okada, Yukihiro Karasawa, Takashi Maeba, Yasuyuki Suzuki. Immunohistochemically detected expression of p27^{kip1} and skp2 predicts survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinomas. *Ann Surg Oncol.*, 16: 395-403, 2009.

Matsuda Y, Takeuchi H, Yokohira M, Saoo K, Hosokawa K, Yamakawa K, Zeng Y, Totsuka Y, Wakabayashi K, Imaida K. Enhancing effects of a high fat diet on 2-amino-3, 8-dimethylimidazo[4, 5-f]quinoxaline (MeIQx) induced lung tumorigenesis in female A/J mice. *The Molecular Medicine Reports*, 2009 in press.

Takeuchi H, Saoo K, Matsuda Y, Yokohira M, Yamakawa K, Zeng Y, Kuno T, Kamataki T and Imaida K. 8-Methoxypsoralen, a Potent Human CYP2A6 Inhibitor, Inhibits Lung Adenocarcinoma Development Induced by 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) in Female A/J Mice. *The Molecular Medicine Reports*, 2009 in press.

Yokohira M, Hashimoto N, Yamakawa K, Suzuki S, Saoo K, Kuno T, Imaida K. A Lung Carcinogenic Bioassay of CuO and TiO₂ Nanoparticles with Intratracheal Instillation Using F344 Male Rats: *J. Toxicol. Pathol.*, 2009. in press.

Yokohira M, Mastuda Y, Suzuki S, Hosokawa K, Yamakawa K, Hashimoto N, Saoo K, Nabaek K, Doi Y, Kuno T, Imaida K. Equivocal Colonic Carcinogenicity of *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger at High Dose Level in a Wistar Hannover Rat Two-year Study. *J. Food Sci.*, 2009. in press.

Yokohira M, Kuno T, Yamakawa K, Hashimoto N, Ninomiya F, Suzuki S, Saoo K, Imaida K. An Intratracheal Instillation Bioassay System for Detection of Lung Toxicity Due to Fine Particles in F344 Rats: *J. Toxicol. Pathol.*, 2009. in press.

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, 1760-1770, 2008.

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, 563-571, 2008.

Tada Y, Yano N, Takahashi H, Yuzawa K, Ando H, Kubo Y, Nagasawa A, Uehara S, Ogata A, Nakae D. Toxic effects of L-aspartic acid at high dose levels on kidneys and salivary glands in Fischer 344 rats detected in a 90-day feeding study. *Food Chem Toxicol* 46, 2789-2795, 2008.

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, 123-126, 2008.

Nakae D, Wanibuchi H, Konishi Y, Fukushima S. Possible involvement of adaptation mechanisms in the achievement of an ineffective dose range for the carcinogenicity of genotoxic carcinogens. *Genes Environ* 30, 125-131, 2008.

Sakamoto Y, Nakae D, Fukumori N, Tayama K, Maekawa A, Imai K, Hirose A, Nishimura T, Ohashi N, Ogata A. Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multi-wall carbon nanotube in intact male Fischer 344 rats. *J Toxicol Sci* 34, 65-76, 2009.

Igarashi M, Watanabe M, Yoshida M, Sugaya K, Endo Y, Miyajima N, Abe M, Sugano S, Nakae D. Enhancement of lung carcinogenesis initiated with 4-(*N*-hydroxymethylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone by the *Ogg1* gene deficiency in female, but not male, mice. *J Toxicol Sci*, in press.

2. 学会発表

Wanibuchi, H., Wei, M., Kinoshita, A. and Fukushima, S.: Carcinogenicity of Dimethylarsenic Acid and its Underlying Mechanisms. APOCP General Assembly Satellite Meeting 'Modeling for Detection of Environmental Carcinogens and Modifying Agents in the Asian Pacific', November. 6-7, Chiang Mai Orchid Hotel, Thailand, 2006.

魏 民、鰐淵英機、木下アンナ、土井賢一郎、柚木孝之、大森雅子、福島昭治：ジメチルアルシン酸による誘発ラット膀胱がんの遺伝子発現解析。第22回日本病理学会，4月30日-5月2日，東京，2006（日本病理学会誌第95巻第1号P1-H-3，p. 247）

土井賢一郎、魏 民、柚木孝之、萩原淳司、鰐淵英機、福島昭治：AOM-PhIP 誘発ラット大腸腺癌組織における、3次元マイクロアレイ法を用いた遺伝子発現解析。第95回日本病理学会総会，4月30日-5月2日，東京，2006（日本病理学会誌第95巻第1号P2-I-135，p. 339）

鰐淵英機：ヒ素による発がん発がん機序。平成17年度お茶の水女子大学「化学・生物総合管理の再教育講座」化学物質総合評価学持論1，6月21日，東京，2006

鰐淵英機：ラット肝発がんにおける誘発したGST-P 陽性細胞巢のプロテオーム解析。第33回日本トキシコロジー学会学術年会，7月3-5日，名古屋，2006（第33回日本トキシコロジー学会学術年会プログラムランチョン1，p. 72）

木下アンナ、魏 民、福島昭治、鰐淵英機：ラット肝中期発癌モデル（伊東法）におけるバレイアンによる肝発癌抑制作用の検討。第13回日本がん予防学会，7月6-7日，京都，2006（第13回日本がん予防学会プログラム・抄録集 p-30，p. 37）

柚木孝之、魏 民、木下アンナ、土井賢一郎、大森雅子、福島昭治、鰐淵英機：イソロイシン、ロイシンの膀胱発癌修飾作用の検討。第65回日本癌学会学術総会，9月28-30日，横浜，2006（第65回日本癌学会学術総会プログラムP-001，p. 66）

大森雅子、魏 民、木下アンナ、柚木孝之、土井賢一郎、加藤あゆみ、増村健一、能美健彦、福島昭治、鰐淵英機：gpt delta ラット肝における1,4-ジオキサンの発がん性および変異原性。第65回

日本癌学会学術総会，9月28-30日，横浜，2006（第65回日本癌学会学術総会プログラムP-006，p. 66）

木下アンナ、魏 民、土井賢一郎、柚木孝之、福島昭治、鰐淵英機：ラット肝発がんにおいて誘発したGST-P 陽性細胞巢のプロテオーム解析。第65回日本癌学会学術総会，9月28-30日，横浜，2006（第65回日本癌学会学術総会プログラムP-044，p. 67）

加藤あゆみ、木下アンナ、魏 民、土井賢一郎、柚木孝之、大森雅子、福島昭治、鰐淵英機：マウス肝発がんにおけるバイオマーカーの検索。第65回日本癌学会学術総会，9月28-30日，横浜，2006（第65回日本癌学会学術総会プログラムP-045，p. 68）

土井賢一郎、田中雅彰、魏 民、木下アンナ、柚木孝之、渡辺恭良、福島昭治、鰐淵英機：ラット水浸疲労モデルの病理学的解析：疲労が生体に及ぼす影響、ならびに胃発がんを促進する可能性について。第65回日本癌学会学術総会，9月28-30日，横浜，2006（第65回日本癌学会学術総会プログラム0-396，p. 105）

魏 民、柚木孝之、木下アンナ、土井賢一郎、福島昭治、鰐淵英機：BBN 誘発ラット膀胱発癌におけるジメチルアルシン酸による発癌促進作用に対するアスコルビン酸の修飾効果。第65回日本癌学会学術総会，9月28-30日，横浜，2006（第65回日本癌学会学術総会プログラム0-774，p. 176）

今井田克己、松田陽子、竿尾光祐、横浜政直、鎌滝哲也、ワークショップ7「個別化医療に向けた肺癌研究の最前線」、ヒト肺癌組織におけるCYP2A6の発現、第95回日本病理学会総会、東京（2006. 4）

松田陽子、竿尾光祐、横浜政直、中野正行、今井田克己、神経内分泌分化を示す腺構造と広範な肉腫様変化を示した胃悪性腫瘍の一例、第95回日本病理学会総会、東京（2006. 4）

山川けいこ、松田陽子、竿尾光祐、横浜政直、大内里恵、長谷川和子、木内重巳、中野正行、今井田克己、肉腫様変化と神経内分泌分化を示す胃低分化腺癌の1例、第47回日本臨床細胞学会総会、横浜（2006. 6）

横平政直、山川けいこ、細川京子、松田陽子、谷内田真一、竿尾光祐、久野壽也、今井田克己、ラット中期多臓器発がん性試験法を用いたアカネ色素の発がん修飾作用、第65回日本癌学会学術集会、横浜 (2006. 9)

久野壽也、山田泰広、廣瀬善信、浅野奈美、尾山武、富田弘之、原明、今井田克己、森 幸雄、森秀樹、1, 2-dimethylhydrazine (DMH) 誘発ラット大腸前がん病変に対する6-Methylsulfinylhexylisothiocyanate (6-MSITC) の抑制効果、第65回日本癌学会学術集会、横浜 (2006. 9)

細川京子、松田陽子、山川けいこ、横平 政直、竿尾光祐、久野壽也、今井田克己、A/J 雌マウスにおける MeIQx 誘発肺腫瘍と大腸 aberrant crypt foci (ACF) に対する高脂肪食の影響、第65回日本癌学会学術集会、横浜 (2006. 9)

山川けいこ、横平政直、竹内聖、松田陽子、竿尾光祐、細川京子、久野壽也、鎌滝哲也、今井田克己、CYP2A6 阻害剤 8-methoxypsoralen による NNK 誘発肺腺癌の抑制作用の検討、第65回日本癌学会学術集会、横浜 (2006. 9)

松田陽子、細川京子、山川けいこ、横平政直、竿尾光祐、久野壽也、今井田克己、MeIQx で誘発される肺および大腸の腫瘍性病変に対する bovine lactoferrin の抑制作用、第65回日本癌学会学術集会、横浜 (2006. 9)

谷内田真一、岡野圭一、若林久男、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 p27 とその関連細胞周期シグナル (Jab1 と Skp2) の遺伝子発現とその臨床的意義、第65回日本癌学会学術集会、横浜 (2006. 9)

北橋宗、高橋真美、板野克久、山川けいこ、横平政直、今井田克己、杉村隆、若林敬二、肺発がん動物モデルにおける EGFR および K-ras 遺伝子変異の検索、第65回日本癌学会学術集会、横浜 (2006. 9)

Imaida K., "Lung models for risk assessment" in "Modeling for Detection of Environmental Carcinogens and Modifying Agents in the Asian Pacific", APOCP General Assembly Satellite Meeting, Chiang Mai, Thailand (2006. 11)

Yokohira M, Yamakawa K, Kuno T, Saoo K, Matsuda Y, Zeng Y, Hosokawa K, Imaida K., "Modifying

potentials of dietary D-psicose and D-allose, rare sugars, on liver carcinogenesis in a rat medium-term bioassay" in "International Symposium on Rare Sugar", Takamatsu, Japan (2006. 11)

Omori M, Wei M, Morimura K, Kinoshita A, Masumura K, Nohmi T, Fukushima S and Wanibuchi H. Carcinogenicity and *in vivo* mutagenicity of 1, 4-dioxane in *gpt* delta rat. 7th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association "In the Forefront of Basic and Translational Cancer Research" (2007. 1, Waikoloa, Hawaii, U. S. A.)

鰐淵英機、木下アンナ、魏 民、森村圭一朗、福島昭治. 酵素誘導及び酸化的 DNA 傷害と肝発がん. 第23回日本毒性病理学会 (2007年1月, 東京)

土井賢一郎、田中雅彰、魏 民、森村圭一朗、渡辺恭良、福島昭治、鰐淵英機、ラット疲労モデルの病理学的解析：ストレス疲労が生体に及ぼす影響、更に胃発がんに及ぼす影響について. 第23回日本毒性病理学会 (2007年1月, 東京)

中江 大、増村健一、坂元康晃、高橋正一、鰐淵英機、梅村隆志、西川秋佳、広瀬雅雄、能美健彦. *gpt* delta ラットにおける食餌アミノ酸食化による突然変異の誘発と肝発がん早期段階における遺伝子突然変異の発生と役割の発がん機構、系統による差異. 第23回日本毒性病理学会 (2007年1月, 東京)

大森雅子、魏 民、木下アンナ、増村健一、能美健彦、福島昭治、鰐淵英機. 1, 4-ジオキサンの *gpt* delta ラットにおける肝発がん性および変異原性の検討. 第23回日本毒性病理学会 (2007年1月, 東京)

加藤あゆみ、木下アンナ、魏 民、森村圭一朗、森 聖、福島昭治、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. 第23回日本毒性病理学会 (2007年1月, 東京)

木下アンナ、魏 民、森村圭一朗、林 修次、福島昭治、鰐淵英機. フェノバルビタール投与の肝発がんにおける誘発したラット GST-P 陽性細胞集のプロテオーム解析. 第23回日本毒性病理学会 (2007年1月, 東京)

柚木孝之、魏 民、木下アンナ、土井賢一郎、大森雅子、福島昭治、鰐淵英機。イソロイシン、ロイシンの膀胱発癌修飾作用の検討。第23回日本毒性病理学会（2007年1月、東京）

串田昌彦、魏 民、木下アンナ、尾崎圭介、須方督夫、宇和川 賢、福島昭治、鰐淵英機。MeIQx誘発大腸発がんに対するエタノールの影響。第23回日本毒性病理学会（2007年1月、東京）

村井 隆、森 聖、Jin Seok Kang、森村圭一郎、鰐淵英機、戸塚ゆ加里、福島昭治。
2-Amino-3,8-dimethylimidazo [4,5-f]quinoxalineの低用量におけるラット発がん性の検討。第23回日本毒性病理学会（2007年1月、東京）

Doi K, Wei M, Yunoki T, Kinoshita A, Morimura K, Fukushima S and Wanibuchi H. Effect of a genotoxic carcinogen, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b]pyridine on the variation of 3D-microarray-determined gene expression in colonic adenocarcinomas of rats initiated with azoxymethane. 98th Annual Meeting, American Association for Cancer Research (2007.4, Los Angeles, CA, U.S.A.)

Kato A, Kinoshita A, Wei M, Doi K, Morimura K and Wanibuchi H. Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in *Ogg1*-deficient mice. 98th Annual Meeting, American Association for Cancer Research (2007.4, Los Angeles, CA, U.S.A.)

加藤あゆみ、木下アンナ、魏 民、鰐淵英機、福島昭治。ラット肝中期発がんモデル（伊東法）におけるバレリアンによる肝発がん抑制作用。日本食品化学学会第13回総会、学術大会（2007年5月、東京）

魏 民、山口貴嗣、アルサリミ ハムード、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。日本食品化学学会第13回総会、学術大会（2007年5月、東京）

鰐淵英機。発がんリスク評価に有用な新規がんマーカーとヒトがん診断薬の開発。第6回国際バイオ EXPO&国際バイオフィォーラム（2007年6月、東京）

木下アンナ、森村圭一郎、魏 民、鰐淵英機、ロマネンコ アリーナ、福島昭治。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発生とその機序。がん予防大会 in Tokyo 2007（2007年7月、東京）

魏 民、木下アンナ、土井賢一郎、森村圭一郎、鰐淵英機。ラット中期肝発がん性試験法を用いたジフェニルアルシンの肝発がん修飾作用の検討。がん予防大会 in Tokyo 2007（2007年7月、東京）

加藤あゆみ、木下アンナ、魏 民、鰐淵英機、福島昭治。ラット肝中期発がんモデル（伊東法）におけるバレリアン（*Valeriana sitchensis*）の肝発がん抑制作用の検討。がん予防大会 in Tokyo 2007（2007年7月、東京）

土井賢一郎、鰐淵英機。ラット肝中期発がん性試験法（伊東モデル）を用いたマスティックの肝発がん性の検討。第4回日本病理学会カンファレンス（2007年7月、北海道旭川市）

魏 民、森村圭一郎、木下アンナ、福島昭治、鰐淵英機。膀胱発がん物質の早期検出マーカーの検討。第22回発癌病理研究会（2007年8月、神奈川県）

Fukushima S, Wei M, Omori M, Morimura K, Kinoshita A, Masumura K, Nohmi T and Wanibuchi H. Carcinogenicity and in vivo mutagenicity of 1,4-dioxane in gpt delta rats. 5th European Congress of Toxicologic Pathology 6th International Congress of the IFSTP (2007.9, Basel, Switzerland)

Kushida M, Sukata T, Uwagawa S, Ozaki K, Morimura K, Wanibuchi H and Fukushima S. A novel marker, alpha2-macroglobulin and GRP78, characteristic of rat hepatocellular preneoplastic and neoplastic lesions undetectable by Glutathione S-transferase placental form. 5th European Congress of Toxicologic Pathology 6th International Congress of the IFSTP (2007.9, Basel, Switzerland)

土井賢一郎、魏 民、梯アンナ、今中麻幸代、當真香織、鰐淵英機。ラット肝中期発癌性試験法を用マスティックの発癌性評価。第66回日本癌学

会学術総会 (2007年10月, 横浜)

魏 民、北野光昭、土井賢一郎、森村圭一朗、當真香織、鰐淵英機: Promoting Effects of Diphenylarsinic Acid on Hepatocarcinogenesis Induced by Diethylnitrosamine in Rats. 第66回日本癌学会学術総会 (2007年10月, 横浜)

大西真里子、大森雅子、魏 民、増村健一、能美健彦、鰐淵英機、福島昭治: Existence of thresholds for carcinogenicity and *in vivo* mutagenicity of 1,4-dioxane in liver of rats. 第66回日本癌学会学術総会 (2007年10月, 横浜)

山野莊太郎、柚木孝之、串田昌彦、森 聖、森村圭一朗、福島昭治、鰐淵英機: ロイシン及びイソロイシンによるラット膀胱発癌修飾作用の検討. 第66回日本癌学会学術総会 (2007年10月, 横浜)

加藤あゆみ、梯アンナ、魏 民、當真香織、植松真美、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. 第66回日本癌学会学術総会 (2007年10月, 横浜)

梯アンナ、ロマネンコ アリーナ、森村圭一朗、林 修次、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発生とその機序. 第66回日本癌学会学術総会 (2007年10月, 横浜)

鰐淵英機、梯アンナ、今中麻幸代、當真香織、魏民、森村圭一朗、福島昭治: ラットを用いたプロポリスの発がん性試験. 第66回日本癌学会学術総会 (2007年10月, 横浜)

Kuno T, Yokohira M, Matsuda Y, Mori H, Mori Y, Imaida K, "Chemoprevention of 1,2-dimethylhydrazine-induced colonic preneoplastic lesion development in Fischer rats by a Wasabi derivative, 6-methylsulfinyl heyl-isothiocyanate" in "In the Forefront of Basic and Translational Cancer Research" 7th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association, Hawaii, USA (2007. 1)

横平政直、山川けいこ、細川京子、松田陽子、竿尾光祐、久野壽也、今井田克己. 経気管内各種微粒子の肺に対する毒性評価～投与量および投与方法の検討. 第23回日本毒性病理学会 (2007年1月, 東京)

松田陽子、横平政直、鈴木智、細川京子、山川けいこ、久野壽也、今井田克己. キダチアロエ抽出物の1年間慢性毒性試験. 第23回日本毒性病理学会 (2007年1月, 東京)

松田陽子、横平政直、竿尾光祐、久野壽也、今井田克己. A/J 雌マウスに NNK を投与した際に見られる遺伝子発現の経時的変化と 8-MOP が与える影響. 第96回日本病理学会総会 (2007年3月, 大阪)

竿尾光祐、松田陽子、横平政直、久野壽也、中野正行、今井田克己, Hep-per 1 に陽性反応を示した胆細管細胞癌の1例. 第96回日本病理学会総会 (2007年3月, 大阪)

久野壽也、横平政直、松田陽子、今井田克己, タバコ由来ニトロサミン暴露マウスの気道及び上部消化管における性ホルモンの影響. 第96回日本病理学会総会 (2007年3月, 大阪)

横平政直、細川京子、山川けいこ、松田陽子、久野壽也、竿尾光祐、今井田克己. ラット肝中期発癌性試験 (伊東法) を用いた酵素処理イソクエルシトリンによる肝発癌の修飾作用, がん予防大会 in Tokyo 2007 (2007年7月, 東京)

Kuno T, Saoo K, Yokohira M, Yamakawa K, Hashimoto N, Hosokawa K, Matsuda Y, Imaida K. Modulation effects of NNK-induced lung tumor by CYP2A inhibitor, 8-MOP administrated during promotion or progression phase. 第66回日本癌学会学術総会 (2007年10月, 横浜)

Hosokawa K, Yokohira M, Yamakawa K, Saoo K, Matsuda Y, Suzuki S, Kuno T, Imaida K. Enzymatically modified isoquercitrin and isoquercitorin, in a rat medium-term liver carcinogenesis bioassay. 第66回日本癌学会学術総会 (2007年10月, 横浜)

Yamakawa K, Yokohira M, Kuno T, Matsuda Y, Hashimoto N, Hosokawa K, Saoo K, Imaida K. Potential of inhibitory effects by D-allose, a rare sugar, on liver carcinogenesis in a rat medium-term bioassay. 第66回日本癌学会学術総会 (2007年10月, 横浜)

Yokohira M, Kuno T, Saoo K, Yamakawa K, Suzuki S, Hosokawa K, Matsuda Y, Kinouchi S, Imaida

K. Establishment of a bioassay for lung tumorigenesis due to fine particles instilled intratracheally in F344 rats. 第66回日本癌学会学術総会 (2007年10月, 横浜)

Hashimoto N, Yachida S, Okano K, Wakabayashi H, Imaida K, Suzuki Y. Expression of p27 Skp2 predicts postoperative survival for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. 第66回日本癌学会学術総会 (2007年10月, 横浜)

Matsuda Y, Yamakawa K, Saoo K, Yokohira M, Hosokawa K, Kuno T, Naito Z, Imaida K. Short-Term Effect of Various Chemicals on NNK-Induced Lung Tumorigenesis in A/J Female Mice. 第66回日本癌学会学術総会(2007年10月, 横浜)

Suzuki S, Yokohira M, Kuno T, Yamakawa K, Hosokawa K, Matsuda Y, Shiooka T, Imaida K. A study on threshold for 2-Amino-3, 8-dimethylimidazo [4, 5-f] quinoxaline (MeIQx) carcinogenesis in lung using A/J mice. 第66回日本癌学会学術総会 (2007年10月, 横浜)

横平政直、橋本 希、久野壽也、今井田克己. ラット気管内投与方法による微粒子の肺毒性評価への挑戦. 第24回日本毒性病理学会 (2008年2月, 名古屋)

橋本希、横平政直、山川けいこ、細川京子、鈴木智、久野壽也、今井田克己. L-asparagine のラット 90日間反復経口投与毒性試験. 第24回日本毒性病理学会 (2008年2月, 名古屋)

阿部正義、臼田浩二、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)

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)

中江 大、阿部正義、臼田浩二、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)

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)

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)

Abe M, Jeneja 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)

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)

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)

西川秋佳、鰐淵英機、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)

加藤あゆみ、梯アンナ、魏 民、多胡善幸、山野莊太郎、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、森村圭一朗、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、植松直美、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、森村圭一朗、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）

山野荘太郎、柚木孝之、森 聖、植松直美、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、森村圭一朗、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）

植松直美、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，