

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)

山野荘太郎、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、森村圭一朗、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、山野荘太郎、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)

山野荘太郎、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、山野荘太郎、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)

横平政直；橋本希；久野壽也；今井田克己，ラット気管内投与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，名古屋 (2008.02)

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，名古屋 (2008.02)

横平政直；久野壽也；山川けいこ；細川京子；橋本希；竿尾光祐；今井田克己，F344 ラット気管内投与法による微粒子 16 種の肺毒性評価，第 97 回日本病理学会総会，金沢 (2008.05)

岸宗佑、横平政直、久野壽也、橋本希、竿尾光祐、今井田克己、NNK 誘発マウス肺腺癌と肺腺腫における EGFR、ER および PR，第 97 回日本病理学会総会，金沢 (2008.05)

Toshiya Kuno, Masanao Yokohira, Nozomi Hashimoto, Satoshi Suzuki, Keiko Yamakawa, Katsumi Imaida, Streptozocin is a potent lung carcinogen in A/J mice, 第 67 回日本癌学会学術総会，名古屋 (2008.10)

Masanao Yokohira, Toshiya Kuno, Keiko Yamakawa, Nozomi Hashimoto, Satoshi Suzuki, Katsumi Imaida, Effects of nano-sized particles of CuO and TiO₂ by intratracheal instillation on DHPN lung, 第 67 回日本癌学会学術総会，名古屋 (2008.10)

Satoshi Suzuki, Masanao Yokohira, Nozomi

Hashimoto, Toshiya Kuno, Keiko Yamakawa, Kousuke Saoo, Katsumi Imaida, A study on the threshold for MeIQx carcinogenesis in combination with NNK using A/J mice, 第 67 回日本癌学会学術総会, 名古屋 (2008. 10)

Keiko Yamakawa, Nozomi Hashimoto, Masanao Yokohira, Toshiya Kuno, Satoshi Suzuki, Katsumi Imaida, Effect of intragastric administration of nanoparticles on liver carcinogenesis in a rat medium-term, 第 67 回日本癌学会学術総会, 名古屋 (2008. 10)

Nozomi Hashimoto, Masano Yokohira, Toshiya Kuno, Keiko Yamakawa, Satoshi Suzuki, Kousuke Saoo, Tadashi Uchino, Hiroshi Tokunaga, Katsumi Imaida, Intratracheal instillation of CuO nanoparticles promotes liver carcinogenesis in F344 male rats, 第 67 回日本癌学会学術総会, 名古屋 (2008. 10)

久野壽也、横平政直、橋本希、今井田克己、竿尾光祐、山本美佐子、鼻腔腫瘍, 第 97 回スライドカンファレンス, 広島 (2008. 11)

横平政直; 橋本希; 鈴木智; 竿尾光祐; 久野壽也; 今井田克己, 片肺虚脱の試みによるマウス肺中期腫瘍モデルの作成と胸膜中皮腫モデルへの可能性, 第 25 回日本毒性病理学会総会 (2009. 01)

橋本希; 横平政直; 鈴木智; 竿尾光祐; 久野壽也; 今井田克己, 気管内投与による CuO ナノサイズ粒子の急性変化の検討—マイクロサイズ粒子との比較による—, 第 25 回日本毒性病理学会総会 (2009. 01)

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)

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)

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)

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)

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 の中枢神経作用, 第 128 回日本薬学会年会 (2008 年 3 月, 神奈川県横浜市)

中江 大, 吉田 緑, 前川 昭彦. *Ogg1* 遺伝子欠損による NNK 誘発マウス肺腺系発がんの促進, 第 97 回日本病理学会総会 (2008 年 5 月, 石川県金沢市).

坂本 義光, 福森 信隆, 上原 眞一, 広瀬 明彦, 西村 哲治, 前川 昭彦, 今井 清, 小縣 昭夫, 中江 大, ラットにおける多層カーボンナノチューブ (MWCNT) の陰嚢腔内投与による中皮腫の誘発, 第 35 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2008 年 6 月, 東京都渋谷区).

田山 邦昭, 藤谷 知子, 坂本 義光, 小縣 昭夫, 中江 大, 上原 眞一. Diethylstilbestrol のマウス新生仔期あるいは成熟期投与による精子傷害性の相違, 第 35 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2008 年 6 月, 東京都渋谷区).

藤谷 知子, 小縣 昭夫, 中江 大, 上原 眞一, 高橋 博, 矢野 範男, 安藤 弘, 湯澤 勝廣, 久保 喜一. ハウスダスト除去を目的とした噴霧型家庭用品のマウスへの経口投与の影響, 第 35 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2008 年 6 月, 東京都渋谷区).

田中 豊人, 高橋 省, 大石 眞之, 小縣 昭夫, 中江 大, ピペロニルブトキシドの次世代マウスの自発行動に及ぼす影響, 第 35 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2008 年 6 月, 東京都渋谷区).

山口 敦美, 藤谷 知子, 小縣 昭夫, 中江 大, 上原 眞一. 農薬 chlorpropham (CIPC) の ICR と BALB/c マウスの免疫系に及ぼす影響, 第 35 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2008 年 6 月, 東京都渋谷区).

辰巳 公平, 大橋 一夫, 民西 早苗, 櫻井 嘉彦, 中江 大, 岡野 光夫, 吉岡 章, 嶋 緑倫. 肝再生と凝固因子・線溶因子. 第15回肝細胞研究会 (2008年6月, 静岡県静岡市).

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. International Symposium on Genotoxic and carcinogenic Thresholds (遺伝毒性発がん物質の閾値に関する国際シンポジウム) (2008年7月, 東京都港区).

高橋 省, 大橋則雄, 中江 大, 小縣昭夫. ラット及びマウスの雄生殖機能に対するパラジクロロベンゼンの影響. 第11回環境ホルモン学会研究発表会 (2008年12月, 東京都江東区).

中江 大, 坂本義光, 前川昭彦, 今井 清, 西村哲治, 広瀬明彦, 小縣昭夫. ラットにおける多層カーボンナノチューブの陰嚢腔内投与による中皮腫の誘発. 第23回発癌病理研究会 (2008年8月, 三重県鳥羽市).

中江 大, 坂本義光, 前川昭彦, 今井 清, 西村哲治, 広瀬明彦, 小縣昭夫. 多層カーボンナノチューブ(MWCNT)の発がんハザード同定とナノマテリアルのリスク評価におけるその意義. 化学生物総合管理学会特別講演会 (2008年9月, 東京都文京区).

中江 大, 坂本義光, 前川昭彦, 今井 清, 西村哲治, 広瀬明彦, 小縣昭夫. ラットにおける多層カーボンナノチューブの陰嚢腔内投与による中皮腫の誘発. 第67回日本癌学会学術総会 (2008年10月, 愛知県名古屋市).

高橋美和, 吉田 緑, 井上 薫, 中江 大, 西川秋佳. ラットを用いたカテキンの慢性毒性・発がん性試験. 第67回日本癌学会学術総会 (2008年10月, 愛知県名古屋市).

佐藤かな子, 野中良一, 大橋則雄, 中江 大, 小縣昭夫. 食品添加物・赤色着色料によるアロマトーゼ活性阻害. 第13回日本フードファクター学会学術集会 (2008年11月, 東京都江戸川区).

Satoh K, Nonaka R, Oyama K, Ohashi N, Nakae D, Ogata A, Shimizu M, Oshio S, Takeda K. The

effects of in utero exposure to a migrant, 4,4-butylidenebis(6-t-butyl-m-cresol), from nitrile-butadiene rubber gloves on monoamine neurotransmitter in rats. International Symposium on the Environmental Risks of Chemicals (化学物質の環境リスクに関する国際シンポジウム) (2008年12月, 東京都江東区).

Tanaka T, Takahashi O, Oishi S, Ohashi N, Nakae D, Ogata A. Effects of tartrazine on behavioral development in a three-generation toxicity study in mice. International Symposium on the Environmental Risks of Chemicals (化学物質の環境リスクに関する国際シンポジウム) (2008年12月, 東京都江東区).

坂本義光, 中江 大, 福森信隆, 田山邦昭, 前川昭彦, 今井 清, 西村哲治, 広瀬明彦, 大橋則雄, 小縣昭夫. ラットにおける多層カーボンナノチューブによる中皮腫の誘発. 第25回日本毒性病理学会年次学術集会 (2009年1月, 静岡県浜松市).

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, 大橋則雄, 小縣昭夫, 中江 大, Fischer 344 ラットによるL-セリンの90日間反復投与毒性試験. 第25回日本毒性病理学会年次学術集会 (2009年1月, 静岡県浜松市).

小縣昭夫, 坂本義光, 福森信隆, 斎藤育江, 栗田雅行, 大橋則雄, 矢口久美子, 中江 大. 多層カーボンナノチューブ(MWCNT)の生体影響について. 大気環境学会関東支部講演会 (2009年3月, 東京都北区).

<その他>

II. 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

ダンマル樹脂の発がん性等に関する研究

研究分担者： 鱈淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

ダンマル樹脂の1年間反復投与毒性試験の解析および2年間発がん性試験を実施した。また、短期多臓器発がんリスク評価試験法を開発する目的で、ダンマルの16週間多臓器発がん性試験を実施した。本研究でこれまで得られた研究成果は以下にとりまとめる。

1年間慢性毒性試験では、雌雄 F344 ラットにダンマル樹脂を 0.03、0.125、0.5、2%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、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%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。腎臓では雄の 0.5%および 2%群で円柱の発生頻度の増加、また尿性状検査においては 2%群で尿蛋白濃度の上昇が観察された。なお、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、雌雄 F344 ラットにダンマル樹脂を 0.03、0.125、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。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。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。

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 週間の休薬後、ダンマル樹脂を 0.03、0.125、0.5、2.0%の濃度で混餌投与し、実験開始 16 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。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。

A. 研究目的

ダンマル樹脂はフタバガキ科又はナンヨウスギ科の分泌液より、熱時エタノール又は酢酸エチルで抽出し、ろ液から溶媒を留去し、乾燥して得

られたものである。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天然食品添加物質（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 年間慢性毒性試験および 2 年間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、短期多臓器発がんリスク評価試験法を開発する目的で、ダンマルの 16 週間多臓器発がん性試験を実施した。

B. 研究方法

[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。16 週間多臓器発がん性試験では 0、0.03%、0.125%、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、固形飼料の一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 週齢の雌雄 F344 ラット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 年間慢性毒性試験について 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。16 週間多臓器発がん性試験について 1 群当たり雄各 20 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]

1. 1 年間慢性毒性試験および 2 年間発がん性試験

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 周後まで週 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、摂餌量の結果より算出する。

[血液学および血液生化学的検査]

1 年間慢性毒性試験および 2 年間発がん性試験では、血液学的及び血液生化学的検査を実施する。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-マルチスティックス、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、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、ヘマトキリシン/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、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う。

2. 16週間多臓器発がん性試験

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作製、Wright法で染色した。この標本は白血病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。

器官重量

下記の器官について重量を測定し、剖検日体重を用いて器官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、脊椎（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、いずれも数週間ですべて回復した。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て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

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., Zaparin, 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 MeIQx 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.
- 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 Pharmacology*, 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.

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, 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.

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：ヒ素による発がんとうがん機序. 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)におけるバレリ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)

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 陽性細胞巢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, 森村圭一朗, 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&国際バイオフィオーラム(2007年6月, 東京)

木下アンナ, 森村圭一朗, 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, 森村圭一朗, 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酸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, 森村圭一朗, 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いた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)

山野荘太郎、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 : マウス肝発癌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)

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 : マウス肝発癌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 : ラット肝発癌における 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 : ラット肝発癌性試験法 (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 : OGG1 遺伝子欠損マウスにおける多臓器発癌の検討。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、當真香織、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癌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および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、森村圭一朗、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、當真香織、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

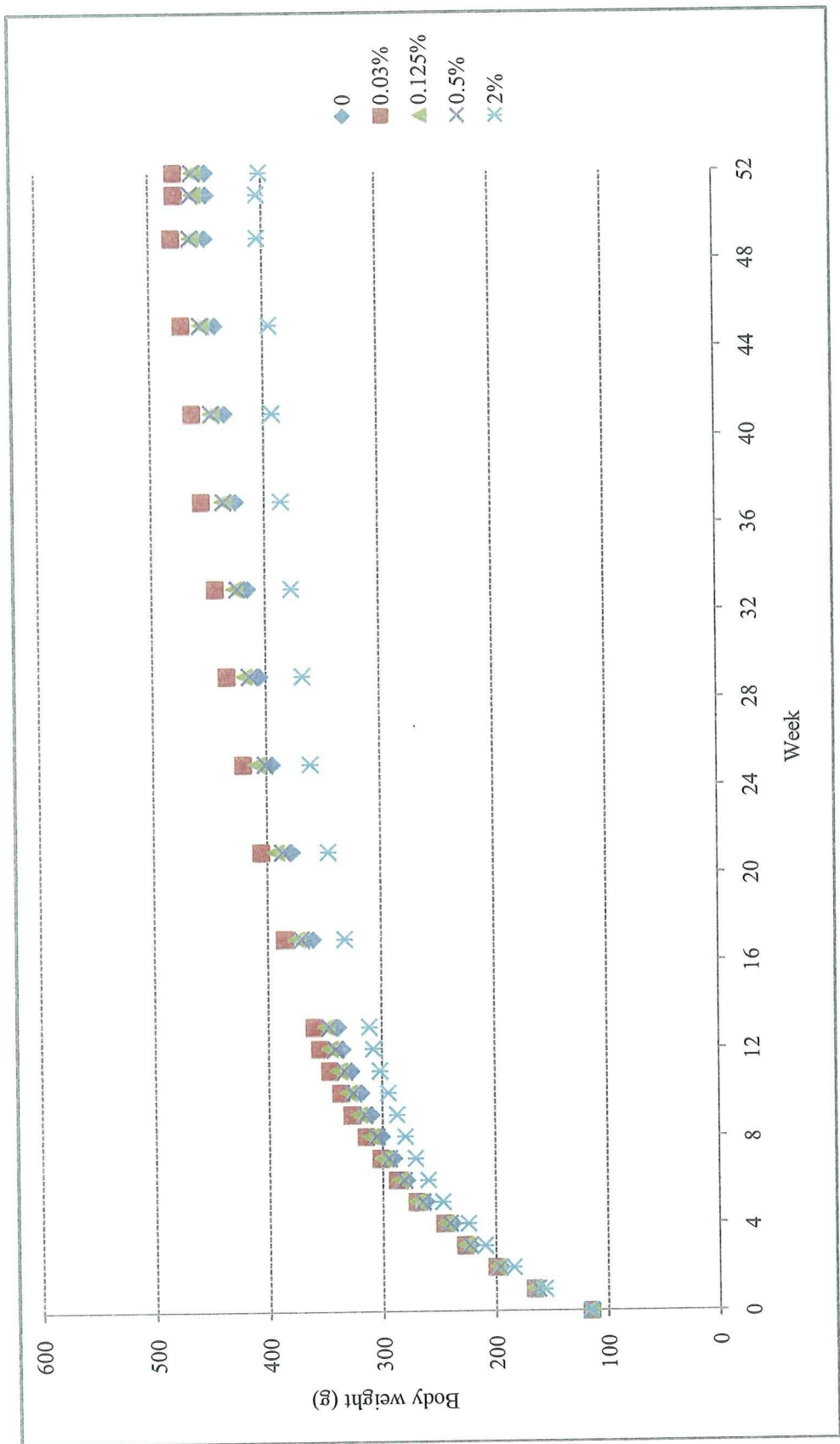


Figure 1A. Body weight curves of male F344 rats (1-year toxicity study)

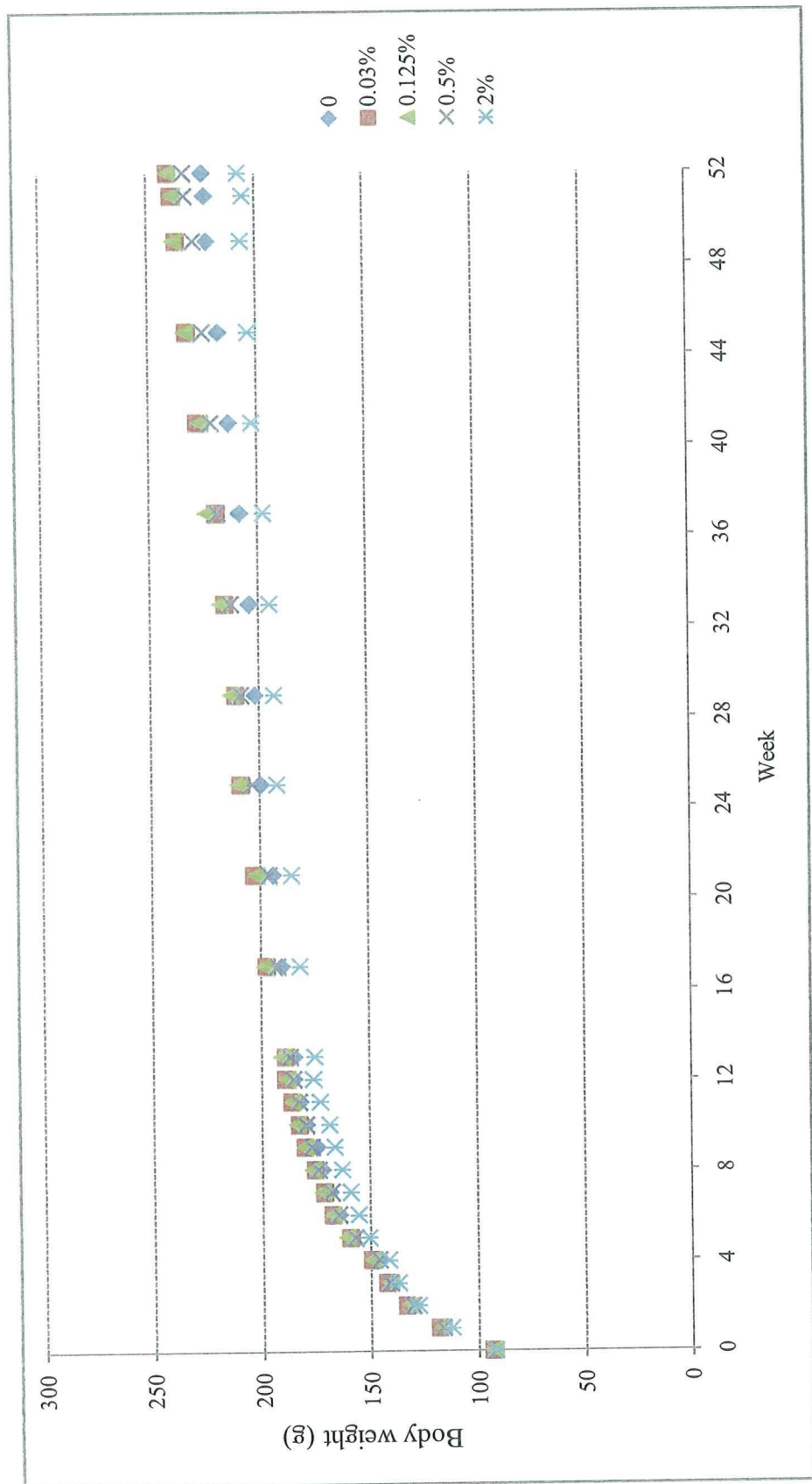


Figure 1B. Body weight curves of female F344 rats (1-year toxicity study)