

- 677-684 (2007).
- 5) Tang, M.X., Ogawa, K., Asamoto, M., Hokaiwado, N., Seeni, A., Suzuki, S., Takahashi, S., Tanaka, T., Ichikawa, K. and Tomoyuki Shirai, T.: Protective effects of citrus nobiletin and auraptene in transgenic rats developing adenocarcinoma of the prostate (TRAP) and human prostate carcinoma cells. *Cancer Sci.*, 98: 471-477 (2007).
 - 6) Hayashi, K., Suzuki, R., Miyamoto, S., Yoshitani, S., Kohno, H., Sugie, S., Takashima, S. and Tanaka, T.: Citrus auraptene suppresses azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-*db/db* mice. *Nutr. Cancer*, 58: 75-84 (2007).
 - 7) Kohno, H., Suzuki, R., Yasui, Y., Miyamoto, S., Wakabayashi, K. and Tanaka, T.: Ursodeoxycholic acid versus sulphasalazine in colitis-related colon carcinogenesis in mice. *Clin. Cancer Res.*, 13: 2519-2525 (2007).
 - 8) Kohno, H., Takahashi, M., Yasui, Y., Suzuki, R., Miyamoto, S., Kamanaka, Y., Naka, M., Maruyama, T., Wakabayashi, K. and Tanaka, T.: A specific inducible nitric oxide inhibitor, ONO-1714 attenuates inflammation-related large bowel carcinogenesis in male *Apc^{Min/+}* mice. *Int. J. Cancer*, 121: 506-513 (2007).
 - 9) Suzuki, R., Miyamoto, S., Yasui, Y., Sugie, S. and Tanaka, T.: Global gene expression analysis of the mouse colonic mucosa treated with azoxymethane and dextran sodium sulfate. *BMC Cancer*, 7: 84 (2007).
 - 10) Kohno, H., Totsuka, Y., Yasui, Y., Suzuki, R., Sugie, S., Wakabayashi, K. and Tanaka, T.: Tumor-initiating potency of a novel heterocyclic amine, aminophenylnorharman in mouse colonic carcinogenesis model. *Int. J. Cancer*, 121: 1659-1664 (2007).
 - 11) Takeda, K., Utsunomiya, H., Kakiuchi, S., Okuno, Y., Oda, K., Inada, K., Tsutsumi, Y., Tanaka, T. and Kakudo, K.: Citrus auraptene reduces *Helicobacter pylori* colonization of glandular stomach lesions in Mongolian gerbils. *J. Oleo Sci.*, 56: 253-260 (2007).
 - 12) Yasui, Y., Suzuki, R., Kohno, H., Miyamoto, S., Beppu, F., Hosokawa, M., Miyashita, K. and Tanaka, T.: 9*trans*,11*trans* conjugated linoleic acid inhibits the development of azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Nutr. Cancer*, 59: 82-91 (2007).
 - 13) Yasui, Y., Suzuki, R., Miyamoto, S., Tsukamoto, T., Sugie, S., Kohno, H. and Tanaka, T.: A lipophilic statin, pitavastatin, suppresses inflammation-associated mouse colon carcinogenesis. *Int. J. Cancer*, 121: 2331-2339 (2007).
 - 14) Nakanishi, M., Tazawa, H., Tsuchiya, N., Sugimura, T., Tanaka, T. and Nakagama, H.: Mouse strain differences in inflammatory responses of colonic mucosa induced by dextran sulfate sodium cause differential susceptibility to PhIP-induced large bowel carcinogenesis *Cancer Sci.*, 98: 1157-1163 (2007).
 - 15) Ando, N., Shimizu, M., Okuno, M., Matsushima-Nishiwaki, R., Tsurumi, H., Tanaka, T. and Moriwaki, H.: Expression of retinoid X receptor alpha is decreased in 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene-induced hepatocellular carcinoma in rats. *Oncol. Rep.*, 18: 879-884 (2007).
 - 16) Sakano, K., Takahashi, M., Mutoh, M., Niho, N., Komiya, M., Sato, H., Tanaka, T., Sugimura, T. and Wakabayashi, K.: Enhanced thyroid carcinogenicity of *N*-nitrobis(2-oxo-propyl)amine in Otsuka

- Long-Evans Tokushima Fatty rats, a model of type 2 diabetes mellitus. *Carcinogenesis*, 28: 2193-2198 (2007).
- 17) Yasui, Y., Kim, M. and Tanaka, T.: PPAR ligands for cancer chemoprevention. *PPAR Res.*, 548919, 2008.
- 18) Tanaka, T., Yasui, Y., Ishigamori-Suzuki, R. and Oyama, T.: Citrus compounds inhibit inflammation- and obesity-related colon carcinogenesis in mice. *Nutr. Cancer*, 60 Suppl. 1: 70-80 (2008).
- 19) Tanaka, T., Oyama, T. and Yasui, Y.: Dietary supplements and colorectal cancer. *Current Topics in Nutraceutical Research*, 6: 165-188 (2008).
- 20) Miyamoto, S., Yasui, Y., Kim, M., Sugie, S., Murakami, A., Ishigamori-Suzuki, R. and Tanaka, T.: A novel rasH2 mouse carcinogenesis model that is highly susceptible to 4-NQO-induced tongue and esophageal carcinogenesis is useful for preclinical chemoprevention studies. *Carcinogenesis*, 29: 418-426 (2008).
- 21) Shirakami, Y., Shimizu, M., Tsurumi, H., Hara, Y. Tanaka, T., Moriwaki, H.: EGCG and polyphenon E attenuate inflammation-related mouse colon carcinogenesis by AOM and DSS. *Mol. Med. Rep.* 1: 355-361 (2008).
- 22) Miyamoto, S., Yasui, Y., Tanaka, T., Ohigashi, H. and Murakami, A.: Suppressive effects of nobiletin on hyperleptinemia and colitis-related colon carcinogenesis in male ICR mice. *Carcinogenesis* 29: 1057-1063 (2008).
- 23) Yasui, Y., Miyamoto, S., Kim, M., Kohno, H., Sugie, S. and Tanaka, T.: Aqueous and ethaolic extract fractions from the Barazilian propolis suppress azoxymethane-induced aberrant crypt foci in rats. *Oncol. Rep.*, 20: 493-499 (2008).
- 24) Kim, M., Miyamoto, S., Sugie, S., Yasui, Y., Ishigamori-Suzuki, R., Murakami, A., Nakagama, H. and Tanaka, T.: A tobacco-specific carcinogen, NNK, enhances AOM/DSS-induced colon carcinogenesis in male A/J mice. *In Vivo*, 22: 557-564 (2008).
- 25) Shimizu, M., Shirakami, Y., Sakai, H., Adachi, S., Hata, K., Hirose, Y., Tsurumi, H., Tanaka, T. and Moriwaki, H.: (-)-Epigallocatechin gallate suppresses azoxymethane-induced colonic premalignant lesions in male C57BL/KsJ-db/db mice. *Cancer Prev. Res.*, 1: 298-304 (2008).
- 26) Miyamoto, S., Epifano, F., Curini, M., Genovese, S., Kim, M., Ishigamori-Suzuki, R., Yasui, Y., Sugie, S. and Tanaka, T.: A novel prodrug of 4'-geranyloxy-ferulic acid suppresses colitis-related colon carcinogenesis in mice. *Nutr. Cancer* 60: 675-684 (2008).
- 27) 田中卓二、尾山 武 : 大腸発がんにおける炎症反応. *分子細胞治療* 8: 175-181 (2009).
- 28) Yasui, Y., Kim, M., Oyama, T. and Tanaka, T.: Colorectal carcinogenesis and suppression of tumor development by inhibition of enzymes and molecular targets. *Curr. Enzyme Inhibition*, 5: 1-26 (2009).
- 29) Oyama, T., Yasui, Y., Sugie, S. and Tanaka, T.: Preclinical assays for identifying natural cancer chemopreventive agents. *Scholarly Research Exchange*, vol. 2009, Article ID 475963, doi:10.3814/2009/475963 (2009).
- 30) Rosenberg, D.W., Giardina, C. and Tanaka, T.: Mouse models for the study of colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 30: 183-196 (2009).
- 31) Tanaka, T.: Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental animal studies. *J. Carcinogenesis*, 8: 5 (2009).

- 32) Oyama, T., Yasui, Y. and Tanaka, T.: Breast cancer chemoprevention: current perspectives. *Curr. Enzyme Inhibition*, 5: 198-208 (2009).
- 33) Tanaka, T., Yasui, Y., Tanaka, M., Tanaka, T., Oyama, T. and Rahman, K.M.W.: Melatonin suppresses AOM/DSS-induced large bowel oncogenesis in rats. *Chem.-Biol. Interact.* 177: 128-136 (2009).
- 34) Kim, M., Miyamoto, S., Yasui, Y., Oyama, T., Murakami, A. and Tanaka, T.: Zerumbone, a tropical ginger sesquiterpene, inhibits colon and lung carcinogenesis in mice. *Int. J. Cancer*, 124: 264-271 (2009).
- 35) Shimizu, M., Shirakami, Y., Iwasa, J., Shiraki, M., Yasuda, Y., Hata, K., Hirose, Y., Tsurumi, H., Tanaka, T. and Moriwaki, H.: Supplementation with branched-chain amino acids inhibits azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in male C57BL/KsJ-*db/db* mice. *Clin. Cancer Res.*, 15: 3068-3075 (2009).
- 36) Yasuda, M., Nishizawa, T., Ohigashi, H., Tanaka, T., Hou, D.-X., Colburn, N.H. and Murakami, A.: Linoleic acid metabolite suppresses skin inflammation and tumor promotion in mice: Possible roles of programmed cell death 4 induction. *Carcinogenesis*, 30: 1209-1216 (2009).
- 37) Toyoda, T., Tsukamoto, T., Takasu, S., Hirano, N., Ban, H., Shi, L., Kumagai, T., Tanaka, T. and Tatematsu, M.: Pitavastatin fails to lower serum lipid levels or inhibit gastric carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected rodent models. *Cancer Prev. Res.*, 2: 751-758 (2009).
- 38) Yasui, Y. and Tanaka, T.: Protein expression analysis of inflammation-related colon carcinogenesis. *J. Carcinogenesis*, 8: 10, 2009.
- 39) Yoshimi, K., Tanaka, T., Takizawa, A., Kato, M., Hirabayashi, M., Mashimo, T., Serikawa, T. and Kuramoto, T.: Enhanced colitis-associated colon carcinogenesis in a novel *Apc*-mutant rat. *Cancer Sci.*, 100: 2022-2027 (2009).
- 40) Oyama, T., Yasui, Y., Sugie, S., Koketsu, M., Watanabe, K. and Tanaka, T.: Dietary triclin suppresses inflammation-related colon carcinogenesis in male Crj: CD-1 mice. *Cancer Prev. Res.*, 2: 1031-1038 (2009).
2. 著書
- 1) Tanaka, T., Miyamoto, S., Yasui, Y. and Suzuki, R.: Cancer chemoprevention in preclinical animal studies. In: R.M, Mohan (Ed.), *Research Advances in Cancer 7*, pp. 17-47, Global Research Network, Kerala, India (2007).
- 2) Tanaka, T. and Rikako Suzuki: Inflammation and cancer. In: Takuji Tanaka (Ed.), *Cancer: Disease Progression and Chemoprevention*, Chapter 1. Disease Progression, pp. 27-44, Research Signpost, Kerala, India (2007).
- 3) Miyamoto, S., Yasui, Y., Murakami, A. and Tanaka, T.: Molecular mechanism of colorectal carcinogenesis. In: Takuji Tanaka (Ed.), *Cancer: Disease Progression and Chemoprevention*, Chapter 1. Disease Progression, pp. 45-56, Research Signpost, Kerala, India (2007).
- 4) Tanaka, T., Miyamoto, S., Yasui, Y., Kohno, H. and Sugie, S.: Obesity: a risk for hepatocellular carcinoma. In: Takuji Tanaka (Ed.), *Cancer: Disease Progression and Chemoprevention*, Chapter 1. Disease Progression, pp. 57-74, Research Signpost, Kerala, India (2007).
- 5) Farombi, E.O. and Tanaka, T.: Cancer chemoprevention with Zingiberaceae and citrus-derived phytochemicals: Biochemical and molecular mechanisms. In: Takuji Tanaka

- (Ed.), *Cancer: Disease Progression and Chemoprevention*, Chapter 2. Chemoprevention, pp. 167-184, Research Signpost, Kerala, India (2007).
- 6) Hosokawa, M., Yasui, Y., Suzuki, R., Kohno, H., Tanaka, T. and Miyashita, K.: Chemopreventive effects of conjugated linolenic acids on colon cancer. In: Takuji Tanaka (Ed.), *Cancer: Disease Progression and Chemoprevention*, Chapter 2. Chemoprevention, pp. 239-254, Research Signpost, Kerala, India (2007).
- 7) 安井由美子、田中卓二: 予防医学とカロテノイド。カロテノイドの科学と最新応用技術, pp. 153-160、宮下和夫監修、東京、シーエムシー出版 (2009).
- 8) Tanaka, T.: Toxicological carcinogenesis. In: Manfred Schwab (Ed.), *Encyclopedia of Cancer*, 2nd Edition, Vol. 4 (Q-Z), pp. 3008-3010, Springer-Verlag, Berlin (2009).
3. 学会発表
- 1) 宮本真吾、安井由美子、鈴木里加子、甲野裕之、杉江茂幸、田中卓二: CB6F1-Tg-rasH2 マウスにおける 4-NQO 誘発舌発がん感受性. 第 23 回日本毒性病理学会、東京 (2007 年 1 月).
- 2) 甲野裕之、安井由美子、鈴木里加子、杉江茂幸、田中卓二: APNH/DSS 誘発大腸発がん DNA adduct 形成との関連性. 第 23 回日本毒性病理学会、東京 (2007 年 1 月).
- 3) 杉江茂幸、甲野裕之、鈴木里加子、安井由美子、宮本真吾、田中卓二: rasH2 マウスにおける DEN と MeIQx の発がん性について. 第 23 回日本毒性病理学会、東京 (2007 年 1 月).
- 4) Miyazawa, K., Miyamoto, S., Suzuki, R., Yasui, Y., Ikeda, R., Kohno, H., Yano, M., Tanaka, T., Hata, K. and Suzuki, K.: Dietary β -cryptoxanthin inhibits N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice. 22nd Congress of European Association of Urology, Berlin (March, 2007).
- 5) Yasui, Y., Kohno, H., Suzuki, R., Sugie, S., Niho, N., Takahashi, M., Wakabayashi, K. and Tanaka, T.: Dextran sodium sulfate strongly promotes colon carcinogenesis in Apc^{Min/+} mice. The 2nd Biennial Scientific Meeting of International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours (The 2nd InSiGHT). Yokohama (March, 2007).
- 6) 田中卓二、甲野裕之、杉江茂幸、: CB6F1-Tg-rasH2 マウスにおける 4-NQO 誘発舌発がん感受性. 第 96 回日本毒病理学会、大阪 (2007 年 3 月).
- 7) 杉江茂幸、甲野裕之、田中卓二: rasH2 マウスにおける DEN と MeIQx の発がん性の検討. 第 96 回日本病理学会、大阪 (2007 年 3 月).
- 8) 宮澤克人、宮本真吾、田中卓二、鈴木孝治: β -cryptoxanthin の膀胱化学発癌に対する予防効果の検討. 第 95 回日本泌尿器科学会総会、神戸 (2007 年 4 月).
- 9) Yasui, Y., Suzuki, R., Kohno, H., Miyamoto, S. and Tanaka, T.: A lipophilic statin, pitavastatin inhibits inflammation-associated mouse colon carcinogenesis. 98th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Los Angeles (April, 2007).
- 10) Shimizu, M., Shirakami, Y., Sakai, H., Hata, K., Hirose, Y., Tanaka, T. and Hisataka Moriwaki, H.: EGCG suppresses azoxymethane-induced colonic premalignant lesions in male C57BL/KsJ-db/db mice. 98th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Los Angeles (April, 2007).
- 11) Shirakami, Y., Shimizu, M., Tanaka, T. and Moriwaki, H.: Chemopreventive effects of EGCG and Polyphenon Eon inflammation-related mouse colon

- carcinogenesis induced by AOM and DSS. 98th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Los Angeles (April, 2007).
- 12) Miyamoto, S., Hayashi, K., Suzuki, R., Kohno, H., Sugie, S., Takashima, S., Murakami, A., Ohigashi, H. and Tanaka, T.: Citrus auraptene suppresses azoxymethane-induced colonic preneoplasia in *db/db* mice. 98th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Los Angeles (April, 2007).
- 13) Kohno, H., Suzuki, R., Yasui, Y., Miyamoto, S. and Tanaka, T.: Ursodeoxycholic acid inhibits colitis-related colon carcinogenesis in mice: A comparative study regarding the effect of sulphasalazine. 98th Annual Meeting of American Association for Cancer Research, Los Angeles (April, 2007).
- 14) 島崎猛夫、中島日出夫、石垣靖人、本西 哲、友杉直久、田中卓二、川上和之、源 利成、元雄良治：塩酸ゲムシタピンと GSK3β 阻害剤併用による膵癌細胞の増殖抑制効果とその分子機構。第 38 回日本膵臓学会大会、福岡 (2007 年 6 月)。
- 15) 安井由美子、鈴木里加子、甲野裕之、田中卓二、細川雅史、宮下和夫：9t,11t-CLA の AOM 誘発ラット大腸 aberrant crypt foci に及ぼす効果。がん予防大会 in TOKYO 2007 (2007 年 7 月)。
- 16) 甲野裕之、高橋真美、安井由美子、鈴木里加子、杉江茂幸、若林敬二、田中卓二：AOM/DSS 誘発マウス大腸発がんに対する iNOS 阻害剤 ONO-1714 による修飾効果。がん予防大会 in TOKYO、東京 (2007 年 7 月)。
- 17) 唐 明希、小川久美子、朝元誠人、白井智之、田中卓二：Nobiletin による PhIP 誘発ラット前立腺および大腸発がんに対する抑制効果。がん予防大会 in TOKYO 2007、東京 (2007 年 7 月)。
- 18) 杉江茂幸、甲野裕之、安井由美子、宮本真吾、田中卓二：BBN 誘発マウス膀胱発がんにおける β-cryptoxanthin の抑制効果。がん予防大会 in TOKYO 2007、東京 (2007 年 7 月)。
- 19) 立松憲次郎、森 幸雄、杉江茂幸、田中卓二、森 秀樹：クルクミンによる環境発がん物質の代謝活性化に対する臓器特異的修飾効果。がん予防大会 in TOKYO、東京 (2007 年 7 月)。
- 20) 宮本真吾、村上 明、大東 肇、安井由美子、田中卓二：マウス大腸化学発がんモデルにおけるレプチンの役割。がん予防大会 in TOKYO 2007、東京 (2007 年 7 月)。
- 21) 安井由美子、甲野裕之、宮本真吾、杉江茂幸、田中卓二：ウルソデオキシコール酸による炎症関連マウス大腸発がん抑制。第 18 回西日本臨床胆汁酸研究会、大阪 (2007 年 7 月)。
- 22) Kohno, H., Suzuki, R., Yasui, Y., Miyamoto, S., Sugie, S. and Tanaka, T.: Ursodeoxycholic acid inhibits colitis-related colon carcinogenesis in mice. The 8th Japan-Korea Joint Symposium on Cancer and Ageing Research, Gifu (August, 2007).
- 23) Yasui, Y., Suzuki, R., Kohno, H., Miyamoto, S., Sugie, S. and Tanaka, T.: A lipophilic statin, pitavastatin inhibits colitis-related colon carcinogenesis in mice. The 8th Japan-Korea Joint Symposium on Cancer and Ageing Research, Gifu (August, 2007).
- 24) 安井由美子、鈴木里加子、甲野裕之、田中卓二、細川雅史、宮下和夫：9t,11t,13c-CLN 含有キササゲ種子油および 9t,11t-CLA の AOM 誘発ラット大腸 aberrant crypt foci に及ぼす効果。第 22 回発癌病理研究会、箱根 (2007 年 8 月)。
- 25) Miyamoto, S., Yasui, Y., Murakami, A., Ohigashi, H. and Tanaka, T.: Leptin is involved in the colon carcinogenesis in mice. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 66 回日本癌学会学術総会), Yokohama (October, 2007).

- 26) Kohno, H., Takahashi, M., Yasui, Y., Suzuki, R., Yamaguchi, K., Wakabayashi, K. and Tanaka, T.: A specific iNOS inhibitor, ONO-1714 attenuates inflammation-related large bowel carcinogenesis in *Apc^{Min/+}* mice. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 66 回日本癌学会学術総会), Yokohama (October 3-5, 2007).
- 27) Shimizu, M., Shirakami, Y., Sakai, H., Tatebe, H., Hata, K., Hirose, Y., Tanaka, T. and Masataka Moriwaki, H.: EGCG suppresses azoxymethane (AOM)-induced colonic premalignant lesions in male C57BL/Ks-db/db (*db/db*) mice. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 66 回日本癌学会学術総会), Yokohama (October, 2007).
- 28) Tang, M., Ogawa, K., Asamoto, M., Naiki-Ito, A., Futakuchi, M., Takahashi, S., Tanaka, T. and Tomoyuki Shirai, T.: Effects of citrus nobiletin on PhIP-induced prostate and colon carcinogenesis in F344 rats. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 66 回日本癌学会学術総会), Yokohama (October, 2007).
- 29) Sugie, S., Miyamoto, S., Yasui, Y., Kohno, H., Suzuki, R., Nakagama, H. and Tanaka, T.: Modifying effects of NNK on AOM/DSS colon carcinogenesis model in *A/J* mice. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 66 回日本癌学会学術総会), Yokohama (October, 2007).
- 30) Tanaka, T., Suzuki, R., Miyamoto, S., Yasui, Y., Kohno, H. and Sugie, S.: Global gene expression analysis of the mouse colonic mucosa treated with azoxymethane and dextran sodium sulfate. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 66 回日本癌学会学術総会), Yokohama (October, 2007).
- 31) Yasui, Y., Suzuki, R., Kohno, H., Hosokawa, M., Miyashita, K. and Tanaka, T.: Dietary feeding with 9t,11t,13c-CLN and 9t,11t-CLA inhibits azoxymethane-induced aberrant crypt foci in male F344 rats. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 66 回日本癌学会学術総会), Yokohama (October, 2007).
- 32) Shirakami, Y., Shimizu, M., Tanaka, T. and Moriwaki, H.: Chemopreventive effects of green tea catechin on inflammation-related mouse colon carcinogenesis induced by AOM and DSS. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 66 回日本癌学会学術総会), Yokohama (October, 2007).
- 33) 安井由美子、甲野裕之、杉江茂幸、田中卓二: プロポリスの水抽出物およびエタノール抽出物による AOM 誘発ラット大腸 aberrant crypt foci の抑制効果。第 18 回日本消化器癌発生学会総会、札幌 (2007 年 11 月)。
- 34) 島崎猛夫、中島日出夫、石垣靖人、本西 哲、友杉直久、田中卓二、川上和之、源 利成、元雄良治：膵癌に対する塩酸ゲムシタピンと GSK3β 阻害剤併用の抗腫瘍効果とその分子機構。第 18 回日本消化器癌発生学会総会、札幌 (2007 年 11 月)。
- 35) Tanaka, T.: Citrus compounds inhibit inflammation- and obesity-related carcinogenesis in mice. Cancer Chemoprevention Symposium (12th World Congress on Advances in Oncology and 10th International Symposium on Molecular Medicine), Crete, Greece (October, 2007).
- 36) Shimasaki, T., Ishigaki, Y., Zhao, X., Tomosugi, N., Tanaka, T., Mai, W., Kawakami, K., Minamoto, T. and Moto, Y.: Combined effect of gemcitabine and GSK3β inhibitor against human pancreas cancer: GSK3β as a new therapeutic molecular target. 2007 Annual

- Meeting of American Pancreatic Association, Chicago (November, 2007).
- 37) Tatematsu, K., Mori, Y., Sugie, S., Tanaka, T. and Mori, H.: Tissue-specific modification by curcumin of mutagenic activation of carcinogenic *N*-nitroso compounds by CYP2B1 and 2E1 in rats. 3rd International Conference on Polyphenols and Health (ICPH2007), Kyoto (November, 2007).
- 38) Ikeda, M., Masumura, K., Matsui, K., Kohno, H., Sakuma, K., Tanaka, T., Kamataki T. and Nohmi, T.: Chemopreventive effects of nobiletin, a citrus constituent, against the genotoxicity of NNK, a tobacco-specific nitrosamine, in the lung of *gpt* delta transgenic mice. 9th International Conference on Mechanisms of Antimutagenesis and Anticarcinogenesis (ICMAA-2007), Jeju Island, Korea (December, 2007).
- 39) Yasui, Y., Kim, M., Miyamoto, S., Ishigamori-Suzuki, R., Sugie, S. and Tanaka, T.: The inhibitory effect of pitavastatin on colitis-related colon carcinogenesis in mice. 9th International Conference on Mechanisms of Antimutagenesis and Anticarcinogenesis (ICMAA-2007), Jeju Island, Korea, December 1-5, 2007).
- 40) Kim, M., Yasui, Y., Miyamoto, S., Sugie, S., Murakami, A., Ishigamori-Suzuki, R. and Tanaka, T.: Dietary pitavastatin inhibits 4-nitroquinoline-1-oxide-induced carcinogenesis in the upper-digestive organs of *rash2* mice. 9th International Conference on Mechanisms of Antimutagenesis and Anticarcinogenesis (ICMAA-2007), Jeju Island, Korea (December, 2007).
- 41) Tanaka, T., Yasui, Y., Kim, M., Miyamoto, S., Epifano, F., Curini, M., Genovese, S., Ishigamori-Suzuki, R.: A novel prodrug of ferulic acid suppresses AOM/DSS-induced mouse colon carcinogenesis. 9th International Conference on Mechanisms of Antimutagenesis and Anticarcinogenesis (ICMAA-2007), Jeju Island, Korea (December, 2007).
- 42) Tanaka, T.: Preclinical chemoprevention study on inflammation- and obesity-related colon carcinogenesis. 9th International Conference on Mechanisms of Antimutagenesis and Anticarcinogenesis (ICMAA-2007), Jeju Island, Korea (December, 2007).
- 43) 金 美慧、杉江茂幸、宮本真吾、安井由美子、甲野裕之、鈴木里加子、中釜 斉、田中卓二 : AOM/DSS 誘発大腸発がんに対する NNK の影響. 第 24 回日本毒性病理学会、名古屋 (2008 年 2 月).
- 44) 甲野裕之、宮本真吾、安井由美子、金 美慧、杉江茂幸、村上 明、大東 肇、田中卓二 : Lauric acid による AOM 誘発 ACF への影響. 第 24 回日本毒性病理学会、名古屋 (2008 年 2 月).
- 45) 安井由美子、宮本真吾、金 美慧、甲野裕之、杉江茂幸、村上 明、大東 肇、田中卓二 : Chrysin による azoxymethane 誘発 aberrant crypt foci の抑制作用. 第 24 回日本毒性病理学会、名古屋 (2008 年 2 月).
- 46) 杉江茂幸、安井由美子、金 美慧、甲野裕之、田 中 卓 二 : 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine (PhIP) 誘発ラット乳腺発癌における基礎食、高脂肪食の影響. 第 24 回日本毒性病理学会 (2008 年 2 月).
- 47) Shimizu, M., Shirakami, Y., Hata, K., Hirose, Y., Tanaka, T. and Moriwaki, H.: EGCG suppresses obesity-related colonic preneoplastic lesions in C57BUKsJ-*db/db* mice. 2008 AACR Annual Meeting, San Diego, CA

- (April, 2008).
- 48) Shirakami, Y., Shimizu, M., Sakai, H., Tatebe, H., Hara, Y., Tanaka, T. and Moriwaki, H.: EGCG suppresses tumor growth by inhibiting activation of the VEGF-VEGFR axis in the xenograft model of human colon cancer and hepatoma. 2008 AACR Annual Meeting, San Diego, CA (April, 2008).
- 49) 杉江茂幸、田中卓二: シンポジウム 4(S-4) 発がん研究の基軸を求めて-遺伝子改変動物を用いた研究-, rasH2 を用いた発がんの検討. 第 97 回日本病理学会総会、金沢 (2008 年 5 月).
- 50) Mihe Kim, 安井由美子、杉江茂幸、田中卓二: A novel prodrug of ferulic acid suppresses AOM/DSS-induced mouse colon carcinogenesis. 第 97 回日本病理学会総会、金沢 (2008 年 5 月).
- 51) 安井由美子、金 美慧、杉江茂幸、田中卓二: Pitavastatin inhibits colitis-related colon carcinogenesis in mice. 第 97 回日本病理学会総会、金沢 (2008 年 5 月).
- 52) 金 美慧、安井由美子、杉江茂幸、田中卓二、甲野裕之、宮本真吾: Pitavastatin による 4-NQO 誘発 rasH2 マウス舌・食道発がん抑制. がん予防大会 2008 福岡、福岡 (2008 年 5 月).
- 53) 田中卓二: 合同シンポジウム (2) 食物・栄養とがん予防-天然化合物を用いた炎症関連、肥満関連大腸発がん抑制の試み. がん予防大会 2008 福岡、福岡 (2008 年 5 月).
- 54) 安井由美子、金 美慧、杉江茂幸、田中卓二、細川雅史、宮下和夫: 炎症関連大腸発がんに対する 9c,11t,13c-CLN 含有ザクロ種子油の抑制効果. がん予防大会 2008 福岡、福岡 (2008 年 5 月).
- 55) 杉江茂幸、金 美慧、安井由美子、尾山 武、田中卓二、嶋田昇二、増田佳史: パン酵母の AOM 誘発ラット大腸発がんにおける修飾効果. がん予防大会 2008 福岡、福岡 (2008 年 5 月).
- 56) 宮本真吾、村上 明、田中卓二: 脂肪細胞のレプチン分泌に対するノビレチンの抑制メカニズム. がん予防大会 2008 福岡、福岡 (2008 年 5 月).
- 57) Oyama, T., Yamada, Y., Hirata, A., Yasui, Y., Kim, M., Kohno, H., Hara, A., Sugie, S., Tanaka, T. and Mori, H.: The epigenetic transcriptional repression of Wnt antagonist genes in the development of colon tumors of *Apc^{Min/+}* mouse. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 67 回日本癌学会学術総会), Nagoya (October, 2008).
- 58) Katsurano, M., Niwa, T., Yamashita, S., Tanaka, T. and Ushijima, T.: Identification of five CpG islands methylated in mouse colonic epithelia that underwent ulcerative colitis. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 67 回日本癌学会学術総会), Nagoya (October, 2008)
- 59) Toyoda, T., Tsukamoto, T., Takasu, S., Tanaka, T. and Tatematsu, M.: Effect of HMG-CoA reductase inhibitor (pitavastatin) on gastric cancer in *Helicobacter pylori*-induced Mongolian gerbils. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 67 回日本癌学会学術総会), Nagoya (October, 2008)
- 60) Kim, M., Yasui, Y., Ishigamori-Suzuki, R., Miyamoto, S., Sugie, S. and Tanaka, T.: A novel prodrug of 4'-geranyloxy-ferulic acid suppresses colitis-related colon carcinogenesis in mice. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 67 回日本癌学会学術総会), Nagoya (October, 2008)
- 61) Yamaguchi, K., Kohno, H., Wakabayashi, K. and Tanaka, T.: Suppression of 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis by a cyclooxygenase-1 selective inhibitor. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer

- Association (第 67 回日本癌学会学術総会), Nagoya (October, 2008)
- 62) Yasui, Y., Hosokawa, M., Miyashita, K., Kim, M., Sugie, S. and Tanaka, T.: Pomegranate seed oil containing 9c,11t,13c-CLN inhibits colitis-related colon carcinogenesis in mice. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 67 回日本癌学会学術総会), Nagoya (October, 2008)
- 63) Tanaka, T., Miyamoto, S., Yasui, Y., Oyama, T., Kim, M., Murakami, A. and Sugie, S.: Dietary zerumbone inhibits colon and lung carcinogenesis in mice. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 67 回日本癌学会学術総会), Nagoya (October, 2008)
- 64) Sugie, S., Yasui, Y., Kim, M., Oyama, T., Kohno, H., Masuda, Y., Shimada, S. and Tanaka, T.: Chemopreventive effects of zinc on AOM-induced colon carcinogenesis in rats. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 67 回日本癌学会学術総会), Nagoya (October, 2008)
- 65) Shirakami, Y., Shimizu, M., Adachi, S., Tanaka, T. and Moriwaki, H.: EGCG suppresses tumor growth by inhibiting the VEGF/VEGFR axis in the xenograft model of human colon cancer and hepatoma. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 67 回日本癌学会学術総会), Nagoya (October, 2008)
- 66) Shimasaki, T., Ishigaki, Y., Nakaya, N., Nakajima, H., Tomosugi, N., Tanaka, T., Mai, W., Kawakami, K., Minamoto, T. and Motoo, Y.: Combined effect of gemcitabine and GSK3b inhibitor against pancreatic cancer: Basic analysis for future clinical trial. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 67 回日本癌学会学術総会), Nagoya (October, 2008)
- 67) 宮本真吾、安井由美子、村上 明、大東 肇、田中卓二: 遺伝性肥満 db/db マウスにおける大腸前がん病変の生成に対する quercetin の抑制作用. 第 13 回日本フードファクター学会学術集会、東京 (2008 年 11 月).
- 68) 安井由美子、尾山 武、杉江茂幸、田中卓二、細川雅史、宮下和夫: 9c,11t,13c-CLN 含有ザクロ種子油による炎症関連マウス大腸発がんの化学予防. 第 13 回日本フードファクター学会学術集会、東京 (2008 年 11 月).
- 69) Yasui, Y., Miyamoto, S., Kim, M., Oyama, T., Sugie, S., Murakami, A. and Tanaka, T.: Zerumbone, a tropical ginger sesquiterpene, inhibits colon and lung carcinogenesis in mice. 4th International Niigata Symposium on Diet and Health - "Integrative Functions of Diet in Anti-aging and Cancer Prevention", Niigata (November, 2008).
- 70) 尾山 武、安井由美子、杉江茂幸、渡邊邦友、田中卓二: Tricin による炎症関連大腸発がん抑制効果. 第 25 回日本毒性病理学会、浜松 (2009 年 1 月).
- 71) 豊田武士、塚本徹哉、高須伸二、時 亮、田中卓二、立松正衛: Helicobacter pylori 感染動物モデルにおけるピタバスタチンの胃発癌および血清脂質動態への影響. 第 25 回日本毒性病理学会、浜松 (2009 年 1 月).
- 72) 杉江茂幸、尾山 武、安井由美子、田中卓二: MelQx 投与後長期飼育における F344 ラットの心臓病変. 第 25 回日本毒性病理学会、浜松 (2009 年 1 月).
- 73) Oyama, T., Yasui, Y., Kamide, M., Yamamoto, S., Sugie, S. and Tanaka, T.: A flavone, tricic, suppresses colitis-associated mouse colon carcinogenesis. 9th Korea-Japan Symposium on Cancer and Ageing Research. DamYang Resort, South Korea (March, 2009).
- 74) Kim, M., Miyamoto, S., Yasui, Y., Oyama, T.,

- Murakami, A., Sugie, S. and Tanaka, T.: Dietary zerumbone inhibits colon and lung carcinogenesis in mice. 9th Korea-Japan Symposium on Cancer and Ageing Research. DamYang Resort, South Korea (March, 2009).
- 75) Tanaka, T.: Preclinical bioassays for chemoprevention studies on inflammation- and obesity- related colonic oncogenesis. International Conference on Dietary and Chemical Cancer Prevention: Basic Research and Clinical. Taipei (April, 2009).
- 76) 尾山 武、安井由美子、杉江茂幸、田中卓二 : Tricin による炎症関連大腸発がん抑制とその機序の検討. 第 98 回日本病理学会総会、京都 (2009 年 5 月).
- 77) 田中卓二: 合同シンポジウム 2-食道化学予防の基礎研究. がん予防大会 2009 愛知、第 10 回日本がん分子疫学研究会、名古屋 (2009 年 6 月).
- 78) 村上 明、古川育代、宮本真吾、田中卓二、大東 肇 : ターメリック成分 tumerones と curcumin のマウス大腸発がん抑制作用. がん予防大会 2009 愛知、名古屋 (2009 年 6 月).
- 79) 塚本徹哉、時 亮、豊田武士、高須伸二、齋藤典子、齋藤亜弓、山本昌美、平田暁大、立松正衛、田中卓二. Cyclooxygenase-2 阻害剤 Etodolac による DSS 誘発 Min マウス大腸腫瘍の抑制効果. がん予防大会 2009 愛知、名古屋 (2009 年 6 月).
- 80) 尾山 武、安井由美子、杉江茂幸、田中卓二、渡邊邦友 : Tricin による炎症関連大腸発がん抑制とその分子機構の検討. がん予防大会 2009 愛知、名古屋 (2009 年 6 月).
- 81) 三好規之、安井由美子、若尾陽平、鈴木あずさ、田中卓二、大島寛史. 「ヤムイモ」(山薬) およびその含有成分ジオスゲニンによる大腸がん発がんの予防. がん予防大会 2009 愛知、名古屋 (2009 年 6 月).
- 82) 安井由美子、田中卓二、三上奈々、細川雅史、宮下和夫. Astaxanthin による炎症を背景としたマウス大腸発がん抑制効果. がん予防大会 2009 愛知、名古屋 (2009 年 6 月).
- 83) 島崎猛夫、石垣靖人、夏 啓勝、中谷直喜、友杉直久、田中卓二、川上和之、源 利成、元雄良治 : GSK3 β 阻害剤と塩酸ゲムシタピンの併用による膵癌の新規治療戦略と分子基盤. 第 40 回日本膵臓病学会大会、東京 (2009 年 7 月).
- 84) 細川雅史、安井由美子、三瓶雄司、三上奈々、宮下和夫、田中卓二 : アスタキサンチンの DSS 誘発性マウス大腸炎および大腸発がんに対する抑制効果; 第 23 回カロテノイド研究談話会、仙台 (2009 年 9 月).
- 85) Shimizu, M., Iwasa, J., Tanaka, T. and Moriwaki, H.: Supplementation with branched-chain amino acids suppresses diethylnitrosamine-induced liver carcinogenesis in obese mice. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 68 回日本癌学会学術総会), Yokohama (October, 2009).
- 86) Katsurano, M., Niwa, T., Yamashita, S., Tanaka, T. and Ushijima, T.: Ulcerative colitis induces aberrant DNA methylation in mouse colonic epithelia and develops an epigenetic field defect. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 68 回日本癌学会学術総会), Yokohama (October, 2009).
- 87) Yasuda, Y., Shimizu, M., Sakai, H., Shirakami, Y., Tanaka, T. and Moriwaki, H.: Supplementation with branched-chain amino acids suppresses obesity and diabetes-related mouse colon carcinogenesis. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 68 回日本癌学会学術総会), Yokohama (October, 2009).
- 88) Tanaka, T., Yasui, Y., Oyama, T. and Sugie, S.: Colorectal cancer chemoprevention by beta-cyclodextrin inclusion compounds of

- auraptene and 4'-geranyloxyferulic acid. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 68 回日本癌学会学術総会), Yokohama (October, 2009).
- 89) Tsukamoto, T., Shi, L., Toyoda, T., Takasu, S., Saito, N., Saito, A., Kusakabe, M., Tanaka, T. and Tatematsu, M.: Prevention of inflammation-associated colonic tumorigenesis in Min mice with a cyclooxygenase-2 inhibitor. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 68 回日本癌学会学術総会), Yokohama (October, 2009).
- 90) Kohno H. and Tanaka, T.: Suppression of inflammation-related colon carcinogenesis in the *Apc^{Min/+}* mice by a COX-2 inhibitor and a PPAR ligand. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 68 回日本癌学会学術総会), Yokohama (October, 2009).
- 91) Oyama, T., Yasui, Y., Sugie, S., Watanabe, K. and Tanaka, T.: Dietary flavonoid tricetin suppresses colitis-associated mouse colon carcinogenesis. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 68 回日本癌学会学術総会), Yokohama (October, 2009).
- 92) Yasui, Y., Hosokawa, M., Miyashita, K. and Tanaka, T.: Astaxanthin inhibits colitis-related colon carcinogenesis in mice. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 68 回日本癌学会学術総会), Yokohama (October, 2009).
- 93) Sugie, S., Oyama, T., Yasui, Y. and Tanaka, T.: Effect of BITC and PEITC on BBN-induced urinary bladder carcinogenesis in male F344 rats. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (第 68 回日本癌学会学術総会), Yokohama (October, 2009).
- 94) 田中卓二: 特別講演 消化器癌からみた機能性食品. 第 7 回日本機能性食品医用学会、広島 (2009 年 12 月).
- 95) 田中卓二: 特別講演 炎症関連大腸発がんモデルの作出とその発がん・化学予防研究への活用. 関西実験動物研究会・第 104 回研究会、京都 (2009 年 12 月).

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
該当無し。
2. 実用新案登録
該当無し。
3. その他
該当無し。

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）
分担総合研究報告書

食品中の複数の化学物質による健康影響に関する調査研究

分担研究課題： 残留農薬の複合影響による神経・免疫毒性に関する研究

I. 神経毒性に関する研究

研究分担者	原田孝則	(財) 残留農薬研究所	毒性部
研究協力者	首藤康文	(財) 残留農薬研究所	毒性部神経毒性研究室
	齋島淳子	(財) 残留農薬研究所	毒性部神経毒性研究室
	藤江秀彰	(財) 残留農薬研究所	毒性部神経毒性研究室
	小松豊	(財) 残留農薬研究所	毒性部神経毒性研究室
	小嶋五百合	(財) 残留農薬研究所	毒性部病理研究室
	富田真理子	(財) 残留農薬研究所	毒性部病理研究室
	小坂忠司	(財) 残留農薬研究所	毒性部免疫・急性毒性研究室

研究要旨

農薬の複合暴露による神経毒性を明らかにするため、雌性ラットを用いて以下の2つの実験を実施した。

実験1：有機リン剤のパラチオンとカーバメート剤のMPMCを、8週齢の雌性ラットに2週間にわたり反復経口投与し、一般毒性及び神経毒性関連項目を指標に相加・相乗毒性の有無を検索した。その結果、一般毒性関連では、パラチオンとMPMCの複合暴露群で血漿グロブリンと総コレステロール値の有意な増加が観察された。神経毒性関連項目では、パラチオン単剤暴露群で血漿、赤血球及び脳コリンエステラーゼ（ChE）活性の抑制が認められたが、複合暴露群においてChE活性の阻害がみられたのは赤血球のみであり、複合暴露による増強効果は認められなかった。これらの結果から、本実験条件下では、パラチオンとMPMCの反復複合投与によって血漿中のグロブリンと総コレステロールを増加が認められたが、神経毒性関連項目に対しては増強効果を示さないことが示唆された。

実験2：パラチオンとメタミドホスの2種類の有機リン系農薬を8週齢の成獣あるいは3週齢の若齢雌性ラットに2週間にわたり反復経口投与し、神経毒性関連項目を主な指標として複合暴露影響を検索した。成獣では、それぞれの単剤暴露では毒性作用を示さない用量のパラチオンとメタミドホスの反復複合暴露が、神経毒性関連項目に対して増強作用を現す可能性が示唆された。若齢動物では、各単剤暴露及び複合暴露とも高用量で中枢ChE活性阻害作用が認められたが、複合暴露による増強はなく、毒性は相加的であると判断された。単剤及び複合ともに成獣と若齢動物における毒性の質的違いはなかったが、神経症状及びChE活性阻害の成

績から、若齢動物よりも成獣の方が有機リン剤による毒性影響を受け易いと考えられた。一方、投与期間を通じた瞳孔径の推移から、成獣では単剤及び低用量の複合暴露で反復投与による耐性が認められたが、成獣の高用量複合暴露及び若齢動物では耐性が生じ難いと思われた。また、若齢動物では成獣で認められた警戒性の低下は認められなかったが、60分間の自発運動量減少の割合から、成獣と同様に単剤の高用量暴露群及び複合暴露群での落ち着き難さが認められた。これらの行動変化の原因を検討するために成獣の高用量複合暴露群について追加検査を実施した結果、中枢における酸化ストレスの増加を認めたが、学習能力及び痛覚知覚機能に対する影響は認められないことを確認した。

結論：有機リン剤パラチオンとカーバメート剤 MPMC をラットに反復経口複合投与しても神経あるいは免疫系への毒性増強効果を示さないことが示唆された。2種類の有機リン系農薬パラチオンとメタミドホスの反復経口複合投与において、成獣では若齢動物よりも ChE 活性阻害作用を受け易いことを確認した。このことから、複合暴露は成獣に対する増強作用を示す可能性が考えられた。また、反復投与による耐性は高用量暴露よりも低用量暴露で認められ、さらに若齢動物より成獣で生じ易かった。本実験における機能検査では、単剤の高用量暴露群及び複合暴露群において、警戒性の低下が成獣だけで、落ち着き難さが成獣と若齢動物で認められた。成獣の高用量複合暴露群について追加検査を行ったところ、中枢における酸化ストレスの増加を認めたが、学習能力及び知覚神経機能には影響がないことを確認した。

これらの結果は、極めて高い用量での暴露影響であり、実際の生活環境下での危険性を直接示すものではないが、ChE 活性阻害作用を有する有機リン剤等の複合暴露影響について有用な情報となる。

A. 研究目的

農薬の複合毒性に対する社会的関心は高いものの、実験及び評価が困難であるという理由から毒性情報の蓄積が不足している。特に近年懸念されている食品中の残留農薬の乳幼児・子供への累積暴露影響に関しては不明な点が多く、今後の研究課題である。従って、これらの課題を解明することは社会的かつ医学的に有意義であると考えられる。

本研究では、有機リン剤などの殺虫剤を対象に組み合わせ、主として神経系への複合暴露影響を検索することを主眼において雌性ラットの成熟あるいは幼若動物を用い

2つの実験を実施した。

B. 研究方法

実験1：成獣（8週齢）の雌性ラットに標的作用部位が同一である2種の農薬（有機リン系農薬パラチオン及びカーバメート系農薬 MPMC）を2週間反復経口投与し、一般毒性及び神経毒性を指標に複合暴露による毒性影響を検索した。

実験2：成獣（8週齢）及び若齢（3週齢）の雌性ラットに同種の農薬2剤（有機リン系農薬パラチオン及びメタミドホス）を2週間にわたり反復経口投与し、主として神経毒性を指標にして複合暴露による毒性影

響を検索した。

1. 被験物質

有機リン系農薬 パラチオン (Parathion, O,O-Diethyl O-4-Nitrophenyl

Phosphorothioate, 99.6%、和光純薬工業株式会社) 及びメタミドホス (Methamidophos, O,S-Dimethyl Phosphoramidothioate, 99.7%、和光純薬工業株式会社)

カーバメート系農薬 MPMC (Xylcarb, 3-4-Xylyl Methylcarbamate, 98.9%、和光純薬工業株式会社)

パラチオンはコーンオイルに溶解して、メタミドホス及びMPMCは1%Tween80水溶液に懸濁して、調製した。投与容量は実験1では5 mL/kg、実験2では4 mL/kgとし、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

2. 供試動物

Wistar Hannover 系 SPF ラット (BrlHan:WIST@Jcl[GALAS])、日本クレア株式会社 富士生育場 (静岡県)

3. 投与用量及び試験群

各被験物質の文献調査による成獣の半数致死量 (LD50 値) 及び当該研究実施機関である財団法人残留農薬研究所における成熟ラットの単回投与予備実験による最大耐量 (LD0 値及びChE 活性阻害データ) に基づいて投与用量を決定した。

実験1: 標的作用部位が同一である2種の農薬の反復経口投与による複合暴露毒性影響の検討には、以下の4群を設定した。

対照群 (コーンオイル + 1%Tween80 水溶液)

パラチオン 0.5 mg/kg/day 単剤暴露群

MPMC 60 mg/kg/day 単剤暴露群

パラチオン 0.25 mg/kg/day + MPMC 30 mg/kg/day 複合暴露群

実験2: 同種の農薬2剤の反復経口投与による複合暴露毒性影響検討では、成獣に対する影響の検討 (投与開始時8週齢)、若齢動物に対する影響の検討 (投与開始時3週齢) 及び成獣の高用量複合暴露群についての追加検査の3つの実験を行った。

実験2-1: 成獣に対する影響の検討には、以下の9群を設定した。

対照群 (コーンオイル + 1%Tween80 水溶液)

パラチオン 0.6 mg/kg/day 単剤暴露群

パラチオン 1.2 mg/kg/day 単剤暴露群

メタミドホス 0.8 mg/kg/day 単剤暴露群

メタミドホス 1.6 mg/kg/day 単剤暴露群

パラチオン 0.3 mg/kg/day + メタミドホス 0.4 mg/kg/day 複合暴露群

パラチオン 0.6 mg/kg/day + メタミドホス 0.2 mg/kg/day 複合暴露群

パラチオン 0.6 mg/kg/day + メタミドホス 0.4 mg/kg/day 複合暴露群

パラチオン 0.6 mg/kg/day + メタミドホス 0.8 mg/kg/day 複合暴露群

実験2-2: 若齢動物に対する影響の検討には、以下の7群を設定した。

対照群 (コーンオイル + 1%Tween80 水溶液)

パラチオン 0.6 mg/kg/day 単剤暴露群

パラチオン 1.2 mg/kg/day 単剤暴露群

メタミドホス 0.8 mg/kg/day 単剤暴露群

メタミドホス 1.6 mg/kg/day 単剤暴露群

パラチオン 0.3 mg/kg/day + メタミドホス

0.4 mg/kg/day 複合暴露群

パラチオン 0.6 mg/kg/day + メタミドホス

0.8 mg/kg/day 複合暴露群

実験 2-3：成獣の高用量複合暴露群についての追加検査には、以下の 3 群を設定した。

対照群（コーンオイル + 1%Tween80 水溶液）

パラチオン 0.6 mg/kg/day + メタミドホス

0.8 mg/kg/day 複合暴露群

陽性対照群（トリメチルスズ 10 mg/kg 単回投与）

4. 検査項目

一般状態の観察（実験 1、2-1、2-2）

詳細な状態の観察（実験 1）：以下の項目を観察した。

体位/姿勢、呼吸状態、攣縮、振戦、痙攣、警戒性、攻撃性、眼球突出、眼瞼閉鎖、流涙、流涎、粘膜、分泌物/付着物、筋緊張、取り扱いに対する反応、瞳孔径の変化、常同行動、異常行動、被毛の状態、皮膚色、探索行動、歩様異常、立ち上がり姿勢、糞の個数、糞の状態及び尿の状態

機能検査：以下の項目について実施した。

詳細な症状の観察（実験 2-1、2-2）、自発運動量（実験 2-1、2-2）、瞳孔径（実験 2-1、2-2）、ホットプレート検査（実験 2-3）

高架式十字迷路検査（実験 2-1）

明暗箱検査（実験 2-2）

モーリス水迷路検査（実験 2-3）

海馬のグルタミン酸濃度測定（実験 2-3）

体重測定（実験 1、2-1、2-2、2-3）

血液学的検査（実験 1）：以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平

均赤血球血色素濃度、血小板数、網赤血球数、白血球数及び白血球のディファレンシャルカウント

血液生化学的検査（実験 1、2-1）：以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスアミドラーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、無機リン、カリウム及び塩素

コリンエステラーゼ（ChE）活性：以下の部位について測定した。

血漿（実験 1、2-1、2-2）、赤血球（実験 1）、脳（実験 1、2-1、2-2）

臓器重量（実験 1、2-1、2-2）：以下の臓器の全てあるいは一部について測定した。

脳、下垂体、胸腺、肝臓、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）

剖検（実験 1、2-1、2-2）

C. 研究結果及び考察

実験 1：標的作用部位が同一である 2 種の農薬の反復経口投与による複合暴露毒性影響—成獣雌性ラットにおけるパラチオンと MPMC の複合暴露影響（表 1）

フェニトロチオン（Fenitrothion）とカーバメート剤の BPMC を混合して単回投与すると予想致死量の 2 倍の毒性を示すことが報告されている。この例のように、標的作用部位が同一である有機リン剤とカーバメート剤の複合毒性は、それらの暴露状況により相加的あるいは相乗的に多様に作用す

る可能性が示唆されている。本研究では、致死量に至らない用量の有機リン剤のパラチオン及びカーバメート剤 MPMC を、成獣ラットに対して複合的に反復経口投与し、一般毒性及び神経毒性関連項目を指標に複合暴露影響を評価した。

一般毒性評価の結果、血液学的検査では MPMC 単剤暴露群において血小板の増加がみられたものの、パラチオンと MPMC の複合暴露群では有意な変化は認められなかった。血液生化学的検査では、パラチオンと MPMC の複合暴露群において生体のストレス反応であると考えられる、血漿グロブリンと総コレステロール値の有意な増加が観察された。これらの変化は、それぞれの単剤暴露群ではみられない変化であったことから、複合投与により惹起された変化であると考えられた。臓器重量検査では、MPMC 単剤暴露群に脾臓重量の減少と副腎重量の増加がみられたものの、パラチオンと MPMC の複合暴露群では有意な変化はいずれの臓器重量においても認められなかった。

神経毒性評価の結果、一般状態の観察及びスコアリングによる詳細な状態の観察において、パラチオンと MPMC の複合暴露群では、縮腫及び攣縮が認められた。しかし、これらの変化は、MPMC 単剤暴露群で高頻度に認められていることから、複合投与による相加・相乗的な神経毒性とは考えられなかった。コリンエステラーゼ (ChE) 活性において、パラチオン暴露群で血漿 ChE、赤血球中 ChE 及び脳 ChE 活性に低下がみられ、パラチオンと MPMC の複合暴露群では赤血球中 ChE 活性に低下がみられた。複合暴露群の赤血球中 ChE 活性の低下は、パラチオン暴露群の半分程度の低下であり、複合投与による ChE 活性への影響 (増強効果) は認められなかった。

実験 2-1：実験 2：同種の農薬 2 剤の反復経口投与による複合暴露毒性影響

—雌性ラットにおけるパラチオンとメタミドホスの複合暴露影響

実験 2-1：成獣に対する影響の検討 (表 2)

2 種の有機リン剤の単回投与による複合暴露影響については、Dubois が複合暴露した 43 組のうち、相加作用が 21 組、拮抗作用が 18 組、相乗作用が 4 組という結果を報告している。さらに有機リン剤の複合投与影響について記載されている文献には、MPP (Fenthion) と DDVP (Dichlorvos) の混合投与による相加毒性作用、クロルピリフォス (Chlorpyrifos) の先行投与及び同時投与によるパラチオン (Parathion) の神経毒性作用増強などが報告されている。このように、有機リン剤の複合暴露は、状況により相加的あるいは相乗的に多様に作用する可能性が示唆されている。そこで本研究では、有機リン剤のパラチオンとメタミドホスの混合剤を調製して、8 週齢の成獣ラットに 2 週間反復経口投与し、一般毒性、及び神経毒性関連項目を指標に複合暴露影響を評価した。

一般毒性評価の結果、体重、摂餌量、血液生化学的検査及び剖検の成績に著変は認められなかった。

神経毒性評価の結果、複合暴露によって ChE 活性阻害作用の増強及び重篤な縮腫が認められた。縮腫は有機リン暴露における鋭敏な臨床指標であり、ヒトにおける代表的な自覚症状である。また、筋緊張の低下等の末梢神経性の症状は速やかに発現して反復投与による耐性が比較的早期に生じたが、振戦等の中枢性の症状はやや遅れて発

現する傾向が認められた。自発運動量の測定では、複合暴露において測定の後半(40-60分)でも高い行動活性が残存することが確認された。これはスコポラミンやトリメチル錫によって記憶が障害されたラットの運動パターンに類似するが、記憶障害に伴って通常認められる運動量の増加は認められなかった。よって、ChE 活性阻害による副交感神経作用の発現に伴う運動量の低下と、認知機能低下による運動量の増加の相反する作用が混在している可能性が考えられた。症状観察において警戒性の低下が認められたことから、さらに認知機能低下について検討するために高架式十字迷路検査を実施した。その結果、抗不安作用を示す薬剤によって増加するといわれる開架滞在時間への影響は認められなかったが、開架/閉架間の移動回数が減少していた。このことから、注意力あるいは作業空間記憶に対する複合暴露の影響が疑われた。また、剖検時の臓器重量の測定において、急性ストレスに対する生体反応であると考えられる副腎の重量の増加が複合暴露によって認められた。急性ストレスがコルチコステロン増加を介して海馬におけるグルタミン酸放出を誘導し、空間記憶検索に障害を与えると示唆されていることから、複合暴露によるストレスが副腎を活性化して認知行動に影響を与えた可能性も考えられた。

実験 2-2: 若齢動物に対する影響の検討(表 3)

農薬の複合毒性(相加・相乗毒性)に関する情報の必要性について、従来から社会的に認識されている。そして近年、食品中の残留農薬の成長期の子供への累積暴露影響が懸念され、農薬の反復複合暴露影響調

査の重要性が注目されている。特に、暴露状況により相加的あるいは相乗的に多様に作用することが知られている有機リン剤の複合毒性に関しては、実験及び評価が困難であること、また未解決な問題点が多いことなどの理由から、情報の収集・蓄積が不足している。

そこで本研究では、有機リン剤のパラチオンとメタミドホスの混合剤を調製して、3週齢の若齢ラットに2週間反復経口投与し、成獣ラットで影響が強く認められた神経毒性関連項目を主な指標として、ヒトの成長期にあたる若齢ラットに対する複合暴露影響を評価した。

その結果、パラチオン高用量群で体重抑制及び肝臓重量減少といった全身状態の低下が認められた。パラチオン、メタミドホス、複合暴露とも高用量で中枢 ChE 活性阻害作用が認められたが、複合暴露による増強はなく、毒性は相加的であると考えられた。脳重量測定における相対重量の有意な増加は、体重の変動によるものであり、神経系への作用とは無関係であると判断した。

成獣及び若齢動物に対する影響の比較(表 4、図 1)

上述した成獣ラットに対する神経毒性作用と成績と若齢ラットにおける神経毒性作用を比較した結果、単剤、複合暴露ともに発現する症状は若齢動物と成獣でほぼ同一であり毒性の質的差はないと考えられた。しかしながら、神経症状の発現が若齢動物では軽度であり、成獣において8例中3例の死亡が生じたパラチオンの 1.2 mg/kg/day 単剤暴露でも若齢動物は死亡しなかった。さらに若齢動物では、血漿及び

脳におけるChE活性の阻害も軽度であった。一方、投与期間を通じた瞳孔径の推移から、成獣の単剤及び低用量の複合暴露群で認められた耐性が若齢動物においては生じ難いと思われた。また、60分間の自発運動量減少の割合では、成獣と同様に若齢動物でも単剤の高用量暴露群及び複合暴露群における着き難さが認められた。

実験2-3：成獣の高用量複合暴露群についての追加検査

成獣及び若齢動物における単剤の高用量暴露群及び複合暴露群で、自発運動量の測定後半になっても高い行動活性が残存していた。この着き難さの原因として、有機リン剤の各種エステラーゼ抑制作用あるいは急性ストレスによる注意力あるいは作業空間記憶に対する影響が考えられた。

これらの影響を精査するために、成獣の高用量複合暴露群についてモーリス水迷路を用いて空間認知と学習記憶機能を検査すると共に、海馬の組織を採取してグルタチオン濃度測定を実施し中枢の酸化ストレス活性を調べた。

モーリス水迷路検査による学習記憶検査では、Training trial、Probe trial、Cue testのいずれにおいても溶媒対照群と比較して有意な差は認められず、記憶獲得、記憶保持、遊泳の各能力への影響はないと判定された。

海馬のグルタチオン濃度測定による中枢神経の酸化ストレス検査では、複合暴露群の総グルタチオン濃度及び酸化グルタチオン濃度が増加していた。総グルタチオン濃度に占める酸化型の割合は対照群と同程度であったことから、酸化ストレスに対する生体

防御反応としてグルタチオンの生成が亢進したと考えられた。

さらに有機リン剤は、脂肪酸アミノ脱水素酵素 (FAAH) の活性を阻害することによって内在性カンナビノイド系を失調させ、認知機能及び知覚神経機能に影響を及ぼすことが知られているため、ホットプレート検査を実施した。

ホットプレート検査では、内在のカンナビノイド系の失調を疑わせる知覚機能の異常は認められなかった。

以上の追加検査の成績から、高用量複合暴露群で認められた着き難さと認知障害の関連性は低いと考えられた。

D. 結論

実験1：標的作用部位が同一である2種の農薬の反復経口投与による複合暴露毒性影響

有機リン剤のパラチオンとカーバメート剤のMPMCを、2週間にわたり成獣雌性ラットに反復経口投与し、一般毒性及び神経毒性及びを指標にその複合暴露影響を調査した。その結果、パラチオンとMPMCの反復複合投与は血漿中のグロブリン及び総コレステロールを増加させたが、神経毒性に対して増強効果を示さないことが示唆された。

実験2：同種の農薬2剤の反復経口投与による複合暴露毒性影響

パラチオンとメタミドホスの2種類の有機リン系農薬を2週間にわたり8週齢の雌性ラットに反復経口投与し、一般毒性及び神経毒性関連項目を指標に複合暴露影響を調査した。その結果、それぞれの単剤暴露では毒性作用を示さない用量のパラチオンとメタミドホスの反復複合暴露が、神経毒

性関連項目に対して増強作用を現す可能性が示唆された。また、同様に3週齢の雌性ラットに2週間反復経口投与し、神経毒性関連項目を指標に複合暴露影響を調査した。その結果、複合暴露による増強はなく、毒性は相加的であると判断された。

若齢と成獣ラットにおける成績を比較すると、単剤、複合暴露ともに毒性の質的差違はないと考えられた。しかしながら、神経症状の発現及びChE活性の阻害は若齢動物の方が軽度であった。投与期間を通じた瞳孔径の推移から、成獣の単剤及び低用量の複合暴露群で認められた耐性は若齢動物において生じ難いと思われた。60分間の自発運動量減少の割合から、成獣と同様に若齢動物でも単剤の高用量暴露群及び複合暴露群における落ち着き難さが認められた。

さらに、成獣及び若齢動物における単剤の高用量暴露群及び複合暴露群で認められた落ち着き難さの原因を精査するために、成獣の高用量複合暴露群について追加検査を実施した。その結果、中枢における酸化ストレスが増加していたが、学習能力及び知覚神経機能には影響がないことを確認した。

これらの結果は、極めて高い用量での暴露影響であり、実際の生活環境下での危険性を直接示すものではないが、ChE活性阻害作用を有する有機リン剤等の複合暴露影響について有用な情報となる。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 有機リン化合物の複合毒性: ラットに

おけるパラチオン及びメタミドホス混合剤の反復経口投与毒性: 首藤 康文、福山 朋季、藤江 秀彰、小嶋 五百合、富田 真理子、小坂 忠司、原田 孝則 第36回日本トキシコロジー学会学術年会(盛岡、2009)

2) 有機リン化合物の複合毒性: 若齢ラットにおけるパラチオンおよびメタミドホス混合剤の反復経口投与毒性: 首藤 康文、葩島 淳子、藤江 秀彰、小松 豊、小嶋 五百合、富田 真理子、小坂 忠司、青山 博昭、原田 孝則 第149回日本獣医学会学術集会(東京、2010)

3) 有機リン剤の複合暴露におけるコリンエステラーゼ活性と瞳孔径の測定: 藤江 秀彰、小松 豊、葩島 淳子、富田 真理子、小嶋 五百合、首藤 康文、青山 博昭、原田 孝則 日本実験動物技術者協会関東支部総会第35回懇話会(浦和、2010)

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 標的作用部位が同一である2種の農薬の反復経口投与による複合暴露毒性影響
 - 成獣雌性ラットにおけるパラチオンとMPMCの複合暴露影響

用量 (mg/kg/day)	Patathion 0.5	MPMC 60	Patathion 0.25 + MPMC 30
死亡率	0/10	0/10	0/10
一般状態	-	攣縮 10/10 振戦 10/10 縮腫 10/10 流涙 10/10	縮腫 10/10 攣縮 4/10
副腎重量	-	増加	-
血小板	-	増加	-
尿素窒素	増加	増加	-
総ビリルビン	増加	増加	-
総タンパク	-	低下	-
アルブミン	-	低下	-
カルシウム	-	低下	-
リン	-	増加	-
血漿グロブリン	-	-	増加
総コレステロール	-	-	増加
A/G比	-	-	低下
脾臓重量	-	低下	-
脾臓 B細胞数	増加	-	-
胸腺 成熟ヘルパーT細胞数	-	低下	-
胸腺 未成熟ダブルポジティブ細胞数	-	低下	-
血漿ChE活性	低下 (58%)	低下 (72%)	- (84%)
赤血球ChE活性	低下 (26%)	- (97%)	低下 (63%)
脳ChE活性	低下 (86%)	- (99%)	- (100%)

死亡率; 死亡動物数/供試動物数

ChE活性の数値は対照群の値に対するパーセンテージ。通常80%未満に低下した場合を有害作用とする。
 (平成19年度実施結果から要約)