

3.4.3.5 パターン5

E 群、F 群の活性値を以下のように設定することとした。

LOAEL<1000 mg/kg の活性値を全て 80 とし、

I 群、J 群とした。

予測結果は Table23 と Table24 の通りであった。

Table 23. I 群の予測結果 (ラーニングセットは J 群)

		Mcaseモデル				
		+	-	判定不能 (Out of Domain or Borderline)	54.4 % (Concordance)	
試験結果	+	223	121	88	14	54.3 % (Sensitivity)
	-	222	79	121	22	54.5 % (Specificity)
		445	200	209	36	100 % (Applicability)
					445	

Table 24. J 群の予測結果 (ラーニングセットは I 群)

		Mcaseモデル				
		+	-	判定不能 (Out of Domain or Borderline)	54.5 % (Concordance)	
試験結果	+	222	107	107	8	48.2 % (Sensitivity)
	-	222	75	135	12	60.8 % (Specificity)
		444	182	242	20	100 % (Applicability)
					444	

陽性の数を増やすと sensitivity が上がるのではないかと予測し、1000mg/kg ≤ LOAEL を陽性としてみたが、1000mg/kg ≤ LOAEL を陰性とした方が sensitivity が高くなる結果となった。

3.4.4 ケース 4

ケース 1 と ケース 2 では、1000mg/kg ≤ LOAEL を陰性、ケース 3 では陽性としていたが、ケース 4 では偽陽性として 98 個をデータベースから削除した。

使うデータは、ケース 2、ケース 3 と同じく新規化学物質 1231 個で、分子量を基準に 2 群に分け、それぞれをラーニングセット、バリデーションセットとした。

活性値は、Table 25 のように設定した。

Table 25. LOAEL に基づく活性値

LOAEL	活性値
所見なし	10
1 mg/kg < LOAEL < 1000 mg/kg	$y = -7\ln(x) + 80$
LOAEL ≤ 1 mg/kg	80

1mg/kg < LOAEL < 1000mg/kg の物質の活性値は、 $y = -7\ln(x) + 80$  で計算すると、約 30~80 となる。

3.4.4.1 パターン 1

データベースを、それぞれ「活性あり：活性なし=2:3」になるように分子量を基準に 2 群に分け、A 群、B 群とした。

所見なしの数が多いので、所見なしのみ分子量の大きい方から順に 263 個削除した。

予測結果は Table26 と Table 27 の通りであった。

Table 26. A 群の予測結果 (ラーニングセットは B 群)

		Mcaseモデル				
		+	-	判定不能 (Out of Domain or Borderline)	56.8 % (Concordance)	
試験結果	+	174	73	88	13	42 % (Sensitivity)
	-	261	65	174	22	66.7 % (Specificity)
		435	138	262	35	100 % (Applicability)
					435	

Table 27. B群の予測結果 (ラーニングセットはA群)

		Mcaseモデル			判定不能 (Out of Domain or Borderline)	58.4 % (Concordance)
		+	-			
試験結果	+	173	70	92	11	40.5 % (Sensitivity)
	-	262	53	184	25	70.2 % (Specificity)
		435	123	276	36	100 % (Applicability)
					435	

B群をラーニングセット、A群をバリデーションセットとして予測したところ、sensitivity 42%、specificity 66.7%となった。

A群をラーニングセット、B群をバリデーションセットとして予測したところ、sensitivity 40.5%、specificity 70.2%となった。

#### 3.4.4.2 パターン 2

A群とB群に、削除した所見なし 263個を分子量を基準にして半分ずつ加え、C群、D群とした。

予測結果はTable28とTable29の通りであった。

Table 28. C群の予測結果 (ラーニングセットはD群)

		Mcaseモデル			判定不能 (Out of Domain or Borderline)	62.4 % (Concordance)
		+	-			
試験結果	+	174	53	115	6	30.5 % (Sensitivity)
	-	393	68	301	24	76.6 % (Specificity)
		567	121	416	30	100 % (Applicability)
					567	

Table 29. D群の予測結果 (ラーニングセットはC群)

		Mcaseモデル			判定不能 (Out of Domain or Borderline)	60.8 % (Concordance)
		+	-			
試験結果	+	173	54	110	9	31.2 % (Sensitivity)
	-	393	79	290	24	73.8 % (Specificity)
		566	133	400	33	100 % (Applicability)
					566	

D群をラーニングセット、C群をバリデーションセットとして予測したところ、sensitivity 30.5%、specificity 76.6%となった。

A群をラーニングセット、B群をバリデーションセットとして予測したところ、sensitivity 31.2%、specificity 73.8%となった。

パターン 2 は、1000mg/kg $\leq$ LOAEL を陰性とした場合よりも sensitivity が高くなったが、

1000mg/kg $\leq$ LOAEL を陽性とした場合よりは低くなった。

#### 3.4.4.3 パターン 3

「活性あり:活性なし=1:1」になるように、A群、B群から所見なしのものを、それぞれ分子量が大きい方から削除し、E群、F群とした。

予測結果はTable30とTable31の通りであった。

Table 30. E群の予測結果 (ラーニングセットはF群)

		Mcaseモデル			判定不能 (Out of Domain or Borderline)	61 % (Concordance)
		+	-			
試験結果	+	174	98	69	7	56.3 % (Sensitivity)
	-	172	46	113	13	65.7 % (Specificity)
		346	144	182	20	100 % (Applicability)
					346	

Table 31. F 群の予測結果 (ラーニングセットは E 群)

		Mcaseモデル				
		+	-	判定不能 (Out of Domain or Borderline)	57.2 % (Concordance)	
試験結果	+	173	99	49	25	57.2 % (Sensitivity)
	-	173	45	99	29	57.2 % (Specificity)
		346	144	148	54	100 % (Applicability)
					346	

F 群をラーニングセット、E 群をバリデーションセットとして予測したところ、sensitivity 56.3%、specificity 65.7%となった。

E 群をラーニングセット、F 群をバリデーションセットとして予測したところ、sensitivity 57.2%、specificity 57.2%となった。

sensitivity は、1000mg/kg $\leq$ LOAEL を陽性とした場合より高くなったが、1000mg/kg $\leq$ LOAEL を陰性とした場合と同程度であった。

#### 3.4.4.4 パターン 4

「活性あり：活性なし=1：1」とした E 群、F 群の活性値の幅を狭めてみることにした。LOAEL $\leq$ 1 mg/kg の活性値を 80、1 mg/kg < LOAEL の活性値を  $y = -3\ln(x)+80$  にし、G 群、H 群とした。 $y = -3\ln(x)+80$  で計算すると、活性値は約 60~80 となる。

予測結果は Table32 と Table33 の通りであった。

Table 32. G 群の予測結果 (ラーニングセットは H 群)

		Mcaseモデル				
		+	-	判定不能 (Out of Domain or Borderline)	60.4 % (Concordance)	
試験結果	+	174	101	64	9	58 % (Sensitivity)
	-	172	51	108	13	62.8 % (Specificity)
		346	152	172	22	100 % (Applicability)
					346	

Table 33. H 群の予測結果 (ラーニングセットは G 群)

		Mcaseモデル				
		+	-	判定不能 (Out of Domain or Borderline)	56.9 % (Concordance)	
試験結果	+	173	106	51	16	61.3 % (Sensitivity)
	-	173	60	91	22	52.6 % (Specificity)
		346	166	142	38	100 % (Applicability)
					346	

#### 3.4.4.5 パターン 5

E 群、F 群の活性値を以下のように設定することとした。LOAEL < 1000 mg/kg の活性値を全

て 80 とし、I 群、J 群とした。予測結果は Table34 と Table35 の通りであった。

Table 34. I 群の予測結果 (ラーニングセットは J 群)

		Mcaseモデル				
		+	-	判定不能 (Out of Domain or Borderline)	61.3 % (Concordance)	
試験結果	+	174	102	65	7	58.6 % (Sensitivity)
	-	172	50	110	12	64 % (Specificity)
		346	152	175	19	100 % (Applicability)
					346	

Table 35. J 群の予測結果 (ラーニングセットはI 群)

		Mcaseモデル				
		+	-	判定不能 (Out of Domain or Borderline)		58.4 % (Concordance)
試験結果	+	173	108	52	13	62.4 % (Sensitivity)
	-	173	57	94	22	54.3 % (Specificity)
		346	165	146	35	100 % (Applicability)
						346

5 つのパターンの中で、このパターンの sensitivity が一番高くなったが、1000mg/kg ≤ LOAEL を陰性とした場合と同程度であった。1000mg/kg ≤ LOAEL を陽性とし

た場合よりも sensitivity は高かった。

### 3. 5. まとめ

4.2~4.4 のデータをまとめたものを Table36 と Fig.1 に示す。

Table 36. 予測結果のまとめ

	LOAEL >= 1000mg/kg を陰性 (case2: ●)		LOAEL >= 1000mg/kg を陽性 (case3: ◆)		LOAEL >= 1000mg/kg を偽陽性として削除 (case4: △)	
	sensitivity	specificity	sensitivity	specificity	sensitivity	specificity
A群(ラーニングセットはB群)	35.6%	67.4%	35.4%	70.6%	42.0%	66.7%
B群(ラーニングセットはA群)	44.5%	65.3%	36.5%	72.1%	40.5%	70.2%
C群(ラーニングセットはD群)	23.0%	78.7%	34.5%	74.0%	30.5%	76.6%
D群(ラーニングセットはC群)	24.3%	77.8%	34.2%	72.5%	31.2%	73.8%
E群(ラーニングセットはF群)	57.5%	65.7%	49.3%	55.9%	56.3%	65.7%
F群(ラーニングセットはE群)	59.0%	60.7%	45.5%	60.4%	57.2%	57.2%
G群(ラーニングセットはH群)	54.0%	64.0%	51.6%	55.0%	58.0%	62.8%
H群(ラーニングセットはG群)	65.8%	54.9%	48.2%	60.4%	61.3%	52.6%
I群(ラーニングセットはJ群)	57.5%	65.1%	54.3%	54.5%	58.6%	64.0%
J群(ラーニングセットはI群)	65.9%	57.2%	48.2%	60.8%	62.4%	54.3%

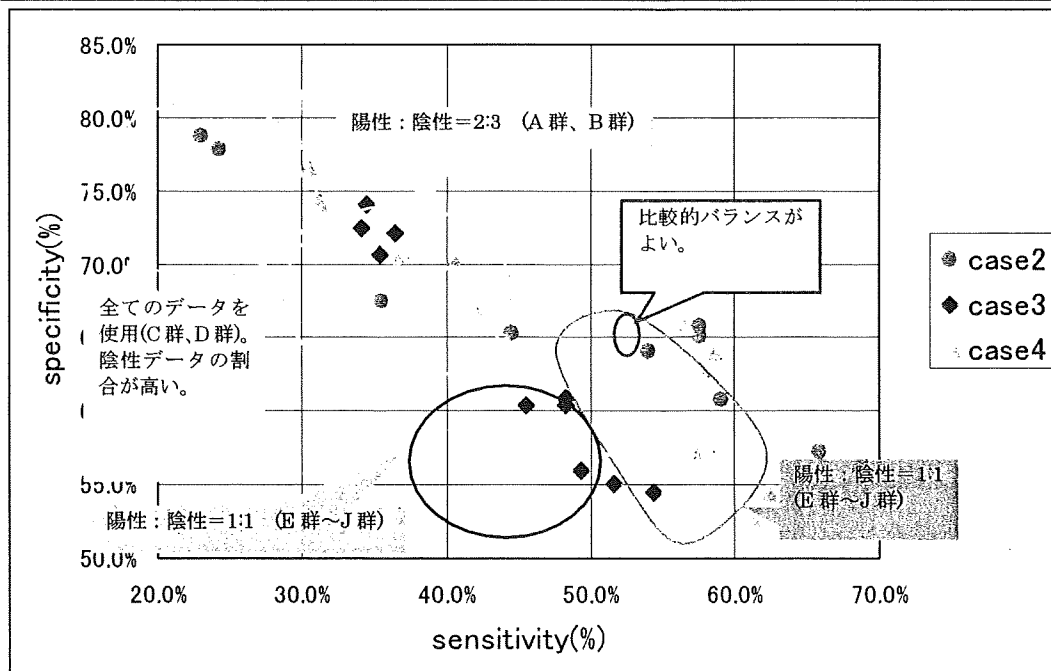


Fig.1. sensitivity と specificity の関係

Fig.1 から、データベースに入れる化合物の数を「陽性: 陰性 = 1:1」、LOAEL >= 1000 mg/kg

を陰性とした場合に、比較的 sensitivity と specificity のバランスがよいデータベースとな

ることが分かった。

さまざまなパターンのデータベースを作成して予測してみたが、予測精度の高いデータベースを作成するのは難しく、sensitivityは70%に達しなかった。

今後は、LeadScope (LeadScope社製)、Derek for Windows (Lhasa社製)等、他のソフトと組み合わせ、より予測精度の高いモデルを作成することが課題である。

#### 4. 化学物質毒性予測システムにおけるAmes試験と染色体異常試験予測モジュールの改良の研究

##### 4. 1. 概要

NIHS提供データを元に既存の化学物質毒性予測システムにおける【Ames試験】と【染色体異常試験】予測モデルの改良を行った。予測モデルの改良にはADMEWORKS/ModelBuilder V5.0 (以下、ModelBuilder)を利用した。ModelBuilderは、化合物群の解析と予測モデルを構築するための「化学データ解析支援/予測モデル作成」システムである。

##### 4. 2. Ames試験モデルの改良

###### 4.2.1 データの整理

陰性化合物 3273件と陽性化合物 2728件(計 6001件)の中からLogPが5以下(\*1)のデータのみを抽出して、最終的に陰性化合物 2882件と陽性化合物 2361件(計 5243件)の学習母集団を利用した。

(\*1) 高い水-オクタノール分配係数(LogPが5以上)を示す化合物群が予測モデル式への悪い影響がないかを確認するために学習母集団から外した。前回のモデル式の予測精度より大きく改善できれば(10%以上)効果があると考えられる。

###### 4.2.2 矛盾データの検証

最終的に学習母集団には実測値に【陽性・陰性】の両方を持つ矛盾しているデータのチェックも行ったが、データに矛盾している化合物はなかった。

###### 4.2.3 パラメータの生成

ModelBuilderを用いて、新規のMO-G(\*2)パラメータ28件を発生した。また、

ModelBuilderに標準で組み込まれている151件の2次元のトポロジカル、物理化学、電子的パラメータも発生した。さらにModelBuilderを用いて、学習母集団に含まれる299件の共通部分構造を特定し、これら部分構造に対するパラメータの発生も行った。合計478パラメータの発生を行った。

(\*2) MO-Gは富士通(株)が開発した半経験的分子軌道計算プログラムであり、化合物の生成熱や極面積などの様々な物理化学的パラメータを計算できる。

###### 4.2.4 特徴抽出

新規のMO-Gパラメータ(28件)、既存のトポロジカル・物理化学・電子的パラメータ(151件)及び部分構造パラメータ(299件)、合計479パラメータに対して、下記ModelBuilderの特徴抽出機能を利用して、パラメータの第一次絞り込みを行った。

- ① 欠損値テスト機能により、学習母集団の中1つでも欠損があった場合はそのパラメータを対象から外した。
- ② ゼロ値テスト機能により、学習母集団の90%以上がゼロの場合、そのパラメータを対象から外した。
- ③ 相関テスト機能により、2つのパラメータが学習母集団の90%以上に相関を見られる場合は片方のパラメータを対象から外した。

上記特徴抽出機能により有効なパラメータを128件までに絞り込んだ。さらに第二次絞り込みとして、より強力な特徴抽出機能であるParticle Swarm Optimization (PSO)手法により、MO-Gパラメータを含む、40件の有効なパラメータに絞った。

###### 4.2.5 モデル作成及び内部検証

最終的に絞り込んだ40件のパラメータを利用して、学習母集団の分類率が最大になるように、3つの手法:Support Vector Machine(SVM), K-Nearest Neighbor(KNN), ADABOOST(ADA)に関してモデル作成を行った。学習母集団5243件に対する内部検証結果は下記の通りとなっている。また、最大の分類率(86.5%)はKNN手法によるモデルであることがわかった。

SVM	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	1671	500	70.8
Predicted Negative	690	2382	82.7
Total	2361	2882	77.3

KNN	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	2000	349	84.7
Predicted Negative	361	2533	87.9
Total	2361	2882	86.5

ADA	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	1569	684	66.5
Predicted Negative	792	2198	76.3
Total	2361	2882	71.9

#### 4.2.6 モデルの外部検証

学習母集団と重ならない外部検証用母集団 (388 件) に対する検証結果は下記の通りとなった。最大の予測精度(80.2%)が SVM 手法によ

るモデルとわかったが、感度が最も低い (30.8%) ため、最も感度が高い (54.4%) KNN 手法の方が、最も避けたい偽陰性の予測結果が少ないため、より実用性があると考えられる。

SVM	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	21	30	30.8
Predicted Negative	47	290	90.6
Total	68	320	80.2

KNN	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	37	56	54.4
Predicted Negative	31	264	82.5
Total	68	320	77.6

ADA	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	22	42	32.4
Predicted Negative	46	278	86.9
Total	68	320	77.3

#### 4.2.7 前回モデルとの比較

前回の SVM モデルの検証結果は下記になり、今回の KNN モデルによって多少改良できたことがわかった。特に感度に関しては 47.1%→54.4%、約 7%以上の改善もあった。しかし全

体の予測精度 74.7%→77.6%、2.9%の改善は目標の 10%以上を達成できなかったため、疎水性の高い化合物 (LogP が 5 以上) を除外した効果に関して、認めることが難しい。

SVM(旧モデル)	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	32	62	47.1
Predicted Negative	36	258	80.6
Total	68	320	74.7

#### 4. 3. 染色体異常試験モデルの改良

##### 4.3.1 データの整理

【染色体異常試験データ集1998年版】(出版社、著者：祖父尼先生)を基に、ModelBuilderに利用可能なサンプルデータ484件を抽出した。抽出したデータを395件の学習母集団と89件の外部検証用データでランダムに分けた。

##### 4.3.2 矛盾データの検証

最終的の学習母集団には実測値に【陽性・陰性】の両方を持つ矛盾しているデータのチェックも行ったが、データに矛盾している化合物はなかった。

##### 4.3.3 パラメータの生成

新規の MO-G パラメータ 29 件を発生し、ModelBuilder に標準で組み込まれている 198 件の 2 次元のトポロジカル、物理化学、電子的パラメータも発生した。さらに ModelBuilder を用いて、学習母集団に含まれる 360 件の共通部分構造を特定し、これら部分構造に対するパラメータの発生も行った。合計 587 パラメータの発生を行った。

※ 学習母集団 395 件の中、15 件のサンプルデータが MO-G パラメータを計算できなかったため、学習母集団から外した。ゆえに、新しい学習母集団は 380 件になった。

##### 4.3.4 特徴抽出・サンプル抽出

新規の MO-G パラメータ (29 件)、既存のトポロジカル・物理化学・電子的パラメータ (198 件) 及び部分構造パラメータ (360 件)、合計 587 パラメータに対して、下記

SVM	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	152	34	82.2
Predicted Negative	33	161	82.6
Total	185	195	82.4

KNN	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	130	24	70.3

ModelBuilder の特徴抽出機能を利用して、パラメータの第一次絞り込みを行った。

- ① 欠損値テスト機能により、学習母集団の中 1 つでも欠損があった場合はそのパラメータを対象から外した。
- ② ゼロ値テスト機能により、学習母集団の 90%以上がゼロの場合、そのパラメータを対象から外した。
- ③ 相関テスト機能により、2 つのパラメータが学習母集団の 90%以上に相関を見られる場合は片方のパラメータを対象から外した。

上記特徴抽出機能により有効なパラメータを 167 件までに絞り込んだ。さらに第二次絞り込みとして、より強力な特徴抽出機能である ADABOOST (ADA) 手法により、MO-G パラメータを含む、7 件の有効なパラメータに絞った。

(\*3) ADA は有名なブースティング・アルゴリズムとして知られている AdaBoost 手法を用いて、複数の弱い学習機 (線形判別関数) を集めた判別手法である。

##### 4.3.5 モデル作成及び内部検証

最終的に絞り込んだ 7 件のパラメータを利用して、学習母集団の分類率が最大になるように、3 つの手法 : Support Vector Machine(SVM), K-Nearest Neighbor(KNN), ADABOOST(ADA) に関してモデル作成を行った。学習母集団 380 件に対する内部検証結果は下記の通りとなっている。また、最大の分類率(88.7%)が ADA 手法によるモデルであることがわかった。

Predicted Negative	55	171	87.7
Total	185	195	79.2

ADA	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	174	32	94.1
Predicted Negative	11	163	83.6
Total	185	195	88.7

#### 4.3.6 モデルの外部検証

学習母集団と重ならない外部検証用母集団 (89件) に対する検証結果は下記の通りとなった。最大の予測精度(74.1%)が KNN 手法による

モデルとわかったが、感度が最も高い (57.1%) ADA 手法の方が、最も避けたい偽陰性の予測結果が少ないため、より実用性があると考えられる。

SVM	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	11	11	39.3
Predicted Negative	17	50	82.0
Total	28	61	68.5

KNN	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	15	10	53.6
Predicted Negative	13	51	83.6
Total	28	61	74.1

ADA	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	16	17	57.1
Predicted Negative	12	44	72.1
Total	28	61	67.4

#### 4.3.7 前回モデルとの比較

前回の SVM モデルの検証結果は下記になり、今回の KNN モデルによって多少予測精度の改良(67.4%→74.1%)ができたことがわかった。特

に特異性に関しては 70.5%→83.6%、10%以上の改善もできた。しかし感度に関しては前回の SVM モデルより 60.7%→53.6%、7%以上も減少している。

SVM(旧モデル)	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	17	18	60.7
Predicted Negative	11	43	70.5
Total	28	61	67.4

### 5. 化学物質毒性予測システムにおける肝毒性予測モジュール改良の研究

#### 1. 概要

NIHS 提供データを元に【肝毒性】予測モデル

の改良を行った。

#### 2. 作業内容

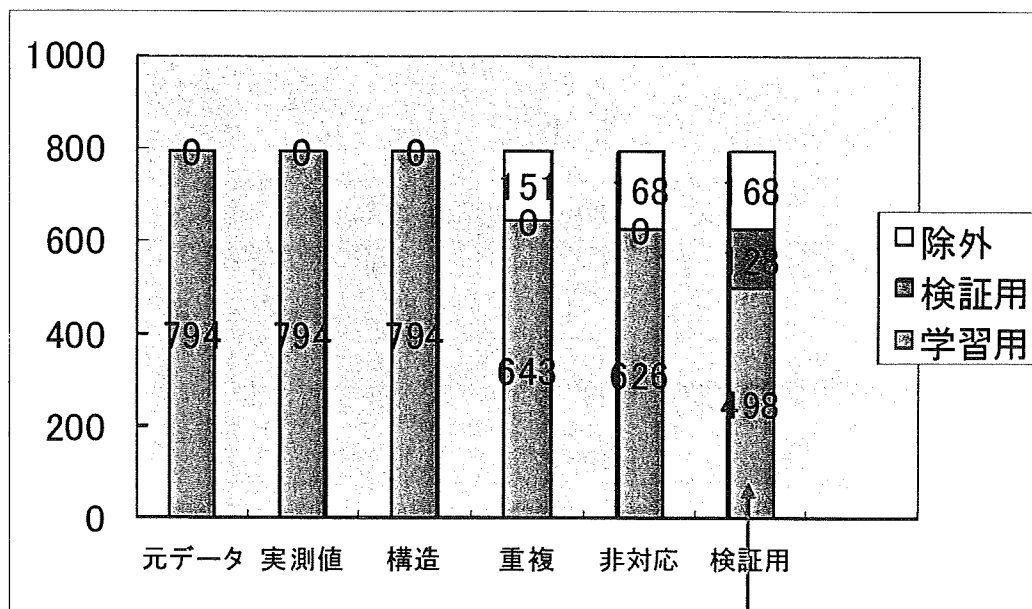
##### 2.1 データの整理



提供されたデータ（化学構造と実測値）の中から、解析に相応しくないデータを除外して、データの整理を行った。具体的には下記の作業を行った。

- ① 実測値がない、あるいは実測値が明らかでないデータのチェックで0件のデータを除外した。
- ② 金属系の原子、イオン、塩、壊れている構造のチェックで0件のデータを除外した。

- ③ 重複しているデータ、特に実測値が矛盾しているデータのチェックで151件のデータを除外した。
- ④ 解析ツールが対応できない構造データのチェックで17件のデータを除外した。
- ⑤ 学習用=498件（80%）と検証用=128（20%）利用可能なデータをランダムに分割した。



実際の解析に使用した母集団（498件）

## 2.2 パラメータ作成

弊社開発PKGであるModelBuilderを用いて401化学的パラメータ（MOG※も含む）と124の部分構造パラメータを発生した。さらに、1000以上の数値変換関数パラメータ（ $\log, 1/x, x^2$ , など）を利用して、計1631パラメータを発生した。

## 2.3 特徴・サンプル抽出

下記手法を用いて、モデル作成に最適なパラメータの組み合わせを検証して、最終的には肝毒性予測に有効な40パラメータに絞り込んだ。

- ① Support Vector Machine(SVM)

SVM	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	244	4	100.0
Predicted Negative	0	250	98.4
Total	244	254	99.2

- ② AdaBoost(ADA)

- ③ Particle Swarm Optimization(PSO)

## 2.4 モデル作成

最終的に絞り込んだ40件のパラメータを利用して、学習母集団の分類率が最大になるように、3つの手法: Support Vector Machine(SVM), K-Nearest Neighbor(KNN), ADABOOST(ADA)に関してモデル作成を行った。学習母集団498件に対する内部検証結果は下記の通りとなっている。また、最大の分類率(99.2%)はSVM手法によるモデルであることがわかった。

KNN	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	209	45	85.7
Predicted Negative	35	209	82.3
Total	244	254	83.9

ADA	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	197	38	80.7
Predicted Negative	47	216	85.0
Total	244	254	82.9

## 2.5 モデルの検証

学習母集団と重ならない外部検証用母集団 (128 件) に対する検証結果は下記の通りとなった。最大の予測精度(70.3%)が ADA 手法によ

るモデルとわかった。また ADA 手法も最も感度が高い (69.8%) ため、偽陰性を最低限に抑えるためには一番実用性があると考えられる。

SVM	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	13	3	24.5
Predicted Negative	40	72	96.0
Total	53	75	66.4

KNN	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	18	13	34.0
Predicted Negative	35	62	82.7
Total	53	75	62.5

ADA	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	37	22	69.8
Predicted Negative	16	53	70.7
Total	53	75	70.3

## 2.6 前回モデルとの比較

前回の ADA 手法で作成したモデルの外部検証結果は下記になり、今回はモデルの改良までに至らなかったことがわかった。276 化合物から 498 化合物に学習母集団を増やしたこと

にもかかわらず、予測精度が下がったことは利用した 40 パラメータが最適ではないと考えられる。今回の特徴抽出を再度検討し、モデルのさらなる改良が必要である。

ADA (旧モデル)	Positive	Negative	%Correct
Predicted Positive	43	17	81.1
Predicted Negative	10	58	77.4
Total	53	75	78.9

## 6. 反復投与毒性試験病理組織学的所見シソーラスの構築

### 6. 1. 研究要旨

公表された既存化学物質のラットを用いた短期反復投与毒性試験報告書を用いて、報告書に記載されている病理組織学的所見を抜粋し、臓器ごとのシソーラスを構築した。各臓器・器官を12の系統に分類し、投与に関連して発現した493の病理組織学的所見を184の所見にまとめることができた。この臓器毎に分類した病理組織学的所見のシソーラスを基に、毒性評価の類似性について検討を行った。投与により最も多くの病理組織学的所見が観察された臓器は、肝臓および腎臓であり、これらの臓器が代謝排泄の主要臓器であることを反映している結果と考えられた。

### 6. 2. 序論

反復投与毒性を指標にした構造活性相関モデルに関する研究および反復投与毒性予測モデル構築のための毒性情報の評価と数値化に関する研究として、これまでに構築した反復投与による肝毒性・腎毒性に関する予測モデルの予測性の向上に努めることが必要である。そのため、それぞれの毒性指標としてモデル構築に用いるエンドポイントやエンドポイントの数値化の手法について再検討を行い、その結果をもとに毒性情報を精査し、予測モデル構築にむけた毒性情報の収集を行う。今年度は、公表された既存化学物質のラットを用いた短期反復投与毒性試験報告書を用いて、報告書に記載されている病理組織学的所見を抜粋し、臓器ごとのシソーラスを構築し、解析を行うことを目的とした。

### 6. 3. 方法

1991年から2004年まで公表されたラットを用いた既存化学物質の短期反復投与毒性試験に関する報告書234報をもとに、報告書に

記載されている病理組織学的所見を抜粋し、臓器ごとのシソーラスを構築した。この臓器毎に分類した病理組織学的所見のシソーラスを基に、類似構造化合物あるいは毒性評価の類似性について検討を行った。

### 6. 4. 結果

今回使用した234試験報告書において、投与の影響として記載された病理組織学所見をまず消化器系、肝臓、内分泌系、神経性、リンパ系、造血器系、循環器系、泌尿器系、生殖器系、呼吸器系、感覚器系、皮膚・骨格系の12系統に分類した。さらに各臓器・器官ごとにすべての病理組織学的所見を分類し、類似の病変を所見としてまとめた(表1)。さらに各所見が観察された化合物数についても検索した。

その結果、大部分の病理組織学的所見は各臓器・器官および類似所見ごとに分類が可能であった。消化器系、肝臓、内分泌系、神経性、リンパ系、造血器系、循環器系、泌尿器系、生殖器系、呼吸器系、感覚器系、皮膚・骨格系において493種類の病理組織学的所見が観察された、それらは184の所見にまとめることができた(表2)。

最も多くの種類の所見数が観察された臓器は、肝臓および腎臓であった。胃および消化器系にも認められたが、前胃および腺胃それぞれにびらん、潰瘍等同じ所見名が繰り返されているため所見数が増加したことが原因であり、実際の所見数は多くなかった(表1、2)。

最も多くの病理組織学用語が使用された組織・器官は、腎臓であり、肝臓、胃と続いた(表1、2)。

統一された用語でなく、さまざまな用語が各試験で使用されている臓器は、精巣、腎臓、骨髓、精巣上体であった。肝臓は、病理組織学的所見数や所見のまとめ数ともに高い値を示したが、統一された用語が使用されているため、まとめの所見あたりに使用されている病理組織所見数は、精巣、腎臓、骨髓に比べ低い値で

あった(表 2)。

化合物投与によって病理組織学的所見が最も多く観察される臓器は、腎臓、肝臓、胃であり、脾臓および精巣と続いた(表 2)。投与に関連して観察された所見のうち、最も多かった順に肝臓小葉中心性肝細胞肥大、腎臓好塩基性尿管、脾臓褐色色素沈着、腎臓硝子滴沈着、脾臓髓外造血、胸腺萎縮、腎臓好酸性小体、肝細胞脂肪化/空胞化、腎臓尿管空胞化、腎臓尿管拡張、前胃粘膜過形成であり、肝臓小葉中心性肝細胞肥大は他の約 2 倍と圧倒的に高い数字を示した(表 1)。また臓器では、腎臓に投与に関連した変化が最も多く観察され、肝臓、脾臓と続いた。また神経、眼球などにも投与に関連した所見が認められた(表 2)。

#### 6. 5. 考察

ラットを用いた既存の化学物質の短期毒性試験 234 試験投与により観察された 493 の病理組織学的所見は、12 系統の臓器・器官に分類し、184 の病理組織学的所見にまとめることができた。

投与により多くの種類の病理組織学的所見が観察された臓器は、肝臓および腎臓であり、これらの臓器が代謝排泄の主要臓器であることを反映している結果と考えられた。とくに最も多く観察された病理組織学的所見は、肝臓小葉中心性肝細胞肥大であり、この所見が多く観察された一因として、投与による肝臓中の薬物代謝酵素が誘導されている可能性が示唆された。

腎臓では種々の変化が投与により高い頻度で観察された。このうち、腎臓好酸性小体は海外では腎臓硝子滴沈着と記載されることも多い。また、これらの変化のうち、雄ラットのみを観察された変化の一部は、雄ラット特有な  $\alpha$  2U グロブリン腎症である可能性も考えられた。

胃の所見の多さは、今回検索した試験が強制経口投与で実施していることに関連している

可能性が示唆された。

今回の検索の結果、病理組織学的用語の統一が、臓器により種々であることが明らかとなった。とくに精巣、腎臓、骨髄、精巣上体ではさまざまな病理組織学的所見が用語として使用されていた。現在、米国、欧州および日本の毒性病理学会が主体となって非腫瘍性病変、腫瘍性病変の用語の統一化に向けた取り組みが行われている。化学物質のハザード評価には統一した用語を用いることが望ましい。

今回の検索では、少数ではあるが神経、眼球などにも投与に関連した所見が認められた。これらの所見を見逃さないことはハザード評価上、重要であると考えられた。

来年度の研究計画として、さらに多くの試験を追加してシソーラスを充実させる。また、類似構造化合物と病理組織学的所見の類似性の有無についてさらに解析を進める。海外で提案されている健康影響評価手法や構造活性相関の手法を用いて、OECD や国際評価機関で報告された評価書について、カテゴリーアプローチの妥当性および信頼性の高い利用法について検討を開始する。

#### 6. 6. 結論

ラットを用いた既存の化学物質の短期毒性試験 234 試験の報告書をもとに、投与により観察された 493 の病理組織学的所見を、消化器系、肝臓、内分泌系、神経性、リンパ系、造血器系、循環器系、泌尿器系、生殖器系、呼吸器系、感覚器系、皮膚・骨格系臓器・器官の 184 の病理組織学的所見にまとめることができた。投与により多くの種類の病理組織学的所見が観察された臓器は、肝臓および腎臓であり、これらの臓器が代謝排泄の主要臓器であることを反映している結果と考えられた。

表1 ラットにおける既存化学物質の短期間反復投与毒性試験から得られた臓器・器官別の病理組織学的所見  
シソーラス

	臓器/器官	所見(まとめたもの)	報告書に記載された所見	所見が観察された化合物数
消化器	前胃	水腫	粘膜下織水腫	10
			前胃浮腫	
			前胃扁平上皮から粘膜組織の浮腫	
			水腫	
	前胃	びらん	びらん	10
			粘膜び爛	
	前胃	炎症	粘膜下炎症	8
			粘膜固有層の好中球浸潤(死亡動物)	
			炎症性細胞浸潤	
			粘膜細胞浸潤	
			限局性炎症性細胞浸潤	
			粘膜限局性炎症性変化	
	前胃	潰瘍	び慢性炎症性細胞浸潤	12
			潰瘍	
	前胃	肥厚	粘膜潰瘍	4
			前胃粘膜の肥厚	
	前胃	過形成	粘膜肥厚	20
			粘膜過形成	
	前胃	角化亢進	扁平上皮過形成	8
			限局性扁平上皮過形成	
扁平上皮増生				
扁平上皮細胞び慢性過形成				
前胃粘膜角化亢進				
過角化				
限局性角化亢進				
角化亢進				
錯角化				
前胃			棘細胞増生	
前胃	線維化	胃-前胃粘膜下織繊維化(回復期)	2	
		線維化		
前胃	空胞化	前胃扁平上皮の空胞化	3	
		粘膜表層水泡形成		
		粘膜上皮空胞化		
前胃	肉芽腫性炎症	前胃粘膜下組織の肉芽腫性炎症	1	
前胃	肉芽形成	粘膜固有層の肉芽形成	2	
		前胃漿膜肉芽		
所見数(小計)	前胃	12	37	82
	胃境界縁	過形成	境界縁過形成	6
			境界縁付近の扁平上皮増生	
			境界縁の肥厚	
			境界縁扁平上皮過形成	
			境界縁付近扁平上皮過形成	
			胃境界縁肥厚	
所見数(小計)	胃境界縁	1	6	6
	腺胃	浮腫	腺胃浮腫	3
			腺胃粘膜下織水腫	
	腺胃	びらん	胃-腺胃のびらん	16
			上皮の剥離	
			腺胃-粘膜糜爛	
	腺胃	炎症	腺胃粘膜固有層の好中球浸潤	8
			腺胃粘膜炎症性細胞浸潤	
			腺胃粘膜への炎症性細胞浸潤	
			粘膜細胞浸潤	
			粘膜炎症性細胞浸潤	
			炎症性細胞浸潤	
			好酸球浸潤	

	臓器/器官	所見(まとめたもの)	報告書に記載されていた所見	所見が観察された化合物数
	腺胃	globule leukocyteの増加	globule leukocyteの増加	2
	腺胃	潰瘍	粘膜潰瘍	3
			潰瘍	
	腺胃	壊死	粘膜限局性壊死	1
	腺胃	出血	粘膜下織出血	1
	腺胃	拡張	腺胃拡張	1
	腺胃	再生	腺上皮の限局性再生性変化	1
	腺胃	粘膜分泌増加	粘膜分泌増加	1
	腺胃	粘液細胞増生	胃底腺頸部粘液細胞増生	1
	腺胃	増生	粘膜増生	1
	腺胃	肥厚	腺胃粘膜肥厚	1
	腺胃	粘膜胃小窩上皮増生	粘膜胃小窩上皮増生	1
所見数(小計)	腺胃	14	24	41
	胃	浮腫	粘膜固有層の浮腫	2
			粘膜下織の浮腫	
	胃	炎症	炎症性細胞浸潤	6
			細胞浸潤	
			粘膜固有層の炎症性細胞浸潤	
			粘膜下織の炎症性細胞浸潤	
	胃	びらん	びらん	2
	胃	潰瘍	潰瘍	4
	胃	出血	出血	3
	胃	過形成	上皮過形成	1
	胃	肉芽	肉芽	1
	胃	再生	再生	1
	胃	膵腺房細胞様細胞	膵腺房細胞様細胞	1
所見数(小計)	胃	9	13	21
所見数	胃	35	80	150
	十二指腸	肥厚	粘膜肥厚	2
			十二指腸の肥厚	
	十二指腸	泡沫細胞集積	粘膜固有層泡沫細胞集積	1
	十二指腸	空胞化	粘膜固有層空胞化	1
	空腸	泡沫細胞集積	粘膜固有層泡沫細胞集積	1
	空腸	空胞化	粘膜固有層空胞化	1
	回腸	過形成	回腸-粘膜の過形成	1
	回腸	泡沫細胞集積	粘膜固有層泡沫細胞集積	2
			ハイル板泡沫細胞集積	
	回腸	空胞化	粘膜固有層空胞化	1
	小腸	空胞化	粘膜上皮空胞化	1
	結腸	空胞化	結腸-吸収上皮細胞の空胞化	1
	結腸	炎症	結腸-細胞浸潤	1
	盲腸	肥厚	盲腸-粘膜肥厚	1
	盲腸	拡張	拡張	1
	盲腸	空胞化	盲腸-吸収上皮細胞の空胞化	1
	盲腸	炎症	粘膜の細胞浸潤	1
	盲腸	浮腫	粘膜固有層水腫	1
	盲腸	単細胞壊死	粘膜上皮の単細胞壊死	1
			吸収上皮単細胞壊死	
	盲腸	増生	粘膜上皮び慢性増生	1
	大腸	杯細胞減少	杯細胞減少	1
	直腸	炎症	直腸-粘膜の細胞浸潤	1
	唾液腺	空胞変性	空胞変性(死亡例)	1
	膵臓	腺房細胞変性	限局性腺細胞変性	2
			腺房細胞の子モーゲン顆粒減少(死亡例)	
所見数	腸・その他消化器系	22	26	25
感覚器系	眼球	水晶体空胞化	水晶体線維の空胞化	1
	眼球	水晶体上皮過形成	水晶体上皮の過形成	1
所見数	眼球	2	2	2
肝臓	肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	肝-小葉中心性肝細胞肥大	62

	臓器/器官	所見(まとめたもの)	報告書に記載されていた所見	所見が観察された化合物数
	肝臓	肝細胞肥大	肝細胞肥大	17
	肝臓	肝細胞肥大	肝細胞肥大	
			肝-肝細胞腫脹	
			肝細胞腫大	
			細胞腫大	
			細胞肥大	
			壊死を伴った肝細胞肥大	
			肝-肝細胞変性	
			肝-巣状~多巣性肝細胞肥大	
	肝臓	門脈周囲性肝細胞肥大	門脈周囲性肝細胞肥大	1
	肝臓	好酸性肝細胞肥大	好酸性肝細胞肥大	1
	肝臓	好酸性化	好酸性化	3
			肝-好酸性変化	
			肝-肝細胞好酸性変化	
	肝臓	硝子様	小葉中心性肝細胞曇り硝子様変性	3
			曇り硝子状	
	肝	硝子変性	硝子変性(死亡動物)	
	肝臓	肝細胞グリコーゲン増加	肝細胞内グリコーゲン量↑	2
			糖質沈着	
	肝臓	肝細胞大小不同	肝-肝細胞核の大小不同	1
	肝臓	肝細胞好塩基性	肝細胞好塩基性変化	1
	肝臓	核分裂増加	有糸分裂	3
			分裂像増多	
	肝臓	肝細胞脂肪化	肝細胞の脂肪化	23
			びまん性脂肪化	
			小葉中間帯の脂肪化	
			周辺性脂肪化	
			小葉周辺性脂肪化	
			小葉中心性肝細胞脂肪化	
			小葉中心性肝細胞脂肪変性	
			小葉辺縁性肝細胞の脂肪化	
			小葉辺縁部肝細胞脂肪変性	
			門脈周囲性の脂肪化	
			肝細胞空胞化	
			肝細胞空胞変性	
			肝-小葉中心性肝細胞空胞化	
			肝臓-小葉辺縁部肝細胞微細空胞化	
			空胞変性	
			脂肪化	
			小葉中間体肝細胞空胞変性	
			肝泡沫状細胞質	
	肝臓	肝細胞脂肪化減少	小葉辺縁部肝細胞空胞化減少	3
			門脈周囲における脂肪化の程度の減弱	
			門脈周囲脂肪化減少	
	肝臓	褐色色素沈着	肝細胞ヘモジデリン沈着	4
			肝細胞リポフスチン沈着	
			肝細胞黄褐色色素沈着	
			門脈周囲肝細胞黄褐色色素沈着	
	肝臓	褐色色素沈着	クッパー細胞のヘモジデリン沈着	11
			クッパー細胞褐色色素	
			ヘモジデリン貪食を伴うクッパー細胞肥大	
			門脈周囲クッパー細胞黄褐色色素沈着	
			肝-クッパー細胞動員	
			クッパー細胞の色素沈着	
			類洞上皮細胞黄褐色色素沈着	
			類洞内細胞ヘモジデリン沈着	
	肝臓	褐色色素沈着	肝-ヘモジデリン沈着	7
			肝-細胞質内黄褐色色素沈着	
			色素沈着	
	肝臓	マクロファージ集簇	マクロファージ集簇	2
			類洞泡沫細胞集積	

	臓器/器官	所見(まとめたもの)	報告書に記載されていた所見	所見が観察された化合物数
	肝臓	リンパ球浸潤	リンパ球浸潤	2
	肝臓	肝細胞壊死	肝一肝細胞壊死	12
			肝細胞巣状壊死	
			局限性肝細胞壊死	
			限局性の肝細胞壊死	
			広範性壊死	
			小葉中心性肝細胞壊死	
			巣状壊死	
	肝臓	肝細胞壊死	単細胞壊死	4
			小葉中心性単細胞壊死	
			肝細胞単細胞壊死	
	肝臓	肝細胞嚢胞状変性	肝細胞嚢胞状変性	1
	肝臓	肝細胞明細胞化	肝細胞明細胞化	1
	肝臓	明細胞変異肝細胞巢	明細胞変異肝細胞巢	1
	肝臓	胆管空胞化肥大	胆管空胞化肥大細胞	2
			肝一胆管細胞肥大	
	肝臓	胆汁栓	肝一胆汁栓	1
	肝臓	小肉芽腫	肝一微小肉芽腫	2
			小肉芽腫	
	肝臓	髓外造血	肝一髓外造血	12
			肝髓外造血亢進	
			赤芽球系髓外造血巣増加	
	肝臓	うっ血	広汎性類洞鬱血	1
	肝臓	細胞質内封入体	細胞質内封入体	1
	肝臓	胆管増生	胆管過形成	4
			胆管増生	
	肝臓	胆管内好塩基性	胆管内の好塩基性物	1
	肝臓		胆管周囲炎	1
	肝臓	不明所見	門脈周囲性	
			近位尿管上皮の脂肪変性	
			小葉中心性	
			小葉中心帯単細胞性	
			顆粒円柱	
			巣状	
所見数	肝臓	32	88	190
リンパ系	胸腺	萎縮	胸腺一萎縮	26
			皮質萎縮	
			退縮	
			髄質の萎縮	
	胸腺	出血	出血	3
	胸腺	被膜線維化	被膜の線維化	1
	胸腺	被膜水腫	被膜の水腫	1
	胸腺	細胞浸潤	細胞浸潤	1
所見数	胸腺	5	8	32
リンパ系	腸間膜リンパ節	tingible body macrophag	腸間膜リンパ節一傍皮質領域のtingible bc	1
	腸間膜リンパ節	空胞化	リンパ洞空胞化	1
	腸間膜リンパ節類洞	泡沫細胞	泡沫細胞集積	1
	十二指腸リンパ節	形質細胞	形質細胞の増生	1
所見数	リンパ節	4	4	4
造血器系	骨髄	造血亢進	骨髄一顆粒球系造血亢進	13
			骨髄一顆粒球系造血細胞↑	
	骨髄	造血亢進	骨髄一赤血球系造血細胞増加	
			赤芽球系細胞造血亢進	
			赤芽球系造血亢進	
			骨髄造血亢進	
			造血亢進	
			髓外造血	
	骨髄	造血低下	骨髄一赤芽球系造血低下(回復期)	5
	骨髄	造血低下	造血低下	



	臓器/器官	所見(まとめたもの)	報告書に記載されていた所見	所見が観察された化合物数
			造血減少	
	骨髄	限局性変性	限局性の変性	1
所見数	骨髄	3	12	19
	脾臓	うっ血	うっ血	16
			充鬱血	
	脾臓	褐色色素沈着	色素沈着	33
			褐色色素沈着	
			ヘモジデリン沈着	
			赤脾髄の褐色色素沈着の増加	
			赤脾髄のヘモジデリン沈着	
			赤脾髄のヘモジデリン沈着	
			赤脾髄黄褐色色素沈着	
	脾臓	髓外造血	髓外造血	30
			髓外造血↑	
			髓外造血亢進	
			赤芽球系髓外造血巣増加	
			赤血球系髓外造血	
			造血亢進	
			脾一髓外造血巣	
			脾一赤血球系髓外造血	
	脾臓	腫大	腫大	3
	脾臓	ろ胞増生	脾一ろ胞増生	1
	脾臓	空胞変性	空胞変性(死亡例)	1
	脾臓	髓外造血低下	髓外造血の低下	4
			髓外造血↓	
	脾臓	萎縮	赤脾髄の萎縮	9
			白脾髄の萎縮	
			辺縁帯の萎縮	
			濾胞縁帯リンパ球減少	
			萎縮(死亡例)	
	脾臓	被膜炎症	被膜の炎症	1
	脾臓	泡沫細胞	白脾髄・赤脾髄泡沫細胞集積	1
	脾臓	分類不能	白脾髄	
所見数	脾臓	10	29	99
循環器系	心臓	心筋炎	限局性心筋炎	9
			心外膜下に細胞浸潤	
			細胞浸潤	
			心外膜炎	
			細胞浸潤	
			限局性の組織球浸潤	5
	心臓	心筋変性	心筋変性	
			心筋変性壊死	
			心筋の線維化変性	
	心臓	心筋壊死	壊死	1
	心臓	心筋線維化	心外膜の線維化	5
			線維化	
			線維化巣	
			限局性心筋線維化	
			心筋線維化	
	心臓	色素沈着	色素沈着	1
	心臓	心筋肥大	心筋肥大	1
所見数	心臓	6	17	22
泌尿器系	腎臓	硝子滴沈着	硝子滴沈着	32
			近位尿細管硝子滴	
			近位尿細管上皮の硝子滴沈着	
			近位尿細管上皮硝子滴	
			近位尿細管上皮硝子滴増加	
			近位尿細管上皮硝子滴沈着	
			近位尿細管上皮内硝子滴沈着	

	臓器/器官	所見(まとめたもの)	報告書に記載されていた所見	所見が観察された化合物数
			硝子滴	
			硝子滴変性	
			尿細管硝子滴	
			尿細管硝子滴変性	
			尿細管上皮の硝子滴増加	
			尿細管上皮硝子滴	
			腎尿細管硝子滴変性	
	腎臓	好酸性小体	好酸体沈着	28
			近位尿細管上皮好酸性小体	
			近位尿細管上皮好酸性小体増加	
			近位尿細管上皮好酸体沈着	
			好酸性小体	
			好酸性小体増加	
			腎－好酸性小体	
			腎－好酸性小体↑	
			近位尿細管の好酸性細胞質封入体	
			腎臓－好酸性小体増加	
			尿細管上皮好酸性小体	
	腎臓	塩基性/再生	塩基性尿細管	38
			塩基性変化	
			近位尿細管上皮好塩基性変化	
			近位尿細管塩基性化	
			好塩基性化	
			好塩基性尿管	
			好塩基性尿細管	
			好塩基性尿細管の増強	
			腎－好塩基性近位尿細管	
			腎－好塩基性尿細管	
			腎尿細管好塩基性変化	
			尿細管好塩基性化	
			尿細管好塩基性化	
			尿細管上皮好塩基性変化	
			尿細管の好塩基性化	
			尿細管再生	
			尿細管上皮の再生	
			尿細管萎縮・再生	
			尿細管再生像	
			再生尿細管	
			腎－皮質の塩基性尿細管	
	腎臓	褐色色素沈着	褐色色素沈着	10
			近位尿細管上皮褐色色素沈着	
			軽微なヘモジデリン沈着	
			近位尿細管リホスフィン様物質沈着	
			色素沈着	
			リホスフィン沈着	
			腎尿細管褐色色素	
			腎－尿細管上皮リホスフィン沈着	
			尿細管へのヘモジデリン沈着	
	腎臓	変性	尿細管変性	8
			尿細管上皮変性	
			皮髓境界部尿細管の変性	
			泡沫尿細管上皮	
			尿細管上皮肥大	
			腫大	
			ヘンレ係蹄尿細管上皮肥大	
	腎臓	空胞化/脂肪化	近位尿細管の空胞化	22
			近位尿細管の空胞変性	
			遠位尿細管上皮空胞化	
			近位尿細管脂肪化	
			近位尿細管脂肪変性	
			腎－近位尿細管上皮空胞変性	
			腎－近位尿細管上脂肪変性	

	臓器/器官	所見(まとめたもの)	報告書に記載されていた所見	所見が観察された化合物数
			尿細管上皮の空胞化	
			尿細管上皮空胞変性	
			遠位尿細管上皮空胞化	
			近位尿細管脂肪化	
			近位尿細管脂肪変性	
	腎臓	壊死	近位尿細管壊死	10
			近位尿細管上皮壊死	
			壊死	
			腎尿細管上皮壊死	
			皮髄境界部尿細管の壊死	
			尿細管内組織片	
			尿細管上皮の壊死	
	腎臓	拡張	尿細管拡張	22
			管腔拡張	
			近位尿細管拡張	
			遠位尿細管拡張	
			びまん性遠位尿細管拡張	
			髄質尿細管拡張	
			腎一皮質尿細管拡張	
			尿細管上皮拡張	
			尿細管び慢性拡張	
	腎臓	円柱	タンパク円柱	9
			タンパク性尿円柱	
			硝子円柱	
			顆粒状尿円柱	
	腎臓	腎乳頭壊死	乳頭部壊死	7
			乳頭壊死	
			乳頭間質壊死	
			乳頭部壊死(死亡例)	
	腎臓	細胞浸潤	好中球浸潤(死亡例)	11
			髄質好中球浸潤	
			リンパ球浸潤	
			リンパ球性細胞浸潤	
			乳頭好中球細胞浸潤	
			乳頭部好中球浸潤	
			皮質における間質の細胞浸潤	
	腎臓	鉍質沈着	鉍質沈着	4
			髄質内帯の鉍質沈着	
			石灰沈着	
			皮質/皮髄境界部の鉍質沈着	
	腎臓	集合管拡張	集合管拡張	1
	腎臓	集合管上皮の増生	集合管上皮の増生	1
	腎臓	腎一集合管上皮肥大	腎一集合管上皮肥大	1
	腎臓	集合管上皮空胞化	集合管上皮空胞化	1
	腎臓	集合管水腫様変化	集合管水腫様変化	1
	腎臓	尿細管上皮過形成	尿細管上皮過形成	1
	腎臓	移行上皮過形成	移行上皮過形成	3
			腎一腎盂上皮過形成	
	腎臓	腎盂炎	腎盂炎	1
	腎臓	腎盂腎炎	腎盂腎炎	1
	腎臓	糸球体毛細血管拡張	糸球体毛細血管拡張	1
	腎臓	硝子滴減少	近位尿細管上皮硝子滴の減少	1
	腎臓	両染色性小体の沈着	両染色性小体の沈着	1
	腎臓	髄質塩基性尿細管	髄質塩基性尿細管	1
	腎臓	線維化	線維化	4
			繊維化	
			腎一び慢性線維化(回復期)	
			癒痕性線維化	
	腎臓	萎縮	萎縮	1
所見数	腎臓	27	126	221
	膀胱	移行上皮過形成	びまん性の粘膜上皮過形成	10

	臓器/器官	所見(まとめたもの)	報告書に記載されていた所見	所見が観察された化合物数
			移行上皮過形成	
			上皮過形成	
			粘膜上皮のびまん性過形成	
			粘膜上皮の限局性過形成	
			粘膜上皮の増生	
			粘膜上皮過形成	
			粘膜上皮単純性過形成	
	膀胱	びらん	粘膜上皮の限局性びらん	1
	膀胱	細胞浸潤	粘膜下の炎症性細胞浸潤	5
			粘膜下の細胞浸潤	
			粘膜固有層のリンパ球	
			粘膜固有層の好中球浸潤	
			粘膜固有層リンパ球浸潤	
	膀胱	水腫	粘膜固有層の水腫	1
	膀胱	鈣質沈着	粘膜固有層の鈣質沈着	1
	膀胱	線維化	粘膜固有層の線維化	1
	尿道	過形成	移行上皮過形成	1
	尿道	化生	角化重層扁平上皮化生	1
	尿道	壊死	上皮壊死	1
	尿道	細胞浸潤	細胞浸潤	1
所見数	膀胱尿道	10	21	23
生殖器系	精巣	精細管変性/萎縮	精細管の萎縮	37
			セルトリオンリーシンドローム	
			精子形成欠乏	
			精子形成細胞消失	
			精子形成サイクル検査でのセルトリ細胞	
			ステージIX, Xにおけるステップ19精子細	
			精子細胞遺残	
			精子細胞↓	
			精子細胞核の空胞化(回復期)	
			精子細胞残渣遺残(回復期)	
			生殖細胞変性	
			巨細胞形成(回復期)	
			精子細胞の壊死	
			精子細胞減少	
			精子数減少(死亡動物)	
			精子分化障害	
			精上皮細胞の減少(回復期)	
			精上皮細胞壊死	
			精巣の精細管上皮変性	
			精巣-限局性精細管萎縮	
			精母細胞↓	
			精母細胞の壊死	
			多核巨細胞	
			変性/伸長した精子細胞/精細管	
			変性/精母細胞および円形の精子細胞/精細管	
			胚細胞減少(回復期)	
	精巣	セルトリ細胞の空胞化	セルトリ細胞の空胞化	5
			セルトリ細胞の空胞変性	
	精巣	間細胞過形成	び慢性間細胞過形成	5
			ライディッチ細胞過形成	
			間細胞増生(回復期)	
			間質細胞過形成	
所見数	精巣	3	32	47
	精巣上体	精子減少	精巣上体の精子減少	11
			精子減少	
			管内精子減少	
			変性した精子/管腔内	