

## 結論

In vivo での毒性発現は多様なメカニズムによるため OECD では、毒性の分子メカニズムにおける AOP を明確化して、その初期分子反応について構造アラートを構築することで生体における毒性のポテンシャルを評価する手法の開発を進めている。一方で現在の OECD ツールボックスで利用可能な Cramer rule は毒性の種類に関係なく毒性の強さを化学構造から分類する手法であり、分類精度は低いものの特異的作用の有無を判定する AOP と組み合わせて利用することで in silico データからのエキスパートジャッジメントにおける、有用な手段と成り得るであろう。

## 研究発表

### 1. 論文発表

Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Dourson ML, Parker A, Sweeney LM, Nishikawa A, Yoshida M, Ono A, Hirose A. "Proposal of new uncertainty factor application to derive tolerable daily intake." Regul Toxicol Pharmacol. 58(2):237-42.(2010)

小野 敦; in vivo 反復投与毒性の構造活性相関による予測評価の展望 国立医薬品食品衛生研究所報告, 128, 44-49 (2010)

### 2. 学会発表

小野 敦 " in vitro 内分泌かく乱試験法の OECD ガイドライン受け入れ

(パネルディスカッション・In vitro トキシコロジー試験法の行政的な受け入れ)"

第 37 回 日本トキシコロジー学会学術年会 (沖縄) 2010.6

A. Ono, A. Hirose, M. Hirata-Koizumi, K. Matsuno\*1, M. Kawabata, K. Yajima, T. Matsuyama, E. Kamata, M. Ema. "Gender-related differences of the hepatic enzyme activities in relation to the toxicity of benzotriazole ultraviolet absorber in rats" XII International congress of toxicology (Barcelona. Spain) 2010.7

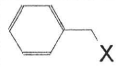
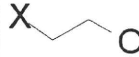
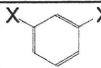

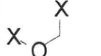



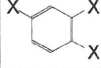






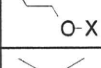
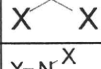





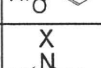

F.Deal, W.Casey, P.Ceger, D.Allen, C.Yang, M.Nakamura, H.Kojima, A.Ono, H.Yoon, S.Han, W.Stokes "International Validation Study of an in vitro Cell Proliferation Test Method for Screening Potential Estrogenic Agonists and Antagonists in MCF - 7 cell" 50th Annual Meeting of Society of Toxicology (Washington DC, USA) 2011.3

## 知的所有権の取得状況

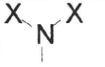
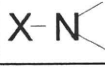

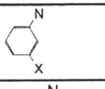
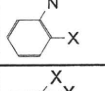
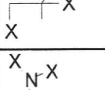
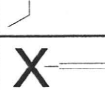
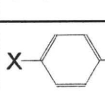
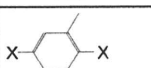
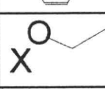
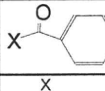
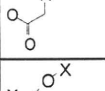
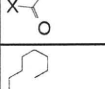
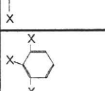
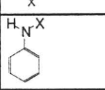
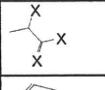
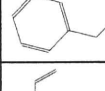
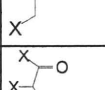
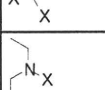
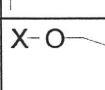
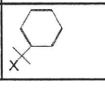



(該当なし)

添付表1 学習用と検証用母集団に共通した221部分構造とモデル構築に用いた構造記述子  
(各モデルの欄に1の表示があるパラメータを各モデル構築に用いた)

ID	部分構造	名前	出現した化合物 (陽性・陰性・両方)	合計出現頻度 (1化合物に複数回の出現を数えた場合)	新規+既存化合物 (1514件)での出現頻度	新規+既存化合物 (1514件)での出現率	PSO	ADA	SVM
6		SC.6.H22-P.1	両方	18179	1510	0.997	不要		
16		SC.16.H22-P.1	両方	30715	1500	0.991	不要		
45		SC.54.H22-P.2	両方	14492	1297	0.857	不要		
9		SC.9.H22-P.1	両方	13635	1261	0.833	不要		
11		SC.11.H22-P.2	両方	10062	937	0.619	不要		
15		SC.15.H22-P.1	両方	4444	927	0.612	1		1
5		SC.5.H22-P.1	両方	2146	876	0.579	1		
180		SC.49.H22-P.1	陽性	8629	815	0.538	1	1	1
134		SC.138.H22-N.1	陰性	3128	749	0.495			
44		SC.53.H22-P.3	両方	1505	736	0.486			
193		SC.69.H22-P.2	陽性	4144	718	0.474			
63		SC.107.H22-P.1	両方	3452	675	0.446	1		
203		SC.89.H22-P.1	陽性	2346	675	0.446	1		
101		SC.91.H22-N.2	陰性	1348	674	0.445			
4		SC.4.H22-P.1	両方	1233	670	0.443			
7		SC.7.H22-P.2	両方	1165	662	0.437	1		
42		SC.47.H22-P.2	両方	1213	659	0.435			
41		SC.46.H22-P.1	両方	1054	626	0.413	1	1	1
1		SC.1.H22-P.2	両方	1164	605	0.400			
2		SC.2.H22-P.1	両方	1155	600	0.396	1		1
39		SC.44.H22-P.1	両方	6930	600	0.396	1		
105		SC.99.H22-N.2	陰性	1488	572	0.378	1		

26		SC.27.H22-P.1	両方	2070	566	0.374
28		SC.29.H22-P.1	両方	1801	554	0.366
103		SC.94.H22-N.2	陰性	1419	540	0.357
25		SC.25.H22-P.2	両方	5437	538	0.355
46		SC.60.H22-P.2	両方	1642	495	0.327
8		SC.8.H22-P.1	両方	1439	480	0.317
73		SC.43.H22-N.1	陰性	735	456	0.301
104		SC.97.H22-N.2	陰性	5282	455	0.301
190		SC.64.H22-P.3	陽性	1425	431	0.285
82		SC.64.H22-N.1	陰性	1205	408	0.269
107		SC.101.H22-N.2	陰性	595	404	0.267
76		SC.48.H22-N.3	陰性	4695	402	0.266
177		SC.26.H22-P.1	陽性	870	396	0.262
86		SC.69.H22-N.1	陰性	580	395	0.261
19		SC.19.H22-P.2	両方	997	393	0.260
10		SC.10.H22-P.2	両方	1285	392	0.259
206		SC.92.H22-P.2	陽性	707	381	0.252
74		SC.44.H22-N.2	陰性	586	342	0.226
34		SC.38.H22-P.1	両方	575	341	0.225
146		SC.153.H22-N.1	陰性	582	339	0.224
43		SC.50.H22-P.1	両方	668	313	0.207
24		SC.24.H22-P.1	両方	803	308	0.203
20		SC.20.H22-P.1	両方	516	294	0.194
3		SC.3.H22-P.3	両方	379	266	0.176

1		
1		
1		
1		
1		

172		SC.186.H22-N.2	陰性	379	266	0.176			
12		SC.12.H22-P.1	両方	375	263	0.174			
38		SC.43.H22-P.1	両方	395	263	0.174			
120		SC.118.H22-N.1	陰性	448	263	0.174			
142		SC.147.H22-N.1	陰性	504	253	0.167	1		
92		SC.77.H22-N.3	陰性	1263	250	0.165	1		
128		SC.129.H22-N.2	陰性	718	248	0.164			
21		SC.21.H22-P.1	両方	810	240	0.159			
113		SC.109.H22-N.2	陰性	367	227	0.150			
123		SC.122.H22-N.2	陰性	574	225	0.149			
14		SC.14.H22-P.1	両方	597	216	0.143			
51		SC.76.H22-P.1	両方	333	213	0.141			
66		SC.15.H22-N.1	陰性	414	210	0.139			
53		SC.81.H22-P.2	両方	316	205	0.135	1		1
156		SC.164.H22-N.1	陰性	2327	205	0.135			
198		SC.78.H22-P.3	陽性	468	201	0.133			
97		SC.85.H22-N.1	陰性	349	197	0.130			
147		SC.154.H22-N.3	陰性	442	197	0.130			
126		SC.126.H22-N.1	陰性	479	193	0.127			
94		SC.81.H22-N.1	陰性	492	184	0.122	1		
102		SC.93.H22-N.3	陰性	393	184	0.122			
18		SC.18.H22-P.1	両方	494	183	0.121			
23		SC.23.H22-P.2	両方	434	176	0.116			
79		SC.58.H22-N.1	陰性	369	163	0.108			

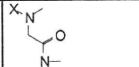
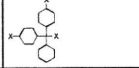
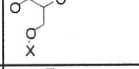
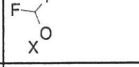
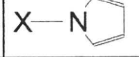
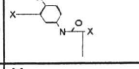
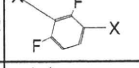
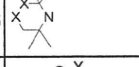
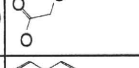
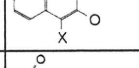
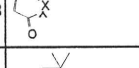
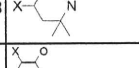

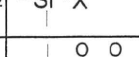
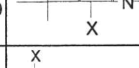
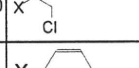
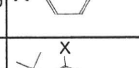
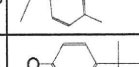
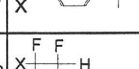
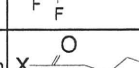
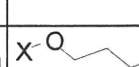
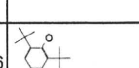
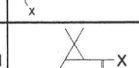
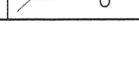
141		SC.146.H22-N.2	陰性	460	160	0.106
216		SC.115.H22-P.3	陽性	403	160	0.106
188		SC.61.H22-P.1	陽性	345	157	0.104
118		SC.116.H22-N.2	陰性	714	152	0.100
48		SC.68.H22-P.2	両方	246	132	0.087
200		SC.82.H22-P.1	陽性	271	127	0.084
40		SC.45.H22-P.2	両方	215	124	0.082
164		SC.176.H22-N.1	陰性	189	122	0.081
32		SC.34.H22-P.1	両方	874	119	0.079
13		SC.13.H22-P.3	両方	547	112	0.074
174		SC.189.H22-N.1	陰性	212	111	0.073
212		SC.108.H22-P.2	陽性	353	105	0.069
213		SC.109.H22-P.1	陽性	239	103	0.068
36		SC.40.H22-P.3	両方	358	100	0.066
62		SC.105.H22-P.1	両方	176	100	0.066
27		SC.28.H22-P.1	両方	245	99	0.065
55		SC.86.H22-P.2	両方	346	98	0.065
68		SC.26.H22-N.2	陰性	129	96	0.063
138		SC.142.H22-N.1	陰性	322	95	0.063
91		SC.74.H22-N.2	陰性	210	92	0.061
50		SC.73.H22-P.1	両方	156	90	0.059
47		SC.67.H22-P.1	両方	184	89	0.059
194		SC.72.H22-P.1	陽性	122	88	0.058
165		SC.177.H22-N.1	陰性	244	85	0.056

	1					1
	1					
	1					1
	1					1



67		SC.19.H22-N.1	陰性	87	32	0.021
114		SC.110.H22-N.1	陰性	37	32	0.021
173		SC.188.H22-N.1	陰性	70	32	0.021
83		SC.66.H22-N.3	陰性	88	31	0.020
176		SC.191.H22-N.1	陰性	32	30	0.020
179		SC.48.H22-P.1	陽性	79	30	0.020
191		SC.65.H22-P.1	陽性	33	30	0.020
199		SC.80.H22-P.1	陽性	32	30	0.020
210		SC.103.H22-P.1	陽性	36	30	0.020
184		SC.56.H22-P.2	陽性	31	28	0.018
110		SC.106.H22-N.1	陰性	28	27	0.018
117		SC.115.H22-N.1	陰性	187	26	0.017
137		SC.141.H22-N.1	陰性	69	25	0.017
90		SC.73.H22-N.1	陰性	43	24	0.016
204		SC.90.H22-P.1	陽性	67	24	0.016
71		SC.37.H22-N.1	陰性	27	23	0.015
148		SC.155.H22-N.3	陰性	61	23	0.015
29		SC.30.H22-P.1	両方	23	22	0.015
189		SC.63.H22-P.1	陽性	25	21	0.014
70		SC.34.H22-N.2	陰性	41	20	0.013
143		SC.149.H22-N.1	陰性	44	20	0.013
149		SC.156.H22-N.2	陰性	29	20	0.013
195		SC.74.H22-P.2	陽性	66	20	0.013
57		SC.95.H22-P.1	両方	37	19	0.013

1		
1		
1		
1		
1		
1		1
1		
1		1

205		SC.91.H22-P.1	陽性	39	19	0.013
60		SC.99.H22-P.3	兩方	28	18	0.012
81		SC.63.H22-N.1	陰性	34	18	0.012
217		SC.118.H22-P.1	陽性	36	18	0.012
153		SC.161.H22-N.1	陰性	19	17	0.011
168		SC.181.H22-N.3	陰性	20	17	0.011
152		SC.160.H22-N.2	陰性	56	16	0.011
95		SC.83.H22-N.2	陰性	21	15	0.010
139		SC.143.H22-N.1	陰性	19	15	0.010
131		SC.134.H22-N.1	陰性	19	13	0.009
178		SC.36.H22-P.2	陽性	16	13	0.009
108		SC.104.H22-N.1	陰性	17	12	0.008
111		SC.107.H22-N.2	陰性	12	12	0.008
112		SC.108.H22-N.1	陰性	14	11	0.007
99		SC.87.H22-N.2	陰性	10	10	0.007
100		SC.88.H22-N.2	陰性	31	10	0.007
185		SC.57.H22-P.3	陽性	28	10	0.007
89		SC.72.H22-N.1	陰性	18	9	0.006
121		SC.119.H22-N.2	陰性	9	9	0.006
132		SC.136.H22-N.1	陰性	11	9	0.006
150		SC.157.H22-N.2	陰性	15	9	0.006
171		SC.185.H22-N.2	陰性	22	9	0.006
186		SC.58.H22-P.1	陽性	17	9	0.006
201		SC.83.H22-P.1	陽性	12	9	0.006

1		
1		
1		
1		
1		
1		
1		
1		





54		SC.84.H22-P.2	兩方	20	3	0.002
84		SC.67.H22-N.1	陰性	6	3	0.002
88		SC.71.H22-N.1	陰性	4	3	0.002
115		SC.111.H22-N.1	陰性	3	3	0.002
119		SC.117.H22-N.1	陰性	4	3	0.002
130		SC.131.H22-N.3	陰性	3	3	0.002
136		SC.140.H22-N.1	陰性	3	3	0.002
144		SC.150.H22-N.1	陰性	4	3	0.002
163		SC.175.H22-N.2	陰性	3	3	0.002
169		SC.182.H22-N.1	陰性	3	3	0.002
196		SC.75.H22-P.1	陽性	4	3	0.002
214		SC.111.H22-P.1	陽性	4	3	0.002
93		SC.80.H22-N.1	陰性	4	2	0.001
98		SC.86.H22-N.1	陰性	5	2	0.001
109		SC.105.H22-N.4	陰性	6	2	0.001
116		SC.112.H22-N.1	陰性	2	2	0.001
124		SC.123.H22-N.1	陰性	4	2	0.001
140		SC.144.H22-N.4	陰性	2	2	0.001
151		SC.159.H22-N.1	陰性	3	2	0.001
162		SC.174.H22-N.1	陰性	2	2	0.001
175		SC.190.H22-N.1	陰性	2	2	0.001
207		SC.93.H22-P.1	陽性	4	2	0.001
211		SC.106.H22-P.1	陽性	2	2	0.001
218		SC.119.H22-P.1	陽性	2	2	0.001


80		SC.60.H22-N.1	陰性	4	1	0.001
135		SC.139.H22-N.2	陰性	2	1	0.001
154		SC.162.H22-N.1	陰性	2	1	0.001
159		SC.167.H22-N.2	陰性	2	1	0.001
167		SC.180.H22-N.4	陰性	2	1	0.001
170		SC.183.H22-N.1	陰性	2	1	0.001
219		SC.120.H22-P.1	陽性	2	1	0.001


51 2 14












【部分構造以外のパラメータ】

PSO ADA SVM

1	Dipole Moment X-axis	MOG_DIPX							1			1
2	HOMO Energy	MOG_MHOMO							1			1
3	LUMO Energy	MOG_MLUMO							1			1
4	Most positive partial charge	MOG_PCHGP							1		1	1
5	Most positive partial charge on H atom	MOG_PCHGPH							1		1	1
6	Most negative partial charge on C atom	MOG_PCHGNC							1		1	1
7	Most positive partial charge on C atom	MOG_PCHGPC							1			1
8	Most negative partial charge on N atom	MOG_PCHGNN							1		1	1
9	Most negative partial charge on O atom	MOG_PCHGNO							1			1
10	Mean partial charge on O atoms	MOG_PCHGMO							1			1
11	Wiener Number	ALLP5							1		1	
12	6th order chain MC Number	N6CH							1			1
13	Balabans topological index J	MOLC9							1		1	
14	Molecular ID for the molecule divided by its number of atoms	WTPT2							1			1
15	Topological symmetry	SYMM1							1			1
16	Octanol-Water partition coefficient	LOGP							1		1	1
17	Molecular distance edge between all secondary and quaternary C atoms	MDE 24							1		1	
18	Average E-state value over all hetero-	EAVE2							1		1	1
19	Geometrical symmetry	SYMM2							1		1	1
20	Combined symmetry	SYMM3							1			1
21	Normalised Shadow area of XZ plane	SHDW5							1			1

21 10 18

添付表2 偽陰性化合物構造から抽出した特徴部分構造  
(Zero test欄に1の表示があるパラメータをモデル改良に用いた)

No.	Structure	ADMEWORKS Name	Zero Test
1		H22-FN-SUB1	
2		H22-FN-SUB2	1
3		H22-FN-SUB3	
4		H22-FN-SUB4	
5		H22-FN-SUB5	1
6		H22-FN-SUB6	1
7		H22-FN-SUB7	1
8		H22-FN-SUB11	1
9		H22-FN-SUB13	
10		H22-FN-SUB15	1
11		H22-FN-SUB17	1

化学物質リスク評価における(定量的)構造活性相関((Q)SAR)およびカテゴリーアプローチ  
の実用化に関する研究 (H21・化学・一般・002)

平成 22 年度分担研究報告書

類似化合物のカテゴリー化による毒性評価に関する研究

研究分担者 吉田 緑

国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部第二室 室長

研究要旨

新規化学物質(1997年~2003年)のラットを用いた短期反復投与毒性試験にて認められた毒性および投与に関連した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約1600の病理組織学的所見は、339の所見に分類することができた。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。投与による病理組織学的所見が最も観察された臓器は肝臓であり、腎、胃と続いた。肝腎についてはこれらの臓器が代謝排泄の主要臓器であること、胃については投与物質が刺激性を有することを反映している結果と考えられた。

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。昨年度は既存化学物質の病理学的所見の分類およびシソーラスの構築を行い、今年度は、新規化学物質のラットを用いた短期反復投与毒性試験より得られた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。今年度は1997年から2003年に審議された新規化学物質について解析した。

方法

1997年から2003年まで審議されたラットを用いた新規化学物質の386物質について、短期反復投与毒性試験より得られた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。また肝臓の小葉中心性肝細胞肥大については、肝重量の増加のみ伴っているものと、血液生化学検査のうち肝機能検査値(ALT、ビリルビン、GGT、

コレステロール)の増加や病組織学的検査において肝細胞壊死、肝細胞脂肪化、炎症細胞浸潤等肝毒性に関連する所見を伴ったものに分けて解析した。

## 結果

今回使用した 386 試験において、投与の影響として記載された病理組織学所見を、昨年度とほぼ同様に、消化器系(肝臓含む)、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、皮膚・皮下・乳腺の 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)。その結果、386 試験より 1622 の病理組織学的所見が認められた。これらの病理組織学的所見をさらに、類似所見ごとに分類し、計 339 種類の所見にまとめることができた(表 2)。

化合物投与により高い頻度の所見が認められた臓器は、肝臓、腎臓、胃であった。これらの臓器において約 50 以上の化合物で観察された所見を以下に述べる。まず肝臓では、小葉中心性肝細胞肥大が 157 化合物に観察され、検索した化学物質の約半数近くで認められた。また肝細胞空胞化(脂肪化を含む)が 50 近くの化合物で観察された。腎臓では、好酸性小体および硝子滴沈着がとも約 50 の化合物で観察され、好塩基性尿管(再生尿管)も 40 を越す化合物で認められた。前胃における扁平上皮過形成も 50 を越す化合物で観察された。その他、20 以上の化合物に観察された所見として、胃境界縁扁平上皮過形成、腺胃粘膜壊死、肝細胞肥大、肝細胞壊死、精巢精上皮の変性、

脾臓の褐色色素沈着、脾臓の髓外造血亢進(表 1)。

多くの病理組織学所見が分類された系は、消化器系であり、続いて泌尿器系、生殖器系であり、組織・器官では、胃、肝臓、腎臓であった(表 2)。

肝臓における小葉中心性肝細胞肥大は最も頻度の高い所見であったが、このうち、42 化合物については、肝重量増加を除き、肝毒性を示唆するその他の所見は認められなかった。また腎臓の好酸性・硝子滴沈着のうち、一部で $\alpha$ 2U グロブリン染色が実施されており、5 化合物で陽性であった。

今回検索した化合物の一部において、特徴的な病変が切歯等に観察された。

今年度検索した試験では、発生頻度の高い病理組織学所見は比較的統一されていたが、発生頻度の低い病変についてはさまざまな病理組織用語が使用されていた(表 1,2)。

## 考察

ラットを用いた新規化学物質の 386 短期毒性試験において、投与により 1622 の病理組織学的所見が観察された。これらの所見は 12 系統の臓器・器官に分類し、338 の病理組織学的所見に分類することができた。

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、胃、肝臓および腎臓であった。とくに肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞空胞化、腎臓の好酸性・硝子滴沈着が高い頻度を示したことは、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と考えられた。この結果は、昨年度の既存化学物質における結果と同様であった。このうち、肝障害を伴わない小葉中心性肝細胞肥大については、毒性

所見ではなく薬物代謝酵素誘導による適応性変化である可能性が高いと考えられた。 $\alpha$ 2U グロブリン染色陽性を示した好酸性・硝子滴沈着については、ラット雄に特有な反応であることから、ヒトへの外挿性は低いと考えられた。

また、今年度検索した新規化学物質において、前胃の扁平上皮過形成、胃境界縁扁平上皮過形成、腺胃粘膜壊死も高い頻度で認められたことは、投与物質が有する胃への刺激性を反映していると考えられた。

上述の他に頻度の高い所見は、肝毒性を示す肝細胞壊死、精巣毒性を示す精上皮変性および貧血に対する反応性変化である脾臓の褐色色素沈着および髄外造血亢進であった。

今回の検索では、少数ではあるが切歯等に特徴的な毒性を示す化合物が認められた。化合物による特徴的な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、さらに新規化合物について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も検討する予定である。

## 結論

新規化学物質(1997年~2003年)のラットを用いた短期反復投与毒性試験にて認められた毒性および投与に関連した病理組織学的

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1622の病理組織学的所見を339の所見にまとめた。この臓器毎に分類した病理組織学的所見を基に、毒性評価の類似性について検討した。投与による病理組織学的所見が最も観察された臓器は肝臓であり、腎、胃と続いた。肝臓および腎臓の変化については、これらの臓器が代謝排泄の主要臓器であること、胃については投与物質が有する刺激性を反映している結果と考えられた。次年度はさらに新規化学物質を追加して同様の解析を実施する。

## 健康危惧情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 2) 雑誌

① Takahashi M, Yoshida M, Inoue K, Morikawa T, Nishikawa A.

② Age-related susceptibility to induction of osteochondral and vascular lesions by semicarbazide hydrochloride in rats. ③ Toxicol Pathol. ④ 38 ⑤ 598-605 ⑥ 2010

① Yahia D, El-Nasser MA, Abedel-Latif M, Tsukuba C, Yoshida M, Sato I, Tsuda S.

② Effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure to pregnant mice on reproduction.

③ J Toxicol Sci. ④ 35 ⑤ 527-33 ⑥ 2010.

①Kawanoto K, Sato I, Yoshida M, Tsuda S

② Air purifiers that diffuse reactive oxygen species potentially cause DNA damage in the lung.

③ J Toxicol Sci ④ 35 ⑤ 929-933 ⑥ 2010.

①Kawanoto K, Sato I, Tsuda S, Yoshida M, Yaegashi K, Saito N, Liu W, Jin Y.

② Ultrasonic-induced tonic convulsion in rats after subchronic exposure to perfluorooctane sulfate (PFOS).

③ J. Toxicol Sci ④ 36 ⑤ 55-62 ⑥ 2011 .

① Takahashi M, Inoue K, Koyama N, Yoshida M, Irie K, Morikawa T, Shibutani M, Honma M, Nishikawa A.

② Life stage-related differences in susceptibility to acrylamide-induced

neural and testicular toxicity

③ Arch Toxicol. ④ ⑤. In press. ⑥ 2011.

① Taketa Y, Yoshida M, Inoue K, Takahashi M, Sakamoto Y, Watanabe G, Taya K, Yamate J, Nishikawa A.

② The newly formed corpora lutea of normal cycling rats exhibit drastic changes in steroidogenic and luteolytic gene expressions. ③ Exp. Toxicol. Pathol. ④ ⑤ In press ⑥ 2011.

## 2. 学会発表

○吉田緑、河部真弓、古川文夫、井上薫、高橋美和、広瀬明彦、西川秋佳：酸化チタン曝露ラットの肺の経時的変化とチタンの局在。第37回日本トキシコロジー学会学術年会要旨集 S128、2010年、

知的財産所有権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録 なし



表 1 ラットにおける新規化学物質の投与に関連した病理組織学所見とシソーラス

項目	所見	所見数	シソーラス
<b>1. 消化器系</b>			
切歯	成熟期エナメル芽細胞鉄色素減少	8	エナメル芽細胞の色素減少 成熟期エナメル芽細胞の鉄色素減少
	エナメル芽細胞の配列不整	5	切歯-成熟期エナメル芽細胞配列不整(回復期) エナメル芽細胞の配列不整 成熟期エナメル芽細胞不整配列
	エナメル芽細胞の変性	1	エナメル芽細胞の変性
	エナメル基質の脱却阻害	1	エナメル基質の脱却阻害
	切歯-エナメル芽細胞の萎縮	1	切歯-エナメル芽細胞の萎縮
	切歯-エナメル芽細胞異形成↑	1	切歯-エナメル芽細胞異形成↑
	歯髄の壊死	1	歯髄の壊死
	炎症性細胞浸潤	3	歯髄の細胞浸潤 歯髄炎 下顎切歯-炎症性細胞浸潤
	象牙細管の配列不整	1	象牙細管の配列不整
	乳頭層配列不整	1	乳頭層配列不整
	下顎切歯-色素沈着	1	下顎切歯-色素沈着
	象牙質の鈣質沈着低下	1	象牙質の鈣質沈着低下
	上切歯の過成長(回復期)	1	上切歯の過成長(回復期)
	乳頭層の増殖	2	切歯-乳頭層嚢胞形成 乳頭層の増殖
	不整配列	1	不整配列
	変性	2	変性 下顎切歯-変性
	斑状歯	1	切歯の斑状歯(回復期)
	下顎切歯-壊死	1	下顎切歯-壊死
	消失	2	消失 切歯部分の欠損(回復期)
	食道	炎症性細胞浸潤	1
食道	食道-粘膜下組織水腫	1	食道-粘膜下組織水腫
前胃	角化亢進	13	過角化 角化亢進 角化症 胃-角質増殖 角化亢進 胃-アカントーシス 胃-前胃上皮過角化
	鈍角化	1	鈍角化
	前胃-出血	2	前胃-出血
	前胃粘膜の萎縮	1	前胃粘膜の萎縮
	壊死	2	壊死
	前胃-びらん	4	前胃-びらん 胃-前胃上皮びらん 胃-前胃上皮びらん びらん

前胃	前胃—粘膜内水疱形成	1 前胃—粘膜内水疱形成	
	潰瘍	17 胃—前胃の潰瘍	
	粘膜下組織炎症性細胞浸潤	14 上皮下細胞浸潤 前胃—粘膜下織における好中球浸潤 前胃粘膜—好中球浸潤 粘膜下組織炎症性細胞浸潤 胃—前胃の粘膜～粘膜下組織のマクロファージ浸潤 胃—前胃の粘膜～粘膜下組織の小円形細胞浸潤 前胃粘膜下炎症 胃—前胃粘膜下組織の色素貪色を伴う炎症性細胞(回復期) 前胃上皮下炎症 前胃炎症	
		9 前胃—粘膜下織の水腫 前胃浮腫	
	前胃—粘膜下織水腫		
	扁平上皮過形成	58 前胃—粘膜過形成 前胃—粘膜肥厚 前胃の過形成 前胃扁平上皮過形成 前胃の扁平上皮粘膜肥厚(棘細胞症)	
		3 前胃—粘膜下組織線維化 前胃線維化 前胃の線維化～肉芽組織(回復期)	
	前胃—粘膜下組織線維化		
	前胃の肉芽組織	2 前胃の肉芽組織	
	境界縁扁平上皮過形成	26 境界縁近接非腺胃部の上皮過形成 境界縁扁平上皮過形成 胃—境界縁肥厚	
	前胃—境界縁上皮角化亢進	7 前胃—境界縁上皮角化亢進 前胃—境界縁扁平上皮過形成(回復期) 胃—境界縁棘細胞症/過角化症	
	胃-前胃境界縁扁平上皮変性	1 胃-前胃境界縁扁平上皮変性	
	腺胃	腺胃—出血	7 腺胃—出血
		腺胃—粘膜壊死	20 胃底腺部粘膜壊死 壊死 壊死
腺胃—主細胞萎縮/壊死		1 腺胃—主細胞萎縮/壊死	
腺胃—旁細胞萎縮/壊死		1 腺胃—旁細胞萎縮/壊死	
幽門部粘膜壊死		2 幽門部粘膜壊死	
腺胃—粘膜萎縮		4 腺胃—胃底腺部粘膜萎縮	
腺胃のびらん		9 腺胃のびらん	
腺胃—粘膜下水腫		6 炎症性水腫 腺胃—粘膜下水腫	
腺胃—粘膜下層中の好酸球増加		16 腺胃—粘膜下層中の好酸球増加 粘膜固有層及び粘膜下層好酸球増加 粘膜固有層及び粘膜下層中の好酸球増加 胃-腺胃好酸球浸潤	
		11 胃—腺胃の炎症性細胞浸潤 胃—腺胃炎症	
炎症性細胞浸潤			

腺胃	腺胃粘膜globule leukocyte増加	5 腺胃粘膜globule leukocyte増加
	腺胃-粘膜好塩基性化変性	5 腺胃-粘膜の好塩基化 2 変性
	胃-腺胃腺頸部粘液細胞空胞化	2 胃-腺胃腺頸部粘液細胞空胞化
	腺胃表面限局性褐色色素沈着(死亡例)	1 腺胃表面限局性褐色色素沈着(死亡例)
	内腔拡張	1 内腔拡張
	胃小窩の延長	1 胃小窩の延長
	腺胃-副細胞萎縮	1 腺胃-副細胞萎縮
	腺胃-副細胞肥大	4 副細胞肥大
	副細胞増加	4 副細胞増加
	好酸性封入体増加	2 好酸性封入体増加
	粘膜分泌凝塊	6 胃-胃粘膜の分泌物凝塊
	腺胃-上皮細胞過形成	18 腺胃-被蓋上皮細胞過形成 粘膜細胞過形成 被蓋上皮細胞過形成 腺胃胃小窩上皮過形成 胃-腺胃小窩上皮の増生 頸部粘膜細胞の増加
	腺胃-再生	1 腺胃-再生
	出血(死亡動物)	1 出血(死亡動物)
胃	胃-びらん	2 胃-粘膜びらん
	炎症性細胞浸潤	2 びまん性炎症性細胞浸潤 胃-マクロファージの浸潤 胃-上皮下の炎症細胞浸潤 炎症性細胞浸潤
	胃-過角化	1 胃-過角化
	胃鼓脹	1 胃鼓脹
	胃-上皮下の浮腫	1 胃-上皮下の浮腫
	潰瘍	1 潰瘍
	粘膜の再生	1 粘膜の再生
十二指腸	十二指腸-びらん	1 十二指腸-びらん
	粘膜上皮の空胞化(死亡動物)	1 粘膜上皮の空胞化(死亡動物)
	十二指腸-マクロファージの浸潤	1 十二指腸-マクロファージの浸潤
	十二指腸鼓脹	1 十二指腸鼓脹
	十二指腸-再生	1 十二指腸-再生
	十二指腸-乳び腔拡張	2 十二指腸-乳び腔拡張 十二指腸-乳糜腔拡張
	十二指腸-粘膜肥厚	2 十二指腸-粘膜肥厚 十二指腸-絨毛肥厚

空腸	粘膜上皮の空胞化(死亡動物)	1 粘膜上皮の空胞化(死亡動物)
	空腸一粘膜固有層の泡沫細胞集簇	4 空腸一粘膜固有層の泡沫細胞集簇
		空腸一マクロファージの浸潤
		粘膜固有層の組織球性細胞集簇
		多核巨細胞の出現を伴う粘膜固有層中の組織球性細胞集簇
	空腸鼓脹	1 空腸鼓脹
	空腸一乳び腔拡張	4 空腸一乳び腔拡張
		乳び腔拡張
空腸	空腸一粘膜肥厚	3 空腸一粘膜肥厚
		空腸一絨毛肥厚
		過形成
	空腸一杯細胞肥大	1 空腸一杯細胞肥大
回腸	粘膜上皮の空胞化(死亡動物)	1 粘膜上皮の空胞化(死亡動物)
	回腸一粘膜固有層泡沫細胞	2 回腸一粘膜固有層泡沫細胞
		回腸一マクロファージの浸潤
	回腸鼓脹	1 回腸鼓脹
	回腸一絨毛肥厚	2 回腸一絨毛肥厚
		回腸一粘膜肥厚
	回腸一杯細胞増加	2 回腸一杯細胞増加
	回腸一杯細胞肥大	1 回腸一杯細胞肥大
	回腸一パイエル氏板萎縮	1 回腸一パイエル氏板萎縮
小腸	パイエル板一高内皮細胞泡沫状	1 パイエル板一高内皮細胞泡沫状
	小腸一粘膜リンパ管拡張	1 小腸一粘膜リンパ管拡張
	内腔拡張	1 内腔拡張
盲腸	上皮過形成(回復期)	1 上皮過形成(回復期)
	上皮細胞壊死	1 上皮細胞壊死
	巣状粘膜びらん	1 巣状粘膜びらん
	好酸球細胞浸潤	2 好酸球細胞浸潤
	盲腸一globule leukocyte増加	2 盲腸一globule leukocyte増加
	盲腸一びまん性炎症性細胞浸潤	6 盲腸一びまん性粘膜リンパ球浸潤(回復期)
		盲腸一びまん性炎症性細胞浸潤
		盲腸一粘膜下層中の細胞浸潤
		盲腸一粘膜固有層の細胞浸潤
		盲腸一粘膜固有層単核球
		盲腸一マクロファージの浸潤
	盲腸一管腔拡張	3 盲腸一管腔拡張
		盲腸鼓脹
		盲腸膨大
	盲腸一出血	1 盲腸一出血
	盲腸一粘膜過形成	1 盲腸一粘膜過形成
	盲腸一粘膜うっ血	1 盲腸一粘膜うっ血
	盲腸一杯細胞萎縮	3 盲腸一杯細胞萎縮