

結腸	過形成	1 過形成
	結腸-globule leukocyte増加	4 結腸-globule leukocyte増加
	結腸-マクロファージの浸潤	1 結腸-マクロファージの浸潤
	結腸-好酸球細胞浸潤	2 結腸-好酸球細胞浸潤
		結腸-好酸球細胞浸潤
	結腸-粘膜過形成	2 結腸-粘膜過形成
		結腸-粘膜肥厚
	結腸-杯細胞萎縮	3 結腸-杯細胞萎縮
		結腸-杯細胞減少
		杯細胞減少
	結腸-杯細胞増加	2 結腸-杯細胞増加
	結腸-杯細胞肥大	1 結腸-杯細胞肥大
大腸		1 結腸-杯細胞肥大
直腸	直腸-globule leukocyte増加	4 直腸-globule leukocyte増加
		直腸-マクロファージの浸潤
	直腸-好酸球細胞浸潤	1 直腸-好酸球細胞浸潤
	直腸-粘膜過形成	1 直腸-粘膜過形成
	直腸-杯細胞萎縮	1 直腸-杯細胞萎縮
	直腸-杯細胞増加	3 直腸-杯細胞増加
	直腸-リンパ組織萎縮	1 直腸-リンパ組織萎縮
唾液腺	顎下腺腺房細胞の肥大	1 顎下腺腺房細胞の肥大
	唾液腺-果粒管の蛋白様物質の減少	1 唾液腺-果粒管の蛋白様物質の減少
	唾液腺-顎下腺炎症	1 唾液腺-顎下腺炎症
	唾液腺-顎下腺管上皮過形成	1 唾液腺-顎下腺管上皮過形成
顎下腺	顎下腺-漿液線細胞肥大	2 顎下腺-漿液線細胞肥大
舌下腺	舌下腺-漿液線細胞肥大	1 舌下腺-漿液線細胞肥大

肝臓	肝-小葉中心性肝細胞肥大	157	肝-小葉中心性肝細胞肥大 肝細胞のすり硝子様変性 小葉中心性くもり硝子変性
	肝-びまん性肝細胞肥大(回復期)	18	肝臓-びまん性肝細胞肥大
	肝-肝細胞肥大	26	肝-肝細胞腫大 肥大
	肝-小葉周辺性肝細胞肥大	8	肝臓-細葉周囲性肝細胞肥大 肝-小葉周辺性肝細胞肥大
	肝-肝細胞空胞化	48	肝臓-小葉周辺肝細胞微細脂肪滴 肝-肝細胞空胞化 肝-門脈周囲肝細胞脂肪変性 肝-肝細胞空胞変性 肝-肝細胞微細空胞化 肝-小葉周辺性肝細胞内脂肪滴 肝臓-空胞化 肝臓-小葉周辺性脂肪化
	肝-グリソン氏鞘細胞浸潤	3	肝-グリソン氏鞘細胞浸潤 グリソン鞘細胞浸潤 肝-グリソン氏鞘細胞浸潤 肝-髓外造血
	肝臓-髓外造血亢進		
	肝-色素沈着	10	肝-色素沈着 肝-クッパー細胞色素沈着 ヘモジデリン沈着 肝-クッパー細胞内胆汁色素沈着 肝-小葉間胆管内胆汁鬱滞 肝臓-色素沈着
	肝-胆汁うっ滞	3	肝-胆汁うっ滞
	肝臓-胆管増殖	8	肝臓-胆管増殖 細胞浸潤を伴う胆管増生 肝-小葉間胆管内過形成 胆管過形成 胆管増生 肝-小葉間胆管内過形成
	線維化	5	肝門線維化 線維化 胆管周囲線維化
	単細胞壊死	7	単細胞壊死
	肝臓-巣状肝細胞壊死	26	小葉中心性単細胞壊死 中心静脈周囲細胞壊死 限局性壊死 肝臓-広範な壊死 肝臓-巣状肝細胞壊死 塊状壊死 肝-肝細胞壊死

肝臓	炎症性細胞浸潤	15 肝臓—単核細胞浸潤
		類洞内組織球性細胞びまん性浸潤
		炎症性細胞浸潤
		肝—小葉中心性の組織球浸潤
		肝—小葉中心性単核細胞浸潤
		肝臓—シヌソイド内の白血球病巣
		肝臓—マクロファージの浸潤
		肝臓—炎症性細胞浸潤
		肝臓—胆管周囲性炎症細胞浸潤
		肝臓—門脈周囲性単細胞浸潤
		肝—慢性炎症
		細胞浸潤
		肝—門脈域リンパ球性細胞浸潤
	肝—類洞内皮細胞増殖	1 肝—類洞内皮細胞増殖
	肝—類洞内皮細胞増殖	1 肝—類洞内皮細胞増殖
	好塩基性領域増加	1 好塩基性領域増加
	肝細胞の分裂像増加	9 肝細胞の分裂像増加
	肝臓—肝細胞核の大小不同	2 肝臓—肝細胞核の大小不同
	核小体明瞭化	9 肝臓—肝細胞核小体明瞭
		肝細胞核大型化
	肝—グロウケン含有減少	1 肝—グロウケン含有減少
	肝—肝細胞PAS陽性物質増加	1 肝—肝細胞PAS陽性物質増加
	肝—小葉中心性肝細胞好酸性化	3 肝—小葉中心性肝細胞好酸性化
	肝—肝細胞細胞質好酸性化	肝—肝細胞細胞質好酸性化
	肝—肝細胞空胞の減少	1 肝—肝細胞空胞の減少
	肝—肝細胞変性	2 肝—肝細胞変性
		肝—門脈周囲性細胞質変性
	肝臓—肝胆管上皮変性	1 肝臓—肝胆管上皮変性
	肝—肝臓ペリオシス	2 肝—肝臓ペリオシス
		半小葉性洞拡張
	肝—小肉芽腫	10 肝—小肉芽腫
		肉芽腫
	門脈血管周囲水腫	1 門脈血管周囲水腫
	卵円形細胞過形成	1 卵円形細胞過形成
	肝—類洞泡沫細胞	1 肝—類洞泡沫細胞

2. 呼吸器系		
鼻甲介	鼻甲介—気道上皮偽腺形成	1 鼻甲介—気道上皮偽腺形成
鼻腔	鼻甲介と鼻中隔の癒着	1 鼻甲介と鼻中隔の癒着
	鼻腔—炎症細胞を伴う好酸性 滲出物	1 鼻腔—炎症細胞を伴う好酸性滲出物
	鼻腔—嗅粘膜上皮再生(死亡動物)	1 鼻腔—嗅粘膜上皮再生(死亡動物)
気管	気管—気管腺拡張(回復期)	1 気管—気管腺拡張(回復期)
	気管—マクロファージの浸潤	1 気管—マクロファージの浸潤
	気管—粘膜上皮再生(死亡動物)	気管—粘膜上皮再生(死亡動物)
肺	出血	1 出血
	肺—水腫(死亡動物)	1 肺—水腫(死亡動物)
	肺—肺静脈心筋の変性・壊死	1 肺—肺静脈心筋の変性・壊死
	肺—肺泡マクロファージ集簇	15 肺—肺泡マクロファージ集簇
		肺—マクロファージの浸潤
		肺泡内マクロファージ集合
		肺泡内泡沫細胞
		泡沫細胞の集簇
		肺—泡沫状組織球集簇
		肺—気管支上皮泡沫状化
		肺—肺泡組織球症
	肺—炎症性細胞浸潤	10 肺—間質性肺炎
		肺—限局性肺炎
		びまん性炎症性細胞浸潤(死亡動物)
		細気管支周囲のリンパ球凝集
		肺—炎症性細胞浸潤
		肺
		肺—好中球浸潤
		肺—肺炎
		脈管周囲のリンパ球凝集
	肺	1 肺
	肺—肺泡細胞肥大	3 肺—肺泡細胞肥大
	II型肺細胞上皮細胞の増加	1 II型肺細胞上皮細胞の増加
	過形成	3 異型性のある肺泡上皮細胞の限局性増生
		肺—びまん性細気管支上皮過形成(死亡動物)
		肺—肺泡壁瀰漫性肥厚
	肺泡内好酸性壊死組織	1 肺泡内好酸性壊死組織
	肺—肺泡壁限局性菲薄化	1 肺—肺泡壁限局性菲薄化

3. 泌尿器系		
腎臓	好酸性小体	2 腎-好酸性小体増加[抗 α 2u-グロブリン抗体(+)] 腎-好酸性小体増加[抗 α 2u-グロブリン抗体(+)]
		50 近位尿細管上皮好酸性小体増加 好酸性小体増加 腎臓-皮質尿細管好酸性封入体 腎臓-近位尿細管上皮好酸性滴状物 エオジン好性無構造物蓄積 腎-エオジン好性球状物蓄積
	硝子滴沈着	3 硝子滴増加[抗 α 2u-グロブリン抗体(+)] 47 近位尿細管ヒアリン滴増加 近位尿細管上皮の硝子滴 腎-皮質尿細管ヒアリン滴
	腎-好塩基性尿細管	43 限局性尿細管好塩基性化 腎臓-再生 腎臓-髓質尿細管好塩基性化
	腎臓-巢状出血(死亡動物) 尿細管壊死	1 腎臓-巢状出血(死亡動物) 15 尿細管壊死 腎-壊死性残渣(回復期) 腎臓-尿細管上皮細胞壊死
	腎-尿細管上皮萎縮 腎臓-尿細管拡張	5 限局性尿細管萎縮 19 腎臓-尿細管拡張 拡張[皮質部] 腎髄質外帯尿細管拡張 びまん性尿細管拡張 腎臓-遠位尿細管拡張 皮質尿細管拡張 遠位尿細管拡張
	色素沈着	8 ヘモジデリン沈着 腎-色素沈着 腎臓-黄褐色色素沈着
	腎-皮質鉍質沈着 尿細管上皮小空胞化 移行上皮過形成 尿細管肥大 尿細管過形成 円柱	1 腎-皮質鉍質沈着 13 腎臓-近位尿細管上皮の空胞化 2 移行上皮過形成 15 遠位尿細管上皮肥大 7 尿細管上皮の過形成 12 近位尿細管のタンパク様円柱 硝子円柱 腎臓-尿円柱 腎臓-皮質尿細管好酸性尿円柱 腎臓-顆粒円柱 蛋白円柱 腎-顆粒円柱 顆粒円柱(回復期) 腎-尿細管硝子円柱 尿細管円柱
	腎-近位尿細管上皮好酸性小体減少	1 腎-近位尿細管上皮好酸性小体減少 腎-近位尿細管細胞変性

腎臓	腎-腎盂拡張	1 腎-腎盂拡張
	腎-腎盂上皮の過形成	1 腎-腎盂上皮の過形成
	腎-水腎症	1 腎-水腎症
	炎症性細胞浸潤	9 腎臓-マクロファージの浸潤 腎臓-リンパ球浸潤 小円形細胞浸潤 リンパ組織細胞巣 腎臓-尿細管好塩基球増加 慢性/活性化炎症 慢性炎症
	腎臓-腎症	1 腎臓-腎症
	尿細管管腔内細胞残渣	2 腎臓-管腔内好酸性物質 尿細管管腔内細胞残渣
	線維化	2 線維化 腎臓-髓質孤在性嚢胞
	水腎症	1 水腎症
	腎盂拡張	1 腎盂拡張
	腎臓-動脈壁肥厚	2 腎臓-動脈壁肥厚
	尿細管上皮の巨大核	1 尿細管上皮の巨大核
	腎-皮髄境界部尿細管上皮核 大小不同	1 腎-皮髄境界部尿細管上皮核大小不同
	尿細管変性	8 腎臓-尿細管上皮変性 腎-尿細管慢性病変 腎髄質外帯尿細管変性/再生 腎-尿細管急性病変
	糸球体変性	1 糸球体変性
	腎臓-嚢胞性尿細管	2 腎臓-嚢胞性尿細管 腎臓-被膜化の線維化を伴う髓質孤在性嚢胞
	腎-乳頭壊死	1 腎-乳頭壊死
	腎-乳頭上皮過形成	1 腎-乳頭上皮過形成
腎-乳頭石灰化	1 腎-乳頭石灰化	
腎盂炎	1 腎盂炎	
尿管	移行上皮の空胞化	1 移行上皮の空胞化
膀胱	膀胱-上皮肥大	2 膀胱-上皮肥大
	膀胱-血管炎	1 膀胱-移行上皮細胞肥大 1 膀胱-血管炎
	移行上皮の空胞化	1 移行上皮の空胞化
	移行上皮微細空胞化	1 移行上皮微細空胞化
	上皮びらん	1 上皮びらん
	上皮下浮腫	1 上皮下浮腫
	炎症性細胞浸潤	7 単核細胞浸潤 膀胱-慢性炎症 肉芽腫性炎症 慢性/活性化炎症 膀胱炎(死亡例) 膀胱-上皮炎症細胞浸潤 膀胱-マクロファージの浸潤
	内腔拡張(死亡例)	1 内腔拡張(死亡例)
	膀胱-移行上皮過形成	11 膀胱-移行上皮過形成

4.生殖器系		
精巣	出血	1 出血
	精祖細胞の消失	1 精祖細胞の消失
	精上皮の壊死	1 精上皮の壊死
	精上皮の変性	26 精上皮の変性
		円形精子
		成熟精子細胞の離出阻害
		精子細胞の核変形
		精子細胞の基底側停滞
		精子細胞核の変形
		精子細胞変性
		精巣上体-異型精子細胞出現
		精子放出阻害
		精巣-成熟精子細胞の離出阻害及び精子細胞の基底側停滞
		精巣-精細管上皮の変性
	精巣-精細管変性	
	精巣-精上皮の空胞化	
	精巣-多核巨細胞	
	精巣-両側性伸長精子	
	精母細胞の空胞化	
	精母細胞の単細胞壊死	
	多核巨細胞形成	
	精子形成低下	
	精子の消失	
	精子数の減少	
	精巣-成熟精子細胞減少	
	精母細胞の消失	
	精細管萎縮	
	ライディヒ細胞過形成	
	間細胞増生	
	ライディヒ細胞空胞化	
	ライディヒ細胞萎縮(死亡例)	
	精巣-間細胞増生	
	炎症性細胞浸潤	
	精巣-間質中泡沫細胞	
	精巣-水腫	
精巣上体	精巣上体-出血	1 精巣上体-出血
	炎症性細胞浸潤	1 炎症性細胞浸潤
	管腔内に細胞残渣	11 管腔内に細胞残渣
		精巣上体管デブリ(回復期)
		精巣上体-細胞残屑
		精巣上体-精子細胞変性
		精子の減少
		管内精子減少
		精子の減少
		精巣上体-精子数の減少
	精巣上体-萎縮	
	無精子症	
	精子肉芽腫(死亡例)	

精囊	精囊－萎縮	4 精囊－萎縮
	精囊－分泌低下	5 アポトーシスを伴う腺房萎縮 精囊－貯留分泌物減少 精囊－分泌低下 精囊－分泌物減少
前立腺	精囊－間質性細胞増殖	1 精囊－間質性細胞増殖
	前立腺－分泌低下	1 前立腺－腺房拡張
	前立腺－萎縮	2 前立腺－分泌物減少 8 アポトーシスを伴う腺房萎縮 前立腺－萎縮 前立腺－間質性細胞増殖 前立腺－小型化(剖検)
卵巢	間質線増殖	1 間質線増殖
	間質腺微細空胞化	1 間質腺微細空胞化
	卵巢－間質腺微細空胞化	1 卵巢－間質腺微細空胞化 卵巢－マクロファージの浸潤
	卵巢－黄体微細空胞化	1 卵巢－黄体微細空胞化
	卵巢－萎縮	4 卵巢－小型 卵巢－閉鎖卵胞増加 卵巢－低形成 卵巢－卵胞変性
子宮	子宮－萎縮	1 子宮－萎縮
	子宮－拡張	1 子宮－拡張
膣	膣－マクロファージの浸潤	1 膣－マクロファージの浸潤
	膣－粘膜萎縮	1 膣－粘膜萎縮

5.内分泌系		
下垂体	下垂体-マクロファージの浸潤	2 下垂体-マクロファージの浸潤 下垂体-泡沫状マクロファージ
	下垂体-塩基好性細胞の肥大 下垂体-前葉の大型色素嫌性細胞	3 下垂体-塩基好性細胞の肥大 1 下垂体-前葉の大型色素嫌性細胞
甲状腺	コロイドの減少 甲状腺-ろ胞上皮肥大	8 コロイドの減少 19 甲状腺-ろ胞上皮肥大 甲状腺-びまん性の濾胞細胞肥大 甲状腺-明白な濾胞細胞肥大
	甲状腺-びまん性過形成	4 甲状腺-びまん性過形成 甲状腺-小型濾胞の増加 甲状腺-小濾胞
	甲状腺-濾胞拡張 甲状腺-マクロファージの浸潤	1 甲状腺-濾胞拡張 1 甲状腺-マクロファージの浸潤
副腎	束状帯細胞肥大 束状帯大型空胞化 副腎-球状層空胞化 皮質肥大 皮質空胞化 副腎-束状帯皮質細胞萎縮 限局性壊死 皮質の脂肪滴の減少	10 束状帯細胞肥大 8 束状帯大型空胞化 1 副腎-球状層空胞化 13 皮質肥大 2 副腎-皮質空胞化 1 副腎-束状帯皮質細胞萎縮 1 限局性壊死 2 皮質の脂肪滴の減少 副腎-脂質枯渇
	皮質の脂肪滴増加 副腎-うっ血	1 副腎-皮質球状帯細胞の脂肪滴増加 2 副腎-うっ血 副腎-束状帯細胞出血
	副腎-マクロファージの浸潤 皮質細胞浸潤	1 副腎-マクロファージの浸潤 3 副腎-皮質の単核細胞浸潤 副腎-皮質単核球

6. リンパ・造血器系		
胸腺	萎縮	16 萎縮 胸腺ーリンパ球の枯渇 胸腺ーリンパ球形成不全 胸腺ーリンパ球融解増加 胸腺ーアポトーシス
脾臓	胸腺ー皮質の肥厚	1 胸腺ー皮質の肥厚
	うっ血	16 うっ血 うっ血
	脾臓色素沈着	28 ヘモジリン沈着 脾ー色素沈着 褐色色素沈着の増加 脾臓ー色素沈着
	髓外造血亢進	41 髓外造血亢進 脾臓ー赤脾髄の細胞数増加
	濾胞萎縮	6 脾臓ーリンパ球減少 脾臓ーリンパ球融解 脾臓ーリンパ組織萎縮 脾臓ー白脾臓の萎縮 脾臓ー濾胞萎縮 脾ー白脾髄リンパ球減少
	脾臓ー辺縁帯リンパ球の枯渇 リンパ濾胞増生	1 脾臓ー辺縁帯リンパ球の枯渇 10 単純性肥大 反応性肥大 脾臓ー胚中心発達 脾臓ーリンパ濾胞の過形成 脾ーリンパ濾胞増生 脾臓ー白脾髄の肥大 リンパ濾胞増生 脾臓ーリンパ細胞過形成
	被膜炎 抹消リンパ組織増生(死亡例)	2 被膜炎 1 抹消リンパ組織増生(死亡例)
	脾ー赤脾髄泡沫細胞	3 脾ー赤脾髄泡沫細胞 脾臓ー空胞を含む大食細胞の集簇 脾臓ー赤脾髄内マクロファージ増加
	脾臓ー赤脾髄の好中球浸潤	1 脾臓ー赤脾髄の好中球浸潤
骨髓	骨髓ー造血細胞減少	12 骨髓(大腿骨)ー造血細胞の減少 骨髓ー骨髓低形成 骨髓ー脂肪萎縮 骨髓ー脂肪浸潤 骨髓(胸骨)ー骨髓の脂肪置換 骨髓(胸骨)ー骨髓細胞成分の減少 骨髓(大腿骨)ー骨髓細胞成分の減少
	骨髓ー造血亢進	10 骨髓ー赤血球系造血細胞増加 骨髓(大腿骨)ー骨髓細胞密度の増加 骨髓ー造血亢進 骨髓(大腿骨)ー骨髓腔内の骨形成 骨梁の増加 大腿骨(骨髓)ー造血細胞の増加 骨髓ー赤芽球系細胞過形成

リンパ節	腸間膜リンパ節—マクロファージ浸潤	11	リンパ節
			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
			腸間膜リンパ節—マクロファージ浸潤
			腸間膜リンパ節—リンパ洞泡沫細胞
			腸間膜リンパ節—組織球性細胞集簇
			腸間膜リンパ節—組織球増殖
			下顎リンパ節—組織球症
			下顎リンパ節—マクロファージの浸潤
			高内皮細胞泡沫状化
	リンパ節—萎縮	4	リンパ節—萎縮
			腸間膜リンパ節—リンパ球形成不全
			腸間膜リンパ節—リンパ球減少
	リンパ性過形成	9	下顎リンパ節—リンパ細胞過形成
			腋窩リンパ節—慢性反応性過形成
			縦隔リンパ節—傍皮質肥大
			縦隔リンパ節—胚中心発達
			肝リンパ節—組織球性細胞増加
			リンパ性過形成
			腸間膜リンパ節—胚中心発達
	腸間膜リンパ節—リンパ管拡張	2	腸間膜リンパ節—リンパ管拡張
	腸間膜リンパ節—洞出血	1	腸間膜リンパ節—洞出血

7. 循環器系		
心臓	心筋壊死	5 心筋繊維の限局性壊死 びまん性心筋変性/壊死 心臓一細胞浸潤を伴う心筋壊死
	心筋変性	3 心筋空胞変性 心筋小胞形成 心臓一筋線維空胞化
	心一限局性心筋炎	15 心筋組織球浸潤 心一限局性心筋炎 心一筋空胞化 心臓一びまん性炎症細胞浸潤 心臓一びまん性心筋炎 心臓一マクロファージの浸潤 心臓一限局性心筋炎 心臓一びまん性心筋炎 心臓一弁膜心内膜炎 単核細胞浸潤
8. 骨格系		
		心臓一びまん性炎症細胞浸潤
骨格筋	骨格筋一細胞浸潤を伴う筋線維壊死	1 骨格筋一細胞浸潤を伴う筋線維壊死
	骨格筋(大腿筋)一萎縮	1 骨格筋(大腿筋)一萎縮
足根関節	滑膜炎	1 滑膜炎
	足根関節一骨周囲の新生骨形成	2 足根関節一骨周囲の新生骨形成
大腿骨	骨菲薄化	2 骨梁菲薄化
	大腿骨一骨端軟骨の菲薄化	1 大腿骨一骨端軟骨の菲薄化
	大腿骨一骨密度萎縮	1 大腿骨一骨密度萎縮
	大腿骨一骨梁増加	1 大腿骨一骨梁増加
	大腿骨一軟骨びらん	1 大腿骨一軟骨びらん
	大腿骨一破骨細胞増加	1 大腿骨一破骨細胞増加
	大腿骨一破骨細胞肥大	1 大腿骨一破骨細胞肥大
	大腿骨(外側顆)一軟骨細胞の壊死(回復期)	2 大腿骨(外側顆)一軟骨細胞の壊死(回復期)
	骨髓腔の線維性組織増生(回復期)	1 骨髓腔の線維性組織増生(回復期)
	大腿骨(内側顆)一裂溝形成(回復期)	1 大腿骨(内側顆)一裂溝形成(回復期)
	軟骨細胞の壊死(回復期)	1 軟骨細胞の壊死(回復期)
	軟骨細胞の変性(回復期)	1 軟骨細胞の変性(回復期)

10. 感覚器系		
眼球	眼球—マクロファージの浸潤	1 眼球—マクロファージの浸潤
	眼球—角膜上皮の萎縮	1 眼球—角膜上皮の萎縮
ハーダー腺	ハーダー腺—マクロファージの浸潤	1 ハーダー腺—マクロファージの浸潤
	ハーダー腺—分泌亢進	2 ハーダー腺—分泌亢進 腺腔内褐色分泌物貯留
涙腺	涙腺—萎縮	1 涙腺—萎縮
11. 皮膚・皮下・乳腺・腹腔		
口唇	口唇—角化亢進	1 口唇—角化亢進
	口唇—皮下組織細胞浸潤	1 口唇—皮下組織細胞浸潤
	口唇—表皮過形成	1 口唇—表皮過形成
	口唇—表皮壊死	2 口唇—表皮壊死
皮膚	(回復期)皮膚—表皮から皮下組織の細胞壊死	1 (回復期)皮膚—表皮から皮下組織の細胞壊死
	皮膚—過角化症	1 皮膚—過角化症
	皮膚—脱毛部の扁平上皮過形成	1 皮膚—脱毛部の扁平上皮過形成
		皮膚—皮下組織細胞浸潤
	皮膚—付属器萎縮	2 皮膚—付属器萎縮 皮膚—毛包の萎縮
	皮膚—痂皮形成	1 皮膚—痂皮形成
乳腺	乳腺—ケラチンのう胞	1 乳腺—ケラチンのう胞
	乳腺—萎縮	1 乳腺—萎縮
	乳腺—小葉性過形成	1 乳腺—小葉性過形成
腹腔脂肪組織	腹腔脂肪組織—出血	1 腹腔脂肪組織—出血
12. 神経系		
脳	脳—マクロファージの浸潤	1 脳—マクロファージの浸潤
脳	脳—海綿状変化	1 脳—海綿状変化
小脳	小脳—海綿状変性	1 小脳—海綿状変性
脊髄	脊髄—マクロファージの浸潤	1 脊髄—マクロファージの浸潤
脊髄	脊髄—海綿状変化	脊髄—海綿状変化
	脊髄—(頸部)軸索の変性	2 脊髄—(頸部)軸索の変性
末梢神経	末梢神経—海綿状変化	1 末梢神経—海綿状変化
	坐骨神経—マクロファージの浸潤	1 坐骨神経—マクロファージの浸潤
	坐骨神経—軸索の変性	1 坐骨神経—軸索の変性
	坐骨神経—単線維変性	1 坐骨神経—単線維変性
	坐骨神経—変性	1 坐骨神経—変性
	坐骨神経—髄鞘断裂	1 坐骨神経—髄鞘断裂
	視神経—海綿状変化	1 視神経—海綿状変化
	所見数	1622

表2 臓器・器官ごとの病理組織学的所見の分類

項目	所見数	項目	所見数
1. 消化器系		5. 内分泌系	
切歯	19	下垂体	3
食道	2	甲状腺	5
前胃	16	副腎	12
腺胃	26	内分泌所見分類	20
胃	7	6. リンパ・造血器系	
十二指腸	7	胸腺	2
空腸	6	脾臓	10
回腸	7	骨髄	2
小腸	3	リンパ節	5
盲腸	11	リンパ・造血器系所見分類	19
結腸	8	7. 循環器系	
大腸	1	心臓	3
直腸	6	循環器所見分類	3
唾液腺	4	8. 骨格系	
顎下腺	1	骨格筋	2
舌下腺	1	足根関節	2
肝臓	32	大腿骨	11
消化器系所見分類	157	骨格系所見分類	15
2. 呼吸器系		10. 感覚器系	
鼻甲介	1	眼球	2
鼻腔	3	ハーダー腺	2
気管	3	涙腺	1
肺	10	感覚器所見分類	5
呼吸器系所見分類	17	11. 皮膚・皮下・乳腺・腹腔	
3. 泌尿器系		口唇	4
腎臓	35	皮膚	5
尿管	1	乳腺	3
膀胱	9	腹腔脂肪組織	1
泌尿器系所見分類	45	皮膚・皮下・乳腺・腹腔所見分類	13
4. 生殖器系		12. 神経系	
精巣	12	脳	3
精巣上体	6	脊髄	3
精嚢	3	末梢神経	7
前立腺	2	神経系所見分類	13
卵巣	5	所見分類の合計	
子宮	2	339	
陰	2		
生殖器系所見分類	32		

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Matsumoto M, Hirose A, Ema M.	Developmental toxicity of nitrophenolic herbicide dinoseb, 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol.	Kortekamp A	Herbicides and Environment	InTech	Croatia, Rijeka	2011	543-560

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
本間正充	構造活性相関による遺伝毒性の予測	国立医薬品食品研究所報告	128	39-43	2010
Galloway S, Lorge E, Aardema MJ, Eastmond D, Fellows M, Heflich R, Kirkland D, Levy DD, Lynch AM, Marzin D, Morita T, Schuler M, Speit G.	Workshop summary: Top concentration for in vitro mammalian cell genotoxicity assays; and report from working group on toxicity measures and top concentration for in vitro cytogenetics assays (chromosome aberrations and micronucleus).	Mutat Res	in press		2011
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	国立医薬品食品研究所報告	128	44-49	2010
広瀬明彦	レギュラトリーサイエンスにおけるコンピュータを用いた構造活性予測研究の現状と展望	国立医薬品食品研究所報告	128	27-28	2010
Kikura-Hanajiri R, Kawamura M, Miyajima A, Sunouchi M, Goda Y	Determination of a new designer drug, N-hydroxy-3,4-methylenedioxymethamphetamine and its metabolites in rats using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry.	Forensic Sci Int	198(1-3)	62-69	2010
Matsumoto M, Fujii S, Hirose A. and Ema M.	Prenatal developmental toxicity of gavage or feeding doses of 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol in rats.	Reprod Toxicol	29(3)	292-297	2010
江馬 眞、小林憲弘、納屋聖人、花井荘輔、中西準子	二酸化チタンの発がん性評価	環境毒性学会誌	13(1)	15-26	2010
Ema M, Kobayashi N, Naya M, Hanai S. and Nakanishi J.	Reproductive and developmental toxicity studies of manufactured nanomaterials.	Reprod Toxicol	30(3)	343-352	2010
Kobayashi N, Naya M, Ema M, Endoh S, Maru J, Mizuno K, Nakanishi J.	Biological response and morphological assessment of individually dispersed multi-wall carbon nanotubes in the lung after intratracheal instillation in rats.	Toxicology	276(3)	143-153	2010

高橋美加、松本真理子、宮地繁樹、菅野誠一郎、菅谷芳雄、平田睦子、鎌田栄一、江馬眞、広瀬明彦	OECD 化学物質対策の動向(第 16 報) - 第 27 回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議(2008 年オタワ)	化学生物総合管理学会誌	6(2)	180-188	2010
江馬 眞、納屋聖人、吉田喜久雄、永翁龍一	次世代の冷媒の候補とされている 2,3,3,3-Tetrafluoroprop-1-ene (HFO-1234yf)の毒性評価	環境毒性学会誌	13(2)	73-84	2010
江馬 眞、小林憲弘、納屋聖人、花井荘輔、中西準子	種々の暴露経路による二酸化チタンの体内分布及び毒性	環境毒性学会誌	13(2)	85-103	2010
Hirata-Koizumi M, Fujii S, Ono A, Hirose A, Imai T, Ogawa K, Ema M. and Nishikawa A.	Two-generation reproductive toxicity study of aluminium sulfate in rats.	<i>Reprod Toxicol</i>	31(2)	219-230	2011
Yahia D, El-Nasser MA, Abedel-Latif M, Tsukuba C, Yoshida M, Sato I, Tsuda S.	Effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure to pregnant mice on reproduction.	<i>J Toxicol Sci.</i>	35(4)	527-33	2010
Kawanoto K, Sato I, Yoshida M, Tsuda S	Air purifiers that diffuse reactive oxygen species potentially cause DNA damage in the lung.	<i>J Toxicol Sci</i>	35(6)	929-933	2010
Kawanoto K, Sato I, Tsuda S, Yoshida M, Yaegashi K, Saito N, Liu W, Jin Y.	Ultrasonic-induced tonic convulsion in rats after subchronic exposure to perfluorooctane sulfate (PFOS).	<i>J. Toxicol Sci</i>	36(1)	55-62	2011
Taketa Y, Yoshida M, Inoue K, Takahashi M, Sakamoto Y, Watanabe G, Taya K, Yamate J, Nishikawa A.	The newly formed corpora lutea of normal cycling rats exhibit drastic changes in steroidogenic and luteolytic gene expressions.	<i>Exp. Toxicol. Pathol.</i>	in press		2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Developmental Toxicity of Nitrophenolic Herbicide Dinoseb, 2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol

Mariko Matsumoto, Akihiko Hirose and Makoto Ema
*Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center,
National Institute of Health Sciences
Japan*

1. Introduction

Dinoseb (2-sec-butyl-4,6-dinitrophenol; CAS No. 88-85-7), a dark reddish-brown solid or dark orange viscous liquid, depending on the temperature (melting point: 32-42 °C) (Kidd & James, 1991), was approved for sale in the US in 1948 as a nitrophenolic herbicide in soybeans, vegetables, fruits, nuts, citrus and other field crops for the selective control of grass and broadleaf weeds (EXTOXNET, 1996; Schneider, 1986). Dinoseb is also used as an insecticide for grapes and as a seed crop drying agent (EXTOXNET, 1996). Dinoseb is one of the chemicals available on the market on the basis of safety tests conducted by Industrial Bio-Test Laboratory, a concern later found to have submitted many flawed and even fraudulent reports on its procedures and results (Shabecoff, 1986). Subsequently, several studies showed that dinoseb has the potential to produce developmental toxicity including teratogenicity in rats, mice and rabbits (Giavini et al., 1986; Johnson, 1988; Preache & Gibson, 1975a; Preache & Gibson, 1975b).

Dinoseb as a pesticide was banned in the US in 1986 and the EU in 1991 owing to the potential risk of adverse health effects in humans (EXTOXNET, 1996; Rotterdam Convention, 2006), but dinoseb and its salts are still widely used as other agricultural products (PAN, 2006). Dinoseb as a pesticide is also banned in Japan, but its import is permitted (PAN, 2006). The volumes of dinoseb imported into Japan were estimated to be 615 tons in fiscal year 2008 and 726 tons in fiscal year 2009 (NITE, 2009). Dinoseb is a high-volume chemical with production or importation exceeding 1,000 tons per year in Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) member countries (OECD, 2004).

Dinoseb is well absorbed from the gastrointestinal tract by the oral route and can pass through the placenta into the fetus in mice (Gibson & Rao, 1973). A dermal study showed that in six hours young and adult female rats absorbed about 44% of the dose, while at 120 hours 75.9% was absorbed in young and 92.5% in adults (Hall et al., 1992). Dinoseb shows relatively strong acute toxicity with an oral LD₅₀ of 5-50 mg/kg in female rats (MHLW, 2005), an intraperitoneal LD₅₀ of 14.1-22.5 mg/kg in mice (US EPA, 2003b) and a dermal LD₅₀ of 40 mg/kg in rabbits (US EPA, 2003b). Inhalation LC₅₀ is 33-290 mg/m³ for 4-hour exposure in rats (US EPA, 2003b). The basic mechanism of toxicity is thought to be

stimulation of oxidative metabolism in cell mitochondria by the uncoupling of oxidative phosphorylation (Leftwich et al., 1982). Toxicity of dinoseb is enhanced by physical activity and high ambient temperature such as in an outdoor agricultural environment (Leftwich et al., 1982; US EPA, 2007). Early symptoms of dinoseb exposure include hyperthermia, sweating, headache and confusion. Severe exposure may result in restlessness, seizures, coma and death (Leftwich et al., 1982; US EPA, 2006; US EPA, 2007).

Exposure to dinoseb may occur by direct contact, ingestion or inhalation by users and producers, but indirect exposure to dinoseb via the environment is also anticipated. The microbial breakdown of dinoseb has been demonstrated in soils, but dinoseb persists for about two to four weeks after application (Health Canada, 1991). A soil persistence of 24 to 42 months was also observed in potato fields in Canada (O'Neill et al., 1989). It has been reported that dinoseb was detected in water supplies in Canada and the US, and dinoseb residues were found in a cotton meal sample (Health Canada, 1991).

Developmentally toxic effects of chemicals are influenced by the susceptibility of animal species and strains, the developmental stages of offspring and administration doses (Schardein, 2000; Wilson & Warkany, 1965). Teratogenicity is governed by dose-effect relations, but there are many variable factors such as the duration of chemical treatment (Wilson, 1966), frequency of dosing (Isaacson & Chaudhry, 1962), routes or modes of administration (Hansen & Billings, 1986; Kavlock et al., 1982; Kimmel, 1977; Staples et al., 1976), the vehicle/suspending agent (Anderson & Morse, 1966) or a combination of chemicals (Wilson, 1964). Dinoseb is one of the chemicals that show differences in developmental toxicity according to these variable factors. We have already reviewed studies on the developmental effects of dinoseb exposed prenatally in experimental animals (Matsumoto et al., 2008c). In the following sections, available literature including new information concerning the developmental toxicity of dinoseb is introduced by focusing on the variable factors for risk assessment of dinoseb. It should be noted that the term dinoseb has been used in the literature to refer to several related chemicals based on 2-*sec*-butyl-4,6-dinitrophenol (CAS: 88-85-7). In this chapter, dinoseb refers to the parent molecule only.

2. Developmental toxicity in rabbits

Table 1 shows the results of developmental toxicity of dinoseb in rabbits. There are gavage and dermal dose studies. The data are shown by routes of administration, in order of the most likely route of human intake. Only statistically significant effects are summarized unless noted otherwise.

2.1 Gavage study in rabbits

In a teratology study, 16 Chinchilla rabbits were exposed by gavage to dinoseb at 0 (vehicle: corn oil), 1, 3 or 10 mg/kg bw/day on gestation days (GDs) 6-18 (Research and Consulting Company, 1986). There were no differences in fetal body weight and sex ratio between the dinoseb-treated and control groups. In the highest dose group, there were neural tube defects including dyscrania associated with hydrocephaly, scoliosis, kyphosis, malformed or fused caudal or sacral vertebrae and/or encephalocele in a total of 40 fetuses in 11/16 litters. Eleven fetuses showed only hydrocephalus and/or micro- or anophthalmia, and 4 fetuses showed only skeletal abnormalities. No maternal death occurred. Body weight gain and food consumption in dams and number of implantations were not affected.