

Table 25  
Incidence and number of liver lesions in male C57BL/6J mice

DEN	Test chemical	Altered cell foci		Tumor
		Incidence (%)	No. (No./mouse)	
+	-	9/9 (100)	2.5 ±2.2	0
+	2% Dammar resin	8/10 (80)	1.3 ±1.0	0
+	0.03% IQ	7/10 (70)	1.5 ±1.3	0
-	-	0	0	0

Table 26 Top 10 proteins overexpressed in mice SCC

Name	Fold changes	Location	Family	function
CK5	14.3↑	cytoplasms	enzyme	cellular organization
CK6A	13.0↑	cytoplasms	enzyme	cellular organization
CK14	10.8↑	cytoplasms	enzyme	cellular organization
CK13	8.7↑	cytoplasms	enzyme	cellular organization
GSTO1-1	8.1↑	cytoplasms	metabolism	metabolism
CK4	7.9↑	cytoplasms	enzyme	cellular organization
CK17	7.6↑	cytoplasms	enzyme	cellular organization
CK1B	6.1↑	cytoplasms	enzyme	cellular organization
GSTA4-4	6.0↑	cytoplasms	metabolism	metabolism
CK10	4.8↑	cytoplasms	enzyme	cellular organization

Table 27 Immunohistochemistry of marker proteins in normal area and lesions of mice lung

Protein	Normal tissue		Squamous metaplasia (n=8)		SCC (n=8)	
	Clara cell	Type II cell	Incidence (%)	Expression patt.	Incidence (%)	Expression patt.
COTL1	+, d	+++ , f	8 (100)	+++ , d	8 (100)	+++ , d
CK19	-	-	8 (100)	+++ , d	8 (100)	++ , d
GSTO1	+, f	-	8 (100)	+++ , d	8 (100)	++ , d
YWHAZ	-	-	8 (100)	+++ , d	8 (100)	++ , d

101

SCC: Squamous cell carcinoma

d: diffuse  
f: focal  
-: negative  
+: weak  
++: moderate  
+++ : high

厚生労働科学研究費補助金(食品の安全確保推進研究事業)  
食品添加物等における遺伝毒性・発がん性の短期包括的試験法の開発に関する研究  
総合分担研究報告書

*gpt delta* ラットを用いた *in vivo* 変異原性試験に関する研究

研究分担者：魏 民 大阪市立大学大学院医学研究科 准教授

## 研究要旨

本研究は、食品中の化学物質、特に食品添加物等の遺伝毒性と発がん性を短期的、かつ包括的に検出できる新しい発がんリスク評価法の開発の一環として、*in vivo* 変異原性が検索可能な *gpt delta* ラットおよびマウスを用いた多臓器発がん性試験法の変異原性評価における有用性を検討することを目的とする。本研究では、ダンマル樹脂、2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ)、およびコウジ酸の *gpt delta* ラットを用いた 18 週間多臓器発がん性試験で得られた肝臓組織を用いて、点突然変異を検出する *gpt* アッセイおよび欠失変異を検出する Spi アッセイを施行し、これら被検物質の変異原性を検討した。また、*gpt delta* マウスにおけるダンマル樹脂および IQ の変異原性についても同様に検討した。その結果、ダンマル樹脂が *gpt* アッセイおよび Spi アッセイの両方とも陰性であることから、肝臓においては変異原性を示さないことが明らかとなった。一方、遺伝毒性発がん物質である IQ が両アッセイとも陽性であり、変異原性を有することが確認された。これらの結果は、この 2 物質の変異原性に関するこれまでの報告と一致していた。さらに、遺伝毒性の有無が明らかでないコウジ酸を検討した結果、変異原性を有しないことを明らかにした。*gpt delta* ラットを用いた 18 週多臓器発がん性試験法ではこれらの物質の肝発がんプロモーション作用が認められ、これまでの F344 ラットを用いた発がん性試験の結果と一致した結果が得られたことから（鰐淵分担報告書参照）、本試験法では、発がん性の評価と *in vivo* 変異原性の検討を合わせて実施できると同時に、化学物質の発がん性に対する遺伝毒性の寄与についても検討することができると考えられる。*gpt delta* マウスにおけるダンマル樹脂および IQ の変異原性を検討した結果、陽性対照物質である IQ は肝臓における *gpt* および Spi アッセイともに陽性であることに対し、ダンマル樹脂は両アッセイともに陰性であることから、ダンマル樹脂がマウスにおいても変異原性を有しないことを明らかにした。

## A. 研究目的

環境中には多くの発がん物質が存在し、ヒト発がんの原因と目されており、食品を介しての化学物質曝露はそのなかでも大きな要因となっている。しかし、食品中化学物質の発がん性評価を含めた安全性評価の検討は未だ不十分である。これは、現在の発がん性評価法は動物試験だけでも 2 年間という長期的検討が必要であり、莫大な経費および多数の動物数を要することから、多くの食品添加物等に対応することが困難なためである。一方、遺伝毒性に関しては、*in vitro* の変異原性試験により遺伝毒性の有無が決められてきたが、偽陽性になるものも多く、特異性が低いという点において現状の試験法では問題がある。本研究は、食品中の化学物質、特に食品添加物等の遺伝毒性と発がん性を短期的、かつ包

括的に検出可能な新しい発がんリスク評価法の開発の一環として、*in vivo* 変異原性が検索可能な *gpt delta* ラットおよびマウスを用いた多臓器発がん性試験法の変異原性評価における有用性を検討した。ラット肝発がん物質であるダンマル樹脂について、*gpt delta* ラットを用いた 18 週間多臓器発がん性試験で得られた肝臓組織を用いて、*in vivo* 変異原性試験である *gpt* アッセイと Spi アッセイを施行し、その変異原性を検討した。また、既知遺伝毒性発がん物質である 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ)、および肝発がん促進作用が確認されたが遺伝毒性の有無が明らかでないコウジ酸の *gpt delta* ラット肝における変異原性を同様な手法で検討した。さらに、C57BL/6J 系 *gpt delta* マウスにおける

ダンマル樹脂および IQ の変異原性の検討を行った。

## B. 研究方法

### 1. *gpt delta* ラットにおけるダンマル樹脂の *in vivo* 変異原性の検討

ダンマル樹脂の *gpt delta* ラットを用いた 18 週間多臓器発がん性試験の DMBDD(イニシエーション処置)単独投与群、DMBDD→2%ダンマル樹脂群、2%ダンマル樹脂単独投与群および無処置群について(鰐淵分担報告書参照)、肝における変異頻度を *gpt* および Spi アッセイ法を用いて検討した。なお、*gpt* アッセイでは点突然変異を、Spi アッセイでは欠失変異を明らかにできる試験法である。

### 2. *gpt delta* ラットにおける IQ およびコウジ酸の *in vivo* 変異原性の検討

ダンマル樹脂の *gpt delta* ラットを用いた 18 週間多臓器発がん性試験の 0.01%IQ 単独投与群、2%コウジ酸単独投与群および無処置群について(鰐淵分担報告書参照)、肝における変異頻度を *gpt* および Spi アッセイ法を用いて検討した。

### 3. C57BL/6J 系 *gpt delta* マウスにおけるダンマル樹脂および IQ の変異原性の検討

6 週齢の雄性 C57BL/6J 系 *gpt delta* マウスに基礎飼料、2%ダンマル樹脂および 0.03% IQ をそれぞれ 12 週間投与し、実験開始後 14 週で肝臓における *gpt* および Spi アッセイを行った。

### 4. *gpt* および Spi-アッセイ

*gpt* アッセイでは、肝臓凍結組織から RecoverEase™ DNA Isolation Kit を用いて DNA を抽出した。*in vivo* パッケージングには、Transpack Packaging Extrac を用いて、抽出した DNA からトランスジーンλ EG10 をファージ粒子として回収した。Cre 組み換え酵素を発現している大腸菌 YG6020 株の菌液に回収したファージを加え、37°C 20min (静置) の後、37°C 20min (振とう) にて回収ファージを大腸菌 YG6020 株に感染させた。感染後の YG6020 菌液を 6-TG と chloramphenicol(Cm) を含む M9 寒天培地にまいて 37°C で 2 日間培養を行い、*gpt* 遺伝子が不活化している変異体のコロニーを得た。また、感染ファージ由来のプ

ラスミドによる形質転換コロニー数は 6-TG を含まない M9 寒天培地にまいて生じたコロニー数によって求めた。突然変異数は、6-TG を含む寒天培地にまいて生じたコロニー数から、感染ファージ由来のプラスミドによる形質転換コロニー数で除して算出した。

Spi アッセイでは、*in vivo* パッケージングによりファージを回収するまでの手法は *gpt* アッセイと同様に行った。P2 溶原菌に回収したファージを加え、37°C 20min (静置) により回収したファージを P2 溶原菌に感染させた後、ストリプティケース寒天培地にまいて 37°C で一晩培養し、Spi 変異体プラークを得た。また、非溶原菌に感染させ、全ファージが溶菌してプラーク作ることにより回収プラーク数を求めた。突然変異体頻度は変異プラーク数を回収ファージ数で除して算出した。

*gpt* 遺伝子変異体の変異スペクトラを評価するため、得られた変異コロニーをコロニーダイレクト PCR 法によって、DNA フラグメントを増幅した。プライマーは forward に primer 1; 5' -TACCACTTTATCCCGCGTCAGG-3' を、reverse に primer 2 ; 5' -ACAGGGTTTCGCTCAGGTTTGC-3' を使用して、サーマルサイクラーにて *gpt* 遺伝子の ORF 456bp を含む 739bp の DNA フラグメントを増幅した。得られた PCR product を illustra MicroSpin™ S-300 HR Columns にて精製し、BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit を使用して、DNA サイクルシーケンスを行った。プライマーは forward に primer A; 5' -GAGGCAGTGC GTAAAAGAC-3' を、reverse に primer B ; 5' -CTATTGTAACCCGCCTGAAG-3' を使用して DNA サイクルシーケンスを行った。その後、ABI PRISM® 310 Genetic Analyzer で *gpt* 遺伝子のシーケンス解析を行い、変異スペクトラムについて解析を行った。

### 5. 統計学的解析

遺伝子の変異頻度について F 検定による等分散検定を行った。等分散の場合は Student's t-test 検定を行い、不等分散の場合は Welch t-test 法による両側検定を行った。

## C. 研究結果

### 1. *gpt delta* ラットにおけるダンマル樹脂の変異原性

[非 DMBDD 処置群における変異原性]

*gpt* アッセイの結果を Table 1 に示した。*gpt* 遺伝子の突然変異頻度が無処置群では  $6.2 \pm 2.3$  ( $\times 10^6$ )、2%ダンマル樹脂単独投与群では  $7.2 \pm 4.2$  ( $\times 10^6$ )であった。*gpt* 遺伝子の突然変異頻度は、無処置群と比較し、2%ダンマル樹脂投与群において有意な変化を認めなかった。

また、*gpt* 遺伝子の変異スペクトラを Table 2 に示した。Base substitution において、Transition 変化である G:C to A:T 変化は無処置群では 27.9%、2%ダンマル樹脂単独投与群では 40%、A:T to G:C 変化は無処置群では 6.6%、2%ダンマル樹脂単独投与群では 10.0%であった。また、同じ Base substitution において Transversion 変化である G:C to T:A 変化は無処置群では 39.3%、2%ダンマル樹脂単独投与群では 21.7%、G:C to C:G 変化は無処置群では 3.3%、2%ダンマル樹脂単独投与群では 3.3%、A:T to T:A 変化は 3.3%、2%ダンマル樹脂単独投与群では 3.3%、A:T to C:G 変化は無処置群では認められず、2%ダンマル樹脂単独投与群では 1.7%であった。deletion において、1bp 欠失変化は無処置群では 11.5%、2%ダンマル樹脂単独投与群では 16.7%、2bp 以上の欠失変化は無処置群では 1.6%、2%ダンマル樹脂単独投与群では認められなかった。これら変異スペクトラは無処置群と比較し、2%ダンマル樹脂投与群において特異的な有意な変化を認めなかった。

Spi アッセイの結果を Table 3 に示した。*red/gam* 遺伝子の突然変異体頻度 (MF: mutant frequency) が無処置群では  $5.7 \pm 2.2$  ( $\times 10^6$ )、2%ダンマル樹脂単独投与群では  $5.8 \pm 2.8$  ( $\times 10^6$ )であった。無処置群および 2%ダンマル樹脂投与群において有意な変化を認めなかった。

[DMBDD 処置群における変異原性]

*gpt* アッセイの結果を Table 4 に示した。*gpt* 遺伝子の突然変異頻度が DMBDD 単独投与群では  $395.3 \pm 119.5$  ( $\times 10^6$ )、DMBDD→2%ダンマル樹脂投与群では  $322.7 \pm 70.9$  ( $\times 10^6$ )であった。*gpt* 遺伝子の突然変異頻度は DMBDD 単独投与群と比較し、DMBDD→2%ダンマル樹脂投与群において有意な変化を認めなかった。

*gpt* 遺伝子の変異スペクトラを Table 5 に示した。Base substitution において、Transition 変化である G:C to A:T 変化は DMBDD 単独投与群では 25.0%、DMBDD→2%ダンマル樹脂投与群では 24.0%、A:T to G:C 変化は DMBDD 単独投与群では 27.1%、DMBDD→2%ダンマル

樹脂投与群では 18.7%であった。また、同じ Base substitution において Transversion 変化である G:C to T:A 変化は DMBDD 単独投与群では 10.4%、DMBDD→2%ダンマル樹脂投与群では 14.7%、G:C to C:G 変化は DMBDD 単独投与群では 2.1%、DMBDD→2%ダンマル樹脂投与群では 4.0%、A:T to T:A 変化は DMBDD 単独投与群では 20.8%、DMBDD→2%ダンマル樹脂投与群では 24.0%、A:T to C:G 変化は DMBDD 単独投与群では 14.6%、DMBDD→2%ダンマル樹脂投与群では 8.0%であった。deletion において、1bp 欠失変化および 2bp 以上の欠失変化は DMBDD 単独投与群では認められず、DMBDD→2%ダンマル樹脂投与群では 1bp 欠失変化は 4.0%、2bp 以上の欠失変化は 2.7%であった。これら変異スペクトルは DMBDD 単独投与群および DMBDD→2%ダンマル樹脂投与群において特異的な有意な変化を認めなかった。

Spi アッセイの結果を Table 6 に示した。*red/gam* 遺伝子の MF が DMBDD 単独投与群では  $152.8 \pm 41.2$  ( $\times 10^6$ )、DMBDD→2%ダンマル樹脂投与群では  $157.0 \pm 38.7$  ( $\times 10^6$ )であった。DMBDD 単独投与群および DMBDD→2%ダンマル樹脂投与群において有意な変化を認めなかった。

## 2. *gpt delta* ラットにおける IQ およびコウジ酸の変異原性

*gpt* アッセイの結果を Table 7 に示した。*gpt* 遺伝子の突然変異頻度が無処置群では  $3.6 \pm 1.0$  ( $\times 10^6$ )、0.01% IQ 投与群では  $27.9 \pm 8.3$  ( $\times 10^6$ )、2.0%コウジ酸投与群では  $5.8 \pm 2.4$  ( $\times 10^6$ )であった。*gpt* 遺伝子の突然変異頻度は、無処置群と比較して、0.01%IQ 投与群で有意に増加したが、2.0%コウジ酸単独投与群では有意な差は認められなかった。

*gpt* 遺伝子の変異スペクトラムを Table 8 に示した。Base substitution 変異において、Transition 変化である G:C to A:T 変化は無処置群では 27.9%、0.01%IQ 投与群では 7.3%、2.0%コウジ酸投与群では 40.0%、A:T to G:C 変化は無処置群では 6.6%、0.01%IQ 投与群では 2.7%、2.0%コウジ酸投与群では 10.0%であった。また、同じ Base substitution において Transversion 変化である G:C to T:A 変化は無処置群では 39.3%、0.01%IQ 投与群では 56.4%、2.0%コウジ酸投与群では 21.7%、G:C to C:G 変化は無処置群では 4.7%、0.01%IQ 投与群で

は2.7%、2.0%コウジ酸投与群では3.3%、A:T to T:A 変化は無処置群では3.3%、0.01%IQ 投与群では22.7%、2.0%コウジ酸投与群では3.3%、A:T to C:G 変化は0.01%IQ 投与群では0.9%であり、無処置群および2.0%コウジ酸投与群では認められなかった。deletion 変異において、1bp 欠失変化は無処置群で11.5%、0.01%IQ 投与群で3.6%、2.0%コウジ酸投与群で16.7%、2bp 以上の欠失変化は無処置群、2.0%コウジ酸投与群では認められず、0.01%IQ 投与群では1.8%であった。Insertion 変異において無処置群では9.6%、0.01%IQ 投与群で1.8%、2.0%コウジ酸投与群で3.3%であった。これら変異スペクトルは無処置および2.0%コウジ酸投与群において特異的な有意な変化を認めなかったが、0.01%IQ 投与群において Transversion 変化である G:C to T:A 変化に特異的な有意な変化を認めた。

Spi アッセイの結果を Table 9 に示した。red/gam 遺伝子の MF が無処置群では  $1.8 \pm 0.5 (\times 10^{-6})$ 、0.01%IQ 単独投与群では  $7.4 \pm 2.6 (\times 10^{-6})$ 、2.0%コウジ酸単独投与群では  $2.9 \pm 1.1 (\times 10^{-6})$  であった。0.01%IQ 投与群で有意に増加したが、2.0% コウジ酸単独投与群では有意な差は認められなかった。

### 3. C57BL/6J 系 *gpt delta* マウスにおけるダンマル樹脂および IQ の変異原性

*gpt* アッセイの結果を Table 10 に示した。*gpt* 遺伝子の突然変異頻度が無処置群では  $5.4 \pm 2.8 (\times 10^{-6})$ 、2.0%ダンマル樹脂投与群では  $3.0 \pm 1.2 (\times 10^{-6})$ 、0.03%IQ 投与群では  $32.5 \pm 11.1 (\times 10^{-6})$  であった。*gpt* 遺伝子の突然変異頻度は、無処置群と比較して、0.03%IQ 投与群で有意に増加したが、2.0%ダンマル樹脂投与群では有意な差は認められなかった。

*gpt* 遺伝子の変異スペクトラムを Table 11 に示した。Base substitution 変異において、Transition 変化である G:C to A:T 変化は無処置群では14.3%、2.0%ダンマル樹脂投与群では41.7%、0.03%IQ 投与群では6.8%、A:T to G:C 変化は無処置群では9.5%、2.0%ダンマル樹脂投与群では8.3%、0.03%IQ 投与群では2.6%であった。また、同じ Base substitution において Transversion 変化である G:C to T:A 変化は無処置群では23.8%、2.0%ダンマル樹脂投与群では25.0%、0.03%IQ 投与群では69.2%、G:C to C:G 変化は無処置群では4.8%、0.03%IQ 投与群では6.0%、2.0%ダンマル樹脂投与群では

認められなかった。A:T to T:A 変化は0.03%IQ 投与群では1.7%、無処置群および2.0%ダンマル樹脂投与群では認められなかった。A:T to C:G 変化は無処置群では9.5%、0.03%IQ 投与群では5.1%であり、2.0%ダンマル樹脂投与群では認められなかった。deletion 変異において、1bp 欠失変化は無処置群で9.5%、0.03%IQ 投与群で5.1%であり、2.0%ダンマル樹脂投与群では認められなかった。2bp 以上の欠失変化は無処置群で4.8%、0.03%IQ 投与群では1.7%、2.0%ダンマル樹脂投与群では認められなかった。Insertion 変異において無処置群では23.8%、2.0%ダンマル樹脂投与群で16.7%、0.03%IQ 投与群で5.1%であった。これら変異スペクトルは無処置および2.0%ダンマル樹脂投与群において特異的な有意な変化を認めなかったが、0.03%IQ 投与群において Transversion 変化である G:C to T:A 変化に特異的な有意な変化を認めた。

Spi アッセイの結果を Table 12 に示した。red/gam 遺伝子の突然変異体頻度 (MF: mutant frequency) が無処置群では  $6.2 \pm 1.1 (\times 10^{-6})$ 、2.0%ダンマル樹脂単独投与群では  $5.9 \pm 3.0 (\times 10^{-6})$ 、0.03%IQ 投与群では  $21.7 \pm 10.4 (\times 10^{-6})$  であった。無処置群と比較して、0.03%IQ 投与群に MF の有意な上昇が認められた。

### D. 考察

本研究では、被検物質の肝臓における *in vivo* 変異原性を、点突然変異を検出する *gpt* アッセイおよび欠失変異を検出する Spi アッセイによって検討した。ダンマル樹脂投与ラットにおける *gpt* アッセイおよび Spi アッセイの結果、いずれのアッセイも陰性であった。また、*gpt delta* マウスにおいてもいずれのアッセイも陰性であった。ダンマル樹脂は Ames 試験、染色体試験およびマウス小核試験の各変異原性試験でも陰性であり、変異原性は認められなかった。本研究は既知の変異原性試験と一致した結果を得た。これらのことより、ダンマル樹脂は肝臓において変異原性を示さないことが明らかとなった。一方、コウジ酸投与ラットにおいても、*gpt* および Spi アッセイの両方とも、変異頻度が対照群と比較して有意な差を認めず、肝臓に対する変異原性を有しないことを明らかにした。

遺伝毒性発がん物質である IQ に関して、*gpt* アッセイにおける点突然変異の指標である *gpt*

遺伝子の突然変異頻度は、無処置群と比較して、IQ 投与群において有意な増加が認められた。また、Spi アッセイにおける欠失変異の指標である *red/gam* 遺伝子の変異体頻度も無処置群と比較して、IQ 投与ラットにおいて有意な増加が認められた。これらのことより、IQ は点突然変異および欠失変異の両方の変異を誘発することが明らかとなり、変異原性を有することが確認された。

加えて、C57BL/6J 系 *gpt delta* マウスにおけるダンマル樹脂および IQ の変異原性検討の結果、ラットにおける結果と同様にダンマル樹脂において *gpt* アッセイおよび Spi アッセイ共に陰性であり、IQ では共に陽性を示した。また、IQ 投与群において、ラットおよびマウス共に Transversion 変化である G:C to T:A 変化を共通して認めた。

#### E. 結論

*gpt delta* ラットを用いた 18 週多臓器発がん性試験法で、肝臓におけるダンマル樹脂、IQ およびコウジ酸の変異原性を検討した結果、それぞれ陰性、陽性、陰性となり、これまでの試験では変異原性偽陽性であったコウジ酸の肝臓における *in vivo* 変異原性陰性が明らかになり、コウジ酸が非遺伝毒性であることを初めて明らかにした。この試験法の *in vivo* 変異原性評価システムとしての有効性を証明した。さらに、本試験法ではこれらの物質の肝発がんプロモーション作用が認められ、これまでの F344 ラットを用いた発がん性試験の結果と一致した結果が得られた（鱈淵分担報告書参照）。以上の結果より本試験法では、発がん性の評価と *in vivo* 変異原性の検討を合わせて実施できると同時に、化学物質の発がん性に対する遺伝毒性の寄与についても、より短期的に検討することができると思われる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 1. 論文発表

Doi K, Wei M, Kitano M, Uematsu N, Inoue M, Wanibuchi H. Enhancement of preneoplastic lesion yield by chios mastic

Ggm in a rat liver medium-term carcinogenesis bioassay.

Toxicol.Appl.Pharmacol., 234, 135-142, 2009.

Kushida M, Wanibuchi H, Wei M, Kakehashi A, Ozaki K, Sukata T, Miyata K, Ogata K, Uwagawa S, Fukushima S. Ethanol dose not promote MeIQx-initiated rat colon carcinogenesis based on evidence from analysis of a colon cancer surrogate marker. J Toxicol.Pathol., 22, 65-70, 2009.

Tanaka-Okamoto M, Hori K, Ishizaki H, Hosoi A, Itoh Y, Wei M, Wanibuchi H, Mizoguchi A, Nakamura H, Miyoshi J. Increased susceptibility to spontaneous lung cancer in mice lacking LIM-domain only 7. Cancer Sci., 100, 608-606, 2009.

Fukushima S, Kakehashi A, Wei M, Wanibuchi H. Existence of a threshold for the genotoxic carcinogens: Evidence from mechanism-based carcinogenicity studies. Genes and Environment, 31, 33-36, 2009.

Kakehashi A, Inoue M, Wei M, Fukushima S, Wanibuchi H. Cytokeratin 8/18 overexpression and complex formation as an indicator of GST-P positive foci transformation into hepatocellular carcinomas. Toxicol.Appl.Pharmacol., 238, 71-79, 2009.

Romanenko A, Kakehashi A, Morimura K, Wanibuchi H, Wei M, Vozianov A, Fukushima S. Urinary bladder carcinogenesis induced by chronic exposure to persistent low-dose ionizing radiation after Chernobyl accident. Carcinogenesis, 30,



1821-1831, 2009.

Takehashi A, Kato A, Inoue M, Ishii N, Okazaki E, Wei M, Tachibana T, Wanibuchi H. Cytokeratin 8/18 as a new marker of mouse liver preneoplastic lesions. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 242, 47-55, 2009.

Wei M, Hamoud AS, Yamaguchi T, Takehashi A, Morimura K, Doi K, Kushida M, Kitano M, Wanibuchi H, Fukushima S. Patassium bromated enhances N-Ethyl-N-Hydroxyethylnitrosamine-Induced kidney carcinogenesis only at high dose in wistar rats: Indication of the existence of an enhancement threshold. *Toxicol Pathol.*, 37, 983-991, 2009.

Doi K, Sakai K, Tanaka R, Toma K, Yamaguchi T, Wei M, Fukushima S, Wanibuchi H. Chemopreventive effects of 13alpha, 14alpha-epoxy-3beta-methoxyserratane-21beta-ol (PJJ-34), a serratane-type triterpenoid, in a rat multi-organ carcinogenesis bioassay. *Cancer Lett*, 289: 161-169(2010).

Suzuki S, Arnold LL, Pennington KL, Kakiuchi-Kiyota S, Wei M, Wanibuchi H, Cohen SM. Effects of pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, on the urine and urothelium of the rat. *Toxicol Sci*, 113:349-357(2010).

Fukushima S, Wei M, Takehashi A, Wanibuchi H. Thresholds for genotoxic carcinogens: Evidence from mechanism-based carcinogenicity studies. *Cancer Risk Assessment*, 8:207-221(2010).

Tago Y, Wei M, Ishii N, Takehashi A, Wanibuchi H. Evaluation of the subchronic toxicity of dietary administered *Equisetum arvense* in F344 rats. *J Toxicol. Pathol.*, 23:245-251(2010).

Ishii N, Wei M, Takehashi A, Doi K, Yamano S, Inaba M, Wanibuchi H. Enhanced urinary bladder, liver and colon carcinogenesis in Zucker diabetic fatty rats in a multi-organ carcinogenesis: Evidence for mechanisms involving activation of PI3K signaling and impairment of p53 on urinary bladder carcinogenesis. *J Toxicol Pathol.* 24: 1-12(2011).

Wei M, Wanibuchi H, Nakae D, Tsuda H, Takehashi H, Hirose M, Totsuka M, Tatematsu M, Fukushima S. Low-dose carcinogenicity of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline in rats: Evidence for the existence of no-effect levels and a mechanism involving p21Cip/WAF1. *Cancer Sci.* 102, 88-94 (2011).

Takehashi A, Ishii N, Shibata T, Wei M, Okazaki E, Tachibana T, Fukushima S, Wanibuchi H. Mitochondrial prohibitins and septin 9 are implicated in the onset of rat hepatocarcinogenesis. *Toxicol Sci.* 119, 61-72 (2011).

Chusiri Y, Wongpoomchai R, Takehashi A, Wei M, Wanibuchi H, Vinitketkumnuan U, Fukushima S. Non-genotoxic mode of action and possible threshold for hepatocarcinogenicity of Kojic acid in F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 49, 471-6 (2011).

Hoshi H, Sawada T, Uchida M, Saito H, Iijima H, Toda-Agetsuma M, Wada T, Yamazoe S, Tanaka H, Kimura K, Kakehashi A, Wei M, Hirakawa K, Wanibuchi H. Tumor-associated MUC5AC stimulates in vivo tumorigenicity of human pancreatic cancer. *International journal of oncology*. 38, 619-627 (2011).

Kohata Y, Fujiwara Y, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe K, Watanabe T, Tominaga K, Wei M, Wanibuchi H, Arakawa T. Role of Th-2 cytokines in the development of Barrett's esophagus in rats. *J Gastroenterol*. 46,883-893 (2011).

Chung K, Nishiyama N, Yamano S, Komatsu H, Hanada S, Wei M, Wanibuchi H, Suehiro S, Kakehashi A. Serum AGR2 as an early diagnostic and postoperative prognostic biomarker of human lung adenocarcinoma. *Cancer Biomark*. 10: 101-107(2011).

Nakatani S, Wei M, Ishimura E, Kakehashi A, Mori K, Nishizawa Y, Inaba M, Wanibuchi H. Proteome analysis of laser microdissected glomeruli from formalin-fixed paraffin-embedded kidneys of autopsies of diabetic patients: nephronectin is associated with the development of diabetic glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transpl*. 27, 1889-1897, 2012. (2012).

Xie XL, Wei M, Kakehashi A, Yamano S, Tajiri M and Wanibuchi H. 2-Amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ) promotes mouse hepatocarcinogenesis by activating transforming growth

factor-beta and Wnt/beta-catenin signaling pathways. *Toxicol Sci*. 125: 392-400 (2012).

Nakatani S, Wei M, Ishimura E, Kakehashi A, Mori K, Nishizawa Y, Inaba M, Wanibuchi H. Proteome analysis of laser microdissected glomeruli from formalin-fixed paraffin-embedded kidneys of autopsies of diabetic patients: nephronectin is associated with the development of diabetic glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transpl*. 27, 1889-1897, 2012. (2012).

## 2.学会発表

Ishii N, Wei M, Kakehashi A, Tago Y, Wanibuchi H. Modifying effects of diabetes mellitus in a rat multi-organ carcinogenesis model. The American Association for Cancer Research 100<sup>th</sup> Annual Meeting 2009, Denver(2009年4月)

Suga N, Wei M, Kakehashi A, Onishi M, Yamano S, Wanibuchi H. Oncomodulin is a potential early marker of urinary bladder carcinogenesis in rats. The American Association for Cancer Research 100<sup>th</sup> Annual Meeting 2009, Denver(2009年4月)

魏 民、梯アンナ、福島昭治、鰐淵英機：膀胱発がん物質の早期検出マーカーの検討。第98回日本病理学会総会、京都市（2009年5月）

石井真美、魏 民、梯アンナ、多胡善幸、鰐淵英機：ZDFラットを用いた糖尿病の発がんに及ぼす影響。第98回日本病理学会総会、京都市（2009年5月）

梯アンナ、石井真美、魏 民、鰐淵英機：マウス肝発がんにおけるプロテオーム及びバイオマーカーの検討。第 98 回日本病理学会総会、京都市（2009 年 5 月）

山野荘太郎、土井賢一郎、梯アンナ、魏 民、鰐淵英機：ラット肝中期発がん性試験法を用いたマスティックの発がん性の検討。日本食品化学学会第 15 回総会・学術大会、東京都（2009 年 5 月）

石井真美、魏 民、梯アンナ、山野荘太郎、仲谷慎也、鰐淵英機：2 型糖尿病ラットは複数臓器において発がんが促進される。がん予防学会 2009 愛知、名古屋市（2009 年 6 月）

石井真美、魏 民、梯アンナ、山野荘太郎、鰐淵英機：ZDF ラットを用いた糖尿病の発がんに及ぼす影響。第 24 回発癌病理研究会、石川県（2009 年 8 月）

石井真美、魏 民、梯アンナ、仲谷慎也、森 聖、鰐淵英機：ラット多臓器発がんにおける糖尿病の影響。第 68 回日本癌学会学術総会、横浜市（2009 年 10 月）

鰐淵英機、魏 民、多胡善幸、石井真美、謝 暁利、蟹江尚平：ヒトプロト型 c-Ha-ras トランスジェニックラットを用いた浸潤性膀胱がんモデルの開発。第 68 回日本癌学会学術総会、横浜市（2009 年 10 月）

山田貴宣、魏 民、菅 直人、多胡善幸、山野荘太郎、鰐淵英機：DPAA 投与ラットの肝臓を用いたプロテオーム解析。第 68 回日本癌学会学術総会、横浜市（2009 年 10 月）

山野荘太郎、梯アンナ、魏 民、多胡善幸、陳

慶義、鰐淵英機：QSTAR Elite LC-MS/MS を用いたマウス肺腫瘍におけるプロテオーム解析。第 68 回日本癌学会学術総会、横浜市（2009 年 10 月）

魏 民、梯アンナ、山野荘太郎、石井真美、北野光昭、鰐淵英機：MicroRNA-125b はラット膀胱発がんの早期マーカーとして有用である。第 68 回日本癌学会学術総会、横浜市（2009 年 10 月）

丁 奎光、梯アンナ、今中麻幸代、山野荘太郎、魏 民、西山典利、鰐淵英機：QSTAR Elite LC-MS/MS を用いたヒト肺腺癌におけるプロテオーム解析。第 68 回日本癌学会学術総会、横浜市（2009 年 10 月）

山田貴宣、謝 暁利、魏 民、菅 直人、梯アンナ、鰐淵英機：ジフェニルアルシン酸による肝発がん促進作用の機序解明。第 15 回ヒ素シンポジウム、大阪市（2009 年 11 月）

菅 直人、謝 暁利、金川明裕、吉田 香、魏 民、圓藤吟史、鰐淵英機：膀胱尿路上皮におけるジメチルモノチオアルシン酸の影響。第 15 回ヒ素シンポジウム、大阪市（2009 年 11 月）

石井真美、魏 民、梯アンナ、山野荘太郎、仲谷慎也、鰐淵英機：2 型糖尿病自然発症ラットを用いた糖尿病の発がんに及ぼす影響の検討。第 26 回日本毒性病理学会、金沢市（2010 年 2 月）

山田貴宣、魏 民、菅 直人、金川明裕、林 修次、鰐淵英機：ジフェニルアルシン酸による肝発がん促進作用の機序解明。第 26 回日本毒性病理学会、金沢市（2010 年 2 月）

大保ゆみ、魏 民、山野荘太郎、北野光昭、星学、鰐渕英機：ヒトプロト型 c-Ha-ras トランスジェニックラットを用いた浸潤性膀胱がんモデルの開発。第 26 回日本毒性病理学会、金沢市（2010 年 2 月）

仲谷慎也、石井真美、山野荘太郎、梯アンナ、魏 民、鰐渕英機：2 型糖尿病モデルラットの糸球体を用いたプロテオーム解析。第 26 回日本毒性病理学会、金沢市（2010 年 2 月）

金川明裕、菅 直人、吉田 香、圓藤吟史、森聖、魏 民、鰐渕英機：ジメチルアルシン酸の代謝経路の解明。第 26 回日本毒性病理学会、金沢市（2010 年 2 月）

山野荘太郎、梯アンナ、多胡善幸、山田貴宣、丁 奎光、魏 民、鰐渕英機：QSTAR Elite LC-MS/MS を用いたマウス肺腫瘍におけるプロテオーム解析。第 26 回日本毒性病理学会、金沢市（2010 年 2 月）

菅 直人、金川明裕、山田貴宣、吉田 香、圓藤吟史、魏 民、鰐渕英機：膀胱尿路上皮における dimethylmonothioarsinic acid の影響。第 26 回日本毒性病理学会、金沢市（2010 年 2 月）

魏 民、山野荘太郎、石井真美、梯アンナ、鰐渕英機：ヒトプロト型 c-Ha-ras トランスジェニックラットを用いた浸潤性膀胱がんモデルの開発。第 99 回日本病理学会総会、東京都（2010 年 4 月）

山野荘太郎、梯アンナ、石井真美、魏 民、鰐渕英機：QSTAR Elite LC-MS/MS を用いたマウス肺腫瘍におけるプロテオーム解析。第 99 回日本病理学会総会、東京都（2010 年 4 月）

石井真美、魏 民、梯アンナ、山野荘太郎、若狭研一、鰐渕英機：ペリニ管癌の一剖検例。第 99 回日本病理学会総会、東京都（2010 年 4 月）

魏 民、金川明裕、田尻正喜、山田貴宣、山野荘太郎、梯アンナ、鰐渕英機：ヒ素膀胱発がん原因物質の探索：新規ヒ素代謝物ジメチルモノチオアルシン酸の同定およびその膀胱上皮細胞に及ぼす影響の検討。第 25 回発癌病理研究会、松島市（2010 年 8 月）

魏 民、石井真美、北野光昭、多胡善幸、福島昭治、鰐渕英機：IQ の発がん性には実際的な閾値が存在する。第 69 回日本癌学会学術総会、大阪市（2010 年 9 月）

金川明裕、魏 民、田尻正喜、仲谷慎也、武下正憲、吉田 香、鰐渕英機：DMA<sup>V</sup>誘発ラット膀胱発癌における DMMTA<sup>V</sup> の役割。第 69 回日本癌学会学術総会、大阪市（2010 年 9 月）

大保ゆみ、魏 民、山野荘太郎、謝 暁利、星学、神吉将之、鰐渕英機：gpt delta rat を用いたダンマル樹脂の *in vivo* 変異原性および発がん修飾作用の検討。第 69 回日本癌学会学術総会、9 月 22-24 日、大阪市（2010 年 9 月）

山田貴宣、魏 民、豊田武士、金川明裕、仲谷慎也、陳 慶義、鰐渕英機：ラファノブラシカにおけるピロリ菌感染胃炎の修飾作用。第 69 回日本癌学会学術総会、大阪市（2010 年 9 月）

花田庄司、梯アンナ、山野荘太郎、丁 奎光、魏 民、西山典利、鰐渕英機：質量分析に基づいた肺扁平上皮癌のプロテオーム特性。第 69 回日本癌学会学術総会、大阪市（2010 年 9 月）

丁 奎光、梯アンナ、山野荘太郎、花田庄司、

魏 民、西山典利、鰐淵英機：ヒト肺腺癌の有用な新規腫瘍マーカーとしての AGR2. 第 69 回日本癌学会学術総会、大阪市 (2010 年 9 月)

Rawiwan Wongpoomchai, Charatda Punvittayagul, Wilart Pompimonm, Nirush Lertprasertsuke, Shoji Fukushima, Hideki Wanibuchi: Effect of pinocembrin isolated from *Boesenbergia pandurata* on the early stages of hepatocarcinogenesis in rat. 第 69 回日本癌学会学術総会、大阪市 (2010 年 9 月)

櫻井靖高、横井雅幸、塚本徹哉、立松正衛、魏 民、鰐淵英機、花岡文雄：UVB 照射 DNA の損傷乗り越え複製における DNA ポリメラーゼ I とイオタの生体内での役割. 第 69 回日本癌学会学術総会、大阪市 (2010 年 9 月)

金川明裕、魏 民、田尻正喜、吉田 香、圓藤吟史、鰐淵英機：DMA<sup>V</sup>誘発ラット膀胱発癌における DMMTA<sup>V</sup>の役割～代謝経路の解明及び、膀胱上皮細胞に与える影響の検討～. 第 27 回日本毒性病理学会総会及び学術集会、大阪市 (2011 年 1 月)

魏 民、梯 アンナ、石井真美、北野光昭、福島昭治、鰐淵英機：IQ の低用量域における発がん性：閾値の存在. 第 27 回日本毒性病理学会総会及び学術集会、大阪市 (2011 年 1 月)

田尻正喜、魏 民、梯 アンナ、山野荘太郎、加藤 実、鰐淵英機：Diphenylarsinic acid のラットにおける慢性毒性および発がん性の検討. 第 27 回日本毒性病理学会総会及び学術集会、大阪市 (2011 年 1 月)

多胡善幸、仲谷和記、魏 民、山田貴宣、太田成男、中島裕司、鰐淵英機：水素水による TAA

誘発ラット肝線維化の抑制効果. 第 27 回日本毒性病理学会総会及び学術集会、大阪市 (2011 年 1 月)

武下正憲、山野荘太郎、梯 アンナ、石井真美、蟹江尚平、魏 民、鰐淵英機：NASH-HCC 発症 STAM マウスにおける病理組織学的解析. 第 27 回日本毒性病理学会総会及び学術集会、大阪市 (2011 年 1 月)

謝 暁利、魏 民、梯 アンナ、山田貴宣、大保ゆみ、林 修次、鰐淵英機：マウス二段階肝発がんモデルを用いた IQ の肝発がん性の検討. 第 27 回日本毒性病理学会総会及び学術集会、大阪市 (2011 年 1 月)

梯 アンナ、石井真美、山野荘太郎、魏 民、神吉将之、鰐淵英機：マウス肝発がんにおける新規バイオマーカー候補分子の検討. 第 27 回日本毒性病理学会総会及び学術集会、大阪市 (2011 年 1 月)

大保ゆみ、魏 民、田尻正喜、謝 暁利、増村健一、能美健彦、鰐淵英機：gpt delta rat を用いたダンマル樹脂の *in vivo* 変異原性および発がん修飾作用の検討. 第 27 回日本毒性病理学会総会及び学術集会、大阪市 (2011 年 1 月)

山田貴宣、魏 民、豊田武士、金川明裕、仲谷慎也、星 学、鰐淵英機：新規野菜ラファノブラシカによるピロリ菌誘発胃炎の抑制. 第 27 回日本毒性病理学会総会及び学術集会、大阪市 (2011 年 1 月)

山野荘太郎、魏 民、梯 アンナ、多胡善幸、丁 奎光、陳 慶義、鰐淵英機：マウス肺扁平上皮癌の早期発癌過程における気管支肺胞幹細胞の関与. 第 27 回日本毒性病理学会総会及

び学術集会、大阪市（2011年1月）

山田貴宣、魏 民、梯 アンナ、山野荘太郎、鰐淵英機：ジフェニルアルシン酸による肝発がん促進作用及びその機序。第10回分子予防環境医学研究会、京都市（2011年1月）

金川明裕、魏 民、吉田 香、圓藤吟史、鰐淵英機：ヒ素膀胱発がんの原因物質の検索：新規ヒ素代謝物ジメチルモノチオアルシン酸の産生経路の解明およびその膀胱上皮細胞に及ぼす影響の検討。第16回ヒ素シンポジウム、旭川市（2011年2月）

Low-dose carcinogenicity of 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinoline in rats: Evidence for the existence of no-effect levels and a mechanism involving p21<sup>Cip/WAF1</sup>  
AACR 102nd Annual Meeting 2011, Orlando(2011年4月)

Tajiri M, Wei M, Obo Y, Ishii N, Yamano S, Wanibuchi H. Examination of in vivo mutagenicity and carcinogenicity in the gpt delta rat with Dammer resin. AACR 102nd Annual Meeting 2011, Orlando(2011年4月)

小松弘明、丁 奎光、梯アンナ、花田庄司、魏 民、西山典利、鰐淵英機：QSTAR Elite LC-MS/MS を用いたヒト肺腺癌におけるプロテオーム解析。第100回日本病理学会総会、横浜（2011年4月）

魏 民、山野荘太郎、加藤実、梯アンナ、鰐淵英機：膀胱がん新規浸潤因子 Carbonic anhydrase 2 の同定。第100回日本病理学会総会、横浜（2011年4月）

加藤実、魏 民、山野荘太郎、仲谷慎也、梯アンナ、鰐淵英機：プロテオーム解析による膀胱癌バイオマーカーの検討。第100回日本病理学会総会、横浜（2011年4月）

山野荘太郎、石井真美、魏 民、鰐淵英機：NASH-HCC 発症 STAM マウスにおける病理組織学的解析。第100回日本病理学会総会、横浜（2011年4月）

田尻正喜、魏 民、金川明裕、謝 曉利、豊田武士、鰐淵英機：ピロリ菌誘発胃炎におけるラファノブラシカの修飾作用。第100回日本病理学会総会、横浜（2011年4月）

花田庄司、魏 民、丁 奎光、梯アンナ、西山典利、鰐淵英機：肺扁平上皮癌におけるプロテオーム解析と臨床病理学的検討。第100回日本病理学会総会、横浜（2011年4月）

xie xiaoli、魏 民、梯アンナ、山野荘太郎、金川明裕、田尻正喜、鰐淵英機：Promotion effects of IQ in a two-stage hepatocarcinogenesis model of B6C3F1 mice. 第100回日本病理学会総会、横浜（2011年4月）

仲谷慎也、魏 民、山野荘太郎、石井真美、梯アンナ、鰐淵英機：ヒト剖検例の単離糸球体を用いた糖尿病性腎症のプロテオーム解析。第100回日本病理学会総会、横浜（2011年4月）

Nakatani S, Wei M, Ishimura E, Kakehashi A, Mori K, Inaba M, Wanibuchi H. Nephronectin is a novel protein associated with diabetic nephropathy. the XLVIII ERA-EDTA Congress, Prague(2011年6月)

魏 民、梯アンナ、福島昭治、鰐淵英機：遺伝

子毒性発がん物質における閾値の存在. 第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会、横浜 (2011 年 7 月)

山野荘太郎、魏 民、鰐淵英機：肺扁平上皮癌モデルにおける気管支肺胞幹細胞の役割. 第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会、横浜 (2011 年 7 月)

山野荘太郎、魏 民、梯アンナ、鰐淵英機：肺扁平上皮癌モデルにおける気管支肺胞幹細胞の関与. 第 26 回発癌病理研究会、札幌 (2011 年 8 月)

加藤実、魏 民、山野荘太郎、鰐淵英機：DDX39 の発現と膀胱癌の浸潤に関する検討. 第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋 (2011 年 10 月)

謝 暁利、魏 民、梯アンナ、田尻正喜、山野荘太郎、神吉将之、鰐淵英機：マウス肝発がんにおける IQ 促進作用のメカニズムの検討. 第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋 (2011 年 10 月)

小松弘明、西山典利、山野荘太郎、花田庄司、丁 奎光、梯アンナ、魏 民、鰐淵英機：肺大細胞神経内分泌癌(LCNEC)の新たなバイオマーカーの同定. 第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋 (2011 年 10 月)

鰐淵英機、魏 民：ヒ素ばく露と発がんリスク—動物モデルを用いた発がん機序の解明—. 第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋 (2011 年 10 月)

山野荘太郎、魏 民、石井真美、梯アンナ、多胡善幸、謝 暁利、鰐淵英機：NASH 関連肝癌発症モデルである STAM マウスの有用性評価.

第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋 (2011 年 10 月)

花田庄司、西山典利、山野荘太郎、小松弘明、丁 奎光、梯アンナ、魏 民、鰐淵英機：肺扁平上皮癌におけるプロテオーム解析と臨床病理学的検討. 第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋 (2011 年 10 月)

魏 民、山野荘太郎、加藤実、梯アンナ、多胡善幸、鰐淵英機：Carbonic anhydrase 2 は膀胱がんの新規浸潤関連因子である. 第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋 (2011 年 10 月)

岡部恭子、山野荘太郎、魏 民、加藤実、田尻正喜、謝 暁利、鰐淵英機：ラット腎発がんにおける新規バイオマーカーの同定. 第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋 (2011 年 10 月)

田尻正喜、魏 民、岡部恭子、山野荘太郎、梯アンナ、神吉将之、鰐淵英機：コウジ酸および IQ の in vivo 変異原性および発がん修飾作用の検討. 第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋 (2011 年 10 月)

梯アンナ、石井真美、山野荘太郎、魏 民、岡部恭子、鰐淵英機：ヒト肝臓腫瘍の比較的プロテオーム解析及び新規バイオマーカー候補分子の検討. 第 70 回日本癌学会学術総会、名古屋 (2011 年 10 月)

Nakatani S, Ishimura E, Wei M, Mori K, Inaba M, Wanibuchi H. Nephronectin is a novel protein associated with diabetic nephropathy—Proteome analysis of isolated glomeruli from autopsy and immunochemical study—. American Society of Nephrology, Kidney Week 2011, Philadelphia (2011 年 11

月)

田尻正喜、魏 民、山野荘太郎、鰐淵英機：ジフェニルアルシン酸のラットにおける慢性毒性および発がん性の検討。第 17 回ヒ素シンポジウム、つくば (2011 年 11 月)

岡部恭子、山野荘太郎、魏 民、田尻正喜、謝曉利、神吉将之、北野光昭、鰐淵英機：ラット腎発がんにおける新規バイオマーカーの同定。第 28 回日本毒性病理学会総会および学術集会、東京 (2012 年 2 月)

田尻正喜、魏 民、岡部恭子、山野荘太郎、福永賢輝、林修次、鰐淵英機：コウジ酸の *in vivo* 変異原性および発がん修飾作用の検討。第 28 回日本毒性病理学会総会および学術集会、東京 (2012 年 2 月)

Xiao-Li XIE、魏 民、梯アンナ、田尻正喜、岡部恭子、多胡善幸、鰐淵英機：マウス肝がんにおける IQ 促進作用のメカニズムの検討。第 28 回日本毒性病理学会総会および学術集会、東京 (2012 年 2 月)

神吉将之、魏 民、梯アンナ、山野荘太郎、鰐淵英機：非遺伝毒性肝発がん物質のラット肝臓における遺伝子発現解析。第 28 回日本毒性病理学会総会および学術集会、東京 (2012 年 2 月)

梯アンナ、山野荘太郎、魏 民、謝 曉利、武下正憲、串田昌彦、鰐淵英機：ヒト肝臓癌のプロテオーム解析を用いた新規バイオマーカー候補分子の検索。第 28 回日本毒性病理学会総会および学術集会、東京 (2012 年 2 月)

## H. 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



# 被検物質

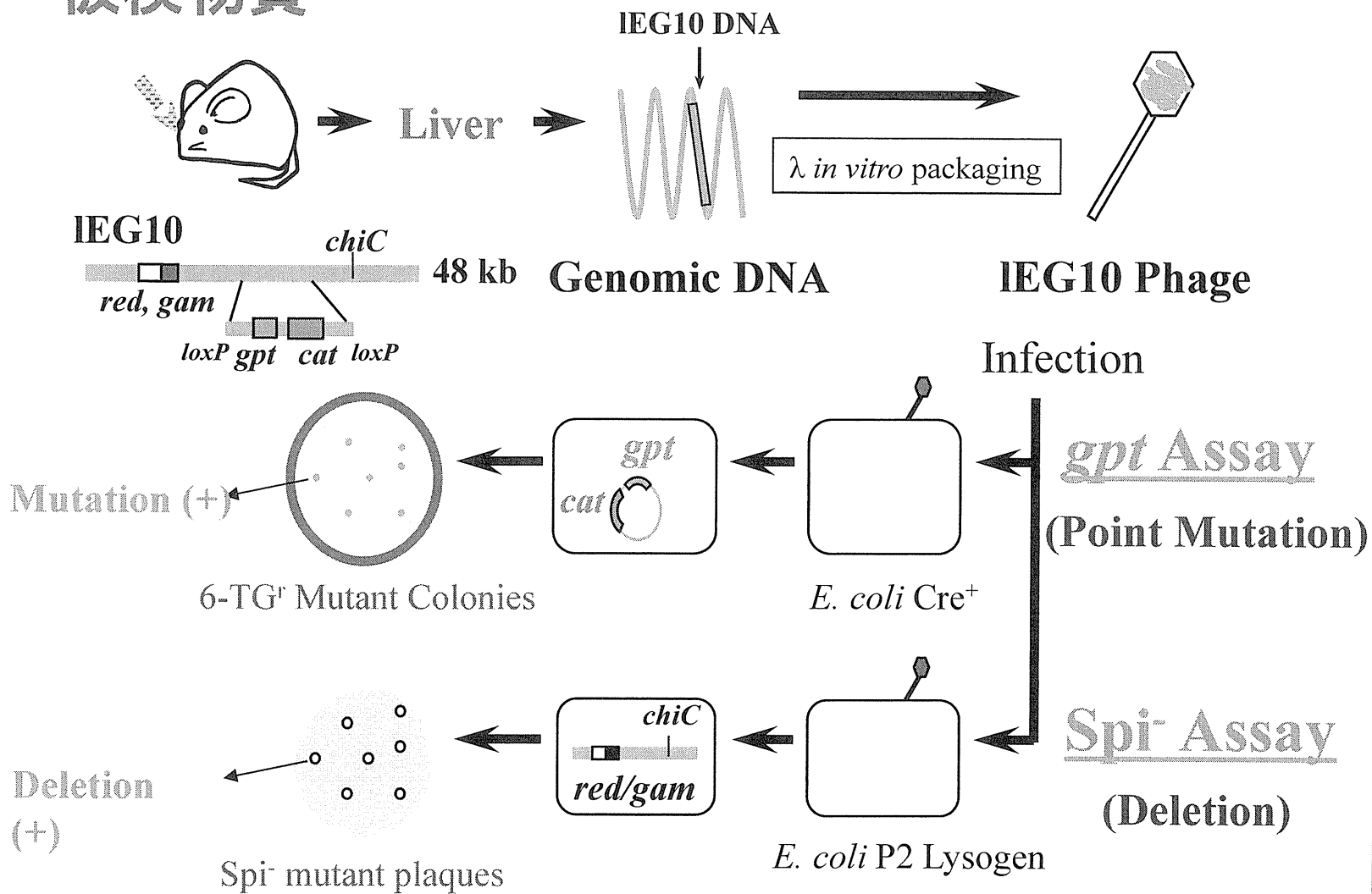


Figure 1 . Mutation assay (*gpt* Assay, *spi-* Assay)

Table 1  
*gpt* mutation frequencies in livers of rat treated with Dammar resin (Non-DMBDD treatment groups)

		Animal	Total	Independent	<i>gpt</i> Mutation	Average of <i>gpt</i>
		No.	Population	<i>gpt</i> mutations	Frequency	Mutation Frequency
DMBDD	Dammar resin				( $\times 10^{-6}$ )	( $\times 10^{-6}$ )
-	0	501	985,500	14	14.2	
		502	1,914,000	9	4.7	
		503	1,122,000	12	10.7	
		504	2,398,500	12	5.0	
		505	1,039,500	4	3.8	
		506	2,031,000	10	4.9	$7.2 \pm 4.2$
-	2%	401	1,302,000	6	4.6	
		402	1,999,500	16	8.0	
		403	1,342,500	5	3.7	
		404	1,272,000	11	8.6	
		405	1,435,500	12	8.4	
		406	2,466,000	10	4.1	$6.2 \pm 2.3$

Table 2  
*gpt* mutation spectra in livers of rat treated with Dammar resin (Non-DMBDD treatment groups)

DMBDD	Type of mutation	Dammar resin							
		0			2%				
-	Base substitution								
	Transition								
	G:C to A:T	17	(	27.9	) <sup>a</sup>	24	(	40.0	)
		2.5	±	3.2	<sup>b</sup>	2.4	±	0.9	
	A:T to G:C	4	(	6.6	)	6	(	10.0	)
		0.4	±	0.5		0.6	±	0.8	
	Transversion								
	G:C to T:A	24	(	39.3	)	13	(	21.7	)
		2.3	±	1.4		1.5	±	0.8	
	G:C to C:G	2	(	3.3	)	2	(	3.3	)
		0.3	±	0.7		0.2	±	0.3	
	A:T to T:A	2	(	3.3	)	2	(	3.3	)
		0.1	±	0.3		0.2	±	0.3	
	A:T to C:G	0	(	0	)	1	(	1.7	)
		0				0.1	±	0.2	
	Deletion								
	Single bp	7	(	11.5	)	10	(	16.7	)
		1.0	±	0.8		1.1	±	1.3	
	Over 2bp	1	(	1.6	)	0	(	0	)
		0.1	±	0.2		0			
	Insertion	4	(	6.6	)	2	(	3.3	)
		0.6	±	0.5		0.3	±	0.4	
	Total	61	(	100	)	60	(	100	)
		7.2	±	4.2		6.2	±	2.4	

<sup>a</sup> Number of mutations (%)

<sup>b</sup> Mutation frequency ( $\times 10^6$ )

Table 3  
Spi- mutant frequencies in livers of rat treated with Dammar resin (Non-DMBDD treatment groups)

Treatment		Animal	Total	Spi-	Mutant Frequency	Average
DMBDD	Dammar resin	No.	Population	Mutants	( $\times 10^{-6}$ )	( $\times 10^{-6}$ )
-	0	501	895,500	2	2.23	$5.70 \pm 2.2$
		502	870,000	6	6.90	
		503	1,194,000	5	4.19	
		504	1,954,500	10	5.12	
		505	1,059,000	9	8.50	
		506	1,542,000	10	6.49	
-	2%	401	1,147,500	6	5.23	$5.8 \pm 2.8$
		402	496,500	2	4.03	
		403	556,500	6	10.8	
		404	1,152,000	3	2.60	
		405	1,089,000	7	6.43	
		406	1,351,500	8	5.92	