

研究発表

1. 論文発表

- 1) Ono, A., Takahashi, M., Hirose, A., Kamata, E., Kawamura, T., Yamazaki, T., Sato, K., Yamada, M., Fukumoto, T., Okamura, H., Mirokuji, Y. and Honma, M., Validation of the (Q)SAR combination approach for mutagenicity prediction of flavor chemicals. *Food Chem Toxicol* 2012.**50**, 1538-1546
 - 2) Hirata-Koizumi, M., Fujii, S., Furukawa, M., Ono, A. and Hirose, A., Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of perfluorooctadecanoic acid in rats. *J Toxicol Sci* 2012.**37**, 63-79
 - 3) Hirata-Koizumi, M., Fujii, S., Ono, A., Hirose, A., Imai, T., Ogawa, K., Ema, M. and Nishikawa, A., Evaluation of the reproductive and developmental toxicity of aluminium ammonium sulfate in a two-generation study in rats. *Food Chem Toxicol* 2011.**49**, 1948-1959.
 - 4) 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, 小野 敦, 鎌田 栄一 and 広瀬 明彦 (2011) OECD化学物質対策の動向(第17報)－第28回OECD高生産量化学物質初期評価会議(2009年パリ) *化学生物総合管理学会誌* **7**, 47-54.
- screening study of perfluorododecanoic acid in rats. *Society of Toxicology 51th Annual meeting*, Sun Francisco, USA.2012
 - 2) Hirose, A., Ono, A., Hirata-Koizumi, M., Serizawa, H., Sunaga, M., Furukawa, M., Kamata, E. and Nishimura, T., .Repeated dose 28-day oral toxicity studies of single- and multi-walled carbon nanotubes in rats. *The 47th.EUROTOX2011*, France, Paris.2011
 - 3) Ono, A., Takahashi, M., Kawamura, T., Kamata, E., Hirata-Koizumi, M. and Hirose, A., An evaluation of structure-based toxicity classification and TTC approach for assessing safety of existing industrial chemicals with JECDB. *The 47th EUROTOX2011*, France, Paris.2011
 - 4) Hirose, A., Fujii, S., Furukawa, M., Nishimura, T., Hirata-Koizumi, M., Yamamoto, M., Usami, M., Ono, A. and Umemura, T..A combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening study of perfluorooctadecanoic acid in rats. *The 31th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants*, Belgium, Brussels.2011

2. 学会発表

- 1) Hirata-Koizumi, M., Fujii, S., Furukawa, M., Kawamura, T., Takahashi, M., Matsumoto, M., Kato, H., Ono, A. and Hirose, A., A combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity

知的所有権の取得状況

(該当なし)

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 23 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

平成 22 年度に引き続き、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、シソーラスを構築した。投与に関連して発現した約 1463 の病理組織学的所見は 13 の臓器系、714 のシソーラス、374 の主な病理用語に細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系は消化器系であり、泌尿器・リンパ系・生殖器系と続いた。臓器としては、肝臓および腎臓の所見が多く、胃・脾臓と続いた。これらの結果はほぼ昨年度と同様であり、肝臓・腎臓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。また低頻度ながら特異的なあるいは、重篤な毒性を示す所見も認められた。

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、昨年度に引き続

き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、**年から**年に審議された新規化学物質について解析した。

方法

昨年に引き続き 1989 年から 1997 年まで審議されたラットを用いた新規化学物質の 708 物質のうち、投与による病理組織学的所見が認められ 390 物質について、短期反復投与毒性試験より得られた全ての病理組織学的所見について、臓器系毎、臓器ごとに分類し、その後類似病変ごとに分類して

のシソーラスを構築した。方法は昨年と同様である。

結果

今回使用した 390 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・造血器系、循環器系、泌尿器系、生殖器系、呼吸器系、感覚器系、骨格系、皮膚・皮下・乳腺および全身の 13 系統に分類した。これらの各臓器系に認められたすべての病理組織学的所見数は 1463 所見であった。これらを各臓器系、臓器ごとに分類したのち、類似病変ごとに分類してシソーラス構築を構築した結果を(表 1)に示す。その結果、1463 の病理組織学的所見が得られ、この中に 714 種類のシソーラスがあり、さらに 374 の主な病理用語に細分類した(表 2)。

臓器系で分類すると、化合物投与により高い頻度で所見が認められたのは、消化器系で 600 を超す所見数が認められた。続いて泌尿器系で 300 以上、リンパ・造血器系、生殖器系でそれぞれ 100 を超す所見数が認められた。

臓器別に分類すると、化合物投与により高い頻度で所見が認められたのは、肝臓および腎臓で 330 を超える組織所見が認められた。所見としては、肝肥大が最も多く 150 を超え、続いて肝細胞空胞化(脂肪化含む)、壊死が 50 近く観察された。腎臓では尿細管の変化を示す所見が多かったが、各所見が示す内容は分散する傾向にあった。すなわち、最も多く観察された所見は尿細管の再生を示す好塩基性尿細管で 50 を超えた。続いて、尿細管内好酸性小体および尿細管硝

子滴沈着が約 30 認められた(表 1)。

臓器別にみて肝腎に続き、多くの所見が得られたのは、胃(前胃、腺胃、胃を合計)、脾臓であった。前胃はびらん、潰瘍、炎症、浮腫、角化亢進、扁平上皮過形成等の所見が前胃では多く、腺胃では壊死性の所見が多かった。脾臓では所見が集中する傾向があり、髓外造血が約 50 および褐色色素沈着が 30 を超えて認められた(表 1)。

生殖器系の所見の主なものは精巣に認められ、精細管萎縮をはじめ、精子形成低下や精細管変性などであった(表 1)。

今回検索した化合物の一部では、発生頻度は低いが、切歯のエナメル上皮の変性、全身諸臓器の空胞化、筋線維萎縮、関節軟骨びらん、小脳顆粒層壊死、小脳神経細胞脱落が観察された(表 1)。

考察

ラットを用いた新規化学物質の 708 の短期毒性試験において、投与により 1463 の病理組織学的所見が観察された。これらの所見は 13 系統の臓器・器官に分類し、714 の病理組織学的所見のシソーラス、374 種類の主要な病理用語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、肝臓、腎臓、胃であり、昨年と同様の傾向を示した。肝臓では、細胞肥大、肝細胞空胞化が多く代謝に関わる組織学的変化であった。腎臓の好酸性・硝子滴沈着の高い頻度についても、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。今回は好酸性小体を α 2 U グロブリン染色した試験はなかったが、雄ラットのみ認められた好酸性小体にかかなりの部分は α 2 U グロ

ブリン腎症であると予想された。胃に認められた変化は、投与物質の刺激性を示唆する所見が多く、強制経口投与で増強している可能性も示唆された。脾臓の所見の多くは貧血による二次的影響を示すものが多かった。精巣に認められた所見は精子形成障害、すなわち精巣毒性の可能性を示すものであった。しかし評価にあたり注意すべき点として、供試動物の週齢が精子形成期であることから投与による顕著な体重減少によって精子形成が二次的に正常に発育しない場合もあることから、精巣毒性と判定するには、高い専門性と注意深いハザード評価が必要であると考えられた。

上記のほかに低頻度ではあるが、切歯のエナメル上皮細胞の変性やリン脂質症の可能性を含む全身諸臓器における空胞化など化合物特異的と考えられる所見も認められた。また、神経細胞に壊死については短期間であっても重篤な毒性であると考えられ、今後は、類縁化合物の行動と毒性の類似性について検討する必要がある。

結論

新規化学物質(1989年~1997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。13の臓器系に1460余の、投与による毒性や影響の病理組織学的所見を認められ、714のシソーラス、374の主な病理用語に細分類した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系は消化器系であり、泌尿器・リンパ系・生殖器系と続いた。臓器としては、肝臓および腎臓の所見が多く、胃・脾臓と続いた。これらの結果はほぼ昨年度と同様であり、肝臓・腎臓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。また低頻度ながら特異的なあるいは、重篤な毒性を示す所見も認められ、構造について今後の検討が必要であると考えられた。

健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2) 雑誌

① Yoshida M, Takahashi M, Inoue K, Nakae D, Nishikawa A.

② Lack of chronic toxicity and carcinogenicity of dietary administrated catechin mixture in Wistar Hannover GALAS rats.

③ *J Toxicol Sci.* Jun④36 ⑤297-311 ⑥2011.

2. 学会発表

なし

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
1. 消化器系			
切歯	エナメル基質変性/萎縮	5	切歯のエナメル基質吸収不全
			切歯のエナメル質変性
			成熟期エナメル芽細胞不整配列・変性・消失
			切歯の成熟後期のエナメル芽細胞萎縮
			成熟期エナメル芽細胞鉄色素減少
前胃	乳頭層増殖	1	乳頭層増殖
	壊死	1	壊死
	角化亢進	10	角化亢進
			粘膜上皮の過角化症
			前胃の角化症
			前胃粘膜角化亢進
			過角化
			限局性角化亢進
			角化
			上皮過角化症
	前胃—出血	2	前胃出血
			出血
	前胃粘膜の萎縮	2	全体にわたる萎縮
			菲薄化
	前胃粘膜の変性	1	扁平上皮の限局性変性
壊死	7	無腺胃部壊死	
		前胃の壊死	
		前胃粘膜壊死	
前胃—びらん	4	びらん	
		前胃粘膜のびらん	
嚢胞形成	1	嚢胞形成	
潰瘍	9	前胃粘膜の潰瘍	
		無腺胃部潰瘍化	
		前胃部の潰瘍	
		前胃粘膜潰瘍	
		潰瘍	
		上皮潰瘍化	
粘膜下組織炎症性細胞浸潤	9	前胃の好中球浸潤	
		前胃粘膜下織の炎症性細胞浸潤	
		細胞浸潤	
		上皮下炎症性細胞浸潤	
		粘膜下組織浮腫・炎症	
扁平上皮過形成	23	前胃の扁平上皮限局性過形成	
		重層扁平過形成	
		粘膜上皮の過形成	
		前胃の上皮増生	
		前胃の過形成	
		前胃粘膜上皮の増生	
		前胃粘膜上皮肥厚	
		粘膜上皮びまん性過形成	
		上皮増生	
前胃部の錯角化	4	アカントーシス(表皮肥厚)	
		前胃部の錯角化	
		無腺胃部粘膜過角化	
		錯角化	
前胃—粘膜下組織線維化	1	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	
		前胃部の肉芽組織の形成	
前胃部の粘膜下織での褐色色素沈着	1	前胃部の粘膜下織での褐色色素沈着	
前胃—粘膜下織水腫	5	前胃の粘膜下層水腫	

前胃 続き		無腺胃部浮腫
		水腫
	前胃粘膜の隆起巣	1 前胃粘膜の隆起巣
	粘膜上皮空胞化	1 粘膜上皮空胞化
	血管壁の空胞化	1 血管壁の空胞化
	筋繊維の空胞化	1 筋繊維の空胞化
	上皮細胞の空胞化	1 上皮細胞の空胞化
	泡沫細胞の出現	1 泡沫細胞の出現
	上皮の粘膜下組織の壊死	1 上皮の粘膜下組織の壊死(Fatal case)
	扁平上皮の集簇	1 扁平上皮の集簇
腺胃	腺胃一出血	2 粘膜下層出血
	充・うっ血	粘膜うっ血
	腺胃一粘膜壊死	14 腺胃一主細胞萎縮/壊死
		腺胃一旁細胞萎縮/壊死
		上皮壊死
		腺胃の壊死
		粘膜壊死
	粘膜変性	1 Mucosal degeneration 粘膜変性
	粘膜過形成	5 被覆上皮細胞過形成
		上皮増生
		粘膜過形成
		腺胃の胃小窩頸粘液細胞の過形成
		胃小窩/腺頸部の延長
	腺胃粘膜上皮の再生	1 腺胃粘膜上皮の再生
	幽門部粘膜壊死	1 幽門部粘膜壊死
		1 腺胃の潰瘍
	腺胃のびらん	10 腺胃のびらん
		粘膜びらん
		腺上皮びらん
	腺胃の潰瘍	2 潰瘍
	腺胃一壊死	2 腺胃一主細胞萎縮/壊死
		腺胃一旁細胞萎縮/壊死
	腺胃一粘膜萎縮	4 腺胃一粘膜萎縮
		腺胃の壁細胞減少
		壁細胞減少
	幽門部粘膜壊死	4 腺胃一粘膜下水腫
	水腫	2 水腫
		腺胃の粘膜下組織層浮腫
	細胞浸潤	15 炎症性細胞浸潤
		細胞浸潤
		粘膜下組織出血・炎症
		腺胃の上皮内好酸顆粒増加
		腺胃一粘膜下層中の好酸球増加
		粘膜固有層と粘膜下織間の好酸球増加
		粘膜固有層及び粘膜下層中の好酸球増加
		粘膜のglobule leukocyteの増加
		腺胃部の壁細胞好酸性顆粒の減少
		腺胃一粘膜下層中の好酸球増加
	腺胃の副細胞増加	1 腺胃の副細胞増加
	血管壁の空胞化	1 血管壁の空胞化
	筋繊維の空胞化	1 筋繊維の空胞化
	上皮細胞の空胞化	1 上皮細胞の空胞化
	泡沫細胞の出現	1 泡沫細胞の出現
	腺胃粘膜上の異所性非腺上皮	1 腺胃粘膜上の異所性非腺上皮
	限局性腺腔拡張	1 限局性腺腔拡張
	胃の充うっ血(死亡動物)	3 胃の充うっ血(死亡動物)

胃続き	粘膜出血	5	粘膜出血(死亡動物)
			限局性粘膜表層の出血
			粘膜下織での出血
	びらん	3	びらん
	粘膜壊死(死亡動物)	1	粘膜壊死(死亡動物)
	潰瘍	1	潰瘍
	粘膜下炎症	3	胃の粘膜下炎症
			急性炎症
			粘膜下織への細胞浸潤
	好酸性顆粒	1	好酸性顆粒
	好酸球	1	好酸球
	粘膜下織の水腫	2	粘膜下織の水腫
			粘膜下織に浮腫
	白色結節	1	白色結節
	境界縁の肥厚	1	境界縁の肥厚
	好酸球を主とする浸潤	1	粘膜固有層/粘膜下組織の好酸球を主とする浸潤
	境界縁粘膜の過形成	2	境界縁の重層扁平上皮の過形成
			境界縁粘膜の過形成
腸管	腺表皮細胞壊死	1	腺表皮細胞壊死
	好酸球	1	好酸球
	腸管の充うっ血	13	腸管の充うっ血(死亡動物)
小腸	好酸性顆粒	1	好酸性顆粒
	小腸の上皮細胞腫大	1	小腸の上皮細胞腫大
	小腸粘膜過形成	1	小腸粘膜過形成
	血管壁の空胞化	1	血管壁の空胞化
	筋繊維の空胞化	1	筋繊維の空胞化
	上皮細胞の空胞化	1	上皮細胞の空胞化
十二指腸	泡沫細胞の出現	1	泡沫細胞の出現
	粘膜上皮空胞変性	1	粘膜上皮空胞変性
	絨毛長の増加	5	腸絨毛過形成
			絨毛長の増加
			絨毛の延長
	十二指腸の粘膜壊死	1	十二指腸の粘膜壊死
	絨毛欠損	1	絨毛欠損
	乳糜管拡張	1	乳糜管拡張
空腸	絨毛長の増加	2	びまん性粘膜上皮の増生
			絨毛の延長
	粘膜固有層中の泡沫細胞	1	粘膜固有層中の泡沫細胞
回腸	蓄積性腸症	1	蓄積性腸症
	粘膜固有層中の泡沫細胞	1	粘膜固有層中の泡沫細胞
大腸	蓄積性腸症	1	蓄積性腸症
	血管壁の空胞化	1	血管壁の空胞化
	筋繊維の空胞化	1	筋繊維の空胞化
	上皮細胞の空胞化	1	上皮細胞の空胞化
盲腸	泡沫細胞の出現	1	泡沫細胞の出現
	絨毛萎縮	2	粘膜表層の萎縮
			絨毛萎縮
	粘膜表層の剥離	2	粘膜表層の剥離
			上皮剥離
	固有層細胞浸潤	1	固有層細胞浸潤
	上皮過形成	8	腺過形成
			上皮過形成
			盲腸の上皮細胞腫大
			陰窩の延長
			t膨大
			びまん性粘膜上皮の増生
	盲腸粘膜浮腫	1	盲腸粘膜浮腫

結腸	上皮過形成	2	びまん性粘膜上皮の増生
			粘膜過形成
	杯細胞の増加	1	杯細胞の増加
	リンパ小節のリンパ球増生	1	リンパ小節のリンパ球増生
	粘膜萎縮	1	粘膜表層の萎縮
	杯細胞減少	2	杯細胞減少
			杯細胞分泌不全
直腸	粘膜表層の萎縮	1	粘膜表層の萎縮
唾液腺	粘膜表層の萎縮	1	腺房細胞腫大
	腺房細胞腫大	1	血管壁の空胞化
	血管壁の空胞化	1	筋繊維の空胞化
	筋繊維の空胞化	1	上皮細胞の空胞化
	上皮細胞の空胞化	1	泡沫細胞の出現
	泡沫細胞の出現	1	Edema水腫
脾臓	間質性浮腫	1	間質性浮腫
	間質性混合炎症性細胞浸潤	1	間質性混合炎症性細胞浸潤
	腺房細胞のチモール顆粒減少	1	D腺房細胞のチモール顆粒減少
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	46	肝小葉中心性の肝細胞肥大
			小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞好酸性腫大
			肝臓の小葉中心性肝細胞腫脹
			小葉中心性肝細胞過形成
			中心性肝細胞腫大
			小葉中心性肝細胞腫大
			肝臓小葉中心性肝細胞腫脹
			小葉中心性肥大
	びまん性肝細胞肥大	8	びまん性肝細胞肥大
			広汎性肝細胞腫大
	小葉周辺性肝細胞肥大	5	小葉周辺性肝細胞肥大
			肝臓の小葉周辺性肝細胞肥大
			細葉辺縁性肝細胞肥大
	肝細胞肥大	113	肝細胞肥大
			肝細胞腫大
			肝細胞腫脹
			肝臓腫大
	肝細胞空胞化	52	肝細胞微細空胞化
			肝臓小葉辺縁性脂肪滴
			肝細胞空胞化
			肝細胞空胞化(小葉中間帯)(死亡動物)
			肝細胞空胞化(小葉中心性)(死亡動物)
			肝脂肪滴
			小葉周辺性肝細胞脂肪滴増加
			小葉中心性脂肪滴
			小葉空胞化
			門脈空胞化
			肝細胞脂質空胞形成
			肝細胞脂肪変性
			肝細胞質内の空胞
			肝細胞肥大/空胞化
			小葉周辺性肝細胞空胞化
			小葉周辺性脂肪滴
			小葉中間帯の肝細胞空胞化
			小葉中心性肝細胞の微細空胞化
			小葉中心性肝細胞空胞化
			小葉中心性肝細胞微小空胞
			小葉中心性肝細胞変性
			小葉中心性細胞空胞化
			脂肪変性

肝臓続き1	肝細胞空胞化(続き)		空胞化
			門脈周囲の肝細胞空胞化
			瀰漫性肝細胞空胞化(死亡3例中1例)
	肝細胞単細胞壊死	15	肝細胞単細胞壊死
			単細胞壊死
			肝細胞の好酸性変性単細胞壊死
			単細胞性壊死／変性
			小葉中心性単細胞壊死
	肝細胞壊死	43	肝細胞壊死
			肝細胞限局性壊死
			肝細胞変性／壊死
			肝細胞の限局性壊死
			肝細胞限局性巣状壊死
			壊死肝細胞を伴う小肉牙腫
			局在性肝細胞壊死
			小葉中心壊死
			小葉中心性肝細胞壊死
			繊維症領域壊死
			巣状壊死
			限局性壊死, 胆管増加
			門脈周囲の肝細胞壊死
			多発性巣状壊死
	肝細胞変性	9	肝細胞変性
			水腫変性
			門脈周囲の肝細胞変性
	小葉周囲性肝細胞透明化	1	小葉周囲性肝細胞透明化
		1	グリコーゲン枯渇
	肝細胞のすり硝子状変性	4	肝細胞のすり硝子状細胞質
			肝細胞のすり硝子状変性
			巣状斑点を伴う小葉中心性肝細胞すりガラス状細胞質
	泡沫細胞	2	泡沫細胞
			泡沫細胞の出現
	肝細胞の明細胞化	4	肝細胞の風船化(死亡例)
			肝細胞風船化(死亡3例中1例)
			肝細胞の明細胞化
			上皮細胞の空胞化
	肝細胞好酸性化	4	肝細胞好酸性化
			ペルオキシソーム数増加
			肝細胞エオジン好性小顆粒
	肝細胞好塩基性化	7	肝細胞好塩基性化
			好塩基性化増加
			好塩基性細胞
			脂肪滴を伴う小葉周辺性肝細胞の好塩基性変化
			肝細胞内好塩基性物集積
	肝細胞密度増加	2	肝細胞密度増加
			肝細胞凝集
	肝細胞核大小不同性	3	肝細胞核大小不同性
			異形核の多形性
	核小体明瞭化	8	肝細胞核小体明瞭化
			肝細胞核小体明瞭化増加, Vacuolation of hepatocytes
			肝細胞空胞化
			核小体明瞭化増加
			核小体明瞭化
	肝細胞有糸分裂増加	5	肝細胞有糸分裂増加
			肝細胞有糸分裂活性増加
			分裂像の増加
			有糸分裂像増加
	肝細胞内好塩基性物集積	1	肝細胞内好塩基性物集積

肝臓続き2	肝臓の核質の淡明化	1	肝臓の核質の淡明化
	色素沈着	9	クッパー細胞色素沈着
			クッパー細胞に胆汁色素
			クッパー細胞腫脹(死亡動物)
			クッパー細胞動員(死亡動物)
			ク細胞に胆汁色素
			ヘモジデリン沈着
			色素沈着
			門脈周囲のヘモジデリン色素沈着
			門脈周囲の色素沈着
	細胞浸潤	5	類洞内白血球集簇
			核球巢散在
			肝周囲炎
			慢性細胞浸潤
			単核細胞の浸潤
	類洞中の泡沫細胞	1	類洞中の泡沫細胞
	小肉芽腫	3	小肉芽腫
	血管内肉芽組織	1	血管内肉芽組織
	胆管過形成	12	胆管過形成
			胆管増殖
			肝臓の胆管過形成
			肝臓の胆管増生
			胆管上皮変性
			胆管過形成
	胆汁うっ滞	4	胆汁うっ滞
			胆汁うっ滞部周囲細胞浸潤
	充血	3	肝の充血
			充血
	肝硝子滴	1	肝硝子滴
	肝細胞均質化	1	肝細胞均質化
	肝臓の肝細胞密度増加	2	肝臓の肝細胞密度増加
			細胞質密度の増加
	肝細胞密度増加	2	肝細胞密度増加
	肝臓の血栓	1	肝臓の血栓
	肝臓の髓外造血	5	肝臓の髓外造血
			肝臓の巣状髓外造血
			髓外造血
	中心性肝細胞の変化	1	中心性肝細胞の変化
	肝臓血管壁肥厚	1	肝臓血管壁肥厚
	肝細網内皮細胞の集簇	1	肝細網内皮細胞の集簇
	筋繊維の空胞化	1	筋繊維の空胞化
	血管壁の空胞化	1	血管壁の空胞化
	肝小葉周辺部間質の拡大	1	肝小葉周辺部間質の拡大
	繊維症	1	繊維症
	限局性鈣質化	1	限局性鈣質化
	細胞質内好酸性封入体	1	細胞質内好酸性封入体
	上皮細胞の空胞化	1	上皮細胞の空胞化
	単一過染性肝細胞出現の発生頻度増加	1	単一過染性肝細胞出現の発生頻度増加
	肝細胞浸潤	1	肝細胞浸潤

2. 呼吸器系		
鼻腔	師骨甲介の嗅上皮の剥離	1 師骨甲介の嗅上皮の剥離
	線維芽細胞の増生	1 線維芽細胞の増生
	嗅上皮の壊死	1 嗅上皮の壊死
	杯細胞の消失	1 杯細胞の消失
肺	水腫	2 水腫
		肺水腫(死亡動物)
	泡沫細胞・マクロファージ	7 泡沫細胞
		マクロファージの増加
		肺胞壁瀰漫性肥厚・泡沫細胞
	充・うっ血	5 うっ血
		充血
	肺炎	1 軽度の間質性肺炎
	肺胞壁びまん性肥厚	1 肺胞壁びまん性肥厚
	肺動脈壁肥厚(Recovery period)	1 肺動脈壁肥厚(Recovery period)
	限局性炎症性細胞浸潤	2 限局性炎症性細胞浸潤
		色素貪食細胞の浸潤
	空胞化	2 筋繊維の空胞化
		血管壁の空胞化
	呼吸上皮の扁平上皮化生	1 呼吸上皮の扁平上皮化生
	上皮細胞の空胞化	1 上皮細胞の空胞化
肺胞壁限局性菲薄化(Recovery period)	1 肺胞壁限局性菲薄化(Recovery period)	
3. 泌尿器系		
腎臓	好酸性小体	27 皮質尿細管上皮の好酸性物質増加
		好酸性小体
	硝子滴(近位尿細管上皮)	37 硝子滴(近位尿細管上皮)
		腎臓の硝子滴変性
		腎臓ヒアリン滴
	腎臓の尿細管上皮に好酸性滴状物	18 腎好酸性顆粒の増加
		腎臓の尿細管上皮に好酸性の滴状物
		腎好酸球顆粒↑
	腎臓の尿細管の好酸性変化	3 腎臓の尿細管の好酸性変化
		近位尿細管上皮の球状好酸性滞留
	塩基性尿細管	56 塩基性尿細管
		再生性変化
		腎臓の髓質再生尿細管
		腎臓の近位尿細管の再生の程度の増加
	尿細管肥大	11 尿細管上皮腫大
		集合管上皮細胞の肥大
		遠位尿細管上皮の腫張
		近位尿細管上皮腫大
		尿細管上皮肥大
	腫大	
尿細管変性	18 尿細管変性	
	近位尿細管変性	
	好中球を伴った乳頭部尿細管の変性	
	再生性上皮を伴う尿細管上皮の変性	
	尿細管内結晶	
尿細管壊死	9 近位尿細管壊死	
	多核巨細胞を伴った尿細管の変性壊死	
	細胞反応を伴う集合管の変性及び壊死	
	尿細管壊死	

腎臓続き1	尿細管拡張	32	尿細管拡張
			拡張尿細管群
			遠位尿細管腔拡張
			近位尿細管の拡張
			乳頭部尿細管の拡張
			皮質拡張
	尿細管上皮空胞化	18	腎臓尿細管空胞化
			尿細管上皮中脂肪滴
	尿円柱	8	タンパク様円柱
			尿細管硝子円柱
			尿円柱
			顆粒円柱
			硝子円柱
			PAS陽性円柱
			尿細管腔内硝子物質
	色素沈着	8	褐色顆粒
			リボフスチン様沈積
			ヘモジドリン沈着
			近位尿細管色素沈着
			腎尿細管上皮色素沈着
	石灰化	12	腎皮質石灰化
			髓質無機質化
			石灰化
			尿細管塩石灰化
			皮髄境界部鈣質沈着
			尿細管鈣質化
			髓質鈣質沈着
	集合管上皮の再生像	1	集合管上皮の再生像
	集合管上皮細胞の増生	1	集合管上皮細胞の増生
	近位尿細管ネフローゼ	1	近位尿細管ネフローゼ
	腎症	2	皮質尿細管びまん性腎症
			遠位尿細管腎症
	腎炎	2	腎炎
			慢性間質性腎炎
	慢性腎盂腎炎	1	慢性腎盂腎炎
	蛋白小滴性腎症	1	蛋白小滴性腎症
	泡沫細胞	1	泡沫細胞
	うっ血	2	うっ血
	尿細管への出血	1	尿細管への出血領域
	近位尿細管核内封入体	1	近位尿細管核内封入体
	封入体	1	
	尿細管上皮の核の大小不同	1	尿細管上皮の核の大小不同
	細胞浸潤	3	細胞浸潤
			間質内円形細胞湿潤
	移行細胞過形成	3	腎盂上皮・集合管過形成
			移行細胞過形成
			乳頭管上皮過形成
	腎乳頭壊死	4	乳頭壊死
	腎盂拡張	4	腎盂拡張

腎臓続き2	嚢胞	4	嚢胞
			尿細管ののう胞状拡張
			右腎臓嚢胞形成
	腎臓ボーマン腔内エオジン淡染性顆粒増加	1	腎臓ボーマン腔内エオジン淡染性顆粒増加
	傍糸球体細胞肥大	1	傍糸球体細胞肥大
	限局性糸球体変性	1	限局性糸球体変性
	糸球体上皮硝子滴変性	2	糸球体上皮硝子滴変性
	核濃縮	1	核濃縮
	間質細胞の浸潤	1	間質細胞の浸潤
	球状の好酸性物質の滯溜	1	球状の好酸性物質の滯溜
	筋繊維の空胞化	1	筋繊維の空胞化
	血管壁の空胞化	1	血管壁の空胞化
	好酸性物質の球状滯留	2	好酸性物質の球状滯留
	上皮の扁平化	1	上皮の扁平化
	腎臓の腎尿細管上皮内小滴	1	腎臓の腎尿細管上皮内小滴
	腎臓の尿管上皮脱落	1	腎臓の尿管上皮脱落
	腎盂過形成	7	集合管及び乳頭管上皮腫大・過形成
			腎盂の過形成
			細胞反応を伴う又は伴わない腎盂上皮の増殖
	腎盂炎	2	腎盂炎
	腎盂粘膜上皮細胞の肥大	1	腎盂粘膜上皮細胞の肥大
	線維化	9	線維化
			髄質の間質線維化
			尿細管の線維化
	乳頭管の好塩基性化	1	乳頭管の好塩基性化
	乳頭管上皮の好酸性小体	1	乳頭管上皮の好酸性小体
	乳頭管上皮の過形成	1	乳頭管上皮の過形成
	尿細管の萎縮	3	尿細管の萎縮
	尿細管の脱落上皮の細胞残渣貯留	1	尿細管の脱落上皮の細胞残渣貯留
	尿細管上皮の過形成	1	尿細管上皮の過形成
	尿細管上皮好酸性物質蓄積	1	尿細管上皮好酸性物質蓄積
	尿細管微小結石	1	尿細管微小結石
			皮質癒痕化
	泡沫細胞	2	泡沫細胞の出現
			泡沫細胞集簇
尿管	尿管炎	1	尿管における尿管炎
膀胱	移行性上皮過形成	4	移行性上皮過形成
			膀胱の粘膜肥厚
	粘膜下浮腫	1	粘膜下浮腫
	膀胱結石	1	膀胱結石
	膀胱粘膜剥離	1	膀胱粘膜剥離
	粘膜上皮細胞の肥大	1	粘膜上皮細胞の肥大
	粘膜上皮の空胞化	1	粘膜上皮の空胞化
4. 生殖器系			
精巣	精細管萎縮	19	萎縮
			精細管萎縮
			精巣萎縮
			精細管の片側萎縮
			精細管びまん性萎縮
	精細管変性	6	精細管変性
			精細管上皮細胞変性
			精巣のび慢性変性
			精巣の変性(死亡動物)

精巣続き	精子形成低下	9	精子形成細胞減少
			精子形成減少
			精子形成低下
			精子形成不全
			精子形成抑制
			精子減少
	精子消失	1	精子消失
	巨細胞	7	巨細胞
			精細管内に巨細胞出現
			多核精子細胞
			変性多核細胞
	精子細胞基底側停留	2	成熟精子細胞離出阻害
			精子細胞基底側停留
	Leydig細胞増生	4	Leydig細胞増生
			精細管びまん性萎縮, ライディッヒ細胞過形成
			間質細胞過形成
	ライディッヒ細胞空胞化	1	ライディッヒ細胞空胞化
	萎縮性精巣上尿管の上皮丈の増加	1	萎縮性精巣上尿管の上皮丈の増加
	ライディッヒ細胞腫脹	1	ライディッヒ細胞腫脹
	間質性出血	2	間質性出血・水腫
			精巣の出血(死亡動物)
	間質浮腫	1	間質浮腫
	間質中の泡沫細胞	1	間質中の泡沫細胞
	精細管壊死	2	精細胞変性壊死(2/5例)
			精細管壊死
	精細管石灰化	2	精細管鈣質沈着(Recovery period)
			精細管石灰化
	精巣の間細胞萎縮	1	精巣の間細胞萎縮
	粘膜下結合組織の増加	1	粘膜下結合組織の増加
精巣上体	萎縮性精巣上尿管の上皮丈の増加	1	萎縮性精巣上尿管の上皮丈の増加
	変性精細胞増加	3	異常な精細胞
			異常精子細胞の出現
			精巣上体の変性精細胞増加
	萎縮	3	萎縮
			精巣上体萎縮
	管腔内精細胞残渣	1	管腔内精細胞残渣
	精子減少	5	管腔内精子減少
			精子減少
			精子数減少・欠如
	精子欠損	2	管腔内精子消失を伴う萎縮
	管上皮変性	1	管上皮変性
	間質性出血・水腫・炎症	1	間質性出血・水腫・炎症
	間質線維化	1	間質線維化
	慢性炎症巣	1	慢性炎症巣
凝固腺	輸精管における異常精子形成	1	輸精管における異常精子形成
精囊	上皮空胞化	2	上皮空胞化
	精囊萎縮	4	精囊萎縮
			腺上皮萎縮
			萎縮
	精液コロイド減少, 欠如	2	精液コロイド減少, 欠如
	間質線維化	1	間質線維化
	低形成	1	低形成

前立腺	萎縮	6	分泌内容物の減少
			前立腺萎縮
			萎縮
			腺上皮萎縮
	上皮空胞化	1	上皮空胞化
	慢性炎症巣	1	慢性炎症巣
	低形成	1	低形成
卵巢	萎縮	6	萎縮
	黄体微細空胞化・間質腺微細空胞化	2	黄体微細空胞化・間質腺微細空胞化
	卵胞成熟抑制	1	卵胞成熟抑制
	炎症性細胞浸潤	1	炎症性細胞浸潤
	黄体散在	1	黄体散在
	黄体数減少	1	黄体数減少
子宮	腔拡張	3	液の充満
			腔拡張
			子宮内腔拡張
	内膜萎縮	1	内膜萎縮
	子宮腺減少	1	子宮腺減少
	子宮内膜上皮の扁平上皮化生	1	子宮内膜上皮の扁平上皮化生
	内膜上皮細胞肥大	1	内膜上皮細胞肥大
陰	萎縮	2	萎縮
5. 内分泌系			
下垂体	好塩基細胞の増加	1	下垂体の好塩基細胞の増加
甲状腺	濾胞上皮細胞肥大	9	濾胞上皮細胞肥大
			甲状腺上皮腫大
	濾胞細胞過形成	5	甲状腺のろ胞上皮増加
			甲状腺上皮増生
			濾胞細胞過形成
	濾胞細胞の扁平化	1	濾胞細胞の扁平化
	濾胞拡張	1	濾胞拡張
	皮質細胞空胞化	1	皮質細胞空胞化
	甲状腺ろ胞上皮の褐色色素沈着	2	甲状腺ろ胞上皮の褐色色素沈着
			褐色顆粒
副腎	皮質肥大	11	皮質肥厚
			皮質肥大
			副腎皮質細胞腫大
			副腎皮質細胞肥大
	皮質過形成	2	皮質過形成
	皮質束状帯の肥厚	1	皮質束状帯の肥厚(Recovery period)
	副腎の球状帯肥厚	3	副腎の球状帯肥厚
			束状帯細胞肥大
	球状帯萎縮	2	球状帯非薄化
			球状帯萎縮
	束状帯網状帯萎縮	2	束状帯網状帯萎縮
			索状帯幅縮小
	空胞化	8	副腎の空胞化
			細胞質空胞化
	球状帯微細空胞化	1	球状帯微細空胞化
	束状帯大型空胞化	5	束状帯微細空胞化
			束状帯大型空胞化
	副腎皮質束状帯脂肪滴増加	3	副腎皮質束状帯脂肪滴増加
	索状帯および網状帯微細空胞化	1	索状帯および網状帯微細空胞化
	脂肪空胞増加	2	脂肪空胞増加
			脂肪変性
	皮質束状帯の脂質消失	2	皮質束状帯の脂質消失
	束状帯単核細胞浸潤(死亡動物)	1	束状帯単核細胞浸潤(死亡動物)
	皮質の洞様毛細血管の拡張	1	皮質の洞様毛細血管の拡張
	うっ血	1	うっ血

6. リンパ・造血器系		
胸腺	萎縮	11 萎縮
		胸腺のリンパ球減少
		胸腺の壊死性リンパ球
		リンパ球壊死
		リンパ球の枯渇
		皮質萎縮
	出血	1 出血
脾臓	髓外造血	47 髓外造血亢進
		髓外造血
		赤芽球系の髓外造血亢進
		赤血球の増加
		脾臓の造血系細胞増加
	うっ血	22 うっ血
		白脾髄鬱血
	充血	1 充血
脾臓続き	萎縮	7 萎縮
	白脾髄萎縮	11 白脾髄萎縮
		リンパ組織萎縮
		リンパ胞萎縮
		濾胞萎縮
		白脾髄細胞数減少
		脾臓のリンパ球減少
		リンパ球枯渇
	胚中心部リンパ球アポトーシス	1 胚中心部リンパ球アポトーシス
	リンパ球溶解	1 リンパ球溶解
	白脾髄辺縁部の縮小	1 白脾髄辺縁部の縮小
	赤脾髄萎縮	4 赤脾髄萎縮
		赤脾髄細胞密度減少
	肥大	2 腫大
		肥大
	リンパ濾胞の過形成	6 リンパ濾胞の過形成
		リンパ濾胞周辺部の拡大
		白脾髄胚中心明瞭化
		濾胞中心の肥大化
		濾胞中心の明瞭化
		胚中心肥大
	褐色色素沈着	30 褐色色素沈着, うっ血
		ヘモジデリン沈着
		ヘモジデリン貪食細胞の増加
		ヘモジデロシス
		褐色色素沈着
		色素沈着
	被膜炎	4 被膜炎
		脾周囲炎
		限局性皮膜炎
		限局性皮膜炎
	被膜の線維性肥厚	1 被膜の線維性肥厚
	赤脾髄拡張	1 脾臓の赤脾髄拡張
	赤血球の増加	1 赤血球の増加
	赤色脾髄線維の増加	1 赤色脾髄線維の増加
	静脈洞拡張	1 静脈洞拡張
	リンパ濾胞周囲の出血	1 リンパ濾胞周囲の出血
	間質部結合織の浮腫性疎開	1 間質部結合織の浮腫性疎開
	筋繊維の空胞化	1 筋繊維の空胞化
	血管壁の空胞化	1 血管壁の空胞化
	上皮細胞の空胞化	1 上皮細胞の空胞化
	泡沫細胞	2 泡沫細胞の出現

骨髄	造血亢進	2	造血亢進
	骨髄細胞の増加	1	骨髄細胞の増加
	赤芽球系造血亢進	1	赤芽球系造血亢進
	顆粒球増加	1	顆粒球増加
リンパ節	リンパ球増加	5	頸部リンパ節-リンパ球増殖
			頸部リンパ節-リンパ球増加
			頸部リンパ節-細胞密度増加
			頸部リンパ節-胚中心明瞭化
	うっ血・出血	4	腸間膜リンパ節-鬱血
			腸間膜リンパ節-出血
			腸間膜リンパ節-うっ血及び出血
	形質細胞増加	4	下顎リンパ節-形質細胞症
			腸間膜リンパ節-形質細胞の増加
			形質細胞の増加
	肥満細胞の増加	3	腸間膜リンパ節-肥満細胞の増加
			腸間膜リンパ節-肥満細胞の増加
	好酸性顆粒	1	肝リンパ節-好酸性顆粒
	組織球の増加	1	腸間膜リンパ節-組織球の増加
	リンパ球アポトーシス	1	腸間膜リンパ節-リンパ球アポトーシス

7. 循環器系			
心臓	心筋炎	2	心筋炎
			心臓の巣状心筋炎
	心外膜炎	1	心房慢性心外膜炎
	心筋変性	2	心筋変性
	心筋壊死	2	限局性心筋壊死
			限局性心筋壊死
	心筋線維化	1	心筋線維化
	血管壁の空胞化	1	血管壁の空胞化
	筋繊維の空胞化	1	筋繊維の空胞化
	泡沫細胞の出現	1	泡沫細胞の出現
大動脈	筋線維萎縮	1	筋線維萎縮
	血管壁の空胞化	1	血管壁の空胞化
	筋繊維の空胞化	1	筋繊維の空胞化
	上皮細胞の空胞化	1	上皮細胞の空胞化
8. 骨格系			
筋肉	筋小束大小不同	3	筋小束大小不同
	筋線維萎縮	5	腓腹筋-筋線維萎縮
			長趾屈筋-筋線維萎縮
			ヒラメ筋-筋線維萎縮
			前頸骨筋-筋線維萎縮
			大腿二頭筋-筋線維萎縮
	泡沫細胞の出現	3	筋繊維の空胞化
			泡沫細胞の出現
	局所壊死	1	横隔膜-局所壊死
大腿骨	関節軟骨びらん	1	関節軟骨びらん
9. 感覚器			
ハーパー腺	分泌亢進	2	分泌亢進
	腺房細胞萎縮	3	腺房細胞萎縮
	泡沫細胞の出現	2	泡沫細胞の出現
	ホルフィン色素の分泌抑制	1	ホルフィン色素の分泌抑制
10. 皮膚・皮下・乳腺			
耳介	泡沫細胞の出現	2	泡沫細胞の出現
	血管壁の空胞化	1	血管壁の空胞化
	筋繊維の空胞化	1	筋繊維の空胞化
	上皮細胞の空胞化	1	上皮細胞の空胞化
	表皮空胞化	1	表皮空胞化
乳腺	萎縮	1	萎縮
皮膚	血管壁の空胞化	1	血管壁の空胞化
	筋繊維の空胞化	1	筋繊維の空胞化
	上皮細胞の空胞化	1	上皮細胞の空胞化
	血管壁空胞化	1	血管壁空胞化
11. 神経系			
脳	脈絡膜上皮空胞化	1	脈絡膜上皮空胞化
大脳	大脳皮質の空胞化	2	大脳皮質の空胞化
小脳	顆粒層壊死	1	顆粒層壊死
	歯状核周辺細胞空胞変性	1	小脳の歯状核周辺細胞空胞変性
	神経細胞脱落	1	神経細胞脱落
坐骨神経	周囲結合組織炎症性細胞増加	1	周囲結合組織炎症性細胞増加
12. 全身			
	全身性のリポドーシス	1	全身性のリポドーシス
	うっ血及び出血	1	うっ血及び出血
全所見数		1463	

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	系統毎所見数	シソーラス数	主要な病理用語
1. 消化器系		660		
切歯	7		7	3
前胃	89	(前胃・腺胃・胃を 合計 185)	59	23
腺胃	71		46	21
胃	25		19	13
腸管	15		3	3
小腸	6		6	6
十二指腸	10		8	6
空腸	3		3	2
回腸	2		2	2
大腸	4		4	4
盲腸	15		13	6
結腸	7		7	5
直腸	1		1	1
唾液腺	6		6	6
膵臓	3		3	3
肝臓	396		146	46
2. 呼吸器系		28		
鼻腔	4		4	4
肺	24		16	11
3. 泌尿器系		347		
腎臓	337		112	56
尿管	1		1	1
膀胱	9		7	4
4. 生殖器系		121		
精巣	61		38	17
精巣上体	19		16	10
凝固腺	1		1	1
精囊	10		7	5
前立腺	9		7	4
卵巣	12		6	6
子宮	7		7	5
陰	2		1	1
5. 内分泌系		66		
下垂体	1		1	1
甲状腺	19		10	6
副腎	46		25	16
6. リンパ・造血器系		185		
胸腺	12		7	2
脾臓	149		50	24
骨髓	5		4	4
リンパ節	19		15	7
7. 循環器系		15		
心臓	11		10	8
大動脈	4		4	4
8. 骨格系		13		
筋肉	12		9	4
大腿骨	1		1	1
9. 感覚器		8		
ハーダー腺	8		4	4
10. 皮膚・皮下・乳腺		11		
耳介	6		5	5
乳腺	1		1	1
皮膚	4		4	4
11. 神経系		7		
脳	1		1	1
大脳	2		1	1
小脳	3		3	3
坐骨神経	1		1	1
12. 全身		2		
	2		2	2
合計	1463		714	374

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表