

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）
AOP および IATA に立脚した国際的な安全性評価手法の確立
平成 28 年度分担研究報告書

発がん性試験および生殖毒性試験の AOP 開発

研究分担者 小川 久美子

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 病理部長

研究分担者 西川 秋佳

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長

研究要旨

細胞毒性をキーイベントとした鼻腔発がんに関する AOP 案の作成を目標として、文献検索によって実験動物の鼻腔発がん誘発化学物質をリストアップし、遺伝毒性並びに異形成、過形成、化生、炎症など初期病変の性格及び発生するがんの組織型等に関するデータの関連性を解析した。

A. 研究目的

OECD を中心に進められている AOP と IATA を用いた化学物質の毒性評価法の確立に貢献するため、その一例として「鼻腔の細胞毒性をキーイベントとした鼻腔発がんの AOP 案」を作成することを研究目的としている。

B. 研究方法

PubMed などの公表論文の文献調査をおこない、実験動物に鼻腔発がんを誘発する化学物質をリストアップし、各々の物質について 1) 遺伝毒性の評価状況、2) 反復投与によって誘発される異形成、過形成、化生、炎症、萎縮などの初期の病理病変の種類 3) 誘発されるがんの組織型及び鼻腔内での部位等についてまとめ、データの関連性などについて考察する。

（倫理面への配慮）該当なし

C. 研究結果

化学物質により誘発される鼻腔腫瘍について、鼻腔発がん過程の経路を腫瘍の組織型、動物種および投与経路別に文献情報を収集し、解析した。解析のために情報を収集した化学物質は、ラット 41 物質、マウス 5 物質、ハムスター 8 物質である。鼻腔発がん過程の主要

な経路について得られた結果を 扁平上皮乳頭腫（ラット及びマウス） 扁平上皮がん（ラット） 腺腫（ラット、マウス及びハムスター） 腺がん（ラット） 腺扁平上皮がん（ラット） 神経上皮がん（ラット） 血管腫（マウス）及び 血管肉腫（マウス）について、吸入及び非吸入経路による曝露を考慮してまとめた。（別紙）

D. 考察

それぞれの病変の先行病変として、扁平上皮乳頭腫は呼吸上皮の扁平上皮化生、扁平上皮がんは呼吸上皮と嗅上皮の変性・壊死および扁平上皮化生、腺腫は呼吸上皮、特に移行上皮部の過形成、腺がんは嗅上皮の壊死・萎縮、過形成および異型的過形成、ポウマン腺の壊死と過形成、呼吸上皮の粘膜下腺の過形成が重要であると考えられた。一方、腺扁平上皮がん、神経上皮がん、血管腫及び血管肉腫では解析に利用できる化学物質が限られていることから、先行病変の特定は困難であった。

E. 結論

扁平上皮がん及び腺がんについては、それぞれ異なる先行病変が見られており、発がん経路については、個別に検討する必要性があると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 書籍

該当なし

2) 雑誌

1. Suzuki, I., Cho, Y-M., Hirata, T., Toyoda, T., Akagi, J., Nakamura, Y., Park, E-Y., Sasaki, A., Nakamura, T., Okamoto, S., Shiota, K., Suetome, N., Nishikawa, A. and Ogawa, K.: 4-Methylthio-3-butenyl isothiocyanate (*Raphasatin*) exerts chemopreventive effects against esophageal carcinogenesis in rats, *Journal of Toxicologic Pathology*, 29: 237-246, 2016.
2. Suzuki, I., Cho, Y-M., Hirata, T., Toyoda, T., Akagi, J., Nakamura, Y., Sasaki, A., Nakamura, T., Okamoto, S., Shiota, K., Suetome, N., Nishikawa, A. and Ogawa, K.: Toxic effects of 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate (*Raphasatin*) in the rat urinary bladder without genotoxicity, *Journal of Applied Toxicology*, 37: 485-494, 2017.
3. Matsushita, K., Toyoda, T., Inoue, K., Morikawa, T., Sone, M. and Ogawa, K.: Spontaneous infarcted adenoma of the mammary gland in a Wistar Hannover GALAS rat, *Journal of Toxicologic Pathology*, 30: 57-62, 2017.
4. Toyoda, T., Cho, Y-M., Akagi, J., Mizuta,

Y., Matsushita, K., Nishikawa, A., Imaida, K. and Ogawa, K. Altered susceptibility of an obese rat model to 13-week subchronic toxicity induced by 3-monochloropropane-1,2-diol. *Journal of Toxicologic Sciences*, 42: 1-11, 2017.

5. Nonaka, M., Amakasu, K., Saegusa, Y., Naota, M., Nishimura, T., Ogawa, K. and Nishikawa, A. Non-neoplastic lesions found only in the two-year bioassays but not in shorter toxicity studies of rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 86 : 199-204, 2017.
6. Hirata, T., Cho, Y-M., Toyoda, T., Akagi, J., Suzuki, I., Nishikawa, A. and Ogawa, K.: Lack of *in vivo* mutagenicity of 1,2-dichloropropane and dichloromethane in the livers of *gpt* delta rats administered singly or in combination. *Journal of Applied Toxicology*, (in press)
7. Cho, Y-M., Hasumura, M., Imai, T., Takami S., Nishikawa A. and Ogawa, K. Horseradish extract promotes urinary bladder carcinogenesis when administered to F344 rats in drinking water. *Journal of Applied Toxicology*, (in press)

2. 学会発表

1. 小川久美子:前向き評価におけるがん原性評価文書(CAD)に対する中間報告. 第43回日本毒性学会学術年会、名古屋、2016年6月.
2. 小川久美子、高須伸二:新規臭素系難燃剤の毒性影響について. 環境科学会2016年会、横浜、2016年9月.

H. 知的財産所有権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし