

第 18 回日本毒性病理学会

講演要旨集



2002年1月24日・25日

東京

●目次

第18回学会概要	p1
交通案内図	p2
会場案内図	p3
参加者へのお願い	p4
司会・座長一覧	p7
日本毒性病理学会の歩み	p9
日程表	p10
プログラム	p11
第1日目 (24日)	p11
第2日目 (25日)	p22
講演要旨	p33
シンポジウム要旨	p33
一般口演要旨	p41
ポスター要旨	p59
発表者索引	p105
協賛企業一覧	p111
広告ページ	p113



第 18 回日本毒性病理学会

1. 期 日 2002 年 1 月 24 日(木)・25 日(金)
2. 会 場 国立学校財務センター・一橋記念講堂
東京都千代田区一ツ橋 2-1-2 (Tel. 03-4212-6000)
3. 会 長 津田 洋幸 (国立がんセンター研究所・化学療法部)
4. プログラム委員会
委員長 広瀬 雅雄 (国立医薬品食品衛生研究所)
委 員 今井 清 ((財)食品薬品安全センター)
今井田克己 (香川医科大学)
田中 卓二 (金沢医科大学)
原田 孝則 ((財)残留農薬研究所)
三森 国敏 (東京農工大学)
5. 運営委員会
委員長 森 秀樹 (岐阜大学・医・第 1 病理)
委 員 泉 啓介 (徳島大学・医・病理 2)
吉田 浩己 (鹿児島大学・医・病理 1)
6. ホームページ： www.accessbrain.co.jp/jstp02/
7. 旅行宿泊担当
(株)日本旅行 国際旅行事業部「第 18 回日本毒性病理学会」デスク
〒105-8606 東京都港区新橋 2-20-15 新橋駅前ビル 1 号館 3 階
TEL: 03-3572-8743 FAX: 03-3572-8768 E-mail: convention_itd@nta.co.jp
8. 事務局
＜会期前＞ 東京都文京区湯島 3-31-5
YUSHIMA3315 ビル 3 階
アクセスブレイン内
第 18 回日本毒性病理学会事務局
TEL: 03-3839-5032
FAX: 03-3839-5035
E-mail: JSTP2002@ml.res.ncc.go.jp
＜会期中：1 月 24 日(木)・25 日(金)＞
〒101-0003
東京都千代田区一ツ橋 2-1-2
国立学校財務センター・一橋記念講堂
会議室「201」
TEL: 03-4212-6612 (直通)

フジサワ薬品図書館

030628885



交通案内図

■会場：国立学校財務センター・一橋記念講堂（学術総合センター）
東京都千代田区一ツ橋 2-1-2（Tel. 03-4212-6000）



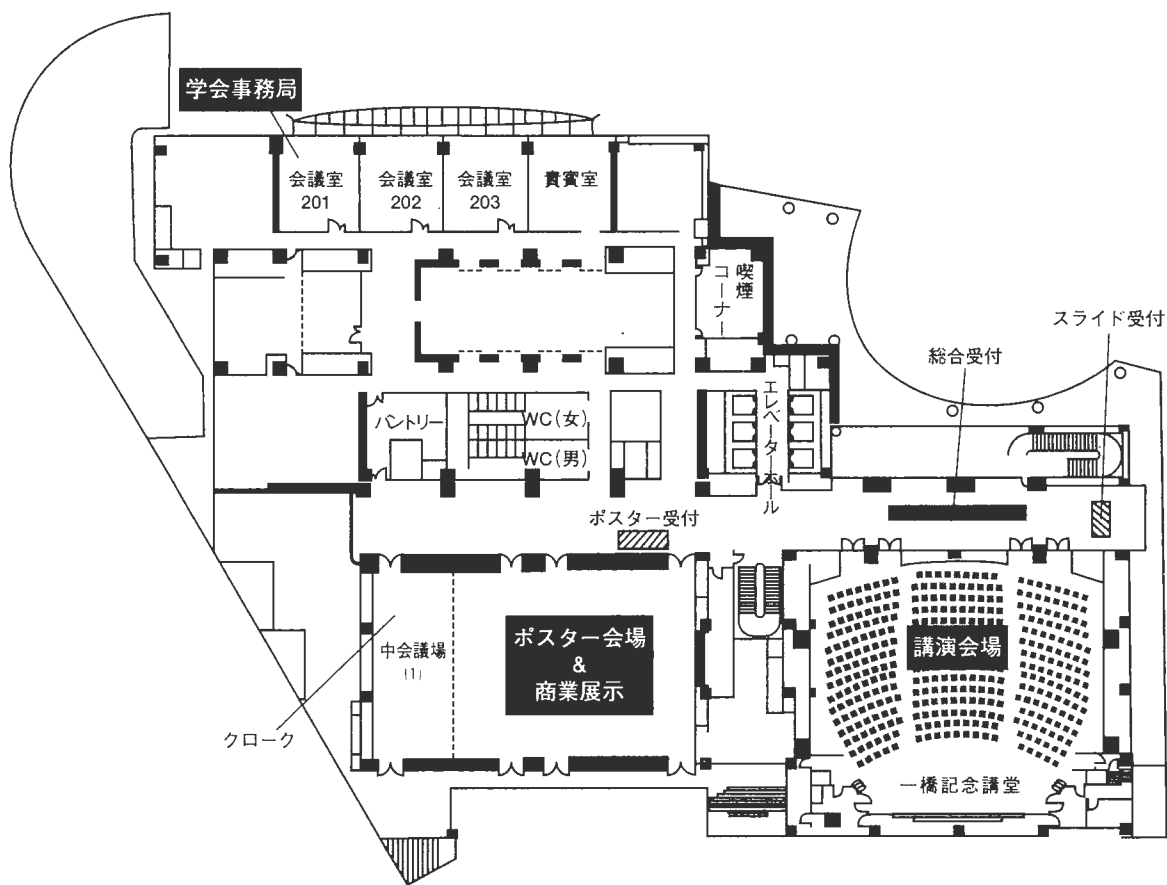
アクセス

- 「竹橋駅」(地下鉄東西線) 下車
パレスサイドビル（毎日新聞社側アーケード）出口（★印） 徒歩3分
 - 「神保町駅」下車・A8出口 徒歩3分
（地下鉄半蔵門線、都営三田線、都営新宿線）
- * JR 東京駅八重洲口よりタクシーにて10分/1000円以内です。

会場案内図

- 総合受付、スライド受付：2階 一橋記念講堂前
- 口演、シンポジウム、総会：2階 一橋記念講堂
- ポスター会場 & 商業展示：2階 中会議場
- 事務局：2階 会議室 201

■ 2階平面図



参加者へのお願い

■参加者の方へ

1. 総合受付は1月23日13時～17時、1月24日、25日9時10分～17時、2階一橋記念講堂前ロビーにて行います。
注) 本学会場は、9月の米国テロ事件以来、入館チェックを行っております。お手数ですが、入館時に参加章又は免許証など身分を証明するものをガードマンにご提示ください。
2. 事前登録者：送付済みの参加章に氏名・所属を記入の上、会期中は必ず身につけて下さい。(名札ケースは総合受付前にご用意しております。)
3. 当日参加者：総合受付で参加費(10,000円)を納入して参加章を受け取り、氏名・所属を記入の上、会期中は必ず身につけて下さい。
4. 講演要旨集は当日2,000円(非会員：5,000円)で販売となります。忘れずにご持参ください。
5. 質問・討論される方は、マイクの前に並んだ上、座長の指示に従って所属と氏名を述べてから発言して下さい。

■総会及び評議員会のご案内

1. 評議員会は学会第1日目(24日)の12時20分から2階一橋記念講堂にて行います。(要昼食代1,000円)
2. 総会は第2日目(25日)の12時30分から2階一橋記念講堂にて行います。

■懇親会のご案内

1. 懇親会は学会第1日目(24日)の18時30分から如水会館2階「スターホール」にて開催いたします。
2. 懇親会費8,000円：事前登録制(7,000円)ですが、若干名についてのみ当日総合受付にて受付けます。
3. 事前登録者は、参加章の懇親会申込み者スタンプをご確認の上ご参加ください。

■座長の方へ

1. 座長の方は、ご担当20分前までに総合受付にお越し下さい。受付にて座長用リボン、会長賞選定のための評価票をお受け取り下さい。
2. 会長賞は40歳未満の筆頭演者による全演題を対象として選考していただきます。抄録、口演発表並びに展示ポスターをご覧いただき、評価票を1月25日15:00までに総合受付にご提出下さい。

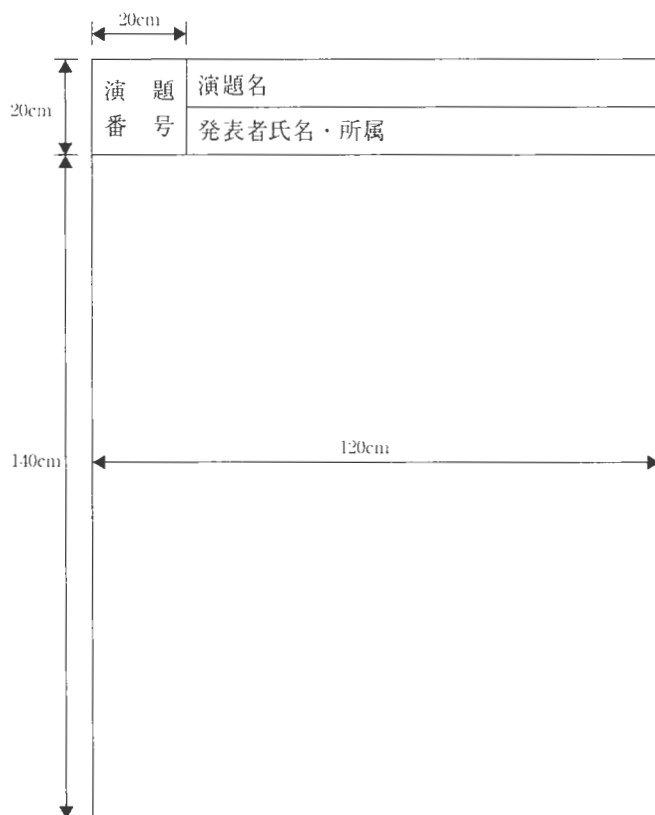
■一般口演演者の方へ

1. 講演時間は10分(9分に予告の青ランプが点灯します)、討論時間は2分です。
2. プロジェクターは35mm版用を1台用意します。
3. スクリーンが横長となりますので、スライドは横位置のみとします。縦位置のものは、上下がカットされますので、ご了承下さい。縦・横サイズの個々の調整は行いません。

4. スライドは口演開始 20 分前までに会場前のスライド受付にて試写の上ご提出ください。なおスライドは 20 枚以内でお願いします。
5. 次演者の方は次演者席にお着きください。
6. 講演時間は厳守して下さい。
7. スライドの送りは演者で行ってください。フォーカスの調整は係員が行いますが、お気に召さない場合は手元のスイッチをご利用下さい。

■ポスター発表をされる方へ

1. 学会第 1 日目（24 日）12 時 00 分までに受付と展示を済ませてください。
受付時にポスター発表者用の名札をお受け取りください。会期中参加章の他に当名札を必ずご着用下さい。
2. 展示時間は学会第 1 日目（24 日）9 時 15 分から学会第 2 日目（25 日）15 時 00 分までです。
ポスターの討論時間は奇数番号の演題が第 1 日目（24 日）13 時 10 分から 14 時 00 分、偶数番号の演題が第 2 日目（25 日）11 時 20 分から 12 時 20 分です。各演者の方は、座長の指示に従って発表・討論をお願いします（発表 3 分、質疑 4 分以内）。その他の時間は座長なしの自由討論といたします。
3. パネルの大きさは縦 160cm、横 120cm です。（下図参照）。
4. 展示には学会で用意した画鋲を使用して下さい。
5. 演題名、発表者氏名・所属の表題を下図の要領に従って作成し、展示してください（演題番号は、主催者側で用意します）。
6. ポスターは第 2 日目（25 日）15 時 00 分から 16 時 00 分の間に撤去して下さい。
注）時間までに撤去されないポスターは、事務局にて処分させていただきます。



■その他のご案内

●禁煙のお願いについて

会場内は禁煙となっておりますので、指定の喫煙コーナーをご利用下さい。

●携帯電話、PHS 等のご使用について

講演・ポスター会場内での携帯電話、PHS 等のご使用は他の参加者のご迷惑となりますので、禁止させていただきます。入場の際は電源を OFF にしていただきますようお願い致します。

●機器・試薬・医薬品・書籍展示について

ポスター会場で行います。会場内では、飲み物の無料サービスがございます。

●その他お願い

会場内での呼び出しは致しませんので、ご了承下さい。メッセージボードを2階ロビーに設置致しますので、呼び出し・連絡にご利用下さい。

●昼食は、お隣の如水会館内レストランか神保町交差点付近の飲食店が便利です。

司会・座長一覧

シンポジウム 1

1月24日(15:30～18:00)

三森 国敏 (東京農工大・家畜病理)
今井田 克己 (香川医大・医・1病理)

シンポジウム 2

1月25日(15:00～17:30)

広瀬 雅雄 (国立衛研・病理部)
原田 孝則 (残農研)

口 演

1月24日(10:00～12:00)

一般口演 1 (1～2) 小川 久美子 (名市大・医・1病理)
一般口演 2 (3～4) 布谷 鉄夫 (日生研)
一般口演 3 (5～7) 吉田 浩己 (鹿大・医・1病理)
一般口演 4 (8～10) 吉田 緑 (佐々木研・病理)

1月24日(14:00～15:24)

一般口演 5 (11～13) 堤 雅弘 (奈良医大・腫瘍病理)
一般口演 6 (14～15) 鰐淵 英機 (大阪市大・医・都市環境病理)
一般口演 7 (16～17) 土谷 稔 (三菱化学安科研・病理部)

1月25日(9:30～11:18)

一般口演 8 (18～20) 田中 卓二 (金沢医大・1病理)
一般口演 9 (21～22) 泉 啓介 (徳島大・医・第二病理)
一般口演 10 (23～24) 中江 大 (佐々木研・病理)
一般口演 11 (25～26) 真鍋 淳 (三共・安全研)

1月25日(13:48～15:00)

一般口演 12 (27～29) 西川 秋佳 (国立衛研・病理部)
一般口演 13 (30～32) 務台 衛 (三菱ウェルファーマー・安全性研)

ポスター

1月24日(13:10～14:00)

* 下記演題番号のうち、奇数番号のみ

P1～9 杉江 茂幸 (岐阜大・医・病理)
P11～17 吉村 慎介 (食薬センター)
P19～25 渋谷 淳 (国立衛研・病理)
P27～33 塚本 徹哉 (愛知がんセ・研・腫瘍病理)

- P35～41 渡辺 敦光 (広大・原医研・環境変異)
 P43～49 和久井 信 (麻布大・獣・比較毒性)
 P51～57 中山 裕之 (東大・獣医病理)
 P59～67 今井 清 (食薬センター・秦野研)
 P69～77 長村 義之 (東海大・医・病態診断系病理)
 P79～87 長野 嘉介 (日本バイオアッセイ研)

1月25日 (11:20～12:20)

* 下記演題番号のうち、偶数番号のみ

- P2～10 山本 昌美 (愛知がんセ・研・腫瘍病理)
 P12～18 神谷 研二 (広大・原医研)
 P20～26 梶村 哲世 (第一製薬・安全性研究所)
 P28～32 杉本 哲朗 (中外製薬・安全研)
 P34～42 岩田 聖 (安評センター)
 P44～50 築館 一男 (エーザイ・薬理安全性研究所)
 P52～58 玉野 静光 (大雄会医科研)
 P60～68 高橋 正一 (佐々木研・病理)
 P70～78 田村 一利 (ボゾリサーチ)
 P80～86 佐々木 啓 (武田薬品・薬物機能第二研)

日本毒性病理学会の歩み

回	開催地	会 長 (所 属)	会 期	特別講演	シンポジウム ワークショップ その他	一般演題
1	東 京	西山 保一 (北里学園)	1985.3.25	2	0	0
2	東 京	藤原 公策 (東 大)	1986.2.7 ~ 8	1	5	29
3	名古屋	伊東 信行 (名市大)	1987.2.6 ~ 7	1	8	47
4	浜 松	榎本 眞 (安評セ)	1988.2.5 ~ 6	1	7	55
5	横 浜	蟹澤 成好 (横浜市大)	1989.1.27 ~ 28	1	6	53
6	札 幌	板倉 智敏 (北 大)	1990.2.13 ~ 14	1	6	80
7	東 京	林 裕造 (国立衛試)	1991.1.17 ~ 18	1	20	53
8	奈 良	小西 陽一 (奈良医大)	1992.1.23 ~ 24	1	19	71
9	東 京	土井 邦雄 (東 大)	1993.1.21 ~ 22	2	4	126
10	広 島	伊藤 明弘 (広島大)	1994.1.27 ~ 29	1	18	136
11	大 阪	佐久間 貞重 (大阪府大)	1995.1.26 ~ 27	2	10	151
12	東 京	高橋 道人 (国立衛試)	1996.1.24 ~ 25	0	16	147
13	鳥 取	梅村 孝司 (鳥取大)	1997.1.23 ~ 24	1	11	151
14	東 京	前川 昭彦 (佐々木研)	1998.2.3 ~ 4	1	9	143
15	水 戸	真板 敬三 (残農研)	1999.1.28 ~ 29	0	7	142
16	岐 阜	森 秀樹 (岐阜大)	2000.1.26 ~ 27	1	12	125
17	淡 路	奈良間 功 (摂南大)	2001.1.25 ~ 26	1	10	146
18	東 京	津田 洋幸 (国立がんセ)	2002.1.24 ~ 25	0	2	119

日 程 表

1月24日(木): 第1日目		1月25日(金): 第2日目	
講演会場 一橋記念講堂(2F)	ポスター会場 中会議室(2F)	講演会場 一橋記念講堂(2F)	ポスター会場 中会議室(2F)
9:00			
9:10		総合受付開始	
9:15	ポスター受付 ・展示	総合受付開始	
9:30		一般口演 8 (18~20) 9 (21~22) 10 (23~24) 11 (25~26) 22頁~23頁	ポスター展示
9:45			
10:00			
11:20			ポスター質疑 (P2~86の偶数番号) 25頁~31頁
12:00			
12:20			
12:30	ポスター展示	総 会	ポスター展示
13:00			
13:10			
13:48	ポスター質疑 (P1~87の奇数番号) 15頁~21頁		
14:00		一般口演 12 (27~29) 13 (30~32) 23頁~24頁	
15:00	ポスター展示	シンポジウム 2	ポスター撤去
15:30		前がん病変の分子 病理 24頁	
16:00		表彰式・閉会式	
17:30			
18:00			
18:30	懇親会 (如水会館2階「スターホール」) *会場建物に隣接しております		

プログラム

第1日目 (1月24日 木曜日) 口演プログラム

一橋記念講堂 (2階)

9:45 開会挨拶 津田 洋幸 (国立がんセ・研)

○発表者
*発表者が40歳未満

10:00 ~ 一般口演 1 (1 ~ 2) 座長 小川 久美子 (名市大・医・1病理)

1 Chemoprevention of Indole-3-carbinol on Colonic Polyposis using *Apc^{Min/+}* Mouse Model p42

○Dae Joong Kim¹, Beom Seok Han², Cheul Kyu Kim³
Dong Hwan Shin², Byeongwoo Ahn², Jin Seok Kang²
Jeong Hwan Che², Dong Deuk Jang², Young Won Yun¹
Ki Hwa Yang²

(¹Coll. Vet. Med. & Res. Inst. Vet. Med., Chungbuk Nat. Univ., Cheongju,
²Dept. Pathol., Nat. Inst. Toxicol. Res., Korea FDA, Korea, ³Exp. Pathol. &
Chemother. Div., Nat. Cancer Ctr. Res. Inst., Tokyo)

2* TCR β p53 ノックアウトマウスにおける大腸癌の発生経過に関する形態学的考察 p42

○角 将一、内田 和美、船橋 英行、岩田 眞、安藤 稔、
橋本 佳奈、尾上 正治 (ヤクルト中研)

10:24 ~ 一般口演 2 (3 ~ 4) 座長 布谷 鉄夫 (日生研)

3 ラットにおける化学物質投与後早期の8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OHdG)生成の肝発癌機構に対する意義と肝発癌リスク評価の指標としての有用性 p43

○中江 大、安藤 信明、楠岡 修、辻内 俊文、傳田 阿由美、
堤 雅弘、国安 弘基、小西 陽一
(奈良医大・がんセ・腫瘍病理)

4 ビーグル犬における α -naphthylisothiocyanate 及び phenobarbital 投与による高アルカリホスファターゼ血症2病態の病理像比較 p43

○星谷 達^{1,2}、渡辺 大¹、石井 俊也¹、山口 裕子¹、松岡 哲也¹
斉藤 準¹、島山 和久¹、長島 吉和¹、岡庭 梓¹、吉川 堯²
(¹ボゾリサーチ・函南、²北里大・獣・病理)

10:48 ~

一般口演3 (5 ~ 7) 座長 吉田 浩己 (鹿大・医・1 病理)

5* 内分泌攪乱作用の疑われている Nonylphenol によるラット肝発がん修飾作用および生殖器の形態学的変化 …… p44

○今井 則夫¹、玉野 静光²、市原 敏夫²、今井田 克己³、
白井 智之³

(¹大雄会医科研、²香川医大・医・1 病理、³名市大・院・医学研究科・実験腫瘍学)

6 新生仔期オクチルフェノール曝露時間の長さがラット子宮発がんを与える影響 …… p44

○吉田 緑¹、勝田 真一²、谷本 倫¹、高橋 正一¹、下元 貴澄¹、
田谷 一善³、中江 大¹、黒川 雄二¹、前川 昭彦¹

(¹佐々木研・病理、²食品分析センター、³農工大・家畜生理、¹奈良医大・腫瘍病理)

7* Diisononylphthalate および Genistein の周産期曝露によるラットの性成熟および生殖器系への影響について …… p45

○高木 広憲²、渋谷 淳¹、榎富 直哉¹、畝山 智香子¹、
高橋 則行¹、有村 卓朗¹、三森 国敏²、広瀬 雅雄¹

(¹国立医薬品食品衛生研究所・病理部、²東京農工大学・家畜病理学研究室)

11:24 ~

一般口演4 (8 ~ 10) 座長 吉田 緑 (佐々木研・病理)

8* DHPN 誘発ラット甲状腺腫瘍のプログレッション過程における EGF receptor, TGF- α 及び TSH receptor の関与 …… p45

○今井 俊夫、瀧沢 保、上田 誠、小野寺 博志、広瀬 雅雄
(国立衛研・病理)

9* エチニルエストラジオールの周産期曝露により誘発されるラット内分泌・生殖器系の変化に及ぼす実験動物用飼料の影響について …… p46

○榎富 直哉、渋谷 淳、高木 広憲、畝山 智香子、高橋 則行
有村 卓朗、広瀬 雅雄 (国立医衛研・病理)

10* Diethylstilbestrol(DES)の雌ラットにおける妊娠および分娩への影響

…… p46

○川口 博明、槐島 健太郎、田口 周平、早田 正和、堀 隆夫
吉田 浩己 (鹿児島大学医学部第一病理)

12:20 ~ 13:00

評議員会

14:00 ~

一般口演 5 (11 ~ 13) 座長 堤 雅弘 (奈良医大・腫瘍病理)

11* cDNA マイクロアレイを用いた Microcystin-LR (MCLR) 誘発性肝毒性の遺伝子発現解析 …… p47

○吉田 敏則¹、大塚 亮一¹、武田 眞記夫¹、山口 悟¹、真板 敬三¹
原田 孝則¹、上野 芳夫²

(¹ 残農研、² 八潮環境科学研究所)

12* 非遺伝子傷害性肝発がん物質投与によって発現の変化する遺伝子群のカタログ化 …… p47

○有村 卓朗¹、渋谷 淳¹、高橋 則行¹、畝山 智香子¹、高木 広憲¹
石田 誠一²、小澤 正吾²、澤田 純一²、広瀬 雅雄¹

(¹ 国立衛研・病理部、² 国立衛研・薬剤反応性プロジェクト)

13* 遺伝毒性または非遺伝毒性発癌物質により誘発したラット膀胱病変における遺伝子変化の cDNA アレイ法を用いた検索 …… p48

○魏 民、森村 圭一朗、李 昌治、西川 隆之、鰐淵 英機、
福島 昭治

(大阪市立大学・院・医・都市環境病理)

14:36 ~

一般口演 6 (14 ~ 15) 座長 鰐淵 英機 (大阪市大・医・都市環境病理)

14* ラット胎仔神経系における 5-Azacytidine(5AzC)誘発アポトーシスの発現機序 …… p48

○上野 将紀、片山 圭一、中山 裕之、土井 邦雄

(東大・獣医病理)

15* FGF-2 投与ラットにおける内軟骨骨化阻害と肥大軟骨細胞での MMP-13 発現抑制 …… p49

○永井 博文、青木 正美

(武田薬品・薬物機能二研)

15:00 ~

一般口演 7 (16 ~ 17) 座長 土谷 稔 (三菱化学安科研・病理部)

16* ピエリシン投与マウス・ラットにおける全身毒性の病理組織学的検索 …… p49

○志賀 敦史¹、榎本 眞¹、金澤 卓²、若林 敬二²

(¹ (財) 安評セ、² 国立がんセンターがん予防研究部)

17 IV 型コラーゲン NC1 領域 (K35) で誘発されるラット半月体形成性糸球体腎炎の進展 …… p50

○山本 正敏¹、田澤 洋一¹、米山 茂樹¹、吉村 章子¹、星野 範子¹
板垣 伊織¹、武井 由弘¹、蛭間 正巳¹、横山 司甫²、重松 秀一³

(¹ イナ リサーチ、² コラーゲン技術研修会、³ 信州大・医・1 病理)

- 15:30 ~ 18:00 シンポジウム 1
「トランスジェニックラットを用いた発がん研究」
Transgenic rat carcinogenesis
座長 三森 国敏 (東京農工大・家畜病理)
今井田 克己 (香川医大・医・1病理)
- S1-1** *Tsc2* 遺伝子導入ラットとがん予防 …… p34
○樋野 興夫、百瀬 修二、小林 敏之、三谷 弘明
(癌研・実験病理部)
Gene prevention in transgenic Eker (TSC2 mutant) rat model
Okio Hino, Syuji Momose, Toshiyuki Kobayashi, Hiroaki Mitani
(Department of Experimental Pathology, Cancer Institute)
- S1-2** ヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子トランスジェニックラットの発がん
感受性とその機序の解析 …… p34
○松岡 洋一郎¹、川口 博明²、鳥山-馬場 弘靖¹、深町 勝巳¹、
吉田 浩己²、津田 洋幸¹
(¹国立がんセ研・化学療法部、CREST、²鹿大医・病理1)
- Analysis of high susceptibility of human c-Ha-ras proto-oncogene
transgenic rat to carcinogenesis**
Yoichiro Matsuoka¹, Hiroaki Kawaguchi², Hiroyasu Toriyama-Baba¹,
Katsumi Fukamachi¹, Hiroki Yoshida², Hiroyuki Tsuda¹
(¹Experimental Pathology and Chemotherapy Division, National Cancer Center
Research Institute, ²Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kagoshima
University)
- S1-3** **Transgenic rat models of carcinogenesis: Liver and pancreatic
islet cell neoplasms** …… p35
○Yvonne P. Dragan, Linda Sargent, Kay Babcock, Henry C. Pitot
(Ohio State University, McArdle Laboratory, University of Wisconsin, U.S.A.)
- S1-4** トランスジェニックラットを用いた前立腺および肝発がん研究 …… p36
○朝元 誠人、外岩戸 尚美、曹 永晩、白井 智之
(名古屋市立大学大学院・医学研究科・実験腫瘍学、CREST)
Transgenic rat carcinogenesis: Prostate and liver carcinogenesis models
Makoto Asamoto, Naomi Hokaiwado, Young-Man Cho, Tomoyuki Shirai
(Department of Pathology, Nagoya City University Medical School)
- 18:30 ~ 懇親会 (如水会館 2階 「スターホール」)

9:15～12:00 ポスター受付・展示

13:10～14:00 ポスター質疑（P1～87の奇数番号）

○発表者
*発表者が40歳未満

【発がん・発がん修飾】 座長 杉江 茂幸（岐阜大・医・病理）

P-1 Silymarin の 4-nitroquinoline 1-oxide 誘発ラット舌発がん修飾効果 …… p60

○泰間 美紀、甲野 裕之、谷野 幹夫、田中 卓二
（金沢医大・医・1病理）

P-3 フェルラ酸誘導体 EGMP の 4-NQO 誘発ラット舌発がん抑制効果 …… p61

○田中 卓二¹、甲野 裕之¹、津田 洋幸²
（¹金沢医大・医・1病理、²国立がんセンター・研・化療）

P-5* Atrazine の発癌修飾作用：ラット多臓器発癌検査法による検討 …… p62

○三橋 誠、鰐淵 英機、土井 賢一郎、魏 民、森村 圭一朗
福島 昭治
（大阪市立大学・院・医・都市環境病理）

P-7 ペクチン分解物の F344 ラットにおける癌原性試験 …… p63

○小野寺 博志¹、安原 加壽雄¹、糀谷 高敏¹、竹川 潔¹
高木 久宜¹、上田 誠¹、瀧澤 保¹、今井 俊夫¹、三森 国敏^{1,2}
広瀬 雅雄¹
（¹国立衛研・病理、²東京農工大・家畜病理）

P-9 p53 ヘテロ欠損 CBA マウスを用いた 4,4'-thiodianiline の 26 週間発癌性試験 …… p64

○竹川 潔¹、永岡 隆晴¹、池田 五子¹、河下 伸¹、成田 祐士¹
高木 司郎¹、井上 裕章¹、三森 国敏²
（¹三菱ウェルファーマ株安全研、²東京農工大・獣医・病理）

【神経系、筋、皮膚】 座長 吉村 慎介（食薬センター）

P-11 Fischer344 ラットの緑内障（長期発がん実験用に見られた遺伝的緑内障） …… p65

○新田 由美子、星 正治、神谷 研二
（広島大学・原爆放射能医学研究所）

P-13* 塩酸ケタミン投与直後に強直性痙攣を呈したカニクイザルの一例 …… p66

○義澤 克彦¹、大石 裕司¹、坪田 健次郎¹、仲辻 俊二¹、
松本 正博¹、藤平 司郎¹、螺良 愛郎²
（¹藤沢薬品 安全研、²関西医大2病理）

P-15* ラットを用いたコルヒチン筋毒性の病理学的検討 …… p67
○土居 卓也、山下 弘太郎、友成 由紀、菅野 剛、岡崎 欣正
涌生 ゆみ、勝田 修、土谷 稔 (三菱化学安科研)

P-17 ラット悪性線維性組織球腫の特異な血管構築 …… p68
○恒成 一郎¹、山手 丈至²
(¹日本ベーリンガーインゲルハイム、²大阪府立大)

【呼吸器】 座長 渋谷 淳 (国立衛研・病理)

P-19* クロロホルムの飲水と吸入を組み合わせた13週間複数媒体投与によるラットの鼻腔病変—嗅上皮の萎縮を指標とした病変の検索— …… p69
○梅田 ゆみ、竹内 哲也、妹尾 英樹、片桐 卓、相磯 成敏
長野 嘉介
(日本バイオアッセイ研究センター)

P-21* vincristine のマウス静脈内単回投与による鼻腔粘膜病変 …… p70
○甲斐 清徳¹、佐藤 洋¹、樫本 佳典²、梶村 哲世¹、古濱 和久¹
(¹第一製薬株式会社 安全性研究所、²創薬第一研究所)

P-23* ウレタンイニシエーション処置 rasH2 マウスにおけるグリセロールの肺発癌修飾作用 …… p71
○伊藤 純子¹、三森 国敏^{1,2}、安原 加壽雄²、瀧澤 保²
広瀬 雅雄²
(¹東京農工大・獣医・病理、²国立衛研・病理)

P-25* NNK イニシエーション処置 rasH2 マウスにおける2,6-dimethylaniline の肺腫瘍修飾作用 …… p72
○高橋 明子¹、三森 国敏^{1,2}、安原 加壽雄²、瀧澤 保²
広瀬 雅雄²
(¹東京農工大・獣医・病理、²国立衛研・病理)

【血液・循環器】 座長 塚本 徹哉 (愛知がんセ・研・腫瘍病理)

P-27* 5-Fluorouracil 投与により骨髄抑制を示したマウスに対する Glutathione の効果 …… p73
○小嶋 聖¹、加国 雅和¹、木本 直哉¹、竹田 剛¹、高場 克己¹
原 卓司¹、佐藤 均¹、鈴木 一生¹、水谷 昌人¹、西川 智²
(¹協和発酵工業株式会社 安全性研究所、²協和インストラクション株式会社)

- P-29*** ラットの心臓に見られた自然発生性血管系腫瘍の2例 …… p74
 ○永山 良子、長谷川 和成、石崎 まゆみ、大平 東子、
 安井 雄三、木原 亨、細井 理代、宮島 留美子、山川 誠己、
 岩田 聖、榎本 眞
 (安評センター)
- P-31*** 大動脈狭窄ラットにおける心筋肥大の経時的形態計測 …… p75
 ○岡田 味世子¹、佐藤 琢²、坂入 鉄也¹、渡邊 まゆ美²
 杉本 次郎¹、佐藤 尚哉²、諸橋 鉄男³
 (¹三菱ウェルファーマ・安全性研、²同・創薬第二研 ³同・信頼性保証部)
- P-33*** 遺伝性腎癌ラット(Nihon ラット)にみられた心臓病変 …… p76
 ○河内 眞美¹、沖本 一夫¹、黒木 宏二¹、木川 英美¹
 豊沢 かおる¹、梶谷 高敏¹、田中 浩二¹、樋野 興夫²
 (¹大日本製薬・安全研、²癌研・実験病理部)
- 【消化管】** 座長 渡辺 敦光 (広大・原医研・環境変異)
- P-35** ニガウリ種子由来共役リノレン酸による AOM 誘発ラット大腸 ACF の抑制 …… p77
 ○細川 雅史¹、甲野 裕之²、宮下 和夫¹、田中 卓二²
 (¹北大院・水産科学、²金沢医大・医・1病理)
- P-37*** ミクロオートラジオグラフィ法を用いた 5-fluorouracil(5-FU) のマウス腸管上皮細胞に対する作用の検討 …… p78
 ○猪又 晃¹、堀井 郁夫¹、鈴木 勝士²
 (¹日本ロシュ研究所 前臨床科学研究部、²日本獣医畜産大 獣医生理)
- P-39** 米糠由来成分フェルラ酸及び 3-Ethyl(4-Geranyloxy-3-Methoxyphenyl) -2-Propenoate(EGMP) のマウス大腸発がんに対する予防効果 …… p79
 ○高須賀 信夫¹、韓 範錫¹、高橋 徹行¹、築野 卓夫²、
 谷口 久次¹、津田 洋幸¹
 (¹国立がんセ・研・化療、²築野食品、³和歌山工技術セ)
- P-41*** 切歯象牙細胞分化過程に見られる PTHrP、PTH/PTHrP-R の一過性発現 …… p80
 ○加藤 淳彦、唐沢 弥生、小川 由美恵、杉本 哲朗、鈴木 雅実
 (中外製薬・安全研)

【肝臓Ⅰ】 座長 和久井 信 (麻布大・獣・比較毒性)

P-43* Monoamine oxidase type-A(MAO-A)阻害剤 E2011 の長期反復投与によるラット肝
病変 …… p81

○稲上 敦士、佐藤 玄、早川 和宏、園田 二郎、青木 豊彦
細川 暁、本岡 覚、築館 一男
(エーザイ・薬理安全性研究所)

P-45* p53 ノックアウトマウスにおける aminophenylnorharman の効果 …… p82

○飯高 健^{1,2}、塚本 徹哉¹、山本 昌美¹、酒井 洋樹^{1,2}、
白井 紀充^{1,2}、戸塚 ゆ加里³、若林 敬二³、立松 正衛¹
(¹愛知がんセ・研・腫瘍病理、²岐阜大学・農・家畜病理、³国立がん
セ・研・がん予防)

P-47* Dibutyltin dichloride 投与による胆道系の変化について …… p83

○桑山 知登世、宮内 慎、阿部 寛、柿沼 千早
(順天堂大学医学部病理学第一講座)

P-49* ラット肝二段階発がんモデルにおける p53 関連遺伝子及び増殖関連遺伝子産物
の変動について …… p84

○畝山 智香子、渋谷 淳、高橋 則行、榊富 直哉、有村 卓朗
高木 広憲、広瀬 雅雄
(国立衛研・病理)

【肝臓Ⅱ】 座長 中山 裕之 (東大・獣医病理)

P-51 マウス肝臓における connexin32,26 の発現に及ぼす T-2 トキシン投与の影響
…… p85

○武藤 幸子¹、武田 真記夫²、片山 圭一¹、上塚 浩司¹
中山 裕之¹、土井 邦雄¹
(¹東大・獣医病理、²(財)残留農薬研究所)

P-53* 加齢ラットの肝臓に観察された多発性動脈炎に起因する陳旧化結節性線維化病
変の1例 …… p86

○安井 雄三、長谷川 和成、志賀 敦史、石崎 まゆみ、
永山 良子、大平 東子、木原 亨、細井 理代、宮島 留美子、
山川 誠己、岩田 聖、榎本 眞
(安評センター)

P-55* ラット肝腫瘍性病変における細胞増殖動態の免疫組織化学的解析 …… p87

○西岡 卓也¹、畑中 豊¹、後藤 和広²、神原 由季¹、橋詰 薫¹
佐野 文子²、務台 衛²、谷 洋一¹
(¹ダコ・ジャパン・免疫組織化学、²三菱ウエルファーマ・安全性研)

P-57* 環境発癌物質 DDT の低用量域における肝発癌性と活性酸素、細胞増殖性との関連性の検討 …… p88

○須方 督夫^{1,2}、宇和川 賢^{1,2}、串田 昌彦^{1,2}、尾崎 圭介^{1,2}

河部 真弓³、鰐淵 英機²、矢野 善久¹、大谷 周造¹

奥野 泰由¹、福島 昭治²

(¹住友化学・生科研、²大阪市大・院・医・都市環境病理、³大雄会医科研、¹大阪市大・院・医・細胞機能制御学)

【泌尿器、生殖器】 座長 今井 清 (食薬センター・秦野研)

P-59 アンジオテンシン II 受容体拮抗薬ロサルタンの KKAY マウスにおける糖尿病性腎症に対する影響の組織学的評価 …… p89

○佐々木 稔¹、上原 小百合²、太田 尚²、田口 和博¹

花見 正幸¹、錦辺 優²、池本 文彦¹、松本 浩良¹

(¹万有製薬・開発研、²同・薬理研)

P-61* リン酸水溶液の静脈内投与によるラットにおける腎糸球体病変の病理学的検討 …… p90

○上屋 紀子、朝野 由美、松嶋 周一、高須 伸夫、井上 知、
鳥井 幹則

(塩野義製薬・新薬研)

P-63 ペルオキシゾーム増生物質(2, 4-dichlorophenoxyacetic acid(2, 4-D), Wyeth(WY)-14643)投与ラット、マウスの腎尿管に認められた特徴的な病理組織変化 …… p91

○尾崎 圭介^{1,2}、Joel F. Mahler¹、Joseph K. Haseman¹、

Cindy R. Moomaw¹、Matthew L. Nicolette¹、Robert R. Maronpot¹

Abraham Nyska¹

(¹NIEHS、²住友化学・生科研)

P-65* ラット子宮内膜の間質細胞における alpha-smooth muscle actin の発現 …… p92

○下元 貴澄^{1,2}、吉田 緑¹、勝田 真一¹、高橋 正一¹、谷本 倫¹

前川 昭彦¹

(¹佐々木研・病理、²大塚製薬株式会社・徳島研)

P-67* DMAB ラット前立腺発がんに対する Nonylphenol と Genistein の影響 …… p93

○竹下 文隆^{1,2}、小川 久美子^{1,2}、今井田 克己^{1,3}、

二口 充^{1,2}、白井 智之^{1,2}

(¹名古屋市立大学大学院・医学研究科・実験腫瘍学、²CREST、³香川医大・医・1病理)

- 【生殖器、内分泌、他】 座長 長村 義之（東海大・医・病態診断系病理）
- P-69*** L-システインのラット精巣上体における水腫と血管透過性に関する検討 …… p94
 ○澤本 修¹、篠原 誠治¹、栗栖 和信¹、桑村 充²、山手 丈至²
 小谷 猛夫²
 （¹大塚製薬工場・鳴門研、²大府大・院・獣医病理）
- P-71*** パラクミルフェノールのラットにおける雌性生殖器に対する影響（第2報） …… p95
 ○池崎 信一郎¹、西村 信雄¹、池谷 政道¹、梅村 建夫¹
 若林 佐知子¹、工藤 佳代子¹、中村 厚¹、田村 一利¹
 鎌田 栄一²、長谷川 隆一²
 （¹ボゾリサーチ、²国立衛研・総合評価研究室）
- P-73** IGSラットの甲状腺における神経節細胞様細胞の増殖を伴うC細胞腺腫 …… p96
 ○杉本 加代子、渋谷 一元、平井 卓哉、布谷 鉄夫
 （日生研）
- P-75*** カニクイザルの副腎の Cortical nodule についての病理組織学的検索 …… p97
 ○不二 哲、福田 綾子、山下 修子、石丸 啓介、上村 裕洋
 前田 博、宮嶌 宏彰（新日本科学）
- P-77*** Hydroxyurea(HU)-induced apoptosis in the mouse fetus …… p98
 ○ G. H. Woo, K. Katayama, J. Y. Jung, K. Uetsuka, H. Nakayama,
 K. Doi
 （Department of Veterinary Pathology, Graduate School of Agricultural and
 Life Sciences, The University of Tokyo）
- 【モデル動物、試験法】 座長 長野 嘉介（日本バイオアッセイ研）
- P-79*** Tg-rasH2 および nonTg-rasH2 マウスの26週間無処置飼育における背景データ …… p99
 ○菅野 宏、田中丸 善洋、石村 美祐、神鳥 仁志、山崎 秀樹
 佐々木 啓
 （武田薬品 薬物機能第二研究所 光支所）
- P-81*** rasH2 マウスの前胃発がん感受性に関する検討 — Butylated hydroxyanisole の長期投与および休薬による変化 — …… p100
 ○後藤 和広¹、岡田 味世子¹、土屋 毅幸¹、坂入 鉄也¹
 杉本 次郎¹、諸橋 鉄男²、高木 司郎¹、務台 衛¹
 （¹三菱ウエルファーマ・安全性研、²同・信頼性保証部）

- P-83*** BALB/c-aly マウスの病理学的所見 …… p101
○上田 明子、小林 忍、宮脇 茂樹、内本 啓史、篠田 保彦
中澤 素邦、渡辺 正孝、岩倉 啓子
(日本新薬・安全研)
- P-85** 肥満糖尿病マウス(C57BL/KsJ *db/db*)でみられた自然発症肝増殖性変化 …… p102
○原 敦子、菌部 弘聡、江幡 幸子、篠原 基輝、四家 喜一
木幡 信彦
(日本ケミファ(株)・研究所)
- P-87*** 転移能を獲得した肝細胞癌の経時的変化—肝癌自然肺転移モデルを利用して— …… p103
○吉野 裕子¹⁾、二口 充²⁾、佐野 真士¹⁾、萩原 昭裕¹⁾
玉野 静光¹⁾、白井 智之²⁾
(¹⁾大雄会医科研、²⁾名市大・院・医学研究科・実験腫瘍学)

第2日目(1月25日 金曜日) 口演プログラム

一橋記念講堂(2階)

○発表者

*発表者が40歳未満

9:30 ~

一般口演8(18~20) 座長 田中 卓二(金沢医大・1病理)

18* Tranexamic acidのハムスター膀胱癌発生系における発癌修飾作用…… p50

○佐藤 洋¹、堤 雅弘²、村田 奈保²、堀口 浩資²、三井 雅之²

丸山 博司²、辻内 俊文²、古濱 和久¹、小西 陽一²

(¹第一製薬 安全研、²奈良医大・がんセ・腫瘍病理)

19 ヒトプロト型 c-H-ras transgenic rat(Tg)の発がん物質中期検索モデルへの
応用 …… p51

○大西 隆仁^{1,2}、上田 しのぶ²、内藤 暁宏²、泉 啓介¹、津田 洋幸²

(¹徳島大・医・第二病理、²国立がんセ・研・化療)

20 ヒトプロト型 c-Ha-ras トランスジェニック F344 ラットの発がん感受性

…… p51

○鳥山-馬場弘靖、内藤 暁宏、松岡 洋一郎、津田 洋幸

(国立がんセ・研・化療)

10:06 ~

一般口演9(21~22) 座長 泉 啓介(徳島大・医・第二病理)

21* 遺伝子プロモーター/SV40T 抗原発現遺伝子導入ラットにおけるエストロ
ゲン投与による前立腺癌病変の検討 …… p52

○曹 永晩、朝元 誠人、鈴木 周五、外岩戸 尚美、高橋 智、
白井 智之

(名古屋市立大学大学院・医学研究科・実験腫瘍学、CREST)

22 *In vivo* electroporation にて単純性ヘルペスウイルス・サイミジンキナーゼ
(HSVtk) を遺伝子導入したラット実験膀胱癌に対する癌遺伝子治療の基礎
研究 …… p52

○柴田 雅朗、伊藤 裕子、大槻 勝紀

(大阪医大・一解剖)

10:30 ~

一般口演10(23~24) 座長 中江 大(佐々木研・病理)

23* Enhancement of Low Dose MeIQx-induced Hepatocarcinogenesis in Rats by
Ethanol …… p53

○Rezaul Karim, Hideki Wanibuchi, Min Wei, Keiichirou Morimura,
Masakazu Kakuni, Shoji Fukushima

(Department of Pathology, Osaka City University Medical School)

24* Inhibitory and promoting effects of low and high doses of phenobarbital on rat liver carcinogenesis: Hormesis phenomenon …… p53

○ Anna Kinoshita, Hideki Wanibuchi, Mitsuaki Kitano, Noritaka Seike, Satoru Mori, Yoshiaki Tagawa, Shoji Fukushima
(Department of Pathology, Osaka City University Medical School)

10:54 ~

一般口演 11 (25 ~ 26) 座長 真鍋 淳 (三共・安全研)

25* 胆管線維症の前駆病変 — oval cell の腸上皮化生 — …… p54

○山本 昌美¹、小林 潔²、塚本 徹哉¹、酒井 洋樹^{1,3}、白井 紀充^{1,3}
飯高 健^{1,3}、務台 衛²、立松 正衛¹
(¹愛知がんセ・研・腫瘍病理、²三菱ウェルファーマー・安全性研、³岐阜大学・農・家畜病理)

26* PCB126 胎生期暴露ラットにおける DMBA 投与後の CYP1A1, CYP1B1 発現パターン …… p54

○武藤 朋子¹、和久井 信¹、政岡 俊夫¹、羽野 寛²、古里 征国³
(¹麻布大・獣・比較毒性、²慈恵医大・病理、³杏林大・医・病理)

12:30 ~ 13:00

総 会

13:48 ~

一般口演 12 (27 ~ 29) 座長 西川 秋佳 (国立衛研・病理部)

27 β -クリプトキサンチン(Crp), ヘスペリジン(Hpd)高含有蜜柑ジュースによる NNK 誘発マウス肺発がんの抑制 …… p55

○甲野 裕之¹、隅田 孝司²、小川 浩史³、田中 卓二¹
(¹金沢医大・医・1病理、²(株)愛媛柑橘資源開発研究所、³愛媛県農業協同組合連合会)

28* LEC ラットの肺発がん性は *Atp7b* 遺伝子に支配されない …… p55

○上原 久典、林 和廣、南 孝則、金田 信也、泉 啓介
(徳島大・医・二病理)

29* *Helicobacter pylori* の除菌時期の *N*-methyl-*N*-nitrosourea 誘発スナネズミ腺胃発癌への修飾効果 …… p56

○塚本 徹哉¹、山本 昌美¹、酒井 洋樹^{1,2}、白井 紀充^{1,2}、飯高 健^{1,2}
小林 潔³、立松 正衛¹
(¹愛知がんセ・研・腫瘍病理、²岐阜大学・農・家畜病理、³三菱ウェルファーマー・安全性研)

- 14:24 ~ 一般口演 13 (30 ~ 32) 司会 務台 衛 (三菱ウェルファーマー・安全性研)
- 30*** ENU 子宮内投与 ICR マウスにおけるアトラジンの子宮腫瘍修飾作用… p56
 ○渡邊 隆夫¹、三森 国敏^{1,2}、上田 誠²、小野寺 博志²、広瀬 雅雄²
 (¹ 東京農工大・獣医・病理、² 国立衛研・病理)
- 31*** Hershberger assay におけるシメチジンの抗アンドロゲン作用の検討 …… p57
 ○加藤 文恵、寶珠山 五月、磯村 美乃里、石井 かおり、
 篠田 和俊 ((財) 化学物質評価研究機構・日田事業所)
- 32*** ヒト c-Ha-ras トランスジェニックラットにおける Nonylphenol の乳腺発癌
 への影響 …… p57
 ○深町 勝巳、韓 範錫、高須賀 信夫、津田 洋幸
 (国立がんセ・研・化療)
- 15:00 ~ 17:30 シンポジウム 2
 「前がん病変の分子病理」
Molecular Pathology of Preneoplasia
 座長 広瀬 雅雄 (国立衛研・病理部)
 原田 孝則 (残農研)
- S2-1 Preneoplastic and Precancerous Lesions in Rodents: Morphologic and Molecular Characteristics** …… p37
 ○ Jerrold M. Ward
 (NCI Veterinary Pathology, NCI-FCRDC, U.S.A.)
- S2-2 Human Preneoplastic Molecular Modeling: Vogelsteinian or Randomness** …… p38
 ○ Paul H. Duray
 (Laboratory of Pathology, Center for Cancer Research, NCI, U.S.A.)
- S2-3 ラットの大腸前がん病変** …… p39
 ○森 秀樹、山田 泰広 (岐阜大学医学部・1 病理)
Preneoplastic lesion of the colon
 Hideki Mori, Yasuhiro Yamada
 (Department of Pathology, Gifu University Medical School)
- S2-4 胃癌の前がん病変—マウス・ラット・スナネズミ—** …… p39
 ○立松 正衛 (愛知県がんセンター研究所腫瘍病理)
Preneoplastic and neoplastic stomach lesions - Mouse, rat and Mongolian gerbil
 Masae Tatematsu
 (Division of Oncological Pathology, Aichi Cancer Center Research Institute)
- 17:30 ~ 17:40 表彰式および閉会式

11:20～12:20 ポスター質疑（P2～86の偶数番号）

○発表者
*発表者が40歳未満

- 【発がん・発がん修飾】 座長 山本 昌美（愛知がんセ・研・腫瘍病理）
- P-2** Rotenone、capsaicinの4-NQO誘発ラット舌発がん修飾効果 …… p60
○吉谷 慎一郎¹、甲野 裕之²、高島 茂樹¹、田中 卓二²
（¹金沢医大・医・一般消化器外科、²金沢医大・医・1病理）
- P-4*** Monomethylarsonic acidのラットにおける発癌性の検討 …… p61
○沈 鈞、鰐淵 英機、魏 民、小川 元女、箱井 加津男、
福島 昭治
（大阪市大・院・医・都市環境病理）
- P-6*** 癌化学予防物質検出のためのラット多臓器発癌モデルの開発と、S-methylcysteineの発癌抑制効果について …… p62
○土井 賢一郎、鰐淵 英機、魏 民、三橋 誠、萩原 淳司、
福島 昭治
（大阪市大・院・医・都市環境病理）
- P-8*** NonylphenolのDMH-DMBA誘発ラット乳腺および大腸腫瘍に対する修飾作用 …… p63
○上田 誠、仁保 直子、今井 俊夫、小野寺 博志、瀧澤 保
渋谷 淳、広瀬 雅雄
（国立衛研・病理）
- P-10*** 界面活性剤および農薬類の肝発がん修飾作用の検討 …… p64
○金田 信也、南 孝則、大塚 敏広、泉 啓介
（徳島大・医・2病理）
- 【神経系、筋、皮膚】 座長 神谷 研二（広大・原医研） …… p65
- P-12** ホスホジエステラーゼ阻害剤E4010の眼毒性に関する検討 …… p65
○早川 和宏、細川 暁、稲上 敦士、園田 二郎、青木 豊彦
小林 幹英、安藤 智美、杉原 芳樹、本岡 覚、築館 一男
（エーザイ・薬理安全性研究所）
- P-14*** NO合成阻害薬N^o-nitro-L-arginine(L-NNA)の脳軟膜下投与による脳の病理組織学的検討 …… p66
○岩崎 省吾、金子 吉史、都留 清志
（杏林製薬株・研セ・安全性）

P-16* Morphological changes in the ear with picryl chloride-induced contact dermatitis in IQI/Jic mice p67

○ J. Y. Jung¹, A. Yasoshima¹, J. Saegusa², H. Nakayama¹, K. Doi¹
(¹The Univ. of Tokyo, ²Natl. Inst. Indust. Health)

P-18* 新生児期 DMBA 単回投与により誘発された雄 SD ラット背部における線維性組織球性腫瘍の病理組織学的検討 p68

○田口 周平、川口 博明、小玉 拓郎、吉田 浩己
(鹿児島大・医・第一病理)

【呼吸器】 座長 梶村 哲世 (第一製薬・安全性研究所)

P-20* 1,4-ジオキサンの吸入と飲水を組み合わせた 13 週間複数媒体投与によるラットの鼻腔病変 — 鼻腔上皮の核巨大化を指標とした病変の検索 — p69

○妹尾 英樹、竹内 哲也、梅田 ゆみ、片桐 卓、相磯 成敏、
長野 嘉介
(日本バイオアッセイ研究センター)

P-22* G-CSF 投与によるプレオマイシン誘発肺傷害における炎症性細胞浸潤の経時的推移 p70

○足立 健児^{1,2}、小川 友美恵¹、鈴木 雅実¹、杉本 哲朗¹
上塚 浩司²、中山 裕之²、土井 邦雄²
(¹中外製薬・安全研、²東大・獣医病理)

P-24* NNK イニシエーション処置 rasH2 マウスにおける 2,6-dimethylaniline の鼻腔発癌修飾作用 p71

○峰村 由貴恵¹、三森 国敏^{1,2}、安原 加壽雄²、瀧澤 保²、
広瀬 雅雄²
(¹東京農工大・獣医・病理、²国立衛研・病理)

P-26* 若齢ビーグル犬にみられた蜂窩肺の一例 p72

○日下部 愛泉、佐野 文子、後藤 和広、岡田 味世子、
坂入 鉄也、土屋 毅幸、杉本 次郎
(三菱ウェルファーマ・安全性研)

【血液・循環器】 座長 杉本 哲朗 (中外製薬・安全研)

P-28* 実験的心筋炎発現モデルの ANP 及び BNP による病理組織学的解析 p73

○宮田 裕人、佐藤 元信、中西 豊、白根 里加、大野 理絵
岩城 理進、木村 正明
(大正製薬(株)・安全性研)

- P-30*** ラットの心臓における Intramural Schwannoma の組織学的特徴および問題点 …… p74
- 石崎 まゆみ、山本 郁夫、長谷川 和成、永山 良子、
大平 東子、安井 雄三、木原 亨、細井 理代、宮島 留美子、
山川 誠己、岩田 聖、榎本 眞
(安評センター)
- P-32*** CD(SD) IGS 系ラットにおけるリンパ腫の免疫組織化学的解析 …… p75
- 藤井 悦子¹、三沢 保幸¹、照屋 志乃¹、工藤 佳代子³、
山川 誠己³、岩田 聖³、伊藤 恒夫¹、鈴木 雅実¹
(¹中外製薬・安全研、²ボゾリサーチセンター、³安評センター)
- 【消化管】** 座長 岩田 聖 (安評センター)
- P-34*** MNAN 食道発癌に対する p53 ノックアウトマウスの高感受性と p53 遺伝子変異 …… p76
- 白井 紀充¹、塚本 徹哉¹、山本 昌美¹、飯高 健^{1,2}
酒井 洋樹¹、立松 正衛¹
(¹愛知がんセ・研・腫瘍病理、²岐阜大学・農・家畜病理)
- P-36*** ビーグル犬の盲腸に見られた顆粒細胞腫の 1 例 …… p77
- 鶴亀 真依子、佐藤 順子、楠岡 修、枝元 洋、田村 一利
(ボゾリサーチセンター)
- P-38*** イヌの小腸における異所性胃粘膜組織の解析 …… p78
- 菅野 剛、勝田 修、河野 友紀子、岡崎 欣正、関島 勝、
土谷 稔
(三菱化学安科研)
- P-40*** Interleukin-1 receptor antagonist ノックアウトマウスにおけるインドメタシン誘発
胃炎 …… p79
- 緒方 聖也¹、佐久間 恭子¹、泉 忍¹、斎藤 有司¹、牧野 俊彦¹
石川 加代子¹、矢本 敬¹、岩倉 洋一郎²、真鍋 淳¹
(¹三共(株)安全研、²東大・医科研・ヒト疾患モデル研究センター)
- P-42*** ミネラル強化酵母の azoxymethane(AOM)誘発大腸 aberrant crypt foci(ACF)発生に
おける修飾作用 …… p80
- 片山 雅貴¹、杉江 茂幸^{1,2}、Pham Quang Vinh¹、久野 寿也¹
吉田 浩二郎¹、坂田 佳子¹、廣瀬 善信¹、山田 泰広¹
森 秀樹¹、嶋田 昇二³
(¹岐阜大・医・病理、²岐阜大・医・動物実験施設、³オリエンタル酵
母)

【肝臓Ⅰ】 座長 築館 一男 (エーザイ・薬理安全性研究所)

P-44* コリン欠乏アミノ酸 (CDAA) 食投与ラットにおける肝硬変結節性病変の細胞増殖動態 …… p81

○田中 英樹¹、安藤 信明²、内海 博之²、高木 司郎²、中江 大³
(¹三菱ウエルファーマ(株)・基盤研、²安全研、³奈良医大付属がんセンター)

P-46* *N,N*-ジメチルホルムアミド誘発マウス肝芽腫での β -catenin 遺伝子変異の検討 … p82

○加国 雅和¹、妹尾 英樹²、森村 圭一郎¹、村井 隆¹
高場 克巳¹、福島 昭治¹
(¹大阪市大・院・医・都市環境病理、²中災防・日本バイオアッセイ研究センター)

P-48* MeIQx 低用量投与による *in vivo* 肝変異原性 …… p83

○星 学¹、森村 圭一郎¹、鰐淵 英機¹、金子 雅宏¹
大河内 江里子²、牛島 俊和²、福島 昭治¹
(¹大阪市大・院・医・都市環境病理、²国立がんセ・研・発がん)

P-50 麩酸によるラット肝発癌修飾作用 …… p84

○瀧澤 保¹、今井 俊夫¹、田村 啓¹、上田 誠¹、小野寺 博志¹
安原 加壽雄¹、高木 久宜¹、三森 国敏²、広瀬 雅雄¹
(¹国立医衛研・病理、²東京農工大・家畜病理)

【肝臓Ⅱ】 座長 玉野 静光 (大雄会医科研)

P-52* 肝毒性におけるギャップジャンクションの役割 —コネクシン 32 ドミナントネガティブ変異トランスジェニックラットを用いて— …… p85

○外岩戸 尚美、朝元 誠人、白井 智之
(名古屋市立大学大学院・医学研究科・実験腫瘍学、CREST)

P-54* ラット肝 *in vivo* イニシエーション活性中期検索法における CYP1A 誘導の影響 …… p86

○小川 秀治¹、木ノ本 寿子¹、吉井 一良¹、三輪 昌弘¹
井口 綾子¹、鷺塚 昌隆¹、小俣 武志¹、米良 幸典¹、栗本 忠¹
立松 正衛²
(¹ゼリア新薬・中研・開発研、²愛知がんセ・研・腫瘍病理)

P-56 LEC ラット肝における HNE 修飾蛋白および HSP60 蛋白の発現に関する免疫電顕的観察 …… p87

○今沢 孝喜¹、西川 秋佳¹、曾根 秀子²、梅村 隆志¹、
岡崎 和志¹、広瀬 雅雄¹
(¹国立衛研・病理部、²国立環境研)

P-58* Butylated hydroxyanisole および phenobarbital 投与によるラット肝細胞動態と遺伝子発現の変動 …… p88

○牧野 俊彦、平尾 潤、清沢 直樹、矢本 敬、真鍋 淳
(三共・安全研)

【泌尿器、生殖器】 座長 高橋 正一 (佐々木研・病理)

P-60* *gpt delta* ラット及びマウスを用いた臭素酸カリウム 12 週間投与による腎遺伝毒性の検索 …… p89

○岡崎 和志¹、西川 秋佳¹、増村 健一²、孫 和永¹、今沢 孝喜¹
梅村 隆志¹、能美 健彦²、広瀬 雅雄¹
(¹国立医衛研・病理、²国立医衛研・変異遺伝)

P-62* N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine(BBN)誘発マウス膀胱発癌に対する 1,4-phenylene diisothiocyanate(DITC)の抑制効果 …… p90

○Pharm Quang Vinh¹、杉江 茂幸^{1,2}、片山 雅貴¹、久野 寿也¹
吉田 浩二郎¹、坂田 佳子¹、廣瀬 善信¹、山田 泰広¹、原 明¹
森 秀樹¹
(¹岐阜大・医・病理、²岐阜大・医・動物実験施設)

P-64* 未性成熟および性成熟期のマーマセットとラットの精巣間細胞におけるテストステロン合成の組織化学的検討 …… p91

○友成 由紀、河裾 健志、倉田 祥正、勝田 修、土谷 稔
(三菱化学安科研)

P-66* Pregnenolone-16 α -carbonitrile および Dexamethasone 投与に対する妊娠ラットの受ける影響について …… p92

○江尻 紀子、片山 圭一、上塚 浩司、中山 裕之、土井 邦雄
(東大 獣医病理)

P-68* 出生児の性成熟齢での内分泌攪乱物質 (Nonylphenol) の経胎盤あるいは授乳暴露による影響 …… p93

○堤 友子¹、吉野 裕子^{1,2}、河部 真弓¹、今井 則夫^{1,2}
白井 智之²
(¹大雄会医科研、²名市大・院・医学研究科・実験腫瘍学)

【生殖器、内分泌、他】 座長 田村 一利 (ボゾリサーチ)

P-70 DEHP の妊娠期暴露による胎仔および出生仔の雄性生殖器への影響 …… p94

○斉藤 義明¹、白見 憲司¹、渡辺 千朗¹、永田 伴子¹
大澤 徳子¹、吉村 慎介¹、今井 清¹、加藤 正信²
(¹食薬センター・秦野研、²三菱化学・安科研)

- P-72** 代表的な精巣毒性物質を投与した幼若ラットの精巣の病理学的変化 …… p95
 ○中島 信明、榎本 秋子、桑原 真紀、吉田 敏則、竹内 幸子
 真板 敬三、原田 孝則
 (残農研)
- P-74*** エストラジオールを投与したラット下垂体におけるエストロゲン・レセプター、特に TERP-1 の発現変動について …… p96
 ○柿本 恒知^{1,2}、美谷島 克宏^{1,2}、黒谷 玲子¹、岩坂 俊基²
 正田 俊之²、小泉 治子²、宮川 義史²、長村 義之¹
 (1 東海大・医・病態診断系病理、2 日本たばこ・安全研)
- P-76** 免疫抑制剤および抗炎症剤投与による HgCl₂ 投与 Brown Norway ラットの炎症性病変の抑制効果 …… p97
 ○金林 智倫^{1,2}、鈴木 和彦¹、中山 裕之¹、土井 邦雄¹
 (1 東大・獣医病理、2 (株) バイオ病理研究所)
- P-78*** Ethylnitrosourea 誘発胎盤栄養膜細胞のアポトーシスおよび細胞周期静止とその胎仔に与える影響 …… p98
 ○片山 圭一、上野 将紀、高居 宏武、江尻 紀子、上塚 浩司
 中山 裕之、土井 邦雄
 (東大・獣医病理)
- 【モデル動物、試験法】** 座長 佐々木 啓 (武田薬品・薬物機能第二研)
- P-80*** rasH2 マウスの 52 週間飼育期間中に認められた自然発生病変 — 26 週間試験の背景データとの比較 — …… p99
 ○土屋 毅幸、佐野 文子、後藤 和広、小林 潔、坂入 鉄也
 岡田 味世子、杉本 次郎、務台 衛
 (三菱ウェルファーマ・安全性研)
- P-82** rasH2 マウスに BHT を組み合わせた肺発がん物質早期検出モデル開発の試み …… p100
 ○梅村 隆志¹、児玉 幸夫²、日置 恭司³、西川 秋佳¹
 今沢 孝喜¹、岡崎 和志¹、広瀬 雅雄¹、井上 達²、野村 達次³
 黒川 雄二¹
 (1 国立医衛研・病理、2 毒性、3 実中研、1 佐々木研究所)
- P-84** 低カタラーゼマウスの自然発生腫瘍 …… p101
 ○渡辺 敦光、金 啓志、陸 恵梅、小原 正之、石村 美祐
 白木 克尚、柏原 昌次、上坂 敏弘、加藤 修
 (広大・原医研・環境変異)

P-86* フローサイトメトリーを用いた骨髄細胞型別分類による骨髄毒性検出法の検討
…… p102

○杉山 幸嗣、永田 雅史、藤原 里美、中村 和市、丸山 敏之
(塩野義製薬・新薬研)

シンポジウム要旨

シンポジウム 1

「トランスジェニックラットを用いた発がん研究」

(S1-1 ~ 4) p34 ~ p36

シンポジウム 2

「前がん病変の分子病理」

(S2-1 ~ 4) p37 ~ p39

S1-1

Tsc2 遺伝子導入ラットとがん予防

○樋野興夫、百瀬修二、小林敏之、三谷弘明 (癌研・実験病理部)

ゲノム時代の発癌研究は、"始まり(起始遺伝子)を起点として多段階発癌の方向を定め、臨床癌を意味づけ、予防、治療を予告する"ことであると考えられる。最終的な目的は、「癌の原因論」を明確にし、「癌の制御」の根拠を示し、「癌の進展阻止」の実際を示すことにある。

我々は、遺伝性腎癌(Eker)ラットの病因遺伝子(*Tsc2*)のマッピング、単離、同定、knockout miceの作製を進めてきた。また、我々は、変異*Tsc2*遺伝子が、Ekerラットの原因であることの最終証明を自分自身のプロモーター領域と連結した正常型*Tsc2*cDNA(alternative splicingのexon 25 & 31を除く)導入Ekerラットを作製し確認した。個体レベルでの、遺伝子予防の実際である。この系の有用性が、判明したので、次に、Ekerラットの表現型(ホモ変異接合体の胎生致死、ヘテロ接合体の腎発癌)を抑制するのに必要な*Tsc2*遺伝子領域(ドメイン)を決定する為に、断片遺伝子を導入した、各種のトランスジェニックラットを作製した。今回、それらのドメインを決定し、興味ある知見を得たので報告する。(Transgenic ratの作製は、YS研究所との共同研究である)。

S1-2

ヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子トランスジェニックラットの発がん感受性とその機序の解析

○松岡洋一郎¹、川口博明²、鳥山—馬場弘靖¹、深町勝巳¹、吉田浩己²、津田洋幸¹(¹国立がんセンター・化学療法部、²鹿大医・病理1)

【目的】当研究部で樹立したヒト正常型 c-Ha-ras トランスジェニックラット(Tg)は種々の発がん物質の投与で高頻度に乳腺がんを発生する。本研究の目的は、c-Ha-ras Tg ラットで乳腺発がん高感受性をもたらす分子機序を解明することにある。【方法と結果】生後 49 日齢の Tg と野生型ラットに 7,12-dimethylbenz[a]anthracene(DMBA)を胃内 1 回投与(25mg/kg)すると、雌では投与後 12 週で Tg の 100%に、野生型の 33%に、雄では投与後 20 週で Tg の 60%に、野生型の 20%に腺癌の発生を認めた。雌ラット腹乳腺の全包埋標本を作製し、Terminal Endbud(TE)の総数を計測した結果、49 日齢の Tg、野生型ではそれぞれ 76.6±14.6 個、48.2±5.1 個、70 日齢ではそれぞれ 44.3±9.1 個、21.4±5.6 個で、Tg では野生型より有意に TE 数が多かった。49 日齢雌の TE における活性型 MAP キナーゼ/全 MAP キナーゼ比を共焦点レーザー顕微鏡を用いて計測すると、Tg 1.40±0.22、野生型 1.13±0.13 で Tg ラットにおいて活性型 MAP キナーゼの増加傾向(p<0.1)が認められた。さらに、Tg 由来乳腺上皮は野生型上皮より TGFβによる c-myc の発現抑制作用に低感受性で、増殖停止刺激に抵抗性であることが初代乳腺上皮培養系で示唆された。【結論】c-Ha-ras Tg ラットでは、化学発がん物質の標的と考えられている TE の生理的消退の遅延による過剰残存が認められ、その原因として Ras-MAP キナーゼ情報伝達系の活性化による細胞増殖停止刺激への不応性が寄与していると考えられた。

S1-3

Transgenic rat models of carcinogenesis: Liver and pancreatic islet cell neoplasms.

Yvonne P Dragan, Linda Sargent, Kay Babcock, Henry C Pitot

Ohio State University, 1148 James CHRI, 300 W 10th Avenue, Columbus, OH 43210 and McArdle Laboratory, University of Wisconsin, 1400 University Avenue, Madison, WI 53706

Transgenic rats containing the mouse albumin promoter and enhancer directing the expression of simian virus (SV40) T antigen (T Ag) exhibit a 100% incidence of hepatic neoplasms by 3-8 months of age. Additional pathologies observed in these animals include pancreatic islet cell carcinomas in approximately one-third of the rats, predominantly female. A peripheral neuropathy is also observed. These transgenic rats exhibit focal hepatic expression of large T antigen. In addition, the islet cell adenomas and neoplasms express T antigen. The time course for the development of these hepatic lesions was determined in heterozygous (transgene positive male outbred with a non-transgenic female rat), transgene positive (TG⁺) rats at 3, 12, and 24 weeks of age. Female TG⁺ rats contained a greater number of T Ag⁺ hepatic lesions than their male TG⁺ littermates. In addition, the hepatic neoplasms arising in the female tended to be larger than those in the TG⁺ male. Previous cytogenetic studies on hepatic neoplasms arising in this transgenic rat colony indicated that the earliest detectable genetic change was a duplication of rat chromosome 1 with the smallest consistent duplication of 1q3.7 to 1q4.3. We analyzed the expression of H19 and IGF2 in the liver of male and female rat TG⁺ and wildtype littermates as a function of age from 3, 12, and 24 weeks. When total liver gene expression was determined, H19 was expressed in most of the TG⁺ rats. In addition, we examined gene expression in the hepatic neoplasms of the TG⁺ rats. Interestingly, H19 was expressed in all of the neoplasms examined although at a low level in some compared with others. In many neoplasms in adult female TG⁺ rats, IGF2 expression was apparent, while it was detected in only one of the neoplasms arising in the TG⁺ adult males examined. A second line of transgenic rats has been generated that carries the PEPCK-SV40 T antigen construct. These latter rats develop pancreatic islet cell carcinomas between 4 and 6 months of age. These islet cell neoplasms express insulin, glucagon, and somatostatin indicating that transformation occurs late in islet cell differentiation.

S1-4 トランスジェニックラットを用いた前立腺および肝発がん研究

○朝元誠人、外岩戸尚美、曹永暁、白井智之（名古屋市立大学大学院・医学研究科・実験腫瘍学、CREST）

ラットはマウスに比較して発がん実験には数々の有利な特徴を有する。我々は、前立腺発がんおよび肝発がんメカニズムを解析する2種類のトランスジェニックラットを作成した。ラット前立腺に特異的に発現する probasin 遺伝子のプロモーター下に SV40T 抗原遺伝子を連結した遺伝子を構築し、SD ラット受精卵に導入し、15週令という短期間に前立腺癌を好発するモデルを確立した。この前立腺癌は精巣を摘出すると、完全に退縮することが明らかとなった。また、テストステロンを投与すると顕著にその増殖が促進される。これらの結果から、この前立腺癌はアンドロゲン依存症であることが明らかとなった。この前立腺癌の特徴、および去勢時の病理学的変化、遺伝子発現変化について述べる。また、我々は、個体レベルでの細胞間連絡能と発がん感受性の関連を検索するために、アルブミンプロモーター制御下にドミナントネガティブ変異コネクシン32遺伝子を連結したものを導入した、肝の細胞間連絡能が低下しているトランスジェニックラット (Tg) を作製した。6週令雄 Tg および野生型 SD ラット (W) に肝発癌物質であるジエチルニトロサミン 200mg/kg を腹腔内投与し20週後に屠殺剖検し、肝の前癌病変マーカーである GST-P 陽性細胞巢の単位面積あたりの数及び面積を計測したところ Tg で肝発癌感受性が著明に亢進しており、細胞間連絡能の肝発がんへの関与が証明された。

S2-1

Preneoplastic and Precancerous Lesions in Rodents: Morphologic and Molecular Characteristics

Jerrold M. Ward (Center for Cancer Research, U.S. National Cancer Institute, Frederick, Maryland, USA)

Cancer evolves through a sequential process from normal cells in many tissues of humans and animals. The natural history of tumor development can be seen histologically and by biochemical and molecular changes. There are two basic pathways for the formation of malignant tumors: progression from intraepithelial neoplasia (atypical hyperplasia, noninvasive carcinoma, carcinoma in situ) or through preneoplastic foci and benign tumors (carcinoma developing in an adenoma). In epithelial-lining tissues (e.g. intestine, cervix, mammary gland, prostate, skin), these lesions have been described as intraepithelial neoplasia. In solid epithelial organs (liver, kidney, endocrine tissues), focal hyperplasia leads to adenomas. Adenomas develop foci of carcinoma, a process more common in rodents than in humans. These precancerous lesions often have multiple biochemical and molecular lesions which can be similar or different from those found in malignant tumors. In some tissues, such as the lymphoid system, early lesions may be polyclonal while malignant neoplasms are clonal as assessed by specific laboratory methods. This presentation will review specific morphologic and molecular lesions in several rodent tissues. The significance of molecular lesions for diagnosis of rodent lesions will be discussed.

S2-2

Human Preneoplastic Molecular Modeling: Vogelsteinian or Randomness , a topic for knockout/in mice

Paul H. Duray, Laboratory of Pathology, NCI Center for Cancer Research, Bethesda, U.S.A.

Elucidation of molecular paths involved in progression of normal tissue to malignancy are now possible with the advent of Laser Microdissection methodology.

Examples of such preneoplasia are: Barretts Esophagus. The multistep path uses reflux esophagitis, glandular metaplasia, low and high grade dysplasia, adenocarcinoma. The following are up-regulated in preneoplastic tissue: c-myb mRNA, polysomy chromosome 17, ornithine decarboxylase mRNA is progressively expressed, mucin genes muc-1,4, Cox-2, and very importantly, telomerase RT catalytic unit, mdm-2 if p53 remains wild type, but mdm-2 is not overexpressed if p53 is mutated; whereas tumor suppressors down-regulated as early events include APC (5q21), DCC(18q21), p53(17p13), muc2,3,5ac,6, GST-pi and hsp 27. Other than allelic deletions, tumor suppressor genes in Barretts metaplasia, dysplasia, adenocarcinoma sequence can further be inactivated by CpG island hypermethylation resulting in TSG transcriptional silencing: CDKN2A (p16), APC, CDH1 and ESR1 are examples with CDKN2A and APC especially silenced as tumor suppressors in metaplasia epithelium. ESR1 is hypermethylated even in tissues of reflux esophagitis and all stages of dysplasia sequence.

Dysplastic Nevus. Microsatellite DNA instability indicate tumorigenic pathways in preneoplastic skin lesions on the way to cutaneous melanoma; we recently induced this path by irradiating mice using HGF: lesions passed through hyperplasia (nevus), to dysplasia, to melanoma. Microsatellite instability starts in the dysplastic stage with chromosomes 1p and 9p. Progression is not as Vogelsteinian as Barretts metaplasia, and step wise progression is not as clear: copy number increases at 1q12, 9p21-22 microsatellites and LOH was found in familial normal nevi, dysplastic nevi, and melanomas in Italian pedigree study. Founder mutations are increasingly important in this system (p16-Leiden), a Dutch study showing CDKN2A encoding p16 mutations leading to multiple nevi, dysplasia, and familial melanoma. Some of these may represent DNA repair alterations, and not a Vogelsteinian model.

Prostatic Intraepithelial Neoplasia (PIN): There is evidence for a cascade from glandular hyperplasia, to PIN to adenocarcinoma (PCA) with some steps in multistep progression but probably not all cases. The EGR1 corepressor NAB2 is lost early in PIN as in the completed tumor, and in the presence of high EGR1, in turn regulates multiple genes in prostate tumor progression. Mice lacking EGR1 gene have tumoral generation problems. We showed GST-pi downregulation in PCA consistent with multi-step events in prostate with susceptibility to dietary carcinogens. Neuroendocrine cells regulate PCA probasin large T antigen in a transgenic mouse indicative of Vogelsteinian tumorigenesis. Annexins, galectin-3, and C-CAM (transgenic mouse), are decreased to absent in PIN as in PCA, and LOH is present in 8p21 in both. Evidence supports preneoplastic molecular changes in early PIN. Both PIN and PCA overexpress telomerase mRNA.

Uterine Cervix: Cyclin D1 in normal cells, reduced or absent in CIN and CA. Other deletions and reductions are: chr. 3 microsatellite instability in CIN3, tumor suppressive 6q loss with X chromosome inactivation over CIN1-3, FHIT on 3p, TGF-B1-3, tumor suppressive 3p26-25, losses at 5p, 5q, 11p and 17q. There are other mechanisms besides loss: controversial p53 codon 72 polymorphisms (increase transcriptional activity in some HPV 16 intratypes), yy1 site mutants develop CIN as early preneoplastic event in presence of episomal HPV-16, combining TNFa-11 allele with HLA-DQ6 phenotype and HPV 16 promotes CIN. Some CIN cases suggest Vogelsteinian paths: 17b placenta protein overexpression beginning with CIN 2-3, but not CIN1, and increasing telomerase mRNA, viral oncogenes E6/E7, with progressive increase in histopathology severity through CIN and CA. But cervical tumorigenesis is complex with several paths including polyclonal development.

Atypical Breast Duct Hyperplasia: Most complex: not always the same allele is lost in ADH and CA (Tsuda). Still examples of multistep progression: reduced gelsolin (ADH,DCIS,ICA), increase copy number of Chr. 1, reduced FHIT tumor suppression (normal epithelium, hyperplasia, ADH, DCIS, ICA), and strong evidence by 20q13.2 oncogene amplification in typical hyperplasia, then the tumoral cascade as above.

S2-3

ラットの大腸前がん病変

森 秀樹、山田泰広 (岐阜大学医学部)

前がん病変の概念は発がんのプロセスを思考する上で必要であるが、観念的な側面を含み、同病変の実体は不明で曖昧である。研究者に共通する今日的な認識としては自然発生性の具体的なものが無い以上、発がん物質の曝露により発がんの標的部位に早期に出現する病変を意味すると考えられるが、基本的には今後、真の前がん性病変とその他の腫瘍関連病変に分けられるものと思われる。Aberrant crypt foci (ACF)は現在、前がん病変として認識されており、この病変のアッセイが簡易であることから、発がん性の評価、発がんの修飾、発がん予防物質の検出の有用なマーカーとして使用されている。ACFの分子生物学的特徴の一つとしてある程度のk-rasの変異が知られている。しかし、ACFのアッセイの成績と長期発がん試験によるものとの不一致の例も良く知られており、その組織学的特徴も加えて早期出現性の腫瘍関連病変であることは間違いないとしても、多くは真の前がん病変であるかどうか疑われるところである。

最近、我々は azoxymethane (AOM) 誘発ラット発がんモデルに於いて、ACFの形態を持たない新たな大腸の早期出現病変の存在を報告した。この病変の β -catenin 遺伝子の変異はACFに比し高頻度であり、ACFでは認められない β -catenin 蛋白の異常蓄積がみられ、組織学的異型度や細胞増殖活性もACFに比し強い。この病変 [β -catenin-accumulated crypts (BCAC)] の発現は発がん抑制物質の一つである celecoxib (COX-2 inhibitor) によりACFに比し有意に強く抑制される。興味深いことに発がん促進物質である cholic acid はBCACの発現を促進するがACFの発現を抑制する。最近、我々はNSAIDの一つである sulindac がBCACにアポトーシスを誘導することを見出した(アポトーシスの誘導はACFには見られない)。このような事実はBCACが真の前がん病変である可能性を示唆するものと考えられる。

S2-4

胃癌の前がん病変 —マウス・ラット・スナネズミ—

立松 正衛 (愛知県がんセンター研究所腫瘍病理)

胃がん研究において、腸上皮化生は前がん病変として注目されてきたが、否定的な事実が多数存在する。腸上皮化生を含め、胃がん発生における問題点を論議したい。

1. キメラマウスからのメッセージ：消化管の腺管や陰窩は単クローン性で幹細胞が1個存在し、前駆細胞(増殖細胞)を経て上皮細胞ならびに内分泌細胞に分化する。しかし、癌組織に内分泌細胞が出現することは稀で、癌は幹細胞由来ではなく、前駆細胞由来を示唆している。

2. 胃型の胃がんと腸型の胃がん：胃癌細胞は胃型(幽門腺細胞型、被覆上皮細胞型)と腸型(杯細胞型、腸吸収上皮細胞型)の4種類に分類される。

3. 腸上皮化生は前がん変化？ 腸上皮化生は内分泌細胞を伴い、胃粘膜上皮幹細胞の腸型化である。腸上皮化生より発生した初期癌は腸上皮の性格を持つと予想されるが、初期の胃癌は胃型細胞を主体として構成され、腸上皮化生は腺癌の直接の前癌変化では無いと考える。

4. スナネズミ実験胃癌：Helicobacter pylori 感染でスナネズミに胃癌が高率に発生したという報告がなされた。しかし、この病変は内分泌細胞を伴うことが多く、除菌により消失する可逆性病変で、幹細胞由来の過剰再生と考えられた。

5. 実験胃癌における遺伝子変異：マウス胃癌もラット胃癌も高頻度に発生する遺伝子変異は見出されてない。また、p53 ノックアウトマウスの胃発癌実験で、ヘテロ(-/+)では発癌の促進は認められず、ホモ(-/-)のみで発がんが促進され、p53の存在は発癌抑制に重要であるが、p53に変異の入りやすさは臓器により異なることを示している。

一般口演要旨

(1 ~ 32) p42 ~ p57

1 Chemoprevention of Indole-3-carbinol on Colonic Polyposis using *Apc^{Min/+}* Mouse Model

○ Dae Joong Kim¹, Beom Seok Han², Cheul Kyu Kim³, Dong Hwan Shin², Byeongwoo Ahn², Jin Seok Kang², Jeong Hwan Che², Dong Deuk Jang², Young Won Yun¹, and Ki Hwa Yang² (¹*Coll. Vet. Med. & Res. Inst. Vet. Med., Chungbuk Nat. Univ., Cheongju;* ²*Dept. Pathol., Nat. Inst. Toxicol. Res., Korea FDA, Korea;* ³*Exp. Pathol. & Chemother. Div., Nat. Cancer Ctr. Res. Inst., Tokyo*)

In the present study, we examined the chemopreventive effects of indole-3-carbinol (I3C), a constituent of cruciferous vegetables (the Family of *Cruciferae*) such as cabbages, cauliflowers and broccoli on multiple intestinal neoplasia (Min) genetic mouse model as well as mouse colon carcinogenesis induced by azoxymethane (AOM). Powdered AIN-76A diets (Harlan Teklad Research Diets, Madison, USA) containing 100 or 300 ppm I3C (groups 1 or 2) or the same pellet diets without supplement (group 3) were fed to 6 week old male C57BL/6J-*Apc^{Min/+}* (*Min/+*) mice (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) for 10 weeks. In additional the same diets were given to wild-type normal C57BL/6J-*Apc^{Min/+}* littermates after AOM initiation (groups 4–7: 10 mice in each group) for 32 weeks from week 4. At 16 weeks of age, all *Min/+* mice (groups 1-3) were sacrificed for assessment of intestinal polyp development. The incidences of the colonic adenomatous polyps in the group 1, 2 and 3 were 60% (12/20), 60% (15/25) and 84% (21/25), respectively. A decreasing tendency in multiplicities of the colonic adenomatous polyps in the group 1 (I3C 100 ppm; 0.85 ± 0.22 ; 61%) and the group 2 (I3C 300 ppm; 1.32 ± 0.28 ; 94%) was observed when compared with group 3 (control; 1.40 ± 0.21 ; 100%). Total numbers of aberrant crypt foci (ACF) or aberrant crypts (AC)/colon in wild type mice of groups 4 or 5 were decreased significantly compared with those of the AOM alone group (group 6) ($P < 0.01$). These results suggest that I3C may have a potential chemopreventive agent for colon cancer. (supported by NITR, KFDA, Korea)

2 TCRβ p53ノックアウトマウスにおける大腸癌の発生経過に関する形態学的考察

○角 将一、内田和美、船橋英行、岩田 眞、安藤 稔、橋本佳奈、尾上正治
(ヤクルト中研)

【はじめに】我々は第17回日本毒性病理学会(2001年)において、TCRβ p53ダブルノックアウトマウスに大腸癌が早期にかつ高率に自然発生し、その発生は盲腸回盲部で高いことを報告した。今回、大腸好発部位である回盲部に発生した腫瘍の経時的な病理組織学的観察をおこない、癌発生経過について若干の知見を得たので報告する。

【方法】米国・マサチューセッツ工科大学より供与された *Tcrb:Trp53* deficient mice から、C57BL/6J Jcl mice をバックグラウンドにした Congenic 系統を direct backcross 法により作出した。N7 ないし N8 世代由来の雄性 TCRβ p53 ダブルノックアウトマウス、1 か月齢(21 匹)、2 か月齢(16 匹) と 4 か月齢(16 匹) を実験に使用した。

【結果】回盲部の病変において、hyperplasia ならびに低異型度病変 (low grade dysplasia) の発生頻度は経時的に減少し、高異型度病変 (high grade dysplasia, adenocarcinoma) は増加する傾向が認められた (1、2、4 か月齢の adenocarcinoma 発生頻度は、それぞれ 9.5%、62.5%、81.3%)。さらに腫瘍の大きさと異型度との間には相関が認められた。4 か月齢に発生した adenocarcinoma のうち 3 例に、多量の粘液産生をみる粘液嚢胞腺癌がみられた。

【考察】TCRβ p53 ダブルノックアウトマウスの発育はその形態から *de novo* 発癌経過ではなく、adenoma-carcinoma sequence の発育経過を示すものと考えられた。今後、分子生物学的な解析により、大腸癌の発生ならびに進展経路を解明していく予定である。

3

ラットにおける化学物質投与後早期の 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) 生成の肝発癌機構に対する意義と肝発癌リスク評価の指標としての有用性

○中江 大, 安藤 信明, 楠岡 修, 辻内 俊文, 傳田 阿由美, 堤 雅弘, 国安 弘基, 小西 陽一 (奈良医大・がんセ・腫瘍病理)

本研究は、肝発癌における酸化性ストレスの果す役割の解明するため、代表的な酸化性 DNA 傷害である 8-OHdG の、化学物質投与後早期の肝における生成について検索した。実験は、6 週齢の Fischer 344 系雄性ラットを用い、肝発癌物質である DEN (体重 kg 当たり 0.001-100 mg) または肝毒性を有するが肝発癌性を有しないアセトアミノフェン (APAP) (体重 kg 当たり 15-1000 mg) を 1 回腹腔内投与し、その後 72 時間の肝細胞核 DNA における 8-OHdG 量を経時的に検索した。さらに、同系ラットに DEN または APAP を同様に投与後、AAF+ CCl₄ によるセレクション処置を施行して、実験開始後 5 週の肝における GST-P 陽性前癌病変の発生個数を検索した。その結果、DEN はその用量に依存して投与後 6 時間より 8-OHdG を生成し、8-OHdG 量は 24 時間をピークとして 72 時間にも高値を維持した。この 8-OHdG 生成の用量相関性は、GST-P 陽性病変の個数の用量相関性と、密接な相関を示した。一方、APAP もその用量に依存して投与後 6 時間より 24 時間にピークに達する 8-OHdG 生成を誘発したが、8-OHdG は 72 時間以内に消失した。APAP は、GST-P 陽性病変を発生しなかった。次に、同系ラットに、肝発癌性ヘテロサイクリックアミン (MeIQx・IQ)、非肝発癌性ヘテロサイクリックアミン (PhIP) (体重 kg 当たり 0.01-100 mg)、または肝発癌性有機ヒ素化合物である DMAA (体重 kg 当たり 0.005-50 mg) を 1 回投与後 72 時間の肝における 8-OHdG 量と特異的修復酵素である OGG1 の mRNA 発現量を検索した。その結果、肝発癌性を有する MeIQx・IQ・DMAA は、最高用量にて、8-OHdG 量の高値と OGG1 mRNA 発現量の低値を誘発した。肝発癌性を有しない PhIP は、それらの値に影響しなかった。以上の結果より、化学物質は、酸化性ストレスの関与の下に肝発癌性を発揮するために、投与後一定期間 (少なくとも 72 時間) にわたる標的臓器である肝における 8-OHdG 量の高値維持を必要とする可能性が示唆された。逆に、化学物質投与後 72 時間の肝 8-OHdG 量の高値は、それらの肝発癌リスクを検出する指標となり得る可能性が示された。

4

ビーグル犬における α -naphthylisothiocyanate 及び phenobarbital 投与による高アルカリホスファターゼ血症 2 病態の病理像比較

○星谷達^{1,2}、渡辺大¹、石井俊也¹、山口裕子¹、松岡哲也¹、斉藤準¹、畠山和久¹、長島吉和¹、岡庭梓¹、吉川堯² (¹ボゾリサーチ・函南、²北里大・獣・病理)

目的と方法：ビーグル犬を用いた毒性試験では、何らの組織傷害も伴わずに血清アルカリホスファターゼ (ALP) が上昇することを経験している。一方、薬物代謝酵素 (DME) 誘導剤を投与されたビーグル犬では、DME 誘導に伴って血清中の ALP が上昇することが以前から知られている (Conning 他、1972)。このような現象の毒性学的意義を明らかにすることを目的として、胆管系傷害を起こす代表的な化合物として α -naphthylisothiocyanate (ANIT)、DME 誘導剤モデルとして Phenobarbital (PB) を選び、1 群 5 頭のビーグル犬に 3 週間反復経口投与 (ANIT: 30 mg/kg, PB: 20-60 mg/kg) した。結果：ANIT 群では血清酵素の内、逸脱酵素 (ALT、AST) 及び ALP が高度上昇、これに血漿総ビリルビン量上昇及び ICG クリアランスの抑制を伴う、一方、PB 群では ALP の高度上昇のみを記録。ミクロゾーム性 P-450 含量が ANIT 群では減少、PB 群では逆に増加、その動きにほぼ平行して Aminopyrine demethylase 及び aniline hydroxylase 活性も変動。ANIT 群では肝細胞及び胆管系細胞の変性変化、PB 群では滑面小胞体の増殖のみが目立つ。考察と結論：PB 群にみられた ALP 活性上昇は、DME 誘導の背景となる滑面小胞体由来の過剰に産生された ALP によるものでイヌに特徴的であるが、ANIT 群にみられるものは胆汁うっ滞性胆管傷害による毛細胆管及び細胆管細胞壁由来が主体を占め、これに ALP 不活化への影響が加わるものであることを示す結果が得られた。従って、イヌにおいて組織傷害を伴わずに認められる血清 ALP 活性の上昇は、胆管系傷害によるものと区別して扱うべきと考えた。

5

内分泌攪乱作用の疑われている Nonylphenol によるラット肝発がん修飾作用および生殖器の形態学的変化

○ 今井 則夫¹、玉野 静光^{1,2}、市原 敏夫^{1,2}、今井田 克己²、白井 智之³
(¹大雄会医科研、²香川医大・医・1 病理、³名市大・院・医学研究科・実験腫瘍学)

【目的】内分泌攪乱作用が懸念されている 4-Nonylphenol (NP) による肝発がん修飾作用について肝中期発癌性試験法を用いて検討した。

【方法】6 週齢の雄性 F344 ラットを用い、diethylnitrosamine (DEN) 200 mg/kg, bw を単回 ip で投与し、その 2 週間後に NP を 0, 25, 250, 2000ppm の濃度で粉末基礎飼料中に混じて、6 週間経口投与した。また、DEN の溶媒である生食を投与後、NP を 2000ppm で投与する群を設けた。いずれの群も実験 3 週目に 2/3 肝部分切除を行った。実験期間 8 週間で屠殺剖検し、肝臓、腎臓、生殖器を摘出、重量測定後、ホルマリンに固定し、肝の前がん病変である glutathione S-transferase (GST-P) 陽性細胞巢の定量的解析、腎臓、および生殖器の病理組織学的検査を行った。さらに精子検査（精子数、運動率、形態異常）、精子形成サイクルのステージ鑑別（GFA 固定後 PAS 染色）および血清中 testosterone 濃度の測定を行った。

【結果】肝臓 GST-P 陽性細胞巢の単位面積あたりの数は（DEN-NP250ppm）群で対照群より有意な減少を示したものの、その他の群ではその数ならびに面積とも有意差はなかった。（DEN-NP2000ppm）群で肝臓の臓器重量が有意な高値を示した。また、（DEN-NP2000ppm）群で軽度な精子数の減少、肛門挙筋、前立腺、および精囊重量が低値を示したが、これらは低体重の影響と考えられた。その他、病理組織学的変化、血中の testosterone 値、および精子形成過程に影響は認められなかった。

【結論】NP はラットの肝発がんの促進作用を示さないことが明らかになった。さらに、いずれの群も生殖器の形態学的変化は観察されず、また精子形成能に異常も観察されず、NP による雄性生殖器への影響は明らかではなく、NP の内分泌攪乱作用は認められなかった。

6

新生仔期オクチルフェノール曝露時間の長さがラット子宮発がんを与える影響

○ 吉田 緑¹、勝田真²、谷本 倫¹、高橋正¹、下元貴澄¹、田谷 善³、中江 大⁴、黒川雄二¹、前川昭彦¹
(¹佐々木研・病理、²食品分析センター、³農工大・家畜生理、⁴奈良医大・腫瘍病理)

内分泌攪乱物質の作用を複雑にしている問題として胎生期・新生仔期曝露による影響が挙げられる。p-tert-Octylphenol(OP)はエストロゲン作用を有する内分泌攪乱化学物質の一つであるが、新生仔期に大量曝露すると視床下部・下垂体・性腺系による内分泌調節機構を変調させるだけでなく、生殖器の発育・分化を障害して不可逆的な影響をもたらす。また、これらの障害は曝露時期によって感受性が異なることも知られている。今回我々は、新生仔期における OP 曝露時間の長さの違いがラット子宮発がんおよび影響について検討した。

100mg/kg の OP を生後 1 日齢から 5 日齢(PND1-5 群)と、1 日齢から 15 日齢まで(PND1-15 群)の 2 つの異なる時期に雌 Crj:Donryu ラットへ皮下投与した。11 週齢にて 20mg/kg の N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine を子宮腔内に単回投与して 15 ヶ月まで観察し、子宮発がん性を含む雌性生殖器の変化について検索した。PND1-5 群では膣開口時期および子宮腺形成など雌性生殖器の発育異常はみられなかったが、PND1-15 群では膣開口の早期化および子宮腺形成の抑制等、子宮の発育分化異常が観察された。性周期は PND1-5 群で膣開口後正常な膣スメア像を示したが、6 週齢より持続発情が出現し、対照群より約 5 ヶ月早く 6 ヶ月齢で全例が持続発情となった。PND1-15 群では膣開口後全例が持続発情を示した。病理検査において PND1-5 群では対照群と同じタイプの分化型の子宮内膜腺癌が有意に増加した。PND1-15 群では子宮癌の頻度は対照群と同様であったが、より悪性度の強い中分化型あるいは低分化型の癌が有意に増加し、子宮しょう膜への播種あるいは肺への遠隔転移も増加したが、子宮内上皮過形成の頻度はむしろ低下した。これらの結果より、高用量 OP の新生仔期曝露はラットの子宮発がんを増加させることが明らかとなった。また、曝露時間に違いにより増加する子宮癌のタイプが異なっていた。この原因として PND1-5 群では持続発情の早期出現、すなわち相対的高エストロゲン状態が長く続いたことによって子宮癌の発生が早まった可能性が考えられたが、PND1-15 群では長期にわたる持続発情だけではなく子宮の分化異常も関与していると考えられた。

7

Diisononylphthalate および Genistein の周産期曝露によるラットの性成熟 および生殖器系への影響について

○高木広憲^{1,2}, 渋谷淳¹, 榎富直哉¹, 畝山智香子¹, 高橋則行¹, 有村卓朗¹, 三森国敏², 広瀬雅雄¹
(¹国立医薬品食品衛生研究所・病理部, ²東京農工大学・家畜病理学研究室)

[緒言] 我々は周産期に高用量の Ethinylestradiol (EE) あるいは Methoxychlor (MXC) を混餌投与したラットの F1 児において, 春期発動期の変動, 内分泌・生殖器系器官の病理組織学的変化をきたすことを確認している. 本研究では, 内分泌かく乱作用の疑われている Diisononylphthalate (DINP) あるいは Genistein (GEN) を周産期に曝露された F1 児への影響について評価した.

[方法] 雌 Crj:CD(IGS)SD ラットに妊娠 15 日から出生後 10 日までの間, DINP を 400,4000,20000ppm あるいは GEN を 20,100,1000ppm の用量で混餌投与した. 基礎飼料には大豆・アルファルファを含まない飼料(SAF-NIH07)を妊娠 3 日から離乳まで用い, それ以降は標準飼料(CRF-1)を用いた. 母動物の摂餌量, 体重, 児動物の体重, 出生時生殖突起・肛門間距離 (AGD), 離乳時の器官重量, 春期発動期, 性周期, 性成熟後 (生後 11 週) の内分泌・生殖器系器官の重量および組織変化を検索した. また, 視床下部に存在する性的二型核 (SDN-POA) のサイズ測定を実施した.

[結果] DINP は 20000ppm で母動物の摂餌量および体重の低下, 児動物の出生時体重および体重増加量の低下を示した. 性成熟後は 20000ppm で精巣の XIVステージの精母細胞の変性, セルトリ細胞の空胞変性, 卵巣黄体数の減少が認められた. AGD, 春期発動期, 性周期, SDN-POA サイズにはいずれの用量でも影響は認められなかった. GEN は 1000ppm で母動物の体重の低下傾向を示し, 20ppm 以上で投与期間終了後に児体重の低下を示した. AGD, 春期発動期, 性周期, SDN-POA サイズ, 性成熟後の内分泌・生殖器系器官には変化は認められなかった.

[まとめ] 植物エストロゲンを含有しない基礎飼料を用いて, 内分泌かく乱作用が疑われる DINP と GEN を周産期に混餌投与した. DINP は母動物に毒性が認められる用量においてのみ, 成熟後の児動物の内分泌・生殖器系に影響が認められた. GEN は母動物に毒性が認められない用量から児動物に体重低値が認められたが, EE や MXC の周産期曝露で誘発されるような内分泌系への変化は認められなかった.

8

DHPN 誘発ラット甲状腺腫瘍のプロGRESSION過程における EGF receptor, TGF- α 及び TSH receptor の関与

○今井俊夫, 瀧沢 保, 上田 誠, 小野寺博志, 広瀬雅雄 (国立衛研・病理)

甲状腺発がん物質である *N*-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine(DHPN)と抗甲状腺剤である sulfadimethoxine(SDM)によるラット二段階発がんモデルにおいて, 高率に腺癌の発生することが報告されている. 今回, 本モデルのプロGRESSION過程に関与する発現遺伝子を明らかにするため, 過形成, 腺腫及び腺癌における TGF- α , EGF receptor(EGFR)および TSH receptor(TSHR)について検索した. [方法] F344 雄ラットに DHPN(2800 mg/kg)を単回皮下投与し, 1 週後より SDM(0.1%)を飲水投与した. SDM 投与開始後 4, 10, 12 週で動物を屠殺し, 免疫組織化学あるいは *in situ* ハイブリダイゼーションにより, 甲状腺における TGF- α , EGFR 及び TSHR (mRNA)の発現を検出し, PCNA 陽性率(LI)と比較検討した. [結果] 4 週の過形成では, TGF- α , EGFR とともに陰性~弱陽性であった. 10, 12 週の腺腫では 0-6%が EGFR に, 0-4%が TGF- α に強陽性を示し, 腺癌については各々 85-87%, 73-96%であった. TSHR は過形成, 腺腫, 腺癌いずれにも同程度に発現していた. 腺癌は腺腫と比較して有意に ($P < 0.01$)高い LI を示した. [結論] DHPN 誘発ラット甲状腺腫瘍のプロGRESSION過程, 特に悪性化には TGF- α と EGFR による autocrine loop 形成が関与し, 一方, TSHR の発現は恒常的に保たれていることから, 直接的な関連性のないことが示唆された.

○榎富直哉、渋谷淳、高木広憲、畝山智香子、高橋則行、有村卓朗、広瀬雅雄（国立医衛研・病理）

〔緒言〕一般に使用されている齧歯類実験用飼料はタンパク源として大豆やアルファルファを用いており、それらに由来する phytoestrogen を含んでいる。phytoestrogen 含量の異なる飼料の使用によりラットの出生時生殖突起-肛門間距離(AGD)や春期発動期などが変動することが知られており、それらをパラメータとする実験では飼料により成績が修飾される可能性が考えられる。本実験ではエチニルエストラジオール(EE)を当施設における標準飼料(CRF-1, オリエンタル酵母社製)あるいは大豆・アルファルファを含まない飼料(soybean/alfalfa-free diet, SAF-NIH07, オリエンタル酵母社製)に混じてラット母動物に与え、児動物の内分泌・生殖器系に現れる変化を比較した。〔方法〕EE を 0.5ppm の濃度で2種類の飼料に混じ、妊娠 15 日から出産後 10 日の間 Crj:CD(IGS)SD ラットに摂取させた。母動物には妊娠および授乳期間中にも曝露期間と同じ餌を摂取させた。児動物は生後 21 日に離乳させ、それ以降の飼料は CRF-1 に統一した。一般的毒性パラメータとして、母動物の摂餌量、体重、児動物の体重を測定した。さらに児動物の AGD、離乳時の器官重量、春期発動期、性周期、性成熟後の内分泌・生殖器系の重量および組織変化を検索した。〔結果〕飼料による試験成績への影響は性成熟後の病理検査で最も顕著に認められた。EE/CRF-1 群の卵巢では重量低下、閉鎖卵胞数の増加、黄体数の減少もしくは消失が顕著に認められたが、EE/SAF-NIH07 群ではこれらの変化は軽度であった。子宮、膈、下垂体でも EE/CRF-1 群でより強い組織変化が認められた。性周期検査では EE/CRF-1 群では主に連続発情が認められたが、EE/SAF-NIH07 群では休止期延長あるいは連続休止期が主な所見であった。その他にも離乳時の卵巢重量、春期発動期への影響が飼料によって異なっていた。母動物の EE 摂取量は両飼料群で同程度であった。飼料自体の影響としては、出生時体重、AGD および春期発動期に差が認められた。〔考察〕飼料によって EE の周産期曝露による影響の発現程度が異なっており、特に性成熟後の病理検査では CRF-1 を基礎飼料に用いた際により強い変化が認められた。差を生み出す要因には phytoestrogen の寄与の他に EE の体内動態の差などが考えられ現時点では明らかでないが、本結果より内分泌系への影響を検索する実験では飼料の選択に十分な配慮を行う必要があることが示された。

10 Diethylstilbestrol (DES) の雌ラットにおける妊娠および分娩への影響

○川口博明、槐島健太郎、田口周平、早田正和、堀 隆夫、吉田浩己（鹿児島大学医学部第一病理）

【目的】種々の内分泌かく乱物質の中でも強力なエストロゲン作用をもつ DES の妊娠および分娩への影響について検索した。【材料と方法】雌 SD ラットを用い、妊娠 0 日(II 群)あるいは 13 日(III 群)より DES(0.1, 1, 10, 100 ppm)を混餌により投与し、妊娠と分娩を観察した。出生ラットは、生後 25 日目に離乳し、50 日目まで体重、雄の停留辜丸、雌の膈開口を観察した。【結果】①妊娠 0 日より DES を投与した II 群では早期流産が起り、妊娠 13 日より投与した III 群では分娩異常がみられた(Table 1)。②胎仔期に DES に暴露された II, III 群のラットにおいて、対照群に比し、生後 0, 25, 50 日目の体重は低値を示し、雌雄の開眼および雄の辜丸下降は遅延した。【まとめ】DES は投与量や投与時期により妊娠ラットに流産や分娩異常などを引き起こし、また、胎仔期に DES に暴露されたラットでも、出生後の成長の障害が生じる可能性を示した。

Table 1 : Effects of Diethylstilbestrol (DES) on Pregnancy in Rats

Group	Treatment of DES (ppm)	Treatment period (day) in pregnancy	No. of rats	No. (%) of pregnant rats	No. of rats with delivery (Percent to No. of pregnant rats)	No. of alive litters at birth
I	None	—	7	7 (100 %)	7 (100 %)	8.9 ± 1.35
II a	0.1	0 - 21	8	6 (75 %)	5 (83.3 %)	9.4 ± 2.19
II b	1	0 - 21	8	0 (0 %)**	—	—
II c	10	0 - 21	8	0 (0 %)**	—	—
II d	100	0 - 21	10	0 (0 %)**	—	—
III a	0.1	13 - 21	8	8 (100 %)	8 (100 %)	10.8 ± 1.83*
III b	1	13 - 21	7	7 (100 %)	6 (85.7 %)	7.3 ± 2.42
III c	10	13 - 21	7	7 (100 %)	4 (57.1 %)	3.3 ± 2.63*
III d	100	13 - 21	7	7 (100 %)	0 (0 %)**	—

* p<0.05, ** p<0.01: differs from None

○吉田敏則, 大塚亮一, 武田眞記夫, 山口悟, 真板敬三, 原田孝則, 上野芳夫¹
(¹残農研, ¹八潮環境科学研究所)

【緒言】 藍藻 (アオコ) により産生される MCLR は, 肝細胞の protein phosphatase 活性を阻害することにより肝毒性・肝発がん性を引き起こす環境毒性物質である。今回, cDNA マイクロアレイを用いて急性肝障害における遺伝子発現解析を実施した。

【方法】 9匹のマウスに MCLR を ip(60 µg/kg)し, 投与 0 (対照群), 7 および 17 時間後に 3 匹ずつ屠殺し, 肝臓を採取した。肝臓から総 RNA を抽出し, 一蛍光標識法によりターゲット DNA を調製し, ハイブリダイゼーションを行った (Atlas Glass Microarrays, Mouse 1.0 Array Gene, PT3571-3, Clontech 社)。蛍光シグナルを DNA チップスキャナー Scan array lite で検出し, グローバル補正により補正後, 各遺伝子の発現を検討した。各個体について 2 回の操作を行い, その平均値を個体値とした。これらの個体値から各投与時期の平均値を求め, 比較した。

【結果】 我々は既に, 組織学的に投与 7 時間後では出血が, 17 時間後では壊死・アポトーシスが生じることを確認している。対照群との比較に基づいた遺伝子発現の変動は, 投与 7 時間後で顕著であった。細胞の分化・増殖, アポトーシス, 炎症および線維化に関連する各種遺伝子の変動が観察され, Oct-1, Hepatic nuclear factor 4, Oncostatin M, Notch1, C5a receptor, c-Jun, Cyclin F, Stat 3 等の肝細胞の分化・増殖に関わるとされる遺伝子の発現が特徴的であった。

【考察】 病理像に関連する遺伝子発現が観察された。また, 本実験と併せて実施した western blots では, 投与 17 時間後で PCNA が増加し, real-time PCR では TNF-α は増加したが, IL-6 の変化は明らかではなかった。MCLR による細胞増殖には, 結果に示したような遺伝子の発現が関連している可能性が示唆された。

○有村卓朗¹, 渋谷 淳¹, 高橋則行¹, 畝山智香子¹, 高木広憲¹, 石田誠一², 小澤正吾¹,
澤田純一², 広瀬雅雄¹ (¹国立衛研・病理部, ²国立衛研・薬剤反応性プロジェクト)

【はじめに】 非遺伝子傷害性肝発がん物質として, これまでに様々な化学物質が同定されているが, 発がんに至るメカニズムや各化学物質投与による生体反応性については不明な点が多い。

【材料・方法】 SD:IGS/DuCrj ラットに 6 週齢より, 既知の非遺伝子傷害性肝発がん物質である, phenobarbital (PB)-600ppm, thioacetamide (TA)-600ppm, diethylhexyl phthalate (DEHP)-20,000ppm と, 肝毒性を持つが肝発がん作用のない acetaminophen (APAP)-10,000ppm の混餌投与を行った。また無処置対照群も設定した。投与開始後 28 日目に動物を屠殺し, 各群 3 匹について肝臓より total RNA を抽出し, duplicate で GeneChip Rat Genome U34A Array (Affimetrix Inc.) による遺伝子発現の網羅的比較解析を行った。【結果・考察】 無処置対照群ラット肝臓においては GeneChip に搭載されている 8000 個の遺伝子のうち約 3000 個の遺伝子の発現が確認され, 各投与群で対照群と比較して 2 倍以上の発現の上昇あるいは減少を示すものは, それぞれ 58 個と 90 個 (PB 群), 566 個と 368 個 (TA 群), 230 個と 290 個 (DEHP 群), 50 個と 79 個 (APAP 群) であり, 発現量の変化を示す遺伝子数は各化学物質によって大きく異なっていた。その内訳として, 発現が上昇するものの多くが細胞内代謝に関わる遺伝子群であり, 減少するものの多くはシグナル伝達, 細胞内代謝, 免疫反応に関わる遺伝子群であった。以上のことはどの化学物質においても共通した所見であった。しかしながら, 発現の減少する遺伝子群の詳細な内訳は各化学物質間で異なっていたため, これらの差異が最終的に癌に至る際の各化学物質毎の表現型の相違の要因となっていることが示唆された。また, 本解析により APAP 投与群ではその発現量は変化しないが, 非遺伝子傷害性発がん物質に共通して発現量の変化する遺伝子が数個単離された。これらの遺伝子は肝発がん物質の短期検索生体内指標と成り得るので, 今後化学物質投与開始 1 年ないし 2 年後の各群の肝臓における発現について検索していく予定である。

13 遺伝毒性または非遺伝毒性発癌物質により誘発したラット膀胱病変における遺伝子変化のcDNAアレイ法を用いた検索

○魏 民、森村圭一朗、空 昌治、西川隆之、鰐淵英機、福島昭治（大阪市立大学・院・医
・都市環境病理）

〔目的〕我々はこれまでに遺伝毒性発癌物質であるBBN、非遺伝毒性発癌物質であるUracilにより誘発したラット膀胱癌が、病理学的には同一の形態をとる一方、遺伝子変異のパターンは異なることを明らかにした。本実験では、質的に異なる発癌物質の発癌性と惹起される遺伝子変化との相互関係を明らかにする目的でBBNまたはUracil誘発したラット膀胱粘膜早期増殖病変および癌での遺伝子プロファイリングをcDNAアレイ法を用いて行った。〔方法〕BBNまたはUracilで誘発したラット膀胱癌それぞれ6個について、遺伝子プロファイリングをcDNAアレイ法（Atlas rat 1.2 Array; CLONTECH）を用いて行った。さらに、ラット膀胱早期増殖病変検索のためBBNまたはUracilを投与開始後、2、4、8週目に動物を屠殺し膀胱病変を摘出、同様に遺伝子プロファイリングを行った。〔結果〕BBN誘発膀胱癌においては細胞周期関連遺伝子群、ストレス応答関連遺伝子群の順で異常発現遺伝子が多く認められ、また、早期増殖病変における解析結果よりそれらの遺伝子群の中には発癌物質投与後早期から異常発現してくる遺伝子が10種類同定された。Uracil誘発膀胱癌においては逆にストレス応答関連遺伝子群、細胞周期関連遺伝子群の順で異常発現遺伝子が多く認められた。また、それらの遺伝子群の中にも早期から異常発現してくる遺伝子が10種類同定された。発癌物質投与から癌に至るまで連続して発現してくると思われるそれらの遺伝子の中には早期においてBBN投与あるいはUracil投与群間で特異的に認められる遺伝子がそれぞれ2種、1種同定された。〔考察〕cDNAアレイ法は発癌性と結びつく遺伝子のスクリーニングには有効な手段であり、中期発癌性試験に応用できる可能性がある。

14 ラット胎仔神経系における5-Azacytidine (5AzC) 誘発アポトーシスの発現機序

○上野将紀、片山圭一、中山裕之、土井邦雄
（東大・獣医病理）

5-Azacytidine (5AzC) は cytidine のアナログで、マウス、およびラット胎仔の神経系細胞にアポトーシスを誘発する。今回我々は、5AzC の DNA 傷害作用に着目し、p53 およびその転写標的因子である p21, bax, cyclin G1, fas, gadd45 について、その発現を検索した。

〔方法〕妊娠13日目のWistar ratに5AzC(10mg/kg)を腹腔内投与し、投与後1, 3, 6, 9, 12, 24時間目(HAT)に胎仔を採取した。一部の胎仔は、ホルマリン固定後パラフィン包埋し、免疫組織化学的検索(TUNEL, p53, p21)を行った。また、その他の胎仔の頭部を凍結保存し、RT-PCR(p53, p21, bax, cyclin G1, fas, gadd45, GAPDH)を行った。

〔結果〕TUNEL陽性アポトーシス細胞は9HATに神経上皮細胞内に出現し、その数は12HATにピークに達した。一方、p53陽性細胞は9HATに、また、p21陽性細胞は12HATに、それぞれピークに達した。RT-PCRによる検索では、コントロール群と比べ、p21(9~24HAT)、bax(12HAT)、cyclin G1(9~24HAT)、およびfas(9~12HAT)が顕著な増加を示した。

〔考察〕5AzCによるラット胎仔神経系細胞のアポトーシスは、p53を介していることが示唆された。現在、BrdU投与により、S期細胞数の変動、および神経上皮細胞の動態についても検討中である。

15

FGF-2 投与ラットにおける内軟骨骨化阻害と肥大軟骨細胞での MMP-13 発現抑制

○永井 博文、青木 正美（武田薬品・薬物機能二研）

近年、軟骨無形成症患者の遺伝子解析及び遺伝子変異マウスでの知見から、FGF-2 シグナルの骨成長における重要性が指摘されている。本研究では、FGF-2 の骨成長阻害機作を明らかにする目的で、成長期のラットに FGF-2 の高用量(0.3 mg/kg/日)を静脈内投与した場合に観察される脛骨近位骨端成長板の変化について形態学的及び免疫組織化学的に検討した。FGF-2 投与ラット成長板は顕著に肥厚し、肥厚した成長板の大半は肥大軟骨細胞で占められていた。肥大軟骨層最下層に位置する軟骨細胞は扁平化し、配列の乱れを示す部位が観察された。軟骨・骨接合部における破骨細胞数に著変は無かったが、肥大軟骨層への血管進入及び破骨細胞による軟骨基質吸収は阻害され、成長板軟骨と骨幹端海綿骨との連続性が失われていた。PCNA 陽性増殖軟骨細胞数は明らかに増加し、X 型コラーゲン発現は維持されていたことから軟骨細胞の増殖は促進、その肥大軟骨細胞への分化は障害されていないことが明らかとなった。成長板軟骨細胞の最終分化マーカーである 3 型コラーゲナーゼ(MMP-13)は、対照動物では肥大軟骨層最下層の軟骨細胞で特異的に発現していたが、FGF-2 投与ラットの内軟骨骨化障害を示す部位ではその発現がほぼ消失していた。MMP-13 は強力な軟骨基質コラーゲン分解活性を有していることから、FGF-2 は肥大軟骨細胞における MMP-13 の発現低下を介して肥大軟骨層への血管侵入及び破骨細胞による軟骨基質吸収を阻害しているものと推察された。

16

ピエリシン投与マウス・ラットにおける全身毒性の病理組織学的検索

○志賀敦史¹、榎本眞¹、金澤卓²、若林敬二²（¹（財）安評セ、²国立がんセンター がん予防研究部）

ピエリシンはモンシロチョウのサナギから抽出された細胞毒性を有する、分子量 98-kDa のタンパク質である。In Vitro では各種がん細胞およびヒト臍静脈内皮細胞にアポトーシスを誘導する。しかし、ピエリシンの生体への影響に関する情報は乏しい。そこで、ピエリシンの生体に対する毒性を明らかにするために、マウス・ラットにピエリシンを投与し、病理組織学的検索を行った。

【材料と方法】両実験とも 1 群 3 匹。ピエリシンを単回腹腔内投与し、一般状態の観察、体重・摂餌量測定を行い、観察期間は投与後 7 日とした。可能な限り血液学および血液生化学検査を行い、病理組織学検査は全例に実施した。実験 1：マウス (BALB/c 系, 雄, 6 週齢), 用量 3, 6, 10, 30, 100, 1000 および 10000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 実験 2：ラット (F344 系, 雄, 6 週齢), 用量 10, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

【結果】実験 1：LD50 は 6~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$. 10000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で溶血, 劇症肝炎, 骨髄障害, 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で腎および骨髄障害, 10, 30, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で Ht 値の上昇, 小腸における障害, 胸腺, 脾臓, リンパ節における障害は全用量で共通。実験 2：LD50 は 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下。Ht 値の上昇, 骨髄障害および肝臓の被膜肥厚および右葉の葉間線維性癒着, 胸腺, 脾臓, リンパ節における萎縮性変化。

【考察】用量に関連した死亡の発生を示すが、低用量では摂餌量低下による栄養障害も病変を修飾していると考えられる。これらの病変の病理発生には、他の蛋白質毒素と同様、組織にあるレセプター量の違いが影響するものと考えられる。

17 IV型コラーゲン NC1 領域 (K35) で誘発されるラット半月体形成性糸球体腎炎の進展

○山本正敏¹, 田澤洋一¹, 米山茂樹¹, 吉村章子¹, 星野範子¹, 板垣伊織¹, 武井由弘¹, 蛭間正巳¹, 横山司甫², 重松秀一³ (¹イナ リサーチ, ²コラーゲン技術研修会, ³信州大・医・1 病理)

近年、ラット腎から調製された可溶性糸球体基底膜、あるいはウシ腎臓から得られた可溶性IV型コラーゲンをラットに感作すると半月体形成性糸球体腎炎が惹起されることが報告されている。これらの病態の発症には、投与された抗原に対する自己抗体の産生が関わっており、自己免疫性糸球体腎炎の新しいモデルとして注目されている。今回、我々はウシ腎臓から分離精製されたIV型コラーゲンのNC1 領域 (K35) をラットに感作し、経時的な病理形態学的変化と腎炎進展時における単球・マクロファージおよびTリンパ球の局在について調べた。

[方法] K35 を FCA とのエマルジョンとし、10 週齢の雌 WKY ラットの両側後肢皮内に投与した。K35 感作後 2、4 および 6 週に腎組織を採取し、病理組織染色標本 (HE、PAS、PAM、ED-1、CD4 および CD8) を作製して観察に供した。[結果] 腎炎の初期病変は K35 感作後 2 週で観察され、単球・マクロファージの糸球体内集積、糸球体基底膜の断裂あるいはフィブリノイド壊死がみられた。感作後 4 週では糸球体上皮細胞傷害、巣状/分節状の糸球体係蹄の虚脱とともに、管外に流出した単球・マクロファージは細胞性あるいは線維・細胞性半月体を形成した。6 週時には糸球体の虚脱・硬化の進行とともに半月体形成率は平均 82% (48-100%) と増加し、皮質間質には単核細胞浸潤、軽度な線維化もみられた。ED-1 陽性細胞は感作後 6 週時においても糸球体では主に半月体内に残存しており、皮質尿管管内および間質にも遊走していた。CD8 陽性細胞は感作後 2 週に特に糸球体傷害の強かった 1/5 例で増加していた。また、感作後 6 週では CD4 および CD8 陽性細胞は全例の皮質間質に出現した。

[まとめ] 本腎炎は感作後 2 週前後で糸球体基質障害から発症し、その進展には単球・マクロファージおよびTリンパ球の関与が考えられた。

18 Tranexamic acid のハムスター膀胱癌発生系における発癌修飾作用

○佐藤 洋¹, 堤 雅弘², 村田 奈保², 堀口 浩資², 三井 雅之², 丸山 博司², 辻内 俊文², 古濱 和久¹, 小西 陽一² (¹第一製薬 安全研, ²奈良医大・がんセ・腫瘍病理)

【緒言】種々の臓器において慢性炎症による発癌の促進が報告されているが、膀胱炎の膀胱癌への関与に関する知見は乏しい。今回、膀胱炎の制御による膀胱癌予防の可能性を検索する目的で、ハムスター膀胱癌発生系を用い、抗プラスミン作用をもち抗炎症的に作用する tranexamic acid (TA) の発癌抑制効果について検索した。

【実験方法】雌シリアンハムスターを用い、短期膀胱癌モデルに従い、BOP投与、促進圧力操作を2回施行後、前癌病変の発生する実験開始50日目より各々 0、0.05%、0.1% および 0.2% TA含有食を50日間投与し、膀胱病変の発生について病理組織学的検索を行った。更に、膀胱癌浸潤に対する TA の作用を調べる目的で、ハムスター膀胱癌細胞 (HPD-1NR) を用いて invasion assay を実施した。

【結果およびまとめ】TA 投与群において膀胱癌病変周囲の炎症反応の減弱がみられ、0.1% および 0.2% TA 投与群では 1 匹あたりの膀胱癌発生個数の有意な減少がみられた。一方、invasion assay において TA は高濃度においても膀胱癌細胞の浸潤を抑制しなかった。以上の結果より、TA は膀胱炎を抑制し発癌を抑制する可能性、および膀胱癌の化学予防の候補物質となりうることを示唆された。

19 ヒトプロト型 c-H-ras transgenic rat (Tg)の発がん物質中期検索モデルへの応用

○大西隆仁^{1,2}、上田しのぶ²、内藤暁宏²、泉啓介¹、津田洋幸² (¹徳島大・医・第二病理、²国立がんセ・研・化療)

[目的] 我々の作製した Tg は乳腺発がん物質高感受性である。本研究では Tg の発がん物質の中期検索法への応用を目指して種々の発がん物質に対する応答を検索した。3-methylchoranthrene (3-MC), benzo[a]pyrene (BP), それらの母核物質の anthracene (Ant)と pyrene (Pyr), ヘテロサイクリックアミンの 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline(IQ)と 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline(MeIQx), 煙草の煙中の 4-(methyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone(NNK), 肝を標的とする diethylnitrosamine (DEN), 腸を標的とする azoxymethane(AOM), ヒ素化合物の dimethylarsinic acid(DMA)を選び、乳腺腫瘍の codon12 と 61 での変異の有無を検討した。[実験方法] 7 週齢の Tg とその littermate (Wild) rat に、3-MC, BP, Ant と Pyr (200mg/kg), IQ と MeIQx (80mg/kg), NNK と DMA (100mg/kg)を 3 回, DEN (100mg/kg)を 2 回, AOM (50mg/kg)を 1 回、経口投与し、雌は 12 週目(3-MC は 10 週目)、雄は 20 週目に屠殺した。コントロールとして olive oil と蒸留水を投与した。変異の有無は PCR-RFLP 法で検討した。[結果] 乳腺腫瘍の発生は雌 Tg で 3-MC と BP, 100%; Ant, 57%; Pyr, 43%; NNK, 41.7%; IQ, 92.3%; MeIQx, 41.7%; DEN, 33.3%; AOM, 66.7%; DMA, 11.1%であった。雄では 3-MC, 87.5%; BP, 62.5%; Ant, 42.9%; Pyr, 20%であった。雌 Tg の 3-MC、BP、Ant、Pyr、IQ、MeIQx、NNK、olive oil、DEN、AOM 投与群で wild rats に対し有意な乳腺腫瘍の発生増加を認めた。雄 Tg でも 3-MC、BP、Ant、IQ 投与群で wild rats に対し有意な乳腺腫瘍の発生増加を認めた。3-MC、BP、IQ と AOMでは、雄雌共に codon12 または 61 に導入遺伝子の変異を認めた。[まとめ] 乳腺を標的としない発がん物質でも Tg の乳腺に対しては発がん作用を認めた。この Tg において乳腺腫瘍の発生を指標として、発がん物質の中期検索法やがん予防物質の検索法に応用出来る可能性がある。ヒト c-Ha-ras 導入遺伝子が乳腺発がんに大きく関与している可能性がある。

20 ヒトプロト型 c-Ha-ras トランスジェニック F344 ラットの発がん感受性

○鳥山—馬場弘靖、内藤暁宏、松岡洋一郎、津田洋幸 (国立がんセ・研・化療)

我々はヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子を SD ラット受精卵に導入したトランスジェニック(Tg)ラットを作製し、このラット(SDHras128)は乳腺・食道・膀胱および皮膚において顕著な発がん感受性を示し早期に発がんに至ることを報告してきた。この Tg ラットのとくに乳腺における発がん高感受性形質には SD 系統の持つ乳腺発がん感受性因子の介在の可能性が考えられた。そこで、バッククロスによって Fisher 系統へ H-ras 遺伝子の導入されたラット(F344Hras128)を作り、乳腺発がん感受性について SDHras128 と比較検討した。[方法] F344Hras128 ラットに、乳腺を標的とする MNU 50mg/kg X 1 あるいは DMBA 40mg/kg X 1 もしくは PhIP 100mg/kg X 8 をそれぞれ SDHras128 と同一のプロトコールにより投与した。

[結果] F344 Hras128 雌ラットでは、MNU, DMBA, PhIP の投与によりすべての Tg に乳腺がんが発生したが、腫瘍発生個数で見ると MNU では SDHras128 と同等であったが、DMBA, PhIP では、それよりやや弱い感受性を示した。また、F344 Hras128 の雄では MNU の投与により膀胱腫瘍の発生は多かった。以上から F344Hras128 ラットでは、乳腺ではやや弱い発がん感受性形質を示し、膀胱ではやや亢進していたが、SD と比較して発がん感受性には大きな差はなく、導入遺伝子は系統因子には大きな影響を受けていないと考えられた。

21

遺伝子プロモーター/SV40T 抗原発現遺伝子導入ラットにおけるエストロゲン投与による前立腺癌病変の検討

○曹 永晩、朝元誠人、鈴木周五、外岩戸尚美、高橋 智、白井智之（名古屋市立大学大学院・医学研究科・実験腫瘍学、CREST）

【目的】我々はラット前立腺特異的に発現するprobasin 遺伝子のプロモーターにSV40T 抗原遺伝子を結合させた構築遺伝子を導入したトランスジェニック(Tg)ラットを作製し、比較的短期間に前立腺癌が発生すること及びアンドロゲン依存症であることを報告してきた。ラットの前立腺では estrogen receptor β (ER β)が多く発現しており、ERは前立腺癌の発生及び進行に関係があることが示唆されていることから、今回はこの Tg ラット前立腺におけるエストロゲンの投与及び去勢による前立腺癌の発がん及び進展への影響を検討した。

【方法】雄 Tg ラットを5週齢に5群に分け、第1, 3群は15週齢及び35週齢から1.5 cmのシリコンチューブ内に充填したethinyl estradiol 10mg を皮下に移植し、第2, 4群は15週齢及び35週齢時に精巣摘出を行い、第5群は対照群とした。50週齢で全群剖検屠殺し、病理組織学的な前立腺病変の検索及び血清テストステロンの測定を行った。

【結果と考察】第5群の対照群では前立腺の全域で分化型腺癌の発生が観察され、そのほとんどが浸潤癌であった。精巣摘出を行った群と同様にethinyl estradiol の移植を行った群でも生存ラットのの前立腺全葉が萎縮しており腫瘍性病変は観察されなかった。以上よりこの Tg ラットのの前立腺腫瘍発生はエストロゲン投与により完全に抑制され、その時の血清テストステロン値は低く、この腫瘍のアンドロゲン依存症の性格が確認された。またエストロゲンの前立腺発がん促進作用はこのラットでは見出されなかった。

22

In vivo electroporationにて単純性ヘルペスウイルス・サイミジンキナーゼ (HSV tk)を遺伝子導入したラット実験膀胱癌に対する癌遺伝子治療の基礎研究

○柴田雅朗、伊藤裕子、大槻勝紀（大阪医大・一解剖）

安全性の極めて高いelectroporationによりHSV tk をラット膀胱癌に遺伝子導入した際の腫瘍壊死効果を検討した。まず最初に、ヒトないしはマウス由来の膀胱癌細胞株に、CMV promoterを配したpBax、pHSV tk あるいはpHSV tk + Bax 融合遺伝子を導入し、いずれのベクターが殺傷効果が強いかを検討した。その結果、全てのベクターにおいて有意な細胞死滅効果が示されたが、中でもpHSV tk が最も殺傷力が強く、DNA合成阻害もみられた。次いで、BBNにより誘発したラット膀胱癌に対して、reporter geneのLacZをelectroporationにより遺伝子導入し、*in vivo*での導入条件とその効率を検討した。plasmidを経尿道的に注入した場合は遺伝子導入効率は低く、膀胱尖部より膀胱腫瘍内に直接注入した場合にはその効率は良好であり、遺伝子導入の2日後より発現が見られ、1週間後においても強い発現が観察された。次にelectroporationの至適条件にて、空ベクターあるいはpHSV tk を膀胱腫瘍に一回、直接注入した。また、40 mg/kg用量でGanciclovir (GCV)を毎日、腹腔内投与する群も設けた。実験群は以下の通りである。1群：空ベクター、2群：pHSV tk 、3群：pHSV tk + GCV、4群：GCV 遺伝子導入後の1週間後にラットを屠殺剖検し、膀胱腫瘍を詳細に検索した。腫瘍壊死は、pHSV tk + GCV群において、他の群に比較して、有意に広範囲に渡っていた。導入したHSV tk が膀胱腫瘍内で発現している事をRT-PCRにより確認した。BrdU標識率によるDNA合成では、pHSV tk + GCV群で低下傾向を示し、TUNEL染色によるアポトーシス細胞は同群で有意な増加をみた。以上、安全性の高い非ウイルスベクターを用いたelectroporationによるHSV tk /GCV遺伝子治療をラット膀胱癌に対して行った結果、効率的に腫瘍細胞を壊死に至らせる事が出来た。今後、より強力な抗腫瘍効果を生み出す工夫がベクターに必要であると考えられた。

○Rezaul Karim, Hideki Wanibuchi, Min Wei, Keiichirou Morimura, Masakazu Kakuni, Shoji Fukushima (Department of Pathology, Osaka City University Medical School)

Epidemiological studies have shown that an increased risk of liver cancer is associated with the chronic consumption of alcoholic beverages. In this experiment we investigated the promoting effect of low dose MeIQx-induced hepatocarcinogenesis in rat by ethanol. Male, 21 days old, F344 rats were initiated with 10ppm MeIQx pellet diet for 8 weeks. Then the rats were divided into 3 groups. Group 1 was fed on liquid control diet for 16 weeks and group 2 and group 3 was given 5% alcohol containing liquid diet for 8 weeks or 16 weeks respectively. The rats were sacrificed at the end of 24 experimental weeks. An increasing tendency in group 2 and a significant increase in group 3 of GST-P positive foci, a bio-marker of preneoplastic lesion in the liver, and a significant increase in PCNA indices in group 3 were found in comparison with group 1. 8-OHdG, a marker of oxidative DNA damage, was significantly increased in group 3. A trend in increase in serum IGF-I level was also found in group 3. These results suggest that chronic consumption of ethanol promote hepatocarcinogenesis in F344 rats.

24 Inhibitory and promoting effects of low and high doses of phenobarbital on rat liver carcinogenesis: Hormesis phenomenon

○Kinoshita Anna, Wanibuchi Hideki, Kitano Mitsuaki, Seike Noritaka, Mori Satoru, Tagawa Yoshiaki, Fukushima Shoji,
Department of Pathology, Osaka City University Medical School

There have been reported about the anticarcinogenic effects of phenobarbital (PB), when given to rodents at a dose of 1, 2 and 4 ppm, while higher doses exhibited promoting activity. The mechanisms of PB promotion as well as its inhibitory activity remain unclear and raise the question of whether the treatment with low doses of PB will reduce cancer risk. In the first, short-term experiment, male 6-week-old F344 rats were given PB at a dose 2, 4, 15, 60 and 500 ppm in a powder diet for 8 days. In the second, long-term study, animals were treated with PB at a dose of 0, 2, 15 and 500 ppm for 10 and 33 weeks after initiation of liver carcinogenesis with N-diethylnitrosoamine. The inhibitory effect of PB treatment at a dose of 2 ppm on formation of GST-P positive foci (GST-P) and tumors has been observed after 10 and 33 weeks of treatment, respectively. This was possibly a result of the suppression of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) generation, which is the marker of oxidative DNA damage, inhibition of the apoptosis in the normal rat liver tissue and the increase of 8-OHdG repair enzyme, oxoguanine glycosylase 1 (OGG1), mRNA expression. On the contrary, when PB was applied at a high dose, GST-P foci numbers and areas, hydroxyl radicals, 8-OHdG levels and tumor multiplicities were highly elevated in the rat liver at weeks 10 and 33, respectively. A slight but significant increase of P-450 total content and hydroxyl radicals levels in the liver microsomal fraction was also observed also at a dose of 2 ppm, possibly a result of the enhanced P-450 NADPH reductase, CYP2C11 and CYP3A2 activities. These results indicate that the inhibitory effect of PB application at low doses on rat liver carcinogenesis might be related to the suppression of oxidative DNA damage and activation of the detoxification enzymes and DNA repair.

○山本 昌美¹、小林 潔²、塚本 徹哉¹、酒井 洋樹^{1,3}、白井 紀充^{1,3}、飯高 健^{1,3}、務台 衛²、立松 正衛¹
(¹愛知がんセ・研・腫瘍病理、²三菱ウェルファーマー・安全性研、³岐阜大学・農・家畜病理)

ラットに肝癌を誘発するアゾ色素系癌原性物質 3'-methyl-4-(dimethylamino)azobenzene(3'-Me-DAB) による病変において肝発癌とは別に oval cell hyperplasia、chorangio fibrosis が観察されることが知られている。今回我々は 3'-Me-DAB 投与ラットの肝臓における病変を経時的に観察し、病変の細胞形質を小腸型アルカリフォスファターゼ(I-ALP)抗体をもちいて検索した。

【材料と方法】7週令雄F3+1ラットに3'-Me-DABを600ppmの濃度で混餌投与した。3'-Me-DAB連続投与3、6、9、12、18、26週および6、12週投与後休薬3週および6週で肝臓病変の経時的検索をおこなった。

【結果と考察】実験開始後3週で oval cell hyperplasia が認められ、6週で oval cell から duct cell の移行像が認められた。duct cell の一部は腸型化をしめし、刷子縁の発達した部位では I-ALP が強陽性を示した。これらの腸型細胞は増生を続け、まわりに fibrosis を伴い chorangio fibrosis 様の所見を示した。fibrosis と腺腔形成は経時的に進行し、typical な chorangio fibrosis の像を示した。これらのことより 3'-Me-DAB 誘発 chorangio fibrosis は oval cell の腸上皮化生によっておこることが示唆された。

26 PCB126胎生期暴露ラットにおけるDMBA投与後のCYP1A1,CYP1B1発現パターン

○武藤朋子¹、和久井信¹、政岡俊夫¹、羽野寛²、古里征国³、
(¹麻布大・獣・比較毒性、²慈恵医大・病理、³杏林大・医・病理)

【目的】PCBs・DMBAは、ともにチトクロームP450のCYP1A1,CYP1B1を誘導することが知られている。我々は過去本学会において、PCB126胎生期暴露が7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)誘発ラット乳腺化学発癌に影響を及ぼすことを報告した。本検討では、DMBAが誘導する肝臓CYP1A1,CYP1B1の発現パターンへの、PCB126胎生期暴露の影響について検討した。

【方法】SD(slc)ラット胎齢13-19日までPCB126を7.5ug群、250ng群、2.5ng群、25pg群/kg/day経口投与、また対照群を設定した。生後50日齢のF1雌にDMBAを20mg単回経口投与し、その後mRNAよりCYP1A1, 1B1の肝臓での発現パターンを経日的に比較検討した。

【結果】50日齢(DMBA未投与):CYP1A1,1B1の発現が7.5ug群でのみ認められたが、対照群を含む他群では発現は認められなかった。52日齢(DMBA投与2日後):全群でCYP1A1,1B1の発現を認めた。対照群と比較して、CYP1A1は7.5ug群250ng群で高い発現を示し、CYP1B1は7.5ug群250ng群2.5ng群で高い発現を示した。55日齢(DMBA投与5日後):対照群ではCYP1A1,1B1の発現は認められなかった。PCB群では、CYP1A1は7.5ug群で高い発現を示すも、他群では発現は認められなかった。CYP1B1は7.5ug群で高い発現、250ng群で中程度の発現を示すも、他群では発現は認められなかった。

【まとめ】生後50日齢に投与されたDMBAの代謝に関与するCYP1A1,1B1の肝臓での発現パターンが、PCB126胎生期暴露に影響を受けることが示唆された。DMBA誘発ラット乳腺化学発癌へのPCB126胎生期暴露の修飾作用における、これらの現象の意義を考察する。

27

β-クリプトキサンチン(Crp)、ヘスペリジン(Hpd)高含有蜜柑ジュースによるNNK誘発マウス肺発がんの抑制

○甲野裕之¹、隅田孝司²、小川浩史³、田中卓二¹（¹金沢医大・医・1病理、²(株)愛媛柑橘資源開発研究所、³愛媛県農業協同組合連合会）

我々は以前Crp、Hpd高含有蜜柑ジュース（MJ2、MJ5）の大腸発がん抑制効果を報告した（Int J cancer 88: 146, 2000）。今回は、MJ2、MJ5のNNK誘発マウス肺発がん修飾効果を検討し、通常蜜柑ジュース（MJ）の効果と比較する目的で動物実験を行った。

【方法】雄性A/Jマウス103匹を使用した。実験群は6群に分け、以下の処置を行った。第1群：NNK（10 μmol/マウス、1回腹腔内注射）。第2群：NNK→MJ。第3群：NNK→MJ2。第4群：NNK→MJ5。第5群：MJ5のみ。第6群：無処置対照群。MJ、MJ2、MJ5はNNK投与の1週後より、21週間飲用水として1日12時間（8:00 p.m.－8:00 a.m.）投与した。実験は22週で終了し、肺腫瘍の発生頻度と肺腫瘍の細胞増殖活性を測定した。

【結果】肺腫瘍の発生頻度と発生個数（/マウス）は第1群：21/23（91%）、1.96±1.49、第2群：17/20（85%）、1.90±1.04、第3群：16/20（80%）、1.35±1.28、第4群：13/20（65%）、1.25±1.26であり、NNK→MJ5投与群で、肺腫瘍の発生頻度が第1群に対して有意（ $P<0.05$ ）に減少していたが、発生個数に関しては有意の減少をみなかった。第5、6群のマウスに肺腫瘍の発生はなかった。免疫組織化学染色による肺腫瘍のPCNA標識率は第2、4群で有意の低下をみたが、AgNORs数は各群間で有意差を認めなかった。

【結論】Crp、Hpd高含有ジュースのMJ5は弱いながらもNNK誘発マウス肺発がんを抑制することが判明した。

28

LECラットの肺発がん性は*Atp7b*遺伝子に支配されない

上原久典、林 和廣、南 孝則、金田信也、泉 啓介（徳島大・医・二病理）

LECラットは*Atp7b*遺伝子の部分欠失により肝細胞癌が自然発生する。我々はこのラットがF344ラットやLEAラットと比べて*N*-diethylnitrosamine (DEN), *N*-methyl-*N*-nitrosourea (MNU), *N*-nitrosobis(2-hydroxypropyl) amine (BHP)のいずれに対しても肺発がん低感受性であることを見出した。そこで、コンジェニックラットを用いてLECラットの肺発がん低感受性が*Atp7b*遺伝子の異常によるものかどうかを検索した。

【方法】LECラット、WKAHラットに*Atp7b*遺伝子を導入したWKAH.C-*Atp7b*コンジェニックラット、WKAHラット、F344ラットおよびLEAラットを用いて実験を行った。実験1：6週齢の雄性LECラット、WKAH.C-*Atp7b*ラット、WKAHラット（ $n=21$ ）に100mg/kgのDENを隔週で計3回皮下投与し、56週齢で屠殺した。実験2：22週齢の雄性LECラット、F344ラットおよびLEAラット（ $n=5$ ）の肺銅含量を原子吸光法で測定した。

【結果】実験1：LECラット、WKAH.C-*Atp7b*ラット、WKAHラットの肺腫瘍（腺腫+腺癌）の頻度はそれぞれ0/17（0%、 $P<0.001$ ）、10/19（53%）、4/18（22%）であった。なお、肝腫瘍の頻度はそれぞれ16/17（94%）、19/19（100%）、18/18（100%）であった。実験2：LECラット、F344ラットおよびLEAラットの肺銅含量には差がなかった。

【結論】WKAH.C-*Atp7b*コンジェニックラットには正常WKAHラットと同様に肺腫瘍が誘発されたことから、LECラットの肺発がん低感受性は*Atp7b*遺伝子に支配されないと考えられた。

○塚本徹哉¹、山本 昌美¹、酒井 洋樹^{1,2}、白井 紀充^{1,2}、飯高 健^{1,2}、小林 潔³、
立松 正衛¹

(¹愛知がんセ・研・腫瘍病理、²岐阜大学・農・家畜病理、³三菱ウエルファーマー・安全性研)

【目的】胃癌発生に *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)感染の重要性が指摘されている。我々は化学発癌物質により誘発されたスナネズミ腺胃発癌モデルを用いて、*H. pylori* 感染による発癌促進作用および除菌による抑制効果を明らかにしてきた。感染持続期間すなわち除菌の時期は、胃粘膜病変の進展に影響する重要な因子であると考えられる。今回、我々は、除菌時期の相違が腺胃発癌に及ぼす影響につき検討するために以下の実験を行った。

【方法】7 週齢♂スナネズミ(Mongolian Gerbil)に 30ppm *N*-methyl-*N*-nitrosourea (MNU)を 10 週間隔週、飲水投与し、実験第 11 週に *H. pylori* 標準株 ATCC 43501 を強制胃内投与した。MNU 投与+*H. pylori* 感染群に対して、早期 (実験 15 週)・中期 (35 週)・後期 (55 週)における除菌群を設定し、各群の除菌前、除菌後 5 週、および実験 75 週における腺胃標本を作製した。抗 *H. pylori* 血清 IgG 抗体価及び血清ガストリン値についても検討した。

【結果】腫瘍の発生頻度は MNU+*H. pylori* 感染群においてもっとも高率であった。除菌群においては、早期除菌群において腫瘍発生は少なく、後期除菌群において発癌率は比較的高率であった。*H. pylori* 感染による腫瘍様病変(tumor-like lesion, TLL)は除菌後長期経過群において縮小し、除菌後も自立性増殖を示す癌と鑑別された。

【考察】*H. pylori* 感染の早期の除菌によりその発癌促進作用が抑制された。

○渡邊隆夫¹、三森国敏^{1,2}、上田誠²、小野寺博志²、広瀬雅雄²

(¹東京農工大・獣医・病理、²国立衛研・病理)

【目的】エチルエストラジオールは子宮発癌促進作用を示すことは周知であるが、内分泌かく乱物質として知られるトリアジン系の除草剤のアトラジンは、ラット子宮細胞に対して弱い抗エストロゲン作用を示し、また、ラットへの長期投与で乳腺腫瘍及び子宮癌の発生を増加させることが報告されている。今回、*N*-ethyl-*N*-nitrosourea (ENU) の子宮内投与により ICR マウスに子宮癌が誘発されることから、このモデルを用いてアトラジンの子宮発癌修飾作用を検討した。

【方法】6 週齢の Slc:ICR 系雌マウス 119 匹を 7 群に分け、全例に ENU 50mg/kg を経膈的に単回子宮腔内投与し、その 1 週後よりアトラジン 5 (3 群)、50 (4 群) 及び 250ppm (5 群) を混餌投与した。投与 26 週後に生存動物全例を屠殺・剖検し、病理組織検査を実施した。なお、基礎飼料中に含まれる大豆成分が植物性エストロゲン作用を示し、子宮増殖性病変の発現に影響する可能性が危惧されたことから、基礎飼料には大豆成分を除いた精製飼料を用いた。陰性対照には ENU+基礎飼料群 (2 群) を、陽性対照には ENU+エチルエストラジオール (EE) 2.5ppm 投与群 (6 群) をそれぞれ設定した。さらに大豆成分のエストロゲン作用の影響についても比較検討するため、それぞれの対照群に大豆成分を含む飼料を与えた群 (1 群及び 7 群) を追加設定した。

【結果及び考察】子宮内膜の腺癌及び異型過形成の発生は、EE 投与群で有意に増加したが、アトラジン投与群では陰性対照群と差はなかった。子宮内膜の過形成は、いずれの群においても差は認められず、アトラジンが子宮発癌を促進しないことが示唆された。また、基礎飼料中の大豆成分は、その有無にかかわらず子宮の増殖性病変発現に影響しないものと考えられた。

31 Hershberger assay におけるシメチジンの抗アンドロゲン作用の検討

○ 加藤 文恵、寶珠山 五月、磯村 美乃里、石井 かおり、篠田 和俊 ((財)化学物質評価研究機構・日田事業所)

Hershberger assay は去勢雄性動物の副生殖器の重量変化を指標として、被験物質のアンドロゲンあるいは抗アンドロゲン作用を検出する手法であり、OECD においては内分泌攪乱物質の *in vivo* スクリーニング法の一つとしての検討がなされている。今回、H₂ 受容体のアンタゴニストであり、抗アンドロゲン作用を有するシメチジンを用いて Hershberger assay を実施し、非去勢動物による実験との比較検討を行った。

【材料と方法】8 週齢の去勢雄性 BrlHan:WIST@Jcl(GALAS)ラット(6 週齢時で施術)にプロピオン酸テストステロン(TP)を 0.2 mg/kg の用量で 10 日間皮下投与するとともに、0.5% CMC 水溶液に懸濁したシメチジンを 1,000, 250, 50 mg/kg (各群 6 匹)の用量で強制経口投与し、陰茎亀頭、精囊(凝固腺を含む)、腹葉前立腺、尿道球腺、肛門挙筋+球海綿体筋の重量を測定した(Hershberger assay)。また、同週齢の非去勢動物に対してシメチジンを同様に投与し(各群 6 匹)、前述の副生殖器に加えて精巣及び精巣上体の重量測定を行った。なお、Hershberger assay 及び非去勢動物による実験系のいずれにも、対照として 0.5% CMC 水溶液を投与する群を設けた。

【結果及び考察】Hershberger assay では 250 mg/kg 以上で精囊及び腹葉前立腺、また 1,000 mg/kg で陰茎亀頭、尿道球腺ならびに肛門挙筋+球海綿体筋の重量減少がみられた。一方、非去勢動物による実験では、50 mg/kg 以上で陰茎亀頭を除くすべての副生殖器で重量減少が認められ、Hershberger assay に比して、より低用量でのシメチジンの影響が示された。この両実験系での差異については、シメチジンが抗アンドロゲン作用と異なる機序を介して雄性生殖器系に影響を及ぼす可能性が示唆されるが、それに加えて Hershberger assay で用いた TP の投与量の妥当性もその一因であると推察され、Hershberger assay における抗アンドロゲン作用の検出感度は TP の投与量に影響されるものと考えられた。

32 ヒト c-Ha-ras トランスジェニックラットにおける Nonylphenol の乳腺発癌への影響

○ 深町勝巳、韓範錫、高須賀信夫、津田洋幸 (国立がんセ・研・化療)

【目的】ヒト c-Ha-ras トランスジェニックラット (Hras128) (Tg) は、DMBA 等の発がん物質による乳腺発癌に高感受性である。このラットを用いて洗剤に由来する環境内分泌攪乱物質である Nonylphenol の乳発がん修飾作用を検討した。【方法】50 日齢の雌雄 Tg, wild ラットに DMBA を 25 mg/kg 経口投与した。DMBA 投与の翌日より、Nonylphenol を 0, 10, 25, 100, 250 ppm の用量で混餌投与した。その後、雌 Tg ラットは 8 週間、雄 Tg および雌雄 wild ラットは 20 週間まで観察した。【結果】DMBA 投与 8 週における雌 Tg での乳腺腫瘍の個体あたりの平均数は、0 ppm 5.8 個、10 ppm 9.2 個 (P<0.05)、25 ppm 8.3 個、100 ppm 5.1 個、250 ppm 4.4 個、また、雄 Tg では 0 ppm 1.3 個、10 ppm 1.7 個、25 ppm 2.3 個、100 ppm 3.2 個 (P<0.05)、250 ppm 1.4 個であった。雌 wild, 雄 Tg ラットでは、ほぼ全ての用量 (雄 Tg における 250 ppm 以外) において乳腺腫瘍の発生する時期が Nonylphenol の摂取により早くなった。【結論】乳腺発がん高感受性である Tg ラットにおいて Nonylphenol は雌で 10 ppm、雄で 100 ppm の濃度で有意に DMBA 誘発乳腺腫瘍数を増加させた。今後、環境中の濃度に近い用量でさらに検討を行う必要がある。

ポスター要旨

(P1 ~ 87) p60 ~ p103

P-1 Silymarinの4-nitroquinoline 1-oxide誘発ラット舌発がん修飾効果

○泰間美紀、甲野裕之、谷野幹夫、田中卓二（金沢医大・医・1病理）

Silymarinは欧州において伝統的生薬（肝機能改善）として広く利用されているオオアザミ種子の抽出精製物であり、silybin、silychrystin、silydianinを主成分とする。Silymarinの生理活性機能として、抗酸化作用による肝保護作用、肝細胞再生効果、解毒作用などが知られ、皮膚・膀胱・大腸における発がん抑制効果も報告されている。今回、このsilymarinの舌発がん修飾作用を4-nitroquinoline 1-oxide (4-NQO)誘発ラット舌発がんモデルで検討した。

【方法】雄性F344ラット131匹を使用し、舌扁平上皮がんは4-NQO (20 ppm) の8週間飲水投与で誘発した。Silymarinは0.01%、0.05%の濃度でイニシエーション相に10週間、プロモーション相に24週間混餌投与した。実験は34週で終了し、舌病変の病理学組織学的解析と舌上皮のPCNA標識率を測定した。

【結果】舌がんの発生頻度は4-NQO投与群：64% (18/28)、4-NQO+0.01% silymarin群：30% (6/20)、4-NQO+0.05% silymarin群：26% (5/19)、4-NQO→0.01% silymarin群：40% (8/20)、4-NQO→0.05% silymarin群：20% (4/20)で、0.05% silymarinのプロモーション相投与で舌がん発生を有意 (P=0.019) に抑制した。また、Silymarin投与で舌上皮のPCNA標識率が減少し、舌粘膜のPGE2量が低下した。

【結論】これらの結果より、silymarinに舌発がんを抑制する効果があることが判明し、その機構として、舌上皮の細胞増殖活性修飾やアラキドン酸代謝修飾が考えられた。

P-2 Rotenone、capsaicinの4-NQO誘発ラット舌発がん修飾効果

○吉谷慎一郎¹、甲野裕之²、高島茂樹¹、田中卓二²（¹金沢医大・医・一般消化器外科、²金沢医大・医・1病理）

唐辛子の辛味主成分（約0.1-1%含有）で、抗菌作用、抗酸化作用を有するcapsaicinや、マメ科植物中に約0.01-3%含有され電子伝達系阻害作用、殺虫作用、魚毒性を持つrotenoneには発がん修飾作用が報告され、我々も大腸発がん抑制効果を見い出している。別に、我々は短期実験で両物質の4-nitroquinoline 1-oxide (4-NQO) による舌dysplasiaの発生を抑制する効果を見、舌発がん抑制作用を予測したが、今回、予想された両化合物の発がん抑制効果を確認するため4-NQO誘発ラット舌発がんモデルで検討したので報告する。

【方法】雄性F344ラット105匹を使用し、舌がんは4-NQOの飲水投与 (20 ppm、8週間) で誘発した。実験群は8群で、以下の処置を行った。第1群：4-NQO、第2群：4-NQO+0.05% capsaicin、第3群：4-NQO+0.05% rotenone、第4群：4-NQO→0.05% capsaicin、第5群：4-NQO→0.05% rotenone、第6群：0.05% capsaicinのみ、第7群：0.05% rotenoneのみ、第8群：無処置対照群。Capsaicin、rotenoneはイニシエーション相に10週間（第2、3群）、プロモーション相に28週間（第4、5群）混餌投与した。第6、7群は被験物質のみを38週間投与した。実験は38週で終了し、病理組織学的解析を行った。

【結果】舌扁平上皮がんの発生頻度、発生個数（/ラット）は第1群：8/15 (53%)、 0.53 ± 0.50 、第2群：4/17 (24%)、 0.24 ± 0.42 、第3群：3/19 (16%)、 $P=0.025$ 、 0.16 ± 0.36 ($P<0.02$)、第4群：3/14 (21%) 0.21 ± 0.41 、第5群：3/16 (19%)、 0.19 ± 0.39 ($P<0.05$)であり、第3群のrotenoneのイニシエーション相投与で舌扁平上皮がんの発生頻度と発生個数を、第5群のrotenoneのプロモーション相投与で舌扁平上皮がんの発生個数を有意に抑制した。

【結論】以上の結果より、rotenoneのイニシエーション相ないしプロモーション相投与で舌発がんの抑制効果があることが判明した。しかしながら、最近、rotenoneのパーキンソン病発症への関与が示唆されている (Nat Neurosci 3: 1301, 2000) ことから、rotenoneの長期投与による発がん抑制にはその毒性を考慮する必要があると考える。

P-3 フェルラ酸誘導体EGMPの4-NQO誘発ラット舌発がん抑制効果

○田中卓二¹、甲野裕之¹、津田洋幸² (¹金沢医大・医・1病理、²国立がんセンター・研・化療)

フェルラ酸は大腸や舌発がんを抑制することが知られている。最近、フェルラ酸のゲラニル基付加誘導体誘導体ethyl 3(4'-geranyloxy-3'-methoxyphenyl)-2-propenoate (EGMP)は抗酸化作用を有し、フェルラ酸よりも効果的にAOM誘発大腸発がんを抑制することが報告された。そこで、EGMPの舌発がん修飾効果を4-nitroquinoline 1-oxide (4-NQO)誘発ラット舌発がんモデルで検証するため動物実験を行った。

【方法】雄性F344ラット60匹を使用した。実験群は5群で、以下の処置を行った。第1群：4-NQO (20ppmの濃度で9週間飲水投与)、第2群：4-NQO→0.2% EGMP、第3群：4-NQO→2% EGMP、第4群：2% EGMP、第5群：無処置対照群。第2、3群のEGMP投与は4-NQO投与終了1週間後から20週間混餌投与し、第4群のEGMP投与は実験期間中(30週間)混餌投与した。実験は30週で終了し、舌病変の病理学組織学的解析と舌上皮のPCNA標識率を測定した。別に、舌病変におけるiNOS発現の変化を免疫組織学的に検討した。

【結果】舌扁平上皮がんの発生頻度は4-NQO投与群：88%(14/16)、4-NQO→0.2% EGMP群：86%(12/14)、4-NQO→2% EGMP群：50%(7/14)と2% EGMPのプロモーション相混餌投与で舌がん発生が有意(P<0.05)に抑制された。2% EGMP群、無処置対照群に舌扁平上皮がんの発生はなかった。また、2% EGMP投与で舌上皮のPCNA標識率が減少し、舌扁平上皮がんの間質浸潤部でのiNOS発現が抑制されていた。

【結論】以上の結果より、EGMPに舌発がんを弱いながらも抑制する効果があることが判明し、その機構として、舌上皮の細胞増殖活性修飾効果が考えられた。

P-4 Monomethylarsonic acidのラットにおける発癌性の検討

○沈 鈞、鰐淵英機、魏 民、小川元女、箱井加津男、福島昭治
(大阪市大・院・医・都市環境病理)

【目的】砒素は環境中に広く存在し、疫学的にそのヒトに対する発癌性が明らかとなっている。有機砒素化合物のDimethylarsinic acid(DMA), Monomethylarsonic acid(MMA)は、無機砒素の主な尿中代謝物であり、我々は以前DMAのラット膀胱への発癌性を明らかにした。また、MMAの膀胱、肝臓発癌促進作用をラット中期発癌性試験法を用いて明らかにした。今回、我々はMMAのラットにおける2年間発癌性試験を実施した。

【方法】10週齢の雄性F344ラット129匹を3群分け、それぞれに200、50、および0ppmのMMAを飲水投与した。ラットは104週実験終了時に屠殺し、全臓器の病理学的検索をおこなった。また、最終屠殺時に腹部大動脈より採血し、血液学的検査と生化学検査をおこなった。

【結果】MMA50ppm投与群の92週時に膀胱の腫瘍が1例のみ見られた。他の臓器において散発的に腫瘍の発生が肉眼的に認められたが、その発生率に各群間に有意差は見られなかった。さらに200ppm投与群、50ppm投与群の血液学的検査と生化学検査の結果は無処置群と比べて、差異は見られなかった。

【結論】MMAは雄性F344ラットに発癌性を示さないことが明らかとなった。

P-5 Atrazineの発癌修飾作用：ラット多臓器発癌検査法による検討

○三橋 誠、鰐淵 英機、土井 賢一郎、魏 民、森村圭一朗、福島 昭治（大阪市立大学・院・医・都市環境病理）

〔目的〕 Atrazineは広範囲に使用されている除草剤であり、疫学的にその曝露とヒト諸臓器での発癌リスクの上昇との関連が示唆されている。今回、その発癌修飾作用についてF344ラットを用いた多臓器中期発癌試験を行い、atrazineの諸臓器における発癌修飾作用を検討した。〔方法〕 6週齢F344雄ラットを6群に分け、第1-4群には各発癌イニシエーション処置として、開始時に100mg/kg b.w.にてdimethylnitrosamine腹腔内投与を、第0-2週に0.05% N-n-butyl-N-hydroxybutyl) nitrosamine飲水投与および20mg/kg b.w.にてN-methylnitrosoureaの週2回腹腔内投与を、第2-4週に0.1% 2,2-dihydroxy-di-n-propylnitrosamine飲水投与、40mg/kg b.w.でのdimethylhydrazineの週2回皮下投与を行った。第5,6群には対照群としての処置を行った。続いて第30週まで第1群と第5群には無処置として、第2群には5ppmの、第3群には50ppmの、第4群と第6群には500ppmの atrazineを混餌投与した。実験開始後30週に屠殺剖検した。〔結果〕 平均摂餌量、摂水量に関しては観察期間を通じて各群間に有意差を認めなかった。相対臓器重量について精巢でatrazine投与量に応じた増加を認めしたが、組織学的には特記すべき所見を認めなかった。病理組織学的検索においては、腎芽腫の発生頻度においてatrazineの投与量に応じた抑制傾向を、肺腫瘍の multiplicityにおいては促進傾向を認めたものの統計学的に有意差を認め得なかった。他の臓器については得べき所見を認めなかった。〔結論〕 今回の多臓器中期発癌試験においてatrazine発癌修飾作用は認められなかった。

P-6 癌化学予防物質検出のためのラット多臓器発癌モデルの開発と、S-methylcysteineの発癌抑制効果について

○土井賢一郎、鰐淵英機、魏民、三橋誠、萩原淳司、福島昭治（大阪市大、院、医、都市環境病理）

〔はじめに〕 DMBDDによる従来のラット多臓器発癌モデルを改良し、癌化学予防物質検出のための新しいモデルの開発を目的として、大腸と肝における発癌抑制作用が認められている、S-methylcysteine (SMC) を用いてその効果を検討すると共に、このモデルの確立を目指した。

〔方法〕 6週齢F344ラット91匹を4群に分けて、G1とG2にはDMBDDによる発癌イニシエーションを6週間行った。従来と比較してDMH皮下投与の回数を4→6回に増量し、BBN飲水投与期間を2→4週間に延長した。1週間の休薬期間の後、G1とG3にはSMC0.1%飲料水を実験終了時まで投与した。またG4を無処置対照群とした。動物は20週で各群8匹づつ屠殺し、30週で残り全てを屠殺して全身諸臓器の病理学的検索を行った。

〔結果〕 G1ではG2よりも、大腸におけるACFの有意な減少(≥4ACにおいて)と、大腸腫瘍の減少を認めた。肝GST-P陽性細胞巢は同様に減少傾向を示した。更に、肺における癌の形成は有意に減少した。その他の臓器では有意差は認めなかった。

〔結語〕 SMCは大腸と肝に加えて肺においても、post-initiation phaseにおける発癌抑制効果を示すことが判明した。結果からは、SMCが腫瘍の成長や癌化への進展を抑制することが示されており、改良されたラット多臓器発癌モデルは、癌化学予防物質検出モデルとしては、極めて有用性が高いと考えられる。

P-7

ペクチン分解物のF344ラットにおける癌原性試験

○小野寺博志¹、安原加壽雄¹、糀谷高敏¹、竹川潔¹、高木久宜¹、上田誠¹、瀧澤保¹、
今井俊夫¹、三森国敏^{1,2}、広瀬雅雄¹（¹国立衛研・病理、²東京農工大・家畜病理）

ペクチン分解物はグレープフルーツ、オレンジ等の柑橘系果実果皮やリンゴの搾粕から得られたプロトペクチンを酵素によって分解したもので、めんつゆ、ソース、漬け物等の保存を目的に食品添加物として広く使用されている。ペクチン分解物の主成分はガラクトuron酸で、pH5.5以下の酸性条件下においてグラム陽性菌、陰性菌のほか特に乳酸菌に対し強い抗菌作用を有することが知られているが、ほ乳類への影響に関する報告は少ない。今回、食品添加物安全性再評価の一環としてペクチン分解物の癌原性試験を実施した。本試験に先立ち、F344/DuCrj ラットを用いて5、1.5、0.5、0.15%の用量で13週間の飲水投与による亜慢性毒性試験を行った。その結果、雄の5%群で軽度の体重増加抑制、1.5%以上でCRN、5%群でBUNが軽度増加したが、腎臓に組織学的変化は認められなかった。雌では1.5%以上で肝重量の有意な増加が認められ、長期投与による腎、肝に対する影響が懸念された。癌原性試験は雌雄各群50匹に5%、2.5%のペクチン分解物を、対照群にはpH2.4に調整したイオン交換水を自由に与えた。生存率は全ての群で雄は70%以上、雌は80%以上であった。体重は雌雄共に用量に相関した軽度の増加抑制傾向を示し、検体の摂取量は用量に相関していた。病理組織検査において腎、肝に著変は認められなかった。担腫瘍動物数は、雄の各群で86-96%、雌では72-80%で群間に差はなく、各臓器における腫瘍発生率にもペクチン分解物による影響は認められなかった。以上の結果よりペクチン分解物はF344ラットに対し癌原性を示さないことが明らかとなった。

P-8

NonylphenolのDMH-DMBA誘発ラット乳腺および大腸腫瘍に対する修飾作用

○上田 誠、仁保直子、今井俊夫、小野寺博志、瀧澤 保、渋谷 淳、広瀬雅雄（国立衛研・病理）

（はじめに）Nonylphenolは界面活性剤等として工業的に広く使われている化学物質であるが、近年エストロゲン様作用を示すことが明らかにされ、生体内において内分泌攪乱作用を示す可能性が危惧されている。今回、乳腺腫瘍ならびに大腸腫瘍の発生に対するNonylphenolの影響を検討する目的で以下の実験を行った。（方法）5週令のSD系雌ラットに40mg/kg体重の1,2-dimethylhydrazine (DMH)を2日に1回、10日間（計5回）皮下投与した後、50mg/kg体重の7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA)を単回胃内投与し、その後0、25および250ppmのNonylphenolを38週間混餌投与した。また対照としてDMHおよびDMBAを投与しないで同様の処置を行った群を設けた。なお、基礎飼料にはSoybean free dietを用いた。経過中、触知可能な腫瘍の発生頻度、個数および体積を観察し、投与期間終了後、全群を剖検した。（結果）体重には各群間の有意な差はみられなかった。DMBA-DMH投与群では、乳腺および大腸腫瘍の発生頻度、個数、体積ならびに組織学的悪性度にNonylphenol投与による影響は認められなかった。DMBA-DMH非投与群では、25ppm群でのみ11例中5例に乳腺腫瘍の発生が観察されたが用量依存性を伴わない変化であった。大腸ではいずれの群においても腫瘍の発生はみられなかった。（まとめ）NonylphenolはDMH-DMBA誘発ラット乳腺および大腸発癌モデルにおいて発癌修飾作用を示さないことが示唆された。

P-9 p53 ヘテロ欠損 CBA マウスを用いた 4,4'-thiodianiline の 26 週間発癌性試験

○竹川 潔¹、永岡 隆晴¹、池田 五子¹、河下 伸¹、成田 祐士¹、高木 司郎¹、井上 裕章¹、三森 国敏²

(¹三菱ウエルファーマ (株) 安全研、²東京農工大・獣医・病理)

【目的】p53 遺伝子の片側アレルの第 2 エクソンがノックアウトされている p53 ノックアウト CBA マウス[p53(+/-)](オリエンタル酵母工業)の短期発癌感受性を検討するため、遺伝毒性発癌物質である 4,4'-thiodianiline (TDA) を用いて以下の実験を行なった。【方法】p53(+/-)およびその同腹仔である野生型の CBA マウス[p53(+/+)]の雌雄 34—48 匹を 8 週齢で入手し、9 週齢で投与を開始した。雌雄の p53(+/)及び p53(+/-)をそれぞれ 3 群に分け、TDA を 0、1000 及び 2000 ppm の濃度で粉末飼料に混ぜて 26 週間にわたり自由に摂取させた。投与終了時に血清甲状腺ホルモン濃度と臓器重量測定、病理組織学的検査を実施した。【結果】雌雄ともに p53(+/)及び p53(+/-)の全 TDA 投与群で投与期間を通じて体重は低値を示した。腎臓重量は雄の p53(+/)及び p53(+/-)の全 TDA 投与群、雌の p53(+/)の 2000 ppm 群で減少した。脾臓重量は雌雄の p53(+/)及び p53(+/-)の全 TDA 投与群で増加した。TDA の発癌標的臓器である肝臓及び甲状腺の組織学的検査では、雌雄ともに p53(+/)及び p53(+/-)の全 TDA 投与群で肝細胞小増殖巣及び腺腫が発現し、p53(+/)に比べて p53(+/-)で発生頻度が高く、発生個数も多かった。甲状腺では、雌雄ともに p53(+/)及び p53(+/-)の全 TDA 投与群で過形成及び腫瘍が増加し、p53(+/)に比べて p53(+/-)で発生頻度が高かった。血清 T4 値は、雌雄の p53(+/)及び p53(+/-)の全 TDA 投与群で低下した。【考察】TDA 群における甲状腺増殖性病変の発生に関与するメカニズムとして、下垂体を介したネガティブフィードバックによるプロモーション作用が考えられた。また、TDA による肝臓及び甲状腺の増殖性病変の誘発が p53(+/)に比べて p53(+/-)で強かったことから、p53(+/-)は遺伝毒性発癌物質に感受性が高いことが示唆された。

P-10 界面活性剤および農薬類の肝発がん修飾作用の検討

金田 信也、南 孝則、大塚 敏広、泉 啓介 (徳島大・医・二病理)

エストロゲン様作用が疑われている界面活性剤の 4-n-および 4-t-octylphenol (4-n-OP, 4-t-OP), およびいくつかの農薬類について肝発がん修飾作用を肝発がんの中期検索法 (伊東法) を用いて検討した。また、子宮肥大試験法によりエストロゲン様作用を調べた。

【方法】肝発がんの中期検索法：動物：6 週齢雌雄 F344 ラット (n=15)。実験群：Group 1, 基礎食；Group 2, 200 ppm 4-n-OP 食；Group 3, 400 ppm 4-n-OP 食；Group 4, 100 ppm 4-t-OP 食；Group 5, 200 ppm 4-t-OP 食；Group 6, 400 ppm 2,4-D 食；Group 7, 400 ppm p,p'-DDT 食；Group 8, 200 ppm ziram 食；Group 9, β -estradiol 3-benzoate (0.29 mg/rat) 皮下投与。評価：GST-P 陽性巣の数と面積を画像解析装置で測定した。子宮肥大試験法：7 週齢雌ラットの卵巣摘出後、被検物質を 3 日間投与した。day 4 で屠殺し、子宮重量、子宮上皮丈を測定した。

【結果】Group 9 のみ雌雄とも体重増加抑制を示した。Groups 2-9 の GST-P 陽性巣の数は対照群と比較して雄ではそれぞれ 1.1 倍、1.2 倍、0.9 倍、0.8 倍、1.0 倍、1.7 倍 (P<0.001)、1.3 倍 (P<0.001)、1.5 倍 (P<0.001) であり、雌ではそれぞれ 1.1 倍、1.0 倍、1.0 倍、1.0 倍、1.0 倍、1.5 倍 (P<0.001)、1.1 倍、0.7 倍 (P<0.001) であった。子宮肥大試験では 4-t-OP、 β -estradiol のみ陽性であった。

【結論】4-n-OP、4-t-OP、2,4-D は今回の条件では雌雄ともにラット肝発がん修飾作用は認められなかった。p,p'-DDT は、肝発がん促進作用を示し、ziram は、雄では肝発がん促進作用を示した。なお、 β -estradiol は雄では促進作用を、雌では抑制作用を示した。

P-11 Fischer344 ラットの緑内障（長期発がん実験用にみられた遺伝的緑内障）

○新田由美子、星正治、神谷研二（広島大学・原爆放射能医学研究所）

緑内障は多彩な臨床症状を呈する眼疾患で、生後すぐに発症するタイプから70歳を過ぎてから発症するタイプまであり、発生頻度はヒトの5%に及ぶ。現在までのところ、緑内障の原因遺伝子として、思春期発症性緑内障に TIGR(*Myocilin*)遺伝子が、先天性一次性緑内障に CYP1B1 (*cytochromeP4501B1*)遺伝子が、それぞれ同定されている。

長期発がん実験を設定する目的で、計566匹のFischer344系妊娠ラットを、2000年から2001年にわたり12回（月1回）に分けて購入した。この親から生まれたラットのうち1630匹を実験に用いた。これら2世代のラットに、2点の特筆すべき現象を認めたので報告する。

1 緑内障 片側性眼球突出、血涙として発見され、経過観察中に、眼底出血、網膜剥離へと進行した。発症頻度は、45/1630例(2.8%)であった。組織学的に、視細胞消失が著明であった。緑内障経過が短期間で網膜剥離するものもあった。妊娠ラットにも眼球突出の例、片側性小眼球症の例があったので、緑内障を発症する遺伝的変異をもっていると考えられた。

2 尾奇形、前胃部潰瘍 乳仔期に尾の非炎症性壊死するラットと、7ヶ月齢で前胃部潰瘍により死亡するラットとが認められた。尾の病変は、組織学的に hyperkeratosis であった。胃潰瘍は、臨床的に吐血、剖検時に前胃部点状出血を認め、組織学的には上皮消失、粘膜下織浮腫が著明であった。これらの症例は、12回に分けて入荷した妊娠ラットのうちの1回分（妊娠ラット65匹から生まれた仔ラット160匹）に集中した。発生頻度は、尾奇形17例(10.6%)、前胃部潰瘍12例(7.5%)で、重複はなかった。

P-12 ホスホジエステラーゼ阻害剤 E4010 の眼毒性に関する検討

○早川和宏、細川 暁、稲上敦士、園田二郎、青木豊彦、小林幹英、安藤智美、杉原芳樹、本岡 寛、築館一男（エーザイ・薬理安全性研究所）

【はじめに】Phosphodiesterase(PDE)阻害剤をラットに投与することにより、網膜変性が惹起されることが報告されている(石田ら、第16回本学会)。今回、PDE阻害剤E4010の高用量をラットに単回投与することにより、不可逆性の網膜障害を認めた為、網膜の機能的変化を明らかにするとともに病理発生について検討したので報告する。

【方法】Slc:SDラット(雌)にE4010(10、30、100、300、600mg/kg)を単回経口投与後、経時的に病理検査(24h、72h、7d、15d)および網膜電図(ERG)測定(pre、6h、12h、24h、48h)を実施した。

【結果】E4010の致死量(600mg/kg)をラットに投与した結果、投与24時間後に病理組織学的に網膜色素上皮細胞の空胞変性および視細胞の核崩壊が観察された。72時間後には同変化が明瞭となり、7日後には杆体・錐体層の非薄化へと病変が進展した。300mg/kg投与では、網膜色素上皮細胞の空胞変性および視細胞の核崩壊が一部の個体のみで発現し、100mg/kg以下では網膜病変は観察されなかった。ERG検査では、10mg/kgでは変化がなかったものの、網膜病変のない30および100mg/kgでは、投与6時間後から一過性のa波潜時延長やa波振幅減少が認められ48時間以内には回復した。網膜病変が認められた300mg/kgの個体では、a波の潜時延長や振幅減少が48時間後の剖検時まで継続して観察された。重度の網膜病変が認められた600mg/kgでは、殆どの個体でERG波形の消失が認められた。また、TK解析の結果、ラット網膜の組織病変はCmaxが約30μg/mL以上で生じ、ERG変化は約3.5μg/mL以上で発現することが明らかになった。

【考察およびまとめ】PDE阻害剤E4010の高用量をラットに単回経口投与することにより、24時間以内に、網膜色素上皮細胞、視細胞の障害を特徴とする不可逆性の網膜障害が発現すること、その際、ある一定レベルの血漿中濃度の上昇が必要であることが判明した。また、ERG変化が網膜病変の程度とよく相関し、かつ病理変化に先行してみられたことから、本検査がPDE阻害剤の眼毒性の指標として有用であることが示唆された。

P-13 塩酸ケタミン投与直後に強直性痙攣を呈したカニクイザルの一例

○義澤克彦¹、大石裕司¹、坪田健次郎¹、仲辻俊二¹、松本正博¹、藤平司郎¹、
螺良愛郎² (藤沢薬品 安全研¹、関西医大² 病理²)

症例は生産場搬出の際に塩酸ケタミン (ケタラール50[®]) 20mg/kg 筋注直後、四肢痙攣を示した雌カニクイザル4才 (米国Covance社産、ベトナム繁殖) である。塩酸キシラジン(セラクター2%[®]) 2mg/kg筋注で治療を行ない、症状が改善されぬまま当社に搬入された。搬入後、強直性痙攣に加え、眼球振盪、筋硬直、後弓反張等の神経症状、摂餌・摂水廃絶が続き、3日目に予後不良と判断し安楽死させ、脳を含めた全身諸臓器の病理学的検査を実施した。なお、寄生虫検査・ウイルス抗体検査 (6種) ではMeasles以外の感染は確認されていない。

[結果] 大脳皮質、小脳皮質、延髄を中心に広範な神経細胞壊死、グリオースが左右対称性に観察され、血管周囲への単核細胞浸潤を伴っていた。神経細胞壊死は好酸性変性、核濃縮、核破壊の組織像をとり、一部でTUNEL染色陽性を呈した。小脳ではプルキンエ細胞・顆粒層上層の顆粒細胞に広範な細胞死が観察された。脳に病原体・ウイルス封入体は確認されず、脊髄・末梢神経には全く病理学的変化は認められなかった。心臓では炎症細胞浸潤を伴った心筋壊死が、肺では細気管支の潰瘍を伴った寄生虫性肺炎が観察された。その他、肝臓の被膜下血腫・小葉周辺性脂肪沈着・微小壊死、腎臓尿細管空胞化、リンパ器官 (胸腺・脾臓) の萎縮が認められた。

[考察] 脳病変は広範な神経細胞壊死・グリオースを特徴とし、臨床症状で観察された運動失調 (強直性痙攣、筋硬直、後弓反張等) に関連した病変と考えられた。塩酸ケタミンの副作用として一過性の痙攣・てんかん様発作が知られているが、本症例のように中枢神経病変を来した報告は稀である。本症例の発病経過から、脳病変と塩酸ケタミン投与の関連性は否定できず、その病変進行に全身性筋硬直に関連した心筋壊死・持続的な全身血流量低下も関与したのかもしれない。サルを用いた毒性試験で特殊検査を行う際にしばしば塩酸ケタミンを全身麻酔に用いる。極めて稀ではあるが、本症例のように中枢神経障害を来す場合もあることを念頭におくべきであろう。

P-14 NO 合成阻害薬 N^o-nitro-L-arginine (L-NNA) の脳軟膜下投与による脳の病理組織学的検討

○岩崎省吾、金子吉史、都留清志 (杏林製薬(株)・研セ・安全性)

L-NNA を健常ラットに混餌投与すると重篤な高血圧から脳卒中を発症させ、死にいたらせることは既に報告されている^{1,2)}。そこで今回、脳血管の弛緩反応を担う NO を直接阻害させる目的で、L-NNA を健常ラットの脳軟膜から滴下投与し、脳の変化を病理組織学的に検討した。

実験方法：6週齢の雄性 Wistar ラットを用い、ネンブター麻酔下でラットの頭頂骨を剥離し、軟膜を露出させた。露出した軟膜の周囲は歯科用セメントを円筒状に積み重ねて固定し、その状態で頭皮を縫合した。術後翌日から7日間、0.25%L-NNA エタノール懸濁液を0.4ml 滴下し、滴下2及び8日目にラットを剖検した。剖検後、常法に従って標本を作製し病理組織学的に検討をした。なお、溶媒対照群として100%エタノール液を同日数だけ軟膜に滴下投与した。

結果：①L-NNA 滴下2日に剖検したラットは、体重及び器官重量に変化見られなかったが、組織学的に軟膜肥厚、炎症細胞浸潤が見られた。②L-NNA 滴下8日目に剖検したラットは、体重減少、脳の絶対及び相対重量が有意に減少した。組織学的には、軟膜肥厚、血管増生、グリオース、出血及び炎症細胞浸潤が見られ、特に炎症細胞浸潤は海馬領域にまで達していた。なお、溶媒対照群には軟膜肥厚及び血管増生のみで、皮質に変化は見られなかった。

結論：L-NNA エタノール懸濁液の脳軟膜滴下投与において見られた組織像は、NO による血管弛緩反応を直接阻害して生じた変化と推察された。

1) 家森幸男、池田克巳：Dementia 8, 184-188(1994)

2) 伊東一女ら：J Toxicol Pathol 11, 11-20(1998)

P-15

ラットを用いたコルヒチン筋毒性の病理学的検討

○ 土居卓也, 山下弘太郎, 友成由紀, 菅野 剛, 岡崎欣正, 涌生ゆみ, 勝田 修, 土谷 稔
(三菱化学安科研)

コルヒチンは横紋筋線維に空胞や membranous body と呼ばれる異常構造物の出現を特徴とする筋病変を起こすことが知られており, 実験動物を用いた再現実験も行われている。しかしながら, これまでの報告では腓腹筋を主体とした四肢・体幹の骨格筋について検討されているにすぎない。今回, コルヒチンを投与したラットの四肢・体幹の骨格筋に加え, 咬筋, 横隔膜筋, 食道横紋筋, 外眼筋, 心臓について, 組織学的および超微形態学的に検討を行ったので報告する。

【材料および方法】5 週齢の雄性 Crj:CD(SD)IGS ラット 5 匹に 1.5mg/kg のコルヒチンを, 対照として同数のラットに生理食塩水を, それぞれ単回腹腔内投与した。投与 5 日目に麻酔下で安楽死させ剖検した。腓腹筋, 上腕三頭筋, 腰最長筋, 咬筋, 食道, 横隔膜, 心臓を採材, 液体窒素で凍結, 保存した。クリオスタットを用いて薄切し, HE, ゴモリのトリクローム, NADH-TR, ズダンブラック B 染色を施し鏡検した。各群 2 例の腓腹筋, 咬筋, 食道横紋筋, 外眼筋, 横隔膜筋, 心臓について, 電子顕微鏡標本を作製し, 観察した。

【結果】コルヒチン投与群では観察期間中に軟便(2 例), 体重減少(全例)がみられたが, 後肢麻痺や歩行異常はみられなかった。剖検および組織学的に検査した筋肉において変化は認められなかったが, 腓腹筋, 咬筋, 食道横紋筋, 外眼筋, 横隔膜筋に超微形態学的変化が認められた。これらの筋肉では, 筋形質膜下および筋原線維間に様々な大きさの空胞や同心円状に配列する層状構造物(membranous body)が認められ, このため筋原線維間は開大していた。筋原線維は比較的構造が保たれていた。変化の程度は横隔膜, 腓腹筋で比較的強く, 食道横紋筋, 咬筋, 外眼筋では軽かった。心臓に著変は認められなかった。

【まとめ】今回認められた変化は, これまでに報告されているコルヒチン誘発性の筋病変に類似していた。コルヒチン投与により四肢・体幹の骨格筋のみならず, 特殊な骨格筋と分類される咬筋, 横隔膜筋, 食道横紋筋, 外眼筋にも病変が発現することが明らかになった。

P-16

Morphological changes in the ear with picryl chloride-induced contact dermatitis in IQI/Jic mice

○ J. Y. Jung¹, A. Yasoshima¹, J. Saegusa², H. Nakayama¹ and K. Doi¹ (¹The Univ. of Tokyo, and ²Natl. Inst. Indust. Health)

In IQI/Jic mice, the ear swelling response shifted from delayed type to immediated one after repeated applications with picryl chloride (PCL) to the ear skin following the sensitization with PCL to the abdominal skin (J. Toxicol. Pathol., 14, 231-236, 2001). In this study, morphological changes in the ear skin after the 1st and 4th application with PCL were examined. After the 1st application, epidermal degeneration, which started around hair follicles and intradermal inflammatory cell infiltration with edema, progressed toward 24hr. After the 4th application, inflammatory response with an increase in number of mast cells occurred earlier, and intradermal lymphocyte and macrophage infiltration and fibroblast proliferation with epidermal degeneration and subsequent hyperplasia became prominent. Ultrastructurally, disappearance of epidermal-dermal basement membrane with edema, capillary endothelial degeneration, migration of leukocytes from capillary endothelial fenestration and appearance of immature type of neutrophils were observed. Interestingly, neutrophils and mast cells frequently co-existed, and phagocytosis of mast cell granules by neutrophils and macrophages were sometimes observed, suggesting an important role of mast cells in the present type of contact dermatitis.

P-17

ラット悪性線維性組織球腫の特異な血管構築

○恒成一郎¹, 山手丈至² (¹日本ペーリンガーインゲルハイム, ²大阪府立大)

【目的】腫瘍の増殖あるいは転移は腫瘍細胞による血管新生の刺激と深く関係し、腫瘍の生物学的特性を考える上で、血管新生機序あるいは腫瘍組織内における血管構築を解明することは重要な意味を持っている。今回、間葉系腫瘍であるラットの悪性線維性組織球腫 (MFH-MT) から分離した性格の異なる2つのクローン細胞 (MT-8, MT-9) の *in vivo* 誘発腫瘍の血管構築を、組織学的並びに血管鋳型樹脂標本 (VCC) を用いて観察したので報告する。

【方法】6週齢の F344/DuCrj 雄ラット 18 匹を用いた。Yamate *et al.* (Jpn.J.Cancer Res., 82: 298-307, 1991) の方法に従って、2 mm 角に細切した組織片をラット肩甲骨間の背部皮下に外套針を用いて移植した。移植後、経時的に移植組織を採取し、光顕標本及び VCC 用 (Mercox CL-2R を使用) とした。採取標本は VEGF および bFGF 抗体を用いて免疫組織化学的に、さらにウェスタンブロット (WB) 法で観察した。VCC は金蒸着後、走査型電子顕微鏡 (日立 S-800) を用いて 10 kV の加速電圧で観察した。

【結果】移植後両クローン細胞の増殖は MT-9 より MT-8 でより速かった。組織学的には MT-8 誘発腫瘍は未分化肉腫の像を、MT-9 のそれは MFH に典型的な花むしろ状の増殖を示した。MT-8 腫瘍の VCC では移植後 1 週に活発な血管新生を示す出芽が起り、その後新しく形成された毛細血管の走行は徐々に蛇行性を増した。一方、移植後 1 週での MT-9 腫瘍の VCC では、主に蛇行した毛細血管から成り、出芽は観察されなかった。移植後 2 と 3 週の MT-9 腫瘍では、出芽とともに毛細血管の籠様構造と糸球体様構造が特徴的に形成されることを明らかにした。免疫組織化学的には、両腫瘍細胞ともに VEGF および bFGF に対して陽性反応を示し、WB 法では両腫瘍ともに移植後その成長に伴って VEGF および bFGF 両因子の発現が増強された。

【結論】異なる組織像を示す MT-8 と MT-9 腫瘍は血管構築においても明らかに異なり、腫瘍の初期増殖における血管新生、とくに血管構築に VEGF および bFGF が深く係わることが示唆された。

P-18

新生児期 DMBA 単回投与により誘発された雄 SD ラット背部における線維性組織球性腫瘍の病理組織学的検討

○田口 周平、川口 博明、小玉 拓郎、吉田 浩己 (鹿児島大・医・第一病理)

新生児期ラットの背部皮下に 7,12-Dimethyl-benz(a)anthracene (DMBA) を投与した結果、高頻度に Malignant fibrous histiocytoma が誘発されたので報告する。

【方法】生後 24 時間内の Sprague-Dawley 雄ラットの背部皮下に DMBA (I 群: 0 μ g, II 群: 1 μ g, III 群: 10 μ g, IV 群: 100 μ g, V 群: 500 μ g) を投与、生後 250 日齢まで観察した。誘発された腫瘍はヒトの軟部組織腫瘍の分類 (Enzinger and Weiss, 2001) に従って病理組織学的に検討した。

【結果】I、II、III、IV、V 群の背部腫瘍発生頻度は、0、0、0、76.9、100% で、その多くは Malignant fibrous histiocytoma (MFH) で、Storiform-pleomorphic type であった。(Table 1, 2)

Table 1. IV 群、V 群における背部腫瘍

	線維性組織球性腫瘍			その他 (線維性腫瘍)
	全体	悪性	境界	
IV 群(13匹)	8 (62 %)	8 (62 %)	0 (0.0 %)	2 (15.4 %)
V 群(13匹)	12 (92 %)	9 (69 %)	3 (23.1 %)	1 (7.7 %)

Table 2. IV 群、V 群における Malignant fibrous histiocytoma (MFH)

**p < 0.01

	腫瘍検出日		腫瘍サイズ(長径×短径, cm ²)		組織亜型	
	日	平均	平均	標準偏差	Storiform-pleomorphic	Myxoid
IV 群(8個)	222 ± 46.3	46.3	4.7 ± 3.5	3.5	7 (87.5 %)	1 (12.5 %)
V 群(9個)	145 ± 34.3	34.3	10.0 ± 9.0	9.0	9 (100.0 %)	0 (0.0 %)
全体(17個)	181 ± 55	55	7.5 ± 7.3	7.3	16 (94.1 %)	1 (5.9 %)

【考察】本研究は、新生児期 DMBA 皮下投与は、Malignant fibrous histiocytoma モデルを作成するものとも有用な方法であることを示した。

P-19 クロロホルムの飲水と吸入を組み合わせた13週間複数媒体投与によるラットの鼻腔病変 —— 嗅上皮の萎縮を指標とした病変の検索 ——

○梅田ゆみ、竹内哲也、妹尾英樹、片桐卓、相磯成敏、長野嘉介（日本バイオアッセイ研究センター）

気圏及び水圏に環境汚染物質として存在するクロロホルムは、鼻腔の嗅上皮に萎縮を発生させることが知られている。クロロホルムの吸入暴露と飲水投与による鼻腔への影響を調べるために、吸入暴露と飲水投与を組み合わせた13週間投与（複数媒体投与）を行い、嗅細胞の数の減少を指標として、鼻腔の部位による病変の程度之差と複数媒体投与による影響を検索した。

【方法】6週齢のF344/DuCrj (Fisher) ラットの雄を用い、吸入暴露（3濃度・1対照群）と飲水投与（3濃度・1対照群）を組み合わせた16群（各群10匹）の群構成でクロロホルムを13週間投与した。吸入暴露は気中濃度0, 12.5, 50, 200ppm、1日6時間、週5日の全身暴露とし、飲水投与は濃度0, 500, 1000, 2000ppmで自由摂取とした。これらの動物の鼻腔組織標本を作製し、第1臼歯の前端部の横断面における鼻中隔について、背側部と腹側部の嗅細胞の数を計測した。

【結果】《背側部》吸入単独暴露及び飲水単独投与とも、投与濃度に対応して嗅細胞数が顕著に減少し、両投与経路の最高濃度における減少は同程度であった（平均嗅細胞数：対照群；5.43個、吸入200ppm群；0.71個、飲水2000ppm群；0.87個）。複数媒体投与では、吸入50ppmと飲水1000ppm以下の組み合わせではそれぞれの単独経路による投与に比較して増強する傾向がみられた。

《腹側部》吸入単独暴露では最高濃度でのみ嗅細胞数がやや減少し、飲水単独投与では最高濃度でも減少がみられなかった（平均嗅細胞数：対照群；2.67個、吸入200ppm群；2.04個、飲水2000ppm群；2.80個）。複数媒体投与では、吸入50ppmに飲水投与1000または2000ppmを組み合わせた群にのみ増強がみられた。

【まとめ】クロロホルムの投与による嗅上皮の萎縮は、背側部は吸入暴露及び飲水投与の影響を強く受けるのに対し、腹側部では吸入暴露の影響のみがみられ、その程度は背側部より軽度であった。また、複数媒体投与による増強は、ある濃度範囲でのみ認められた。本研究は環境省委託試験の予備実験として実施した。

P-20 1,4-ジオキサンの吸入と飲水を組み合わせた13週間複数媒体投与によるラットの鼻腔病変 —— 鼻腔上皮の核巨大化を指標とした病変の検索 ——

○妹尾英樹、竹内哲也、梅田ゆみ、片桐卓、相磯成敏、長野嘉介（日本バイオアッセイ研究センター）

気圏及び水圏に排出され、環境汚染物質となる可能性のある1,4-ジオキサンは、鼻腔の呼吸上皮と嗅上皮に核の巨大化を発生させることが知られている。1,4-ジオキサンの吸入暴露と飲水投与による鼻腔への影響を調べるために、吸入暴露と飲水投与を組み合わせた13週間投与（複数媒体投与）を行い、鼻腔上皮の核の巨大化を指標とした呼吸上皮と嗅上皮への影響の比較と呼吸上皮における傷害部位の検索を行なった。

【方法】6週齢のF344/DuCrj (Fisher) ラットの雄を用い、吸入暴露（3濃度・1対照群）と飲水投与（3濃度・1対照群）を組み合わせた16群（各群10匹）の群構成で1,4-ジオキサンを13週間投与した。吸入暴露は気中濃度0, 10, 50, 250ppm、1日6時間、週5日の全身暴露とし、飲水投与は濃度0, 200, 1000, 5000ppmで自由摂取とした。鼻腔は3横断面（前方より第Ⅰ～Ⅲレベル）の病理標本を作製し、呼吸上皮は第Ⅰレベル（鼻中隔背側）と第Ⅲレベル（側壁、上顎洞、鼻咽頭管）、嗅上皮は第Ⅲレベルで核の巨大化を計測した。

【結果】《呼吸上皮》第Ⅰレベルで核の巨大化がみられ、吸入単独暴露は10ppmまで、飲水単独投与では5000ppmで変化が認められた。第Ⅲレベルでは側壁、上顎洞、鼻咽頭管とも吸入単独暴露では変化が認められず、飲水投与の5000ppmでのみ軽度な変化がみられた。複数媒体投与群における呼吸上皮の核の巨大化は吸入あるいは経口単独投与群とほぼ同程度であり、複数媒体投与による明らかな増強は認められなかった。

《嗅上皮》吸入単独暴露では250ppm、飲水単独投与では5000ppmでのみ核の巨大化が顕著にみられた。複数媒体投与では吸入暴露50ppm、飲水投与1000ppmでも軽度な変化がみられた。

【まとめ】呼吸上皮の変化は鼻腔の前方で顕著であり、この部位における変化は吸入暴露による影響を強く受けていた。これに対し、鼻腔の後方の呼吸上皮への影響は前方よりも軽度であり、飲水投与のみの影響しかみられなかった。嗅上皮への影響は吸入暴露・飲水投与の両方の影響を受けるが、呼吸上皮に比較して吸入による影響が軽度であった。本研究は環境省の委託試験の予備実験として実施した。

P-21 vincristine のマウス静脈内単回投与による鼻腔粘膜病変

○ 甲斐清徳¹、佐藤洋¹、榎本佳典²、梶村哲世¹、古濱和久¹ (第一製薬株式会社
¹安全性研究所・²創薬第一研究所)

【緒言】ビンカアルカロイド誘導体 vincristine はチューブリンの重合阻害作用により抗腫瘍活性を示す薬物であり、その毒性としてリンパ造血器系、消化管、精巣などの萎縮性変化が知られている。また、軸索輸送障害による末梢神経病変もチューブリン阻害型抗癌剤の特徴的毒性の一つである。今回、我々は鼻腔粘膜が vincristine の毒性標的となることを新たに見出したので報告する。

【方法】8週齢の雄性 BALB/c マウスに vincristine の LD₁₀ 量 (1.95 mg/kg) を単回静脈内投与した (投与日を day1 とした)。動物を day 2, 3, 5, 10, 15 および 60 に経時的に屠殺し、常法により鼻粘膜を組織学的に検査した。また、day 2, 3 および 5 に鼻腔を 5% EDTA/0.05M Tris buffer で脱灰後、PCNA 染色、TUNEL 法および電子顕微鏡観察を行った。

【結果およびまとめ】Day 2 から 5 にかけて、嗅細胞と基底細胞 (globose basal cell) の細胞死が嗅上皮の呼吸上皮との境界側に認められた。細胞死は主に上皮の基底膜側に認められ、TUNEL 法で陽性を示した。電顕的には同部位に核のクロマチン凝集および断片化がみられ、時おり支持細胞による apoptotic body の貪食像が観察された。一方、horizontal basal cell には apoptosis は認められなかった。さらに、この期間中、基底細胞および嗅細胞に mitosis が散見され、day 5 には PCNA 陽性細胞が最も多く出現した。鼻腔上皮以外では day 3 および 5 に漿液性鼻腺の空胞化および限局性壊死がみられ、day 10 から day 60 にかけて三叉神経線維の空胞化が認められた。これまでに、嗅球切断あるいは軸索切断により軸索輸送を障害した場合にも嗅上皮に apoptosis が認められること、あるいは嗅細胞の前駆細胞となる globose basal cell は細胞分裂能が盛んなことが報告されていることから、vincristine による嗅上皮の apoptosis は軸索輸送障害あるいは細胞分裂阻害による可能性が考えられた。

P-22 G-CSF 投与によるプレオマイシン誘発肺傷害における炎症性細胞浸潤の経時的推移

○ 足立健児^{1, 2}、小川友美恵¹、鈴木雅実¹、杉本哲朗¹、上塚浩司²、中山裕之²、土井邦雄² (¹中外製薬・安全研、²東大・獣医病理)

【緒言】我々は、ラットのプレオマイシン (BLM) 誘発肺傷害モデル (BLM ラット) に granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) を大量投与すると、G-CSF は BLM 肺傷害の炎症初期に影響し、その病変を用量依存性に増強することを報告した (第 14、15 回日本毒性病理学会)。今回、BLM ラットを用いて G-CSF 併用による炎症性細胞浸潤の経時的推移を検討した。【材料および方法】ラット (Slc:SD、10 週齢、雄) に BLM (2 mg/200 μ l/rat) を単回経気管投与して肺傷害モデルを作成した。BLM 投与日より G-CSF (100 μ g/kg/day) を 14 日間反復皮下投与し、投与後 1、3、7 および 14 日 (D1、3、7、14) に末梢血白血球数測定後、剖検した (BLM+G-CSF 群)。対照として生理食塩液 (Saline 群) ないし BLM (BLM 群) を単回経気管投与する群、G-CSF を 14 日間反復皮下投与する群 (G-CSF 群) を設けた。摘出した肺は、PLP-AMeX 固定パラフィン包埋ブロックより薄切組織標本を作製し、各種炎症性細胞に対するマーカーを用いて免疫組織化学的、酵素組織化学的染色を施した。【結果および考察】BLM 群では、び慢性肺胞傷害から肺線維症に至る肺傷害が認められた。好中球数は、末梢血では D1 に一過性の増加がみられ、肺病変部では D1 が最も顕著で、以降は減少した。ED-1 陽性 (+)、-2+、 α -SMA+細胞浸潤は D7 が最も顕著で、D14 では減少した。BLM+G-CSF 群では、末梢血好中球数はいずれの検査時期においても顕著に増加し、G-CSF 群と同様の推移を示したが、他の血白血球分画では各群間で差はなかった。肺病変部の好中球浸潤は D1 から漸増し、D3 から D14 まで ALP+好中球が顕著にみられた。D14 では、ED-1+、-2+、 α -SMA+細胞浸潤が持続してみられ、BLM 肺傷害 (肺傷害領域、肺線維化) の増強がみられた。CD3+、CD45RA+細胞の推移は、BLM 群との差はなかった。以上の結果より、G-CSF 併用による BLM 肺傷害の増強には、肺病変部において炎症初期に増加し、持続する ALP+好中球浸潤と、それに継発し、持続する ED-1+、-2+、 α -SMA+細胞浸潤が関与しているものと考えられた。

P-23

ウレタンイニシエーション処置 rasH2 マウスにおけるグリセロールの肺発癌修飾作用

○伊藤純子¹、三森国敏^{1,2}、安原加壽雄²、瀧澤保²、広瀬雅雄²
(¹東京農工大・獣医・病理、²国立衛研・病理)

【目的】グリセロール (Gly) は、4NQO をイニシエーターとして用いた場合にはマウスに肺発癌促進作用を示すが、NNK を用いた場合には促進作用は見られなかったと報告されており、使用される肺発癌物質およびマウスの遺伝的背景に強く依存していると認識されている。一方、ヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子導入 CB6F1 トランスジェニックマウス (rasH2 マウス) は遺伝毒性発癌物質、特に肺発癌物質に対して高い感受性を示すことから、化学物質の肺発癌修飾作用の検出に有用なモデルとされている。今回、このマウスを用いてウレタン (UR) でイニシエーション処理後 Gly が肺増殖性病変にどのような修飾作用を示すか明らかにするため以下の実験を行った。

【方法】8週令の rasH2 マウス (Tg マウス) および同腹仔の野生型 CB6F1 マウス (Non-Tg マウス) 各 40 匹を 2 群に分け、一方 (24 匹) に 250mg/kg の UR を腹腔内に単回投与し、他方 (16 匹) には溶媒の生理的食塩水を同様に投与した。UR 投与後 1 週より、このマウスを更に 2 群に分け、一方に 5%Gly 添加飲料水 (Gly 単独群: 8 匹、UR+Gly 群 16 匹)、他方に水道水 (Cont 群: 8 匹、UR 単独群: 8 匹) を 26 週間自由に摂取させた。

【結果】rasH2 マウスの Cont 群では細気管支肺胞上皮の過形成と腺腫が各々 12.5%、37.5%に見られ、rasH2 マウスの UR および UR+Gly 群では過形成、腺腫および腺癌が Cont 群に比し、さらに高頻度に認められた。UR+Gly 群の過形成の発生頻度と発生個数は増加傾向を示したが、それらは UR 単独群に比し、有意ではなかった。腺腫と腺癌については両群間に明らかな差はなかった。Non-Tg マウスでは、Cont 群で腺腫 (12.5%)、UR 単独群で過形成 (25%) と腺腫 (37.5%)、UR+Gly 群で腺腫 (18.8%) が見られたが、これらの群間で有意な差異はなかった。また、PCNA による細胞増殖活性の検索においても両群間に有意な差は見られなかった。

【結論】Gly による明確な肺腫瘍プロモーション作用は rasH2 マウスにおいても確認されず、イニシエーターの違いにより肺へのプロモーション作用が異なる事が確認された。

P-24

NNK イニシエーション処置 rasH2 マウスにおける 2,6-dimethylaniline の鼻腔発癌修飾作用

○峰村 由貴恵¹、三森 国敏^{1,2}、安原 加壽雄²、瀧澤 保²、広瀬 雅雄²
(¹東京農工大・獣医・病理、²国立衛研・病理)

【目的】2,6-dimethylaniline (DMA) は、家畜の鎮静剤として用いられている α_2 アドレナリン受容体刺激剤キシラジンの代謝物であり、2 年間の発癌性試験では鼻腔腫瘍が誘発されることが報告されている。しかし、マウスにおいてはこのような腫瘍が誘発されたとの報告はない。一方、ヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子を導入した CB6F1 マウス (rasH2 マウス) は遺伝毒性発癌物質に高い感受性を示すことから、今回、このマウスに遺伝毒性鼻腔発癌物質である 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) でイニシエーション処置し、DMA の鼻腔発癌修飾作用を検討した。【方法】8 週令の雄の rasH2 マウスおよびその同腹仔の野生型 CB6F1 マウス (Non-Tg マウス) 各 50 匹をそれぞれ 2 群に分け、一方に NNK3mg/マウスを 1 週間おきに 2 回腹腔内投与し、他方には溶媒の生理的食塩水を同様に投与した。NNK 最終投与後 1 週より、これらのマウスをそれぞれ更に 2 群に分け、一方に 2000ppm の DMA 含有飼料 (NNK+DMA、DMA 単独群)、他方に基礎飼料 (NNK 単独群、無処置対照群) を 51 週間自由に摂取させた。【結果】rasH2 および Non-Tg マウスともに NNK+DMA 群では NNK 単独群に比べ、炎症および背鼻道の呼吸上皮化生の発生頻度が有意に増加し、rasH2 マウスでは呼吸上皮の過形成の発生頻度が有意に増加した。同群の呼吸上皮過形成における PCNA 陽性率は、NNK 単独群の過形成のみられない呼吸上皮に比し、有意に増加した。さらに、rasH2 マウスでは NNK 単独群で 2 例、NNK+DMA 群で 5 例に腺腫が認められた。一方、Non-Tg マウスでは、呼吸上皮の過形成や腺腫はいずれの群にもみられなかった。その他、rasH2 および Non-Tg マウスでは、NNK、DMA 単独および NNK+DMA 群でボーマン腺の増生がみられ、その PCNA 陽性率は rasH2 マウスの NNK+DMA 群で NNK 単独群に比し、有意に増加した。【結論】DMA は、ラットのみならず、rasH2 マウスにおいても鼻腔増殖性病変に対して促進作用を示すことが示唆された。

P-25

NNK イニシエーション処置 rasH2 マウスにおける 2, 6-dimethylaniline の肺腫瘍修飾作用

○ 高橋明子¹、三森国敏^{1,2}、安原加壽雄²、瀧澤保²、広瀬雅雄²
(¹東京農工大・獣医・病理、²国立衛研・病理)

【目的】家畜の鎮静剤として用いられているキシラジンの代謝産物である 2,6-dimethylaniline(DMA) は、発癌性試験でラットに鼻腔腫瘍を誘発させ、ラット二段階鼻腔発癌モデルにおいて鼻腔腫瘍促進作用を示すことが報告されている。しかし、鼻腔以外の呼吸器に対する発癌修飾作用の有無については不明である。今回、遺伝毒性発癌物質に高感受性であるヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子導入 CB6F1(rasH2)マウスを用いて DMA の肺増殖病変に対する修飾作用を検討した。

【方法】実験 1：雌の rasH2 マウスおよび同腹仔の野生型 CB6F1 マウス (non-Tg) 各 40 匹をそれぞれ 2 群に分け、一方に 3 mg/マウスの 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) を週 1 回・2 週間投与し、他方には溶媒の生理食塩水を同様に投与した。NNK 最終投与後 1 週より、これらのマウスをそれぞれ更に 2 群に分け、一方に 3000 ppm の DMA 含有飼料(NNK+DMA 群、DMA 単独群)、他方に基礎飼料 (NNK 単独群、無処置対照群) を 26 週間自由に摂取させた。実験 2：雄の rasH2 および non-Tg マウスに上記同様 NNK または生理食塩水を腹腔内投与した。最終投与後 1 週より、DMA を 2000 ないし 0 ppm 含有する飼料を 53 週間自由に摂取させた。【結果】実験 1・2：rasH2 マウスの NNK 単独および NNK+DMA 群では肺胞上皮過形成、腺腫ないし腺癌が認められたが、両群間に発生頻度や発生個数において有意な差はみられなかった。non-Tg マウスでは、NNK 単独および NNK+DMA 群に同様の増殖性病変がみられ、実験 1 の NNK+DMA 群で腺腫の発生個数が NNK 単独群に比して有意に減少したが、実験 2 ではそのような変化はみられなかった。

【結論】DMA は、NNK により rasH2 マウスに誘発された肺増殖性病変に対して促進作用を示さないものと判断された。

P-26

若齢ビーグル犬にみられた蜂窩肺の一例

○日下部 愛泉、佐野 文子、後藤 和広、岡田 味世子、坂入 鉄也、土屋 毅幸、杉本 次郎
(三菱ウェルファーマ・安全性研)

イヌにおける間質性肺疾患の知見は乏しく、症例報告も少ない。今回、当研究所で実施した毒性試験に供されたビーグル犬 (7 ヶ月齢) の一例に自然発生性と考えられる蜂窩肺病変が認められたので、その形態学的特徴について報告する。

【肉眼検査】試験期間中、臨床症状は認められなかった。剖検時、右肺後葉全域における白色化、軽度の硬度増加がみられた。病変部の断面では、直径 1 mm 大の小孔が多数認められ、直径 5 mm 大に至るものも散見された。その他の葉に異常はなく、胸膜や他葉との癒着もみられなかった。また、その他の器官・組織に特記すべき変化はなかった。

【光顕検査】病変部の肺では、正常の肺胞構造は完全に消失し、拡張した小嚢胞がび慢性にみられ、蜂窩肺像を呈していた。小嚢胞の隔壁は線維性に肥厚し、しばしば単核細胞を主体とした細胞浸潤を伴っていた。拡張した小嚢胞が空胞化した細気管支上皮や扁平化あるいは立方化した細胞によって内張りされている像が多くみられたが、線維芽細胞が嚢胞内に突出するように増生している部位では、内張りする細胞は認められなかった。局所的に嚢胞内への上皮の脱落、多核巨細胞やマクロファージの浸潤および間質への石灰沈着もみられた。区域気管支については、気管支軟骨がわずかにしかみられず、粘膜上皮も萎縮していた。他の葉については、著変は認められなかった。

以上の所見の多くは、蜂窩肺に至ったヒトの特発性肺線維症でみられる組織変化に類似していた。本学会では、特殊染色、免疫組織化学的染色および電子顕微鏡検査結果も含め詳細に報告する。

P-27

5-Fluorouracil 投与により骨髄抑制を示したマウスに対する Glutathione の効果

○小嶋 聖¹、加国雅和¹、木本直哉¹、竹田 剛¹、高場克己¹、原 卓司¹、佐藤 均¹、鈴木一生¹、
水谷昌人¹、西川 智²(¹協和発酵工業株式会社 安全性研究所、²協和インストラクション株式会社)

【緒言】 Glutathion (GSH) は解毒作用、発癌抑制および抗酸化作用などを有することが知られており、今日では多機能性において必要不可欠な物質として知られている。本試験では 5-Fluorouracil (5-FU) 投与時の骨髄毒性に対する GSH の抑制効果についてマウスを用いて検討した。

【方法】 5 週齢の BALB/c 系雌性マウスを用い、無処置群、5-FU (40 mg/kg)、GSH 群 (800 mg/kg) および GSH/5-FU 群 (800/40 mg/kg) の 4 群とし、GSH 群と GSH/5-FU 群は GSH を 21 日間反復経口投与 (投与初日を Day 0)、5-FU 群と GSH/5-FU 群では Day 7~13 までの 7 日間に 5-FU を反復経口投与した。Day 14 (各群 8 匹) および Day 21 (各群 8 匹) に動物を屠殺し血液学的検査と病理学的検査を実施した。

【結果とまとめ】 無処置群ではいずれの検査項目においても著変は認められなかった。5-FU 群では、Day 14 と Day 21 で血液学的および病理学的検査において骨髄毒性を示す骨髄細胞の減少が認められた。これらの変化は GSH を併用した GSH/5-FU 群において軽減し、さらに回復性を示唆する骨髄芽球および巨核球の増加が認められた。以上の結果から、GSH には 5-FU により誘発された骨髄毒性の緩和および回復促進効果がある事が示唆された。

P-28

実験的心筋炎発現モデルの ANP 及び BNP による病理組織学的解析

○宮田裕人、佐藤元信、中西豊、白根里加、大野理絵、岩城理進、木村正明 (大正製薬株・安全性研)

【目的】 Atrial Natriuretic Peptide (ANP) 及び Brain Natriuretic Peptide (BNP) は、心臓において合成・分泌される循環ペプチドであり、主に ANP が心房、BNP が心室の心筋線維において合成されることが知られている。我々は第 17 回本学会において、ラットにおける心毒性評価の指標として BNP の有用性について報告した。今回は薬物誘発性に心筋炎を惹起させたラットにおいて、その病態の進行と ANP または BNP の経時的変化について病理組織学的に解析した。【方法】 心筋炎誘発化合物として isoproterenol (ISO ; 2mg/kg, i.v.) をラットに単回投与し、0.5, 2, 4, 8 時間, 2, 4, 7 及び 14 日後に断頭処置による安楽死後、心臓を摘出した。心臓は常法に従ってパラフィン切片を作製後、HE 染色、Tetrazolium 反応、抗 ANP または抗 BNP 抗体を用いた免疫組織化学的染色を施し光顕的に観察した。一部標本については電顕的に観察した。また血中の ANP 及び BNP 濃度の変化についても併せて検討した。【結果と考察】 ISO 投与後 4 時間以降で炎症細胞の浸潤を伴う心筋の変性・壊死が観察され、投与後 2 日までその病変領域が拡大、投与後 4 日以降で炎症部位における心筋の広範な脱落または線維化が進行した。ラットにおける ANP 及び BNP 陽性細胞は心耳及びその周囲に観察され、ANP は投与後 2 日、BNP は投与後 8 時間以降で心耳領域において陽性細胞が増加した。また、投与後 4 日以降、心室における心筋変性部位またはその周囲に ANP または BNP 陽性細胞が認められた。血中濃度は BNP について高値を認めたが ANP の変化は明らかでなかった。以上の結果から、正常時におけるラットの心臓では、ANP 及び BNP は心房側にて合成または分泌されるが、心筋炎の発現によって組織の変性と器質化が進行すると心臓の機能障害が生じ、心室においても代償性に ANP または BNP の合成が促進されるものと考えられた。

P-29

ラットの心臓に見られた自然発生性血管系腫瘍の2例

○永山良子, 長谷川和成, 石崎まゆみ, 大平東子, 安井雄三, 木原 亨, 細井理代,
宮島留美子, 山川誠己, 岩田 聖, 榎本 眞 (安評センター)

【はじめに】ラットの心臓に原発する血管系腫瘍の自然発生は極めて稀とされ, その報告も我々が検索した限りでは見あたらない. 今回我々は F344 および SD ラットにおいて自然発生性の血管系腫瘍を2例経験したので, その病理組織学的特徴について報告する.

【症例】症例1および2はそれぞれ, 当センターで実施された癌原性試験における104週後の最終計画殺動物の1例(雄 F344/DuCrj ラットおよび Crj:CD(SD)ラット)である. 両例ともに剖検では心臓の異常病変は確認されなかった. 症例1:組織学的観察では, 左心房に不整形の血管腔形成を伴う増殖性病変が認められた. 血管内腔面を被っている腫瘍性内皮細胞は, 強い異型性を示し, ふっくらとした立方体から扁平な境界不明瞭な細胞質を有し, 時折空胞を含んでいた. 核は大型淡明で明瞭な核小体を有し核分裂像が散見された. 免疫染色では, 腫瘍細胞は第Ⅷ因子関連抗原に対して陽性を示したが, WGA レクチン, CD31, トランスグルタミナーゼには陰性であった. 症例2:組織学的観察では, 心尖部中隔において内皮細胞が内張りする毛細血管の局所的増生が認められた. 症例1と同じ抗体を用いた免疫染色では, すべて陰性であった. なお両例とも他臓器において, 血管系腫瘍は認められなかった.

【まとめ】以上の結果, 症例1を血管肉腫(類上皮型?), 症例2を毛細血管性血管腫と診断した. 当センターにおけるラットの心臓に原発する血管系腫瘍の発生率は0.06%であり, 極めて希少な症例と考えられた.

P-30

ラットの心臓における Intramural Schwannoma の組織学的特徴および問題点

○石崎まゆみ, 山本郁夫, 長谷川和成, 永山良子, 大平東子, 安井雄三, 木原 亨, 細井理代,
宮島留美子, 山川誠己, 岩田 聖, 榎本 眞 (安評センター)

【緒言】ラットの心臓における Intramural Schwannoma (IMS) は通常粘液変性を伴うことから, 過去に myxoma あるいは粘液変性を伴う間葉系腫瘍として診断されたものも含まれる. 今回, IMS と診断される病態の組織学的特徴を再検討し, 本診断上の問題点を明確にする目的で, 当センターで行われた癌原性試験に供された F344 ラットの心臓に観察された IMS 24 例を検索した.

【方法】常法に従い病理組織標本作製し, HE 染色, Alcian blue 染色, PAS 染色, Masson's trichrome 染色, 各種間葉系マーカーを用いた免疫染色を行い病理組織学的に検索を行った.

【結果】組織学的に腫瘍は粘液変性を伴う紡錘形細胞の増殖からなり, 5 例では特徴所見として核の palisading pattern が認められた. 腫瘍細胞は心筋間へ浸潤性に増殖していたが, 壊死・出血は認められなかった. 特殊染色により, 腫瘍細胞基質における粘液の存在と, 様々な成熟段階の膠原線維が間質中に確認された. 免疫組織学的検索では腫瘍細胞は S-100 蛋白をはじめとする神経系マーカーに全例が陰性を示した.

【考察】IMS と診断される病態には schwannoma という用語があてられているが, 特殊染色, 免疫組織学的検索からは神経系腫瘍を示唆する所見に乏しく, 診断根拠は核配列の palisading という形態学的特徴によるところが大きいと考えられた. しかし, palisading pattern が確認されない症例も多く, その場合には他の間葉系腫瘍との鑑別診断は不可能であった. また, IMS の初期病変と思われる小さい病巣と線維化との鑑別, IMS の良性・悪性の区別, 前腫瘍性病変の有無, 末梢神経線維の分布との関連なども問題として挙げられ, 電子顕微鏡学的な腫瘍細胞の特徴も含め検索成果を報告する.

P-31

大動脈狭窄ラットにおける心筋肥大の経時的形態計測

○ 岡田 味世子, 佐藤 琢¹, 坂入 鉄也, 渡邊 まゆ美¹, 杉本 次郎, 佐藤 尚哉¹, 諸橋 鉄男²
(三菱ウェルファーマ・安全性研,¹創薬第二研,²信頼性保証部)

【緒言】大動脈への圧負荷により、左心室の心筋肥大が惹起されることが知られている。今回我々は、大動脈狭窄による圧負荷モデルラットを作製し、心筋肥大について形態計測を行い、経時的な変化について検索した。

【方法】4週齢のSprague-Dawley 雄性ラットをエーテル麻酔下で開腹し、腹部大動脈に23G注射針を平行になるように添え、ともに絹糸で結紮した。その後、注射針のみ抜き去り、腹部を縫合し、23G相当の大動脈狭窄モデルを作製した。術後4、6および8ヶ月で処置群および同月齢の無処置対照群を屠殺後、心臓を採材し、横断面のHE染色およびAZAN染色標本を作製した。全動物について、病理組織学的検査とともに、左心室、中隔および右心室各部位の心筋線維短径の形態計測を行い、心筋肥大について検索した。

【結果】病理組織学的検査では、術後4ヶ月から心筋肥大、心筋間の線維化、白血球浸潤、血管周囲における線維化ならびに白血球浸潤が認められた。心筋線維短径の形態計測では、無処置群を100%とすると、術後4ヶ月では、左心室で158%、中隔で151%および右心室で126%の心筋肥大が認められた。術後6ヶ月ではそれぞれ152%、148%および126%、術後8ヶ月では144%、144%および154%であった。

【まとめ】処置群の心筋線維の肥大は、左心室および中隔では術後4ヶ月から8ヶ月にかけて有意に高値を示したのに対し、右心室では術後8ヶ月でのみ有意な高値を示した。以上のことから、左心室および中隔は、右心室に比較し、大動脈狭窄の影響を早期から高度に受けることが明らかとなった。

P-32 CD(SD) IGS系ラットにおけるリンパ腫の免疫組織化学的解析

○ 藤井悦子¹, 三沢保幸¹, 照屋志乃¹, 工藤佳代子², 山川誠己³, 岩田 聖³, 伊藤恒夫¹, 鈴木雅実¹ (¹中外製薬・安全研,²ボゾリサーチセンター,³安評センター)

【はじめに】ラットのリンパ腫にはT細胞系、B細胞系、NK細胞系等が含まれると考えられ、NK細胞系は形態学的特徴から large granular lymphocyte lymphoma (LGL) として区分し診断される場合もある。一方、T、B細胞系の形態学的特徴による鑑別については種々の考え方が提唱され、細胞形態や分布様式からそれぞれの由来を示唆する診断名が用いられる場合もある。現在までのところ、ラットリンパ腫のT、BならびにNK細胞系を細胞表面マーカーなどにより解析した報告は非常に少なく、CD(SD) IGS系ラット(以下IGSラット)についての報告はない。そこで今回、IGSラットに自然発生したリンパ腫について各種細胞マーカーの免疫組織学的染色による細胞系の解析を試みたので報告する。

【材料および方法】IGSラットの104週間飼育試験でリンパ腫と診断された9例を解析した。脾臓、リンパ節、胸腺などの10%中性緩衝ホルマリン固定パラフィン包埋薄切標本にマイクロウエーブによる前処置を施した後、免疫組織学的染色を行った。抗体は、T細胞系マーカー；CD3、CD8、B細胞系マーカー；CD45RA、IgM、マクロファージ系マーカー；ED-1を用いた。免疫組織学的染色系の適正は、非リンパ腫例の脾臓で、白脾髄PALS領域のリンパ球がCD3、CD8陽性、濾胞・辺縁帯のリンパ球がCD45RA、IgM陽性、赤脾髄のマクロファージがED-1陽性であったことによりあらかじめ確認した。

【結果および考察】9例中2例は、形態学的に腫瘍細胞が赤脾髄や肝臓類洞内に主座し、塗抹標本ではアズール顆粒がみられ、CD8のみが陽性を示した。これら2例は形態ならびに免疫組織学的特徴からNK細胞に由来するLGLと考えられた。LGLを除く7例は形態学的に、大型多角形の腫瘍細胞と小型リンパ様細胞が混じたタイプ(3例)、クロマチンに富み、小型の腫瘍細胞が均一にみられるタイプ(1例)、大型で多角形、細胞境界明瞭な腫瘍細胞が胸腺に主座するタイプ(3例)がみられた。免疫組織学的には7例すべてがCD3およびCD8陽性を示し、CD45RA、IgMは陰性であった。7例は形態学的に種々の特徴を示すものの免疫組織学的特徴からいずれもT細胞系と考えられた。今回検索した範囲で免疫組織学的にB細胞系を示唆する例はみられなかった。以上の結果より、IGSラットの自然発生リンパ腫はT細胞系、NK細胞系が優勢に発現し、B細胞系はきわめて稀である可能性が強く示唆された。

P-33 遺伝性腎癌ラット (Nihon ラット) にみられた心臓病変

○河内眞美¹⁾, 沖本一夫¹⁾, 黒木宏二¹⁾, 木川英美¹⁾, 豊沢かおる¹⁾, 糺谷高敏¹⁾,
田中浩二¹⁾, 樋野興夫²⁾ (大日本製菓・安全研¹⁾, 癌研・実験病理部²⁾)

我々は Eker ラットとは異なる遺伝性腎癌ラットとして, SD 系ラットから Nihon ラットを発見した. Nihon ラットの腎癌は単一遺伝子による常染色体優性遺伝形式をとると考えられ, さらに原因遺伝子座がラット染色体 10 番に局在することが明らかとなった. 今回, 腎腫瘍を有する Nihon ラットに横紋筋腫に類似した病変を認めたので報告する.

9~52 週齢の Nihon ラット 93 例の心臓について病理学的に検討した結果, 肉眼的にはいずれの例にも異常所見を認めなかった. 組織学的検査においては, 腎腫瘍を持たない Nihon ラット 35 例には心臓に病変がみられなかったのに対して, 腎腫瘍を有する Nihon ラット 58 例中 12 例に淡明化した心筋細胞の集簇からなる病変を認めた. 病巣の大きさは, 数個の心筋細胞からなるものから小型の病巣を形成するものまで, さまざまであった. 病変は左右の心室および中隔に散発性に認められ, 正常心筋組織との境界は不明瞭であった. 病変を示す心筋細胞の核は大型化し, 核内には明瞭な核仁が観察された. 細胞質は H.E. 染色標本では非染色性で腫大し, PAS 反応で時折陽性を示した. 以上の組織所見から, 本病変は横紋筋腫(Rhabdomyoma)に類似した病変と考えられた. この横紋筋腫は横紋筋腫症(Rhabdomyomatosis)とも呼ばれ, ヒト, モルモットおよびブタなどで報告されているが, 過誤腫あるいはグリコーゲン蓄積病とも考えられており, 真の腫瘍性病変であるかは明らかにされていない. 本病変のラットでの報告はなく, 腎癌との関連は不明であるものの, 腎腫瘍を有する Nihon ラットにみられる特徴的な病変であることが示唆された.

P-34 MNAN 食道発癌に対する p53 ノックアウトマウスの高感受性と p53 遺伝子変異

○白井 紀充^{1,2)}, 塚本 徹哉¹⁾, 山本 昌美¹⁾, 飯高 健^{1,2)}, 酒井 洋樹^{1,2)}, 立松 正衛¹⁾
(¹⁾愛知がんセ・研・腫瘍病理, ²⁾岐阜大学・農・家畜病理)

【目的】癌抑制遺伝子として知られている p53 遺伝子の knockout (KO) マウスは短期発癌性試験のモデル動物として, その有用性が検討されている. 我々は, methyl-*n*-amyl nitrosamine (MNAN) による食道発癌に対する p53KO マウスの感受性, 及び誘発した食道癌における p53 遺伝子変異を検索し, MNAN 誘発食道発癌における p53 の役割を検討した.

【材料と方法】6週齢の雄 p53 (+/-), (+/+) に MNAN 5, 15ppm を 8 週間飲水投与し, 実験開始 15 週および 25 週で屠殺した. また, p53 (-/-) に MNAN 5ppm を同様に投与し, 実験開始 15 週で屠殺した. 食道腫瘍の発生頻度を調べ, 腫瘍組織から抽出した DNA について PCR-SSCP 法で p53 exons 5-8 の遺伝子検索を行った.

【結果と考察】15 週屠殺群では MNAN 5ppm 投与で扁平上皮癌が (+/-) に 1/15 [6.7%] みられたが, (+/+) では認められなかった. (-/-) では扁平上皮癌は 10/12 [83.3%] と (+/-) 及び (+/+) に比べ, 発生頻度が有意 ($P < 0.001$) に高かった. MNAN 15ppm 投与では扁平上皮癌が (+/-) に 2/14 [14.3%], (+/+) に 1/11 [9.1%] 認められた. 25 週屠殺群では, MNAN 5ppm 投与で扁平上皮癌が (+/-) に 7/16 [43.8%], (+/+) に 1/13 [7.7%] 認められ, (+/-) で有意 ($P < 0.05$) に高率であった. また MNAN 15ppm 投与での扁平上皮癌の発生頻度は (+/-) で 8/14 [57.1%], (+/+) で 2/10 [20.0%] と, (+/-) では (+/+) に比べ, 発生率が高い傾向にあった. P53 (-/-) では (+/-), (+/+) に比べ, 明らかに短期間, 高頻度で食道癌が誘発された. また, p53 (+/-) では (+/+) に比べ MNAN による食道の発癌感受性が高いことが示された. p53 遺伝子検索の結果, (+/+) では 6/12 (50%), (+/-) では 14/23 (61%) の食道癌に変異が認められ, MNAN による p53 の異常と食道発癌との因果関係が示唆された.

P-35 ニガウリ種子由来共役リノレン酸によるAOM誘発ラット大腸ACFの抑制

○細川雅史¹、甲野裕之²、宮下和夫¹、田中卓二² (¹北大院・水産科学、²金沢医大・医・1病理)

共役リノール酸は乳腺や大腸発がんで抑制効果を発揮することが知られている。一方、共役リノレン酸は培養がん細胞に対し増殖抑制作用を有するが、in vivo発がん系に対する影響をみた報告は少ない。今回、ニガウリ種子から抽出した共役リノレン酸の大腸発がんに及ぼす修飾効果を予測するため、大腸がん前駆病変(ACF)の発生に対する影響を検討した。

【方法】雄性F344ラット40匹を使用した。実験群は6群とし、大腸ACFはAOM投与(20 ppm/kg体重、週1回計2回皮下注射)で誘発した。実験群の内訳は、第1群:AOM、第2群:AOM+0.01%共役リノレン酸、第3群:AOM+0.1%共役リノレン酸、第4群:AOM+1%共役リノレン酸、第5群:1%共役リノレン酸、第6群:無処置対照群である。共役リノレン酸はAOM投与の1週間より4週間混餌投与し、実験終了時にACFを測定した。基礎食にはAIN-76を用いた。

【結果】ACFの発生個数(ノラット)は第1群で108±21であったのに対し、第2群で87±14、第3群で69±28、第4群で40±6と共役リノレン酸の混餌投与で濃度依存的に大腸ACF発生が有意に抑制された(P<0.05~P<0.001)。

【結論】これらの結果から、ニガウリ種子由来の共役リノレン酸には大腸発がん抑制効果が期待できることが判明した。現在、この結果を確認するための長期実験が進行中である。

P-36 ビーグル犬の盲腸に見られた顆粒細胞腫の1例

○鶴亀真依子、佐藤順子、楠岡修、枝元洋、田村一利(ボゾリサーチセンター)

顆粒細胞腫は近年、ヒトを含む様々な動物、部位での発生が報告されている。犬では口腔粘膜に好発し、その他、皮膚、心臓、リウマチ、下垂体での発生が報告されている。症例の多くは高齢犬であり、若齢犬での報告は殆どない。今回我々は、9ヶ月齢のビーグル犬の盲腸で顆粒細胞腫に遭遇し、病理組織学的ならびに電子顕微鏡学的検索を行ったので報告する。【材料及び方法】症例は毒性試験に供された低用量群の雌ビーグル犬の1例である。盲腸は10%リ酸緩衝液で固定後、パラフィン包埋薄切片を作製し、HE、PAS、マツトリウム染色を行い、さらにS-100蛋白、NSE、リヂウム、 $\alpha 1$ -アンチトリプシン、デスミン、ビマンチン抗体を用いて免疫組織化学的検索を行った。また、ホルマリン固定材料を用いた戻し電検による検索を行った。【結果】剖検時の観察に変化は認められなかった。組織学的に、腫瘍は盲腸のほぼ全域の固有層及び粘膜下織に沿って広く分布し、部分的に筋層への浸潤もみられた。腫瘍は腫瘍細胞間隙に膠原線維を多く含んで増殖する部位とシート状に密に増殖する部位とに分けられ、主に前者は粘膜下織、後者は固有層で観察された。腫瘍細胞は円形から楕円形、細胞質内にPAS陽性、ジアスターゼ耐性の好酸性顆粒を多く有し、電子顕微鏡学的には細胞質内に大小様々な電子密度の高いライソソーム様小体が多数観察された。このような形態学的特徴は過去に報告されてきた顆粒細胞腫の形態と同様であった。免疫組織化学的検索では、ビマンチンに陽性、他の抗体は全て陰性であった。本顆粒細胞腫の特徴は比較的若い犬で発生が見られたこと、犬盲腸での初めての報告であること及び粘膜でのび慢性増殖がみられたことである。本腫瘍免疫染色の結果は、過去犬で報告されている結果と類似しており、ヒトで考えられている神経堤由来ではないことが示唆された。

P-37 ミクロオートラジオグラフィ法を用いた 5-fluorouracil (5-FU)のマウス腸管上皮細胞に対する作用の検討

○ 猪又 晃¹、堀井 郁夫¹、鈴木 勝士² (¹日本ロシユ研究所 前臨床科学研究部、²日本獣医畜産大 獣医生理)

[目的] 我々はマウスにおける 5-FU 経口投与実験において、5-FU の腸管上皮細胞に対する作用が、管腔側からの直接作用以外にも血液を介して発現すること、また腸管の部位により発現パターンが異なることを報告してきた。今回、我々はマウスに ¹⁴C 標識 5-FU を静脈内 infusion 投与し、経時的に検索を行なったので報告する。 [材料および方法] 実験には 9 週齢の BDF1 雄マウスを用いた。頸静脈内にカテーテルを留置し、[2-¹⁴C] 5-FU を 130.1 mg (0.2 mCi)/kg の用量で 1 時間、infusion 投与を行なった。投与 0, 3, 6, 12, 24 および 48 時間後に各ポイント 3 例ずつ屠殺し、各腸管を採取、固定後、常法に従いパラフィン切片を作製した。切片は脱水、乾燥後、NTB-2 乳剤を dipping 法で塗布し、約 3 週間の露出期間の後、現像処理を行ない、HE 染色を実施した。各腸管について、クリプト細胞の核内および細胞質内の現像銀粒子数をカウントし、さらに apoptotic cell および mitotic figure 数をカウントし、1 クリプト当たりの apoptotic index (AI) および mitotic index (MI) を算出した。 [結果] 小腸において、クリプト上部に比べ、下部に多く分布した後、6-12 時間の time lag を経てクリプト内の特定の部位に apoptosis を引き起こした。一方、大腸では小腸に比べ少量の銀粒子がクリプト全体にわたって分布し、小腸より長い time lag (24 時間) を経てやはり特定の部位に apoptosis を引き起こした。また、今回の実験において認められた AI および MI の変化のパターンは経口投与時のものとほぼ同様であった。 [結論] 今回の実験結果は、経口投与による 5FU の腸管上皮への影響が、腸管内腔側から吸収された 5FU 以外に、血液を介して分布した 5FU に起因したものであるとの考察を裏付けている。また、腸管の部位による発現パターンの相異には、5-FU の分布量の他、クリプト内位置による感受性の違いが関与していると考えられた。

P-38 イヌの小腸における異所性胃粘膜組織の解析

○ 菅野 剛、勝田 修、河野友紀子、岡崎欣正、関島 勝、土谷 稔 (三菱化学安科研)

【はじめに】イヌの小腸において、異所性胃粘膜組織が自然発生することが知られている (Iwata *et al.*, *Toxicol. Pathol.*, 1990)。今回、我々は比較的多くのビーグル犬でこの組織を検査することができたので、その詳細について報告する。

【材料と方法】安全性試験に使用されたビーグル犬 (Covance あるいは Ridgman Farms, Inc., U.S.A), 雄 56 例、雌 41 例の小腸を病理組織学的に検査した。異所性胃粘膜組織が認められた 6, 9 または 24 ヶ月齢の雄 6 例および雌 2 例について各種染色 (H.E. 染色, Alcian blue -PAS 染色, ピーナッツレクチン染色) を実施した。

【結果】異所性胃粘膜組織の発生頻度は雄 10.7%, 雌 4.9% であり、雄の頻度が高かった。いずれも剖検では小腸に異常は認められなかった。組織学的に異所性胃粘膜組織は回盲部より上部 30 cm から 80 cm の間に発現し、最大幅約 1 cm で、この中に表層粘液細胞、主細胞、壁細胞、副細胞が認められた。このうち胃底腺細胞は小腸陰窩の上皮細胞から連続性に移行していた。Alcian blue -PAS 染色では表層粘液細胞は紫色、副細胞は赤紫色、小腸の杯細胞は青紫色を示した。ピーナッツレクチン染色では主に壁細胞が陽性を示した。

【まとめ】異所性胃粘膜組織は表層粘液細胞、主細胞、壁細胞、副細胞より構成されており、各種染色では正常の胃粘膜と同様の染色態度を示した。今後、PCR 法および RT-PCR 法による遺伝子学的検査についても検討し、併せて報告する。

P-39 米糠由来成分フェルラ酸及び3-Ethyl(4-Geranyloxy-3-Methoxyphenyl)-2-Propenoate(EGMP)の Maus 大腸発がんに対する予防効果

○高須賀 信夫¹、韓 範錫¹、高橋 徹行¹、築野 卓夫²、谷口 久次³、津田 洋幸¹ (¹国立がんセンター・化療、²築野食品、³和歌山工技術セ)

【目的】米糠中に多量に含まれるフェルラ酸(FA)およびエチルエステル、ゲラニルエーテル化した誘導体(EGMP)はともにラットにおいてazoxymethane (AOM) 誘発大腸異常腺窩巢 (ACF) の発生を抑制したが、その効果はEGMPがFAよりも強かった。今回はマウスにおいて大腸発がん抑制効果を検討した。【実験】5週齢ddyマウスに週1回6週間AOM(10mg/kg, s.c.)を投与し、7週目からEGMP及びFAを1.0%、0.2%に粉末混餌投与し26週目に剖検し、大腸腫瘍を組織学的に検討した。また大腸腫瘍および周辺部の細胞増殖をBrdU免洗にて、apoptotic index をTunel 法にて測定した。

【結果】0.2%EGMP投与群では大腸腫瘍(腺腫+腺がん)の発生数/マウスは対照群 13.1 ± 9.0 に対し 6.1 ± 5.5 (対照比46.6%)と有意($p < 0.01$)に抑制された。また異形成と腺腫の発生数もそれぞれ対照群 3.3 ± 2.8 、 7.2 ± 4.5 、に対し 1.5 ± 1.6 (45.5%) ($p < 0.05$)、 3.2 ± 1.6 (44.4%) ($p < 0.01$)と有意に抑制された。大腸腫瘍部および周辺部のBrdU labeling index は0.2%EGMP投与群で対照群の71および73%に有意に減少した($p < 0.05$, 0.01)。また、Apoptotic index は1.0、0.2%EGMPおよび1.0%FA投与群で大腸腫瘍部、周辺部とも対照群の約2~4倍に亢進した。【結論】フェルラ酸誘導体であるEGMPはAOM誘発マウス大腸腫瘍の発生をFAよりも強く抑制した。この作用機構の一部は、AOMによる大腸細胞回転の亢進を抑制し、またApoptosis を誘導することによることが示唆された。(科技庁地域先導研究、がん克服新10カ年)

P-40 Interleukin-1 receptor antagonist ノックアウトマウスにおけるインドメタシン誘発胃炎

○緒方聖也¹、佐久間恭子¹、泉 忍¹、斎藤有司¹、牧野俊彦¹、石川加代子¹、矢本 敬¹、岩倉洋一郎²、真鍋 淳¹ (¹三共(株)安全研、²東大・医科研・ヒト疾患モデル研究センター)

リウマチ性関節炎では、interleukin-1 (IL-1)の内因性の抑制因子である IL-1 receptor antagonist (IL-1ra)の産生異常によってIL-1活性が増加し、関節炎が発生・悪化すると考えられている。一方、リウマチ性関節炎をはじめとする炎症性疾患の薬物療法には非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) がよく用いられるが、その主要な副作用として消化管障害が認められる。IL-1は炎症反応を促進することから、リウマチ性関節炎の病態では、IL-1の活性増加によってNSAIDsによる消化管障害が増強される可能性があると思われる。その仮説を検討するため、インドメタシンによって誘発される消化器毒性を関節炎の動物モデルである IL-1ra ノックアウト (IL-1raKO) マウスとその親系統のBALB/c マウスの間で比較した。インドメタシンを10、5あるいは0 mg/kgの用量で単回強制経口投与し、その22時間後あるいは64時間後に血液学的検査および病理学的検査をおこなった。インドメタシンの投与によって胃炎が生じ、その発生頻度は、投与22時間後のIL-1raKOマウス、BALB/cマウスでそれぞれ、10 mg/kgの投与で9/10、10/10であり、5 mg/kgの投与では17/34、0/10であった。また、0 mg/kgの投与では、IL-1raKOマウスで2/10であった。64時間後の胃炎の発生頻度はIL-1raKOマウス、BALB/cマウスでそれぞれ、10 mg/kgの投与で5/5、5/5、5 mg/kgの投与で1/10、0/10であり、0 mg/kgの投与で0/5、0/5であった。よって、マウスではIL-1raの遺伝子欠損によってNSAIDsによる胃炎の発症頻度が増加する可能性が示唆された。

P-41

切歯象牙芽細胞分化過程に見られる PTHrP, PTH/PTHrP-R の一過性発現

○加藤淳彦、唐沢弥生、小川由美恵、杉本哲朗、鈴木雅実(中外製薬・安全研)

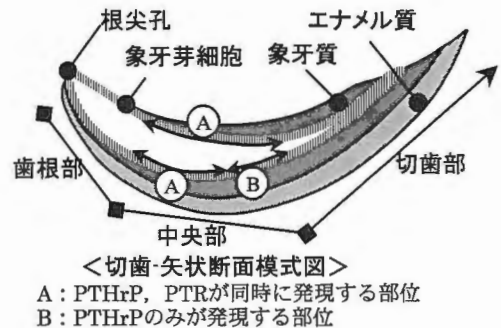
【はじめに】我々は、第16回本学会で、PTHrP産生腫瘍移植-高PTHrP血症マウスは切歯病変を有し、病因に象牙芽細胞の分化異常が関与する可能性を示した。しかし象牙芽細胞分化とPTHrP, PTH/PTHrP receptor (PTR) 発現の関係について報告はないことから、今回正常および本マウスにおける同蛋白発現を免疫組織学的に検討した。

【材料・方法】7週齢の雄マウス(F344/NJcl-rnu)10例にヒト肺大細胞癌株化細胞LC-6を移植(高PTHrP群)した。腫瘍移植後8週に、高PTHrP群ならびに同系同週齢の無処置マウス3例(正常群)から下顎切歯を採取し、中性緩衝ホルマリンあるいはPLP固定後、EDTA脱灰を施しパラフィン標本を作製した。PTHrPおよびPTRは免疫組織学的染色により検出した。

【結果・考察】正常群の象牙芽細胞で、PTHrPおよびPTRの発現がみられ、その分布は象牙芽細胞の存在部位により変化した。PTHrPの発現は、歯根部の大部分ではみられず、中央部への移行部で微弱に認められ、中央部で明瞭となり、切歯部で消失した。PTRの発現も、PTHrPとほぼ同様の分布を示したが、外弯側中央部の切歯部への移行部でPTRは減弱した。このように象牙芽細胞の根尖孔から切歯先端に向けた分化過程で、PTHrPとPTRは一過性に発現し、その分布は多くの部位で一致していたが(図中A)、一部でPTRが減弱し、PTHrPのみが発現する部位がみられた(図中B)。

一方、高PTHrP群では、両蛋白とも正常群とほぼ同様の分布を示したが、部位(B)でPTRの発現も認められた。本部位は前回報告した高PTHrP血症時の病変部に一致し、同病変は象牙芽細胞丈・密度の減少と象牙質分泌量減少(象牙質のひ薄化)が主体であり、切歯破切の主因と考えられた。

以上から、①PTHrP, PTRは、特定部の象牙芽細胞に発現し、分化調節に寄与している可能性が示唆された。②高PTHrP血症時には、部位(B)で部位(A)の特徴(形態, PTR発現)を示す象牙芽細胞がみられ、切歯破切が惹起されたことから、正常時の部位(A)から部位(B)への形態(丈・密度増加)ならびに機能変化(象牙質の分泌量増加:象牙質の肥厚)が、切歯の力学強度に重要であると思われた。



P-42

ミネラル強化酵母の azoxymethane(AOM)誘発大腸 aberrant crypt foci(ACF)発生における修飾作用

○片山雅貴¹、杉江茂幸^{1,2}、Pham Quang Vinh¹、久野寿也¹、吉田浩二郎¹、坂田佳子¹、廣瀬善信¹、山田泰広¹、森 秀樹¹、嶋田昇二³ (岐阜大・医・¹病理、²動物実験施設、³オリエンタル酵母)

Zn, Cu は、必須微量元素として知られ、共に superoxide dismutase に関連する物質である。Zn は、欠乏症が様々な報告され、欠乏食で食道癌の促進作用が動物実験報告されている。これらのことから癌の化学予防の有力な候補物質として考えられているが、過剰による毒性も報告されている。今回、ミネラル強化酵母がサプリメントとして開発されたので、その中で Zn 強化酵母(Zn-Yeast)及び Cu 強化酵母(Cu-Yeast)の修飾効果を ACF を指標とした AOM 誘発大腸発癌モデルにおいて検討したので報告する。

【方法】88匹の雄 F344 ラットを 19 群に分け、第1~12群各5匹、第13~19群各4匹とし、5週齢より第2、13群に10% Yeast 含有食、第3群に5% Yeast 含有食、第4、14群に10% Cu-Yeast 含有食、第5群に5% Cu-Yeast 含有食、第6、15群に10% Cu-Yeast fragment 含有食、第7群に5% Cu-Yeast fragment 含有食、第8、16群に5% Cu-Yeast + 5% Zn-Yeast 含有食、第9群に1% Cu-Yeast + 1% Zn-Yeast 含有食、第10、17群に900 ppm Cu(CH₃COO)₂ 含有食、第11群に450 ppm Cu(CH₃COO)₂ 含有食、第12、18群に2500 ppm Zn(CH₃COO)₂ + 450 ppm Cu(CH₃COO)₂ 含有食を、第19群には基礎食を与え、6週齢より第1~12群に15 mg/kg 体重の AOM を、第13~第19群には生食水を週1回計3回、皮下内投与した。AOM 最終投与4週間後、全匹屠殺、剖検し、ACF の計測と病理組織学的診断を行った。

【結果】屠殺時体重、肝重量には著変を認めなかった。ACF 計測結果、5% Yeast 含有食、10% Cu-Yeast 含有食、5% Cu-Yeast fragment 含有食、1% Cu-Yeast + 1% Zn-Yeast 含有食、2500 ppm Zn(CH₃COO)₂ + 450 ppm Cu(CH₃COO)₂ に抑制傾向を認めた。

【考案】Cu-Yeast、Zn-Yeast 並びにその併用投与は、癌の化学予防物質の候補となりうるということが示唆された。

P-43 Monoamine oxidase type-A(MAO-A) 阻害剤 E2011 の長期反復投与によるラット肝病変

○稲上敦士, 佐藤 玄, 早川和宏, 園田二郎, 青木豊彦, 細川 暁, 本岡 覚, 築館一男 (エーザイ・薬理安全性研究所)

【はじめに】我々はこれまで, monoamine oxidase type-A(MAO-A) 阻害剤である E2011 をラットに反復投与することにより, 核小体の明瞭化を伴う肝細胞核の肥大や GST-P 陽性巣が誘発されること, さらにこれらの肝病変には E2011 代謝物のアセチル抱合反応を介した代謝活性化が関与していることを報告した(佐藤ら: 第 25 回・27 回日本トキシコロジー学会学術年会)。今回, E2011 を長期間投与した際のラット肝臓に対する影響を検索したので報告する。

【方法】7 週齢の雌雄ラット (Slc:SD) を用いて, 0, 3, 10, 30, 100mg/kg の用量で E2011 を 52 週間反復経口投与し, 肝病変の推移について経時的に検討した。

【結果】E2011 100mg/kg 投与群では, 肝細胞核小体の明瞭化を伴う肝細胞核の肥大および GST-P 陽性巣の発現が認められた。GST-P 陽性巣は, 雌雄いずれにおいても投与期間が長くなるにつれて数・面積ともに増加し, 特に雌で著明であった。一方, 類円形核を有する比較的大型の紡錘形~多形を示す異型細胞が, 線維性結合組織の増生を伴いつつ乳頭状に, 周囲肝実質組織に浸潤しつつ増殖する腫瘍性病変が認められた。これらの異型細胞により形成された病変は血液に富み, 免疫組織学的に細胞質内に豊富なビメンチンフィラメントが認められたことから, 血管内皮細胞に由来する血管肉腫と診断された。血管肉腫は, 45 週以降から発生が確認され, 52 週の剖検時までには雄で 12 例中 3 例, 雌で 12 例中 1 例に認められた。

【考察およびまとめ】ラットに MAO-A 阻害剤 E2011 を長期間反復投与することにより, GST-P 陽性巣の数的・面積的な増加のみならず, 血管肉腫が誘発されることが判明した。E2011 によるラット肝細胞病変は, アセチルトランスフェラーゼ阻害剤の併用投与により抑制されること, 代謝物の一つが抱合反応を経た後に強力な変異原性を示すことなどから, 抱合反応による代謝活性化の関与が明らかとなっている。今回の結果は, 抱合反応による代謝活性化が肝実質細胞のみならず血管内皮細胞でも生じている可能性を示唆するものであると考えられた。

P-44

コリン欠乏アミノ酸 (CDAA) 食投与ラットにおける肝硬変結節性病変の細胞増殖動態

○田中英樹¹, 安藤信明², 内海博之², 高木司郎², 中江 大³

(¹三菱ウェルファーマ(株)・基盤研, ²安全研, ³奈良医大付属がんセンター)

【目的】CDAA 食は F344 雄ラットに連続投与すると, 第 1 週より脂肪肝, 第 4 週より単細胞壊死と再生性肝細胞増殖および線維増生, 第 32 週までに肝硬変を誘発し, 第 104 週までに全例で肝細胞癌を発生せしめる。今回我々は, 本食餌性コリン欠乏症で肝細胞癌が発現し始める第 52 週において, 肝細胞癌とは診断し得ないものの, 異型性を示す結節性病変を認めたことから, これら結節性病変の組織診断あるいは悪性度評価に考察を加えるべく, GST-P 免疫染色による解析の他, Topoisomerase II α (Topo II α) 免疫染色による細胞増殖動態の解析を行った。【材料と方法】6 週齢の F344 系雄性ラット・10 例を CDAA 食 (米国 Dyets 社) で飼育, 実験開始後 52 週にエーテル麻酔下で屠殺し, 肝臓を剖検 (5 mm 間隔で細切) 後, 10%中性緩衝ホルマリンで固定した。全例とも各葉 1 箇所と, 肉眼的に異常な結節や腫瘤を含む肝組織片についてパラフィン連続切片を作製, HE 染色標本と GST-P 免疫染色標本から各結節性病変を同定・分類した。また, Topo II α 免疫染色標本からその標識率を算出し, 各結節性病変の肝細胞増殖動態を評価した。【結果】病理組織学的には通常の再生結節 (偽小葉) を背景に, 再生性肝細胞過形成 (GST-P 陰性) や変異肝細胞巣 (GST-P 陽性) を全例に, 肝細胞癌を 3 例に認めた。また, 肝細胞癌を有しない 2 例において, 異型性は乏しいが核の過密化・細胞質の好塩基性増強・細胞の小型化を示す異型結節性病変を認めた。各病変の Topo II α 標識率は, 再生結節で 0.8~1.1%, 再生性肝細胞過形成で 0.9~2.5%, 変異肝細胞巣で 1.5~3.6%, 異型結節性病変で 8.9~9.2%, 肝細胞癌で 12.8~20.8%であった。【考察】本検討で認められた異型結節性病変は, HE 染色のみならず Topo II α 免疫染色の結果からも, 再生性肝細胞過形成や変異肝細胞巣とは異なる病変であり, 肝細胞癌の境界病変と考えられた。

P-45

p53 ノックアウトマウスにおける aminophenylnorharman の効果

○飯高 健^{1,2}、塚本 徹哉¹、山本 昌美¹、酒井 洋樹^{1,2}、白井 紀充^{1,2}、戸塚 ゆ加里³、若林 敬二³、立松 正衛¹

(¹愛知がんセ・研・腫瘍病理、²岐阜大学・農・家畜病理、³国立がんセ・研・がん予防)

Aminophenylnorharman (APN) は、新規に発見された heterocyclic amine で、主にたばこ、加熱食品等に含まれる。Norharman と anilin から S9 mix 存在下に合成され、Salmonella typhimurium TA98, YG1024 に変異原性のあることが知られている。F344 ラットを用いて行った initiation assay では aminophenylnorharman (APN) の発がん性と肝臓への標的性を示唆する data が得られた。

今回、initiation assay で認められた APN の発がん性を確認するため、p53 ノックアウトマウス null (-/-)、heterozygous (+/-)、wild type (+/+) にそれぞれ 3, 10, 30ppm の APN を、15 あるいは 40 週間混餌投与し、各 genotype における毒性及び発がん性について検討した。短期試験では、APN 濃度依存性に生存率の低下が見られた。また、肝臓に APN 濃度依存性に Oval cell hyperplasia (OCH) の発生が観察された。長期試験においても同様に、雌雄各 genotype の 30ppm 投与群で OCH の発生みられ、+/+ より +/-、雄より雌で高頻度に認められた。各種の変異肝細胞巣は、雄 10ppm 投与群および 30ppm 投与 (+/-) 群では見られなかったが、雌 10ppm 投与および 30ppm 投与 (+/-) 群、(+/+) 群では認められ、同 genotype 間では雄に対し雌で発生頻度が高かった。同様に腫瘍 (肝細胞腺腫、肝細胞癌腫) の発生数においても、同 genotype 間では雄に比較し雌で発生頻度が高かった。APN の標的臓器は肝臓であり、組織学的に肝臓に OCH、各種変異肝細胞巣あるいは腫瘍等の多彩な肝増殖性病変が観察されたことから、APN は genotoxicity を有し、また、雌に高感受性であることが明らかとなった。

P-46

N,N-ジメチルホルムアミド誘発マウス肝芽腫でのβ-catenin 遺伝子変異の検討

○加国 雅和¹、妹尾 英樹²、森村 圭一郎¹、村井 隆¹、高場 克巳¹、福島 昭治¹

(¹大阪市大・院・医・都市環境病理、²中災防・日本バイオアッセイ研究センター)

N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) は 104 週間吸入暴露によって BDF₁ マウスにがん原性を示し、腫瘍性病変として肝芽腫が認められることが報告されている^{a)}。化学発癌によるマウス肝芽腫ではβ-catenin 遺伝子変異を伴う事例が一般的であるが、DMF 誘発マウス肝芽腫については詳細が不明である。そこで DMF 誘発マウス肝芽腫組織でのβ-catenin 遺伝子変異について免疫組織化学的染色および PCR-SSCP による検索を実施した。

肝芽腫症例 7 標本を用いて検討を行った結果、免疫組織化学的染色では細胞質内または細胞核内へのβ-catenin 蛋白の蓄積は認められなかった。また PCR-SSCP においてもβ-catenin 遺伝子変異は認められなかった。これらの結果から、DMF はβ-catenin を含む Wnt シグナルパスウェイ構成因子に対して機能的な変異を起こしていないことが明らかとなった。

^{a)}妹尾 英樹 他、第 60 回日本癌学会総会、2001

P-47 Dibutyltin dichloride 投与による胆道系の変化について

○ 桑山知登世、宮内 慎、阿部 寛、柿沼 千早（順天堂大学医学部病理学第一講座）

我々は Dibutyltin dichloride (DBTC) 投与により胆膵管の拡張と膵臓の持続的な線維化を認め、前年度の本学会において、膵臓の変化を中心とした報告を行った。今回、我々は同処置動物についての胆道系の変化に着目し、検索したので報告する。【方法】6 週齢雄 LEW ラットに DBTC8mg/kg を単回投与し、投与後 6 時間、1 日、3 日、1 週、2 週、4 週、8 週、24 週に解剖を行い、病理学的検索を行った。【結果】剖検では、投与後 3 日で肉眼的に胆膵管の拡張が認められた。投与後 2 週で嚢胞状に拡張しており、時間経過に従ってその程度が進展する傾向が認められた。また、投与後 1 週以降、一般状態観察により黄疸が認められた。顕微鏡的には、投与 3 日で胆膵管の上皮が剥離し、その周囲には著しい壊死、出血、浮腫および炎症性細胞浸潤が認められた。投与 2 週では、胆膵管の上皮は再生しているものの、周囲の炎症性変化および部分的剥離は持続しており、胆管周囲および上皮内への炎症性細胞浸潤が波及していた。胆管は線維成分を伴って増殖し、肝細胞の巣状壊死が認められた。投与 8 週では胆管による隔壁が出現した。【考察】DBTC 単回投与により、胆膵管の嚢胞状拡張および胆汁うっ滞が認められた。肉眼的にはヒトの胆道拡張症に類似し、二次性胆汁性肝硬変へと進展する可能性も示唆された。

P-48 MeIQx 低用量投与による *in vivo* 肝変異原性

○ 星 学¹ 森村圭一朗¹ 鱈淵英機¹ 金子雅宏¹ 大河内江里子² 牛島俊和²
福島昭治¹ (¹大阪市大・院・医・都市環境病理 ²国立がんセ・研・発がん)

蛋白の焼き焦げの中に含まれる遺伝毒性発がん物質の 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx) を日常我々が摂取している低用量から高用量までを雄性 F344 ラットに投与し、肝前がん病変の発生は 0 にたどる曲線ではなく一定の無作用量域が存在することや DNA レベルの変化との間には隔たりがあることを示してきた。今回、Big Blue Rat に低用量の MeIQx を投与し *in vivo* における肝変異原性と発がん性との関係を検索し、MeIQx の日常暴露レベルにおける実際的な低用量のリスク評価を検討した。4~5 週令の雄性 Big Blue Rat を 7 群にわけ、0, 0.001, 0.01, 0.1, 1, 10, 100 ppm の用量で MeIQx を 16 週間混餌投与した。屠殺後に標的臓器である肝臓の変異原性を Plaque Color Screening Assay により検索した。同時に肝前がん病変である glutathion S-transferase 胎盤型 (GST-P) 陽性細胞巢の発生を免疫組織学的に検討した。その結果、GST-P 陽性細胞巢は 10 ppm 投与群までは対照群と差を認めず 100 ppm 投与群で有意な上昇を示した。一方、LacI 遺伝子の突然変異率は 1 ppm 投与群までは対照群と差を認めず、10 ppm 投与群より有意な上昇を認めた。すなわち、MeIQx の肝に対する作用は低用量域においては用量と直線的な相関関係ではなく、発がん性のみならず変異原性にも無作用量域があることが証明された。またその無作用量域は GST-P 陽性細胞巢のそれより狭いということが判明した。

P-49

ラット肝二段階発がんモデルにおける p53 関連遺伝子及び増殖関連遺伝子産物の変動について

○畝山智香子、渋谷淳、高橋則行、榎富直哉、有村卓朗、高木広憲、広瀬雅雄（国立衛研・病理）

【目的】ラット肝発がん過程におけるp53及び増殖関連遺伝子産物の動態を明らかにする目的で、肝中期発がん性試験法をモデルとしてプロモーション時期に投与した遺伝子傷害性を示さない発がん物質の影響を検討した。【方法】F344ラットにDEN 200mg/kgを腹腔内投与し、その3週後に2/3肝部分切除を行った。DENの投与2週後からPhenobarbital (PB) 600ppm、Diethylhexylphthalate (DEHP) 20000ppm、Thioacetamide (TAA) 400ppmなどの非遺伝子傷害性発がん物質、Acetoaminophen (APAP)10000ppm 及び α -naphthylisothiocyanate (ANIT) 500ppmなどの肝毒性物質を混餌投与し、8週目に解剖し肝臓を採取した。肝組織からRNA-STAT60によりtotal RNAを抽出し、RNA1 μ gをtemplateにRT-PCR法により、p53、PAG608、GADD45a、cyclinG、PCNA、p21、fas、fasL、IGFBP3、GADD45b、GST-P、HPRT、k-rasのmRNA発現について、目的のバンドが検出されるサイクル数や特定サイクル数でのバンドの有無を指標に解析した。【結果及び考察】RNA解析の結果、今回投与した薬物の投与によりp53関連遺伝子としてはp21が最も鋭敏に変動し、他にGST-Pの変動が顕著であった。DEHP投与はPCNAやcyclinGなどの増殖関連因子にあまり影響せずp21やFasLを対照群に比べて強く抑制し、TAAはp53、p21、fas、GST-Pの発現を増加させ、PBはfasとGST-P発現を増加させた。APAPとANITはcyclinGとp21の発現が低下していた。以上のようにDEHPはアポトーシス抑制、TAAはp53依存的なG1/S停止→アポトーシスの亢進といったように各薬物の影響はそれぞれ異なるものであった。

P-50

麴酸によるラット肝発癌修飾作用

○瀧澤 保¹、今井俊夫¹、田村 啓¹、上田 誠¹、小野寺博志¹、

安原加壽雄¹、高木久宜¹、三森国敏^{1,2}、広瀬雅雄¹

(¹国立医衛研・病理、²東京農工大・家畜病理)

【目的】麴酸(KA)は、抗菌作用を有し、食品添加物として使用されている。我々はこれまで、KAの甲状腺発癌修飾作用の機序解明のため検討を行ってきたが、その過程においてマウス肝臓に対する発癌性を示唆する所見が得られた。本研究では、KAのラット肝に対する発癌修飾作用について検討した。

【方法】雄性F344ラット60匹を使用し、diisopropanolnitrosamine (DHPN) 2000 mg/kgあるいは溶媒を単回皮下投与し、1週後から0.125、0.5あるいは2%のKAを20週間混餌投与した。エーテル麻酔下にて剖検し、肝臓を摘出、重量測定後常法に従ってパラフィン切片を作製した。HE染色およびGST-P、PCNAに対する免疫染色を行い、病理組織学ならびに細胞動態学的に検討した。【結果】DHPN処置後の2%KA投与(DHPN+2%KA)群で、肝相対重量が有意に($p<0.01$)増加し、組織学的に小肉芽腫の増加および小葉中心性の肝細胞の空胞変性が認められた。肝単位面積あたりのGST-P陽性巣の個数および面積は、DHPN+2%KA群ではそれぞれ22.30個、3745 μ m²と、DHPN単独群での8.48個、531 μ m²に比べ有意に($p<0.01$)増加した。また、GST-P陽性巣の発現およびPCNA陽性率は、肝細胞空胞変性の顕著な動物で顕著となる傾向がみられた。2%KA単独投与群でも、GST-P陽性巣の個数および面積がそれぞれ1.39個、109.5 μ m²と、非処置群での0.40個、9.7 μ m²と比較して有意に($p<0.05$)増加した。0.5%以下のKA投与では、DHPN前処置の有無に関わらず、明らかな変化は認められなかった。【結論】KAは肝発癌プロモーション作用を有し、単独での発癌性も示唆された。また、その原因として肝障害性との関連が考えられた。

P-51 マウス肝臓における connexin32,26 の発現に及ぼす T-2 トキシン投与の影響

○武藤幸子¹、武田真記夫²、片山圭一¹、上塚 浩司¹、中山裕之¹、土井邦雄¹
(¹東大・獣医病理、²(財)残留農薬研究所)

Fusarium 属の真菌により産生される T-2 トキシンは、リンパ系及び造血器系組織に加え、肝臓にも細胞毒性を示すことが知られている。

我々は、第17回本学会において、チトクローム P450 (特に CCl₄の主要な代謝酵素である CYP2E1) の動態に及ぼす T-2 トキシン投与の影響について報告した。今回はマウス肝臓の主要な gap junction protein である connexin32 及び 26 の発現に及ぼす T-2 トキシン投与の影響について検討した。

(材料と方法)5 週齢の ICR 雄マウスに T-2 トキシン(4,8mg/kg)及び 20%アルコール(溶媒対照)を経口投与し、投与後 3,6,12,24,36,48 時間後に肝臓を採材して、-80℃で凍結保存後、crude gap junction protein を調整し、ウエスタンブロットを行った。また、HE 染色標本による病理組織学的検討、細胞増殖活性の指標として、肝臓の PCNA index の算出、connexin26 及び 32 に対する抗体を用いた免疫染色を行い、画像解析を行った。

(結果と考察) connexin32 に関するウエスタンブロットでは、投与 12 時間後に対照群より発現量が少ない傾向を示した。connexin26 に関する ウエスタンブロットでは、対照群との間に明らかな差は認められなかった。免疫染色による画像解析については、connexin32 および 26 とも現在詳細を検討中である。PCNA index は、8mg 群で投与後 12 時間に、また、4mg 群で投与後 36,48 時間後にそれぞれ軽度の増加傾向を示した。

以上のことから、connexin の発現への T-2 トキシンの影響は、主に急性期に connexin32 に対するものと考えられた。

P-52 肝毒性におけるギャップジャンクションの役割—コネクシン32ドミナントネガティブ変異トランスジェニックラットを用いて—

○外岩戸尚美、朝元誠人、白井智之 (名古屋市立大学大学院・医学研究科・実験腫瘍学、CREST)

各種臓器癌においては、細胞間連絡能を司るコネクシンタンパク質の発現低下が認められており、ギャップジャンクションの異常が発がんに関わってきていることを示す膨大なデータの蓄積がある。すでにコネクシン32ノックアウトマウスが作製されており、肝発癌に高感受性である事が報告されている。今回、我々はアルブミンプロモーター制御下ドミナントネガティブ変異コネクシン32遺伝子を導入したトランスジェニック(Tg)ラットを作製した。この動物は、癌を含めた肝臓の種々の病態におけるギャップジャンクションの役割を個体レベルで解析する有用な動物になると考えられ、導入遺伝子は肝臓で高発現しており、免疫染色では、正常のコネクシン32の発現は認められなくなり、コネクシン32の変異体は正常の肝のコネクシンの膜への局在を阻害している事が推測された。また、細胞間連絡能の低下も確認された。この動物にD-galactosamine 300mg/kg と carbon tetrachloride 0.5ml/kg, 50% solution in corn oil を腹腔内投与し、投与後1日目に屠殺・剖検し血清中のAST, ALT レベル及び組織学的に検討した結果、野生型(Wild)の動物に比較して Tg では薬物による肝毒性に抵抗性であることが示された。このことから、肝における毒性発現の広がりギャップジャンクションが関わっていることが示された。

P-53 加齢ラットの肝臓に観察された多発性動脈炎に起因する陳旧化結節性線維化病変の1例

○安井雄三, 長谷川和成, 志賀敦史, 石崎まゆみ, 永山良子, 大平東子, 木原 亨, 細井理代, 宮島留美子, 山川誠己, 岩田 聖, 榎本 眞 (安評センター)

【はじめに】加齢ラットでは, 腸間膜, 脾臓, 腎, 胃腸管壁, 舌, 精巣などに多発性動脈炎が好発することが知られている。今回我々は, 多臓器に多発性動脈炎が観察されたラットの肝臓において, 動脈炎の器質化と考えられる高度の結節性線維化病変を示した興味深い症例について, その病理所見を報告する。

【症例】症例は癌原性試験の対照群に供された Crj:CD(SD)雌ラットである。計画解剖時(109週齢), 肝臓の右葉尾部に直径4mmの白色結節が観察された。その他, 脾臓, 腸間膜, 盲腸に種々の大きさ(直径2mm~10mm)の白色結節が多発性に認められた。血液学的検査では WBC: $9.5(\times 10^3/\text{mm}^3)$, 好酸球比率: 12%であった。常法に従い病理組織標本を作製し, H.E.染色, エラスチカ・ワンギーン染色(EVG染色), ベルリンブルー染色, シュモール反応, 胆汁染色および免疫染色(immunoglobulin, α -平滑筋アクチン, desmin, ED-1)を実施した。

【組織所見】肝臓右葉尾部において, 周囲組織と境界が明瞭な結節性線維化病変が観察された。この病巣の殆どは膠原線維で占められ器質化しており小血管が多数観察された。また主に病巣の辺縁において高度の好酸球浸潤, リンパ球浸潤, 胆管増生および褐色色素貪食マクロファージが観察された。脾臓, 腸間膜, 大腸, リンパ節では, 変性・炎症期から癒痕期に至る様々な経過を辿った多発性動脈炎の組織像が観察された。EVG染色では小葉間動脈の弾性板の断裂は明らかではなかった。また, 特殊染色の結果, 褐色色素はヘモジデリンであり, 免疫染色では ED-1 陽性マクロファージが線維化病巣に多数観察された。その他の免疫染色結果は陰性あるいは判定不能であった。

【まとめ】脾臓, 腸間膜, 盲腸などで多発性動脈炎が観察され, 組織所見も好酸球浸潤, 線維芽細胞増生, 器質化など肝臓で観察された所見と同様であった事から, 肝臓の陳旧化結節性線維化病変の本態は多発性動脈炎であることが推察された。本症例のように多発性動脈炎により肝臓に巨大な結節性線維化病変が形成される例は稀であり, 高度の好酸球浸潤を含む病理発生機序について検討を試みた。

P-54 ラット肝 in vivo イニシエーション活性中期検索法における CYP1A 誘導の影響

○小川秀治, 木ノ本寿子, 吉井一良, 三輪昌弘, 井口綾子, 鷲塚昌隆, 小俣武志, 米良幸典, 栗本忠, 立松正衛¹ (ゼリア新薬・中研・開発研, ¹愛知がんセ・研・腫瘍病理)

【目的】Cytochrome P450 分子種の一つである CYP1A は様々な前駆型がん原物質を活性中間体に変換することが知られている。そのため, 本酵素が誘導されるとがん原物質が活性化され易くなり, 発がんのリスクを高めることが懸念されている。そこで今回, glutathione S-transferase placental form (GST-P) 陽性細胞巣を指標としたイニシエーション活性中期検索法を用いて, CYP1A を誘導することが知られている β -naphthoflavone (BNF) を前処置することにより, 肝臓の GST-P 陽性細胞巣発現に及ぼす影響について検討した。

【方法】動物は, 9週齢, 雄, F344 ラットを用いた。BNF 10 mg/kg を3日間連続投与した後, 2/3 部分肝切除 (PH) を施し, その12時間後に benzo[a]pyrene (B[a]P) 100 mg/kg を投与した。PH 2週間後から4週間後までの間, 0.015% 2-acetamidofluorene (2-AAF) を与え, また, PH 3週目には CCl_4 0.8 mL/kg を単回投与した。PH 5週間後に肝臓を摘出, 組織標本を作製し, GST-P 陽性細胞巣を計測した。さらに, PH 時に切除した肝臓片を用いて, ethoxyresorufin O-deethylation (EROD) 活性を測定した。

【結果】EROD 活性 (nmol/min/mg) は, 対照群が 0.13 ± 0.10 であったのに対し, BNF の前処置を行った群では有意に増加し, 6.41 ± 1.38 であった。GST-P 陽性細胞巣数および面積 (No./ cm^2 , mm^2/cm^2) は, 前処置なしで B[a]P のみを投与した群で, 75.1 ± 47.1 および 5.6 ± 4.7 であったのに対し, BNF の前処置を行った群では有意な増加またはその傾向が認められ, 109.2 ± 55.7 および 11.2 ± 8.2 であった。

【まとめ】CYP1A を誘導する BNF の前処置により, GST-P 陽性細胞巣の増加が認められ, 本酵素の誘導は B[a]P のイニシエーション作用を促進することが示唆された。

P-55 ラット肝腫瘍性病変における細胞増殖動態の免疫組織化学的解析

○西岡 卓也¹, 畑中 豊¹, 後藤 和広², 神原 由季¹, 橋詰 薫¹, 佐野 文子², 務台 衛², 谷 洋一¹
(¹ダコ・ジャパン・免疫組織化学, ²三菱ウェルファーマ・安全性研)

【目的】腫瘍の増殖動態の把握は腫瘍の分類・診断に重要であり、一般に、PCNAやBrdUを指標とした免疫組織化学的解析が行われている。近年これらの指標に加え、細胞増殖関連蛋白であるKi-67やtopoisomerase II α (Topo II α)の解析が進められ、その有用性が報告されている。今回、ラット肝細胞由来の腫瘍性病変におけるこれらの特性について検討を行った。

【方法】検討には3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene (3'-Me-DAB)の混餌投与により肝腫瘍が誘発されたF344雄性ラットの肝臓、および雌性SCIDマウスの腹部皮下にラット由来腹水肝癌細胞株を移植し作製した腫瘍を用いた。これらは、屠殺後、常法に従いホルマリン固定パラフィン切片を作製し、抗PCNA抗体(clone PC10)、抗Ki-67抗体(clone MIB-5)および抗Topo II α 抗体(clone SWT3D1)を用いて免疫染色を実施し、それぞれの標識率(labeling index, L.I.)を算出した。

【結果】3'-Me-DAB投与ラットにおいて、PCNA、Topo II α 、Ki-67のL.I.は、非癌部に比べ、癌部でより高値を示した。癌部におけるL.I.はPCNAが最も高く、ついでTopo II α 、Ki-67の順であった。腫瘍内では、いずれの指標も腫瘍辺縁部において高いL.I.を示す傾向が認められた。またSCIDマウスの移植腫瘍においても、各指標間でそのL.I.に差異が認められ、特にPCNAで顕著であった。

【まとめ】PCNA、Topo II α およびKi-67は、いずれも腫瘍内の細胞増殖活性が亢進した状態を反映するものの、腫瘍内の領域により異なる挙動を示した。現在、BrdUに関する検討を含め、これら指標の特性の差異に関し、詳細に検討中である。

P-56 LECラット肝におけるHNE修飾蛋白およびHSP60蛋白の発現に関する免疫電顕的観察

○今沢孝喜¹, 西川秋佳¹, 曾根秀子², 梅村隆志¹, 岡崎和志¹, 広瀬雅雄¹
(¹国立衛研・病理部, ²国立環境研)

【目的】4-hydroxynonenal (HNE)は脂質過酸化の過程で生成され、蛋白やDNAと付加体を形成する。一方、heat shock protein 60 (HSP60)は酸化ストレスや炎症時に産生される蛋白で、変性した蛋白を正しい立体構造に折り畳み直すという細胞の生命維持に大きな役割を担っている。今回、LECラットの肝障害発症のメカニズムを追究する目的で、酸化ストレスに関連するHNE修飾蛋白とHSP60の局在および経時的变化を免疫電顕的に検索した。【方法】4、16、20、24週齢の無処置のLECラットおよび対照として4、20週齢のLEAラットを各6匹ずつ剖検し、肝摘出後、超微形態学的に検索した。さらに、抗HNE抗体および抗HSP60抗体を用いて免疫電顕的に染色した。【結果】LEAラットの4、20およびLECラットの4週齢の肝細胞では顕著な超微形態学的変化は認められなかった。一方、LECラットの16週齢で二次性ライゾソームの増生、20週齢で核内封入体の出現、24週齢ではこれらの変化に加え小胞体の拡張や核形状の不整が多数観察された。HNEおよびHSP60はLEAラットの4、20週齢およびLECラットの4週齢では陰性～弱陽性であったが、LECラットの16、20週齢ではHNEはミトコンドリアや核周囲に認められ、24週齢では核内にも発現した。HSP60は16週齢よりミトコンドリアに強発現したが、核は陰性～弱陽性を示し、その後も発現性は変わらなかった。【考察】LECラット肝は16週齢より超微形態学的に変化が認められ、生後24週までに肝障害が顕在化するものと考えられた。免疫電顕的に、HNEの発現は16週齢から観察され、肝障害進展とともに核蛋白にも付加体を形成することが示された。このことはHNEがDNAにも付加体を形成する可能性を示すものであり、肝発がん性との関連が示唆された。一方、HSP60はミトコンドリアに強い発現がみられたが、核内には強い発現はみられず、発がんとの直接の関連は少ないものと考えられた。

P-57

環境発癌物質 DDT の低用量域における肝発癌性と活性酸素、細胞増殖性との関連性の検討

○須方督夫^{1,2}、宇和川賢^{1,2}、串田昌彦^{1,2}、尾崎圭介^{1,2}、河部真弓³、鰐淵英機²、矢野善久⁴、大谷周造⁴、奥野泰由¹、福島昭治² (1 住友化学・生科研、2 大阪市大・院・医・都市環境病理、3 大雄会医科研、4 大阪市大・院・医・細胞機能制御学)

【目的】我々は前回、環境発癌物質である DDT が非常に低濃度域でラット肝前癌マーカーである GST-P 陽性細胞巢、および CYP3A2 の発現を抑制すること、更にこれには IL-1 β の発癌抑制作用が関与する可能性があることを報告した。そこで今回、同様の試験系により細胞増殖能、および活性酸素の産生レベルが GST-P 陽性細胞巢の発現と関連性を有するかどうか検討を行った。(方法) 21 日齢雄 F344 ラットに DDT を 0, 0.005, 0.01, 0.1, 0.5 ppm の各用量で 16 週間混餌投与し、活性酸素産生の指標である 8-OHdG レベル、細胞増殖能の指標である BrdU 標識率、Ornithine decarboxylase (ODC) 活性、cyclinD1 発現量 (蛋白、mRNA) の各検索を行った。(結果) 8-OHdG の肝 DNA 含量では、0.005 ppm で対照群に比較して有意な減少を認めた。一方、BrdU 標識率、cyclinD1 では、いずれも対照群に比較し変化を認めなかった。ODC 活性は用量相関性的な減少を示した。(結論) 非常に低濃度の DDT による GST-P 陽性細胞巢発現量の減少 (hormesis 現象) と活性酸素産生量との間に何らかの関連性が示唆された。一方、肝細胞増殖性との間には相関性は認められず、前回報告した IL-1 β を介した肝細胞増殖抑制作用と GST-P 陽性細胞巢発現量の減少との関連性は低いことが今回の詳細な検討により明らかとなった。

P-58

Butylated hydroxyanisole および phenobarbital 投与によるラット肝細胞動態と遺伝子発現の変動

○牧野俊彦、平尾潤、清沢直樹、矢本敬、真鍋淳 (三共・安全研)

【目的】薬物代謝酵素誘導剤をラットに投与すると cytochrome P450, glutathione S-transferase 等が誘導され、肝細胞の肥大や増殖を惹起する。今回 Phase II 酵素誘導剤である *t*-butylated hydroxyanisole (BHA) および Phase I/II 酵素誘導剤である phenobarbital (PB) をラットに投与し、肝細胞の増殖活性、薬物代謝酵素活性の変化および遺伝子発現量の変動について検討した。

【材料および方法】雄 F344 ラットに BHA および PB をそれぞれ 0.7%, 0.08% の割合で混合した粉末飼料を 1~7 日間与えた。解剖前 3 日に BrdU を入れた浸透圧ポンプを背部皮下に移植して S 期細胞の標識を行った。3 日および 7 日間投与後解剖し、肝臓を摘出、パラフィン切片を作製し、抗 GST Yp 抗体および抗 BrdU 抗体を用いた免疫組織化学的染色を実施した。薬物代謝酵素活性の測定および GeneChip 解析には BHA (0.08, 0.8%, 混餌) および PB (10, 100 mg/kg, 経口) を 1, 4 および 7 日間投与後解剖し、肝臓を採取した。

【結果およびまとめ】投与 3 日の BrdU 標識率は BHA および PB 投与群ともに対照群に比べて有意な増加が認められた。投与 7 日の標識率は PB 投与群でのみ増加し、BHA 投与群は対照群と同程度であった。GeneChip 解析を用いて PCNA 遺伝子の発現量を調べた結果、BHA 投与群では BrdU 標識率の変化と同様投与 1 日で増加していたが、投与 4 日では対照群と同程度であった。一方、PB 投与群では投与 1 日、4 日ともに PCNA 遺伝子の発現量が増加していた。また、BHA 投与群では UDP-GT 活性の増加がみられたが、UDP-GT 遺伝子の発現量も同様に増加していた。以上の結果から、病理組織学的に認められた増殖活性の変化および薬物代謝酵素誘導に相関して関連遺伝子の変動することが明らかとなり、GeneChip 解析による遺伝子発現の変動は肝細胞の動態を表す良い指標になるものと思われる。

P-59

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬ロサルタンの KKAy マウスにおける糖尿病性腎症に対する影響の組織学的評価

○佐々木稔¹、上原小百合²、太田尚²、田口和博¹、花見正幸¹、錦辺優²、池本文彦¹、松本浩良¹
(万有製薬・¹開発研、²薬理研)

【目的】自然発症インスリン非依存性糖尿病モデルの KKAy マウスにおける糖尿病性腎症に対するロサルタンの効果を ACE 阻害薬エナラプリルの効果との比較下で組織学的に検討した。

【材料と方法】5週齢の KKAy マウス雄 40 匹を 10 匹/群で無処置対照群、ロサルタン: 3 及び 10 mg/kg/day, エナラプリル 3 mg/kg/day の計 4 群に分け、蒸留水に溶解した薬物を 13 週間飲水により投与した。解剖時に腎臓を摘出し重量測定後 10%中性緩衝ホルマリンにて固定し、常法に従ってパラフィン切片を作製して PAM 染色を行った。左右の腎組織切片より各 25 個の糸球体を無作為に選択し、画像解析装置(LEICA Q600)で糸球体硬化領域を解析し比較検討した。さらに左右から 100 個以上の糸球体を観察し、メサンギウム基質の広がりおよび滲出性病変の程度よりグレードをつけ半定量的に評価した。

【結果】解剖時、ロサルタン 10mg/kg/day 群で腎盂拡張の頻度および程度の減少がみられ、平均腎重量も無処置対照群と比較して減少した。KKAy マウス腎の組織学的変化は分節性及びびまん性のメサンギウム基質の増加であった。薬物投与群においては、対照群と比べ障害の強い糸球体硬化病変の観察される頻度が減少した。画像解析による各群間の糸球体硬化領域評価値に有意差は見いだせなかったが、半定量的評価法による滲出性病変伴う硬化領域を持つ糸球体の割合(%)は、ロサルタン 10 mg/kg/day によって有意(p<0.05)に抑制された。また、3 mg/kg/day のロサルタンおよびエナラプリルにおいてもその抑制傾向が認められた。

P-60

*gpt*delta ラット及びマウスを用いた臭素酸カリウム 12 週間投与による腎遺伝毒性の検索

○岡崎和志¹、西川秋佳¹、増村健一²、孫和永¹、今沢孝喜¹、梅村隆志¹、能美健彦²、
広瀬雅雄¹ (¹国立医衛研・病理、²国立医衛研・変異遺伝²)

【目的】臭素酸カリウムは、*in vitro* における突然変異原性が陽性であり、長期間投与では、主として酸化ストレスを介したメカニズムによりラットに腎腫瘍を誘発する可能性が報告されている。レポーター遺伝子導入動物は、*in vivo* での突然変異原性を検出し、その変異を臓器毎かつ分子レベルで解析することが可能であり、発がんメカニズムの追究に有用である可能性が示されている。今回、*gpt* 及び *red/gam* 遺伝子を導入した *gpt* delta ラット及びマウスを用いて臭素酸カリウムを 12 週間投与した時の影響を腎臓を中心に検索した。

【方法】10 週齢の *gpt* delta ラットを 3 群(雄各 5 匹/群)に分け、臭素酸カリウムを 0, 100 及び 500 ppm の濃度で飲水投与した。また、5 週齢の *gpt* delta マウスを 4 群(雌雄各 5 匹/群)に分け、0, 50, 200 及び 800 ppm の濃度で飲水投与した。それぞれ実験開始から 12 週間後に屠殺・剖検し、腎臓を中心に病理組織学的検索及び *gpt* 変異頻度の検索を行った。

【結果】ラットでは、体重増加抑制及び腎臓重量の増加が 500 ppm 投与群でみられた。組織学的には、近位部において好塩基性尿細管及び好酸性小体の出現が 100 及び 500 ppm 投与群でみられ、免疫組織化学的に PCNA 及び 8-OHdG 陽性細胞数が 500 ppm 投与群で増加した。一方、マウスではいずれの投与群にも病理組織学的に被験物質投与によると考えられる変化はみられなかった。*gpt* 変異頻度は、マウスでは明らかな上昇はみられなかったが、ラットについては現在検索中である。

【考察】臭素酸カリウムの腎毒性に関しては、マウスはラットに比べ感受性が低いという過去の知見と一致した。腎遺伝毒性に関しては、組織変化のなかったマウスでは陰性であり、顕著な組織変化を示したラットでの成績をふまえて腎発がん性の種差について考察する。

P-61 リン酸水溶液の静脈内投与によるラットにおける腎糸球体病変の病理学的検討

○土屋紀子, 朝野由美, 松嶋周一, 高須伸夫, 井上知, 鳥井幹則 (塩野義製薬・新薬研)

リン酸塩の大量経口投与により尿細管上皮にリン酸カルシウムが沈着し腎障害が発生することはよく知られている。今回、我々はリン酸水溶液の静脈内投与による腎毒性評価を目的として、ラットに第二リン酸水素ナトリウム (Na_2HPO_4) 水溶液 (以下、リン酸水溶液) を 14 日間反復静脈内投与し、腎臓の光顕および電顕検索を行った。

【方法】6 週齢の Jcl: SD 雄ラット (1 群 5 例) を用い、生理食塩液で希釈したリン酸水溶液 (1N 硫酸で pH 5.5~6.5 に調製, 289~757 mOsm/kg) の 1 mM, 25 mM, 250 mM を各群に 14 日間反復静脈内投与した。対照群には生理食塩液を投与した。7 日および 13 日目に投与後 4 時間尿を採取し尿検査を実施した。剖検時、腎臓ほか主要臓器の肉眼観察を行い、腎重量を測定後 10% 中性緩衝ホルマリン液にて固定した。腎臓は常法に従ってパラフィン切片を作製し、H&E 染色および von Kossa 染色を行った。また、腎臓皮質の一部を採取し、常法に従いグルタルアルデヒド・オスミウム酸二重固定を行いエポン包埋試料を作製して、電顕観察を実施した。

【結果】尿検査では、いずれの採取日においても、リン酸水溶液 250 mM 投与群で尿たん白陽性例の増加がみられた。一方、投与期間を通して全例の一般状態に変化はなく、剖検時の器官重量および肉眼検査でも異常は認められなかった。病理組織学的には、リン酸水溶液 250 mM 投与群の腎糸球体において、糸球体上皮およびボウマン嚢上皮の鉍質化と変性、ボウマン嚢上皮細胞の肥大が認められた。電顕的には、ボウマン嚢腔、一部の糸球体基底膜やメサンジウム領域で、低電子密度の多数の球状物が融合した塊状構造物が認められた。下位用量群の腎臓に変化はなかった。

【まとめ】高濃度リン酸水溶液の短期静脈内投与により糸球体上皮の鉍質沈着と変性を見出し、この病変がたん白尿の原因とみなされた。

P-62 N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN) 誘発マウス膀胱発癌に対する 1,4-phenylene diisothiocyanate (DITC) の抑制効果

○Pham Quang Vinh¹, 杉江茂幸^{1,2}, 片山雅貴¹, 久野寿也¹, 吉田浩二郎¹, 坂田佳子¹, 廣瀬善信¹, 山田泰広¹, 原 明¹, 森 秀樹¹ (岐阜大・医・¹病理, ²動物実験施設)

イソチオシアネート系物質 benzylisothiocyanate (BITC) の肝発癌、大腸発癌での抑制効果を報告してきた。一方、phenacyl isothiocyanate は、ラット膀胱において発癌性が報告された。今回、同じイソチオシアネート系物質、DITC の修飾効果を BBN 誘発マウス膀胱発癌モデルにおいて検討したので報告する。

【方法】150 匹 5 週齢雄 ICR マウスを 5 群に分け、第 1 群各 44 匹、第 2 群各 35 匹、第 3 群 30 匹、第 4 群各 15 匹、第 5 群 25 匹とし、5 週齢より第 2、4 群に 100 ppm DITC 含有食を、他の群には基礎食 (CE-2) を与え、6 週齢より第 1~3 群に 500 ppm BBN を 7 週間、飲水投与し、第 4、5 群には浄水を投与した。BBN 最終投与 1 週間後、第 2 群は基礎食に、第 3 群は基礎食から実験食にし、32 週間実験終了全匹屠殺、剖検し、病理組織学的診断を行った。細胞増殖の指標として cyclin D1 の免疫染色を行い、検討した。

【結果・考案】体重は、発癌剤を投与した第 1、2 群は、コントロール群に比べ、有意の体重抑制傾向を認めしたが、第 3 群には体重抑制傾向を認めなかった。発癌剤を投与しなかった第 4、5 群間では、有意差は認めなかった。膀胱腫瘍発生率では、第 1 群に比し、担腫瘍動物数は第 2 群で有意の減少が認められた。第 3 群では減少傾向を認めた。dysplasia でも、第 1、2 群に減少を認めた。今回の結果から、DITC には BBN 誘発マウス膀胱発癌に対してイニシエーション期投与で明らかな抑制効果が、ポストイニシエーション期投与で抑制傾向を認めた。DITC は、膀胱発癌に対する癌の化学予防物質となりうることが示唆された。

P-63

ペルオキシゾーム増生物質(2, 4-dichlorophenoxyacetic acid(2, 4-D), Wyeth(WY)-14643)投与ラット、マウスの腎尿細管に認められた特徴的な病理組織変化

○尾崎圭介^{1,2}, Joel F. Mahler¹, Joseph K. Haseman¹, Cindy R. Moomaw¹, Matthew L. Nicolette¹, Robert R. Maronpot¹, Abraham Nyska¹ (¹NIEHS, ²住友化学・生科研)

ペルオキシゾーム増生物質はラット、マウスに長期間投与することにより、肝臓に前癌病変や腫瘍性病変(肝細胞癌、肝細胞腺腫)を惹起させることが知られている。種々の医薬品、農薬、プラスチック可塑剤、ホルモンなど環境中に存在する様々な物質がペルオキシゾーム増生作用を有する。National Toxicology Program (NTP)が実施している環境化学物質の安全性評価の一環として、代表的な4つのペルオキシゾーム増生物質(WY-14643, 2,4-D, gemfibrozil, dibutylphthalate)についてラット、マウス及びハムスターへの影響が評価された。そのうちの2つの化学物質(WY-14643, 2,4-D)を3ヶ月間投与することによりラット、マウスに惹起された特徴的な腎尿細管の変化について病理組織学的に検討した。病変は腎髄質外帯外層に局限し、尿細管の一部を比較的小型の細胞が密に占拠し核密度の高い領域として観察され、尿細管の再生あるいは過形成と考えられた。ペルオキシゾーム増生の指標酵素であるcytochrome P-450 4Aおよびcatalaseの免疫組織化学的染色により、髄質外帯外層の正常細胞は腎臓の他の領域の細胞に比較し強い陽性を示したが、当該病変部位は陰性であった。電顕では影響を受けた細胞におけるミトコンドリア数量の顕著な減少が観察された。当該病変はハムスターの腎臓には認められなかった。2種の化学構造の異なるペルオキシゾーム増生物質により腎尿細管に同様の変化を認めたことから、当該変化はペルオキシゾーム増生作用に起因する変化であると考えられた。

P-64 未性成熟および性成熟期のマーモセットとラットの精巣間細胞におけるテストステロン合成の組織化学的検討

○友成由紀, 河裾健志, 倉田祥正, 勝田 修, 土谷 稔 (三菱化学安科研)

ラットでは精巣のテストステロン合成について詳細に検討されている。しかし、マーモセットの精巣ホルモン合成については限られた情報しかない。演者らは、マーモセットを用いた精巣への毒性影響を検討するための背景データを得る目的で、未性成熟および性成熟期以降のマーモセットとラットについて、精巣間細胞でのテストステロン合成を組織化学的に比較した。【材料と方法】マーモセット5匹(6, 12, 18, 28, 52カ月齢, 各1匹), ラット4匹(5, 10週齢, 各2匹)の精巣未固定材料を用いて、 3β -hydroxysteroid dehydrogenase (3β -HSD), Non-specific esterase (nE)の酵素組織化学的検討を行った。【結果】マーモセットの精巣間細胞において、 3β -HSD活性は未性成熟期の6カ月齢から僅かに認められ、性成熟した18カ月齢以降は強いレベルを維持した。nE活性はほぼ性成熟に達した12カ月齢から僅かに認められ、18カ月齢以降は強いレベルを維持した。ラットの精巣間細胞では、 3β -HSD活性, nE活性とも性成熟前の5週齢から認められ、10週齢でも同程度の活性を示した。【まとめ】未性成熟から性成熟期における精巣間細胞でのテストステロン合成はマーモセットとラットで活性発現時期が異なる事が判明した。

P-65 ラット子宮内膜の間質細胞における alpha-smooth muscle actin の発現

○下元貴澄^{1,2}, 吉田 緑¹, 勝田真一¹, 高橋正一¹, 谷本 倫¹, 前川昭彦¹
(¹佐々木研・病理, ²大塚製薬株式会社・徳島研)

【はじめに】Alpha-smooth muscle actin(α -SMA)はヒト子宮内膜の間質細胞に存在し、増殖期においてその発現が増加することが知られている。今回我々はラットおよびマウス子宮の間質細胞における α -SMA の発現とその意義を検索するため、性周期を有するラットおよびマウスの子宮、さらに卵巣摘出した後エストロゲンもしくはエストロゲン様物質を投与したラットの子宮を用いて間質細胞における α -SMA の発現を経時的に検討したので報告する。

【材料および方法】**実験①**:成熟した SD, F344 および Donryu ラット, ICR および IVCS マウスの子宮を 10%中性緩衝ホルマリン液で固定後パラフィン包埋し、 α -SMA の発現を免疫組織化学的技法により観察した。**実験②**:9 週齢 Donryu ラットの卵巣を摘出後、DMSO(Vehicle), 17 β -estradiol(E_2)5 μ g/kg もしくは *p-tert-octylphenol*(OP)100mg/kg を 2 日間あるいは 14 日間反復皮下投与し、子宮について**実験①**と同様に観察した。

【結果および考察】**実験①**:観察した系統のラットにおいて子宮内膜の子宮腺周囲には α -SMA 陽性を示す紡錘形の間質細胞が見られたが、マウスではその発現は明らかでなく、子宮内膜における間質細胞の α -SMA に対する染色性には種差が認められた。**実験②**:卵巣摘出したラット子宮内膜では、子宮腺を取り囲む紡錘形の間質細胞は α -SMA 陰性であったが、 E_2 もしくは OP の 2 日間反復皮下投与により α -SMA 弱陽性を示し、14 日間反復皮下投与によりその発現は増強した。以上の結果、ラット子宮腺周囲には α -SMA 陽性を示す紡錘形の間質細胞が存在し、エストロゲンもしくはエストロゲン様物質に影響を受けることが示唆された。

P-66 Pregnenolone-16 α -carbonitrile および Dexamethasone 投与に対する妊娠ラットの受ける影響について

○江尻紀子、片山圭一、上塚浩司、中山裕之、土井邦雄（東大 獣医病理）

我々は胎児にとって胎盤がどのような役割を果たしているのかを、特に、胎盤での薬物代謝に着目し、ラットを用いて検索を進めている。これまでに、ラット胎盤には妊娠日齢とはほぼ無関係に、薬物代謝酵素として重要なチトクロム P450 のうち CYP3A1 の発現が認められることを示した。

今回はラットで CYP3A1 を誘導する薬物として知られている Pregnenolone-16 α -carbonitrile(PCN)および Dexamethasone(DEX)を妊娠ラットに投与し、母体肝臓、胎盤および胎児肝臓での CYP3A1 の発現の推移について検索した。

妊娠 13 日目の F344 ラットに連続 4 日間、corn oil に懸濁した PCN (50mg/kg)、あるいは DEX (25mg/kg) を腹腔内投与した (4 回投与群)。これとは別に、妊娠 16 日目の F344 ラットに PCN (100mg/kg) あるいは DEX (100mg/kg) を腹腔内投与した (1 回投与群)。対照として溶媒のみを投与した群を用いた。妊娠 17 日目にエーテル麻酔下でと殺し、母体肝臓、胎盤および胎児肝臓を摘出し、免疫組織化学的手法およびウエスタンブロッティング法を用いて CYP3A1 の局在と発現量を検索した。

母体肝臓および胎児肝臓では、上記の薬物の投与により、ウエスタンブロッティング法、免疫組織化学的手法ともに CYP3A1 の発現量の著しい増加を示す結果を得た。発現部位については、母体肝臓では中心静脈周囲に主に発現が見られていたものが、肝小葉の広範囲にわたって陽性を示すようになり、胎児肝臓では全体に陽性細胞が散見されていたものが、全域にわたって陽性を示す細胞数が増加した。胎盤においてはウエスタンブロッティング法で CYP3A1 の発現の若干の増加をみたものの、母体および胎児の肝臓ほどの著増はみられなかった。発現部位については、対照群、投与群ともに栄養膜巨細胞の細胞質に陽性反応が見られ、陽性を示す領域については変化は見られなかった。

P-67 DMABラット前立腺発がんに対するNonylphenol と Genistein の影響

○竹下文隆^{1,2}、小川久美子^{1,2}、今井田克己^{1,3}、二口 充^{1,2}、白井智之^{1,2} (¹名古屋市立大学大学院・医学研究科・実験腫瘍学、²CREST、³香川医大・医・1病理)

【緒言】我々は内分泌攪乱作用が懸念されている 4-nonylphenol (NP)と、大豆イソフラボンであり estrogen 様作用が報告されている genistein (GS) の、3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl (DMAB) ラット前立腺発がんに対する影響を検討した。

【方法と材料】6週齢の F344 雄ラットを用い、DMAB (50 mg/kg bw) を隔週1回計10回皮下投与した。実験開始第20週より NP (2000, 250, 25 ppm) または GS (250, 25 ppm) を soybean free diet 中に混じて投与し、第60週で屠殺剖検した。

【結果】生存率、血中 testosterone 値、肛門挙筋重量、前立腺重量、精囊重量は、DMAB 単独投与群に対し、どの群においても有意な差はみられなかった。前立腺を中心に病理組織学的に検索した結果、腹葉の癌の頻度および1匹あたりの平均個数は、DMAB 単独投与群では58%および0.7個であった。一方 DMAB+NP 2000 ppm 群では、23%および0.2個、DMAB+GS 250 ppm 群では33%および0.3個で、DMAB 単独投与群に対して有意な差はみられず、NP、GS 投与による癌の発生の濃度依存性もみられなかった。また前癌病変である prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) の頻度、個数についても、DMAB 単独投与群と各群の間に有意な差はみられなかった。

【結論】4-nonylphenol および genistein は、DMAB ラット前立腺発がんモデルにおいて、前立腺腹葉での発がんに修飾作用を示さないことが明らかになった。現在、前立腺の他の葉、精囊の組織所見について検討中である。

P-68 出生児の性成熟齢での内分泌攪乱物質(Nonylphenol)の経胎盤あるいは授乳暴露による影響

○堤 友子¹、吉野裕子^{1,2}、河部真弓¹、今井則夫^{1,2}、白井智之² (¹大雄会医科研、²名市大・院・医学研究科・実験腫瘍学)

【目的】内分泌かく乱作用が疑われている Nonylphenol の出生児への影響を見る目的で、妊娠および授乳期間に母動物に Nonylphenol を暴露し、出生児の雄性生殖器の形態発生および分化・機能に対する影響について検討した。

【方法】11週齢 F344 ラットを交配させ、母動物の妊娠0日から離乳までの期間に Nonylphenol を 0, 0.1, 10 および 100mg/kg/day の投与量で毎日強制経口投与した。自然分娩により作出された F₁ 雄動物を 13週齢で屠殺剖検し、生殖器系を中心とした器官重量測定および精子検査を実施した。

【結果】母動物における妊娠および授乳期間中の飼料摂取量では群間に有意な差は認められなかったが、体重変化では Nonylphenol 100mg/kg 投与群で、対照群と比較して増加抑制傾向が示された。また同群において妊娠期間の延長が認められた。F₁ 雄動物の体重変化および生殖器系の器官重量で有意な差は認められなかった。また精子検査においては精子数、精子運動率および異常形態発現率のいずれにおいても有意な差は認められなかった。

【結論】母動物の妊娠および授乳期間中に Nonylphenol を 0, 0.1, 10, 100mg/kg/day の投与量で強制経口投与した結果、100mg/kg 投与群で母動物の妊娠期間に影響が認められたが、作出された F₁ 雄動物の性成熟齢での生殖器系の形態および機能に対しては影響を及ぼさないことが示された。

P-69 L-システインのラット精巣上体における水腫と血管透過性に関する検討

○澤本 修^{1,2}, 篠原誠治¹, 栗栖和信¹, 桑村 充², 山手丈至², 小谷猛夫²
(¹大塚製薬工場・鳴門研, ²大府大・院・獣医病理)

L-システインは、生体内に存在するアミノ酸の 1 つであり、食品添加物や医薬品としても広く用いられている。我々は、第 13, 14, 17 回本学会において、L-システインの高暴露により性成熟期のラットの精巣上体に精子肉芽腫が高率に誘発されることを報告した。また、精巣上体間質の水腫が精子肉芽腫形成に先立って認められることから、その関連性が窺われている。今回、L-システインによる精巣上体間質の水腫と精巣上体の血管透過性との関連について検討したので報告する。

【材料および方法】6週齢の Crj:CD(SD)IGS 雄ラットに L-システイン 1000mg/kg (5%水溶液)を 1, 3, 7, 14, 21, または 28 日間腹腔内投与した。対照として各投与期間に対応した無処置群を設けた (各群 3 匹)。L-システインの最終投与終了 4 時間後に 2%エバンスブルー・生理食塩液 4mL/kg を静脈内投与し、その 1 時間後に屠殺し、精巣、精巣上体および前立腺におけるエバンスブルーの漏出について観察し、その後器官重量測定および病理組織学的検査を実施した。

【結果および考察】L-システインの 1~7 日間投与では、エバンスブルーの漏出は認められなかった。14 日間投与では、精巣上体体部~尾部にエバンスブルーの顕著な漏出が認められ、21 日間投与では漏出はやや軽減し、28 日間投与では 1 例のみに軽度の漏出が観察された。組織学的検査では概ねエバンスブルー漏出を反映していた。一方、無処置群では、エバンスブルーの漏出はほとんど見られないものの、8 週齢 (14 日間投与に対応) では組織学的に精巣上体尾部における極めて軽度~中等度の間質の水腫が認められた。以上、性成熟期の無処置ラットでは血管透過性亢進を伴わない水腫が認められ、L-システインの高暴露は、精巣上体尾部に主座する血管の透過性を亢進し、時期特異的な水腫をさらに増強させることが明らかとなった。

P-70 DEHP の妊娠期暴露による胎仔および出生仔の雄性生殖器への影響

○斉藤義明¹, 白見憲司¹, 渡辺千朗¹, 永田伴子¹, 大澤徳子¹, 吉村慎介¹, 今井 清¹, 加藤正信²
(1:食薬センター・秦野研, 2:三菱化学・安科研)

我々はこれまでに、Peroxisome proliferator として知られているフタル酸エステルの一つである Di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) による成熟ラットの精巣傷害について報告してきた。今回、DEHP の経胎盤による雄性仔生殖器への影響について病理学的に観察したので、報告する。

【方法】母動物 (Crj:CD(SD)IGS ラット、膣栓確認日を妊娠 0 日とする) に、0、500 および 1000 mg/kg の DEHP を、妊娠 7 日から 11、13、15、17 あるいは 18 日まで強制的に連日、経口投与し、胎齢 (妊娠 0 日を胎齢 0 日とする) 12、14、16、18 および 20 日に剖検して胎仔の生殖巣ならびに精巣を病理学的に検索した。さらに、DEHP 500 および 1000 mg/kg を妊娠 7 日から 18 日までの 12 日間、連日、強制的に経口投与し、分娩後、出生仔を生後 7 週まで飼育して精巣および精巣上体の病理学的検査を実施した。

【結果】DEHP 投与群の胎齢 14 日以降では、生殖細胞の変性、小型化した間質細胞の限局性の増加あるいは過形成や細胞質内脂肪滴の減少、多数の生殖細胞を含む生殖索の径の増大が観察され、胎齢 20 日では多核の生殖細胞が認められた。1000 mg/kg 投与群の出生仔における生後 7 週での観察では、精細管腔内に多核巨細胞が含まれる精細管の萎縮がみられ、精細管の拡張や精巣網の拡張の認められる例もあった。その他、間質細胞の過形成、複雑に分岐し萎縮した精細管、精巣全体の壊死がみられる例もあった。同群の精巣上体では、顕著な萎縮、腔の拡張や腔内に細胞残屑の貯留がみられ、間質ではリンパ球浸潤や肉芽腫などが観察された。500 mg/kg 投与群では、これらの変化は観察されなかった。

【考察】DEHP の胎仔期暴露により、これまでに報告されている di(n-butyl) phthalate 投与における胎仔精巣への変化とはほぼ一致した。従って、DEHP 投与により生殖巣あるいは精巣に抗アンドロゲン作用を示唆する組織学的変化が引き起こされることが明らかとなった。

P-71 パラクミルフェノールのラットにおける雌性生殖器に対する影響 (第2報)

池崎信一郎¹、西村信雄¹、池谷政道¹、梅村建夫¹、若林佐知子¹、工藤佳代子¹、中村厚¹、田村一利¹、鎌田栄一²、長谷川隆一² (¹ボゾリサーチ、²国立衛研・総合評価研究室)

【はじめに】パラクミルフェノール [p-(α , α -ジメチルベンジル)フェノール、以下 PCP] は、一般に界面活性剤及び防腐防カビ剤として使用されている。我々は、第 17 回本学会において、PCP を 4 日齢の新生児雌ラットに 18 日間連続投与することで、卵巣の萎縮性変化や下垂体の FSH 陽性細胞の減少などが惹起されたことを報告した。今回、化学構造が類似したビスフェノール A (以下、BPA) との比較を目的として、前回と同様の試験形態で PCP 及 BPA を処置し、病理組織学的に検討するとともに、両化合物の生殖能に及ぼす影響についても検討した。【材料及び方法】Sprague-Dawley 系の生後 4 日齢の新生児ラット雌雄各 36 匹を 3 群に分け、0 (オリーブ油、溶媒対照群)、300mg/kg の PCP [サンテクノケミカル(株)] 及び BPA [和光純薬工業(株)] を生後 4 日齢から 18 日間にわたって反復経口投与した。各群とも半数例は投与期間終了時に、残りの半数例は 9 週間休薬後に、全身諸臓器について病理組織学的に検索した。また、別に同様の処置を施した雌雄各 40 匹を用いて休薬 9 週間後の生殖能について検討した。【結果及びまとめ】PCP 及び BPA の 300mg/kg 投与群では、休薬終了後に前回と同様に閉鎖卵胞数の増加、黄体数の減少及び卵胞嚢胞がみられた。雌の発情サイクルにおいては、溶媒対照群では大きな乱れは見られなかったのに対し、PCP 群及び BPA 群では持続発情を示す個体がみられたことにより、発情サイクルの延長が認められた。以上の如く、PCP の雌性生殖器への組織学的変化は概ね前回と同様の結果が得られ、同様の変化は BPA 処置でもみられた。また、PCP 及び BPA 処置の雌では、発情サイクルの乱れを示す個体がみられた。

P-72 代表的な精巣毒性物質を投与した幼若ラットの精巣の病理学的変化

○中島信明、榎本秋子、桑原真紀、吉田敏則、竹内幸子、真板敬三、原田孝則 (残農研)

代表的な精巣毒性物質を幼若動物に投与することによって生じる精巣の変化を病理学的に検査した。

【材料と方法】試験群として、Flutamide (FT)、1,3-dinitrobenzene (1,3-DNB) および Ethylene glycol monomethyl ether (EGME) を投与する群 (各 11~13 匹) を設けた。FT (50 mg/kg/日) の投与は 8~12 日齢時の 5 日間、1 日 1 回背部皮下に行なった。1,3-DNB (25 mg/kg/回) と EGME (500 mg/kg/回) は、12 日齢時に 1 回だけ強制経口投与した。各群の半数の動物を投与終了日の翌日に、残りの半数を投与終了日の 7 日後に剖検し、精巣を検査した。

【結果・考察】EGME 投与群では、体重の増加抑制傾向が観察され、投与後 7 日目の精巣重量に有意な低下が認められた。FT 投与群には投与終了後 1 日目と 7 日目の精巣重量に有意な低下が観察された。

アンドロゲンレセプター拮抗物質で抗アンドロゲン作用を持つ FT を投与した群に認められた精巣重量の低下および精細管の形態的变化は、精細管成熟の遅延を反映している可能性が高いと考えられた。1,3-DNB 投与群では、精細管の構造は対照群とほとんど差がなかったが、中心部の空隙に、剥がれて壊死に陥ったとみられる好酸性の精細胞が対照群におけるよりも高い頻度で観察された。EGME 投与群では、精細管内での細胞配列はほぼ正常であったが、精細管中央部の精母細胞の数が対照群と比較すると著しく少なく、すべての精細管の管径が顕著に短かった。成熟ラットにおいてセルトリ細胞をターゲットにして精巣を障害する 1,3-DNB および精母細胞をターゲットにして精巣に障害を与える EGME は、幼若ラットにおいても成熟動物と同じ細胞に対して組織変化を起す可能性が推測された。

P-73 IGS ラットの甲状腺における神経節細胞様細胞の増殖を伴う C 細胞腺腫

○杉本加代子、渋谷一元、平井卓哉、布谷鉄夫 (日生研)

〔はじめに〕ラットにおける神経節細胞の腫瘍はまれであり、副腎髄質の褐色細胞腫との混合腫瘍および下垂体での発生が報告されている。一方、甲状腺におけるこの腫瘍の報告は、これまで Sprague-Dawley ラットの 1 コロニーにおける報告しか見あたらない。今回、我々は老齢 IGS ラットの甲状腺 C 細胞腺腫組織内に神経節細胞 (GC) 様細胞の増殖巣を認めたので報告する。

〔材料および方法〕本症例は、背景資料の収集を目的として長期飼育された 109 週齢の Crj:CD(SD)IGS 雄ラットである。甲状腺は 10%中性緩衝ホルマリンに固定後パラフィン包埋し、HE、グリメリウス法、PAS、クリューバーバレーラ (KB) 染色等の各種特殊染色を施した。さらに、カルシトニン、クロモグラニン A、S-100、Neuron-specific enolase (NSE)、シナプトフィジン、GFAP に対する抗体を用いて、免疫組織化学的に検索した。

〔成績およびまとめ〕正常な濾胞上皮細胞の間に、好酸性細胞質と核仁明瞭な中～大型円形核を有する中型類円形細胞の胞巣状増殖巣が認められた。これら中型細胞は免疫染色において正常な C 細胞と同様にカルシトニン陽性であり、同部位は C 細胞腺腫と判断された。この腫瘍組織のなかに、明瞭な核仁をもつ偏在性の大型淡明核と豊富な弱好酸性細胞質を有する大型多極性細胞が増殖していた。これら大型細胞は、HE 染色にて細胞質の中心がやや明るく、辺縁が好酸性から両染色性に濃染する細胞質を有し、その部位は KB 染色によりニッスル小体陽性を示していた。また、この大型細胞は免疫染色においてカルシトニン陰性、クロモグラニン A、NSE およびシナプトフィジン陽性であった。以上の結果から本症例の甲状腺 C 細胞腺腫の組織内に GC 様細胞が含まれることが示された。

P-74 エストラジオールを投与したラット下垂体におけるエストロゲン・レセプター、特に TERP-1 の発現変動について

○柿本恒知^{1,2}、美谷島克宏^{1,2}、黒谷玲子¹、岩坂俊基²、正田俊之²、小泉治子²、宮川義史²、長村義之¹ (¹東海大・医・病態診断系病理, ²日本たばこ・安全研)

〔はじめに〕Truncated estrogen receptor product 1 (TERP-1)は、1995 年 Friend らによって分離されたラット下垂体に特異的なエストロゲン・レセプター α (ER α)の isoform であるが、その機能についてはまだ明らかではない。今回、我々は卵巣摘出(OVX)ラットに多量のエストラジオール(E2)を投与し、過形成を誘発した時の ER α および TERP-1 の発現変動を解析したので報告する。

〔方法〕SD 系雌ラット(6 週齢)に OVX を施し、2 週間後から E2 (オバホルモンデポー, 3 mg/kg/週)を 1、2 および 4 週間反復投与(im)し、下垂体を採取した。下垂体は、免疫組織化学法にて下垂体の ER α 蛋白の発現を、RT-PCR 法にて ER α および TERP-1 mRNA の発現を比較した。さらに E2 を投与した動物にプロモクリプチン(BC, 3 mg/kg)を併用投与(sc, 解剖前 4 日間)した場合についても検索した。なお、対照として偽手術(Sham)動物および OVX 動物に溶媒を投与する群を設定した。

〔結果〕ER α 蛋白は OVX で Sham より強く発現し、E2 投与で減弱した。ER α mRNA は PCR サイクル 30 回以上で発現したが、群間で明らかな発現の差は認められなかった。TERP-1 mRNA は PCR サイクル 33 回以上で発現し、OVX により発現が認められなくなり、E2 投与により強く発現した。なお、BC 併用投与は ER α 、TERP-1 とともに E2 投与との明らかな差は認められなかった。

〔考察〕多量の E2 投与により顕著な過形成が誘発される細胞は、主としてプロラクチン(PRL)細胞とされており、また PRL 細胞は ER α が優勢であることが知られている。今回の検索では、OVX、E2 投与により ER α 蛋白の発現は変動しているにも関わらず ER α mRNA の発現に明らかな差は認められなかった。一方、TERP-1 mRNA は生体内の E2 量に依存した動態を示した。Resnick らは、エストロゲンにより活性化された ER を TERP-1 が抑制することを示唆していることから、TERP-1 は E2 多量投与による PRL 細胞の過剰反応を弱めるように作用していることが考えられる。

P-75 カニクイザルの副腎の Cortical nodule についての病理組織学的検索

○不二 哲, 福田綾子, 山下修子, 石丸啓介, 上村裕洋, 前田 博, 宮脇宏彰 (新日本科学)

【緒言】副腎皮質の束状帯または網状帯における限局性細胞腫大巣 (Cortical nodule : CN, Focal hyperplasia など同義語多数) は, 各種動物を用いた毒性試験でも時折観察される自然発生病変であるが, 3-7 歳のカニクイザルでの発生率は雌雄とも 10%前後 (新日本科学背景データ) とかなり高率である。しかし, 特にサルにおける CN の本態についてはこれまでほとんど検索されていない。今回我々は, カニクイザルの CN について若干の病理組織学的検索を行ったので報告する。

【材料および方法】過去に実施した毒性試験に供された 3-7 歳, 雌雄のカニクイザルの副腎について HE 染色標本を検索し, CN が認められた例から, 好酸性細胞よりなるものと好酸性細胞と淡明細胞が混じるものを中心に 28 例を選んだ。パラフィンブロックより連続切片を作製し, HE 染色および, PCNA, チトクローム P450 の 6 分子種 (CYP1A1, 2B1, 2C11, 2E1, 3A2 および 4A1), ビメンチン, c-erbB-2, および p53 の各抗体を用いて免疫組織化学染色を実施した。免疫染色標本は CN 部分と周囲の副腎皮質組織の染色性に差が有るか, CN 内の細胞の染色性は均一かを指標に検討した。

【成績】HE 染色で CN は, 構成細胞の染色性から好酸性型, 淡明細胞型および両者が種々の割合で混じる混合型の 3 型に分類された。免疫染色では一般的に, CYP1A1, 2B1, 2E1 および 2C11 では同じ動向を示し, 周囲より濃染し, 一方 CYP3A2 は逆に淡染する傾向にあった。しかし, CN 内の細胞でも網状帯部分と束状帯部分で染色性が異なったり, まだら状の染色性を示す例や周囲との強弱が逆の染色性を示す CN もあった。CYP4A1 とビメンチンは周囲と異なる染色性を示す例が多いものの, 染色態度は様々であった。PCNA による増殖活性は明らかではなかった。c-erbB-2 および p53 は全例の全 CN において陰性であった。

【まとめ】今回検討した抗体によって CN は周囲とは異なる酵素変異を示す細胞集団であることが明らかとなった。しかし, CN 内の細胞は必ずしも単一の性状を示さず, CN の発生母がヘテロな場合も存在する可能性が示唆された。さらに, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase などの副腎皮質細胞関連の免疫染色を実施して, HE 染色標本での形態と CN の本態についてまとめて行く必要があるものと考えられた。また, 前腫瘍性病変としての観点からも CN を検討して行きたい。

P-76 免疫抑制剤および抗炎症剤投与による HgCl₂ 投与 Brown Norway ラットの炎症性病変の抑制効果

○金林智倫^{1,2}, 鈴木和彦¹, 中山裕之¹, 土井邦雄¹ [1 東大・獣医病理, 2 (株)バイオ病理研究所]

Brown Norway (BN) ラットに塩化第二水銀 (HgCl₂) を投与すると, 自己抗体の産生および腸粘膜炎, 糸球体腎炎, 間質性肺炎など多様な臓器に炎症を引き起こすことを第 17 回毒性病理学会で報告した。今回は, BN ラットに HgCl₂ を単回投与し, 免疫抑制剤あるいは抗炎症剤を連日投与することにより免疫抑制剤および抗炎症剤による炎症性病変の抑制効果を病理組織学的に検索した。

【方法】

8 週齢の雄の BN ラットに免疫抑制剤 (FK506, 1mg/kg) あるいは抗炎症剤 (デキサメタゾン, 1mg/kg) を HgCl₂ (1mg/kg) 単回皮下投与前日から 4, 8 および 16 日後まで 1 日 1 回皮下投与し, 各時点でそれぞれ剖検し, 病理組織学的検索を行った。

【結果と考察】

HgCl₂ 単回投与群では, 小腸の粘膜固有層および粘膜下織に好中球, リンパ球等の炎症細胞浸潤が慢性に認められた。腎臓では尿管上皮の壊死・脱落后, 尿円柱および間質への炎症細胞浸潤が認められた。肺では, 肺胞壁および小血管周囲に好酸球, リンパ球等の炎症細胞の浸潤が認められた。脾臓では 8 日目にリンパ濾胞の拡張と胚中心の活性化が認められた。これらの病変は 8 日目でピークを迎え, その後軽減した。一方, FK506 あるいはデキサメタゾン投与群では, 腎臓については顕著な抑制効果が認められたのに対し, 小腸では抑制効果は軽度であった。以上のことから, 臓器によって HgCl₂ による炎症経過に差がある可能性が示唆された。これらの薬剤による炎症の抑制機序については目下検討中である。

P-77

Hydroxyurea(HU)-induced apoptosis in the mouse fetus

○G. H. Woo, K. Katayama, J. Y. Jung, K. Uetsuka, H. Nakayama and K. Doi(Department of Veterinary Pathology, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo)

The teratogenic potential of hydroxyurea (HU) in experimental animals has been well known for several decades. Generally, HU exhibits cytotoxic effects on the rapidly proliferating S-phase cells and ultimately induces cell death by specific inhibition of DNA synthesis without any effect on RNA or protein synthesis.

In this study, the dose dependence of the histopathological changes in mouse fetus following HU treatment was investigated. 26 pregnant mice were divided into 5 groups. HU were administrated intraperitoneally (IP) to 3 females on days 13 of gestation at a single dose level of 100, 300, 400, or 500mg/kg, respectively. 13 mice of each group were sacrificed by heart puncture under ether anesthesia at 12 and 24 hours after treatment.

The pyknotic or karyorrhectic cells in the fetal central nervous system (CNS) were increased in HU-treated animals in a dose-dependent manner. Increase of these cells was associated with injection dose. Apoptotic cells identified by TUNEL-positive nuclei were observed in CNS, mesenchymal tissues, liver and so on. They also showed electron microscopic characteristics identical to those of apoptotic cells.

Present results suggest that enhancement of apoptotic cell death in fetal tissues and organs may play a crucial role in the fetotoxicity and teratogenicity. Time-course study on the development of HU-induced apoptosis in mouse fetus is now in progress.

P-78 Ethylnitrosourea 誘発胎盤栄養膜細胞のアポトーシスおよび細胞周期静止とその胎仔に与える影響

○片山圭一, 上野将紀, 高居宏武, 江尻紀子, 上塚浩司, 中山裕之, 土井邦雄 (東大・獣医病理)

Ethylnitrosourea (ENU)はアルキル化剤で, 代表的な催奇形性物質である。これまでに, 我々は ENU が胎仔の中枢神経組織を中心にアポトーシスおよび細胞周期静止を誘発し, このことが ENU の胎仔毒性および催奇形性の発現に重要な役割を果たしていることを報告した。今回は ENU の胎盤に対する影響を調べるため, ENU を妊娠 13 日目の母ラットに投与し, 投与後の胎盤を病理組織学的に検索し, 胎仔の中枢神経組織の病変と比較した。胎盤では ENU 投与後 3 時間目から胎盤迷路部の栄養膜細胞において TUNEL 法に陽性を示すアポトーシス細胞の増加と Bromodeoxyuridine (BrdU)に陽性を示す DNA 合成期にある細胞の減少がみられた。アポトーシス細胞は投与後 6 時間目にピークに達し, 48 時間目にはコントロールとほぼ同じ程度に戻った。BrdU 陽性細胞は ENU 投与後 3 時間目から減少し, 投与後 6 時間目に最も少なくなり, 48 時間目にはコントロールとほぼ同じレベルに戻った。胎仔中枢神経組織ではアポトーシス細胞は ENU 投与後 3 時間目からすでに高値を示し, 12 時間目にピークを迎え, 48 時間目にはほぼ消失した。BrdU 陽性細胞は ENU 投与後 6 時間目に最も減少し, 48 時間目にはほぼコントロールと同じぐらいまで回復した。p53 免疫染色では投与後 3~6 時間目の胎盤迷路部の栄養膜細胞および胎仔神経上皮細胞の核に陽性像が認められた。ENU 投与後 2 日目(妊娠 15 日目)および 8 日目(妊娠 21 日目)の胎仔・胎盤はコントロールと比べて重量の減少が認められ, 組織学的には胎盤迷路部および脳室壁の厚さの減少が顕著であった。胎盤基底部分および脱落膜にはコントロールと比べて目立った変化は認められなかった。以上より, ENU は胎仔組織のみでなく, 胎盤の迷路部の栄養膜細胞にも p53 依存性にアポトーシスおよび細胞周期静止を誘発し, それによって誘発された胎盤の機能障害が ENU の胎仔毒性の発現に 2 次的に関与している可能性が示唆された。また, 胎盤の迷路部と基底部分・脱落膜では ENU に対する感受性が全く異なることが示された。

P-79 Tg-rasH2およびnonTg-rasH2マウスの26週間無処置飼育における背景データ

○菅野 宏、田中丸 善洋、石村 美祐、神鳥 仁志、山崎 秀樹、佐々木 啓
(武田薬品 薬物機能第二研究所 光支所)

【緒言】我々は前回の第17回日本毒性病理学会において、ILSI-HESI国際共同研究として行われたCB6F1-Tg-rasH2マウスを用いたMetaproterenol sulfateの26週間がん原性試験の結果を報告した。本報告では、上記試験と同時期に背景データ収集の為に実施したTg-rasH2マウス(Tg)および非遺伝子導入の同腹児のワイルドタイプCB6F1マウス(nonTg)を26週間無処置飼育した結果について報告する。

【材料及び方法】26週間無処置飼育したTg雌雄各100例及び非遺伝子導入の同腹児であるnonTg雌雄各50例について、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

【結果・まとめ】Tgの体重は、雌雄ともにnonTgと比較して低値傾向を示した。剖検では、Tgの雄で脾臓の黒色変色巣が、Tgの雌雄で各器官における結節性病変あるいは変色巣がnonTgに比べ高頻度にみられた。病理組織学的検査では、Tgの雌雄で脾臓に血管肉腫(雄：8/100例、雌：7/100例)、肺に腺腫(雄：5/100例、雌：6/100例)および腺癌(雄：7/100例、雌：3/100例)、ハーダー腺に腺腫(雄：2/100例、雌：1/100例)がみられた。また雄ではハーダー腺に腺癌(5/100例)、肝臓に肝細胞腫(5/100例)がみられ、また胸腺に組織球性肉腫、皮膚に血管腫、皮下組織に血管肉腫、結腸に腺腫、回腸に悪性リンパ腫、肝臓に血管肉腫、口腔内に乳頭腫、前胃に乳頭腫、脳に膠芽腫、尾に乳頭腫および腎臓に血管肉腫(以上、各1/100例)、雌では腔に乳頭腫および肺に胸膜中皮腫(以上、各1/100例)がみられた。非腫瘍性病変では、Tgの雌雄のほぼ全例で舌および骨格筋における筋線維の再生像・筋線維の大小不平等を示す筋症、雌雄の胃で腺胃粘膜下に炎症性細胞浸潤、腎臓で好塩基性尿細管が高頻度にみられた。nonTgでは腫瘍性病変として、雄でハーダー腺の腺腫(2/100例)のみがみられた。その他、本報告ではTgおよびnonTgにおいて散発的にみられた他の所見についても紹介する。

P-80 rasH2マウスの52週間飼育期間中に認められた自然発生病変 —26週間試験の背景データとの比較—

○土屋毅幸、佐野文子、後藤和広、小林 潔、坂入鉄也、岡田味世子、杉本次郎、務台 衛
(三菱ウエルファーマ・安全性研)

【緒言】CB6F1-TgrasH2マウス(rasH2マウス)の26週を超える長期飼育における自然発生病変の報告は少ない。我々は、52週間飼育したrasH2マウスおよび同腹仔の非遺伝子導入マウス(Non-Tgマウス)を病理組織学的に検索し、自然発生病変について26週間がん原性試験の背景データ(第17回本学会 佐野ら)と比較したので報告する。

【材料及び方法】7週齢の雌雄のrasH2マウスおよびNon-Tgマウス、各々15匹を実験動物中央研究所より購入し、1週間の検疫・馴化後、試験に供した。5匹/ケージで52週間飼育し、60週齢にて剖検し、全身の主要器官・組織について病理組織検査を実施した。

【結果】飼育24週以降、rasH2マウスで雄4例、雌3例が死亡し、雌2例を瀕死期殺した。死亡あるいは衰弱原因は、脾臓、皮下あるいは子宮の血管肉腫、肺の腺癌および脾臓の悪性リンパ腫であった。また、Non-Tgマウスでは、雄2例に尿閉による死亡がみられた。52週生存動物では、腫瘍性変化として、rasH2マウスで肝細胞腺腫、肺の細気管支・肺胞腺腫および腺癌、脾臓、皮下あるいは子宮の血管肉腫、皮膚の乳頭腫、ハーダー腺の腺腫、胸腺腫がみられた。Non-Tgマウスでは、肺の細気管支・肺胞腺腫、前胃の乳頭腫、ハーダー腺の腺腫および腹腔内脂肪における脂肪肉腫がみられた。非腫瘍性変化として、rasH2マウスで骨格筋の筋症、胸腺の被膜外リンパ球、脾臓の血管拡張、肝細胞の脂肪化が、両マウスに共通して胃、下顎腺および腎臓の白血球浸潤、腎尿細管上皮の好塩基性変化、副腎の被膜下細胞過形成、心臓の心筋線維肥大、卵巣の間質細胞過形成ならびに子宮の嚢胞状内膜過形成が高頻度に認められた。

【まとめ】26週を超える飼育により、rasH2マウスでは主に血管肉腫による生存率の低下や、26週ではみられなかった腫瘍/非腫瘍性病変の発現の増加が見られた。よって、rasH2マウスを用いたがん原性代替試験法において、26週間以上の投薬期間を設けた場合、自然発生病変や死亡率の増加を考慮する必要があると考えられる。今回の52週飼育の結果から、rasH2マウスを用いた代替試験法においては、26週間の投与期間が妥当なものであると考えられた。

P-81

rasH2 マウスの前胃発がん感受性に関する検討 — Butylated hydroxyanisole の長期投与および休薬による変化 —

○ 後藤 和広¹, 岡田 味世子¹, 土屋 毅幸¹, 坂入 鉄也¹, 杉本 次郎¹, 諸橋 鉄男²,
高木 司郎¹, 務台 衛¹ (三菱ウエルファーマ・¹安全性研, ²信頼性保証部)

【目的】我々は、第17回本学会で、CB6F1-TgrasH2 マウス(rasH2 マウス)に非遺伝毒性前胃発がん物質である Butylated hydroxyanisole(BHA)を26週間混餌投与したところ、腫瘍性病変の誘発はみられなかったが、前胃に過形成が誘発されたことを報告した。今回、我々は、rasH2 マウスに BHA を52週間の長期投与した場合について検討した。また、26週間投与により誘発される増殖性病変の休薬による影響についても検討した。

【材料および方法】8週齢の rasH2 マウス雌雄各70匹および同腹子の Non-Tg マウス雌雄各30匹を用いた。長期投与の検討として、rasH2 および Non-Tg マウスそれぞれ雌雄各30匹(15匹/群)に BHA を0および10000ppmの用量で52週間混餌投与し、投与終了後、屠殺・解剖した。休薬の検討として、rasH2 マウス雌雄各40匹に、BHA を10000ppmの用量で26週間混餌投与し、投与終了時、休薬1,2および13週時に屠殺・解剖した。採材した胃は、前胃を伸展固定し、組織学的検査を行った。

【結果】52週間投与によって、rasH2 および Non-Tg マウスのいずれの前胃にも過形成が誘発されたが、いずれのマウスの前胃にも腫瘍性病変は誘発されなかった。52週間投与による rasH2 マウスの前胃過形成の発現頻度・程度は Non-Tg マウスの52週間投与時、rasH2 マウスの26週間投与時よりも明らかに高かった。また、26週間投与による rasH2 マウスの前胃過形成は、休薬13週時に、発現頻度・程度が減少する傾向を示し、BHA 持続刺激の除去により回復性を示す可逆性の変化であった。

【まとめ】BHA 52週間投与では、26週間投与と比べて過形成病変の進展がみられるものの、腫瘍性病変を誘発するには至らなかった。このことは、BHA のような非遺伝毒性前胃発がん物質に対して rasH2 マウスの前胃は発がん感受性が低いことを示している。一方、前胃は、rasH2 マウスにおいて遺伝毒性発がん物質を投与した際の腫瘍好発部位であることが知られている。これらより、rasH2 マウスにおける前胃発がん過程には、外因的な遺伝子障害作用が必要であると推察される。

P-82

rasH2 マウスに BHT を組み合わせた肺発がん物質早期検出ツール開発の試み

○梅村隆志¹, 児玉幸夫², 日置恭司³, 西川秋佳¹, 今沢孝喜¹, 岡崎和志¹, 広瀬雅雄¹, 井上 達², 野村達次³, 黒川雄二⁴ (¹国立医衛研・病理, ²毒性, ³実中研, ⁴佐々木研究所)

「目的」ヒト型 c-Ha-ras 遺伝子導入マウス (rasH2 マウス) は種々の遺伝毒性発がん物質の短期検出に有用である可能性が示されている。特に我々は、本マウスの肺発がん物質に対する高感受性に着目し、rasH2 マウスに肺発がん物質のブチルヒドロキシアニソール (BHT) を適用した早期肺発がん物質検出ツール (rasH2/BHT ツール) の樹立を目指している。今回は、3種類の既知遺伝毒性肺発がん物質の urethane (UR)、4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO)ならびに diethylnitrosamine (DEN)を用いて、rasH2/BHT ツールの有用性を検討した。「方法」雌雄8週令の rasH2 マウスまたは野生型マウス各48匹に UR 250 mg/kg を腹腔内、4NQO 15 mg/kg を皮下、DEN 60 mg/kg を腹腔内にそれぞれ単回投与して、半数には投与翌日より週1回、BHT 400 mg/kg を、残りの動物には溶媒のコソ油を経口投与した。動物は発がん物質投与後の3, 6および9週目に解剖し、肺全葉について腫瘍性病変の有無を検索した。また UR については同様の実験プロトコルにより、500, 250, 125 および0 (溶媒) mg/kg を投与して、投与後6週目での肺腫瘍性病変について検索した。「結果」BHT を投与した rasH2 マウスでは、UR で雌雄とも6週目、4NQO で雄の9週目、DEN では雄で9週、雌で6週目より肺腫瘍発生頻度の増加が認められた。また、種々の濃度の UR に関して、BHT を投与した rasH2 マウスでは雄で250 mg/kg 以上、雌で125 mg/kg 以上から発生頻度が増加した。一方、UR 500 mg/kg のみ投与した雌の rasH2 マウスを除いて、発がん物質のみを投与した rasH2 マウスならびに何れの野生型にも実験期間を通じて腫瘍発生頻度の増加は認められなかった。「考察」rasH2 マウスに BHT を組み合わせる事により、3種の異なる肺発がん物質の発がん性を9週間以内で検出し得たことから、短期肺発がん物質検出系としての rasH2/BHT ツールの有用性が示された。

○上田明子、小林 忍、宮脇茂樹、内本啓史、篠田保彦、中澤素邦、
渡辺正孝、岩倉啓子（日本新薬・安全研）

【緒言】aly/aly (ALY) マウス (C57BL/6J系) は1986年に日本新薬(株)において発見された全身のリンパ節とパイエル板を欠損する免疫不全マウスである。このマウスのaly遺伝子をBALB/c系マウスに導入し、BALB/c-aly (c-aly) マウスを作出したところ、耳介、頸背部等に皮膚炎が認められ、免疫不全による易感染性が疑われた。

そこで、皮膚炎を含め、このc-alyマウスの病理学的特徴について検索したので報告する。

【材料および方法】19～33週齢のc-alyマウス、雄11匹、雌14匹を屠殺、剖検後、全身主要臓器ならびに肉眼的病変部位を10%中性緩衝ホルマリンで固定し、常法に従い、薄切切片を作製し、HE染色に加え、PAS染色をし、組織学的検査を行った。

【結果】主に顔面、耳介、頸背部および外陰部において薄紅、脱毛および痂皮形成が認められ、組織学的には表皮の錯角化を伴った過角化、角化細胞の単細胞壊死および好酸性細胞質内封入体、表皮の微小膿瘍、表皮直下における好酸球を主とした炎症性細胞の浸潤および細菌感染による皮下の肉芽腫が認められた。錯角化および肉芽腫性炎を除く同様の変化は食道ならびに前胃においても認められた。また、肺においてはニューモシスティス・カリニ(PC)の感染が認められた。その他、外分泌腺である唾液腺、耳下腺、外涙腺、脾臓の間質におけるリンパ球様細胞、好酸球の浸潤および導管の過形成ならびにALYマウス同様、末梢リンパ節および腸管パイエル板、胸腺および脾臓の形成不全が認められた。

【まとめ】c-alyマウスはALYマウス同様にリンパ系組織の形成不全を示したが、細菌ならびにPCに対し易感染性を示した。また、外分泌腺の間質において、リンパ球様細胞のみならず好酸球の浸潤も認められた。

P-84 低カタラーゼマウスの自然発生腫瘍

金啓志、陸恵梅、小原正之、石村美祐、白木克尚、柏原昌次、上坂敏弘、加藤修、○渡辺敦光
(廣大・原医研・環境変異)

低カタラーゼマウスは Feinstein 等により C3H マウスより 1966 年に開発された。このマウスはカタラーゼ量が親系統より少なく、反対に SOD 活性が高い。又放射線照射肝腫瘍、胃腫瘍並びに皮膚腫瘍のモデルとして使用されている。しかしながら自然発生の報告はない。そこで本実験は2年間の飼育後の自然発生腫瘍を検討した。【動物】広大原医研で兄妹交配行い系統維持している C3H/C^{bs}/Gen の雄 151 匹並びに雌 161 匹を使用した。その内訳は経時的に2年間観察群と430日付近に屠殺した群を設け、結果は生後499日迄飼育群並びにそれ以降の500日群として結果を整理した。【結果】雄の体重は7カ月目まで増加しその後定常状態を保ち、17ヶ月目より徐々に低下した。雌は18カ月目まで増加し、その後減少した。特に17ヶ月目からは雄の体重と一致した。雄では375日目に死亡した動物で肝腫瘍が認められ、その後徐々に死亡した。雌では491日目から死亡が認められ、620日に死亡した動物にリンパ腫が認められた。499日目群では腫瘍の発生率は35/90(39%)で大部分が肝腫瘍であった。雌では21/112(19%)で卵巣腫瘍が19例(17%)に発生した。500日以上群では雄の腫瘍発生率は51/61(84%)で、重複腫瘍を持つ個体も増加した。75%が肝腫瘍で、肺腫瘍が23%に、リンパ腫や肉腫が各々11%に出現した。又、肝腫瘍の肺転移が認められた。雌では24/49(49%)に腫瘍が発生し、卵巣腫瘍並びに肉腫が14%に、肝腫瘍が14%、肺腫瘍が10%に、リンパ腫が6%に認められた。【結論】C3Hの2年間飼育での自然発生腫瘍は雄では80%でその大部分が肝腫瘍の74%で、肺腫瘍は19%であった。雌では55%の自然発生腫瘍で、その内卵巣腫瘍は22%であった。これらの結果よりC3H由来のC3H/C^{bs}/Genの自然発生腫瘍はC3Hマウスに類似した。

P-85

肥満糖尿病マウス (C57BL/KsJ *db/db*) でみられた自然発症肝増殖性変化

○原敦子、菌部弘聡、江幡幸子、篠原基輝、四家喜一、木幡信彦 (日本ケミファ(株)・研究所)

db/db マウスはレプチン受容体の変異、肥満、過食、高血糖、高インスリン血症などを示す肥満・糖尿病モデルとして、薬効評価に広く使用されている。マウスにおける加齢性肝病変は限られた系統で詳細な報告があるものの、本系統に関する報告はまだない。今回、C57BL/KsJ *db/db* リタイア動物 (雌、約 40 週齢) で肝臓に増殖性変化が認められたので報告する。

雌性 8 週齢 C57BL/KsJ *db/db* Jcl マウスは日本クレア(株)より購入し、餌 (CRF-1, オリエンタル酵母(株)) 及び水を自由摂取させ 8 か月間にわたり群飼育した。

38-41 週齢で 11 例について剖検したところ、うち 4 例に肝臓の結節性病変 (直径 1-12mm, 単発性、隆起性) を認めた。病理組織学的検査で 1 例には胆管様成分と肝細胞成分を含む腺癌が認められ、腎盂腫瘍 (乳頭状) を併発していた。残りの 3 例には肝細胞腺腫が認められた。*db/db* マウスの起源は、C3H や B6C3F1 比肝細胞腫瘍発生に抵抗性があるといわれる C57BL/6 に属している。しかし、*db/db* マウスは約 4 週齢から肥満が起り、瀰漫性の肝細胞脂肪化と肝細胞肥大が持続して生じている。*db/db* マウスの自然発生腫瘍についてはさらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

P-86 フローサイトメトリーを用いた骨髄細胞型別分類による 骨髄毒性検出法の検討

○杉山幸嗣、永田雅史、藤原里美、中村和希、丸山敏之 (塩野義製薬・新薬研)

【目的】医薬品の非臨床試験における骨髄毒性評価法として従来骨髄塗抹標本の鏡検による骨髄細胞型別分類が行われている。近年、Criswell ら¹⁾は骨髄細胞の myeloperoxidase 活性の強弱とサイズの違いを利用したフローサイトメトリーによる分類法を報告し、骨髄細胞型別分類の客観化・迅速化を試みている。今回我々は開発候補化合物の初期の骨髄毒性スクリーニングに応用することを目的として、Criswell らの方法を改良、骨髄毒性を有する化合物 (5-FU) のマウス及びラット骨髄への影響を評価し、骨髄塗抹標本の鏡検による骨髄細胞型別分類の結果と比較検討した。【材料及び方法】10~11 週齢の BALB/cAnNCrj 雌マウス及び 9 週齢の Jcl:SD 雌ラットを用いた。5-FU の 40 mg/kg をマウスに 1 日 1 回、2 日間静脈内投与あるいは 30, 45 及び 60 mg/kg をラットに 1 日 1 回、4 日間経口投与し、各々最終投与翌日に大腿骨骨髄の骨髄有核細胞数の測定と細胞の型別分類を行った。フローサイトメトリーによる検討では、それぞれの動物の大腿骨骨髄より 1×10^7 cells/mL の浮遊液を調製し、dichlorofluorescein 染色を施した後に FACScan/BD Biosciences で分類解析し、各群のそれぞれの分画に含まれる細胞の比率を算出した。各分画の細胞種はドットプロット上でゲーティングした細胞集団を EPICKS ALTRA/BECKMAN COULTER でソーティング後鏡検により確認した。骨髄塗抹標本の鏡検による骨髄細胞型別分類はメイ・ギムザ染色を施した標本上の 500 個の骨髄細胞についてそれぞれの細胞種の数と計測した。【結果】フローサイトメトリーによる検討結果ではマウス、ラットともに赤芽球系細胞、分裂期骨髄球 (骨髄芽球~骨髄球)、成熟期骨髄球 (後骨髄球~成熟顆粒球)、リンパ球及び単球の構成比率 (%) が鏡検による計測結果とよく整合した。5-FU 投与マウスの骨髄では骨髄有核細胞数が対照群の約 1/2 量に減少し、赤芽球系細胞及び成熟期骨髄球比率の増加、分裂期骨髄球比率の著減について鏡検による細胞の型別分類結果と概ね整合した。5-FU 投与ラットの骨髄では骨髄有核細胞数が減少し、細胞の型別分類結果は 5-FU 投与マウスの結果と同様であった。これらの変化はいずれも概ね用量依存的であった。【まとめ】我々が改良した骨髄細胞型別分類法は骨髄毒性スクリーニングに強力な手段になり得ると判断した。1) K. A. Criswell et al., Cytometry 32:9-17, 1998

- 吉野裕子^{1,2}、二口 充²、佐野真士¹、萩原昭裕¹、玉野静光¹、白井智之² (¹大雄会医科研、²名市大・院・医学研究科・実験腫瘍学)

[目的] 癌転移は、原発巣において多段階の変化を経て転移能が獲得された後に形成されるが、その段階の原発巣では分化度の低下や脈管浸潤などの組織学的変化が予想される。そこで、我々が開発したラット肝癌自然肺転移モデルを用いて、原発巣である肝臓を病理組織学的に経時的に検索し、転移を予測あるいは転移に関与するような原発巣の組織学的変化を追究した。

[方法] 6週齢 F344 雄ラットに DEN を 100mg/kg B.W. で実験開始時に 1 回腹腔内投与し、3 日後より N-nitrosomorpholine を 40 ppm で 14 週間飲料水投与した。実験第 14, 18, 20, 22, 24, 36 および 40 週に屠殺剖検し、肺に転移巣が形成されている時期の肝細胞癌と、形成されていない時期の肝細胞癌を経時的に観察し、その病理組織像と肺転移形成との相関性について検索した。また、血液中出现する腫瘍細胞の有無もあわせて検討した。

[結果] 転移のない時期(実験第 14 から 20 週)では、高分化型肝細胞癌は 60~82%、中分化型 18~40%であった。転移がみられた時期(第 22 から 40 週)では高分化型 40~76%、中分化型 20~58%、低分化型 0~6%であった。さらに脈管浸潤像の出現頻度・数も、肺転移形成との相関は認められなかった。また血液中の腫瘍細胞は、転移形成のない 20 週から 100%観察された。一方、楕円形で大型な索状構造を呈する組織像に着目すると、肺転移形成の 4 週間前に出現し、その頻度・数の経時変化は、肺転移の頻度・数の上昇と明瞭な相関が観察された。

[結論] 我々の肝癌自然肺転移モデルを用いて原発巣の経時的変化を検討した結果、肺転移形成と肝細胞癌の分化度には関連が見られなかったが、楕円形で大型な索状構造を呈する特徴的な病理組織像の出現が転移形成と相関する可能性が示唆された。

●×E●

発表者索引

(数字は演題番号、下線は演者)

A		E		原 明	P-62
阿部 寛	P-47	江幡 幸子	P-85	原 敦子	<u>P-85</u>
足立 健児	<u>P-22</u>	枝元 洋	P-36	原 卓司	P-27
Byeongwoo Ahn	1	江尻 紀子	<u>P-66</u> , P-78	原田 孝則	11, P-72
相磯 成敏	P-19, P-20	榎本 秋子	P-72	長谷川 和成	P-29, P-30
安藤 稔	2	榎本 眞	16, P-29		P-53
安藤 信明	3, P-44		P-30, P-53	長谷川 隆一	P-71
安藤 智美	P-12	F		Joseph K. Haseman	
青木 正美	15	不二 哲	<u>P-75</u>		P-63
青木 豊彦	P-12, P-43	藤平 司郎	P-13	橋本 佳奈	2
有村 卓朗	7, 9, <u>12</u>	藤井 悦子	<u>P-32</u>	橋詰 薫	P-55
	P-49	藤原 里美	P-86	畑中 豊	P-55
朝元 誠人	<u>S1-4</u> , 21	深町 勝巳	S1-2, <u>32</u>	畠山 和久	4
	P-52	福田 綾子	P-75	早川 和宏	<u>P-12</u> , P-43
朝野 由美	P-61	福島 昭治	13, 23, 24	林 和廣	28
B			P-04, P-05	樋野 興夫	<u>S1-1</u> , P-33
Kay Babcock	S1-3		P-06, P-46	日置 恭司	P-82
C			P-48, P-57	平井 卓哉	P-73
Jeong Hwan Che	1	船橋 英行	2	平尾 潤	P-58
曹 永晩	S1-4, <u>21</u>	古濱 和久	18, P-21	広瀬 雅雄	7, 8, 9,
D		古里 征国	26		12, 30
傳田 阿由美	3	二口 充	P-67, P-87		P-07, P-08
土井 賢一郎	P-05, <u>P-06</u>	G			P-23, P-24
土井 邦雄	14, P-16,	槐島 健太郎	10		P-25, P-49
	P-22, P-51,	後藤 和広	P-26, P-55		P-50, P-56
	P-66, P-76,		P-80, <u>P-81</u>	廣瀬 善信	P-42, P-62
	P-77, P-78	H		蛭間 正巳	17
土居 卓也	<u>P-15</u>	萩原 淳司	P-06	外岩戸 尚美	S1-4, 21
Yvonne P. Dragan	<u>S1-3</u>	萩原 昭裕	P-87		<u>P-52</u>
Paul H. Duray	<u>S2-2</u>	箱井 加津男	P-04	堀 隆夫	10
		韓 範錫	1, 32, P-39	堀口 浩資	18
		羽野 寛	26	堀井 郁夫	P-37
				星 正治	P-11
				星 学	<u>P-48</u>

星野 範子 17
 星谷 達 4
 細井 理代 P-29, P-30
 P-53
 細川 雅史 P-35
 細川 暁 P-12, P-43
 寶珠山 五月 31

 I
 市原 敏夫 5
 井口 綾子 P-54
 飯高 健 25, 29
 P-34, P-45
 池田 五子 P-09
 池本 文彦 P-59
 池谷 政道 P-71
 池崎 信一郎 P-71
 今井 清 P-70
 今井 則夫 5, P-68
 今井 俊夫 8, P-07
 P-08, P-50
 今井田 克己 5, P-67
 今沢 孝喜 P-56, P-60
 P-82
 稲上 敦士 P-12, P-43
 猪又 晃 P-37
 井上 裕章 P-09
 井上 知 P-61
 井上 達 P-82
 石田 誠一 12
 石井 かおり 31
 石井 俊也 4
 石川 加代子 P-40
 石丸 啓介 P-75
 石村 美祐 P-79, P-84
 石崎 まゆみ P-29, P-30
 P-53
 磯村 美乃里 31
 板垣 伊織 17

伊藤 純子 P-23
 伊藤 裕子 22
 伊藤 恒夫 P-32
 岩城 理進 P-28
 岩倉 啓子 P-83
 岩倉 洋一郎 P-40
 岩坂 俊基 P-74
 岩崎 省吾 P-14
 岩田 聖 P-29, P-30
 P-32, P-53
 岩田 眞 2
 泉 啓介 19, 28
 P-10
 泉 忍 P-40

 J
 Dong Deuk Jang 1
 J. Y. Jung P-16, P-77

 K
 角 将一 2
 甲斐 清徳 P-21
 梶村 哲世 P-21
 柿本 恒知 P-74
 柿沼 千早 P-47
 加国 雅和 23, P-27
P-46
 鎌田 栄一 P-71
 神原 由季 P-55
 上村 裕洋 P-75
 神谷 研二 P-11
 金林 智倫 P-76
 金澤 卓 16
 神鳥 仁志 P-79
 金田 信也 28, P-10
 金子 雅宏 P-48
 金子 吉史 P-14
 Jin Seok Kang 1
 菅野 宏 P-79

菅野 剛 P-15, P-38
 唐沢 弥生 P-41
 Rezaul Karim 23
 檜本 佳典 P-21
 柏原 昌次 P-84
 片桐 卓 P-19, P-20
 片山 圭一 14, P-51
 P-66, P-77
P-78
 片山 雅貴 P-42, P-62
 加藤 淳彦 P-41
 加藤 文恵 31
 加藤 正信 P-70
 加藤 修 P-84
 勝田 真一 6, P-65
 勝田 修 P-15, P-38
 P-64
 河部 真弓 P-57, P-68
 川口 博明 S1-2, 10
 P-18
 河野 友紀子 P-38
 河裾 健志 P-64
 花見 正幸 P-59
 木原 亨 P-29, P-30
 P-53
 木川 英美 P-33
 Cheul Kyu Kim 1
 Dae Joong Kim 1
 木本 直哉 P-27
 木村 正明 P-28
 金 啓志 P-84
 木ノ本 寿子 P-54
 木下 アンナ 24
 北野 光昭 24
 清沢 直樹 P-58
 小林 潔 25, 29
 P-80
 小林 幹英 P-12
 小林 忍 P-83

小林 敏之	S1-1	真鍋 淳	P-40, P-58	森 秀樹	<u>S2-3</u> , P-42
小玉 拓郎	P-18	Robert R. Maronpot			P-62
児玉 幸夫	P-82		P-63	森 聖	24
河内 眞美	<u>P-33</u>	丸山 博司	18	森村 圭一朗	13, 23
河下 伸	P-09	丸山 敏之	P-86		P-05, P-46
甲野 裕之	<u>27</u> , P-01	政岡 俊夫	26		P-48
	P-02, P-03	増村 健一	P-60	諸橋 鉄男	P-31, P-81
	P-35	梶富 直哉	7, <u>9</u>	本岡 覚	P-12, P-43
小泉 治子	P-74		P-49	村井 隆	P-46
小嶋 聖	<u>P-27</u>	松本 浩良	P-59	村田 奈保	18
小西 陽一	3, 18	松本 正博	P-13	務台 衛	25, P-55
小谷 猛夫	P-69	松岡 哲也	4		P-80, P-81
糺谷 高敏	P-07, P-33	松岡 洋一郎	<u>S1-2</u> , 20	武藤 朋子	<u>26</u>
木幡 信彦	P-85	松嶋 周一	P-61	武藤 幸子	<u>P-51</u>
工藤 佳代子	P-32, P-71	米良 幸典	P-54		
国安 弘基	3	南 孝則	28, P-10		N
久野 寿也	P-42, P-62	峰村 由貴恵	<u>P-24</u>	永井 博文	<u>15</u>
倉田 祥正	P-64	三沢 保幸	P-32	長野 嘉介	P-19, P-20
栗本 忠	P-54	三谷 弘明	S1-1	永岡 隆晴	P-09
栗栖 和信	P-69	三橋 誠	<u>P-05</u> , P-06	長島 吉和	4
黒木 宏二	P-33	三井 雅之	18	永田 雅史	P-86
黒川 雄二	6, P-82	三森 国敏	7, 30	永田 伴子	P-70
黒谷 玲子	P-74		P-07, P-09	永山 良子	<u>P-29</u> , P-30
日下部 愛泉	<u>P-26</u>		P-23, P-24		P-53
串田 昌彦	P-57		P-25, P-50	内藤 暁宏	19, 20
楠岡 修	3, P-36	三輪 昌弘	P-54	中江 大	<u>3</u> , 6
桑原 真紀	P-72	宮嶌 宏彰	P-75		P-44
桑村 充	P-69	美谷島 克宏	P-74	中村 厚	P-71
桑山 知登世	<u>P-47</u>	宮島 留美子	P-29, P-30	中村 和市	P-86
			P-53	中西 豊	P-28
	L	宮川 義史	P-74	中島 信明	<u>P-72</u>
陸 恵梅	P-84	宮下 和夫	P-35	仲辻 俊二	P-13
	M	宮田 裕人	<u>P-28</u>	中山 裕之	14, P-16
前田 博	P-75	宮内 慎	P-47		P-22, P-51
前川 昭彦	6, P-65	宮脇 茂樹	P-83		P-66, P-76
Joel F. Mahler	P-63	水谷 昌人	P-27		P-77, P-78
真板 敬三	11, P-72	柰 昌治	13	中澤 素邦	P-83
牧野 俊彦	P-40, <u>P-58</u>	百瀬 修二	S1-1	成田 祐士	P-09
		Cindy R. Moomaw	P-63		

Matthew L. Nicolette P-63
 仁保 直子 P-08
 西川 秋佳 P-56, P-60
 P-82
 西川 智 P-27
 西川 隆之 13
 錦辺 優 P-59
 西村 信雄 P-71
 西岡 卓也 P-55
 新田 由美子 P-11
 能美 健彦 P-60
 野村 達次 P-82
 布谷 鉄夫 P-73
 Abraham Nyska P-63

O

緒方 聖也 P-40
 小川 浩史 27
 小川 久美子 P-67
 小川 元女 P-04
 小川 秀治 P-54
 小川 友美恵 P-22
 小川 由美恵 P-41
 小原 正之 P-84
 大平 東子 P-29, P-30
 P-53
 大西 隆仁 19
 大野 理絵 P-28
 大谷 周造 P-57
 大石 裕司 P-13
 岡田 味世子 P-26, P-31
 P-80, P-81
 岡庭 梓 4
 岡崎 和志 P-56, P-60
 P-82
 岡崎 欣正 P-15, P-38
 沖本 一夫 P-33
 大河内 江里子 P-48

奥野 泰由 P-57
 小俣 武志 P-54
 小野寺 博志 8, 30
 P-07, P-08
 P-50
 尾上 正治 2
 長村 義之 P-74
 大澤 徳子 P-70
 太田 尚 P-59
 大塚 亮一 11
 大塚 敏広 P-10
 大槻 勝紀 22
 尾崎 圭介 P-57, P-63
 小澤 正吾 12

P

Henry C. Pitot S1-3

S

三枝 順三 P-16
 斉藤 準 4
 斉藤 義明 P-70
 斎藤 有司 P-40
 酒井 洋樹 25, 29
 P-34, P-45
 坂入 鉄也 P-26, P-31
 P-80, P-81
 坂田 佳子 P-42, P-62
 佐久間 恭子 P-40
 佐野 文子 P-26, P-55
 P-80
 佐野 真士 P-87
 Linda Sargent S1-3
 佐々木 稔 P-59
 佐々木 啓 P-79
 佐藤 玄 P-43
 佐藤 均 P-27
 佐藤 元信 P-28
 佐藤 尚哉 P-31

佐藤 琢 P-31
 佐藤 洋 18, P-21
 佐藤 順子 P-36
 澤田 純一 12
 澤本 修 P-69
 清家 則孝 24
 関島 勝 P-38
 妹尾 英樹 P-19, P-20
 P-46
 沈 鈞 P-04
 柴田 雅朗 22
 渋谷 淳 7, 9, 12
 P-08, P-49
 渋谷 一元 P-73
 志賀 敦史 16, P-53
 重松 秀一 17
 四家 喜一 P-85
 嶋田 昇二 P-42
 下元 貴澄 6, P-65
 Dong Hwan Shin 1
 篠田 和俊 31
 篠田 保彦 P-83
 篠原 基輝 P-85
 篠原 誠治 P-69
 白井 紀充 25, 29
P-34, P-45
 白井 智之 S1-4, 5, 21
 P-52, P-67
 P-68, P-87
 白木 克尚 P-84
 白根 里加 P-28
 正田 俊之 P-74
 早田 正和 10
 孫 和永 P-60
 曾根 秀子 P-56
 藪部 弘聡 P-85
 園田 二郎 P-12, P-43
 杉江 茂幸 P-42, P-62
 杉原 芳樹 P-12

杉本 次郎 P-26, P-31
P-80, P-81
杉本 加代子 P-73
杉本 哲朗 P-22, P-41
杉山 幸嗣 P-86
須方 督夫 P-57
隅田 孝司 27
鈴木 一生 P-27
鈴木 勝士 P-37
鈴木 和彦 P-76
鈴木 雅実 P-22, P-32
P-41
鈴木 周五 21

T

田川 義章 24
田口 和博 P-59
田口 周平 10, P-18
泰間 美紀 P-01
高場 克己 P-27, P-46
高木 広憲 Z, 9, 12
P-49
高木 久宜 P-07, P-50
高木 司郎 P-09, P-44
P-81
高橋 明子 P-25
高橋 正一 6, P-65
高橋 則行 7, 9, 12
P-49
高橋 智 21
高橋 徹行 P-39
高居 宏武 P-78
高島 茂樹 P-02
高須 伸夫 P-61
高須賀 信夫 32, P-39
武田 眞記夫 11, P-51
竹田 剛 P-27
竹川 潔 P-07, P-09
武井 由弘 17

竹下 文隆 P-67
竹内 哲也 P-19, P-20
竹内 幸子 P-72
瀧澤 保 8, P-07
P-08, P-23
P-24, P-25
P-50
玉野 静光 5, P-87
田村 一利 P-36, P-71
田村 啓 P-50
田中 英樹 P-44
田中 浩二 P-33
田中 卓二 27, P-01
P-02, P-03
P-35

田中丸 善洋 P-79
谷 洋一 P-55
谷口 久次 P-39
谷本 倫 6, P-65
谷野 幹夫 P-01
立松 正衛 S2-4, 25
29, P-34
P-45, P-54
田谷 一善 6
田澤 洋一 17
照屋 志乃 P-32
友成 由紀 P-15, P-64
鳥井 幹則 P-61
鳥山-馬場弘靖 20, S1-2
戸塚 ゆ加里 P-45
豊沢 かおる P-33
坪田 健次郎 P-13
螺良 愛郎 P-13
土谷 稔 P-15, P-38
P-64
土屋 紀子 P-61
土屋 毅幸 P-26, P-80
P-81

津田 洋幸 S1-2, 19
20, 32
P-03, P-39
辻内 俊文 3, 18
塚本 徹哉 25, 29
P-34, P-45
築館 一男 P-12, P-43
恒成 一郎 P-17
築野 卓夫 P-39
都留 清志 P-14
鶴亀 真依子 P-36
堤 雅弘 3, 18
堤 友子 P-68

U

内田 和美 2
内本 啓史 P-83
上田 明子 P-83
上田 誠 8, 30
P-07, P-08
P-50
上田 しのぶ 19
上原 久典 28
上原 小百合 P-59
上野 将紀 14, P-78
上野 芳夫 11
上坂 敏弘 P-84
上塚 浩司 P-22, P-51
P-66, P-77
P-78
梅田 ゆみ P-19, P-20
梅村 隆志 P-56, P-60
P-82
梅村 建夫 P-71
畝山 智香子 7, 9, 12
P-49
牛島 俊和 P-48
白見 憲司 P-70
内海 博之 P-44

宇和川 賢 P-57

V

Pham Quang Vinh P-42, P-62

W

若林 敬二 16, P-45

若林 佐知子 P-71

涌生 ゆみ P-15

和久井 信 26

鰐淵 英機 13, 23, 24
P-04, P-05

P-06, P-48

P-57

Jerrold M. Ward S2-1

鷺塚 昌隆 P-54

渡辺 千朗 P-70

渡辺 大 4

渡辺 敦光 P-84

渡邊 まゆ美 P-31

渡辺 正孝 P-83

渡邊 隆夫 30

魏 民 13, 23
P-04, P-05

P-06

G. H. Woo P-77

Y

山田 泰広 S2-3, P-42
P-62

山口 悟 11

山口 裕子 4

山川 誠己 P-29, P-30
P-32, P-53

山本 郁夫 P-30

山本 正敏 17

山本 昌美 25, 29
P-34, P-45

山崎 秀樹 P-79

山下 弘太郎 P-15

山下 修子 P-75

山手 丈至 P-17, P-69

矢本 敬 P-40, P-58

Ki Hwa Yang 1

矢野 善久 P-57

八十島 昭 P-16

安原 加壽雄 P-07, P-23
P-24, P-25

P-50

安井 雄三 P-29, P-30
P-53

横山 司甫 17

米山 茂樹 17

吉田 浩己 S1-2, 10
P-18

吉田 浩二郎 P-42, P-62

吉田 緑 6, P-65

吉田 敏則 11, P-72

吉井 一良 P-54

吉川 堯 4

吉村 章子 17

吉村 慎介 P-70

吉野 裕子 P-68, P-87

吉谷 慎一郎 P-02

義澤 克彦 P-13

Young Won Yun 1

協賛企業一覧

寄付金

アムジェン(株)
岩井化学薬品(株)
大塚製薬(株)
(株)大塚製薬工場
小野薬品工業(株)
オリンパス光学工業(株)
鐘淵化学工業(株)
キッコーマン(株)
杏林製薬(株)
協和発酵工業(株)
興和(株)
三栄源 FFI (株)
三基科学工芸(株)
三共(株)
(株)三和化学研究所
(財)残留農薬研究所
塩野義製薬(株)
(財)食品農医薬品安全性評価センター
シンジェンタジャパン(株)

住友化学工業(株)
生化学工業(株)
ゼリア新薬工業(株)
第一製薬(株)
大正製薬(株)
大日本製薬(株)
大鵬薬品工業(株)
(株)大雄会医科学研究所
ダウ・ケミカル日本(株)
武田薬品工業(株)
中外製薬(株)
帝国臓器製薬(株)
帝人(株)
日研化学(株)
日本たばこ産業(株)
日本バイオアッセイ研究センター
日本ベーリンガーインゲルハイム(株)
日本メジフィジックス(株)
日本ロシュ(株)

日本ワイスレダリー(株)
ノバルティスファーマ(株)
バイエル薬品(株)
ファイザー製薬(株)
富士レビオ(株)
藤沢薬品工業(株)
(株)ボゾリサーチセンター
三菱ウェルファーマ(株)
(株)三菱化学安全科学研究所
明治製菓(株)
明治乳業(株)
(株)メルシャンクリンテック
(株)八神製作所
山之内製薬(株)
ライオン(株)
(株)ラボ
理科研(株)

広告・展示

(株)エイチ・アンド・ティー
オリエンタル酵母(株)
オリンパス プロマーケティング(株)
協和メデックス(株)
(財)残留農薬研究所

(株)新日本科学
(株)大雄会医科学研究所
東洋理工(株)
豊田通商(株)
日本エスエルシー(株)

日本クレア(株)
(財)日本生物科学研究所
(株)日本バイオリサーチセンター
(株)バイオ病理研究所

ドリンク

佐藤製薬(株)
日本コココーラ(株)
森永乳業(株)

(50音順)

組織標本作製、組織検査から最終報告書まで



■よきパートナー・サイエンティフィックテクニシャンを目指して■

受託業務

組織標本作製

- ヘマトキシリン・エオジン重染色標本作製
- 特殊染色標本作製
- 免疫染色標本作製
- その他

組織学的検査

- GLPに則った病理組織学的検査
- 開発スクリーニングにおける病理組織学的検討
- 作用メカニズム、作用部位等の基礎検討における組織学的検討
- 病態動物における組織学的検討
- その他

安全性研究コンサルタント

- 研究企画から最終報告書まで

秘密は完全に守ります
迅速、廉価です

このような時に御用命下さい

- 標本作製、組織学的検査を一括委託したいとき
 - 実験が立て込んで期限に間に合わないとき
 - 病理要員が急に不足したとき
 - 安全性研究以外で病理設備・要員のいない研究室
- ※切り出し、包埋、薄切、染色、検査のどの段階からお引き受けいたします。

サンプル、標本、報告書の受発送は

航空便で当日着きます。

宅配便で九州・四国・関西・中部地区は翌日、関東以北は翌々日に着きます。

※輸送中に固定液の組織へのほど良い浸透が行えます。



株式会社

バイオ病理研究所

大分空港から車で10分
(打ち合わせに便利)

〒873-0511

大分県東国東郡国東町小原1200-2

TEL (0978) 72-0454

FAX (0978) 72-2320

E-Mail: biopathology@muji.biglobe.ne.jp

TAR-150Tg

技術と信頼で 30 年

トランスジェニック アイソレーター

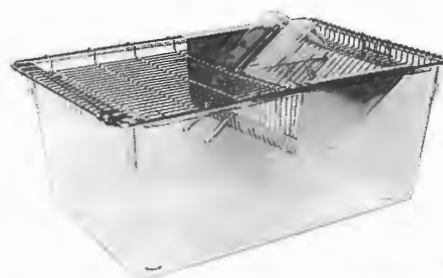
DNA 組換え動物飼育用〈マウス・ラット・その他のげっ歯類〉



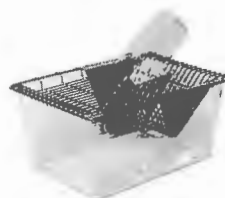
DNA 組換えマウス・ラット等トランスジェニック動物〈Tg 動物〉飼育用として開発された装置で、主に DNA 組換え後の動物の飼育・繁殖・維持に適しています。給排気に HEPA フィルターを組み込み、給・排気の除菌、4ブロック二重扉構造による相互感染の防止、逃亡防止に効果を発揮いたします。

又、組換え工程に用いられる交配用動物〈非 Tg 動物〉等の外部より導入されて来た動物の検疫と、SPF 維持が可能です。

小スペースかつ可動性のあるアイソレートシステムです。



TP-105 ラット PC ケージ



TP-106 マウス PC ケージ



TP-102 マウス PC ケージ



TP-107 マウス PC ケージ

TAR-150Tg

〈寸法〉1,500W × 650D × 2,100H

〈材質〉ステンレス〈sus304〉製

〈電源〉AC100V 200W コンセント

※ご希望により寸法の変更、陰圧仕様にも製作致します。

収容匹数

使用マウスケージ	サイズW×D×H	本体材質	匹数/ケージ	ケージ収容数	マウス総匹数
TP-107	125 × 200 × 110	PC・TPX・PSF	1~2	48	18~96
TP-106	175 × 245 × 125	PC・TPX・PSF	2~5	36	72~180
TP-102	215 × 320 × 140	PC・TPX・PSF	5~10	24	120~240
使用ラットケージ	サイズW×D×H	本体材質	匹数/ケージ	ケージ収容数	ラット総匹数
TP-105	280 × 440 × 180	PC・PSF	1~5	12	12~60

マウスケージ本体材質〈フタはステンレス製〉PC:ポリカーボネート TPX:ポリオレフィン PSF:ポリサルフォン
※ご希望に応じフィルターキャップの製作も致します。



東洋理工株式会社

東京本社：東京都板橋区成増1-5-9 〒175-0094

TEL. 03 (3930) 9133 (代表) FAX. 03 (3976) 2056

<http://www.toyo-riko.co.jp>

E-mail toyoriko@mx2.alpha-web.ne.jp

山梨工場：山梨県八代郡豊富村関原1234

◆実験動物飼育施設設計施工 ◆実験動物関連機器 ◆医・理化学関連機器

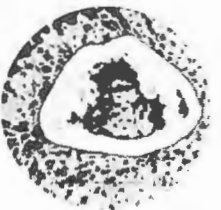
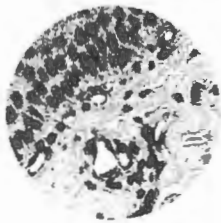


CTBRはクオリティー（品質）・リスポンシブネス（迅速）・イノベーション（革新）をモットーとして皆様のニーズにお応えいたします。

CTBR - 信頼と貢献に基づいた相互関係の発展をめざして...

CTBRは、1984年以来日本の医療業界の皆様とお仕事をしてまいりました。CTBRでは、研究者、技術者、サポート・スタッフを含む従業員総数1000人以上を雇用し、報告書オンタイム提出成績98%を誇っています。常に最高レベルのサービスを提供し、皆様の新薬開発の成功に貢献していくことを目指しています。

病理学試験 - CTBRの経験と専門分野



- ・ 獣医病理学者：12人（主にACVP認定者）
- ・ 病理科学技術者：160人
- ・ GLP準拠病理学評価：年間550件以上
- ・ パラフィン包埋組織標本の作成及び評価：年間650,000個以上
- ・ 特殊骨関連試験用標本作成：年間12,500個以上
- ・ 特殊病理学分野の専門責任者による特別指導
- ・ 特殊病理学部門に於ける経験と背景データ
 - 骨関連疾病：骨粗鬆症、関節炎等
 - 生体材料の組織標本作成・評価
 - 骨強度測定
 - 癌原性試験
 - 電子顕微鏡検査
 - イメージング（画像）：DXA、pQCTデンシトメトリー等
 - 免疫組織化学
 - 静注部位の病理学
 - 雄生殖能検査（MRA）
 - 神経病理学的検査
 - 骨形態計測
 - 呼吸器病理学
 - 獣医臨床病理学
- ・ 受託病理検査、及び *in vivo* 試験

ご連絡はCTBR 総代理店、豊田通商まで。



豊田通商株式会社 東京本社
物資部 ライフサイエンスグループ
試験サービスチーム
〒103-8655 東京都中央区日本橋2-11-9
電話: 03-3242-8158
Fax: 03-3242-8498



87 Senneville Road, Senneville, Quebec, Canada, H9X 3R3
Tel: (514) 630-8200 Fax: (514) 630-8230
E-mail: japanmarketing@ctbr.com Web site: www.ctbr.com

OYCの受託サービス

遺伝子解析から遺伝子機能解析へ…

20世紀から21世紀へ、バイオテクノロジーの動向は
遺伝子→蛋白質→細胞→ゲノム遺伝子の機能解析へと移りつつあります。

当社は常にこの動きに着目し、
皆様の研究開発をトータルサポートできるよう
支援サービス業を行っております。

遺伝子発現

クローニング,発現系の作製

昆虫細胞・哺乳類細胞による発現

組換え蛋白

哺乳動物細胞・昆虫細胞の
培養による生産

組換え体の培養, 組換え蛋白の調製

遺伝子改変動物

Tgマウス・ラット・ウサギ,
KOマウスの作製

SPF化, 飼育, 繁殖, 供給,
胚保存, 技術支援

行動解析試験, 機能解析試験,
薬理薬効試験

特別注文飼料,
特殊動物繁殖用飼料

抗体作製

ペプチド合成

ハイブリドーマの作製

モノクローナル抗体の
中規模・大量生産

ポリクローナル抗体の作製

抗体精製

その他の受託にも対応いたします。ぜひ一度お問い合わせください。

ORIENTAL YEAST CO.,LTD. (OYC)



オリエンタル酵母工業株式会社

バイオ事業部 〒174-8505 東京都板橋区小豆沢3-6-10

TEL : 03-3968-1192

FAX : 03-3968-4863

E-MAIL : fbi@oyc.co.jp

http://www.oyc.co.jp

The Technology is Love

可能性あるDATAが、今歩き出します。

薬理試験部門

- 薬効薬理試験
- ・中枢神経系関連試験
- ・呼吸・循環器系関連試験
- ・血液系関連試験
- ・代謝系関連試験
- ・消化器系関連試験
- ・泌尿器系関連試験
- ・炎症系関連試験
- ・アレルギー系関連試験
- ・眼科関連の薬効薬理試験
- ・OTC関連試験
- ・一般薬理試験
- ・安全性薬理試験
- その他

安全性試験部門

- 単回投与毒性試験
- 反復投与毒性試験
- 生殖発生毒性試験
- 抗原性試験
- 免疫毒性試験
- 刺激性試験
- 皮膚感作性試験
- 皮膚光感作性試験
- がん原性試験
- 遺伝毒性試験
- その他(聴覚毒性試験等)

試験対象物質

- 医療用医薬品
- 一般用医薬品
- 医薬部外品
- 健康食品
- 特定保健用食品
- 栄養機能食品
- 医療用具
- 化粧品
- 添加物
- 化学品
- 食品
- 雑貨
- 環境ホルモン候補物質
- その他



nbr 株式会社日本バイオリサーチセンター

〒501-6251 岐阜県羽島市福寿町間島 6丁目104番地
Tel.058-392-6222 Fax.058-392-2432

人間と動物の豊かな共生をめざして



NIBS

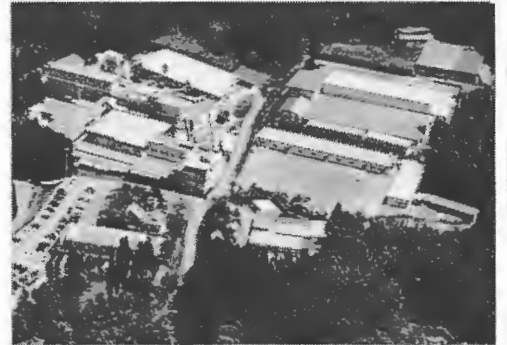
http://group.lin.go.jp/nibs/
E-mail:nibs@group.lin.go.jp

SNBL

医薬品開発総合受託機関

株式会社 新日本科学

安全性研究所
薬物代謝分析センター
臨床開発事業本部
臨床薬理研究所
SNBL USA, Ltd. (安全性研究所)



新日本科学グループでは、前臨床試験から臨床試験(Phase I、II、III)の受託、申請概要作成や電子申請のサポートまで医薬品開発にかかわる総合サービスをご提供します。
米国 シアトル郊外にSNBL USA, Ltd.を開設し、海外での医薬品開発をサポート致します。

連絡先: 本社 鹿児島県鹿児島郡吉田町宮之浦2438番地

TEL 099-294-2600 FAX 099-294-3619

Homepage: <http://www.snbl.com> <http://www.snblusa.com>

SLCの 実験動物



SPF動物

●クローズドコロニー

マウス S/c: ddY
S/c: ICR
ラット S/c: SD
S/c: Wistar
S/c: Wistar/ST
HOS*: Donryu
モルモット S/c: Hartley
ウサギ S/c: NZW
S/c: JW/CSK
ハムスター S/c: Syrian

●近交系

マウス BALB/c Cr S/c
C57BL/6 Cr S/c
* C57BL/6J Mms S/c
C3H/He S/c
DBA/2 Cr S/c
NZW/N S/c
* A/J Mms S/c
AKR/N S/c
CBA/N S/c
C3H/He N S/c
* C3H/He J Yok S/c
C57BL/10 Sn S/c
B10.A/SgSn S/c
B10.BR/SgSn S/c
B10.D2/nSn S/c
B10.QBR/SX S/c
B10.Sj/Sg S/c
F344/N S/c
WKAH/Hkm

B10
コンジェニック

ラット

モルモット BN/SsN S/c
LEW/SeN S/c
ACI/N S/c
Strain 2/S/c

●交雑群

マウス S/c: BDF1
S/c: CDF1
S/c: B6C3F1

●ミュータント系

ヌードマウス BALB/c S/c-nu
KSN/S/c

Clean動物

●クローズドコロニー

マウス Std: ddY
Std: Wistar
ラット Std: Wistar/ST
HOS*: Donryu
モルモット Std: Hartley
ウサギ Std: NZW
ハムスター Std: JW/CSK
Std: Syrian

Conventional動物

ビーグル犬 ノーサンビーグル
カニクイザル } 繁殖生産ザル(奄美)
アカゲザル }

疾患モデル動物

マウス * BXSB/MpJ Mms S/c-Yaa (自己免疫疾患)
* C3H/HeJ Mms S/c-gld (自己免疫疾患)
* C3H/HeJ Mms S/c-lpr (自己免疫疾患)
* C57BL/6J-gld (自己免疫疾患)
* C57BL/6J Mms S/c-lpr (自己免疫疾患)
* MRL/MpTn S/c-gld (自己免疫疾患)
* MRL/MpJ Mms S/c-lpr (自己免疫疾患)
NC/Nga (皮膚炎)
NZB/N S/c (自己免疫疾患)
S/c: (NZW×BXSB)F1 (心筋梗塞)
☆HR-1 (ヘアレスマウス)
S/c: NZWF1 (自己免疫疾患)
S/c: WBB6F1-W/W^v (肥満細胞欠損貧血)
S/c: WBB6F1-Si/Si^v (肥満細胞欠損貧血)
CTS/Shi (免疫不全)
* DBA/J Yok S/c (アジュバント関節炎)
* 129X1/SvJ (ES細胞)
AKITAマウス (糖尿病)
SAM(R₁P₁P₂P₃P₄系) (老化促進)
ラット DA/S/c (コラーゲン誘導関節炎)
DA/S/c-bg/bg (NK細胞機能低下)
HWY/S/c (ヘアレスラット)
SDR (矮小ラット)
NAR/S/c (無アルビノ症)
WBN/Kob S/c (高血糖好発)
S/c: Ws/Ws/Ws (貧血・肥満・腎臓欠損・c-Ki異常)
S/c: Zuker-fa/fa (肥満)
☆DIS/Eis (食塩感受性高血圧症)
☆DIR/Eis (食塩抵抗性)
☆EHBR/Eis (高ビリルビン尿症)
SHR/Izm (高血圧)
SHRSP/Izm (脳卒中)
WKY/Izm (SHR/Izmのコントロール)
SHR/NDmc-cp (肥満・糖尿・高血圧)
GK (糖尿病)
ハムスター APA S/c (腎糸球体脂質沈着症)
J2N-k (心筋モデル)
J2N-n (J2N-kのコントロール)
マウス W・Y・Z系 (胃癌前炎症)
移植動物 ショーブ 乳頭腫由来VX2・VX7
担癌ウサギを供給いたします。

その他

実験動物用床敷・ソフトチップ(木)・ペーパーグリーン(紙)
小動物識別染料クイックカラーペイント
実験動物診断EIA試薬(デンカ生研)
ラット静注用保定器

※印は受託生産動物、☆は仕入販売動物です。



日本エス エル シー株式会社
〒431-1103 静岡県浜松市湖東町3371番地の8 TEL (053) 486-3178(代)

営業専用 TEL

関東エリア (053) 486-3155(代)
関西エリア (053) 486-3157(代)
九州エリア (0942) 41-1656(代)

大雄会医科学研究所は

化学物質の発がん性の有無を短期的に推測することが可能な**中期発がん性試験**を開発確立した研究所です。そのユニークな方法と膨大な過去の成果から国際的に高い信頼と評価を得ており新規化学物質の開発を推進する上で重要なデータを提供することができます。



GST-P陽性細胞集



DAIYU-KAI
INSTITUTE
OF
MEDICAL SCIENCE

DIMS

わたしたちは化学物質と人の関係を考えています。

DIMS 株式会社 大雄会医科学研究所

〒491-0113 愛知県一宮市浅井町西浅井郷裏64番地
PHONE 0586-51-1201(代) FAX 0586-51-5634
E-mail: query@daiyu-kai.com
URL: <http://www.daiyu-kai.com/> **情報発信中!**

【受託試験の内容】

食品添加物、医薬品、農薬などの化学物質について、マウスまたはラットを用いた下記の試験をGLP対応により実施いたします。

- 1 中期発がん性試験
(肝、膀胱、胃、腎臓、肺、甲状腺、鼻腔、皮膚等)
- 2 中期多臓器発がん性試験
- 3 発がん性試験
- 4 一般毒性試験(単回および反復投与毒性試験)
- 5 病理組織標本の作製及び検査
- 6 独自開発のがん転移モデルによる試験

このモデルを活用して転移抑制剤の開発に有用なデータを提供することが可能です。

The Institute of Environmental Toxicology (IET)

財団法人 残留農薬研究所

農薬、医薬品、一般化学物質



各種安全性試験の受託およびコンサルタント

【適合 GLP】 農薬取締法 薬事法 化審法 安衛法 OECD EPA

【受託試験項目】

- 急性毒性試験○局所刺激性試験○一般毒性試験○発癌性試験○生殖毒性試験○免疫毒性試験
- 神経毒性試験○生体機能試験○神経毒性試験○薬物動態試験○変異原性試験○培養細胞試験
- 毒性・発癌性に関する各種in vivo試験○内分泌かく乱物質に関する各種評価試験○各種in vitro測定試験
- 代謝運命試験○物理化学的特性試験○作物・土壌残留性試験 など

創業 1970 年 以来の信頼と豊富な実績

試験に関するお問い合わせは、業務部までお気軽にお電話下さい。

なお、試験企画部(東京事務所)ではコンサルタント業務も行っておりますので、試験のデザインの立案、翻訳、試験結果の評価など、試験全般に関するご相談にも広く対応致します。

〒303-0043

茨城県水海道市内守谷町 4321 番地

TEL: 0297-27-4501 FAX: 0297-27-1225

URL: <http://www.iet.or.jp> E-mail: gyoumu@iet.or.jp

東京事務所 〒187-0011

東京都小平市鈴木町 2 丁目 772 番地

TEL: 042-382-2111 FAX: 042-383-7640

Introducing the Internationally Harmonized
Wistar Hannover GALAS Rat
for Toxicology and Pharmacology



GALAS™



Global Alliance for Laboratory Animal Standardization



TEL.03 (5704) 7011 <http://www.CLEA-JAPAN.co.jp>

