

第23回日本毒性病理学会

講演要旨集



2007年1月30日・31日

東京



We're investing in toxicology services so you won't have to.

Covance continues to invest in our industry-leading toxicology business in locations around the world. We're focused on providing efficient, effective nonclinical toxicology studies to reduce the time and cost of developing your new drugs.

Covance is committed to investing in the technologies, facilities, processes and personnel required to help you achieve your study goals. We're enhancing our specialty toxicology services, and offering innovative approaches to nonclinical drug development. As a result, you can focus your resources, attain greater efficiencies and maintain control throughout the development process.

To find out more about how our global investments can benefit you, visit www.covance.com/toxicology.

COVANCE
THE DEVELOPMENT SERVICES COMPANY

コーヴァンス・ジャパン株式会社
〒104-0031
東京都中央区京橋 3-12-7 京橋山本ビル 7F
TEL 03-5159-3362 FAX 03-5250-1234

Japan +81.3.5159.3362 Australia +61.2.8879.200 The Americas +1.888.COVANCE (2682623)
Europe +44 (0) 1423.500888 www.covance.com

第23回日本毒性病理学会総会及び学術集会

目 次

第23回日本毒性病理学会総会及び学術集会概要	1
会場への交通案内	2
会場案内	3
参加者へのご案内	7
司会・座長一覧	11
日程表	12
日本毒性病理学会のあゆみ	13
プログラム	
シンポジウム	14
ワークショップ	15
一般口演	16
ポスター発表	18
講演要旨	
シンポジウム要旨	29
ワークショップ要旨	35
一般口演	41
ポスター発表	51
発表者索引	99
協賛法人・企業一覧	104

第23回日本毒性病理学会総会及び学術集会

Twenty-third Annual Meeting of The Japanese Society of Toxicologic Pathology

1. 期 日 2007年1月30日(火)・31日(水)

2. 会 場 一橋記念講堂

(独立行政法人国立大学財務・経営センター 学術総合センター)

〒101-0003 千代田区一ツ橋2-1-2

TEL: 03-4212-6321

3. 会 長 三森 国敏

(東京農工大学大学院共生科学技術研究院 動物生命科学部門
病態獣医学研究分野 教授)

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 今井田克己 (香川大学)

大石 裕司 (アステラス製薬株式会社)

渋谷 淳 (国立医薬品食品衛生研究所)

田中 卓二 (金沢医科大学)

原田 孝則 (財団法人残留農薬研究所)

真鍋 淳 (三共株式会社)

(五十音順)

5. 事務局

【会期前】第23回日本毒性病理学会事務局

〒183-8509 東京都府中市幸町3-5-8

東京農工大学大学院共生科学技術研究院

動物生命科学部門病態獣医学研究分野

TEL/FAX: 042-367-5771

E-mail: jstp23@ipecc-pub.co.jp

【会期中】2007年1月29日(月)午後～31日(水)

担当者携帯: 080-5482-9214

6. 学会協力(学会事務局補佐)

有限会社アイベック

〒170-0002 東京都豊島区巣鴨1-24-12

TEL: 03-5978-4067 FAX: 03-5978-4068

会場への交通案内

一橋記念講堂 (独立行政法人国立大学財務・経営センター 学術総合センター)

〒101-0003 千代田区一ツ橋2-1-2 TEL: 03-4212-6321

電車利用の皆様へ

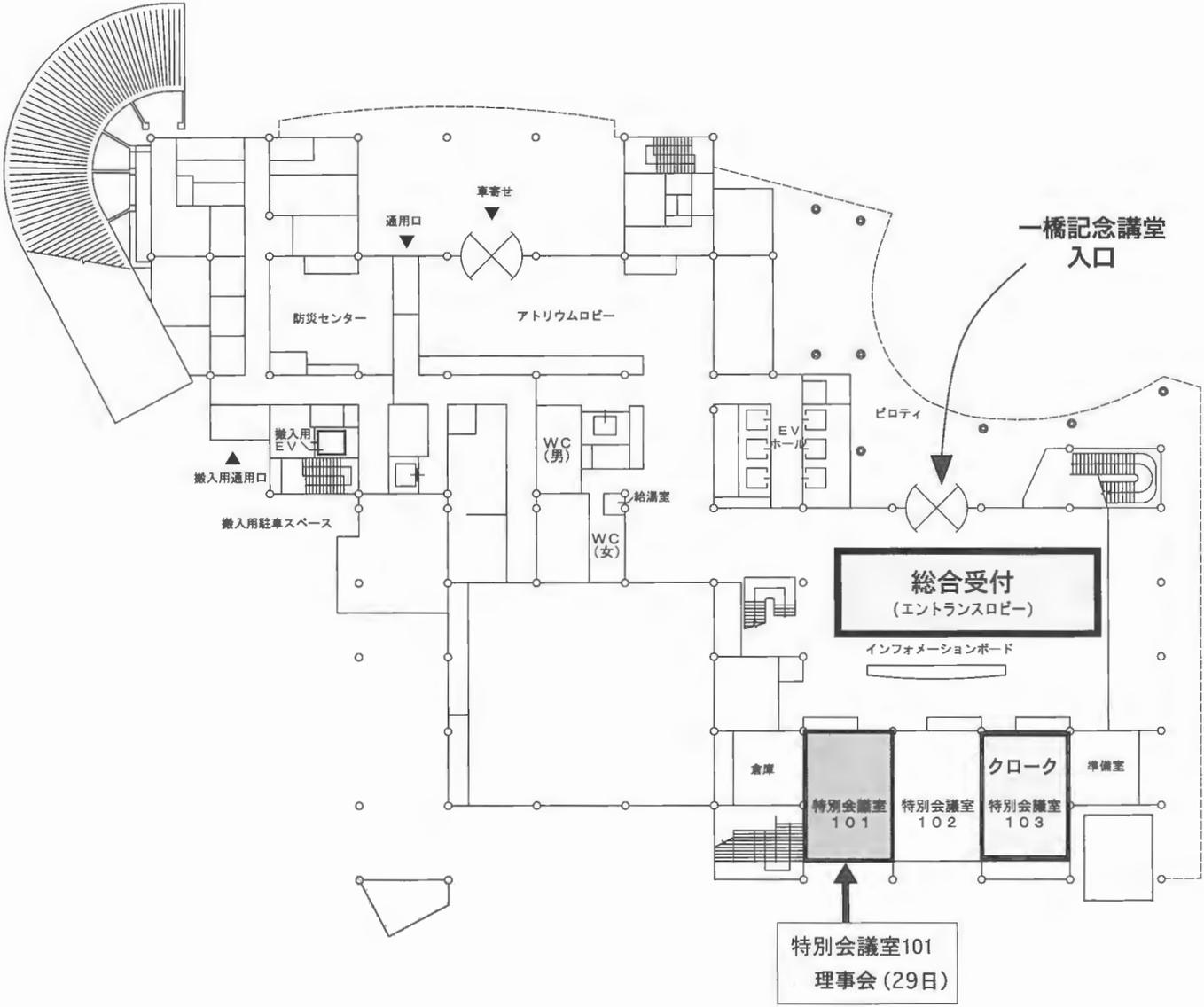
東京メトロ半蔵門線／都営地下鉄三田線・新宿線「神保町」A8,9出口

東京メトロ東西線「竹橋」1b出口

徒歩3～5分

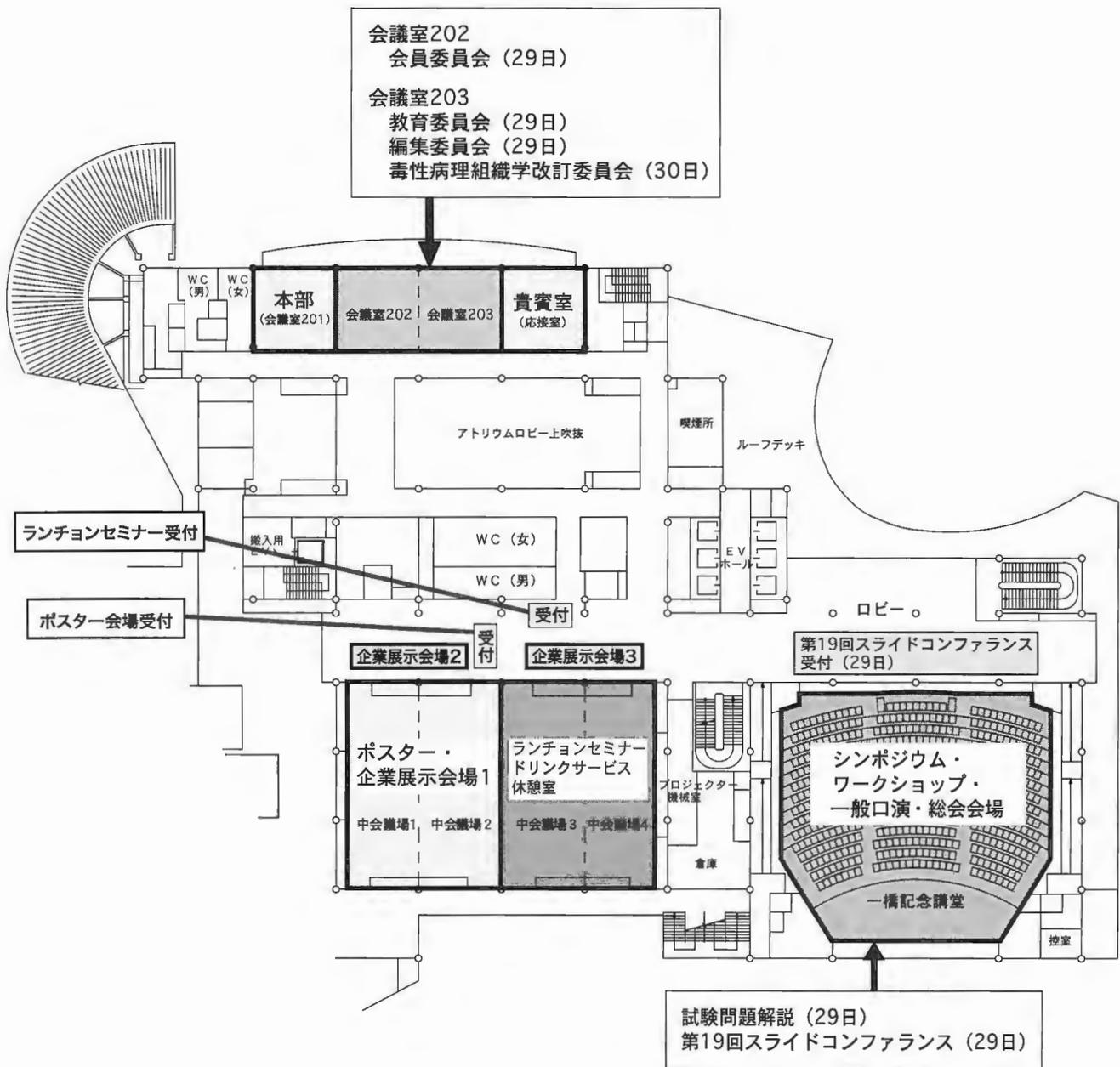


会場案内



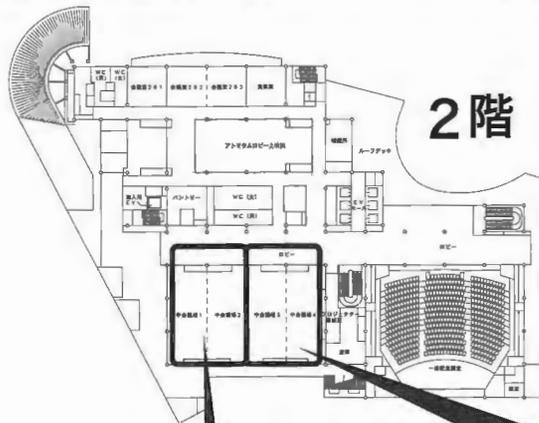
1階

会場案内

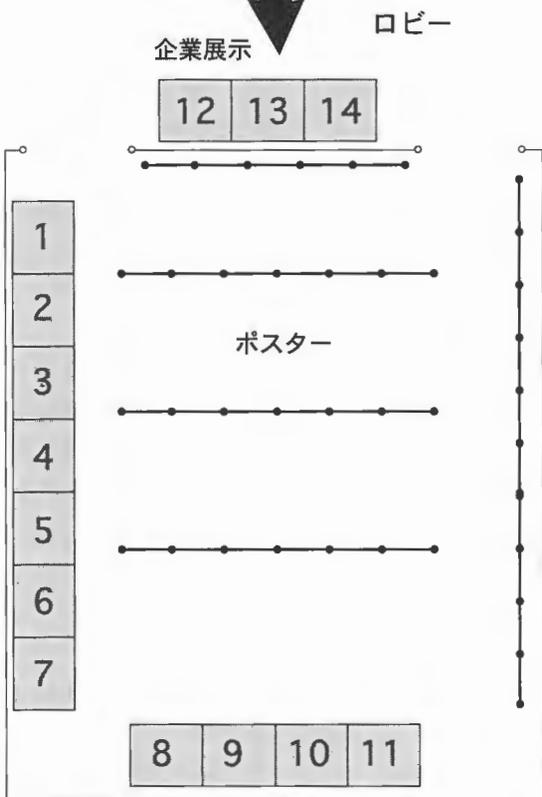


2階

企業展示・ポスター展示会場



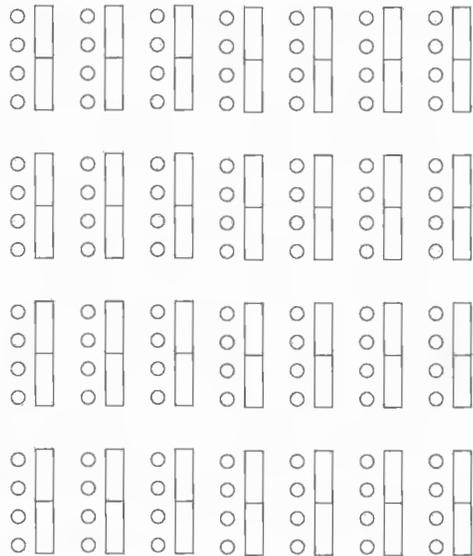
ポスター・
企業展示会場1・2



企業展示会場3

企業展示

15 16 17



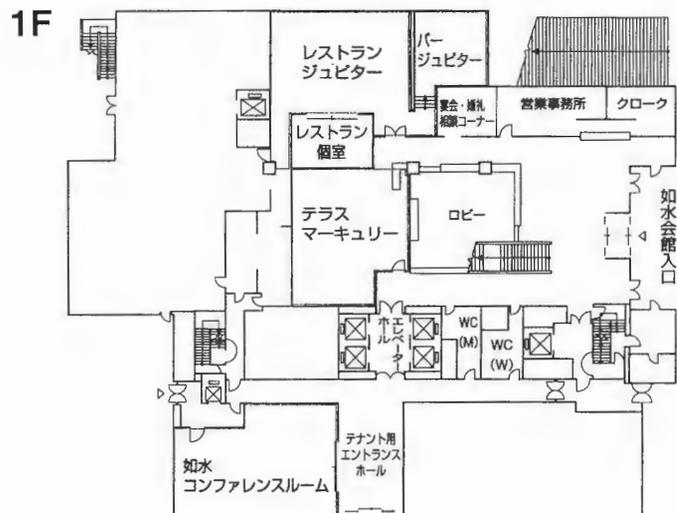
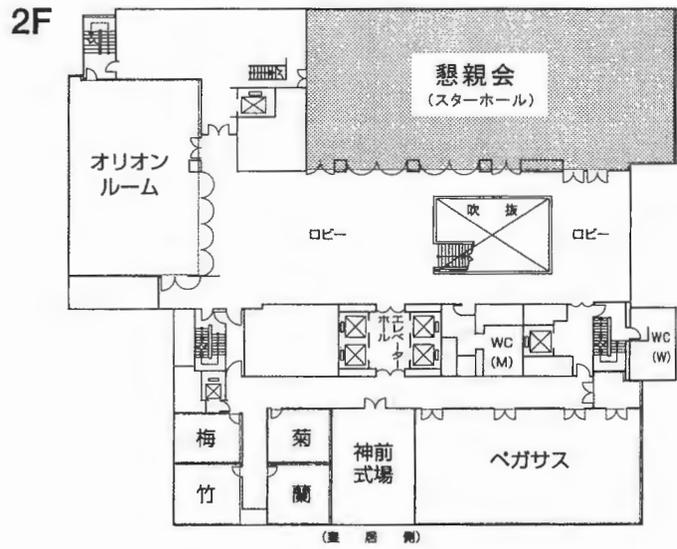
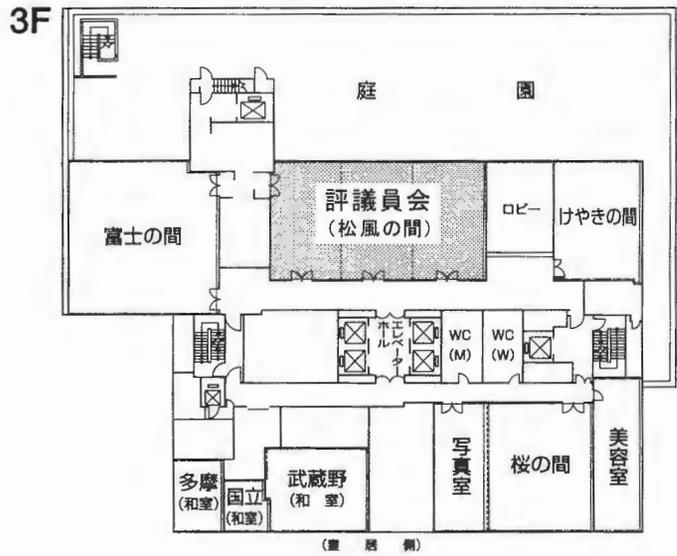
会社名	ブースNo.
コーヴァンス・ジャパン株式会社	1,2
株式会社ヴィジョンズ	3
日本クレア株式会社	4
株式会社DIMS 医科学研究所	5,6
浜松ホトニクス	7
株式会社エイチ・アンド・ティー	8
株式会社山武	9
株式会社組織科学研究所	10
オリンパス株式会社	11
RCCリミテッド日本支社	12
日本エスエルシー株式会社	13
日本農産工業株式会社	14
株式会社ニチレイバイオサイエンス	15
日生研株式会社	16
シーティーシーラボラトリーシステムズ株式会社	17

評議員会・懇親会 会場

如水会館

東京都千代田区一ツ橋2-1-1
TEL: 03-3261-1101 (代)

評議員会 1月30日 12:00 ~
懇親会 1月30日 18:00 ~



参加者へのご案内

●参加者の方へ

1. 総合受付は一橋記念講堂（独立行政法人国立大学・経営センター 学術総合センター）のロビー（1階）にて行います。
1日目 1月30日（火）9:30～
2日目 1月31日（水）9:15～
2. 事前登録者は、受付は不要です。送付済みの参加章（ネームカード）を着用し、会場にお入り下さい。ネームホルダーは、当日会場に準備されておりますのでご利用ください。
3. 当日参加者は「参加申込用紙」に必要事項を記入し、「当日参加受付および学生受付」にて参加費（一般：11,000円、学生：5,000円）を納入してください。参加章（ネームカード）を受け取り、氏名・所属を記入の上、会期中は必ず着用してください。
※学生の場合は学生証の提示が必要ですので、忘れずに持参してください。
4. 講演要旨集は当日販売も致します。（会員：2,000円 非会員：5,000円、学生：2,000円）
会員の方は、既に送付済の講演要旨集を忘れずに持参してください。
5. 質問・討論される方はマイクの前に並んだうえ、座長の指示に従って所属と氏名を述べてから発言してください。
6. 会館内はすべて禁煙です。
（喫煙所が指定されていますので、ご確認のうえ、ご利用ください。）
7. 会場内での録音、撮影、収録は固くお断りします。
8. 携帯電話の使用は禁止させていただきます。各会場内では電源をOFFまたはマナーモードにしてください。
9. 商業展示はポスター会場（2階 中会議場1・2）と2階 ロビーです。
10. ドリンクサービスコーナー・休憩室（2階 中会議場3・4）でドリンクを無料配布します。
休憩の際ご利用ください。
11. 会場近辺はレストラン、軽食喫茶などがございますので、ご利用ください。
12. クロークは1階 総合受付の裏側のクローク（特別会議室103）をご利用ください。
受付予定時間は下記のとおりです。
1月 30日（火） 9:30～18:00
31日（水） 9:15～17:00
※30日の懇親会の際は、懇親会会場（如水会館）のクロークをご利用ください。学術集会のクロークは18:00で終了とさせていただきますので、お預けになったお荷物は必ず18:00までにお受け取りください。
13. 会場内での呼出しは緊急以外いたしませんのでご了承ください。2階 ロビーにメッセージボードを設置いたしますのでご利用ください。

●総会及び評議員会のご案内

1. 評議員会は学術集会1日目（30日）12:00から如水会館（3階 松風の間）にて行います。
2. 総会は学術集会2日目（31日）11:35から口演会場（一橋記念講堂）にて行います。

●ランチョンセミナーのご案内

1. ランチョンセミナーは、ドリンクサービスコーナー・休憩室(2階 中会議場3・4)にて、下記のように行います。

- 1月30日 整理券配布 9:30～ セミナー 12:00～
シーティーシーラボラトリーシステムズ株式会社
「Application of “State of the Art” Image Analysis on risk assessment of pharmaceuticals and agrochemicals: Recent Case studies」
Paul-Georg Germann (Head of Institute for Preclinical Drug Safety ALTANA Pharma AG)
- 1月31日 整理券配布 9:30～ セミナー 12:00～
RCCリミテッド日本支社
「Induced tooth lesions in laboratory animals」 Klaus Weber (RCC Ltd.)

2. 各ランチョンセミナーの整理券を総合受付(1階 ロビー)にて、配布します。先着順にて配布いたしますので、参加ご希望の方はお早めにお求めください。

●懇親会のご案内

1. 懇親会は学術集会1日目(30日) 18:00から如水会館(2階 スターホール)にて開催します。
2. 当日も申し込みが可能です。ご希望の方は、総合受付にてお申し込みください。
当日申込懇親会費8,000円(学生:5,000円)

●座長の先生方へ

シンポジウム・ワークショップ・一般口演の座長の先生へ

1. 来館されましたら、総合受付(1階 ロビー)にお越しください。
一般口演の座長の先生には、会長賞選定のための評価票をお渡しします。
2. ご担当セッションにつきましては、開始時間の遅くとも20分前までには、総合受付にお越しください。
3. セッション開始前には、会場内の次座長席にお着きください。
4. 会長賞は、40歳未満の筆頭演者による一般口演、ポスターの全演題を対象に選考していただきます。抄録と口演発表もしくはポスター発表を評価していただき、1月31日14:30までに評価票を総合受付にご提出ください。

ポスター発表の座長の先生へ

1. 総合受付(1階 ロビー)にお越しください。会長賞選定のための評価票をお渡しします。
2. ご担当セッション討論時間の遅くとも10分前までには、ポスター会場(2階 中会議場1・2)前の受付にお越しください。差し棒、リボンをお渡しします。討論時間には参加章(ネームカード)のほかに、このリボンを必ず着用して下さい。
3. 会長賞は、40歳未満の筆頭演者による一般口演、ポスターの全演題を対象に選考していただきます。抄録と口演発表もしくはポスター発表を評価していただき、1月31日14:30までに評価票を総合受付(1階 ロビー)にご提出ください。

●発表者の先生方へ 演題の英文抄録提出について（日本毒性病理学会編集委員会より）

1. 演題の英文抄録提出は、先に送付した日本毒性病理学会編集委員会作成の英文抄録の提出要領に従い、学術集会当日に受付（シンポジウム・ワークショップ・一般口演：総合受付、ポスター：ポスター受付）へ提出してください。
2. 英文抄録は学会誌『Journal of Toxicologic Pathology』に掲載されます。
3. 一般口演とポスターの発表者で、40歳未満の先生方は大会長賞受賞の可能性があるので、学術集会第2日目の表彰式（午後4時）まで会場にお残りください。

●シンポジウム・ワークショップ・一般口演演者の先生方へ

1. 発表時間の遅くとも30分前までには、総合受付（1階 ロビー）にお越しください。英文抄録の提出と、発表用データの動作確認を行っていただきます。
2. 発表機材はPC液晶プロジェクターを使用します。スライド・ビデオは使用できませんのでご注意ください。
3. 会場にはWindowsXPのパソコンをご用意しております。対応アプリケーションはWindows版PowerPoint2003です。操作は演壇にてご自身で行ってください。
4. 事前に発表データを提出していただきます。**2007年1月22日（月）必着**でCD-Rにファイル保存していただき、下記送付先までご郵送ください。
メディアに演題番号（例：S1、WS1-1等）、氏名、所属、を明記してください。

〒170-0002 東京都豊島区巢鴨1-24-12

（有）アイベック 第23回日本毒性病理学会担当 大川忠司

TEL: 03-5978-4067 FAX: 03-5978-4068

Eメール: okawa@ipecc-pub.co.jp

5. データの作成にあたっては、以下の点にご留意ください。
 - ① ご使用になるアプリケーションはWindows XP、Windows版PowerPoint 2003をご使用下さい。
 - ② フォントは標準フォントをご使用下さい。パソコン環境による画面レイアウトの不具合を防ぐためには、下記推奨フォントを使用されることをお勧めします。
【日本語の場合】MSゴシック、MSPゴシック、MS明朝、MSP明朝など
【英語の場合】Century、Century Gothic、Times New Roman、Times など
 - ③ 画面の解像度は、XGA（1024×768）の環境で作成してください。
 - ④ 動画は不可といたします。
 - ⑤ ファイル名は演題番号（例：S1、WS1-1、O-1等）にしてください。
 - ⑥ 保存するメディアは、CD-Rをご使用下さい。CD-Rへの書き込みはISO9660方式をご使用下さい。
※提出いただいたCD-R及びパソコンに保存した発表データは責任を持って管理し、学会終了後は速やかにすべて消去致します。
6. 前演者の発表が始まりましたら、次演者席にお着きください。
7. 一般口演時間、討論時間は次のとおりです。講演時間は厳守してください。

セッション名	講演時間	討論時間	予告ベル
一般口演	8分	4分	発表時間7分経過で、ベル1 鈴 発表時間8分経過で、ベル2 鈴

●ポスター発表をされる先生方へ

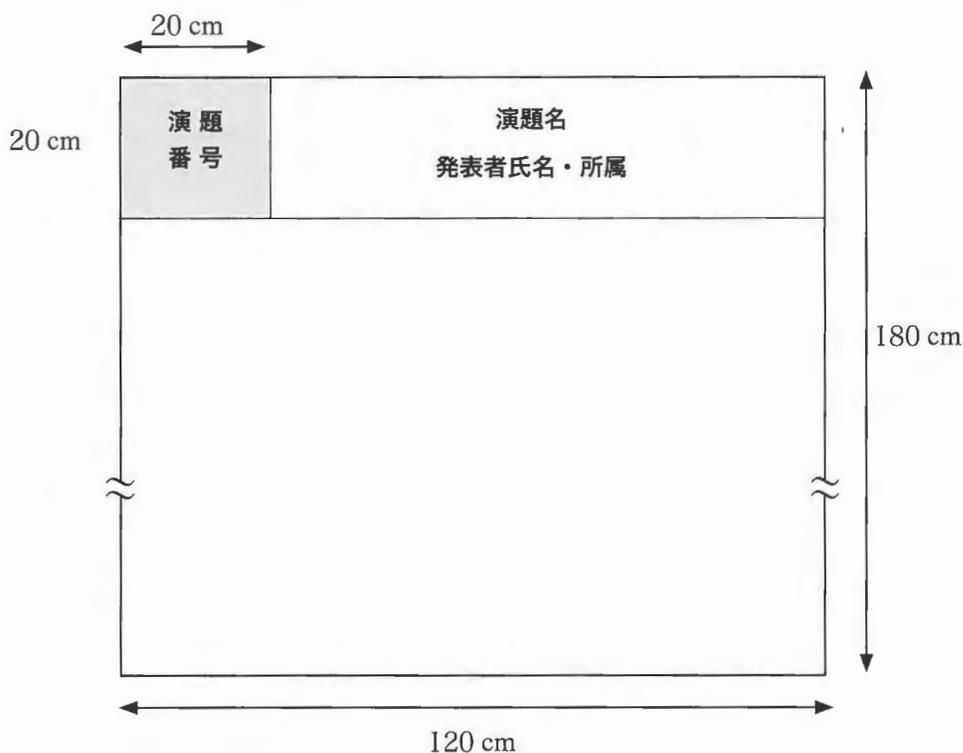
1. ポスター添付・撤去時間

	演題番号	準備時間	討論時間	撤去時間
1月30日(火)	P-1～48	9:30～10:30	13:00～14:00	15:00～16:00
1月31日(水)	P-49～91	9:15～10:00	13:00～14:00	14:30～15:00

2. ポスター発表者受付・準備については、演題番号P-1～48の方は、学術集会1日目(30日)午前10:30、演題番号P-49～91の方は、学術集会2日目(31日)午前10:00までにポスター会場(2階 中会議場1・2)前の受付にて受付し、ポスター発表用のリボンをお受け取りになり、展示を済ませてください。受付時には英文抄録を提出してください。

また、討論時間の遅くとも10分前には、ポスター会場にお越しください。討論時間には参加章(ネームカード)のほかに、発表用リボンを必ず着用してください。

3. ポスター展示には会場で用意した専用の画鋏をご使用ください。
4. パネルのサイズは縦180 cm×横120 cmです。演題番号については主催者側で用意いたします。演題名と発表者氏名・所属の表題を下記の図に従ってご準備ください。



5. 討論は、1演題あたり発表5分、質疑5分で討論を行います。発表者は、座長の指示に従って要約発表・討論をお願いします。発表時間は厳守してください。討論時間以外の時間帯は、座長なしで自由に討論してください。
6. ポスターの撤去は、演題番号P-1～48の方は、学術集会1日目(30日)15:00～16:00、演題番号P-49～91の方は、学術集会2日目(31日)14:30～15:00に済ませてください。時間までに撤去されないポスターは事務局で処分いたします。発表者用リボン、画鋏はポスター会場受付に返却してください。

司会・座長一覧

セッション名	日時	司会・座長(所属)	会場
シンポジウムⅠ	1月30日(火) 14:00～15:30	広瀬 雅雄(国立医薬品食品衛生研究所) 原田 孝則((財)残留農薬研究所)	一橋記念講堂
ワークショップⅠ	1月30日(火) 16:25～17:45	三森 国敏(東京農工大学) 今井田克己(香川大学)	
シンポジウムⅡ	1月31日(水) 10:10～11:30	渋谷 淳(国立医薬品食品衛生研究所) 田中 卓二(金沢医科大学)	
ワークショップⅡ	1月31日(水) 14:40～16:00	真鍋 淳(三共(株)) 大石 裕司(アステラス製薬(株))	
口演Ⅰ	1月30日(火) 10:30～11:50 O-1～O-3 O-4～O-6	布谷 鉄夫((財)日本生物科学研究所) 朝元 誠人(名古屋市立大学)	
口演Ⅱ	1月30日(火) 15:30～16:25 O-7～O-10	津田 洋幸(名古屋市立大学)	
口演Ⅲ	1月31日(水) 9:30～10:10 O-11～O-13	西川 秋佳(国立医薬品食品衛生研究所)	
口演Ⅳ	1月31日(水) 14:00～14:40 O-14～O-16	中江 大(東京都健康安全研究センター)	
ポスター発表 質疑Ⅰ	1月30日(火) 13:00～14:00 P-1～P-4 P-5～P-8 P-9～P-12 P-13～P-16 P-17～P-20 P-21～P-24 P-25～P-28 P-29～P-32 P-33～P-36 P-37～P-40 P-41～P-44 P-45～P-48	柳井 徳磨(岐阜大学) 岩田 聖((財)食品農医薬品安全性評価センター) 土谷 稔((株)三菱化学安全科学研究所) 和久井 信(麻布大学) 梅村 孝司(北海道大学) 中山 裕之(東京大学) 寺西 宗広(三共(株)) 塚本 徹哉(愛知県がんセンター研究所) 立松 正衛(愛知県がんセンター研究所) 鱒淵 英機(大阪市立大学) 小川久美子(名古屋市立大学) 高橋 智(名古屋市立大学)	中会議場 1・2
ポスター発表 質疑Ⅱ	1月31日(水) 13:00～14:00 P-49～P-52 P-53～P-56 P-57～P-60 P-61～P-64 P-65～P-68 P-69～P-71 P-72～P-75 P-76～P-79 P-80～P-83 P-84～P-87 P-88～P-91	奈良間 功(摂南大学) 野々山 孝((株)武田ラビックス) 山手 丈至(大阪府立大学) 鈴木 雅実(中外製薬(株)) 萩原 昭裕((株)DIMS医科学研究所) 吉田 緑(放射線医学総合研究所) 吉見 直己(琉球大学) 今井 俊夫(国立医薬品食品衛生研究所) 杉江 茂幸(金沢医科大学) 永井 博文(武田薬品工業(株)) 泉 啓介(徳島大学)	

日程表 2007年1月30日(火)～31日(水)

	学術集会前日 1/29 (月)				学術集会1日目 1/30 (火)					学術集会2日目 1/31 (水)													
	一橋記念講堂	会議室 202	会議室 203	特別会議室 101	一橋記念講堂	中会議場 1・2	中会議場 3・4	会議室 203	如水会館	一橋記念講堂	中会議場 1・2	中会議場 3・4											
	口演会場	各種委員会会場			口演会場	ポスター会場	ランチョンセミナー	各種委員会会場		口演会場	ポスター会場	ランチョンセミナー											
9:00	開場・準備				開場・準備	開場・準備	開場・準備	9:15		開場・準備	開場・準備	開場・準備	9:00										
9:30					9:30 総合受付開始	9:30 ポスター発表 受付・展示	9:30			ドリンクコーナー	9:15 受付開始	9:15 受付開始	9:15 ポスター発表 受付・展示	9:15	9:30								
10:00	日本毒性病理 専門家認定 試験における 「試験問題 解説」	11:00			10:20 開会挨拶	10:30	10:30	毒性病理 組織学 改訂 委員会				10:30 一般口演Ⅲ (3題)	10:00	ドリンク コーナー	10:00								
10:30					10:30 一般口演Ⅰ (6題)					10:30	10:10 シンポジウムⅡ 「毒性病理学における網羅的解析の展開」	10:30											
11:00					11:00 会員委員会						10:30	10:30			11:30 IFSTPからのお知らせ	11:00	11:00	11:00					
11:30															11:30			11:35 総会	11:30				
12:00	昼食	12:00			12:00	12:00	12:00			12:10	12:00	12:00	12:00										
12:30	12:30				12:30					12:30			12:30	12:30	12:30	12:30	12:30	12:30					
13:00	第19回 スライド コンファランス	13:00			13:00	13:00	13:00	ドリンク コーナー		13:00	13:00	13:00	13:00										
13:30					13:30					13:30			13:30	13:30	13:30	13:30							
14:00					14:00	14:00	14:00			14:00	14:00	14:00	14:00	14:00	14:00	14:00	14:00						
14:30					14:30	14:30	14:30			14:30	14:30	14:30	14:30	14:30	14:30	14:30	14:30						
15:00					15:00	15:00	15:00			15:00	15:00	15:00	15:00	15:00	15:00	15:00	15:00	15:00					
15:30					15:30	15:30	15:30			15:30	15:30	15:30	15:30	15:30	15:30	15:30	15:30	15:30					
16:00					16:00	16:00	16:00			16:00	16:00	16:00	16:00	16:00	16:00	16:00	16:00	16:00					
16:30					16:30	16:30	16:30			16:30	16:30	16:30	16:30	16:30	16:30	16:30	16:30	16:30					
17:00					16:25					16:00			16:00										
17:30					17:30					17:30			17:30	17:30	17:30	17:30	17:30						
18:00													18:00										
18:30													18:30	18:30	18:30	18:30	18:30	18:30	18:30	18:30	18:30	18:30	
19:00													19:00	19:00	19:00	19:00	19:00	19:00	19:00	19:00	19:00	19:00	19:00
19:30													19:30	19:30	19:30	19:30	19:30	19:30	19:30	19:30	19:30	19:30	19:30

日本毒性病理学会のあゆみ

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 (東京大学)	1986.2.7-8	1	5	29
3	名古屋	伊東 信行 (名古屋市立大学)	1987.2.6-7	1	8	47
4	浜 松	榎本 眞 (安評センター)	1988.2.5-6	1	7	55
5	横 浜	蟹澤 成好 (横浜市立大学)	1989.1.27-28	1	6	53
6	札 幌	板倉 智敏 (北海道大学)	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 (奈良医科大学)	1992.1.23-24	1	19	71
9	東 京	土井 邦雄 (東京大学)	1993.1.21-22	2	4	126
10	広 島	伊藤 明弘 (広島大学)	1994.1.27-29	1	18	136
11	大 阪	佐久間貞重 (大阪府立大学)	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 (鳥取大学)	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 (岐阜大学)	2000.1.26-27	1	12	125
17	淡 路	奈良間 功 (摂南大学)	2001.1.25-26	1	10	146
18	東 京	津田 洋幸 (国立がんセンター)	2002.1.24-25	0	2	119
19	東 京	布谷 鉄夫 (日生研)	2003.1.23-24	1	5	102
20	神 戸*	福島 昭治 (大阪市立大学)	2004.2.15-18	2	31	172
21	浜 松	今井 清 (安評センター)	2005.1.20-21	1	23	100
22	鹿児島	吉田 浩己 (鹿児島大学)	2006.1.26-27	1	15	109
23	東 京	三森 国敏 (東京農工大学)	2007.1.30-31	0	15	107

*Joint international meeting of JSTP/IFSTP

プログラム

○：発表者 *発表者が40歳未満
(一般口演・ポスター発表者)

シンポジウムⅠ 非遺伝毒性物質による発がん機序はどこまで解明されたか？

第1日目(1月30日) 14:00～15:30

一橋記念講堂

座長 広瀬 雅雄(国立医薬品食品衛生研究所)、原田 孝則((財)残留農薬研究所)

- S1-1 DDT長期投与による肝発がん関連因子の動態30
○原田 孝則、大塚 亮一、武田 眞記夫、富山 成人、小嶋 五百合、高橋 尚史、
吉田 敏則、榎本 秋子、中島 信明
(財団法人 残留農薬研究所)
- S1-2 酵素誘導及び酸化的DNA傷害と肝発がん30
○鰐淵 英機¹⁾、木下 アンナ¹⁾、魏 民¹⁾、森村 圭一朗¹⁾、福島 昭治²⁾
(¹⁾大阪市立大学大学院医学研究科 都市環境病理学、²⁾日本バイオアッセイ研究センター)
- S1-3 核内受容体CARと肝癌プロモーション31
○根岸 正彦、山本 幸男、Eric Tien、武藤 信吾、Robert Maronpot
(The Pharmacogenetics Section, National Institute of Environmental Health Sciences, NIH,
Research Triangle Park, NC 27709, USA)
- S1-4 エピジェネティック発がん機構とエピジェネティック発がん物質の検出31
○牛島 俊和、大河内(高田)江里子
(国立がんセンター研究所 発がん研究部)

シンポジウムⅡ 毒性病理学における網羅的解析の展開

第2日目(1月31日) 10:10～11:30

一橋記念講堂

座長 渋谷 淳(国立医薬品食品衛生研究所)、田中 卓二(金沢医科大学)

- S2-1 組織部位特異的な発現解析手法を利用した腫瘍形質のプロファイリング32
○渋谷 淳
(国立医薬品食品衛生研究所 病理部)
- S2-2 肝毒性の病理予測の可能性32
○廣出 充洋
(独立行政法人 医薬基盤研究所 トキシコゲノミクスプロジェクト)
- S2-3 In vivo短期発がん性予測システムの構築33
○松本 博士¹⁾、矢可部 芳州¹⁾、大塚 雅則¹⁾、美濃部 安史¹⁾、宮浦 英樹¹⁾、
齋藤 文代¹⁾、齋藤 幸一²⁾、住田 佳代²⁾、関島 勝³⁾、中山 光二³⁾、白井 智之⁴⁾
(¹⁾財団法人化学物質評価研究機構、²⁾住友化学株式会社、³⁾三菱化学安全科学研究所、
⁴⁾名古屋市立大学 大学院医学研究科)
- S2-4 ヒトとラット及びin vivoとin vitroにおける発がん物質誘発性遺伝子発現
プロファイリングの比較33
○鈴木 周五
(名古屋市立大学大学院 実験病態病理、名古屋市厚生院附属病院)

ワークショップⅠ 遺伝子改変マウスを用いた医薬品のがん原性評価法における最近の問題点

第1日目 1月30日(火) 16:25～17:45

一橋記念講堂

座長 三森 国敏(東京農工大学)、今井田克己(香川大学)

WS1-1	ワークショップ開催の背景説明36
	○今井田 克己 (香川大学医学部 腫瘍病理学)	
WS1-2	p53 KO マウスについての発がん性評価における有用性と問題点36
	○塚本 徹哉、平田 暁大、立松 正衛 (愛知県がんセンター研究所腫瘍病理学)	
WS1-3	rasH2 マウスについての発がん性評価における有用性と問題点37
	○三森 国敏 ¹ 、金 美蘭 ¹ 、高橋 美和 ² (¹ 東京農工大学 獣医病理、 ² 国立衛研 病理)	
WS1-4	PPAR アゴニストに関する米国FDA のがん原性評価と機序(MOA) 解明に向けた取り組み37
	○青木 豊彦 (エーザイ(株) 安全性研究所)	

ワークショップⅡ 医薬品開発の毒性評価上問題となっているトピックス

第2日目 1月31日(水) 14:40～16:00

一橋記念講堂

座長 真鍋 淳(三共(株))、大石 裕司(アステラス製薬(株))

WS2-1	抗体医薬品の毒性評価38
	○小林 潔 (アムジェン株式会社 開発推進本部)	
WS2-2	特異体質性薬物障害の現状と将来38
	○寺西 宗広、熊谷 和善、谷 吉朗、伊藤 和美、藤本 和則、安藤 洋介、 矢本 敬、真鍋 淳 (三共(株) 安全性研究所)	
WS2-3	審査で問題となる毒性評価ー毒性病理からの医薬品評価ー39
	○小野寺 博志 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)	

一般口演 一橋記念講堂

一般口演Ⅰ 第1日目 (1月30日) 10:30～11:50 一橋記念講堂

座長 布谷 鉄夫 ((財)日本生物科学研究所)

- *O-1 糖尿病自然発症ラットにおける齲蝕および歯周病の病態解析42
 10:30 - -アロキサン投与による糖尿病罹患期間の長期化とインスリン投与の影響-
 ○中原 豊¹⁾、佐野 智弥²⁾、福里 陽子³⁾、尾崎 清和²⁾、松浦 哲郎²⁾、奈良間 功²⁾
 (1) (株) パナファーム・ラボラトリーズ 病理研究部、2) 摂南大学 薬学部 病理学研究室、
 3) サンスター (株) ヘルスケア研究開発部
- *O-2 T-2 トキシン投与マウスの胃病変42
 10:42 - ○篠塚 淳子¹⁾、湯浅 啓史¹⁾、鳥海 互¹⁾、土井 邦雄²⁾
 (1) 田辺製薬 薬物動態研究所 探索毒性G、2) 東京大学 獣医病理学教室)
- *O-3 FLS マウスにおける Coloboma の発生学的解析43
 10:54 - ○喜多 勝俊¹⁾、松浦 哲郎¹⁾、尾崎 清和¹⁾、奈良間 功¹⁾
 (1) 摂南大学 薬学部 病理学研究室)

座長 朝元 誠人 (名古屋市立大学)

- *O-4 ネダプラチン誘発ラット腎毒性の遺伝子発現解析：腎乳頭特異的発現変動遺伝子の探索43
 11:06 - ○上原 健城¹⁾、土屋 紀子¹⁾、岡田 学¹⁾、井上 知¹⁾、鳥井 幹則¹⁾、山手 丈至²⁾、
 丸山 敏之¹⁾
 (1) 塩野義製薬株式会社 新薬研究所 安全性研究部門、2) 大阪府立大学大学院 生命環境科学
 学研究科 獣医病理学教室)
- *O-5 アカネ色素によるラット腎発がんに対する酸化的DNA損傷と関与成分について44
 11:18 - ○井上 薫¹⁾、渋谷 淳¹⁾、高橋 美和¹⁾、禹 麻美¹⁾、富士本 仁¹⁾、禹 桂炯¹⁾、
 梅村 隆志¹⁾、広瀬 雅雄¹⁾
 (1) 国立衛研 病理部)
- *O-6 未分化性維持と発癌44
 11:30 - ○山田 泰広^{1,2)}、Konrad Hochedlinger²⁾、Rudolf Jaenisch²⁾、森 秀樹¹⁾
 (1) 岐阜大学大学院 医学系研究科 腫瘍病理、2) マサチューセッツ工科大学 ホワイトヘッ
 ド研究所)

一般口演Ⅱ 第1日目 (1月30日) 15:30～16:25 一橋記念講堂

座長 津田 洋幸 (名古屋市立大学)

- *O-7 BBN 誘発ラット前立腺癌における PCB126 胎生期暴露の発癌修飾作用45
 15:30 - ○高橋 亮二¹⁾、和久井 信¹⁾、武藤 朋子²⁾、横尾 清文¹⁾、廣野 翔¹⁾、遠藤 仁³⁾、
 金井 好克²⁾
 (1) 麻布大学 獣 比較毒性、2) 杏林大学 医学部 薬理、3) (株) 富士バイオメディックス)
- *O-8 ラット疲労モデルの病理学的解析：ストレス疲労が生体に及ぼす影響、45
 15:42 - 更に胃発がんに及ぼす影響について
 ○土井 賢一郎^{1,4)}、田中 雅彰^{2,4)}、魏 民^{1,4)}、森村 圭一朗^{1,4)}、渡辺 恭良^{2,4)}、
 福島 昭治³⁾、鰐淵 英機^{1,4)}
 (1) 大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学、2) 大阪市立大学大学院 医学研究科
 システム神経科学、3) 日本バイオアッセイ研究センター、4) 21世紀COEプログラム「疲労
 克服研究教育拠点の形成」)

- *O-9 乳腺発がんにおけるGPX2の役割46
 15:54 - ○内木 綾¹⁾、朝元 誠人¹⁾、外岩戸 尚美¹⁾、山下 啓子²⁾、高橋 智¹⁾、津田 洋幸³⁾、
 白井 智之¹⁾
 (1)名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理学、2)名古屋市立大学 大学院医学研
 究科 腫瘍・内分泌学、3)名古屋市立大学 大学院医学研究科 分子毒性学)
- *O-10 LAT1 ノックアウトマウスにおける発癌の検討46
 16:06 - ○武藤 朋子¹⁾、金井 好克¹⁾、和久井 信²⁾、遠藤 仁^{1,3)}
 (1)杏林大学 医学部 薬理、2)麻布大学 獣医学部 比較毒性学、3)(株)富士バイオメディックス)

一般口演Ⅲ

第2日目 (1月31日) 9:30 - 10:10

一橋記念講堂

座長 西川 秋佳 (国立医薬品食品衛生研究所)

- *O-11 Piperonyl butoxide のラットにおける肝発がん機序：酸化ストレスの関与47
 9:30 - ○六車 雅子¹⁾、宇波 明²⁾、黒岩 有一³⁾、西村 次平¹⁾、金 美蘭¹⁾、出羽 康明¹⁾、
 高橋 美和³⁾、本 光喜¹⁾、大石 裕司²⁾、梅村 隆志³⁾、三森 国敏¹⁾
 (1)農工大 獣医病理、2)アステラス製薬 安全研、3)国立衛研 病理)
- *O-12 Resistance of PPAR α -humanized mice to Wy-14,643-induced liver tumorigenesis47
 9:42 - ○森村 圭一朗^{1,2)}、Connie Cheung²⁾、Jerrold Ward³⁾、Frank Gonzalez²⁾
 (1)大阪市立大学 大学院医学研究科 都市環境病理、2)Laboratory of Metabolism, NCI, NIH、
 3)Comparative Medicine Branch, NIAID, NIH)
- O-13 gpt delta ラットにおける食餌アミノ酸食化による突然変異の誘発と肝発がん早期段階に48
 9:54 - おける遺伝子突然変異の発生と役割の発がん機構・系統による差異
 ○中江 大¹⁾、増村 健一²⁾、坂元 康晃²⁾、高橋 正一⁴⁾、鰐淵 英機⁵⁾、梅村 隆志³⁾、
 西川 秋佳³⁾、広瀬 雅雄³⁾、能美 健彦²⁾
 (1)東京都健康安全研究センター、2)国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部、3)国立医薬品
 食品衛生研究所 病理部、4)旧 財団法人佐々木研究所 病理部、5)大阪市立大学 大学院医
 学研究科 都市環境病理)

一般口演Ⅳ

第2日目 (1月31日) 14:00 - 14:40

一橋記念講堂

座長 中江 大 (東京都健康安全研究センター)

- O-14 リンパ管新生遺伝子 (VEGF-C) および血管新生遺伝子 (VEGF-A) に対する48
 14:00 - siRNA を用いたマウス乳癌転移の抑制
 ○柴田 雅朗¹⁾、森本 純司²⁾、大槻 勝紀¹⁾
 (1)大阪医科大学 基盤医学I講座 解剖学教室、2)大阪医科大学 実験動物センター)
- O-15 放射線照射マウスに観察された卵巣腫瘍の組織学的特性49
 14:12 - ○吉田 緑¹⁾、大町 康¹⁾
 (1)放射線医学総合研究所 放射線防護センター 発達期被ばく影響研究グループ)
- O-16 臭素酸カリウム投与によるラット腎酸化ストレスおよび *in vivo* 変異原性に49
 14:24 - 対する抗酸化物質の修飾効果
 ○梅村 隆志¹⁾、田崎 雅子¹⁾、岡村 俊也¹⁾、黒岩 有一¹⁾、高木 久宣³⁾、
 能美 健彦²⁾、西川 秋佳¹⁾、広瀬 雅雄¹⁾
 (1)国立衛研 病理部、2)国立衛研 変異遺伝部、3)(株)日本SLC)

ポスター発表 中会議場1・2

座長 柳井 徳磨 (岐阜大学)		(質疑 I 1月30日 13:00 ~ 14:00)
P-1	カニクイザルの自然発生糸球体病変について ○楊 秀英 ¹⁾ 、前田 博 ¹⁾ 、永岡 隆晴 ¹⁾ 、千早 豊 ¹⁾ 、上村 裕洋 ¹⁾ 、戸門 洋志 ¹⁾ 、 宮嶋 宏彰 ¹⁾ (¹⁾ 株式会社 新日本科学 安全性研究所)52
P-2	Spontaneous Glomerular Sclerosis in Aged Cynomolgus Monkeys ○原 敦子 ¹⁾ 、丸尾 益美 ¹⁾ 、江幡 幸子 ¹⁾ 、松浦 正男 ¹⁾ 、西岡 浩一郎 ¹⁾ (¹⁾ 日本ケミファ (株) 研究所 安全性代謝研究室)52
*P-3	カニクイザル1例にみられた甲状腺濾胞上皮細胞の空胞変性に関する組織学的および 超微形態学的検討 ○畠山 洋文 ¹⁾ 、武井 由弘 ¹⁾ 、小泉 治子 ¹⁾ 、下井 昭仁 ¹⁾ 、渡辺 満利 ¹⁾ 、 鈴木 出 ²⁾ 、野村 護 ³⁾ (¹⁾ 株式会社 イナリサーチ 試験研究センター 病理部、 ²⁾ 社団法人 北里研究所 生物製剤 研究所、 ³⁾ 株式会社 イナリサーチ 試験研究センター)53
P-4	カニクイザルの食道壁にみられた前腸嚢胞の1例 ○岡崎 欣正 ¹⁾ 、松本 正博 ¹⁾ 、穴川 明子 ¹⁾ 、村上 雄一 ¹⁾ 、坪田 健次郎 ¹⁾ 、 義澤 克彦 ¹⁾ 、仲辻 俊二 ¹⁾ 、藤平 司郎 ¹⁾ 、大石 裕司 ¹⁾ (¹⁾ アステラス製薬株式会社 安全性研究所)53

座長 岩田 聖 ((財)食品農医薬品安全性評価センター)		(質疑 I 1月30日 13:00 ~ 14:00)
*P-5	心肥大を呈して死亡した9週齢のCrl:CD(SD)ラットの1例 ○鈴木 倫 ¹⁾ 、角 将一 ¹⁾ 、安藤 稔 ¹⁾ 、永田 百合子 ¹⁾ 、岩田 眞 ¹⁾ 、小林 稔秀 ¹⁾ 、 内田 和美 ¹⁾ (¹⁾ ヤクルト本社 中央研究所 安全性試験研究センター)54
*P-6	Nihon ラットにおける心臓の横紋筋腫症 ○道前 喜子 ¹⁾ 、沖本 一夫 ¹⁾ 、河内 眞美 ¹⁾ 、松本 泉美 ¹⁾ 、井上 忠志 ¹⁾ 、 関 高樹 ¹⁾ 、安場 正子 ¹⁾ 、樋野 興夫 ²⁾ (¹⁾ 大日本住友製薬 (株)・安全研、 ²⁾ 順天堂大学医学部病理学第2講座)54
P-7	Donryu ラットでみられた子宮内膜間質肉腫の超微形態学的観察 ○仲辻 俊二 ¹⁾ 、吉田 緑 ²⁾ 、前川 昭彦 ³⁾ 、大石 裕司 ¹⁾ (¹⁾ アステラス製薬 安全性研究所、 ²⁾ 放射線医学総合研究所、 ³⁾ 製品評価技術基盤機構)55
P-8	マウスにみられた薬物誘発性の心筋空胞化の病理学的特徴 ○藤平 司郎 ¹⁾ 、岡崎 欣正 ¹⁾ 、穴川 明子 ¹⁾ 、村上 雄一 ¹⁾ 、坪田 健次郎 ¹⁾ 、 義澤 克彦 ¹⁾ 、松本 正博 ¹⁾ 、仲辻 俊二 ¹⁾ 、大石 裕司 ¹⁾ (¹⁾ アステラス製薬 (株) 安全性研究所)55

- *P-9 F344 ラットにみられた自然発生性横紋筋肉腫に対する免疫組織化学の応用：56
 myogenic regulatory factors(MRFs)の有用性
 ○竹内 文乃¹⁾、中野 健二¹⁾、石川 修司¹⁾、小野 美穂子¹⁾、伊藤 今日子¹⁾、
 梶川 悟¹⁾、白木 克尚¹⁾、泉澤 信行¹⁾
 (1)アステラス製薬 安全性研究所)
- P-10 実験的関節リウマチモデルマウスにおけるアレンドロネートとプレゾニドロンの効果56
 ○田中 雅治¹⁾、三田村 真奈¹⁾、項 安波¹⁾、米川 妙子¹⁾、岡本 郁司¹⁾、
 東山 浩之¹⁾、浅野 哲¹⁾
 (1)グラクソ・スミスクライン株式会社 筑波研究所 薬理研究部)
- P-11 ICR 雄マウスの肝臓における難燃剤テトラプロモビスフェノールAの影響57
 ○多田 幸恵¹⁾、藤谷 知子¹⁾、小縣 昭夫¹⁾、上村 尚¹⁾
 (1)東京都健康安全研究センター 環境保健部 生体影響研究科)
- P-12 エストロゲン誘発ラットプロラクチノーマに対する抗VEGF抗体の影響57
 ○美谷島 克宏^{1,2)}、竹腰 進²⁾、柿本 恒知^{1,2)}、山崎 裕次¹⁾、梶谷 華子²⁾、
 正田 俊之¹⁾、岩坂 俊基¹⁾、高橋 明美¹⁾、宮川 義史¹⁾、長村 義之²⁾
 (1)日本たばこ(株) 安全研、²⁾東海大 医学部 基盤診療学系病理診断学)

- P-13 Rat Subcutaneous Malignant Fibrous Histiocytoma and Its Tumor Lines,58
 Showing Histiocytic Characteristics
 ○山手 丈至¹⁾、文本 誠一¹⁾、桑村 充¹⁾、小谷 猛夫¹⁾、Jonathan Lamarre²⁾
 (1)大阪府立大学 生命環境科学研究科 獣医病理学教室、²⁾カナダグエルフ大学オンタリオ
 獣医学部)
- *P-14 B6C3F₁ マウスにおける悪性リンパ腫の原発部位に関する背景データ検索および58
 稀な節外性リンパ腫の症例報告
 ○安井 雄三¹⁾、植田 芳英¹⁾、長井 佳代子¹⁾、山下 龍¹⁾、石崎 まゆみ¹⁾、
 木原 亨¹⁾、長谷川 和成¹⁾、細井 理代¹⁾、宮島 留美子¹⁾、志賀 敦史¹⁾、
 岩田 聖¹⁾、今井 清¹⁾
 (1)安評センター)
- *P-15 Crj:CD(SD)IGS ラット脾臓における自然発生性出血と遺伝子変動59
 ○今岡 尚子¹⁾、後藤 真由美¹⁾、藤田 春香²⁾、佐藤 洋¹⁾、古濱 和久¹⁾
 (1)第一製薬株式会社 安全性研究所、²⁾第一製薬株式会社 研究技術センター)
- *P-16 マウス肝芽腫が有する胆管上皮系への分化能の検証 -細胞株における遺伝子発現解析-59
 ○坂入 鉄也¹⁾、池田 五子¹⁾、内海 博之¹⁾、河下 伸¹⁾、杉本 次郎¹⁾、
 佐野 文子¹⁾、高木 司郎¹⁾
 (1)三菱ウェルファーマ(株) 安全性研究所)

- P-17 雌雄SDTラットの糖尿病性眼合併症の病理組織学的特徴60
 ○正田 俊之¹⁾、篠原 雅巳²⁾、美谷島 克宏¹⁾、岩坂 俊基¹⁾、高橋 明美¹⁾、
 柿本 恒知¹⁾、宮川 義史¹⁾
 (¹⁾日本たばこ 安全性研究所、²⁾日本クレア 企画開発室)
- P-18 モノクローナル抗体TuJ1の免疫組織染色を用いた胎生期化学物質暴露による
 発生神経毒性の評価60
 ○桑形 麻樹子¹⁾、小川 哲郎²⁾、白見 憲司¹⁾、熊谷 文明¹⁾、斉藤 義明¹⁾、
 永田 伴子¹⁾
 (¹⁾(財)食品薬品安全センター秦野研究所 毒性部 病理、²⁾昭和大学 医学部 第一解剖)
- *P-19 薬物の投与初期に発生した急性症状と小脳プルキンエ細胞壊死との関連についての検討61
 ○勝田 元子¹⁾、田川 正志¹⁾、福井 規雄¹⁾、久田 茂¹⁾
 (¹⁾あすか製薬株式会社 安全性研究部)
- *P-20 Royal College of Surgeons (RCS) ラットに自然発生する小眼球の病態検索61
 ○吉見 美和¹⁾、勝田 修¹⁾
 (¹⁾参天製薬 研究開発センター)

- *P-21 2型糖尿病モデルマウスを使用した非アルコール性脂肪肝炎(NASH)モデルの検討62
 ○押方 孝文¹⁾、可徳 小四郎¹⁾、楯先 恵美子¹⁾、満石 三喜男¹⁾、中原 豊¹⁾、
 守住 孝輔¹⁾、牛島 壮太¹⁾、浜村 政夫¹⁾
 (¹⁾(株) パナファーム・ラボラトリーズ)
- *P-22 2型糖尿病モデル動物における膵島の形態学的経時的変化62
 ○山崎 雅輝¹⁾、加藤 千恵¹⁾、高居 宏武¹⁾、足立 健児¹⁾、加藤 淳彦¹⁾、鈴木 雅実¹⁾
 (¹⁾中外製薬 安全研)
- *P-23 アロキサン投与により糖尿病を早期発症させたWBN/Kobラットの糖尿病性腎症の
 免疫組織学的解析63
 ○吉川 千奈美¹⁾、尾崎 清和¹⁾、佐野 智弥¹⁾、松浦 哲郎¹⁾、奈良間 功¹⁾
 (¹⁾撰南大学 薬学部 病理学研究室)
- P-24 LEAラットにおけるX線誘発糖尿病の責任遺伝子座の同定63
 ○泉 啓介¹⁾、佐藤 亮¹⁾
 (¹⁾徳島大学 大学院 HBS研究部 環境病理)

- P-25 ステロール合成阻害作用を有する化合物Xによる口蓋形成時の形態的变化64
 ○可徳 小四郎¹⁾、中原 豊¹⁾、押方 孝文¹⁾、満石 三喜男¹⁾、楯先 恵美子¹⁾、
 浜村 政夫¹⁾、大田 泰史¹⁾、池見 直起²⁾
 (¹⁾パナファーム・ラボラトリーズ、²⁾大塚化学株式会社)

P-26	パーフルオロオクタンスルホン酸の腹腔内投与による病理組織学的検討 ○岩崎 省吾 ¹⁾ 、金子 吉史 ¹⁾ 、池田 亜紀子 ¹⁾ 、山岡 牧子 ¹⁾ 、末吉 純久 ¹⁾ 、 棚瀬 裕文 ¹⁾ 、益本 吉廣 ¹⁾ (¹⁾ 杏林製薬 研究センター 研究一部 安全性研究2グループ)64
P-27	キサンチン酸化還元酵素阻害薬FYX-051誘発性の腎症に対するSD及び F344ラット間での感受性における系統差 ○下 武男 ¹⁾ 、芦澤 直樹 ¹⁾ 、松本 浩二 ¹⁾ 、大庭 和彦 ¹⁾ 、中澤 俊 ¹⁾ 、本 光喜 ¹⁾ 、 永田 治 ¹⁾ (¹⁾ 株式会社富士薬品 第二研究所)65
*P-28	クロム・銅・ヒ素化合物系木材防腐剤(CCA)による皮膚発がん増強効果に関する 分子生物学的解析 ○高橋 尚史 ¹⁾ 、山口 悟 ¹⁾ 、大塚 亮一 ¹⁾ 、武田 眞記夫 ¹⁾ 、竹内 幸子 ¹⁾ 、 桑原 真紀 ¹⁾ 、榎本 秋子 ¹⁾ 、北澤 利明 ¹⁾ 、中島 信明 ¹⁾ 、原田 孝則 ¹⁾ (¹⁾ 財団法人 残留農薬研究所)65

座長 塚本 徹哉 (愛知県がんセンター研究所)

(質疑 I 1月30日 13:00 ~ 14:00)

*P-29	CB6F1-Tg-rasH2マウスにおける4-NQO誘発舌発がん感受性 ○宮本 真吾 ^{1,2)} 、安井 由美子 ²⁾ 、鈴木 里加子 ²⁾ 、甲野 裕之 ²⁾ 、杉江 茂幸 ²⁾ 、 田中 卓二 ²⁾ (¹⁾ 京大院農・食生科、 ²⁾ 金沢医科大・腫瘍病理)66
*P-30	p53ノックアウトマウスの2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ)に対する感受性 —臓器による感受性の違いとp53遺伝子変異について— ○平田 暁大 ¹⁾ 、塚本 徹哉 ¹⁾ 、山本 昌美 ¹⁾ 、高須 伸二 ^{1,3)} 、酒井 洋樹 ³⁾ 、 柳井 徳磨 ³⁾ 、柵木 利昭 ³⁾ 、立松 正衛 ¹⁾ (¹⁾ 愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理、 ²⁾ 岐阜大学 生命科学総合研究支援センター 動物実験分野、 ³⁾ 岐阜大学 応用生物科学部 獣医病理分野)66
P-31	rasH2マウスにおけるDENとMeIQxの発がん性について ○杉江 茂幸 ¹⁾ 、甲野 裕之 ¹⁾ 、鈴木 里加子 ¹⁾ 、安井 由美子 ¹⁾ 、宮本 真吾 ¹⁾ 、 田中 卓二 ¹⁾ (¹⁾ 金沢医大 腫瘍病理)67
*P-32	OGG1遺伝子欠損マウスにおけるNNKの肺発がん性 ○五十嵐 麻希 ^{1,2)} 、吉田 緑 ³⁾ 、渡邊 学 ¹⁾ 、菅野 澄夫 ¹⁾ 、中江 大 ^{2,4)} (¹⁾ 東大 新領域、 ²⁾ 東農大院 生体機能防衛、 ³⁾ 放医研、 ⁴⁾ 東京都健康安全研究セ)67

座長 立松 正衛 (愛知県がんセンター研究所)

(質疑 I 1月30日 13:00 ~ 14:00)

*P-33	DMH-DSS誘発ラット大腸発がんに対する抗炎症剤スルファサラジンの作用 ○チョウ 永晩 ¹⁾ 、今井 俊夫 ¹⁾ 、高見 成昭 ¹⁾ 、広瀬 雅雄 ¹⁾ (¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 病理部)68
*P-34	ラット逆流性食道炎モデルにおけるアスコルビン酸と亜硝酸複合投与の 食道発がん促進作用 ○黒岩 有一 ¹⁾ 、石井 雄二 ¹⁾ 、神吉 けい太 ¹⁾ 、岡村 俊也 ¹⁾ 、田崎 雅子 ¹⁾ 、 梅村 隆志 ¹⁾ 、西川 秋佳 ¹⁾ 、広瀬 雅雄 ¹⁾ (¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 病理部)68

P-35	DMH-DSS ラット大腸発がん過程にみられるパネート化生の意義 ○今井 俊夫 ¹⁾ 、蓮村 麻衣 ¹⁾ 、高見 成昭 ¹⁾ 、曹 永晩 ¹⁾ 、広瀬 雅雄 ¹⁾ (¹⁾ 国立衛研 病理部)69
P-36	APNH/DSS 誘発大腸発がん と DNA adduct 形成との関連性 ○甲野 裕之 ¹⁾ 、安井 由美子 ¹⁾ 、鈴木 里加子 ¹⁾ 、杉江 茂幸 ¹⁾ 、田中 卓二 ¹⁾ (¹⁾ 金沢医科大学 医学部 腫瘍病理学)69

座長 鰐淵 英機 (大阪市立大学)

(質疑 I 1月30日 13:00 ~ 14:00)

*P-37	ラットにおける Fenofibrate 誘発性骨格筋病変 -病理組織学的検討および遺伝子発現解析- ○岡田 味世子 ¹⁾ 、浜野 宝子 ¹⁾ 、池田 五子 ¹⁾ 、佐野 文子 ¹⁾ 、杉本 次郎 ¹⁾ 、 高木 司郎 ¹⁾ (¹⁾ 三菱ウェルファーマ (株) 安全性研究所)70
P-38	Suppression Effect of Resveratrol on Prostate Carcinogenesis in Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate (TRAP) model ○Seeni Azman ¹⁾ 、高橋 智 ¹⁾ 、小川 久美子 ¹⁾ 、佐藤 慎哉 ¹⁾ 、白井 智之 ¹⁾ (¹⁾ 名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理学)70
*P-39	Bowman-Birk Inhibitor(BBI) による前立腺癌の抑制効果 ○唐 明希 ¹⁾ 、小川 久美子 ¹⁾ 、朝元 誠人 ¹⁾ 、二口 充 ¹⁾ 、白井 智之 ¹⁾ (¹⁾ 名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理学)71
*P-40	アンドロゲン非依存性前立腺癌細胞で高発現する遺伝子の同定と機能解析 ○外岩戸 尚美 ¹⁾ 、朝元 誠人 ¹⁾ 、唐 明希 ¹⁾ 、白井 智之 ¹⁾ (¹⁾ 名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理学)71

座長 小川 久美子 (名古屋市立大学)

(質疑 I 1月30日 13:00 ~ 14:00)

*P-41	マウス肝発がん剤 dicyclanil による <i>in vivo</i> 変異原性誘発への酸化的DNA 損傷 および修復酵素の関与について ○岡村 俊也 ¹⁾ 、梅村 隆志 ¹⁾ 、岡野 圭太 ¹⁾ 、黒岩 有一 ¹⁾ 、田崎 雅子 ¹⁾ 、 児玉 幸夫 ²⁾ 、能美 健彦 ³⁾ 、西川 秋佳 ¹⁾ 、広瀬 雅雄 ¹⁾ (¹⁾ 国立衛研 病理部、 ²⁾ 国立衛研 毒性部、 ³⁾ 国立衛研 変異原性部)72
*P-42	ラット肝二段階発がんモデルを用いた β -ナフトフラボンの肝発がん促進機序に ついての分子病理学的解析 ○出羽 康明 ^{1,2)} 、西村 次平 ^{1,2)} 、六車 雅子 ¹⁾ 、金 美蘭 ^{1,3)} 、三枝 由紀恵 ^{1,2)} 、 剣持 佑介 ¹⁾ 、河野 太一 ¹⁾ 、横内 友祐 ¹⁾ 、田崎 雅子 ⁴⁾ 、梅村 隆志 ⁴⁾ 、三森 国敏 ¹⁾ (¹⁾ 農工大 獣医病理、 ²⁾ 岐阜大 連合獣医、 ³⁾ 農工大 連合農学、 ⁴⁾ 国立衛研 病理)72
*P-43	MeIQx と α -および β -naphthoflavone 同時投与による肝発がん修飾作用の検討 ○難波江 恭子 ¹⁾ 、土井 悠子 ^{1,2)} 、中島 弘尚 ¹⁾ 、市原 敏夫 ¹⁾ 、竹下 健太郎 ²⁾ 、 朝元 誠人 ²⁾ 、白井 智之 ²⁾ (¹⁾ (株)DIMS 医科研、 ²⁾ 名市大・院・医・実験病態病理)73
*P-44	ノルフロキサシンの肝腫瘍誘発性の検索 ○伊藤 格 ¹⁾ 、本 光喜 ¹⁾ 、黒岩 有一 ¹⁾ 、酒井 洋樹 ²⁾ 、三森 国敏 ¹⁾ (¹⁾ 東京農工大学 獣医病理学研究室、 ²⁾ 岐阜大学 獣医病理学教室)73

- *P-45 1,4-ジオキサンの *gpt delta* ラットにおける肝発がん性および変異原性の検討74
 ○大森 雅子¹⁾、魏 民¹⁾、木下 アンナ¹⁾、増村 健一²⁾、能美 健彦²⁾、
 福島 昭治³⁾、鰐淵 英機¹⁾
 (1)大阪市立大 院 医 都市環境病理学、2)国立衛研 変異遺伝、3)日本バイオアッセイ研究
 センター)
- *P-46 ラット肝発がん促進過程に特異的な遺伝子発現プロファイルの免疫組織化学的検討74
 ○高橋 美和¹⁾、渋谷 淳¹⁾、禹 桂炯¹⁾、井上 薫¹⁾、禹 麻美¹⁾、富士本 仁¹⁾、
 広瀬 雅雄¹⁾
 (1)国立衛研・病理)
- *P-47 マウス肝発がんにおける前がん病変マーカーの検索75
 ○加藤 あゆみ^{1,2)}、木下 アンナ¹⁾、魏 民¹⁾、森村 圭一郎¹⁾、森 聖²⁾、
 福島 昭治³⁾、鰐淵 英機¹⁾
 (1)大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理、2)塩野義製薬株式会社 安全性管理部
 安全情報部門、3)日本バイオアッセイ研究センター)
- *P-48 フェノバルビタール投与の肝発がんにおける誘発したラット GST-P 陽性細胞巢の
 プロテオーム解析75
 ○木下 アンナ¹⁾、魏 民¹⁾、森村 圭一郎¹⁾、林 修次¹⁾、福島 昭治²⁾、鰐淵 英機¹⁾
 (1)大阪市立大学 大学院医学研究科 都市環境病理学、2)日本バイオアッセイ研究センター)

- *P-49 カニクイザル中脳黒質における Tyrosine Hydroxylase 陽性細胞の分布76
 ○谷川 洋平¹⁾、亀之園 剛¹⁾、山田 知信¹⁾、平川 公昭¹⁾、一条 和幸¹⁾、
 桑村 有規¹⁾、古川 知宏¹⁾、掛樋 君子¹⁾、孫谷 弘明¹⁾、上村 裕洋¹⁾、千早 豊¹⁾
 (1)新日本科学 安全性研究所 病理研究部グループ1)
- P-50 雄カニクイザルにみられた胸腔内リンパ腫の1例76
 ○吉川 剛¹⁾、佐竹 茂¹⁾、児玉 倫哉¹⁾、富永 武士¹⁾、藤島 純子¹⁾、永岡 隆晴¹⁾、
 上村 裕洋¹⁾、千早 豊¹⁾、大和矢 秀行¹⁾、前田 博¹⁾
 (1)株式会社 新日本科学)
- *P-51 カニクイザル卵管上皮の月経周期における形態変化77
 ○爰島 洋子¹⁾、小谷 百合¹⁾、熊野 篤¹⁾、菅野 剛¹⁾、佐藤 順子¹⁾、土谷 稔¹⁾
 (1) (株) 三菱化学安全科学研究所)
- P-52 F344 ラットの膀胱に認めた横紋筋肉腫の1例77
 ○妹尾 英樹¹⁾、梅田 ゆみり¹⁾、片桐 卓¹⁾、相磯 成敏¹⁾、長野 嘉介¹⁾、福島 昭治¹⁾
 (1)日本バイオアッセイ研究センター)

- *P-53 開腹手術を施した Nihon ラットにみられた腹壁デスマイド78
 ○河内 眞美¹⁾、沖本 一夫¹⁾、松本 泉美¹⁾、道前 喜子¹⁾、井上 忠志¹⁾、
 関 高樹¹⁾、安場 正子¹⁾、山田 徹²⁾、木村 徹²⁾、樋野 興夫³⁾
 (1)大日本住友製薬(株)・安全研、2)大日本住友製薬(株)・ゲノム科学研、3)順天堂大学医
 学部病理学第2講座)

- *P-54 ラット肝にみられる自然発生性血管病変について78
 ○内藤 沙紀¹⁾、細川 暁¹⁾、早川 和宏¹⁾、猪又 晃¹⁾、園田 二郎¹⁾、青木 豊彦¹⁾、
 築館 一男¹⁾
 (¹⁾エーザイ株式会社 安全性研究所)
- P-55 A Comprehensive Review of Non-Epithelial Neoplasms of the Rat Kidney from NTP Studies79
 ○John C. Seely¹⁾、Gordon C. Hard²⁾
 (¹⁾Experimental Pathology Laboratories, Inc., Research Triangle Park, NC, USA、²⁾Consultant,
 National Toxicology Program Archives, Research Triangle Park, NC, USA)
- *P-56 F 344 ラットでの自然発生腫瘍における発生頻度の経年的変動79
 ○安藤 亮¹⁾、山川 誠己¹⁾、高木 みづほ¹⁾、松島 圭太¹⁾、大平 東子¹⁾、
 永谷 真理子¹⁾、中村 厚¹⁾、田村 一利¹⁾
 (¹⁾ボゾリサーチセンター)

座長 山手 丈至 (大阪府立大学)

(質疑Ⅱ 1月31日 13:00 ~ 14:00)

- P-57 Ti-Zr合金の表面粗さの違いによる骨適合性への影響80
 ○西森 未来¹⁾、保坂 有砂¹⁾、永井 武¹⁾、勝田 真一¹⁾、岡崎 義光²⁾、
 後藤 恵美子³⁾、佐藤 秀隆¹⁾
 (¹⁾財団法人 日本食品分析センター、²⁾独立行政法人 産業技術総合研究所、³⁾独立行政法人
 製品評価技術基盤機構)
- P-58 エリスロマイシン誘導体 mitemcinal 投与ラットに観察される多核肝細胞の形成機序検討80
 ○林 修次¹⁾、藤井 悦子¹⁾、福岡 鮎美¹⁾、加藤 敦彦¹⁾、鈴木 雅実¹⁾、杉本 哲朗²⁾
 (¹⁾中外製薬 安全研、²⁾薬事監査部)
- *P-59 経気管内各種微粒子の肺に対する毒性評価～投与量および投与方法の検討81
 ○横平 政直¹⁾、山川 けいこ¹⁾、細川 京子¹⁾、松田 陽子¹⁾、鈴木 智¹⁾、
 竿尾 光祐²⁾、久野 壽也¹⁾、今井田 克己¹⁾
 (¹⁾香川大学 医学部 腫瘍病理学、²⁾医療法人財団 大樹会 総合病院 回生病院)
- P-60 カーボンナノチューブ気管内注入によるラット肺の生体影響81
 ○大神 明¹⁾、森本 泰夫¹⁾
 (¹⁾産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学)

座長 鈴木 雅実 (中外製薬(株))

(質疑Ⅱ 1月31日 13:00 ~ 14:00)

- *P-61 発達期甲状腺機能低下に起因するラット脳の発達遅延における標的脳領域特異的な82
 遺伝子発現変動のプロファイリング
 ○富士本 仁¹⁾、渋谷 淳¹⁾、禹 桂炯¹⁾、井上 薫¹⁾、禹 麻美¹⁾、高橋 美和¹⁾、
 広瀬 雅雄¹⁾
 (¹⁾国立衛研 病理部)
- *P-62 マウスに対する肝発がん物質の28日間投与に反応するDNAメチル化プロファイルの82
 網羅的解析 (続報)
 ○禹 麻美¹⁾、渋谷 淳¹⁾、高橋 美和¹⁾、井上 薫¹⁾、禹 桂炯¹⁾、掛谷 知志²⁾、
 富士本 仁¹⁾、広瀬 雅雄¹⁾
 (¹⁾国立衛研 病理、²⁾株式会社スクラム)

*P-63 Kupffer細胞不活性化がcycloheximideによる肝障害に与える影響83
 ○熊谷 和善¹⁾、清沢 直樹¹⁾、伊藤 和美¹⁾、安藤 洋介¹⁾、牧野 俊彦¹⁾、
 袴田 志野婦¹⁾、矢本 敬¹⁾、真鍋 淳¹⁾、寺西 宗広¹⁾
 (1)三共 安全研)

P-64 前臨床試験における肝障害の新しい指標の検討と組織マイクロアレイ法の応用83
 ～第一報～
 ○橋爪 昌美¹⁾、橋浦 進一郎¹⁾、清水 宏之¹⁾、佐藤 陽子²⁾、光本 篤史²⁾、
 榎本 眞¹⁾
 (1)株式会社 組織科学研究所、2)城西国際大学 薬学部医療薬学科 衛生化学講座)

座長 萩原 昭裕 ((株)DIMS 医科学研究所)

(質疑Ⅱ 1月31日 13:00～14:00)

P-65 Pulmonary Lesions in Female Harlan SD Rats Following Two-Year Oral84
 Treatment with Dioxins
 ○Katsuhiko Yoshizawa¹⁾、Nigel J. Walker²⁾、Rodney A. Miller³⁾、Amy E. Brix³⁾、
 Donald M. Sells⁴⁾、Michael P. Jokinen⁵⁾、Michael E. Wyde²⁾、Abraham Nyska⁶⁾
 (1)Drug Safety Research Labs., Astellas Pharma Inc.、2)Environmental Toxicology Program,
 National Institute of Environmental Health Sciences、3)Experimental Pathology Laboratories,
 Inc.、4)Battelle Columbus Laborat)

P-66 演題取り下げ

P-67 クエルセチンのラット2年間発がん性試験でみられた腎病変の再評価85
 ○林 新茂¹⁾、安原 加壽雄¹⁾、John C. Seely²⁾、Laura J. Betz³⁾、Gordon C. Hard⁴⁾
 (1)三栄源エフ・エフ・アイ、2)Experimental Pathology Laboratories, Inc.、3)Constella Health
 Science、4)Private Consultant)

*P-68 キダチアロエ抽出物の1年間慢性毒性試験85
 ○松田 陽子¹⁾、横平 政直¹⁾、鈴木 智¹⁾、細川 京子¹⁾、山川 けいこ¹⁾、
 久野 壽也¹⁾、今井田 克己¹⁾
 (1)香川大学 医学部 腫瘍病理学)

座長 吉田 緑 (放射線医学総合研究所)

(質疑Ⅱ 1月31日 13:00～14:00)

P-69 PCB126胎生期暴露次世代・雄ラット精巣への影響についての検討86
 ○横尾 清文¹⁾、和久井 信¹⁾、武藤 朋子²⁾、廣野 翔¹⁾、金井 好克²⁾、遠藤 仁^{2,3)}
 (1)麻布大 獣 比較毒性、2)杏林大 医 薬理、3) (株)富士バイオメディックス)

P-70 マウスにおける reserpine 誘発低体温による精巣毒性86
 ○佐藤 亮¹⁾、福田 芽衣子¹⁾、南 孝則¹⁾、北浦 敬介¹⁾、松本 智志¹⁾
 (1)大塚製薬 徳島研究所)

P-71 プスルファンのラット胎盤に対する影響87
 ○古川 賢¹⁾、白田 浩二¹⁾、阿部 正義¹⁾、林 清吾¹⁾、小川 いづみ¹⁾
 (1)日産化学工業 生物科学研究所 安全性研究部)

- *P-72 Tocotrienol ラット慢性毒性試験で認められた肝結節性病変について87
 ○田崎 雅子¹⁾、黒岩 有一¹⁾、岡村 俊也¹⁾、梅村 隆志¹⁾、西川 秋佳¹⁾、
 広瀬 雅雄¹⁾
 (¹⁾国立衛研 病理部)
- *P-73 特発性間質性肺炎モデルの最適化88
 ○阪本 晃佳¹⁾、田村 一利²⁾、三井 雅之³⁾、白岩 和己、堤 雅弘⁴⁾
 (¹⁾京都府立大学 人間環境 食環境、²⁾ボゾリサーチセンター 病理、³⁾三重大学、
⁴⁾済生会中和病院 臨床病理)
- *P-74 アロキササン誘発糖尿病ラットの胃腸扁平上皮増殖性病変88
 -インスリン投与による増殖抑制効果-
 ○佐野 智弥¹⁾、尾崎 清和¹⁾、児玉 安史²⁾、松浦 哲郎¹⁾、奈良間 功¹⁾
 (¹⁾摂南大学 薬学部 病理学研究室、²⁾広島国際大学 薬学部 毒性薬理学教室)
- P-75 イソロイシン、ロイシンの膀胱発癌修飾作用の検討89
 ○柚木 孝之¹⁾、魏 民¹⁾、木下 アンナ¹⁾、土井 賢一郎¹⁾、大森 雅子¹⁾、
 福島 昭治^{1,2)}、鰐淵 英機¹⁾
 (¹⁾大阪市大 院 医 都市環境病理学、²⁾日本バイオアッセイ研究センター)

- *P-76 MeIQx 誘発大腸発がんに対するエタノールの影響89
 ○串田 昌彦^{1,2)}、魏 民²⁾、木下 アンナ²⁾、尾崎 圭介¹⁾、須方 督夫¹⁾、
 宇和川 賢¹⁾、福島 昭治³⁾、鰐淵 英機²⁾
 (¹⁾住友化学株式会社 生物環境科学研究所、²⁾大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境
 病理学、³⁾日本バイオアッセイ研究センター)
- *P-77 ナタネ原油由来 4-vinyl-2,6-dimethoxyphenol [Canolol] のスナネズミ *H. pylori* 感染90
 および胃発癌の抑制作用
 ○豊田 武士¹⁾、塚本 徹哉¹⁾、曹 雪源¹⁾、関 孝弘²⁾、森村 茂²⁾、前田 浩³⁾、
 立松 正衛¹⁾
 (¹⁾愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学、²⁾熊本大学大学院 自然科学研究科、³⁾崇城
 大学 薬学部)
- P-78 食塩食投与による *Helicobacter pylori* 感染スナネズミ腺胃粘膜と各種炎症関連因子90
 ○山本 昌美¹⁾、塚本 徹哉¹⁾、豊田 武士¹⁾、高須 伸二¹⁾、平野 直樹¹⁾、
 立松 正衛¹⁾
 (¹⁾愛知県がんセンター 研 腫瘍病理)
- *P-79 中期イニシエーション活性検索法を用いた 4-oxo-2-hexenal の発がん性の検討91
 ○高須 伸二^{1,2)}、塚本 徹哉¹⁾、平田 暁大^{1,2)}、豊田 武士¹⁾、河井 一明³⁾、
 酒井 洋樹²⁾、山本 昌美¹⁾、柳井 徳磨²⁾、柵木 利昭²⁾、葛西 宏³⁾、立松 正衛¹⁾
 (¹⁾愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学、²⁾岐阜大学 応用生物科学部 獣医病理学、
³⁾産業医科大学 産業生態科学研究所 職業性腫瘍学)

- P-80 n-ブチルグリシジルエーテルの長期吸入暴露によるラットの鼻腔腫瘍91
 ○梅田 ゆみ¹⁾、妹尾 英樹¹⁾、片桐 卓¹⁾、相磯 成敏¹⁾、長野 嘉介¹⁾、福島 昭治¹⁾
 (¹⁾日本バイオアッセイ研究センター)
- *P-81 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)の経気管投与による92
 ラット肺発がんの検討
 ○楠岡 修^{1,2)}、三井 雅之²⁾、坂本 晃佳³⁾、青木 明美¹⁾、田村 一利¹⁾、
 辻内 俊文⁴⁾、小西 陽一⁵⁾、堤 雅弘⁶⁾
 (¹⁾ポプリアサーチセンター、²⁾奈良県立医科大学 分子病理、³⁾京都府立大学 人環 食環境、
⁴⁾近畿大学 理工 生命科学、⁵⁾国際毒性病理学会、⁶⁾済生会中和病院 病理部)
- *P-82 ラットDMBA誘発乳腺腫瘍における新生仔期内分泌かく乱化学物質 (DES) 投与の92
 修飾作用についての早期検索
 ○川口 博明¹⁾、早田 正和¹⁾、吉川 剛^{1,2)}、春山 恵美子^{1,2)}、梅北 善久¹⁾、
 吉田 浩己¹⁾
 (¹⁾鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 腫瘍学講座、²⁾(株)新日本科学)
- *P-83 ラットDHPN-SDM甲状腺発がんモデルにおける浸潤癌発生に対する被膜病変の意義93
 ○高見 成昭¹⁾、今井 俊夫¹⁾、蓮村 麻衣¹⁾、曹 永晩¹⁾、広瀬 雅雄¹⁾
 (¹⁾国立衛研 病理部)

- P-84 沖縄原産の薬草であるベニバナボロギクのラットAOM誘導大腸発癌モデルに93
 における修飾効果の検討
 ○森岡 孝満¹⁾、新垣 淳也¹⁾、砂川 奈穂¹⁾、千葉 至¹⁾、森田 奈苗¹⁾、吉見 直己¹⁾
 (¹⁾琉球大学 医学部 腫瘍病理学)
- *P-85 Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha(PPAR α) agonistによる94
 肝細胞増殖機構における肝細胞増殖因子(HGF)の動向とその役割
 ○山岡 牧子¹⁾、末吉 純久¹⁾、岩崎 省吾¹⁾、益本 吉廣¹⁾、角田 崇¹⁾、
 棚瀬 隆宏¹⁾、小池 知三¹⁾
 (¹⁾杏林製薬 研究センター)
- *P-86 ラット肝二段階発がんモデルを用いたFenofibrateの肝発がん機序に関する研究：94
 酸化ストレスの関与
 ○西村 次平¹⁾、出羽 康明^{1,2)}、六車 雅子¹⁾、金 美蘭^{1,3)}、三枝 由紀恵^{1,2)}、
 剣持 佑介¹⁾、河野 太一¹⁾、横内 友祐¹⁾、田崎 雅子⁴⁾、梅村 隆志⁴⁾、三森 国敏¹⁾
 (¹⁾農工大 獣医病理、²⁾岐阜大 院 連合獣医、³⁾農工大 院 連合農学、⁴⁾国立衛研 病理)
- *P-87 フルメキンによるマウス肝発がんプロモーションにおける酸化的ストレスの関与95
 ○剣持 佑介¹⁾、高橋 美和²⁾、本 光喜³⁾、六車 雅子¹⁾、西村 次平¹⁾、金 美蘭¹⁾、
 河野 太一¹⁾、横内 友祐¹⁾、三森 国敏¹⁾
 (¹⁾農工大 獣医病理、²⁾国立医薬品食品衛生研究所、³⁾富士薬品)

- *P-88 1-Nitropropane および 2-Nitropropane のラットを用いた中期肝発がん性試験95
○土井 悠子¹⁾、今井 則夫¹⁾、萩原 昭裕¹⁾、河部 真弓¹⁾、古川 文夫¹⁾、
大塚 雅則²⁾
(¹⁾(株)DIMS 医科学研究所、²⁾(財)化学物質評価研究機構)
- P-89 2-Amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline の低用量におけるラット発がん性の検討96
○村井 隆¹⁾、森 聖²⁾、Jin Seok Kang²⁾、森村 圭一郎²⁾、鰐淵 英機²⁾、
戸塚 ゆ加里³⁾、福島 昭治⁴⁾
(¹⁾塩野義製薬(株) 新薬研究所、²⁾大阪市立大学大学院医学研究科 都市環境病理学、
³⁾国立がんセンター 研究所 がん予防基礎研究、⁴⁾日本バイオアッセイ研究センター)
- *P-90 ラット肝中期発がん性試験法を用いたジフェニルアルシン酸の肝発がん修飾作用の検討96
○魏 民¹⁾、木下 アンナ¹⁾、北野 光昭²⁾、土井 賢一郎¹⁾、柚木 孝之¹⁾、
福島 昭治³⁾、鰐淵 英機¹⁾
(¹⁾大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学、²⁾カネカ ライフサイエンス研究所、
³⁾日本バイオアッセイ研究センター)
- *P-91 ラット中期肝発がん性試験法を用いたカテキン及びグルコン酸銅の発がんリスクの評価97
○阿部 正義¹⁾、白田 浩二¹⁾、古川 賢¹⁾、Juneja Lekh Raj²⁾、大久保 勉²⁾、
中江 大^{3,4)}
(¹⁾日産化学工業株式会社 生物科学研究所 安全性研究部、²⁾太陽化学株式会社、³⁾東京都
健康安全研究センター、⁴⁾東京農業大学)

シンポジウム I

(S1-1 ~ S1-4)

非遺伝毒性物質による発がん機序は
どこまで解明されたか？

シンポジウム II

(S2-1 ~ S2-4)

毒性病理学における網羅的解析の展開

S1-1

DDT長期投与による肝発がん関連因子の動態

○原田 孝則、大塚 亮一、武田 眞記夫、富山 成人、小嶋 五百合、
高橋 尚史、吉田 敏則、榎本 秋子、中島 信明

(財団法人 残留農薬研究所)

非遺伝毒性物質である DDT (*p,p'*-DDT) 投与による肝発がんメカニズムを明らかにすることを目的に、F344 ラットを用い 4、13 及び 104 週間の混餌投与試験を実施した。投与用量は、4 週間試験 (雄) では 0、50、160、500 ppm、13 及び 104 週間試験 (雌雄) では 0、5、50、500 ppm を設定した。これらの試験では、投与期間中に定期的に各群の動物を屠殺し、肝臓の発がん関連因子である薬物代謝酵素、細胞増殖、酸化ストレス、細胞間連絡の測定及び病理組織学的検査を実施し、発がん過程における各因子の動態を経時的に解析した。加えて、標的部位における遺伝子発現を検索した。その結果、肝薬物代謝酵素の測定では、全用量群の雄及び 50 ppm 以上の用量群の雌において PROD 活性の上昇、P-450 系酵素の分子種 CYP2B1 及び CYP3A2 の誘導が用量依存性に認められた。細胞増殖活性では、投与開始後 1 週間以内に PCNA 標識率の有意な上昇が用量依存性にみられたが、その後はいずれの用量群においても正常に復帰し異常はみられなかった。酸化ストレスでは、雌雄とも 50 ppm 以上の用量群で過酸化脂質の上昇がみられ、高用量の 500 ppm 群では 8-OHdG も有意に増加した。細胞間連絡に関しては、投与初期から継続的にギャップ結合蛋白 Cx32 の減少が用量依存性にみられた。病理組織学的検査では、小葉中心性肝細胞肥大が全用量群の雄及び 50 ppm 以上の用量群の雌にみられ、好酸性変異肝細胞巣および肝細胞腫瘍の発生頻度が 50ppm 群の雄および 500 ppm 群の雌雄において有意に増加した。標的部位 (肥大肝細胞、変異肝細胞巣、肝細胞腫瘍) における遺伝子発現の解析では、細胞増殖、アポトーシス及び抗酸化作用関連遺伝子の発現亢進あるいは抑制が認められた。今回は、これらの発がん関連因子の動態から推察される DDT 投与による肝細胞腫瘍の誘発メカニズムについて述べる。

S1-2

酵素誘導及び酸化的 DNA 傷害と肝発がん

○鰐淵 英機¹⁾、木下 アンナ¹⁾、魏 民¹⁾、森村 圭一朗¹⁾、福島 昭治²⁾

(¹⁾大阪市立大学大学院医学研究科 都市環境病理学、²⁾日本バイオアッセイ研究センター)

フェノバルビタール (PB) は高用量で用いた場合ラット肝発がん性を促進させるプロモーター、あるいは非遺伝毒性発がん物質として知られている。しかし、その発がん促進効果の機序は明らかにされていない。PB の発がん促進効果のメカニズムを解明するために、cytochrome P-450 およびそれにより誘導される hydroxyl radicals、酸化的 DNA 傷害である 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) 形成、細胞増殖、アポトーシスと DNA 修復について検討した。PB を単独で投与した場合、肝臓においてミクロゾーム分画の $^{\circ}\text{OH}$ が、核 DNA の 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) 形成レベルの上昇と細胞質の cytochrome P450 (CYP2B1/2 と CYP3A2) の誘導をともないながら、有意に上昇した。その後、8-OHdG の修復酵素である 8-oxoguanine glycosylase 1 (Ogg1) の過剰発現に応じて、8-OHdG レベルが減少した。また、CD1 及び p21WAF1/Cip1 の発現も誘導され、細胞増殖とともにアポトーシス指数の上昇も認められた。高用量 PB 曝露では、肝における酸化的ストレスの発生による細胞増殖が複雑な遺伝子発現の変化を伴い誘導されることが明らかにされた。一方、PB は高用量で用いた場合ラット肝発がん性を増強し、ラット肝前がん病変のマーカーである glutathione-S transferase placental form (GST-P) 陽性細胞巣の形成を促進した。この時、GST-P 陽性細胞巣における細胞増殖と周囲肝細胞のアポトーシスは促進されていた。さらに、8-OHdG の修復酵素である oxoguanine glycosylase 1 (OGG1) の mRNA の過剰発現が認められた。cDNA マイクロアレーを用いて高用量 PB で誘導される mRNA の発現をスクリーニングした結果、CYP2B1/2、CYP3A1/2、2C7、4A8、P-450 NADPH reductase、GST Pi と Ya subunits の発現増加が示された。以上、ラット肝発がんモデルにおいて高用量 PB の投与は発がん促進を示し、それには hydroxyl radicals や Phase I および Phase II の解毒系酵素の誘導、酸化的 DNA 傷害の増加、肝前がん病変の細胞増殖と周囲間組織のアポトーシスの上昇などが関与することが明らかにされた。

S1-3

核内受容体CARと肝癌プロモーション

○根岸 正彦、山本 幸男、Eric Tien、武藤 信吾、Robert Maronpot

(The Pharmacogenetics Section, National Institute of Environmental Health Sciences,
NIH, Research Triangle Park, NC 27709, USA)

フェノバルビタール (PB) の長期投与はラット、マウスに肝癌を誘発する。この誘発は遺伝子変異を伴わないことから、非遺伝子傷害性発癌又はプロモーションと呼ばれているが、その分子機構は十分に解明されていない。我々はこれまでに PB による遺伝子誘導は核内受容体 CAR が重要な役割を果たすことを示してきた。そこで、CAR が PB による肝癌のプロモーションに関与しているかを検討するために、CAR 欠損マウスを用いて発癌実験を行った。CAR 欠損マウスとその野生型マウスに、5 週齢でジエチルニトロソアミン (EEN) を処理し、7 週齢から PB の長期連続投与を始めた。PB 投与 32 週で、野生型マウスは 20 匹中 20 匹に肝細胞癌、もしくは肝細胞腺腫が認められた。一方、CAR 欠損マウスでは全くそれらの進行性癌病変は検出されなかった。さらに、PB 投与 52 週までに全ての野生型マウスは肝癌を伴い死亡したが、CAR 欠損マウスは全て生存した。これらの結果から PB による肝癌のプロモーションには CAR が必須であると明らかになった (Cancer Res. 64, 7197-7200, 2004)。現在、肝癌誘発過程における CAR の下流因子の同定をおこなっている。これらの結果もあわせて CAR による肝癌のプロモーション機構について議論したい。

S1-4

エピジェネティック発がん機構とエピジェネティック発がん物質の検出

○牛島 俊和、大河内(高田)江里子

(国立がんセンター研究所 発がん研究部)

CpG 部位の DNA メチル化状態は、細胞分裂に際して忠実に保存され、その異常は突然変異同様、発がんに関与しうる。中には、ヒト胃がんのように、突然変異よりも DNA メチル化異常の方が高頻度に、がん抑制遺伝子の不活化に関与するものもある。しかし、DNA メチル化の誘発因子としては、加齢、ウイルス感染、慢性炎症などが知られるのみで、化学物質に関する知見はほとんどない。その理由として、DNA メチル化や脱メチル化を誘発する化学物質を検出する試験法がないことが大きかった。そこで、我々は、以前に、培養ヒト細胞株 (HCT116 大腸がん細胞株) を用いて、メチル化されたプロモーター領域 CpG アイランドの下流に、EGFP マーカー遺伝子を挿入することで、DNA 脱メチル化剤検出系の構築が可能であることを報告した [Okochi-Takada *et al*, Mutat Res. 568:187, 2004]。今回、低濃度の脱メチル化剤によく反応し、大量の mRNA を転写するメチル化されたプロモーター領域 CpG アイランドを同定し、その下流に DsRed マーカー遺伝子を挿入した。得られた細胞は、既知の脱メチル化剤である 5-aza-2'-deoxycytidine に鋭敏に反応して、強い赤色蛍光を発することが確認された。同時に、我々は、CpG アイランドのメチル化を誘発する「CpG メチル化剤」の検出系も構築している。両者の検出系が完成すれば、非遺伝毒性発がん物質のうち、DNA 脱メチル化・メチル化を、標的細胞に直接誘発することで発がんに関与する物質は、ある程度、検出可能となると考えている。

S2-1

組織部位特異的な発現解析手法を利用した腫瘍形質のプロファイリング

○渋谷 淳

(国立医薬品食品衛生研究所 病理部)

我々は、組織の切片標本作製や保存管理の簡便なパラフィン包埋法を用いた、マイクロダイセクション法による組織部位特異的な遺伝子ないし遺伝子産物の解析に、メタカーン固定法が有用であることを報告してきた。本研究では、ラットのネガティブ・フィードバック機序による甲状腺腫瘍を例として、その進展に関わるメカニズムを探索するために、甲状腺機能低下による発がんプロモーション過程で生じる腫瘍性病変の発達段階に伴う遺伝子発現変動を、メタカーン固定法を利用した、パラフィン切片での組織部位特異的なマイクロアレイ解析により検討した。方法としては、雄性 F344 ラットに対し DHPN 単回皮下投与によるイニシエーション処置後に、ペルオキシダーゼ阻害による抗甲状腺作用の知られている sulfadimethoxine (SDM; 0.1% 飲水)、或いはヨード取り込みと有機化を阻害する kojic acid (KA; 2% 混餌) を 10 ないし 15 週間投与した。得られた甲状腺について、メタカーン固定・パラフィン包埋の後、マイクロダイセクション法により、非腫瘍部、限局性濾胞上皮過形成 (FFCH) + 腺腫、腺がんを選択的に切り出し、Affymetrix GeneChip (230 2.0 アレイ) による網羅的な発現解析を行い、SDM、KA 各々の発がん過程に固有な或いは共通した変動遺伝子を探索し、real-time RT-PCR による発現の検証解析を行った。その結果、作用機序に特異的な発現変動遺伝子は少なく、SDM、KA で共通に発現変動した遺伝子が多く認められ、その中でも FFCH+ 腺腫と腺がん共に発現上昇あるいは低下、腺がんのみで低下した遺伝子に共通のものが多く見出された。これらの内、発現上昇したものには、がん遺伝子の下流で腫瘍性増殖に機能する遺伝子、発現低下には、がん抑制遺伝子或いはその関連遺伝子が多く見出された。今回は、これらの物質で共通或いは固有に変動した遺伝子群の機能の特性と免疫組織化学的な発現局在を供覧し、腫瘍形質に寄与する発現プロファイルと共に、我々が用いた組織部位特異的なプロファイリング手法の有用性を考察する。

S2-2

肝毒性の病理予測の可能性

○廣出 充洋

(独立行政法人 医薬基盤研究所 トキシコゲノミクスプロジェクト)

創薬過程において動物を用いた毒性試験は、臨床試験開始時の安全性担保の面で有用である。しかし、動物試験で安全とされても臨床試験以降で副作用が見出され、開発中止あるいは市場から消えていく医薬品は少なくない。しかも、機序が明らかとなっている毒性は数少ない。また、近年はハイスループットなどの創薬技術の進歩と医薬品の安全性への要求度の高まりに伴い、医薬品の（特に研究開発の初期段階での）安全性試験の効率化への必要性が高まっている。一方、一度に数万の遺伝子に関する発現レベルを検出できる DNA チップを用いたトキシコゲノミクスは、毒性発現の早期予測・機序解明への手掛りが得られる技術として期待されている。

製薬企業 15 社、国立医薬品食品衛生研究所および医薬基盤研究所は、2002 年から 5 年計画で産官共同のトキシコゲノミクスプロジェクトを実施している。本プロジェクトでは肝毒性・腎毒性を有する 150 化合物を暴露したラットの肝臓および腎臓、ラット肝細胞、ヒト肝細胞に関する網羅的な遺伝子発現情報を取得し、臨床検査や病理組織学的検査を含む従来の毒性データと併せたデータベースとナレッジベースを構築している。豊富な用量および投与期間設定がなされた試験の下、厳密な QC チェックを行ったデータベースは、世界に類を見ない質と規模を誇っている。

本シンポジウムでは、トキシコゲノミクスプロジェクトで構築したデータベースの概要を紹介し、特定の毒性学的エンドポイント（病理所見など）に関連した発現変動を示す遺伝子群をバイオマーカー候補として選抜して毒性予測および評価に応用した事例を紹介する。また、トキシコゲノミクスによる肝毒性の予測・評価の可能性と今後のトキシコゲノミクス研究の展望について議論する。

S2-3

In vivo短期発がん性予測システムの構築

○松本 博士¹⁾、矢可部 芳州¹⁾、大塚 雅則¹⁾、美濃部 安史¹⁾、宮浦 英樹¹⁾、齋藤 文代¹⁾ 齋藤 幸一²⁾、住田 佳代²⁾、関島 勝³⁾、中山 光二³⁾、白井 智之⁴⁾

(¹⁾ 財団法人化学物質評価研究機構、²⁾ 住友化学株式会社、³⁾ 三菱化学安全科学研究所、
⁴⁾ 名古屋市立大学 大学院医学研究科)

バイオテクノロジーの発展は著しく、これまでの技術では途方も無い時間と労力を要すると考えられていた数々のゲノム解析研究等は、以前に比べ飛躍的に進めることが可能となり、次々とゲノム配列の解読が完了している。それらゲノム解析研究の結果により、生命現象に関連する遺伝子、RNA、タンパク質に関する情報が蓄積され、それら情報を網羅的に解析する学問であるオミクス (omics) の研究が可能となった。その中の一つであるトキシコゲノミクス (toxicogenomics) は、遺伝子の発現変動を網羅的に解析することで毒性メカニズムの解明や毒性予測を目標としており、主に毒性マーカー遺伝子の探索や細胞および組織におけるネットワーク解析などが行われている。また最近では医薬品のスクリーニングや毒性評価への応用が期待されており、様々な研究が国内外で進められている。

そこで本研究ではトキシコゲノミクスの技術を応用し、従来のラットを用いたがん原性試験の90%以上の評価精度を有する短期の発がん性予測手法の開発を行った。初めに我々は発がん性や変異原性が既知の85化合物を、ラットを用いた28日間反復投与試験を実施し、肝臓から抽出したサンプルをIn houseのNEDO-ToxArray (60mer,6700プローブ) に供して、肝臓中の遺伝子発現プロファイルをデータベース化した。次にデータベースから発がん物質の投与に反応して特徴的な発現変動を示す遺伝子セットを抽出し、それら遺伝子セットの発現変動パターンから作成した予測式を元に発がん性予測システムを構築した。また、別途実施した試験から得られたデータを本システムに適用して検証を行った。今回、開発した発がん性予測システムの概要と検証の結果について報告する。

本研究は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 化学物質総合評価管理プログラム「高精度・簡易有害性 (ハザード) 評価システム開発」の一環として実施した。

S2-4

ヒトとラット及びin vivoとin vitroにおける 発がん物質誘発性遺伝子発現プロファイリングの比較

○鈴木 周五

(名古屋市立大学大学院 実験病態病理、名古屋市厚生院附属病院)

ラット肝における網羅的遺伝子プロファイリングによる発がん性予測結果をヒトに外挿可能であるかを検討するために、ラット肝 (*in vivo*) とラット正常肝細胞および肝癌細胞株 (*in vitro*) と、ヒト正常肝細胞および肝癌細胞 (*in vitro*) での同一化学物質曝露による遺伝子発現プロファイルの相違を検討した。使用したデータとして、ラット肝として5週齢から化学物質を経口で28日間投与したF344雄ラットの肝、ラット正常肝細胞として11週齢F344雄ラットから初代培養した肝細胞、ラット肝癌細胞株としてMH1C1を使用した。また、ヒト正常肝細胞はCambrex社から入手し、ヒト肝癌細胞株はHepG2を用いた。アレイはラットにはNEDO ToxArray II と Agilent Rat DNA microarray を、ヒトにはAceGene human Oligo Chipを使用した。検討の結果、ラット肝、正常肝細胞、肝癌細胞株で発がん・非発がん物質をそれぞれ数種類投与した場合の遺伝子発現変化は、比較的良好な相関が存在していた。さらに詳細な検討の結果、ラット肝と肝癌細胞株間で29種類の化学物質で0.7以上相関が存在したのは12物質で特に非発がん物質において相関が強く見られた。ヒトにおける正常肝細胞と肝癌細胞株におけるAflatoxin B1による遺伝子発現変化にも比較的良好な相関を認めた。ラットとヒトの正常肝細胞同士でのAflatoxin B1による遺伝子発現変化においては、一部相関があるものの全体では発現相関は低かった。また、ラットとヒトの肝癌細胞株の比較においても、発現変化の類似する遺伝子が存在するものの全体として相関は低かった。*In vitro* や *in vivo* といった環境や状態の違いよりも種の違いが遺伝子発現変化に影響を与える可能性が高いことが推察されたが、ヒトでの解析は不十分であり、より詳細な解析が必要と考えられる。

ワークショップ I

(WS1-1 ~ WS1-4)

遺伝子改変マウスを用いた医薬品の
がん原性評価法における最近の問題点

ワークショップ II

(WS2-1 ~ WS2-3)

医薬品開発の毒性評価上
問題となっているトピックス

WS1-1

ワークショップ開催の背景説明

○今井田 克己

(香川大学医学部 腫瘍病理学)

トランスジェニック (TG) マウスやノックアウト (KO) マウスなど遺伝子改変マウスは最近の遺伝子操作技術の進歩に伴って、ますますその数、種類が増えている。毒性病理学の分野でも各種疾患の発生メカニズムを遺伝子レベルで明らかにするために TG や KO マウスが大きく貢献している。一方、被験物質の発がん性評価を目的とした bioassay に関しては、ICH 1B ガイドラインで許容されているように長期マウスのがん原性試験に代わる代替試験法の一つとして遺伝子改変マウスの使用が認められ、従来の 1 種のげっ歯類を用いた長期発がん性試験に加え、TG や KO マウスなどを用いた短期発がん性試験モデル、initiation-promotion モデルや新生児動物モデルの中から一つを選択することが可能となった。遺伝子改変マウスモデルとしては、c-Ha-ras 遺伝子導入 TG の rasH2 マウスモデル、p53 KO マウスモデル、XPA KO マウスモデル、TG.AC マウスモデルなどがあるが、rasH2 マウスと p53 KO マウスモデルは各種データがわが国でも蓄積されてきている。しかし、最近 FDA は Peroxisome Proliferator - Activated Receptor (PPAR) アゴニストについては遺伝子改変マウスを用いたデータではがん原性の評価は困難として、代替試験法による評価を認めていない。そこで、本ワークショップでは、P53 KO マウスと rasH2 マウスに関してそれぞれの有用性と問題点を愛知県がんセンターの塚本先生と東京農工大学の三森先生に、そして PPAR アゴニストの FDA のがん原性評価に関してはエーザイの青木先生に解説していただくこととなった。今回のワークショップはこのような背景で企画されたもので、この機会に遺伝子改変マウスを用いたがん原性評価に関して最新のデータとその問題点を明らかにして、毒性病理学を専門とする我々が共通の理解を得られれば幸いである。

WS1-2

p53 KO マウスについての発がん性評価における有用性と問題点

○塚本 徹哉、平田 暁大、立松 正衛

(愛知県がんセンター研究所腫瘍病理学部)

p53 は、ヒトで最も多くの異常が報告されているがん抑制遺伝子の一つである。p53 遺伝子の異常を有する Li-Fraumeni 症候群のモデルとして、p53 ノックアウト (KO) マウスが開発され、ヘテロ接合体 (+/-) では、野生型 (+/+) に比較して早期に腫瘍の発生が見られることが報告された。p53 (+/-) マウスは、従来の長期発がん性試験に替わる短期代替動物モデルの一つとして推奨されており、methyl-n-aminonitrosamine (MNAN) で誘発された食道がん、N,N-dibutyl nitrosamine (DBN) など誘発された膀胱がん、N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine (BHP) で誘発された肉腫や白血病などでは、p53 (+/+) に比べて p53 (+/-) マウスで癌の発生が促進することが報告されている。ホモ欠失 (-/-) の動物も合わせて比較すると、p53 (-/-) > p53 (+/-) > p53 (+/+) マウスという遺伝子型による段階的な感受性が見られる。しかし、N-methyl-N-nitrosourea (MNU) で誘発された胃がん、1,2-dimethylhydrazine (DMH) で誘発された大腸がんなどのように、p53 (+/+) と p53 (+/-) マウスの発がん率に大きな差の見られない例も少なからず存在する。この差が発がん物質によるのか組織特異性によるのかを BHP や 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ) を用いた多臓器発がん系で検索した結果、p53 (+/-) マウスの感受性は発生した腫瘍の組織型によって異なることが明らかとなった。すなわち、p53 (+/-) マウスにおいては、扁平上皮がん・移行上皮がん・間葉系腫瘍では感受性だが、腺がんでは抵抗性であり、前者では、残った正常の p53 遺伝子に高率に変異が入っていた。一方、p53 (-/-) マウスは、生後 15 週程度と、早期にリンパ腫や肉腫により死亡することから、一般の発がん性試験には用いられることは少ないが、全ての腫瘍の発生を促進し、p53 の所謂 gate keeper としての重要性が証明された。以上のことから、盲目的に p53 (+/-) マウスを用いた短期発がん性試験を行うことは、標的臓器によっては、false-negative な結果となることを十分考慮した上で発がん性試験の評価を行うことが重要であると考えられる。

WS1-3

rasH2 マウスについての発がん性評価における有用性と問題点

○三森 国敏¹、金 美蘭¹、高橋 美和²

(¹ 東京農工大学 獣医病理、² 国立衛研 病理)

医薬品についての国際ハーモナイゼーション会議 (ICH) では新しいがん原性試験ガイドラインが 1997 年に策定され、遺伝子改変マウスモデルを用いた短期がん原性試験からも医薬品のがん原性評価は可能ということになった。これまでにこれらのモデルについての多くの検証作業が実施され、ヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子導入トランスジェニックマウス (rasH2 マウス) は、遺伝毒性発がん物質のみならず、PPAR α アゴニストのような非遺伝毒性発がん物質に対しても感受性を示すことが報告されている。しかし、一部の *in vitro* 遺伝毒性試験で陽性であるが、遺伝子改変マウスを用いた短期がん原性試験で陰性である場合、長期がん原性試験結果が陽性となるか陰性となるかについてはデータが不十分なため明らかではなく、今後の検討課題である。我々の研究室では、今までに種々の発がん物質についての rasH2 マウスにおける発がん増強機序に関する研究を実施してきており、導入遺伝子の過剰発現がその腫瘍発現増強に強く関与しており、さらに、osteopontin、Cks1b、Tpml、Reck、gelsolin などに関与していることを見出している。一方、2004 年 7 月に、米国 FDA は、PPAR γ ないし α / γ アゴニストの発がん性は遺伝子改変マウスでは評価できないと結論し、これらの医薬品の発がん性評価には従来のラットやマウスを用いた 2 年間長期がん原性試験のデータの提出を要求するとの規制を開始した。しかし、PPAR γ アゴニストであるトログリタゾンの rasH2 マウスを用いた 6 ヶ月混餌投与試験を我々の研究室で実施したところ、血管系腫瘍が 6000ppm 投与群で誘発され、PPAR γ アゴニストの発がん性は rasH2 マウスで検出できることが示された。以上のことから、PPAR アゴニストに対する遺伝子改変マウスの発がん感受性については再考すべきであり、今後さらなる検証データが必要である。

WS1-4

PPAR アゴニストに関する米国 FDA のがん原性評価と機序 (MOA) 解明に向けた取り組み

○青木 豊彦

(エーザイ (株) 安全性研究所)

PPAR は核内受容体で、 α 、 δ 、 γ の 3 つの isoform に分類される。この PPAR 受容体のアゴニストは、糖尿病、高脂血症などいわゆるメタボリック症候群に対する効果が期待され、 α あるいは γ アゴニストについては既に広く臨床的に使用されている。一方、PPAR アゴニストは複数の動物種及び系統で多臓器に腫瘍を誘発することから、米国 FDA は PPAR アゴニストの発がん性評価に対して、ラットとマウスの 2 年間のがん原性試験の実施を推奨し、ICH S1B ガイドラインで許容されている遺伝子改変マウスモデルなどの代替試験法によるがん原性評価を認めていない。一般に PPAR アゴニストには遺伝毒性がないが、これらの腫瘍発生が認められる臓器・組織は PPAR 受容体の分布と良く一致していること、発がん強度が PPAR アゴニスト作用の強さと相関することから、動物における腫瘍発現機序 (MOA: Mode of action) が受容体を介している可能性を無視することは出来ない。現在、ILSI/HESI の PPAR agonist project において、PPAR アゴニスト投与により発生する腫瘍種の内、①膀胱腫瘍、②血管肉腫、③線維肉腫/脂肪肉腫の 3 つについてそれぞれワーキンググループが編成され、産官学一体となった PPAR アゴニストによる発がん性についての MOA のフレームワーク構築と共にヒトに対するリスク評価に向けた取り組みが開始された。本ワークショップでは、FDA CDER より公開されている PPAR アゴニストにおけるがん原性試験の成績および ILSI/HESI PPAR agonist project の活動内容を紹介すると共に、PPAR アゴニストのがん原性評価における遺伝子改変マウスモデルの有用性に関して考察する。

WS2-1

抗体医薬品の毒性評価

○小林 潔

(アムジェン株式会社 開発推進本部)

遺伝子工学の飛躍的進歩を背景に、タンパクやペプチドを治療薬として活用するバイオ医薬の研究開発が盛んに行われている。とりわけ抗体医薬分野の成長は目覚しく、2010年の市場規模は約10兆円との予測もある。70年代以降、生物学の発展に多大な貢献を果たしたモノクローナル抗体作製技術は、臨床分野にも革命をもたらすと期待されたが有望な薬はなかなか開発されず、その主因はマウス抗体のヒトに対する免疫原性であった。近年ヒト抗体の作製が可能となり免疫原性の問題は克服されたが、その一方で抗体薬のヒト化は、これまで新薬の安全性評価に重要な役割を果たしてきた非臨床試験において、その応用範囲や有用性が制約されるという結果をもたらした。ヒト抗体は動物では薬理活性が非常に低い、あるいは欠如する場合が多く、毒性試験に際しては被験薬に十分な反応性を示す動物種を選択することが重要である。第一選択肢がげっ歯類であることは言うまでもないが、十分な薬理活性が認められない場合は、カンクイザルなどの霊長類、次いでチンパンジーの使用を検討する。さらに、薬理活性がチンパンジーのみに限定される場合は、Surrogateと呼ばれる相同抗体、あるいは種々の遺伝子改変動物を用いた毒性試験の実施を考慮する。ヒト抗体はまた、動物には異物として認識されることから、特異抗体が産生されて被験薬の血中からの消失が早まる（時として逆に遅延する）、薬理活性が中和されるなど、薬物動態への影響がしばしば問題となる。このため毒性発現と曝露量の関係を考察する上で、抗体価、および中和活性の測定が重要となる。本講演では毒性試験における動物種を選択、相同抗体の使用、抗被験薬抗体の薬物動態への影響などの事例を紹介するとともに、昨年世界中を震撼させたモノクローナル抗体 TGN1412 の治験事故を例に挙げ、抗体医薬品の安全性評価上の問題点を整理する。

WS2-2

特異体質性薬物障害の現状と将来

○寺西 宗広、熊谷 和善、谷 吉朗、伊藤 和美、
藤本 和則、安藤 洋介、矢本 敬、真鍋 淳

(三共(株)安全性研究所)

特異体質性薬物障害 (Idiosyncratic drug reactions: IDR) は、通常の毒性試験では予見することのできない、極めて少数かつ特定の患者層に発現する重篤な副作用である。通常市販後にその副作用が認識されて初めて、IDRの回避・機作解明への取り組みがなされる。例えば重症薬疹 Stevens - Johnson 症候群では発症回避に向けた取り組みとして遺伝子解析が実施されている。一方、このような IDR 発現に関与する最も重要な因子として、薬剤に由来する反応性代謝物と免疫系の関与が考えられる。この他、薬物代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型などの遺伝的因子、生活習慣などの環境因子が複合的に関与すること、原因薬剤によって IDR の発現機作が異なることなどから、詳細な機作を解明することは容易ではない。また、通常の毒性試験では、実験動物の種・数が限られ、ヒトでの多様性を求めることが難しく、IDR の予見ができないと考えられる。したがって、実験動物を用いた毒性試験に携わる立場から IDR に取り組むためには、現在までのヒトでの報告を踏まえ、その機作を模倣し得る動物モデルを確立しておくことが IDR の機作解明・予見の一助となると考える。これまでの IDR の報告は皮膚や造血系など多臓器に及ぶが、今回は特に特異体質性肝障害に関する現在までの知見を踏まえ、以下のような鍵となり得る因子とそのモデル（主に動物モデル）、①反応性代謝物の生成および解毒の関与（CYP 誘導および肝 glutathione 枯渇モデル）、②反応性代謝物と生体分子複合体による免疫系賦活化（Halothane 誘発肝障害モデルなど）、③ lipopolysaccharide (LPS) による炎症反応の関与（LPS 投与ラットモデル）、④酸化ストレスによるミトコンドリア機能とミトコンドリア膜透過性の変化（肝細胞培養系および SOD2^{+/+} マウス）、などを紹介し、IDR の機作解明・リスク評価に資するかを考察する。

審査で問題となる毒性評価 — 毒性病理からの医薬品評価 —

○小野寺 博志

(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)

医薬品の安全性を検証する非臨床試験はICHで合意され各種ガイドラインとなって通知されている。承認審査を行う上、毒性評価が問題となるのは医薬品が「毒」を承知で摂取することによる。環境汚染物質、食品添加物や農薬などの化学物質などと異なる評価が必要である。近年、動物愛護やバイオ医薬品等の開発進歩により従来の非臨床毒性試験で評価が困難な場合があり、対応する新しいガイドラインや既存の試験法の見直しも行われている。非臨床試験では多くの試験があるが、その結果を左右する基となるのが病理組織診断である。病理診断の進歩は周辺機器や技術的な進歩に加え、多くの経験を集積することによって動物種特異性の高い病理所見も解明されるようになった。また、分子生物学を応用した遺伝子の変化が病理診断の情報にも使えるようになった。しかし、基本はHEで染色された病理組織標本にある。医薬品はbenefitを求めると同時に可能な限りriskを周知し期待しない結果を未然に防ぐことが重要である。そのためには非臨床試験で得られた結果は常にヒトに外挿し評価すべきである。得られた動物だけの所見で特異的なのか、ヒトでも同様な所見が得られる可能性の有無を考えることが大切である。特にバイオ医薬品や抗体医薬品では適切な動物種を選択し実験方法を考慮する必要があり、所見が認められない事が必ずしも安全性を評価したことではない。毒性病理から安全性を評価するには多くの周辺情報と経験が必要であることは異論の予知はない。毒性病理から安全性評価の考え方と事例についてまとめてみたいと思う。動物でいくら安全でもヒトで安全とは限らない。我々はヒトでの安全性確保を目的に毒性病理を進展させていくべきで、必要とする患者に早く使えるようにするのが開発メーカーとともに我々の共通の目的でもある。

一般口演要旨

(O-1 ~ O-16)

*O-1

糖尿病自然発症ラットにおける齲蝕および歯周病の病態解析 —アロキサン投与による糖尿病罹患期間の長期化とインスリン投与の影響—

○中原 豊¹⁾、佐野 智弥²⁾、福里 陽子³⁾、尾崎 清和²⁾、松浦 哲郎²⁾、奈良間 功²⁾

(¹⁾ (株) パナファーム・ラボラトリーズ 病理研究部、²⁾ 摂南大学 薬学部 病理学研究室、
³⁾ サンスター (株) ヘルスケア研究開発部)

糖尿病合併症を発症する病態モデルは少ないが、雄のWBN/Kobラットは約40週齢から高血糖を呈し、様々な糖尿病合併症を自然発症することが知られている。これまでのWBN/Kobラットを用いた糖尿病合併症研究で、我々は本系統ラットに齲蝕および歯周病の病態が存在することを確認した。今回、雄のWBN/Kobラットを用いてこれらの口腔内病変に対するアロキサン投与による糖尿病罹患期間の長期化およびインスリン投与による血糖値制御の影響を検討し、齲蝕および歯周病の病態発生と糖尿病罹患期間との関連を調査した。

【方法】約20週齢の雄のWBN/Kobラットに40 mg/kgのアロキサンを単回静脈内投与し早期に糖尿病を誘発した動物(AL群, 10例), 前記処置に加えてインスリンペレットの埋め込みにより血糖値を制御した動物(AL+In群, 10例), ならびに糖尿病を自然発症した無処置動物(無処置群, 10例)を約95週齢時に剖検し、臼歯を含む下顎組織の肉眼的観察, 軟X線写真を用いた観察, 病理組織学的観察を行った。

【結果】肉眼的観察: 無処置群を含む全群のほぼ全例に、齲蝕による臼歯歯冠部の部分的あるいは完全な欠失が認められた。軟X線観察: 肉眼的観察の結果に一致して、臼歯歯冠部の部分欠失から歯冠部の完全欠失と歯根部の欠失にまで至る様々な程度の歯牙欠失がみられた。歯牙欠失の程度が重篤な個体では、一部で歯槽骨の透過性亢進も伴っていた。組織学的観察: 軽度から重度の齲蝕とともに、粘膜上皮の過形成を伴う歯周組織における炎症性細胞浸潤、線維性結合組織の増生ならびに歯槽骨の破骨細胞性骨吸収が認められた。これらの変化の発生頻度および程度はいずれも、AL群で無処置群より増強し、AL+In群では無処置群との明らかな差はなかった。

【まとめ】アロキサン投与による糖尿病罹患期間の長期化は、雄のWBN/Kobラットにおける齲蝕および歯周病の病態を増悪させるが、インスリン投与によってその病態の進展が抑制された。

*O-2

T-2 トキシン投与マウスの胃病変

○篠塚 淳子¹⁾、湯浅 啓史¹⁾、鳥海 互¹⁾、土井 邦雄²⁾

(¹⁾ 田辺製薬 薬物動態研究所 探索毒性G、²⁾ 東京大学 獣医病理学教室)

【目的】T-2 トキシンはFusarium 属真菌により産生されるトリコテセン系マイコトキシンである。第21回本学会でT-2 トキシン投与マウスによるリンパ系・造血系組織の毒性発現にアポトーシスが関与すること、T-2 トキシンによるアポトーシス誘導は、リンパ系組織、造血系組織以外にも、小腸陰窩上皮細胞、胎仔組織、表皮にも認められ、T-2 トキシンは、分裂活性の高い細胞を有する複数の組織にアポトーシスを誘導することを示した。今回はT-2 トキシンの胃の病変について報告する。【方法】5週齢雌のICR:CD-1系マウスに20%アルコールに溶解したT-2 トキシン(10mg/kg b.w.)を経口投与した。対照群には20%アルコール溶液のみを同様に投与した。投与3, 6, 24および48時間後に投与群および対照群を剖検し、胃(腺胃および前胃)の病理組織学的および電顕的観察を実施した。【結果】T-2 トキシン投与群の腺胃では投与6時間後から被蓋上皮の核濃縮・核崩壊像および壁細胞の空胞化が認められた。胃粘膜の変化は時間の経過に伴って悪化し、投与24時後では胃小窩の消失、胃底腺の拡張および主細胞の核濃縮・核崩壊像が、投与48時間後にはびらんも認められた。前胃では投与6時間後に前胃粘膜の空胞化と粘膜固有層の水腫性疎開、投与24時間後に粘膜上皮の変性や核濃縮・核崩壊像が認められ、投与48時間後には粘膜上皮の大部分が消失していた。電顕では腺胃の被蓋上皮や主細胞、前胃粘膜上皮細胞に核クロマチン凝集・断片化を示す細胞が認められ、壁細胞には内分泌細管の拡張が認められた。【考察】T-2 トキシン投与マウスでは投与初期から腺胃および前胃に傷害性変化が認められた。また、前胃粘膜上皮、腺胃の被蓋上皮や主細胞においても小腸陰窩上皮細胞と同様にアポトーシスが惹起されることが示された。

*O-3

FLS マウスにおける Coloboma の発生学的解析

○喜多 勝俊¹⁾、松浦 哲郎¹⁾、尾崎 清和¹⁾、奈良間 功¹⁾

(¹⁾ 摂南大学 薬学部 病理学研究室)

Coloboma は網膜、脈絡膜、虹彩等の眼球の構成要素の部分的欠損を伴う眼球の先天性異常であり、安全性試験に使用される closed colony のマウス・ラットにおいても数%の確率で自然発生する。Coloboma 眼球の組織学的所見である網膜の配列異常・ロゼット形成は、薬物投与によっても誘発されるため、その鑑別は非常に重要である。近交系アルビノマウスである FLS マウスには Coloboma が高頻度に発現する。今回、本系統マウスにおける Coloboma の病理組織学像を明らかにするとともに、その発生学的要因を検索するため胎生期の動物についても形態学的解析を行った。【方法】生後35日齢まで雌雄 FLS マウスの両眼について、実体顕微鏡を用いた観察と連続切片による組織学的検索を実施した。また、胎生11日から18日までの胎児眼球について光学顕微鏡の観察及び電子顕微鏡下での超微細学的解析を実施した。正常眼球を持つ同日齢 Balb/c マウスを対照とした。【結果】出生後：FLS マウスの眼球内部観察では、網膜がテント状に隆起し、これに隣接して半透明状の領域が観察された。組織学的解析では、網膜はロゼット形成および配列異常を伴った褶曲を形成し、半透明状の領域では網膜および脈絡膜は欠損していた。胎生期：Balb/c マウス胎児では、眼杯裂は時計の6時方向で胎齢13.0日までに閉鎖した。閉鎖にあたり、将来神経網膜に分化する内板と色素上皮細胞に分化する外板がそれぞれ癒合し、癒合部位では基底膜の消失とマクロファージ浸潤が観察された。一方、同一胎齢の FLS マウスでは、左右の網膜原基(内板および外板)の正常な癒合は見られず、片側の網膜原基の先端である fissure margin は外反していた。また、両側の fissure margin 間で基底膜は残存し、両網膜原基を完全に隔てていた。生後においてもこの基底膜は残存していた。【考察】FLS マウスでは網膜原基-基底膜の崩壊・吸収機構が阻害されており、本異常が眼杯裂閉鎖不全および Coloboma の形成に関与していることが示唆された。

*O-4

ネダプラチン誘発ラット腎毒性の遺伝子発現解析： 腎乳頭特異的発現変動遺伝子の探索

○上原 健城¹⁾、土屋 紀子¹⁾、岡田 学¹⁾、井上 知¹⁾、鳥井 幹則¹⁾、山手 丈至²⁾、丸山 敏之¹⁾

(¹⁾ 塩野義製薬株式会社 新薬研究所 安全性研究部門、²⁾ 大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 獣医病理学教室)

【目的】ネダプラチン (NDP) は腎毒性が軽減された抗腫瘍性白金錯体であるが、ラットへの過量投与により、皮髄境界部の近位尿細管のみならず腎乳頭病変を惹起する。ヒト臨床における抗腫瘍性白金錯体投与による腎毒性の特徴病変として、腎乳頭病変の発生が報告されており、NDP 誘発ラット腎毒性の病態を追究することは、ヒト臨床における腎毒性の病態を理解する上で非常に有用である。今回、NDP を投与したラット腎臓(皮質及び乳頭部)の遺伝子発現解析を実施し、毒性発現機序を検討するとともに、腎皮質及び乳頭間で遺伝子発現変動を比較し、腎乳頭特異的発現変動遺伝子を探索した。【方法】8週齢の雄性 Wistar ラットに NDP10 mg/kg を単回静脈内投与し、投与6日後に腎臓を採取した。腎皮質及び乳頭の両部位について、Affymetrix 社 GeneChip アレイにより網羅的遺伝子発現解析を実施した。【結果】腎皮質及び乳頭の両部位に共通して、酸化ストレス応答やアポトーシス、細胞周期調節・DNA 代謝、組織・細胞骨格形成、炎症や線維化に関連する遺伝子群に発現上昇が、代謝やトランスポーター遺伝子群に発現低下が認められた。また、腎乳頭において、種々のサブタイプの細胞骨格分子や移行上皮特異的分子、表皮の分化や角質化に関連する遺伝子群に顕著な発現上昇が、水分やイオンのトランスポーター遺伝子群に顕著な発現低下が認められた。【結論】今回、NDP 誘発腎毒性の病理組織変化や機能不全と密接に関連すると推察される多数の遺伝子に発現変動が認められ、その毒性発現の原因として、薬物に含まれる白金による酸化的ストレスに起因する細胞障害が密接に関与すると推察された。今回選抜した遺伝子の発現変動は抗腫瘍性白金錯体の腎毒性の病態を理解する上で有用であると考えられ、新規抗腫瘍性白金錯体の開発における腎毒性スクリーニングを実施する上で有用なマーカー遺伝子となり得る可能性が示唆された。

*O-5

アカネ色素によるラット腎発がんに対する酸化的DNA損傷と関与成分について

○井上 薫¹⁾、渋谷 淳¹⁾、高橋 美和¹⁾、禹 麻美¹⁾、富士本 仁¹⁾、
禹 桂炯¹⁾、梅村 隆志¹⁾、広瀬 雅雄¹⁾

(¹⁾ 国立衛研 病理部)

【はじめに】アカネ色素 (Madder color; MC) には変異原性があり、ラットの肝、腎、結腸にDNA付加体を形成することが報告されている。我々はこれまでにMCがラットの肝及び腎(髄質外帯)に対して発がん性を示すことを見出し、マイクロアレイ解析の結果から腎発がん機序の一部に酸化的ストレスが関与する可能性を報告してきた。本研究では更に、MCによる腎臓での8-OHdGレベルの変動とともに、MCの主成分であるLucidin (Lu)-3-O-primeveroside (LP) の非配糖体であり、DNA付加体形成を含む各種変異原性が報告されているLuの腎発がんへの関与について検討したので報告する。【材料と方法】6週齢の雄F344ラットにMCまたはLuを0, 0.1, 1.0, 5.0%の用量で3日, 1, 4, 13週間 (MC) または1, 4週間 (Lu) 混餌投与し、腎臓の病理組織学的解析, PCNA陽性細胞率の検討, HPLC-ECD法による腎組織内(皮質+髄質, 0, 5.0%群のみ)の8-OHdG量を測定した。また、Ames試験法による変異原性の比較を行った。【結果】MCでは、病理組織学的に皮質近位尿細管上皮細胞(PTC)の空胞変性, 好塩基性変化, 再生尿細管の出現, 髄質外帯PTCの核の大小不同が認められた。腎組織内の8-OHdG量は、MC投与開始3日, 1週目では5.0%群で対照群の各々6.7, 6.9倍と対照群に比し有意に増加しており、その後徐々に減少した。一方Luでは、病理組織学的異常所見, 髄質外帯PTCでのPCNA陽性細胞率の増加, 8-OHdGレベルの顕著な増加は認めなかった。Ames試験では、代謝活性の有無にかかわらずLuがMCより強い変異原性を有することが示された。【考察】MCは投与初期よりラット腎に酸化的DNA損傷を誘発することが確認され、発がんの一要因と考えられたが、強い変異原性を示すLuでは明らかな毒性変化が認められず、発がんにはLPなどLu以外の成分の関与が示唆された。

*O-6

未分化性維持と発癌

○山田 泰広^{1,2)}、Konrad Hochedlinger²⁾、Rudolf Jaenisch²⁾、森 秀樹¹⁾

(¹⁾ 岐阜大学大学院 医学系研究科 腫瘍病理、²⁾ マサチューセッツ工科大学 ホワイトヘッド研究所)

癌細胞の起源は、幹細胞を含む未分化細胞である可能性が示唆されてきた。近年、幹細胞と癌細胞が、分子生物学的に多くの類似した性質を有することが明らかになりつつある。Oct-4は胚性幹細胞(ES細胞)に高発現する転写因子で、ES細胞の未分化性維持、多分化能維持に必須であることが知られている。我々は、成体マウスにおいてOct-4を強制発現させることにより、成体におけるsomatic stem cellsおよびprogenitor cellsでの未分化性維持を試みた。Oct-4強制発現により、腸管に異型細胞の出現を認め、発現5日後には腸管内腔が消失するほどの異常増生が観察された。同様に皮膚では、hair follicleにおける異型細胞の増生を認め、約3週間のOct-4発現により皮膚腫瘍形成を認めた。一部には浸潤性増生が示唆された。いずれにおいても異型細胞には、各臓器における未分化細胞マーカー発現が認められた。さらに、Oct-4発現停止により、異型細胞は一斉に分化を開始し、複数の異なる分化細胞に変化し、腫瘍は消失した。腫瘍を形成した異型細胞が、実際にstem cellsもしくはprogenitor cellsであることが示唆された。また、Oct-4発現による異型細胞増生にはWnt pathwayの活性化が関与していることが示唆された。これらの結果は、未分化性維持と発がんの関連を示すとともに、未分化性維持の研究が発がん研究に応用できる可能性を強く示唆するものと考えられた。

*O-7

BBN誘発ラット前立腺癌におけるPCB126胎生期暴露の発癌修飾作用

○高橋 亮二¹⁾、和久井 信¹⁾、武藤 朋子²⁾、横尾 清文¹⁾、廣野 翔¹⁾、遠藤 仁³⁾、金井 好克²⁾

(¹⁾麻布大学 獣 比較毒性、²⁾杏林大学 医学部 薬理、³⁾(株)富士バイオメディックス)

3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB126)は煙突の煤煙や固定廃棄部・土壌中に高濃度に分布し、また他のダイオキシン類に比べ生物濃縮性が高いことが知られている。さらに、胎盤・授乳を介して次世代に移行するため、次世代への影響が示唆されている。我々はPCB126胎生期暴露が、次世代・雄ラットにおけるN-butyl-4-(hydroxybutyl) nitrosamine (BBN)誘発膀胱癌へいかなる影響をおよぼすかについて検討した。SD(slc)ラット妊娠13-19日目までPCB126を7.5ug/kg/day (7.5ug群)、250ng/kg/day (250ng群)、2.5ng/kg/day (2.5ng群)、0ng/kg/day (対照群)連日経口投与を行った。出生後、8週齢に0.05%/BBNを10週間連続飲水投与後、36週齢に安楽死後剖検した。膀胱癌発癌率はPCB126暴露群と対照群の間で有意な差は認められなかった。しかし、免疫組織化学的検討からPCNA、Cyclin D1の腫瘍細胞での発現は、対照群と比較してPCB126暴露群で有意に増加していた。さらに、PCNA、Cyclin D1の腫瘍細胞における発現率の検討から、BBN誘発ラット膀胱癌の生物学的特性が胎生期PCB126暴露によって影響を受けることが示唆された。本研究はハイテク・リサーチ・センター研究プロジェクト・麻布大学(代表;代田欣二・赤堀文昭)の補助を受けて行った。

*O-8

ラット疲労モデルの病理学的解析：

ストレス疲労が生体に及ぼす影響、更に胃発がんに及ぼす影響について

○土井 賢一郎^{1,4)}、田中 雅彰^{2,4)}、魏 民^{1,4)}、森村 圭一朗^{1,4)}、
渡辺 恭良^{2,4)}、福島 昭治³⁾、鰐淵 英機^{1,4)}

(¹⁾大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学、²⁾大阪市立大学大学院 医学研究科 システム神経科学、
³⁾日本バイオアッセイ研究センター、⁴⁾21世紀COEプログラム「疲労克服研究教育拠点の形成」)

【目的】新たに開発されたラット疲労モデルを病理学的に解析し、さらに胃発がん性を検討した。【方法】実験1：雄性SDラットを各群5匹ずつ計3群個別飼育し、8週齢時より実験開始した。G1は無処置群、G2は食餌制限群、G3は水浸負荷群とし、5日間の継続的な水浸負荷期間中は、G2の食餌量を制限してG3の体重に合わせた。5日間後、吸入麻酔下に大動脈より採血し、屠殺・解剖した。実験2：雄性SDラットを各群12匹ずつ計3群、実験1と同様に飼育し、8週齢の実験開始時にはMNNG(200mg/kg体重)を強制胃内投与した。3日間の無処置期間を設けた後、実験1と同様の処置を5日間施行し、開始8日間後に採血・屠殺・解剖した。【結果】実験1と2共に、最終体重は食餌制限群と水浸群では差が無く、無処置群より低下した。水浸群では相対脾重量と胸腺重量が有意に低下し、副腎重量は有意に増加した。水浸群の血中ACTH値とコルチコステロン値は増大した。実験1では、胃の病理学的所見と細胞増殖能に明らかな変化を認めなかった。実験2では、水浸群の血中アドレナリン、ノルアドレナリン値と、好中球数は増加し、ドーパミン値は低下した。また赤血球系データと血小板数の減少を認めた。組織学的には、胃底腺領域での有意な群間変化は認めなかった。幽門腺領域においては、潰瘍病変の個数に差は無かったが、水浸群においては再生上皮の個数が増加傾向にあった。更に水浸群の幽門腺部では、好中球浸潤が有意に増加しており、正常上皮におけるPCNA陽性細胞率が有意に増大していた。【結語】ストレス疲労により、血中ホルモン値や臓器重量が有意に変化した。さらにMNNG投与後では、胃幽門腺粘膜における炎症と細胞増殖能が有意に亢進されており、ストレス疲労が、胃発がんを促進する可能性が示唆された。

*O-9

乳腺発がんにおける GPX2 の役割

○内木 綾¹⁾、朝元 誠人¹⁾、外岩戸 尚美¹⁾、山下 啓子²⁾、高橋 智¹⁾、津田 洋幸³⁾、白井 智之¹⁾

(¹⁾名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理学、²⁾名古屋市立大学 大学院医学研究科 腫瘍・内分泌学、³⁾名古屋市立大学 大学院医学研究科 分子毒性学)

ヒト c-Ha-ras 遺伝子導入ラットは、ラット乳腺発がん物質である N-methyl-N-nitrosourea(MNU), 7,12-dimethylbenz[a]anthracene(DMBA) および 2-amino-a-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine(PhIP) のいずれに対しても高感受性で、1回または短期間投与により数週間後にはほとんどすべての乳腺に多数の腫瘍が発生する。この3種の化合物は発癌の作用機序が異なると考えられるが、病理組織学的にはほぼ同一の腺癌が発生する。今回この遺伝子導入ラットモデルを用いて MNU, DMBA, PhIP の3種の異なる乳腺発がん物質の投与実験を行い、発生してきた乳癌に共通して見られる遺伝子発現変化をマイクロアレイを用いて検索することにより、乳腺発がんに関与すると考えられる遺伝子候補を同定することを試みた。その結果、発生した乳癌に共通して発現が変化した遺伝子が多数同定された。これらの遺伝子群のうちラット乳癌において発現が上昇する GPX2 に注目し、定量的 RT-PCR を用いてラット乳癌細胞およびヒト乳癌細胞で高発現していることを見いだした。また、この GPX2 は免疫組織学的にもラット及びヒト乳癌に高発現していることを確認し、ラットのみでなくヒト乳癌においても重要な役割を果たすことが示唆された。次に GPX2 の機能解析のため、ヒトおよびラット乳癌細胞を用いて siRNA による遺伝子発現抑制を行った結果、正常 p53 存在下においてのみ GPX2 発現と細胞増殖の間に有意な相関関係を認めた。以上より、GPX2 は乳癌細胞の増殖促進に強く関わっていることが明らかとなり、乳癌の発生、進展との関連や治療法の開発への可能性が見出された。

*O-10

LAT1 ノックアウトマウスにおける発癌の検討

○武藤 朋子¹⁾、金井 好克¹⁾、和久井 信²⁾、遠藤 仁^{1,3)}

(¹⁾杏林大学 医学部 薬理、²⁾麻布大学 獣医学部 比較毒性学、³⁾(株)富士バイオメディックス)

【目的】必須アミノ酸の多くを輸送するアミノ酸トランスポーターのひとつである L-type amino acid transporter 1(LAT1) は細胞への栄養供給に重要な役割を果たしている。我々は本学会第22回にて LAT の輸送阻害を用いた癌抑制の検討を報告した。今回、LAT1 をノックアウトしたマウスを作製し発癌の影響を N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) にて検討した。【方法】ノックアウトマウス (+/-) および交配系 C57BL/6J(B6) の6週齢雄マウスに対し8週間0.05%BBNを飲水投与後、24週齢にて膀胱剖出後、常法に従い病理学的検出を行った。【結果】LAT1 ノックアウトマウス (+/-) において(+/+)に比較し発癌率の有意な減少が認められた。得られた (+/-) マウスの腫瘍については細胞の増殖・分化が抑制していた。(-/-) 型においては胎生致死を認めた。【総括】アミノ酸トランスポーター LAT1 をノックアウトすることにより、(+/-) 型においても癌の抑制が認められたことから腫瘍の癌の発生においてアミノ酸トランスポーターが必須であることが示唆された。現在、大腸癌をはじめとする他の癌についても検討を行っているところである。

*O-11

Piperonyl butoxide のラットにおける肝発がん機序：酸化ストレスの関与

○六車 雅子¹⁾、宇波 明²⁾、黒岩 有一³⁾、西村 次平¹⁾、金 美蘭¹⁾、出羽 康明¹⁾、
高橋 美和³⁾、本 光喜¹⁾、大石 裕司²⁾、梅村 隆志³⁾、三森 国敏¹⁾

(¹⁾農工大 獣医病理、²⁾アステラス製薬 安全研、³⁾国立衛研 病理)

【目的】農薬の Piperonyl butoxide (PBO) は、げっ歯類の肝に発がん性を示すが、遺伝毒性は陰性であることから非遺伝毒性発がん物質とみなされている。しかし、その発がん機序は明らかにされていない。そこで、今回は PBO の肝発がん機序を解明するため、ラット二段階肝発がん試験を行い、肝についてマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析と Real time RT-PCR 法を用いて分子病理学的に解析した。【方法】F344 ラット (6 週令、雄) を用いて DEN によるイニシエーション処置後、2/3 肝部分切除 (PH) を施し、0、1 あるいは 2 % の PBO を 8 週間混餌投与した。2% PBO 投与ラット肝由来 RNA を用いて網羅的遺伝子発現解析を行い、0% PBO 投与群と比較し有意な発現上昇を示した遺伝子については Real time RT-PCR による遺伝子発現の確認を行った。また、肝組織における GST-P に対する免疫染色を行った。さらに、肝 DNA 中の 8-OHdG および肝ミクロソーム中の活性酸素種 (ROS) の測定も実施した【結果】遺伝子発現解析では、PBO 投与群で第 2 相系酵素 (Nqo1, UDPGTR-2) の発現上昇と ROS の発生を示唆する抗酸化酵素 (Gpx-2, GR) の有意な発現上昇が認められた。また、肝腫瘍形成に関わる遺伝子とされる Abcc-3 と TA-1 の発現上昇も認められた。さらに、GST-P 陽性巢の数と面積、肝 DNA 中の 8-OHdG 量および肝ミクロソーム中の ROS の有意な増加が認められた。【結論】ラットにおける PBO の肝発がん機序の一つとして、ROS の産生とそれに伴う酸化的 DNA 障害の関与が示唆された。

*O-12

Resistance of PPAR α -humanized mice to Wy-14,643-induced liver tumorigenesis

○森村 圭一朗^{1,2)}、Connie Cheung²⁾、Jerrold Ward³⁾、Frank Gonzalez²⁾

(¹⁾大阪市立大学 大学院医学研究科 都市環境病理、²⁾ Laboratory of Metabolism, NCI, NIH、
³⁾ Comparative Medicine Branch, NIAID, NIH)

Rodent in vivo bioassays are widely used to evaluate the safety of chemicals. However, species differences in response to chemicals confound the ability to extrapolate these results to humans. Peroxisome proliferators, such as lipid-lowering fibrate drugs, are agonists for the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α). Sustained activation of PPAR α leads to the development of liver tumors in rodents. Paradoxically, humans appear to be resistant to the induction of peroxisome proliferation and the development of liver tumors by peroxisome proliferators. To determine the mechanism of species differences in response to peroxisome proliferators, a PPAR α -humanized mouse (hPPAR α) was generated, in which human PPAR α was expressed in liver under control of the Tet-Off system on an endogenous mouse PPAR α -null background. To evaluate the susceptibility of hPPAR α mice to peroxisome proliferator-induced hepatocarcinogenesis, a long-term feeding study using the PPAR α ligand [4-chloro-6-(2,3-xylylidino)-pyrimidinylthio]acetic acid (Wy-14,643) was carried out. hPPAR α and wild-type (mPPAR α) mice were fed either a control diet or one containing 0.1% Wy-14,643 for 44 and 38 weeks, respectively. Gene expression analysis for peroxisomal and mitochondrial fatty acid metabolizing enzymes revealed that both hPPAR α and mPPAR α were functional. However, the incidence of liver tumors was 71% in Wy-14,643 treated mPPAR α mice, and only 5% in Wy-14,643-treated hPPAR α mice. Structural differences between human and mouse PPAR α are suggested to be responsible for the differential susceptibility to the peroxisome proliferator-induced hepatocarcinogenesis.

O-13

gpt delta ラットにおける食餌アミノ酸食化による突然変異の誘発と肝発がん早期段階における遺伝子突然変異の発生と役割の発がん機構・系統による差異

○中江 大¹⁾、増村 健一²⁾、坂元 康晃²⁾、高橋 正一⁴⁾、鰐淵 英機⁵⁾、
梅村 隆志³⁾、西川 秋佳³⁾、広瀬 雅雄³⁾、能美 健彦²⁾

(¹⁾東京都健康安全研究センター、²⁾国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部、³⁾国立医薬品食品衛生研究所 病理部、
⁴⁾旧財団法人佐々木研究所 病理部、⁵⁾大阪市立大学 大学院医学研究科 都市環境病理)

本研究は、2系統のgpt delta ラットを用い、2種類の肝発がん系の遺伝子突然変異について検索した。実験は、1群6匹の雄性gpt delta ラット(6週齢)15群(第1-8群F344系、第9-15群SD系)で行った。第1-4群はコリン欠乏アミノ酸(CDAA)食・CDAA食とphenyl N-tert-butyl nitron(PBN)(0.13%混水投与)・コリン添加アミノ酸(CSAA)食・CSAA食とPBNを第3週から16週間投与し、第5・6群は1回100 mg/kg体重のN-nitrosodiethylamine(DEN)を週1回計2回腹腔内投与して第6群のみにPBNをその1週間後から16週間投与し、第7・8群は溶媒のみ投与下に第5・6群と同様に処理し、第9-13・14・15群は第1-5・7・8群と同様に処理した。動物は、実験開始18週間後に屠殺し、肝を各種検索に供した。その結果、CDAA食は、F344系のみで肝前がん病変を発生させた。肝細胞の酸化性DNA傷害は、両系ともCDAA食により増加した(F344 > SD)。肝の点突然変異は、F344系のみでCSAA食(GC・AT transitionと欠失)・CDAA食(それらに加えてGC・TA transversion)により同程度の頻度で増加した。PBNは、CDAA食による諸変化を全て抑制したが、CSAA食による遺伝子変異に影響を与えなかった。一方、DENは、F344系でCDAA食より多数・小型、SD系でF344系より多数(小型傾向)でCDAA食より多数・大型の前がん病変を発生させた。酸化性DNA傷害レベルは、両系ともDENにより増加し、F344系でCDAA食より低値、SD系でF344系より高値を示した。点突然変異は、両系ともDENにより増加し、F344系でCDAA食より高値、SD系でF344系より高値でCDAA食より高値を示した。PBNは、DENによる諸変化に影響しなかった。以上の結果より、食餌のアミノ酸食化は遺伝子突然変異を誘発するが肝発がん性を発揮するに及ばず、肝発がん早期段階における遺伝子突然変異の発生と役割は実験系(発がん機構)とラットの系統による差異のあることが判明した。

O-14

リンパ管新生遺伝子(VEGF-C)および血管新生遺伝子(VEGF-A)に対するsiRNAを用いたマウス乳癌転移の抑制

○柴田 雅朗¹⁾、森本 純司²⁾、大槻 勝紀¹⁾

(¹⁾大阪医科大学 基盤医学I講座 解剖学教室、²⁾大阪医科大学 実験動物センター)

ヒト乳癌はリンパ節、肺、肝、骨などに転移し、腫瘍サイズとの間には強い正の相関があり、生存率とは負の相関がある。その中でもリンパ節転移は最も予後の悪い因子である。この意味では転移を阻止する治療法の開発は急務である。最近、リンパ管内皮に特異的に発現するVEGFR-3とそのリガンドであるVEGF-C(腫瘍細胞産生)により腫瘍内のリンパ管新生が誘導されることが証明され、次いでVEGF-Cが乳癌のリンパ節転移に対して促進的に作用することが報告された。また、VEGF-Aは血管内皮に対する増殖因子であり、腫瘍増殖や転移とは密接な関係がある。近年、標的遺伝子の機能を抑制させることが出来るsmall interfering RNA(siRNA)が開発された。そこで本研究では高転移性マウス移植乳癌に対して、siRNA発現ベクターを用いて、VEGF-CやVEGF-Aをノックダウンする事により、乳癌の増殖転移を阻止する事を目的とし、実験を行った。BJMC3879乳癌細胞を樹立した同系のBALB/cマウス雌に移植し、週1回の割合で腫瘍内にベクターを注入し、直ちにelectroporationを行い、実験終了の8週まで実施した。その結果、経時的な腫瘍体積ではVEGF-C、VEGF-Aおよび複合治療群で抑制が観察された。リンパ節転移では、全ての治療群で有意な抑制が観察されたが、肺転移では複合治療群においてのみ有意な抑制が示された。腫瘍組織のリンパ管内にしばしば癌細胞が浸潤しており、定量解析では全ての治療群でその数は有意に抑制されていた。以上、高転移性マウス乳癌モデルにおいて、VEGF-CおよびVEGF-Aに対するsiRNAはリンパ節転移の抑制作用を発揮したが、両者の複合投与によりその作用の増強効果は示されなかった。

放射線照射マウスに観察された卵巣腫瘍の組織学的特性

○吉田 緑¹⁾、大町 康¹⁾

(1)放射線医学総合研究所 放射線防護センター 発達期被ばく影響研究グループ)

放射線は、卵母細胞毒性物質や不妊を引き起こす遺伝子改変マウスとともに卵巣腫瘍を誘発する代表の一つであるが、放射線誘発卵巣腫瘍の形態像に関する詳細な報告は少ない。今回、放射線照射マウスに認められた卵巣腫瘍について、形態および免疫組織学的特徴を報告する。今回の検索には、2ヵ月齢で放射線照射(炭素線、X線、各0.4から1.6Gy4回分別照射)後、生涯飼育したB6C3F1マウスに発生した卵巣腫瘍19例(顆粒膜細胞腫(悪性含む)16例、管状腺腫3例)のホルマリン固定、パラフィン包埋標本を用いた。発生した腫瘍と線種および線量の間には関連性は認められなかった。免疫組織学的染色では、PCNAによる細胞増殖活性、p53関連抗体およびエストロゲンレセプター(ER)、プロゲステロンレセプター(PR)の発現パターンを検索した。観察された顆粒膜細胞腫はいずれも、顆粒膜細胞に類似する円形から卵円形(一部紡錘形)の細胞が濾胞様構造を呈しながら増殖していた。一部では紡錘形および異型性を示す腫瘍細胞も観察された。管状間質腫瘍には異型性はなく、管状の立方状上皮を泡沫状の間質細胞が取り囲むように増殖していた。PCNA染色では、顆粒膜細胞腫、管状間質腫瘍ともに腫瘍細胞は強陽性を示した。また高いPCNA陽性率を示した顆粒膜細胞腫の多くは肺、リンパ節、肝臓への転移が認められた。p53抗体(wild、mutated cell双方を検出)については、PCNA強陽性を示した6例の顆粒膜細胞腫が陽性を示し、これらはp21およびMDM2抗体ともに陰性であった。管状間質腫瘍は全てp53抗体陰性であった。顆粒膜細胞腫はER陽性、PR陰性であり、管状腺腫はいずれも陰性を示した。以上の結果より、放射線照射群に認められた卵巣腫瘍は高い細胞増殖活性を示し、特に顆粒膜細胞腫についてはその高い増殖能が転移に関連している可能性も考えられた。ホルモンレセプターの発現は卵巣腫瘍によって異なり、また顆粒膜細胞腫の発癌過程にはp53蛋白の関与の可能性が示唆された。

臭素酸カリウム投与によるラット腎酸化ストレスおよび*in vivo*変異原性に対する抗酸化物質の修飾効果○梅村 隆志¹⁾、田崎 雅子¹⁾、岡村 俊也¹⁾、黒岩 有一¹⁾、高木 久宣²⁾、能美 健彦²⁾、西川 秋佳¹⁾、広瀬 雅雄¹⁾

(1)国立衛研 病理部、2)国立衛研 変異遺伝部、3) (株)日本SLC)

【目的】臭素酸カリウムはラット腎臓に発がん性を有し、その機序に酸化ストレスの関与が示唆されている。我々はこれまで、その短期投与により腎DNA中の8-OHdGレベルならびに腎臓皮質部尿細管上皮細胞の増殖活性の上昇を報告している。また、*gpt delta*ラットを用いた*in vivo*変異原性アッセイにより欠失変異頻度が上昇することを見出した。そこで今回、これらの変化に対する種々の抗酸化物質の修飾効果を検討した。【方法】雌雄6週令のF344系*gpt delta*ラット各群5匹に α -tocopherol、ascorbic acid、mercaptoethane sulfonate (MESNA)をそれぞれ1%の濃度に飼料に混じて自由に摂取させ、投与開始後1週日より、臭素酸カリウム500 ppmを飲水に混じて9週間投与した。対照群には基礎食に蒸留水あるいは臭素酸カリウムを投与した。腎臓を摘出し、一部は冷アセトン固定後、 γ -GT-BrdU二重染色により皮質部近位尿細管上皮細胞のBrdU標識率(BrdU-LI)を、残りは凍結保存後、DNAを抽出し、8-OHdGレベルならびに導入遺伝子の変異頻度を検索した。【結果】BrdU-LIは雌雄ともに臭素酸カリウム投与により有意に増加したが、雄ではMESNA、雌では加えてascorbic acid投与群で有意な減少が観察された。8-OHdGレベルも同様に臭素酸カリウム投与により雌雄とも有意に増加したが、抗酸化物質の影響はascorbic acid投与群のみに認められ、雌雄いずれも有意の減少となった。【考察】雌雄ともにascorbic acidの投与によりBrdU-LI、8-OHdGは減少傾向あるいは有意に減少したが、MESNA投与ではBrdU-LIのみが減少し、8-OHdGレベルに変化は認められなかった。従って、臭素酸カリウムによる細胞増殖活性の上昇と酸化DNA損傷は異なる機序により生じている可能性が示唆された。今後、*in vivo*変異原性の結果を加えて報告する。

ポスター要旨

(P-1 ~ P-91)

P-1

カニクイザルの自然発生糸球体病変について

○楊 秀英¹⁾、前田 博¹⁾、永岡 隆晴¹⁾、千早 豊¹⁾、上村 裕洋¹⁾、戸門 洋志¹⁾、宮嶌 宏彰¹⁾

(¹⁾株式会社 新日本科学 安全性研究所)

カニクイザルは医薬品の非臨床試験に多く使用されているが、腎糸球体の自然発生病変の報告は少ない。今回、カニクイザルにおける自然発生性の膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) 及び膜性腎症 (Membranous GN), 並びに Mesangiolytic を随伴した稀有な症例を経験したので報告する。MPGN は 5 歳の雄 1 例及び 6 歳の雌 1 例に認められた。病理組織学的に、糸球体の腫大、分葉化、メサンギウム細胞及び基質の増殖、糸球体基底膜の肥厚 (Double contours) を特徴としており、電子顕微鏡検査で電子密度の高い沈着物が糸球体係蹄およびメサンギウムに認められた。雄の症例では、腎全域に亘って糸球体係蹄が分節状に淡明化し、細胞密度の低下する Mesangiolytic を伴っていた。Membranous GN は 5 歳の雄 1 例に認められた。HE では軽微な糸球体蹄部の肥厚のみで、メサンギウムの増生を伴わないが、PAM 染色では糸球体係蹄に肥厚および典型的なスパイクが観察された。カニクイザルでは糸球体腎炎を伴わない症例においても軽微な Mesangiolytic が時折観察される。ヒト及び実験動物の Mesangiolytic の病理発生については種々の原因が報告されているが、本例では糸球体腎炎により病変が顕著になったと推察された。

P-2

Spontaneous Glomerular Sclerosis in Aged Cynomolgus Monkeys

○原 敦子¹⁾、丸尾 益美¹⁾、江幡 幸子¹⁾、松浦 正男¹⁾、西岡 浩一郎¹⁾

(¹⁾日本ケミファ (株) 研究所 安全性代謝研究室)

Spontaneous renal lesion was observed in cynomolgus monkeys utilized as ovariectomized (OVX) study. Sixteen female monkeys (SICONBREC, Philippines, 18–22 years) were necropsied at termination of 16-week. Sclerosed and hyalinized glomeruli was observed all of eight animals which were allocated in sham operation group and OVX-control group. Percentage of sclerosed glomeruli was from 0.2% to 21.1% of all of glomeruli on the section with or without lymphocytic infiltration. The renal lesions also have been observed chronic glomerulonephritis, polycystic kidney, unilateral hypoplasia, chronic pyelonephritis and lithiasis. Although a few histopathological information in aged wild-caught and laboratory-maintained cynomolgus monkeys is available, we report as particular change in this colony.

*P-3

カニクイザル1例にみられた甲状腺濾胞上皮細胞の空胞変性に関する組織学的および超微形態学的検討

○島山 洋文¹⁾、武井 由弘¹⁾、小泉 治子¹⁾、下井 昭仁¹⁾、渡辺 満利¹⁾、鈴木 出²⁾、野村 護³⁾

(¹⁾株式会社 イナリサーチ 試験研究センター 病理部、²⁾社団法人 北里研究所 生物製剤研究所、
³⁾株式会社 イナリサーチ 試験研究センター)

【背景】毒性試験の対照群として用いたカニクイザル雌1例の甲状腺濾胞上皮細胞に、通常ではみられない空胞変性が認められたので報告する。

【材料及び方法】空胞変性が認められたカニクイザル [雌、2～3歳、供給源：Primate Quality Control Center (PQCC), INA RESEARCH PHILIPPINES, INC.] のホルマリン固定された甲状腺について、常法に従い組織切片を作製した後、Hematoxylin and eosin (HE) 染色、Periodic acid schiff (PAS) 反応、また、甲状腺ホルモンの前駆物質である Thyrogloblin の検出のために抗 Thyrogloblin 抗体による免疫染色を施し、組織学的検討を行った。さらに、ホルマリン固定からの超薄切片を作製し、透過型電子顕微鏡で観察した。

【結果】光顕像では、濾胞上皮細胞において顕著な空胞変性が認められ、核は濾胞腔側に配列する特徴を示した。これらの空胞は、PAS 反応及び抗 thyrogloblin 抗体染色いずれも陰性であった。また、超微形態像を観察したところ、光顕で認められた空胞に一致して著しい粗面小胞体の拡張がみられた。この変化は、Wistar Hannover系ラットにおいて報告されている (Shimoi A. et al., Journal of Toxicologic Pathology, 2001) 変化と類似していた。

P-4

カニクイザルの食道壁にみられた前腸嚢胞の1例

○岡崎 欣正¹⁾、松本 正博¹⁾、穴川 明子¹⁾、村上 雄一¹⁾、坪田 健次郎¹⁾、
義澤 克彦¹⁾、仲辻 俊二¹⁾、藤平 司郎¹⁾、大石 裕司¹⁾

(¹⁾アステラス製薬株式会社 安全性研究所)

食道の先天性嚢胞性病変はきわめて稀な発生異常の1つで、動物ではイヌとウマであわせて十数例の報告があるにすぎない。今回我々は、食道壁に前腸嚢胞が認められたカニクイザルの1症例に遭遇したので、その病理組織学的特徴について報告する。【症例】動物は中国産、4歳の雌カニクイザルで、入荷されてから毒性試験に供され計画解剖されるまでの約1年の間、一般状態、体重、摂餌状態、血液・血液化学的検査には、何ら異常は観察されなかった。剖検時の肉眼的観察で、食道全長のほぼ中央、粘膜面に単房性嚢胞による直径約0.5 cmの小隆起巣を認めたため、病変部の連続切片を作製して組織学的に検査した。【結果およびまとめ】嚢胞は食道粘膜下層に位置し、食道固有の粘膜筋板との連続はなかった。嚢胞は単層又は偽重層化した線毛上皮で裏打ちされ、その外側は結合織性の薄い層をはさんで、ほぼ一定方向に走行する平滑筋層が取り囲んでいた。連続切片観察により、この平滑筋層が食道固有の内輪状筋層と部分的に共有するかのよう接する領域が確認された。嚢胞腔と食道内腔との連絡はなかった。また、病変部に軟骨性組織は認められなかった。ヒトでは、食道に発生し内腔が前腸起源の上皮成分で被覆される先天性嚢胞に対して、特定の組織構成要素を含む場合には、軟骨組織と漿粘液腺を含む気管支嚢胞、内輪状・外縦走を思わせる発達した2層の固有平滑筋層、固有粘膜筋板と粘液腺を含む食道嚢胞と診断され、これら構成要素を満たさないものは前腸嚢胞と包括される。本症例は、前腸起源と考えられる線毛上皮で裏打ちされていたものの、特定の組織構成要素を含んでいなかったことから、前腸嚢胞と診断した。食道先天性嚢胞は、動物では一般に上部消化管・呼吸器症状の発現によって気付かれるが、本症例は嚢胞が小さく、炎症等の随伴病変がなかったことで無症状に経過し、剖検で偶然発見されたものと思われる。

*P-5

心肥大を呈して死亡した9週齢のCrl:CD(SD)ラットの1例

○鈴木 倫¹⁾、角 将一¹⁾、安藤 稔¹⁾、永田 百合子¹⁾、岩田 眞¹⁾、小林 稔秀¹⁾、内田 和美¹⁾

(¹⁾ヤクルト本社 中央研究所 安全性試験研究センター)

【はじめに】Crl:CD(SD)ラット(以下、IGSラット)は、毒性試験で汎用され、その背景データも蓄積されつつある。しかし、IGSラットにおける心肥大についてはほとんど報告されていない。今回、比較的若齢時に突然死したIGSラットにおいて、心肥大を経験したのでその概要を報告する。【材料および方法】動物は28日間反復投与毒性試験の対照群で、試験期間中は蒸留水を22日間経口投与した9週齢の雄性IGSラットである。本症例は試験操作中に突然振戦を数分間示した後死亡した。病理組織学的検査は心臓およびその他の諸臓器をホルマリン液で固定後、常法に従ってパラフィン包埋、HE染色標本を作製して観察した。また、心臓、腎臓および肺については特殊染色も行なった。【結果】死亡までの毒性試験期間中、一般状態、体重および摂餌量に異常は認められなかった。剖検時の肉眼的検査では、心臓の肥大と肝臓の肥大がみられた他、固定後の肺は黄白色調を呈していた。心臓の断面では、左右心室壁の肥厚と心室腔の軽度拡張が認められた。他の器官・組織には特記すべき変化はみられなかった。病理組織学的検査で、心臓では左右心室壁に心筋細胞の肥大が認められた。この肥大は右心室壁で顕著であった。心室中隔と心室壁の結合部では心筋線維の変性、マクロファージの集簇、心筋間・血管周囲の線維化が認められた。また、心外膜下には細胞浸潤も観察された。腎臓では、糸球体の基底膜の肥厚が認められた。肺では、小血管の肥厚がみられた他、肺胞腔内にヘモジデリンを貪食したマクロファージ(心臓病細胞)が観察された。その他の器官・組織には関連すると思われる変化は認められなかった。【まとめ】今回、比較的若齢のIGSラットの心臓に左右心室壁の肥大が認められた。9週齢前後のIGSラットの心肥大に関する報告はほとんどなく、本症例は、毒性試験の背景病変として貴重な症例であると考えられた。

*P-6

Nihonラットにおける心臓の横紋筋腫症

○道前 喜子¹⁾、沖本 一夫¹⁾、河内 眞美¹⁾、松本 泉美¹⁾、井上 忠志¹⁾、
関 高樹¹⁾、安場 正子¹⁾、樋野 興夫²⁾

(¹⁾大日本住友製薬(株)・安全研、²⁾順天堂大学医学部病理学第2講座)

NihonラットはラットBhd遺伝子のgermline mutationにより若齢より腎癌を発症する遺伝性腎癌モデルラットであり、ヒトのBirt-Hogg-Dubé症候群のモデル動物でもある。その腎病変は初期に変異尿細管として観察され、ついで過形成、腺腫、腺癌へと急速かつ多段階的に進行する。我々は第18回本学会において、9～39週齢の腎病変を有するNihonラットの心臓に横紋筋腫症(rhabdomyomatosis)の類似病変が観察されたことを報告した。今回、より若齢動物での発生とその病理像について追加検討したので報告する。1～13週齢のNihonラット300例(ヘテロ接合体および正常ホモ接合体)の腎臓と心臓について病理組織学的検査を実施したところ、腎病変は3週齢から、心臓病変は4週齢から観察された。4～13週齢での心臓病変の発生は14.8%(31/209例)であり、腎病変を有する動物の23.5%(31/132例)に認められたが、腎病変を持たない動物では観察されなかった。発生例数は4～8週齢で増加し、10週齢から減少する傾向であった。病変部の心筋細胞は顕著に腫大・淡明化し、細胞質はHE染色で非染色性を、PAS反応に一部陽性を示した。グリコーゲン染色法による電子顕微鏡的検査では、腫大した心筋細胞の細胞質内に豊富なグリコーゲン顆粒が観察された。このほか免疫染色においても、ヒト、ブタ等で報告される横紋筋腫症と同様の染色性を示した。一般に、横紋筋腫症は真の腫瘍性病変ではなく、過誤腫あるいはグリコーゲン蓄積症と考えられている。今回の結果は、Nihonラットで認められる心臓病変が、いわゆる横紋筋腫症と同質の病変であることを強く示唆するものであった。心臓の横紋筋腫症はラットで報告がなく、Nihonラットは腎癌の発生機序解明のほか、ヒト横紋筋腫症の動物モデルとしての有用性も考えられた。今後、本病変と腎癌との関連について遺伝子レベルで検討する予定である。

P-7

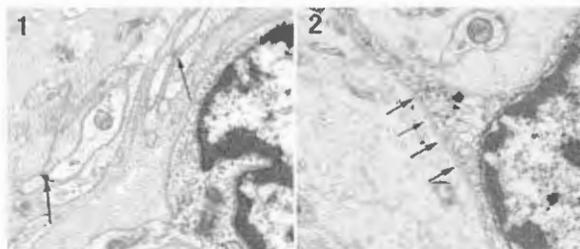
Donryu ラットでみられた子宮内膜間質肉腫の超微形態学的観察

○仲辻 俊二¹⁾、吉田 緑²⁾、前川 昭彦³⁾、大石 裕司¹⁾

(¹⁾ アステラス製薬 安全性研究所、²⁾ 放射線医学総合研究所、³⁾ 製品評価技術基盤機構)

ラットでは子宮から腔にかけて子宮内膜間質肉腫 (ESS: endometrial stromal sarcoma) と診断される腫瘍がしばしば発生するが、'stromal cell' の起源は明らかにされていない。今回、ラット ESS について超微形態学的に観察し興味ある知見を得たので報告する。

子宮発がん実験に用いた15ヵ月齢の雌 Donryu ラット7例の子宮頸部から腔に発生した腫瘤について光顕並びに電顕にて詳細に観察した。光顕では類円形や括れた形の核をもつ大型の多型性細胞が浮腫状間質を背景に無秩序に増殖し、腫瘍細胞に明らかな分化方向がなく、いずれもラット ESS と診断した。電顕的には腫瘍細胞は1~数本の細長い細胞突起を有し、これらは部分的に層板状に重なり合い、突起間に desmosome 様構造もみられた (写真1)。細胞周囲には不完全な基板様構造が認められた (写真2)。細胞質内には粗面小胞体、ミトコンドリア及びゴルジ装置なども散見されたが伸長した突起内には細胞小器官は乏しかった。間質には様々な量のコラーゲン線維のほか、周期幅が長い long-spacing collagen 様コラーゲンもみられた。これらの腫瘍細胞は超微形態学的にシュワン細胞の特徴を有し、ラット ESS はシュワン細胞由来の可能性を唆するものと考えられた。



P-8

マウスにみられた薬物誘発性の心筋空胞化の病理学的特徴

○藤平 司郎¹⁾、岡崎 欣正¹⁾、穴川 明子¹⁾、村上 雄一¹⁾、坪田 健次郎¹⁾、
義澤 克彦¹⁾、松本 正博¹⁾、仲辻 俊二¹⁾、大石 裕司¹⁾

(¹⁾ アステラス製薬 (株) 安全性研究所)

【緒言】一般に、種々の薬物により惹起される心筋細胞の障害は、壊死や炎症反応から線維化に至ることが多い。今回、我々はある新規化合物が、壊死に至らない心筋の空胞化をマウスで特異的に惹起されることを経験したので、その組織学的並びに毒性学的特徴について報告する。【材料及び方法】弊社にて新規合成された化合物 (以下薬物) を B6C3F1 マウスに2及び13週間反復投与し、通常の病理組織学的評価に供した。加えて心臓はPAS、アルシアン青 (Ab)、オイルレッドOの各染色を施して鏡検するとともに、電子顕微鏡による観察も行った。【結果及び考察】2週間投与では、心臓の重量及び肉眼所見に異常は認められなかったものの、HE標本の観察にて、空胞化した心筋が左右心室の全体にわたって散在性に認められた。空胞は、微細なものから心筋細胞核よりも大型のものまで大小さまざまで、そのいずれもPAS、Ab、オイルレッドO染色に陰性であった。電子顕微鏡による観察では、限界膜で囲まれ、その内部はきわめて電子密度の低い、均質無構造な内容からなる嚢状構造が筋原線維やミトコンドリア間に確認され、光顕的に観察された空胞は、著しく拡張した筋小胞体と考えられた。2週間投与での空胞化発現用量の約3倍量を13週間投与しても同質の心筋空胞化が観察されたが、壊死や炎症反応、線維化は認められなかった。また、2週間投与後2週間の休業により、回復性を検討した結果、この空胞化は殆ど認められず、速やかに回復した。なお、マウスでの発現量の約3倍量をラットに13週間投与しても、心臓に薬物起因の所見は何ら観察されなかった。このことから、本剤の投与で惹起される心筋の空胞化に対しては発現感受性に種差のあることが疑われ、ラットに比べてマウスでの感受性が高いと考えられた。

*P-9

F344 ラットにみられた自然発生性横紋筋肉腫に対する免疫組織化学の応用： myogenic regulatory factors(MRFs)の有用性

○竹内 文乃¹⁾、中野 健二¹⁾、石川 修司¹⁾、小野 美穂子¹⁾、伊藤 今日子¹⁾、
梶川 悟¹⁾、白木 克尚¹⁾、泉澤 信行¹⁾

(¹⁾アステラス製薬 安全性研究所)

【目的】ラットの横紋筋肉腫は非常に稀で(0.05%以下)、組織像の多様性から診断に苦慮する場合がある。今回横紋筋肉腫と鑑別できた例において、各種免疫組織化学を行い有用な方法を検討したので報告する。【方法】26週齢無処置雄F344ラットの上腕部筋内に形成された腫瘤について、電顕および免疫組織学的手法を用いた組織検査を実施した。【結果】腫瘤は被膜を有さず、周囲軟部組織へ浸潤増殖し、骨を破壊し骨髄への浸潤も認められた。腫瘍細胞は、豊富な好酸性の細胞質を有する紡錘形の大型細胞と、類円形から紡錘形の小型細胞が主に認められた。腫瘍細胞の核は大小不同で異型性が強く、大型細胞では数珠状に連なった核がみられ、核分裂像も散見された。血管豊富な領域も認められたが、中心部では壊死巣がみられた。電顕的に大型腫瘍細胞は豊富な筋原線維を示し、Z帯も確認されたことから、横紋筋肉腫と診断した。免疫組織化学的には、ほとんどの腫瘍細胞でビメンチン、ミオグロビンおよび筋アクチン(HHF35:α-骨格筋・心筋・平滑筋アクチンおよびγ-平滑筋アクチンを認識)が陽性を示した。また、大型腫瘍細胞はデスミンおよびミオシン、小型腫瘍細胞ではマイオジュニン、MyoD1およびα-平滑筋アクチンが強陽性を示した。【考察】本腫瘍は、横紋の明らかな豊富な好酸性細胞質を有する細胞および細胞質に乏しい未分化な細胞により構成され、これらは種々の分化段階に相当する横紋筋芽細胞に類似した細胞であることから、ヒトの胎児性横紋筋肉腫に相当する腫瘍と考えられた。今回の結果から、免疫組織化学により本腫瘍細胞の分化段階を明瞭に判別できることが確認された。筋分化制御因子(myogenic regulatory factors: MRFs)であるマイオジュニンやMyoD1は、未分化間葉系細胞が横紋筋へ分化する時点で発現するとされており、今回の腫瘍でも小型腫瘍細胞での発現がより高かったことから、診断困難な間葉系腫瘍の鑑別にMRFsが有用であると考えられた。

P-10

実験的関節リウマチモデルマウスにおけるアレンドロネートと プレゾニドロンの効果

○田中 雅治¹⁾、三田村 真奈¹⁾、項 安波¹⁾、米川 妙子¹⁾、岡本 郁司¹⁾、東山 浩之¹⁾、浅野 哲¹⁾

(¹⁾グラクソ・スミスクライン株式会社 筑波研究所 薬理研究部)

【目的】アレンドロネート(ALN)は骨吸収抑制作用を示す一方で催炎症作用もある。プレゾニドロン(PD)などのステロイド剤は抗炎症作用を有するが、骨粗鬆症発症の危険因子でもある。今回、実験的関節リウマチ(RA)マウスにおける関節を観察し、ALNとPDの効果について調べた。【方法】40匹の雌性マウス(7週齢, BALB/C;Crj)を5群に分け、無処置対照群、ALN(1 mg/kg)、ALNの媒体であるPBS(VA)、PD(0.3, 3 mg/kg)、PDの媒体である0.5% HPMC/0.1% Tween 80(VB)投与群とした。RA惹起は、実験0日にAnti-CII mAb cocktail(2 mg/0.2 mL/mouse)をIV投与し、実験3日にLPS(25 μg/50 μL/mouse)をIP投与した。試験物質は実験0日から12日間反復投与した。実験0, 6, 10および12日に後肢肥厚の程度、実験10, 12日に浮腫、変形、発赤を肉眼的に観察し、炎症をスコア化した。また、実験12日の後肢関節における滑膜増生(SP)、炎症細胞浸潤(II)、軟骨破壊(CD)、骨破壊(BD)、外骨膜性骨形成(PBF)の程度を病理組織学的に観察してスコア化した。さらに、μ-CTを用いた大腿骨の骨量解析を行った。【結果】ALN群では、VA群と比較して後肢肥厚、炎症スコアに差はなかったが、病理組織学的にはBDを抑制していた。PD群では、後肢肥厚、炎症スコア、SP、IIを抑制したが、CD/BDについては有意な抑制効果は認められなかった。なお、μ-CTによる解析では、ALN群で骨量増加がみられ、PD群では骨量減少が確認された。【考察】ALNはRAモデルにおける関節のBDに対して抑制効果を示し、大腿骨の骨量も増加させた。一方、炎症性変化の増悪はみられなかった。骨量増加およびBD抑制効果はALNの破骨細胞活性化抑制作用に起因したものと推察された。また、PDは大腿骨の骨量減少を誘発した。これは、臨床におけるステロイド誘発性骨粗鬆症を反映した変化であると考えられた。さらに、PDが炎症を抑制していたにも関わらず、BDを抑制しなかったことは、RAの治療には抗炎症作用だけでなく、BDを直接抑制する因子も重要であることを示唆するものである。

P-11

ICR雄マウスの肝臓における難燃剤テトラブロモビスフェノールAの影響

○多田 幸恵¹⁾、藤谷 知子¹⁾、小縣 昭夫¹⁾、上村 尚¹⁾

(¹⁾東京都健康安全研究センター 環境保健部 生体影響研究科)

プラスチック難燃剤であるテトラブロモビスフェノールA Tetrabromobisphenol A [2,2-bis-(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)-propane; TBBPA] は世界中で最も多く使われる臭素系難燃剤で、プラスチック分解工場、コンピュータを設置した事務室の空気、廃水処理工場泥等から検出される。これまでTBBPAの反復投与毒性は影響が無いか、あるいは低いとされてきたが、先に我々が行ったTBBPAの妊娠期及び授乳期投与の実験において、投与群母仔マウスに肝臓重量の増加が認められた。今回我々は、ICRマウスを用いて肝臓及び主要器官に及ぼすTBBPAの影響を検索した。

【方法】実験はTBBPA (純度99.1%) をオリーブオイルに懸濁させ、雄のICRマウス(7週齢)に、投与用量0(対照群)、350、700及び1400 mg/kg/day、投与液量10 mL/kg/dayで1日1回14日間強制経口投与後屠殺し、血液・血清生化学及び病理学的に検索した。

【結果及び考察】統計学的に有意な差ではなかったが、すべての投与群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値が対照群と比較し低い値を示した。血清生化学検査の結果、対照群と比較し1400 mg/kg/day群の血清総コレステロール値が高い値を示した。脾臓及び肝臓の重量が対照群と比較しすべての投与群で高い値を示し、1400 mg/kg/day群の肝臓は絶対重量、相対重量とも有意に高い値を示した。肉眼観察で1400 mg/kg/day群の肝臓に軽度の腫脹が、また1400 mg/kg/day群の脾臓に軽度の腫脹と浮腫が観察された。組織観察では対照群と比較し、投与群の肝臓に肝細胞の腫大、炎症性細胞の浸潤及び肝細胞の巣状壊死が多く認められた。これまでTBBPAは環境中に容易に蓄積せず、安全な不燃剤であるとされてきたが、今回の結果はTBBPA投与による肝障害の可能性を示唆している。

P-12

エストロゲン誘発ラットプロラクチノーマに対する抗VEGF抗体の影響

○美谷島 克宏^{1,2)}、竹腰 進²⁾、柿本 恒知^{1,2)}、山崎 裕次¹⁾、梶谷 華子²⁾、
正田 俊之¹⁾、岩坂 俊基¹⁾、高橋 明美¹⁾、宮川 義史¹⁾、長村 義之²⁾

(¹⁾日本たばこ(株)安全研、²⁾東海大医学部 基盤診療学系病理診断学)

【はじめに】我々はエストロゲンで誘発したラットプロラクチン(PRL)細胞の増殖性病変の進行と下垂体のVEGF(Vascular endothelial growth factor)産生が相関することを昨年の本学会で報告した。そこで、今回は抗VEGF抗体 (bevacizumab AvastinTM; AVA) を用い、エストロゲン誘発ラットプロラクチノーマ(PRLoma)に対する影響を検討した。

【方法】雌F344系ラット7週齢にエストラジオールデポ剤(以下E2)を3000 µg/kgの用量で1回/週、4週間にわたり筋肉内投与(筋注)したE2群と、E2を同様に筋注し、各E2投与の2日後にAVAを5 mg/kgで静脈内投与(静注)したE2-AVA群を設定した。なお、E2群にはAVAと同様に生理食塩液を静注した。対照群には、E2の代わりにゴマ油を筋注し、AVAと同様に生理食塩液を静注した。4回目の筋注から1週間後に解剖し、下垂体を採取し、重量測定、病理組織学的検査、免疫組織学的染色(IHC)を実施した。IHCは、細胞増殖の指標であるKi-67、低酸素状態で活性化される転写因子のHypoxia-Inducible Factor-1α(HIF-1α)、アポトーシスの指標であるTUNEL法について実施した。

【結果】対照群に対し明らかに増加したE2群の下垂体重量及びKi-67の陽性率(LI)は、E2-AVA群ではE2群に対し有意に低下した。また、組織切片中のアポトーシス数は、E2群に対し、E2-AVA群で有意に増加した。さらに、HIF-1αのIHCでは、E2-AVA群において陽性領域の増加傾向が認められた。

【考察】本モデルで惹起されるPRLomaにおいて、抗VEGF抗体投与により腫瘍の抑制効果を示す下垂体重量及びPRL細胞増殖の抑制が認められ、病態進行にVEGF産生が関わっていることがより明らかになった。また、E2-AVA群における増殖性病変の抑制には、低酸素状態によるアポトーシス誘導の関与が示唆された。

P-13

Rat Subcutaneous Malignant Fibrous Histiocytoma and Its Tumor Lines, Showing Histiocytic Characteristics

○山手 丈至¹⁾、文本 誠一¹⁾、桑村 充¹⁾、小谷 猛夫¹⁾、Jonathan Lamarre²⁾

(¹⁾大阪府立大学 生命環境科学研究科 獣医病理学教室、²⁾カナダグエルフ大学オンタリオ獣医学部)

Malignant fibrous histiocytoma (MFH) is regarded as undifferentiated pleomorphic sarcoma whose the histogenesis remains to be proven. To investigate the cellular characteristics, a homotransplantable tumor line (KJ) was established from a spontaneous MFH that developed in the subcutis of an aged F344 rat. KJ tumors have been produced in syngeneic rats by serial subcutaneous implantation of tissue fragments. The original and KJ tumors consisted of oval and fusiform cells arranged in interlacing bundles with fibrous stroma. Occasional giant cells with bizarre nuclei were observed. Neoplastic cells reacted to ED1 and ED2 (antibodies specific for rat histiocytes/macrophages), and showed a positive reaction to vimentin and lysosomal enzyme markers such as acid phosphatase (ACP) and non-specific esterase (Non-SE). Electron microscopically, neoplastic cells possessed lysosomal granules in cytoplasm. A cloned cell line (KJ-A) was isolated from a KJ tumor. KJ-A cells showed positive reactions to ED1, ED2, ACP and Non-SE, and had cytoplasmic lysosomal granules. Tumors induced by KJ-A cells exhibited histological and enzyme/immunohistochemical findings similar to those of KJ. Lipopolysaccharide (LPS) treatment increased the number of ED1-positive cells and the expression of TNF-alpha mRNA by RT-PCR. Collectively, it is likely that rat MFH cells originally possess histiocyte/macrophage-like features that may be enhanced by LPS. Because tumor lines are useful for studies concerning different characteristics of the original neoplasms. KJ and KJ-A should prove useful for studies concerning the morphogenesis of MFH.

*P-14

B6C3F₁マウスにおける悪性リンパ腫の原発部位に関する背景データ検索 および稀な節外性リンパ腫の症例報告

○安井 雄三¹⁾、植田 芳英¹⁾、長井 佳代子¹⁾、山下 龍¹⁾、石崎 まゆみ¹⁾、木原 亨¹⁾、
長谷川 和成¹⁾、細井 理代¹⁾、宮島 留美子¹⁾、志賀 敦史¹⁾、岩田 聖¹⁾、今井 清¹⁾

(¹⁾安評センター)

【はじめに】長期毒性試験に用いられる B6C3F₁ マウスには、悪性リンパ腫が高頻度に自然発生することが知られている。悪性リンパ腫は腸間膜リンパ節等の各リンパ節から発生するが、脾臓、胸腺、パイエル板等からも発生する。さらに肝臓あるいは腎臓原発を疑う悪性リンパ腫の症例に稀に遭遇する場合がある。今回、我々は B6C3F₁ マウスにおけるリンパ節原発のリンパ腫（節性リンパ腫 nodal lymphoma）と他臓器原発のリンパ腫（節外性リンパ腫 extranodal lymphoma）の発生頻度について検索し、肝臓あるいは腎臓が原発部位と考えられた悪性リンパ腫の症例についても合わせて報告する。

【材料と方法】当センターで実施された B6C3F₁ マウスを用いた長期毒性試験の対照群に観察された悪性リンパ腫の背景データを用いて、悪性リンパ腫の原発部位を器官・組織別に分類した。また、一部の例において悪性リンパ腫の組織型についても病理組織学的に分類した。

【結果・まとめ】悪性リンパ腫の発生率は雄で 13.7% (76/555)、雌で 23.8% (144/605) であった。悪性リンパ腫の原発部位を器官・組織別に分類すると、リンパ節原発が雄で 81.6%、雌で 73.6%、節外性リンパ腫として脾臓原発が雄で 7.9%、雌で 21.5%、胸腺原発が雄で 1.3%、雌で 2.1%、腸管リンパ装置原発が雄で 9.2%、雌で 2.8% であった。組織型分類では、殆どの症例が follicular/pleomorphic type で細胞の優勢度で small cell type, large cell type, large and small (mixed) cell type に細分化された。この他のタイプも少数例観察された。鑑別診断として、large cell type の follicular/pleomorphic type と組織球性肉腫との鑑別に注意を要した。肝臓、腎臓原発の悪性リンパ腫を投薬群を含めて検索したところ、肝臓原発が 0.25% (雌 : 7/2751)、腎臓原発が 0.07% (雌 : 2/2751) であった。自然発生の悪性リンパ腫の器官・組織別発生頻度について、また、稀に肝臓あるいは腎臓からも悪性リンパ腫が発生する可能性について認識しておく必要があると思われる。

*P-15

Crj:CD(SD)IGS ラット腓島における自然発生性出血と遺伝子変動

○今岡 尚子¹⁾、後藤 真由美¹⁾、藤田 春香²⁾、佐藤 洋¹⁾、古濱 和久¹⁾

(¹⁾第一製薬株式会社 安全性研究所、²⁾第一製薬株式会社 研究技術センター)

【背景と目的】我々は先に、CD(SD)IGS ラットの腓島に自然発生性の出血が発現し、その発生頻度は雌に比して雄で高く、加齢により増加することを報告した。また、雄腓島出血動物の血清エストラジオール値が、同週齢の非出血動物群に比して有意に低かったことから、腓島出血の原因として低エストロゲン状態での血管保護作用の減弱が関連している可能性を示唆した。今回は腓島出血と遺伝子変動との関連性を検討した。【方法】雄IGSラット(n=10)を経時的に6、8、10、12、15、20、および26週齢で屠殺し、腓島の組織学および免疫組織化学的検査を実施した。免疫染色には、一次抗体としてマウスモノクローナルエストロゲンレセプター α および β 1 (ER α および β 1、DakoCytomation Co. Ltd., Kyoto, Japan)を用いた。また、腓脾葉から抽出したRNA(腓臓サンプル)、ならびにメタカーン固定、パラフィン包埋にてlaser microdissection (LMD)法により抽出したRNA(腓島サンプル)を用いてquantitative real time-PCR (qRT-PCR)を実施し、ラットER α および β のmRNAの発現強度を調べた。【結果】組織学的に腓島の出血は12週齢で2/10例に認められ、26週齢では10/10例と加齢性に発生頻度が増加した。ER α および β 1の免疫染色では、いずれの蛋白も腓島に局在する像が観察された。ER α は6週齢から26週齢までほぼ同様の染色性であったのに対し、ER β 1の染色性は加齢により増強する傾向が認められた。腓臓サンプルを用いたqRT-PCRにおいて、ER α mRNAの発現量は6週齢を基準として10週齢まで徐々に減少したが、以降はほぼ同じレベルを維持していた。ER β では6および8週齢時には検出限界以下であったが、10および12週齢時には高い発現がみられた。【まとめ】ER α は血管保護作用全般に関与しているのに対し、ER β は血管傷害時にRNAレベルでの発現上昇が報告されていることから、IGSラットの腓島出血発現には、エストロゲンレセプターの発現強度の変化が関与していることが推察された。

*P-16

マウス肝芽腫が有する胆管上皮系への分化能の検証

—細胞株における遺伝子発現解析—

○坂入 鉄也¹⁾、池田 五子¹⁾、内海 博之¹⁾、河下 伸¹⁾、杉本 次郎¹⁾、佐野 文子¹⁾、高木 司郎¹⁾

(¹⁾三菱ウェルファーマ(株)安全性研究所)

【はじめに】我々は、第19回の本学会において、薬剤誘発性のマウス肝芽腫が、肝細胞に特徴的な遺伝子を発現せず、幹細胞様の未分化な細胞より発生した可能性を示唆するデータを報告した。一方、肝芽腫は、胆管上皮由来腫瘍とは組織像を異にするものの、胆管系への分化の可能性は十分に検討されていない。今回、肝芽腫細胞の胆管上皮細胞への分化能を検証する目的で、肝芽腫由来細胞におけるcytokeratin (CK) mRNAならびに肝臓の形成・分化に関わる因子として知られるliver-enriched transcription factor (LETF) mRNAの発現を検証した。

【材料および方法】マウス肝芽腫由来の株化細胞であるMHB-2細胞よりtotal RNAを抽出し、RT-PCR法によりCK18およびCK19 mRNAの発現を確認した。また、初代培養肝細胞ならびに肝臓がん由来細胞株であるHepa 1-6細胞を対照として、リアルタイムRT-PCR法により、LETFs (C/EBP α , HNF1 α , HNF1 β , HNF4 α およびHNF6) mRNAの相対発現量を解析した。さらに、分化促進条件による遺伝子発現量の変動を検証するために、増殖促進添加物非添加培地を用いてMatrigel™中でMHB-2細胞を24時間培養した後、同様にLETF mRNAの発現を解析した。

【結果・考察】MHB-2細胞において、CK18(肝細胞+, 胆管上皮+)およびCK19(肝細胞-, 胆管上皮+) mRNAの一定量の発現が確認された。リアルタイムRT-PCR法を用いた解析では、MHB-2細胞においてLETF mRNAの発現がみられたが、正常肝細胞に比べて5倍以上のHNF1 β mRNA発現が認められる一方、C/EBP α , HNF1 α , HNF4 α およびHNF6 mRNAの発現量は正常肝細胞に比べて極めて低値を示した。Matrigel™を用いた培養条件下では、MHB-2細胞におけるHNF6 mRNAの発現量が通常培養条件のものと比較して10倍以上に増加したが、他遺伝子の発現に変動は認められなかった。肝内胆管の発達はHNF6→HNF1 β カスケードで調節されていると報告されており、本研究結果は、MHB-2細胞の胆管系への分化能を示唆するものであると考えられた。

P-17

雌雄SDTラットの糖尿病性眼合併症の病理組織学的特徴

○正田 俊之¹⁾、篠原 雅巳²⁾、美谷島 克宏¹⁾、岩坂 俊基¹⁾、高橋 明美¹⁾、柿本 恒知¹⁾、宮川 義史¹⁾

(¹⁾日本たばこ 安全性研究所、²⁾日本クレア 企画開発室)

【緒言】SDT (Spontaneously Diabetic Torii) ラットは、新しい自然発症2型糖尿病モデルであり、その糖尿病の発生には性差が認められている。SDTラットの雄は20週齢頃から尿糖陽性を示し40週齢で累積糖尿病発症率は100%となり、加齢とともに白内障、網膜症等の糖尿病性眼合併症を併発する。一方、雌では45週齢から尿糖陽性を示し、65週齢で33%に糖尿病発生が認められるが、その眼合併症に関する報告は少ない。そこで雌雄SDTラットにおける糖尿病性眼病変の詳細な病理組織学的特徴を明らかにするとともに、SDTラットの眼病変の特徴像の一つである増殖膜の形成原因について考察した。【方法】比較的高週齢のSDTラット雄12例(39週齢～70週齢)、雌11例(60週齢～82週齢)の眼球をHE染色にて観察した。一部の標本については、VEGF等を一次抗体とする免疫染色を実施した。【結果】雌雄のSDTラットではヒトの糖尿病性眼合併症に類似した重度の糖尿病性眼合併症(後部硝子体剥離、増殖性網膜症、牽引性網膜剥離、毛様体血管新生、前眼房出血、血管新生緑内障など)が週齢に応じてほぼ同程度の重篤度で認められた。また雌雄で網膜から硝子体皮質方向に伸張する増殖膜の形成が認められたが、これらの例では成熟白内障に続発した水晶体破裂ならびに軽度の炎症細胞浸潤をしばしば伴っていた。【考察】雌のSDTラットでは、糖尿病罹患期間が短いにもかかわらず、ほぼ同等の週齢では雄と同程度の病態にまで進行することが明らかになり、雌では糖尿病性眼合併症の進行が雄よりも短期間に急速に進む可能性が示唆された。また増殖膜の形成が認められる個体ではしばしば変性水晶体に対する軽度の炎症細胞浸潤を伴っていたことから、軽度の炎症が増殖膜の形成に寄与している可能性が示唆された。SDTラットは糖尿病モデル動物では作製することが困難であったヒトの糖尿病性眼合併症に類似した重度の糖尿病性眼合併症を雌雄とも併発することから、病態の解析や治療方法の開発に重要なモデル動物と考えられた。

P-18

モノクローナル抗体TuJ1の免疫組織染色を用いた胎生期化学物質暴露による発生神経毒性の評価

○桑形 麻樹子¹⁾、小川 哲郎²⁾、白見 憲司¹⁾、熊谷 文明¹⁾、斉藤 義明¹⁾、永田 伴子¹⁾

(¹⁾(財)食品薬品安全センター秦野研究所 毒性部 病理、²⁾昭和大学 医学部 第一解剖)

我々は、発生神経毒性試験法における新たな評価法の試みとして、胎児及び新生児脳に着目し、化学物質暴露による神経発生の各過程(神経幹細胞の分裂、未熟な神経およびグリア細胞の移動・分化、シナプス形成およびネットワーク形成)へのより直接的な影響を形態学的に評価することを試みている。昨年度は神経幹細胞の分裂の評価法を報告したが、今年度は未熟な神経細胞のマーカーである神経特異的Class III β -Tublinを指標とした胎生期化学物質暴露による神経毒性の評価を検討した。バルプロ酸(VPA、800mg/kg、ラット妊娠11日(G11)経口投与;自閉症疾患モデル)またはBrdU(50mg/kg/day、ラットG9-15腹腔内投与;多動性障害モデル)を投与後、ラットのG14(VPA曝露)またはG16の胎児脳(BrdU曝露)の連続切片を作成し、浮遊法にて神経特異的Class III β -Tublinを認識するモノクローナル抗体TuJ1の免疫組織化学染色を実施した。対照群では神経上皮層に細胞体および突起部分にTuJ1陽性を示す移動中の幼弱な神経細胞が検出されたが、陽性細胞の分布、移動の方向性は脳領域によって異なった。中間帯より外側では全領域にTuJ1陽性反応が認められ、神経細胞へ分化している領域が判別可能であった。VPA曝露により、大脳皮質上皮の大脳基底核原基に近い領域におけるTuJ1陽性突起の減少が観察されたことから、大脳皮質の神経上皮の発生に影響を及ぼすことが示唆された。またBrdU曝露により、大脳皮質前頭部の中間帯で接線方向に移動しているTuJ1陽性細胞の突起の減少および走行の乱れが観察され、神経細胞の移動の障害が示唆された。以上の結果から、TuJ1を用いた免疫組織学的観察は化学物質曝露後の未熟な神経細胞の移動、分化への影響を評価し得ると考えられたが、脳領域によって異なる細胞の移動方向、突起の伸張方向の評価については更なる検討が必要であると思われる。

*P-19

薬物の投与初期に発生した急性症状と小脳プルキンエ細胞壊死との関連についての検討

○勝田 元子¹⁾、田川 正志¹⁾、福井 規雄¹⁾、久田 茂¹⁾

(¹⁾ あすか製薬株式会社 安全性研究部)

【緒言】ラットへの反復投与により、投与初期にのみ振戦あるいははいずり姿勢等の急性症状が発生した例がみられた。4日間あるいは14日間投与後の病理組織学的検査により、急性症状を発現したラットでは小脳プルキンエ細胞の単細胞壊死及び隣接する分子層の空胞化が認められた。そこで、本病変発現の経時的変化を明らかにし、急性症状発現との関連性を検討した。【方法】当該化合物を0, 10, 30, 60及び100mg/kgの用量で雌雄のSD系ラットに1, 2, 4もしくは7日間反復投与し、最終投与の翌日にエーテル麻酔下全採血により安楽死させ、大脳、小脳、延髄、脊髄及び坐骨神経を採取し、常法に従いHE染色標本を作製した。小脳についてはプルキンエ細胞に局在するCa結合タンパクであるCalbindin及びアストロサイトに発現するグリア線維性酸性タンパク質(GFAP)に対する免疫染色も実施した。【結果】振戦あるいははいずり姿勢等の急性症状は、雄の60mg/kg以上、雌の30mg/kg以上で発現し、雄では4回投与以降、雌では5回投与以降には消失した。上述の小脳病変は雄で100mg/kg、雌で60mg/kg以上の用量で認められ、1回投与では認められず、2及び4回投与後に比較的高頻度に発生し、7回投与後には減弱した。また、分子層の空胞化が認められた領域ではプルキンエ細胞に局在するCalbindinの免疫染色性が消失し、GFAPの免疫染色性が増加していたことから、プルキンエ細胞の壊死に伴い、プルキンエ細胞樹状突起の領域においてアストロサイトが反応性に増生したことが示された。小脳以外の神経系器官・組織の組織学的変化は認められなかった。【結論】以上の結果から、投与初期における急性症状の発現と小脳プルキンエ細胞壊死の発生が関連している可能性が示唆された。

*P-20

Royal College of Surgeons (RCS) ラットに自然発生する小眼球の病態検索

○吉見 美和¹⁾、勝田 修¹⁾

(¹⁾ 参天製薬 研究開発センター)

【目的】Royal College of Surgeons (RCS) ラットは、加齢に伴って3週齢頃から視細胞外節の変性を起こし、次第に外顆粒層の視細胞が変性・消失していくことから、網膜色素変性症のモデル動物として利用されている。当社で繁殖維持しているRCSラットの中に、離乳時、まれに小眼、閉眼動物が発現する。今回、これらのラット28例を2～52週齢で解剖し、眼球、眼窩外涙腺および脳について病理学的検査を行ったので報告する。

【結果】眼球の病態は以下の3つの型に分類された。1. コロボーマを伴った小眼球；外貌検査で下方斜視が認めれ、組織学的には同方向への網脈絡膜の欠損が認められる型。この型では視神経や大脳の視索が細い例が多かった。2；1の変化に下垂体形成不全や内水頭症を伴っている型。3. 極度小眼球；外貌検査では閉眼しており、組織学的には眼窩内に未熟な眼球様組織が認められるのみで、正常な構造は完全に消失している型。眼球様組織では、弱好酸性で豊富な細胞質を有する細胞の集塊を好酸性均質な物質が囲む像が見られた。この細胞の細胞質および細胞周囲物質の染色性は、PAS反応やPAM染色でそれぞれ正常眼の水晶体線維および水晶体包のそれに一致しており、この細胞は未熟な水晶体上皮細胞と思われた。その他に細胞質に褐色色素を有する色素上皮様細胞も認められた。これらの細胞塊は強膜様の厚い結合織で取り囲まれ、後眼部には眼筋様の筋線維が認められた。この型では視神経および眼窩外涙腺は欠損していた。

【考察】RCSラットに発現する小眼球は、大きく3つの型に分類された。それらの病態発現については、1のコロボーマを伴った小眼球は眼杯裂閉鎖時の異常、2はコロボーマに他の奇形を伴ったもの、3の極度小眼球は眼球発生初期における神経-上皮の関係の異常と思われる。RCSラットの小眼球は種々の発生異常で発現していることが明らかとなり、RCSラットは小眼球の病理発生を解明するために有用なモデルと思われる。

*P-21

2型糖尿病モデルマウスを使用した 非アルコール性脂肪肝炎(NASH)モデルの検討

○押方 孝文¹⁾、可徳 小四郎¹⁾、楯先 恵美子¹⁾、満石 三喜男¹⁾、
中原 豊¹⁾、守住 孝輔¹⁾、牛島 壮太¹⁾、浜村 政夫¹⁾

(¹⁾(株)パナファーム・ラボラトリーズ)

【目的】非アルコール性脂肪肝炎(NASH)は、飲酒歴がないのに肥満や糖尿病などが原因となって、アルコール性肝障害と同様な組織像を呈する病変である。大滴性の脂肪変性、炎症性細胞浸潤、肝細胞の風船様膨化及び線維化が主な組織変化であり、肝硬変まで進展することもある。その発症機序はすべてが解明されているとは言えず、発症の原因解明及び薬効評価のための適切なモデル動物の開発が必要である。本試験では、3系統の2型糖尿病モデルマウスを用いて、コリン・メチオニン欠乏食(MCD)あるいは高脂肪食+MCDの摂餌により脂肪肝を誘発し、NASHモデルの作出を試みた。【方法】KK-A^y、db/db及びAKITAマウスに加え、対照としてC57マウスを用いた。各系統とも1群雄5匹で、8週間CRF-1を摂餌させた群(正常食群)、4週間のCRF-1の摂餌後、4週間MCDを摂餌させた群(正常+MCD食群)、4週間の高脂肪食の摂餌後、4週間MCDを摂餌させた群(高脂肪+MCD食群)の各3群を設け、肝臓の病理組織学的検査を中心に検討した。【結果】正常+MCD食群では、主な組織変化として、全系統で大滴性の脂肪変性及び炎症性細胞浸潤が認められた。その程度を系統間で比較すると、脂肪変性；C57 < AKITA < db/db = KK-A^y、炎症性細胞浸潤；C57 = db/db ≒ AKITA ≒ KK-A^yであった。高脂肪+MCD食群では、正常+MCD食群と比較して、脂肪変性は、AKITAマウスで増強したものの、KK-A^y、db/db及びC57マウスには明らかな差はなく、炎症性細胞浸潤は、いずれの系統も減弱傾向を示した。【結論】全ての系統において、大滴性の脂肪変性及び炎症性細胞浸潤が確認出来たものの、明らかな線維形成を確認出来なかった。モデル開発のためには、より長期間のMCD摂餌による、更なる検討が必要であると考えられた。

*P-22

2型糖尿病モデル動物における膵島の形態学的経時的变化

○山崎 雅輝¹⁾、加藤 千恵¹⁾、高居 宏武¹⁾、足立 健児¹⁾、加藤 淳彦¹⁾、鈴木 雅実¹⁾

(¹⁾中外製薬 安全研)

糖尿病薬を開発する際、レプチン受容体の異常を示す2型糖尿病モデルであるdb/dbマウス(db/db)を使用し、経時的に疲弊する膵島の保護作用を検討できることが知られている。しかし、この検討の背景となるdb/dbの膵島を形態学的経時的に詳細に検索した報告はなく、同動物における膵島の基礎病変把握を行った。6、9、12、15週齢のdb/dbから膵臓を採材し、HE染色及び抗インスリン抗体による免疫組織化学的染色を施し、病理組織学的検索を行った。また、同時点での血中インスリン値を測定した。6週齢で膵島細胞の肥大、膵島の大型化及びβ細胞の増加がみられた。9週齢では膵島細胞の肥大あるいは大型化膵島がみられる一方、辺縁の不整化した膵島もみられ始めた。12週齢では不整化膵島がさらに多くみられ、その後漸増した。これらの膵島の形態学的所見を病態前期の活性化(過形成)と後期の疲弊と考えるとインスリン値を反映したものであった。次に、マウスよりも汎用性の高いラットの2型糖尿病モデルであるZDFラット(ZDF)において同様の検討をした。文献的に10週齢の時点で同動物のインスリン産生が頂点となり、その後漸減することが知られている。そこで10及び14週齢の時点でZDFの血中インスリン値を測定後、膵島の形態学的検索を行った。その結果、インスリン値は10週齢で14週齢と比較して高値を示したが、この時点ですでに不整化膵島が多くみられ、インスリン値の漸減に伴い14週齢ではさらに不整化膵島が増加した。以上からdb/dbでは、インスリン値の漸減が明確である病態後期(12週齢以降)で膵島の不整化が著明にみられたのに対し、ZDFではインスリン値が高値である病態前期(10週齢)ですでに不整化が著明になりはじめたものと考えられた。以上のように同じレプチン受容体の異常を背景とした2型糖尿病モデル動物においてもそのインスリン値と膵島の形態像は異なることから、膵島保護作用の検討には用いる動物種、系統及びその週齢等の因子に関する背景成績を考慮する必要があると考えられた。

*P-23

アロキサソ投与により糖尿病を早期発症させた WBN/Kob ラットの 糖尿病性腎症の免疫組織学的解析

○吉川 千奈美¹⁾、尾崎 清和¹⁾、佐野 智弥¹⁾、松浦 哲郎¹⁾、奈良間 功¹⁾

(¹⁾ 摂南大学 薬学部 病理学研究室)

雄の WBN/Kob ラットは 40 週齢頃から糖尿病を自然発症し、神経症、網膜症などの合併症を発症するが、腎症は軽度である。我々はこのラットの腎症が、アロキサソ投与による糖尿病の早期発症と罹患期間延長により増悪し、インスリン投与により軽減することを明らかにした。

そこで今回は、メサンギウム基質増加に関与する Fibronectin、糸球体たこ足細胞の傷害マーカーである Podoplanin および Desmin の免疫染色に加えて、アロキサソ投与群の糸球体内にしばしば出現するマクロファージを ED1 で染色し、腎症への関与を検討した。

【方法】15-20 週齢の雄 WBN/Kob ラットにアロキサソを単回静脈内投与し糖尿病を約 75 週間継続した動物 (AL 群、n=8)、アロキサソを投与し糖尿病を約 75 週間継続しているがインスリンインプラントにより血糖制御された動物 (AL+In 群、n=7)、および糖尿病を自然発症し約 40 週間継続した無処置動物 (Cont 群、n=12) をいずれも約 95 週齢時に剖検した。総てのラットの腎臓から組織切片を作製し、HE および免疫染色を施してそれぞれ 1 切片上のすべて (約 200 個) の糸球体について形態計測的解析に解析した。

【結果】糸球体内の Fibronectin 発現の程度は、メサンギウム基質増加と相関して AL 群で強く、AL+In 群では抑制傾向であった。Podoplanin は AL+In 群で高度に発現し、Cont 群と AL 群では減弱していた。Desmin の発現程度は逆に AL+In 群と Cont 群で弱く、AL 群では高度であった。ED1 陽性マクロファージは AL 群の数例で増数していたが、個体差が大きく、各群間に一定の傾向を見いだせなかった。

【考察】Fibronectin の発現程度と糸球体メサンギウム基質増加には正の相関があることが確認できた。また、たこ足細胞傷害の程度がインスリン投与により抑制されたことから、本モデルにおける高血糖状態とたこ足細胞の障害の密接な関与が明らかとなった。

P-24

LEA ラットにおける X 線誘発糖尿病の責任遺伝子座の同定

○泉 啓介¹⁾、佐藤 亮¹⁾

(¹⁾ 徳島大学 大学院 HBS 研究部 環境病理)

【目的】Long-Evans Agouti (LEA) ラットは Long-Evans ラットの近交系化により樹立された系統の 1 つであり、長期飼育すると糖尿病が自然発症する。この LEA ラットに X 線を全身照射すると早期に糖尿病が発症した。X 線照射時に膀胱部もしくは胸腺部を鉛板で遮蔽すると早期の糖尿病発症を回避できた。そこで、バッククロスラットを用いて QTL 解析を行い、X 線誘発糖尿病の責任遺伝子座の同定を試みた。【方法】F344/DuCrj ラットと LEA/Tj ラットを交配し、138 匹の雄 (F344xLEA)xLEA バッククロスラットを作製した。X 線照射による糖尿病の Bioassay system として、6 週齢および 8 週齢にそれぞれ 2 Gy の X 線全身照射 (日立 X 線照射装置) を行い、12 週齢および 18 週齢で 2 g/kg 糖負荷試験を行う方法を用いた。糖負荷後 30 分の血糖値を表現型とした。予め採取し凍結保存しておいた各ラットの尾から DNA を抽出し、149 のマイクロサテライトマーカーを用いて遺伝子型を決定し、MAPMAKER/EXP プログラムを用いて QTL 解析を行った。【結果と考察】(F344xLEA)F1 ラットには高血糖はみられなかった。バッククロスラットでは X 線誘発糖尿病の原因遺伝子座は第 20 番染色体上の D20Mgh4 (20p12) 近傍にマップされ (LOD score=4.1)、第 8 番染色体上の D8Rat2 (8q32) 近傍にも小さいピークがみられた (LOD score=2.5)。20p12 は MHC 遺伝子領域であり、LEA ラットの糖尿病は 1 型糖尿病モデルである NOD マウス、BB ラットなどと類似していることが示唆された。F344 ラットの D20Mgh4 領域を導入したコンジュニック系統を作出し、糖尿病発症機構の解析を行う予定である。

P-25

ステロール合成阻害作用を有する化合物Xによる口蓋形成時の形態的変化

○可徳 小四郎¹⁾、中原 豊¹⁾、押方 孝文¹⁾、満石 三喜男¹⁾、鍛先 恵美子¹⁾、
浜村 政夫¹⁾、大田 泰史¹⁾、池見 直起²⁾

(¹⁾パナファーム・ラボラトリーズ、²⁾大塚化学株式会社)

我々は、ステロール合成阻害作用を有する化合物Xを妊娠13日の母獣に経口投与すると、胎児に口蓋裂が高頻度に発生することを先に報告した(第32回日本トキシコロジー学会)。今回、化合物Xによる口蓋裂発生の機序を解明する一環として、口蓋突起の形態変化を調べたので報告する。【方法】妊娠13日の母獣(Crl: CD (SD))に100 mg/kgの化合物Xを単回経口投与し、妊娠14、15、16及び17日に胎児を取り出した(投与群)。口蓋突起を含む頭部横断の切片を作製し、HE染色のほか、TUNEL、Ki-67及びアルシアンブルー染色を施して、観察した。対照群として、無処置の妊娠母獣から得た胎児を使用した。【結果】HE染色では、妊娠16日まで対照群及び投与群とも口蓋突起の形態に差は認められなかった。その後、妊娠17日までに、対照群では口蓋突起の向きが水平方向に変位したのち、左右の口蓋突起が融合した。一方、投与群では口蓋突起の水平方向への変位はみられたが、口蓋突起の伸展はわずかで、口蓋突起が融合していない個体があった。口蓋突起が融合していない個体では、間充細胞の間隙が対照群よりも狭かった。TUNEL染色では、対照群及び投与群で差はなかったが、妊娠17日に融合した上皮中(対照群)あるいは突起先端部の上皮中(投与群)に陽性細胞が認められた。Ki-67染色では、対照群と投与群との明らかな差はなかった。アルシアンブルー染色では、口蓋突起の間質中のヒアルロン酸(pH2.5で陽性、pH1.0で陰性)の染色性に明らかな差は認められなかった。上記の結果から、化合物Xによる口蓋裂の発生は妊娠16-17日の口蓋突起伸展の時期に形態的な転換点があるものと思われた。

P-26

パーフルオロオクタンスルホン酸の腹腔内投与による病理組織学的検討

○岩崎 省吾¹⁾、金子 吉史¹⁾、池田 亜紀子¹⁾、山岡 牧子¹⁾、末吉 純久¹⁾、棚瀬 裕文¹⁾、益本 吉廣¹⁾

(¹⁾杏林製薬 研究センター 研究一部 安全性研究2グループ)

【目的】有機フッ素化合物の一つでPeroxisome proliferator activated receptor- α (PPAR- α)作用を有するパーフルオロオクタンスルホン酸は、近年、河川などの環境中や野生生物中に地球規模で蓄積していることが明らかになってきており、その難分解性と生体蓄積性による生態系への影響が懸念されている。これに対して、毒性についての報告は低用量の混餌投与試験が多く、それ以外の投与方法で短期間に毒性を検討した報告は少ない。そこで今回、我々は高濃度のパーフルオロオクタンスルホン酸を腹腔内に連日投与し、病理組織学的検討を行った。【材料および方法】7週齢の雄性Wistarラットにパーフルオロオクタンスルホン酸(50mg/kg)を3日間連続腹腔内投与し、投与4日目に動物を剖検した。常法に従い、肝臓を含む主要臓器の病理組織学的検査を実施した。【結果】肝臓では肝細胞の水腫変性(前壊死性病変)、好酸性肥大、微細空胞化並びに被膜下の炎症が認められた。肝臓以外の臓器では、肺のうっ血及び水腫、腸間膜の炎症、膵臓周囲の脂肪組織における炎症、副腎の束状帯における肥大などが散見された。【結論】本条件下による結果から、高濃度のパーフルオロオクタンスルホン酸の腹腔内投与では、早期に肝障害が誘発されることが明らかとなった。なお、肝臓における上記変化とKupffer細胞との関連性について現在、追加実施している。

P-27

キサンチン酸化還元酵素阻害薬FYX-051誘発性の腎症に対するSD及びF344ラット間での感受性における系統差

○下 武男¹⁾、芦澤 直樹¹⁾、松本 浩二¹⁾、大庭 和彦¹⁾、中澤 俊¹⁾、本 光喜¹⁾、永田 治¹⁾

(¹⁾株式会社富士薬品 第二研究所)

【目的】我々は既に、キサンチン酸化還元酵素阻害薬FYX-051を動物に投与すると、腎内キサンチン析出に伴う二次的な腎症が惹起され、げっ歯類では強く発現することを報告した(Shimo et al., Tox Sci. 87, 267-276, 2005)。このことを踏まえ、FYX-051のがん原性試験用の適切なラット系統を検索するために、SD及びF344ラットでの4週間比較試験を行った結果、F344ラットでは腎毒性が減弱することが判明した。そこで、その系統差の要因について検討した。【方法】6週齢の雄SD及びF344ラットにそれぞれFYX-051の0、0.3、1、3mg/kg及び0、1、3、10mg/kgを4週間経口投与した。系統差の検討として、尿中プリン代謝量、血漿中キサンチン濃度、尿量、尿中キサンチン溶解度、薬物濃度を測定した。【結果】4週間投与試験においてSDラットでは1mg/kg以上、F344ラットでは3mg/kg以上で間質性腎炎が発現し、SDラットの腎毒性はF344ラットと比べて3倍強かった。プリン代謝量には両系統間で差がなかった。血漿中キサンチン濃度は、SDラットはF344ラットと比べ約2倍高かった。尿量は、F344ラットの方がSDラットよりも若干多かった。尿中キサンチン溶解度については、F344ラットの方が若干高かった。また、同一用量での暴露量においてSD及びF344ラット間で有意差はなかった。【考察】以上の結果より、SD及びF344ラット間でみられた腎毒性の系統差は、薬力学、キサンチン排泄能、尿中キサンチン溶解度の複合効果に基づき惹起されたことが示唆される。さらに、暴露量と腎症の程度を考慮すると、F344ラットはFYX-051のがん原性試験のために適当なラット系統と考えられる。

*P-28

クロム・銅・ヒ素化合物系木材防腐剤(CCA)による皮膚発がん増強効果に関する分子生物学的解析

○高橋 尚史¹⁾、山口 悟¹⁾、大塚 亮一¹⁾、武田 眞記夫¹⁾、竹内 幸子¹⁾、
桑原 真紀¹⁾、榎本 秋子¹⁾、北澤 利明¹⁾、中島 信明¹⁾、原田 孝則¹⁾

(¹⁾財団法人 残留農業研究所)

クロム・銅・ヒ素化合物系木材防腐剤(CCA)はヒ素およびクロムを含有することから、その暴露による皮膚発がんリスクが危惧されている。前年度の本学会において、中波長紫外線(UVB)照射により高率に皮膚腫瘍を誘発可能なSKH-1ヘアレスマウスを用い、CCAがUVBによる皮膚発がんを増強することを報告した。そこで今回、CCAの皮膚発がん増強効果に関わる遺伝子の同定を目的として、マイクロアレイ解析を実施した。雌性ヘアレスマウスにCCAを0、1、10および90 ppmの用量で28週間混餌投与し、加えてCCA投与開始2週間後から週3回UVBの照射を行なった。またUVB非照射群として無処置対照群およびCCA 90 ppm単独投与群を設けた。28週間投与終了後、UVB + CCA 0および90 ppm群からは誘発された扁平上皮癌および過形成を示す背部の表皮を、腫瘍および過形成を認めなかったUVB非照射群からは正常な背部の表皮をLaser Capture Microdissectionを用いて凍結切片より選択的に採取した。サンプルから抽出したRNAをリニア増幅し、旭テクノグラス Mouse FANTOM Arrayによる網羅的遺伝子発現解析を行なった。結果として、全体で500近い遺伝子の発現に増減(コントロールに対して2倍以上もしくは0.5倍以下)が認められた。その中で、UVB + CCA 90 ppm群の扁平上皮癌に特異的な遺伝子は60存在した。現在その中で発がん増強に関連していると考えられる10遺伝子について解析中である。

本研究は厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)の「木材防腐剤として使用される化学物質のリスク評価に関する研究」プロジェクトの一環として実施された。

*P-29

CB6F1-Tg-rasH2 マウスにおける4-NQO 誘発舌発がん感受性

○宮本 真吾^{1,2)}、安井 由美子²⁾、鈴木 里加子²⁾、甲野 裕之²⁾、杉江 茂幸²⁾、田中 卓二²⁾

(¹⁾京大院農・食生科、²⁾金沢医科大・腫瘍病理)

【目的】我々は先にヒト正常型c-Ha-ras遺伝子トランスジェニック (Tg) ラットの4-nitroquinoline 1-oxide (4-NQO) 誘発舌発がん高感受性を報告した(Suzuki R, et al. Carcinogenesis 27: 619-630, 2006)。本研究では、遺伝毒性発がん物質に対して感受性が高く、発がん試験に利用されているrasH2 マウス (Tamaoki N. Toxicol Pathol 29Suppl: 81-89, 2001) の4-NQOに対する発がん感受性についての検討を行った。【方法】6週齢の雌雄Tg-rasH2 (20匹)、Wtマウス (8匹) に4-NQO (20 ppm) を2、4、6、8週間飲水投与し、その後水道水で維持した。実験開始後24週に全動物を犠牲死させ舌を含む諸臓器の病理組織学的解析を行った。【結果】舌腫瘍の発生頻度 (発生個数) は、4-NQO 2、4、6週投与群でいずれも20% (0.20±0.45) であったが、4-NQO 8週投与群では80% (2.80±1.80) と高値を示した。また、舌扁平上皮がんの発生は4-NQO 8週投与群のみに認められた (60%、1.00±1.00)。一方、舌異形成の発生は、4-NQO 投与期間に比例して増加していた。他臓器では、食道扁平上皮腫瘍の発生を認め、その発生個数は4-NQO 4、6、8週投与群に多かった。尚、Wt マウスには舌腫瘍や異形成の発生を認めなかった。【結論】ヒト正常型c-Ha-ras遺伝子導入Tgラットとともに、rasH2 マウスにおいても4-NQOに対する高発がん感受性が示唆された。この4-NQO 誘発舌発がんrasH2 マウスモデルを利用した各種化合物の舌発がん修飾効果の検討など、種々の応用実験が可能と考えられた。

*P-30

p53 ノックアウトマウスの2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ) に対する感受性 —臓器による感受性の違いとp53 遺伝子変異について—

○平田 暁大¹⁾、塚本 徹哉¹⁾、山本 昌美¹⁾、高須 伸二^{1,3)}、酒井 洋樹³⁾、
柳井 徳磨³⁾、柵木 利昭³⁾、立松 正衛¹⁾

(¹⁾愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理、²⁾岐阜大学 生命科学総合研究支援センター 動物実験分野、
³⁾岐阜大学 応用生物科学部 獣医病理分野)

【はじめに】我々は、p53 ノックアウトマウスの各遺伝子型 (野生型(+/+), ヘテロ変異体(+/-)、ヌル変異体(-/-)) の各種化学発がん物質に対する感受性を検討し、p53 ノックアウトマウスの感受性は臓器により異なることを明らかにしてきた。今回、我々はマウスの多臓器 (肝臓、前胃および肺) に発がん性を示す2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ) に対するp53 KOマウスの感受性を検討した。【方法】5週齢のp53 ノックアウトマウスを用いた。(+/+)と(+/-)は雌雄、(-/-)は雄のみを使用した。短期実験では、(+/+), (+/-)、(-/-)に0、100および300 ppmのIQを15週間混餌投与した。長期実験では、(+/+), (+/-)に同濃度のIQを40週間混餌投与した後、基礎飼料を12週間投与した。発生した腫瘍について、p53 遺伝子 exon 5~8 における変異をPCR-SSCPおよびDirect sequenceにより検索した。【結果】短期実験では、(-/-)において高率に前胃の扁平上皮過形成が認められ、(+/+)および(+/-)と比較して有意差がみられた。また、長期実験においては、300 ppmのIQ投与により、雄雌問わず、(+/-)において(+/+)と比較して有意に高率に扁平上皮過形成が発生した。一方、肝臓においては、短期実験では病変はほとんど発生しなかったが、長期実験では、300 ppmのIQ投与により雌にのみ高率に肝腫瘍が発生し、有意な性差が認められたが、(+/+)と(+/-)の肝腫瘍の発生率は同等でp53 遺伝子型による差は認められなかった。肝腫瘍のp53 遺伝子変異の頻度は6.7% (1/16) と非常に低率であった。【考察】p53 ノックアウトマウスのIQに対する感受性は、前胃においては亢進しており、(+/+) < (+/-) < (-/-)の順に高かったが、肝臓においては(+/+)と(+/-)で同等であり、p53 ノックアウトマウスの感受性は臓器により異なることが示唆された。

P-31

rasH2 マウスにおける DEN と MeIQx の発がん性について

○杉江 茂幸¹⁾、甲野 裕之¹⁾、鈴木 里加子¹⁾、安井 由美子¹⁾、宮本 真吾¹⁾、田中 卓二¹⁾

(¹⁾金沢医大 腫瘍病理)

ヒトプロト型c-Ha-ras遺伝子を導入したトランスジェニックマウス(rasH2マウス)は、生後34週齢まで腫瘍の自然発生は僅少であり、生後8週に被験物質を投与開始し、26週間の腫瘍の発生を評価することで発がん性の有無を判定することができ、発がん性試験に適した動物とされる。このrasH2マウスにおけるDiethylnitrosamine (DEN) および2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx)の発癌性を比較検討するため、以下の実験を行った。【方法】6週齢雄rasH2マウスにDEN 200mg/kg体重、MeIQx 200mg/kg体重をそれぞれ一回、腹腔内、胃内強制投与し、実験開始16週にて実験終了し、犠牲死、剖検した。【結果】(1) DEN投与群は、前胃にPapillary hyperplasia(20%)、Squamous papilloma(20%)、扁平上皮癌(80%)の発生を認めた。扁平上皮癌の半数は、漿膜をこえており、周囲へ浸潤したものも認められた。肝臓は、全例核に異型を認めたが、腫瘍は認めなかった。(2) MeIQx投与群は、前胃にわずかのPapillary hyperplasia(40%)を認めたが、扁平上皮癌は認めなかった。肝には、hepatitis(60%)が見られた。核に異型は認めなかったが、hepatocellular focusを認めるものがあつた(20%)。前立腺には、全例腺管のhyperplasiaを認めた。共に、肺腫瘍、皮膚腫瘍、軟部腫瘍は認めなかった。【考察】DEN投与群では、早期に前胃の扁平上皮癌の発生を認めたが、肝には全癌性病変、腫瘍の発生は認められなかった。MeIQx投与群では、前立腺腺管の過形成を認めた。また、前胃腫瘍の発生は見られなかったが、肝にDEN投与群のようなび慢性核異型は見つれず、hepatitisが見られ、hepatocellular fociの発生を認めた。これらのことから、肝及び前立腺発がんのrasH2マウスを用いたMeIQxによる新たなモデルの可能性が示唆された。

*P-32

OGG1 遺伝子欠損マウスにおける NNK の肺発がん性

○五十嵐 麻希^{1,2)}、吉田 緑³⁾、渡邊 学¹⁾、菅野 澄夫¹⁾、中江 大^{2,4)}

(¹⁾東大 新領域、²⁾東農大院 生体機能防衛、³⁾放医研、⁴⁾東京都健康安全研究セ)

【目的】8-Oxoguanine (8-oxo-G)は、主要なDNA酸化損傷として知られている。この8-oxo-Gの修復酵素は8-oxoguanine DNA glycosylase 1 (OGG1) 遺伝子にコードされていることから、この遺伝子の欠損は酸化性ストレス感受性の増強に繋がると推測される。一方、タバコ関連ニトロソ化合物の4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)は、マウスで肺に発がん性を示し、8-oxo-Gの生成量も肺で増加することが明らかになっている。そこで我々は、OGG1 遺伝子欠損マウスにおけるNNKの肺発がん性の変化について検索した。

【方法】動物は、C57BL/6J系由来の6週齢雌雄OGG1 遺伝子欠損(ホモ欠損(+/-)・ヘテロ欠損(-/-)マウスと野生型(+/+)マウスを、1群4-11匹の無処置対照群とNNK投与(浸透圧ポンプによる1週間連続投与・マウス当たり総量6mg)群に分けた。動物は実験開始27-33週間後に剖検し、肺について病理組織学的検索を行った。

【結果】肺増殖性病変は、雄性動物の(+/+)マウスで1割(1/10匹)に認められ、(+/-)マウス(6匹)・(-/-)マウス(4匹)に認めなかった。雌性動物では、(+/+)マウス(11匹)に認めなかったが、(+/-)マウスで5割(5/10匹)に、(-/-)マウスで6割(3/5匹)に認めた。マウス当たりの病変の発生個数は、雌性動物の(+/-)マウスで、対照群に比べて有意に多かった。

【考察】OGG1 遺伝子欠損は、雌性マウスにおいてのみ、NNKによる肺増殖性病変の発生を促進した。病変の発生個数は総体的に少なかったが、この原因としては母系であるC57BL/6J系マウスが肺発がん嫌発系統であることが考えられる。また、肺発がん感受性の相違(系統差や性差)については、CYP450との関連を現在検索中である。

*P-33

DMH-DSS 誘発ラット大腸発がんに対する抗炎症剤スルファサラジンの作用

○チョウ 永暁¹⁾、今井 俊夫¹⁾、高見 成昭¹⁾、広瀬 雅雄¹⁾

(¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 病理部)

【目的】我々は、大腸発癌物質である1,2-ジメチルヒドラジン(DMH)と大腸炎誘発物質であるデキストララン硫酸(DSS)の組合せ投与によるラット中期大腸発がん試験法において、抗炎症剤であるスルファサラジン(SAS)が発がんを促進することを昨年の本学会で報告した。今回はその用量反応性及びDSS誘発炎症に対するSASの影響について検討した。【方法】6週齢のF344雄ラット100匹にDMH(40mg/kg 体重)を1週間に3回皮下投与した後、2週目からDSS(1%)を1週間飲水投与した。2週目からSASを0、0.02、0.1、0.5%濃度で8週間混餌投与した。DMH-DSS処置を行わない無処置群を併せて設けた。DSS投与0-8週後にエーテル麻酔下にて経時的に動物を各群5匹ずつ屠殺して大腸を採取し、常法に従って病理組織標本を作製した。【結果】DSS投与8週後の異形成巣/腫瘍性病変はSAS 0、0.02、0.1%群で各々2例、0.5%群で4例であり、更に0.5%群では4、6週後も各々2例ずつ増殖性病変が認められた。DSS投与終了時、SAS 0%群では全例に遠位結腸、直腸粘膜の陰窩の減少が、2例に固有層における中等度の炎症性細胞浸潤がみられ、1週後以降漸減した。0.5%群においてはDSS投与終了時、全例にびらん及び重度の炎症性細胞浸潤がみられ、1週後以降も炎症性細胞浸潤が持続した。1週後、0%群に1例の粘膜過形成及び再生粘膜が観察されたが、0.5%群では全例でみられた。0.02及び0.1%群は0%群とほぼ同様の推移を示した。【考察】DMH-DSSモデルにおいて、前回の報告と同様SAS 0.5%は大腸発がんに対し、促進傾向を示すことが確認された。また、粘膜傷害の増強が発がん促進に関与していることが示唆された。

*P-34

ラット逆流性食道炎モデルにおけるアスコルビン酸と亜硝酸複合投与の食道発がん促進作用

○黒岩 有一¹⁾、石井 雄二¹⁾、神吉 けい太¹⁾、岡村 俊也¹⁾、田崎 雅子¹⁾、
梅村 隆志¹⁾、西川 秋佳¹⁾、広瀬 雅雄¹⁾

(¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 病理部)

【目的】アスコルビン酸(AsA)と亜硝酸ナトリウム(NaNO_2)の長期複合投与はラットの前胃に発がん性を示す。その発がん機序は、胃酸による低pH環境で亜硝酸から生じるNOが、AsAにより増強されるためと考えられている。従って、前胃と同様の組織構造を有する食道においても、胃液の逆流が生じれば、複合投与により同様の現象が誘発される可能性がある。そこで今回、胃酸逆流型のラット慢性食道炎モデルを作成し、これら二剤の複合による食道への影響を検討した。さらに、発がんイニシエーターとしてDHPNを投与した同食道炎モデルを用いて二剤複合投与の食道発がんプロモーション作用を検索した。

【方法】実験1：8週齢雄F344ラットを麻酔下で開腹し、幽門輪直下の十二指腸をカテーテル片で被覆して狭窄させた。同時に絹糸で前胃腺胃境界部を結紮した。2週間の回復期間後、AsAと NaNO_2 をそれぞれ1%混餌および0.2%飲水で32週間投与し、食道の病理組織検索を行った。実験2：5週齢雄F344ラットに0.1% DHPNを3週間飲水投与後に同様の手術を行い、AsAと NaNO_2 を実験1と同濃度および同期間投与した。

【結果】実験1：逆流性食道炎手術により食道下部に粘膜上皮過形成が認められたが、二剤の複合により病巣の範囲が食道の中および上部へと拡大し、過形成の重篤度も有意に増加した。さらに、複合投与群の1例には乳頭腫も認められた。実験2：肉眼的にDHPN投与群に結節性病変が観察され、複合投与によりその大きさが増加した。

【結論】二剤の複合投与により、食道粘膜にも増殖性病変が発生し、肉眼的にはプロモーション作用も観察されたことから、逆流性食道炎の食道に対して二剤の複合は発がん性を有する可能性が示された。これまで、亜硝酸と酸化防止剤の複合によるラット前胃発がんは、その臓器特異性から直接ヒトには外挿できないと考えられてきたが、逆流性食道炎のような病的状態では食道発がんのリスク要因になる可能性が考えられた。

DMH-DSS ラット大腸発がん過程にみられるパネート化生の意義

○今井 俊夫¹⁾、蓮村 麻衣¹⁾、高見 成昭¹⁾、曹 永暁¹⁾、広瀬 雅雄¹⁾

(1) 国立衛研 病理部)

【目的】我々は、1,2-ジメチルヒドラジン(DMH)と大腸炎誘発物質であるデキストラン硫酸(DSS)の組合せ投与により、ラット大腸発がんの著しく促進されることを報告した。今回、DSSによる発がんプロモーション作用の機序を明らかにするため、大腸粘膜を経時的に採取し、病理組織学的及び β -カテニンに対する解析を行った。【方法】F344雄ラット28匹を使用し、20匹にDMHを1週間に3回皮下投与した後、2週目にDSSを1週間飲水投与した。DSS投与1-8週後、エーテル麻酔下にて動物を屠殺した。常法に従った結腸、直腸の縦断面、及び再生粘膜と前がん病変である異形成巣の分布状況を検索する目的で粘膜水平断面のパラフィン切片を作製し、病理組織学的検索、 β -カテニンの免疫組織化学的検索及び遺伝子突然変異解析を行った。無処置動物8匹を対照とした。【結果】DSS投与1週後、処置群の遠位結腸、直腸粘膜のびらん及び固有層/粘膜下織の炎症細胞浸潤がみられた。4週目以降それらは概ね消失し、陰窩の拡張、歪曲、分岐を伴う再生粘膜が認められた。再生粘膜の一部はパネート化生を伴い、当該部位ではパネート化生を伴わない再生粘膜に比し固有層の炎症細胞浸潤が広範囲でみられた($p < 0.05$)。異形成巣17/24個は、パネート化生を伴う再生粘膜内に認められ、DSS投与6-8週後にみられた腺腫/腺癌のいずれもが腫瘍細胞自体がパネート顆粒をもつか、あるいはパネート化生を伴う再生粘膜内にみられた。パネート化生を伴う再生粘膜には β -カテニンの蓄積が認められ、その一部に β -カテニン遺伝子のコドン33、34、37、41の点突然変異がみられた。【結論】異形成巣、腫瘍性病変の多くがパネート化生を伴う再生粘膜内にみられ、当該部位には広範囲に炎症細胞浸潤が認められたことから、炎症/パネート化生を伴う再生粘膜と発がんとの関連性が示唆された。また、パネート化生を伴う再生粘膜には β -cateninの蓄積及び遺伝子変異がみられることから、発がんプロモーションには、 β -cateninの発現異常の関与する可能性が示された。

APNH/DSS 誘発大腸発がん と DNA adduct 形成との関連性

○甲野 裕之¹⁾、安井 由美子¹⁾、鈴木 里加子¹⁾、杉江 茂幸¹⁾、田中 卓二¹⁾

(1) 金沢医科大学 医学部 腫瘍病理学)

【目的】Norharmanはタバコ煙や加熱食品中に存在する化合物であり、anilineとの共存により変異原性を有する9-(4'-aminophenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indole (APNH)を生成する。APNHはラット肝に発がん性を示すが大腸での発がん性は弱いとされる。そこで本研究ではマウスにおけるAPNHのイニシエーション作用を知る目的でdextran sodium sulfate (DSS)をプロモーターとして投与するin vivo実験を行った。また、大腸および肝臓におけるAPNH-DNA adduct形成を観察し、大腸腺がん発生との関連性について検討した。【方法】雄性ICRマウス6週齢にAPNHを1, 2, 5, 10, 20 mg/kg 体重の濃度で単回胃内強制投与し、1週間後より2%DSSを1週間飲水投与した。実験開始後20週に動物を犠牲死させ、大腸の病理学的解析をした。発生した大腸腺がんの β -catenin遺伝子変異をdirect sequence法にて解析した。また、大腸および肝臓におけるAPNH投与24時間後のAPNH-DNA adductを³²P-ポストラベル法にて解析した。【結果】大腸腺がんの発生頻度(発生個数)はAPNH 1 mg/kg→2%DSS 群およびAPNH 2 mg/kg→2%DSS 群でいずれも0% (0)、APNH 5 mg/kg→2%DSS 群で13% (0.25±0.71)、APNH 10 mg/kg→2%DSS 群で56% (1.11±1.26)とAPNHの用量に依存して増加を認めた。APNH 20 mg/kg→2%DSS 群では約半数の個体が実験中に死亡した。 β -Catenin遺伝子変異を認めた大腸腺がんは9個中7個(77.8%)であり、codon32、37に認められた。変異パターンは7個中6個(85.7%)がtransversionであった。一方、大腸および肝臓におけるAPNH-DNA adductはいずれも用量依存的に増加していた。【考察】APNH単回投与後DSS処置することにより、大腸腺がんが用量依存的に発生し、APNHのマウス大腸におけるイニシエーション作用が明らかとなり、発生した大腸腺がんでは β -catenin遺伝子変異が高頻度に認められた。また、大腸腺がん発生頻度は大腸粘膜におけるAPNH-DNA adduct形成と良く相関していた。

ラットにおける Fenofibrate 誘発性骨格筋病変 —病理組織学的検討および遺伝子発現解析—

○岡田 味世子¹⁾、浜野 宝子¹⁾、池田 五子¹⁾、佐野 文子¹⁾、杉本 次郎¹⁾、高木 司郎¹⁾

(¹⁾三菱ウェルファーマ (株) 安全性研究所)

【はじめに】我々は、第21回の本学会において、ラットに Clofibrate を投与し惹起される筋病変が、骨格筋間で感受性に差があり、さらに1型筋線維が高感受性であることを報告した。今回、PPAR α agonist (fibrate) のひとつである Fenofibrate をラットに経口投与し、1型筋線維優勢であるヒラメ筋と2型筋線維優勢である大腿筋膜張筋について病理組織学的検討を行うとともに、両筋肉の mRNA 発現解析を実施した。

【材料および方法】6週齢の雄 CrI:CD(SD) ラット (6匹/群) に、Fenofibrate 300mg/kg/day を2週あるいは4週間強制経口投与した。対照群として溶媒投与群を設定した。投与終了後、放血致死させ剖検を行い、ヒラメ筋および大腿筋膜張筋を採材し、病理組織学的検査を行った。また、両筋肉から total RNA を抽出し、代謝に関わると推定される各種遺伝子について mRNA の発現を real time PCR により定量した。

【結果・考察】Fenofibrate 投与後2週では、ヒラメ筋、大腿筋膜張筋において病理組織学的変化はみられなかった。投与後4週では、ヒラメ筋において、筋線維の変性/壊死、再生、白血球浸潤および線維化が認められた。大腿筋膜張筋では変化はみられなかった。mRNA については、ヒラメ筋において、Fenofibrate 投与2週から PDK4 の発現が、4週では PDK4 に加え FCO の発現が増加した。大腿筋膜張筋では、mRNA の変動は認められなかった。対照群では、病理組織学的変化および mRNA の変動は認められなかった。以上の結果より、Fenofibrate 投与により惹起される筋病変は、骨格筋間で感受性に差があり、Clofibrate と同様、1型筋線維が高感受性であることが確認された。また、ヒラメ筋における PDK4 と FCO の mRNA 発現増加は、ATP 産生源がグリコーゲンから脂肪酸へ switching したことを示唆しており、そのことが Fenofibrate による筋病変と関連する可能性が考えられた。

P-38

Suppression Effect of Resveratrol on Prostate Carcinogenesis in Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate (TRAP) model

○Seeni Azman¹⁾、高橋 智¹⁾、小川 久美子¹⁾、佐藤 慎哉¹⁾、白井 智之¹⁾

(¹⁾名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理学)

【Aim】Resveratrol is a constituent of red wine which may explain the “French paradox” has shown potential prostate cancer chemoprevention agent abundantly present in red grape skin. The chemopreventive efficacies of resveratrol were investigated in rat model since its molecular mechanisms are not fully defined. 【Methods】36 TRAP rats were used as three different treated groups which given resveratrol (50, 100 and 200 μ g/ml) in drinking water from 3 to 10 weeks of age. The prostate was excised and weighed. Tissues were evaluated by histology, immunohistochemistry and western blot analysis. Blood was collected to measure the serum hormone levels. 【Results】There were no treatment-related changes with reference to body and prostate weights as well as water consumption. The growth of neoplastic lesions in the ventral prostate have been suppressed significantly by resveratrol even at low dose (50 μ g/ml) and also in the lateral lobes with dose-dependent manner but not in dorsal lobes. Apoptotic cells were increased only in the ventral prostate compared with those in the controls. The results also showed that there were no significant differences of Ki-67 labeling indices among all lobes. Furthermore, we also found that resveratrol down-regulated the AR protein expression at translation level and inhibit its function as well. 【Conclusion】Therefore, these study demonstrate that resveratrol inhibits prostate carcinogenesis in TRAP rats associated with the decline of growth of tumors and induction of apoptosis through AR down-regulation.

*P-39

Bowman-Birk Inhibitor(BBI)による前立腺癌の抑制効果

○唐 明希¹⁾、小川 久美子¹⁾、朝元 誠人¹⁾、二口 充¹⁾、白井 智之¹⁾

(¹⁾名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理学)

大豆由来のトリプシンインヒビター (Bowman-Birk Inhibitor、BBI)は、in vitro での悪性転化と in vivo で前立腺移植癌の進展抑制などの抗腫瘍効果が報告されている。今回、我々が開発した前立腺癌トランスジェニックモデル (TRAP) ラットを用いて、BBIの個体レベルでの前立腺発がんに対する抑制効果を調べた。3週齢雄TRAPラット24匹を2群(12匹/群)に分け、対照群は2% corn oil 混餌基礎食(soy free)およびBBI群は3% BBI+ 2% corn oilを混餌投与して、毎週動物の体重とエサ消費量を測定し、10週間投与後にエーテル麻酔下で、採血後屠殺剖検し、前立腺および舌、肝、腎、脾、精巣を採取し、重量と血中 testosterone および estrogen 濃度を測定した。その結果、(1) 投与群のエサと飲水量、肝、腎、脾の絶対および相対重量、血中 testosterone と estrogen 濃度は対照群と比較し有意差は見られなかった。(2) BBI投与群において体重、精嚢を含む副生殖器の前立腺および側葉前立腺絶対重量は対照群と比較し有意に減少し、精嚢重量は有意に増加した。(3) 病理組織学的には全動物に前立腺癌が認められ、その頻度に有意な差はなかった。(4) 画像解析による上皮成分の定量的検討を行なったところ、BBI投与群の側葉前立腺での腺房における腺上皮の占める相対面積は対照群より有意に減少した。側葉腺癌細胞が優勢を占める腺の割合は BBI投与によって有意に減少し、正常と Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN)が優勢の腺は有意に増加した。現在詳細的な解析を行っている。

*P-40

アンドロゲン非依存性前立腺癌細胞で高発現する遺伝子の同定と機能解析

○外岩戸 尚美¹⁾、朝元 誠人¹⁾、唐 明希¹⁾、白井 智之¹⁾

(¹⁾名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理学)

前立腺癌はアンドロゲン依存性増殖から非依存性増殖へと進行し、抗アンドロゲン療法抵抗性の原因となることから、この過程で発現の上昇する遺伝子群の解析はアンドロゲン非依存性増殖の理解に重要である。我々は Transgenic rat for adenocarcinoma of the prostate (TRAP)に発生する前立腺癌から樹立したアンドロゲン依存性および非依存性のヌードマウス可移植腫瘍を用い、両者の遺伝子発現の差異をマイクロアレイにより解析した。さらに定量的RT-PCRでも発現差を認めた遺伝子群についてアンドロゲン依存性のLNCaPと、アンドロゲン非依存性のPC-3およびDU-145の三種のヒトの前立腺癌細胞株でどのような発現様式を示すかを検討した。アンドロゲン非依存性移植腫瘍で高発現が認められた glutathione S-transferase, pi (GSTP)は、ヒトの前立腺癌ではその発癌の初期に発現低下することが報告されているが、一方、腫瘍の薬剤耐性能の獲得に関与しているという報告もある。このGSTPの発現をsiRNAによって抑制したところ、GSTP mRNAの発現量の低下はPC-3細胞の増殖を有意に抑制することが明らかとなった。さらに in vivoでのsiRNA/Atelocollagen投与による腫瘍増殖に及ぼす影響を追究したところ、siRNAの投与群で移植腫瘍細胞の増殖は抑制傾向が認められ、免疫組織化学的検索によりGSTPの発現低下と、TUNEL陽性細胞の有意な増加が認められた。以上の結果より、この遺伝子がアンドロゲン非依存性ヒト前立腺癌細胞株の増殖に重要な働きをすることが示唆された。

本研究は国立がんセンター研究所・がん転移研究室の落谷孝広先生および竹下文隆先生との共同研究である。

*P-41

マウス肝発がん剤 dicyclanil による *in vivo* 変異原性誘発への酸化的DNA損傷 および修復酵素の関与について

○岡村 俊也¹⁾、梅村 隆志¹⁾、岡野 圭太¹⁾、黒岩 有一¹⁾、田崎 雅子¹⁾、児玉 幸夫²⁾、能美 健彦³⁾、
西川 秋佳¹⁾、広瀬 雅雄¹⁾

(¹⁾ 国立衛研 病理部、²⁾ 国立衛研 毒性部、³⁾ 国立衛研 変異原性部)

【目的】昆虫成長制御剤 dicyclanil (DC) は非変異原性ながら雌のマウス肝臓に発がん性を有し、その発がん機序に酸化的ストレスが関与することが示唆されている。今回、その発がん機序解明のため、発がん用量のDCを雌雄のマウスに投与し、肝細胞増殖活性、酸化的DNA損傷、その修復酵素ならびに *in vivo* 変異原性について検討した。【方法】実験1：6週齢の雌雄 *gpt delta* マウスに、DCを0.15%混餌により13週間投与し、肝細胞BrdU標識率(BrdU-LI)、肝DNA中の8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) レベルを測定し、また、*gpt* および Spi- mutation assay を行った。実験2：6週齢の雌雄 B6C3F1 マウスに、DCを0.15%混餌により2または4週間投与し、BrdU-LI、8-OHdG レベルおよび *OGG1* の mRNA の発現量を測定した。【結果】実験1：BrdU-LIはいずれの群においても変化は認められなかった。8-OHdG レベルは雌雄ともに投与群で有意な高値を示した。Spi- mutant frequency (MF) に変化はみられなかったが、*gpt* MFでは雌の投与群で有意な増加が認められた。変異体のスペクトラム解析の結果、GC：TA transversion 変異が最も高い頻度で観察された。実験2：BrdU-LI および *OGG1* の mRNA の発現量はいずれの群においても変化は認められなかった。8-OHdG レベルは4週間目に雌の投与群で有意な高値を示した。【考察】DCは雌雄のマウス肝において酸化的DNA損傷を引き起こし、発がん性の認められる雌マウス肝臓で点突然変異を誘発することが明らかとなった。また、その変異の主体はGC：TA transversion 変異であったことから、今回認められた変異原性と8-OHdG形成との関連性が示唆された。さらに、雌では雄よりも早い時期から酸化的DNA損傷を引き起こすことが示された。しかし、雌雄ともDC投与群において投与4週まで *OGG1* の発現量に変化は認められず、実験期間を通じて肝細胞の増殖活性に変化は確認されなかった。今後、他の8-OHdG修復関連酵素の遺伝子発現量を測定し、結果を加えて報告する。

*P-42

ラット肝二段階発がんモデルを用いたβ-ナフトフラボンの肝発がん促進機序に ついての分子病理学的解析

○出羽 康明^{1,2)}、西村 次平^{1,2)}、六車 雅子¹⁾、金 美蘭^{1,3)}、三枝 由紀恵^{1,2)}、剣持 佑介¹⁾、
河野 太一¹⁾、横内 友祐¹⁾、田崎 雅子⁴⁾、梅村 隆志⁴⁾、三森 国敏¹⁾

(¹⁾ 農工大 獣医病理、²⁾ 岐阜大 連合獣医、³⁾ 農工大 連合農学、⁴⁾ 国立衛研 病理)

【目的】第I相薬物代謝酵素誘導剤として知られているβ-ナフトフラボン(BNF)は、ラットにおいて肝発がん促進作用を示すことが知られているが、その分子生物学的機序は不明である。そこでラット肝二段階発がんモデルを用い、以下のような分子病理学的解析を行った。【方法】6週齢の雄性F344ラットにDENを単回腹腔内投与(200mg/kg)し、投与2週後からBNFの1.0%、0.5%ないし0%(DEN単独群)を6週間混餌投与した。BNF投与開始1週後には2/3肝部分切除を施した。実験開始8週後に肝臓を採取し、GST-P陽性細胞巢の定量的解析、CodeLink Bioarray(GE Healthcare)による肝臓の網羅的遺伝子発現解析、real-time RT-PCRによる定量的遺伝子発現解析を実施した。さらに肝発がん促進機序における酸化的ストレスの関与を確認するため、脂質過酸化レベル(TBARS法)と8-OHdGレベル(HPLC-ECD法)を測定した。また単離肝ミクロソームからの活性酸素種(ROS)レベルをH₂DCFDA、CYP1A1発現をウエスタンブロットにより測定した。【結果】肝重量及びGST-P陽性細胞巢(数・面積)はBNF投与により有意に増加した。網羅的遺伝子発現解析では、BNFに特徴的な第I相(*Cyp1a1*、*Cyp1a2*)・第II相(*Nqo1*、*Gpx2*、*Ugt1a6*)系代謝酵素の発現増加に加え、細胞増殖(*Ccna2*、*Ccnb1*、*Cdc2a*)に関連した遺伝子に発現増加が認められた。また単離肝ミクロソームではBNF投与群においてCYP1A1蛋白の著明な増加が認められ、ROS産生も有意に増加した。TBARS量についても有意な増加が認められた。【考察】BNF投与による肝発がん促進機序には、ROSによる酸化ストレス並びに細胞増殖の亢進が関与している可能性が示唆された。発現遺伝子の定量的解析及び肝8-oxodGレベルの解析結果についても併せて報告する。

*P-43

MeIQxと α -および β -naphthoflavone同時投与による 肝発がん修飾作用の検討

○難波江 恭子¹⁾、土井 悠子^{1,2)}、中島 弘尚¹⁾、市原 敏夫¹⁾、
竹下 健太郎²⁾、朝元 誠人²⁾、白井 智之²⁾

(¹⁾(株)DIMS医科研、²⁾名市大・院・医・実験病態病理)

【目的】2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx)は、肉の焼け焦げに存在するヘテロサイクリックアミンの1種で、肝臓に発がん性を示す。MeIQxは生体内に摂取されると、肝臓の薬物代謝酵素(CYP)等により代謝活性化され、DNA付加体を形成することが知られている。 α -および β -naphthoflavoneは、MeIQxの代謝に関与するCYP1A2に対し、誘導物質であることが知られている。本試験では、MeIQxの代謝に関連するCYP1A2を誘導し、MeIQxにより誘発される前がん病変に対する修飾作用の有無を検索する目的で、中期肝発がん性試験法(伊東法)を用いて、エンドポイントとして胎盤型glutathione S-transferase (GST-P)陽性細胞巢の定量的解析を実施した。

【方法】6週齢のF344系雄ラットにN-nitrosodiethylamine (DEN)を200 mg/kg体重(5 mL/kg体重)の用量で単回腹腔内投与し、2週経過後よりMeIQx 0.01%、 α -および β -naphthoflavone 0.02%を飼料中に混じ、それぞれ単独または併用での投与を開始した。3週経過時(投与開始1週後)に肝部分切除を行った。8週経過後に屠殺剖検し、肝臓のGST-P陽性細胞巢の出現を定量的に解析した。

【結果】GST-P陽性細胞巢の定量的解析において、 α -または β -naphthoflavone単独投与により単位面積当たりの個数、面積ともに非投与群と比較して有意な高値を示した。しかし、MeIQxと α -または β -naphthoflavoneの併用投与では、肝重量についてはMeIQx単独投与と比較して有意な高値を示したものの、GST-P陽性細胞巢の単位面積当たりの個数、面積は、いずれもMeIQx単独投与と比較して統計学的な有意差を認めなかった。

【結論】以上の結果より、 α -および β -naphthoflavoneは、いずれも単独で肝発がんプロモーション作用を有するが、MeIQxとの併用投与においてはMeIQxにより誘発される前がん病変に対し相加または相乗効果を有さないことが示唆された。

*P-44

ノルフロキサシンの肝腫瘍誘発性の検索

○伊藤 格¹⁾、本 光喜¹⁾、黒岩 有一¹⁾、酒井 洋樹²⁾、三森 国敏¹⁾

(¹⁾東京農工大学 獣医病理学研究室、²⁾岐阜大学 獣医病理学教室)

キノロン系抗菌剤は、医薬品あるいは動物用医薬品として広く用いられている。我々はこれまでに、第二世代キノロン系抗菌剤であるノルフロキサシン(NFLX)に対して、ヒトリンパ腫由来のWTK-1細胞を用いた*in vitro*コメットアッセイおよび小核試験、さらに*in vivo*ラット肝イニシエーション活性検索法(2-アセチルアミノフローレンの混餌投与および四塩化炭素の単回経口投与によるプロモーション処置を伴う)を実施した結果、全てにおいて陽性を示し、NFLXが遺伝毒性発癌物質である可能性が高いことを報告した。そこで、そのNFLXのイニシエーション活性が、肝腫瘍誘発に導かれるか否かを検討した。雄のF344ラットに3分の2肝部分切除を実施し、その後3週間NFLXを1500mg/kgあるいは750mg/kgの用量で1日1回経口投与した。2週間の休薬期間後、フェノバルビタールを0.05%の濃度で飲水投与した。フェノバルビタールを17、34、51週間投与後、エーテル麻酔下で放血致死させ、肝臓を摘出し、肉眼的検索および胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST-P)一次抗体を用いた免疫染色を実施した。その結果、GST-P陽性細胞巢及び腫瘍性病変の有意な増加はNFLX投与群で認められなかった。以上の成績から、本実験条件下では、NFLXによる肝腫瘍誘発は認められず、NFLXのイニシエーション活性は非常に弱いことが示唆された。

*P-45

1,4-ジオキサンの *gpt delta* ラットにおける肝発がん性および変異原性の検討

○大森 雅子¹⁾、魏 民¹⁾、木下 アンナ¹⁾、増村 健一²⁾、能美 健彦²⁾、福島 昭治³⁾、鰐淵 英機¹⁾

(¹⁾大阪市立大院医 都市環境病理学、²⁾国立衛研 変異遺伝、³⁾日本バイオアッセイ研究センター)

【目的】1,4-ジオキサンは、抽出・精製・反応用溶剤として用いられる合成有機化合物である。また、浄水処理においては除去されないため、水道水にも含まれている。発がん性試験では飲水投与により、げっ歯類での肝腫瘍の発生が認められている。今回、*gpt delta* ラットを用いて、その肝発がん性と、*in vivo*変異原性を比較検討した。【方法】6週齢雄性 *gpt delta* ラットを4群に分け1,4-ジオキサンを0, 200, 1000, 5000ppmの用量で16週間飲水投与した。屠殺後、肝臓における前がん病変である Glutathione S-transferase placental form(GST-P)陽性細胞巣と細胞増殖能の指標であるPCNA 標識率を検索し、*in vivo*変異原性試験においては *gpt assay* と *spi assay* で検索した。【結果及び考察】1,4-ジオキサン処理により5000ppmで相対肝重量の増加と病理組織学的に小葉中心性肝細胞腫大が認められた。GST-P陽性細胞巣の発生とPCNA 標識率は5000ppmでのみ有意に増加した。*gpt assay* での *gpt* 遺伝子変異頻度は、5000ppmでのみ有意に増加した。また1000ppm以下ではGST-PとPCNA、*gpt assay* による変異頻度のいずれにおいても差は見られなかったことから、低用量域での発がん性の無影響量が存在する可能性が示唆された。

*P-46

ラット肝発がん促進過程に特異的な遺伝子発現プロファイルの免疫組織化学的検討

○高橋 美和¹⁾、渋谷 淳¹⁾、禹 桂炯¹⁾、井上 薫¹⁾、禹 麻美¹⁾、富士本 仁¹⁾、広瀬 雅雄¹⁾

(¹⁾国立衛研・病理)

非遺伝毒性発がん物質による肝発がん機序を探るため、ラット肝二段階発がんモデルを用いて、fenbendazole (FB) および phenobarbital (PB) によるプロモーション過程の早期に発現変動を示す遺伝子群を同定し、その発現局在を解析した。【方法】雄性F344 ラットにDEN単回投与後、FB (400, 1200, 3600ppm) あるいはPB (67, 167, 500ppm) を6週間投与した肝臓を用いてマイクロアレイ解析を実施した。FBあるいはPB投与群それぞれで用量反応性に変動する遺伝子 (FB群21個、PB群33個)、FBおよびPB最高用量群において共通の変動を示す遺伝子 (64個) を選出した。選出された遺伝子のうち transferrin receptor (Tfrc) (FB、PBで発現増加)、Nr0B2 (FB、PBで発現低下)、MCM6 (FBで発現増加) の免疫染色を行い、FBあるいはPBによる発がん促進6週目の肝臓組織における局在を解析した。また、細胞増殖抑制に関わる遺伝子が多く選出されたことから、PCNA、TGFβ receptor 1 (TGFβR1) の局在についても検討した。【結果】鉄輸送に関連する Tfrc は対象群ではびまん性に分布し、FB、PB群では染色性が増強した。変異肝細胞巣では、周囲組織と比較して染色性の増加または低下を示すものもあった。核内オーファン受容体である Nr0B2 は、対照群ではびまん性に陽性を示したのに対し、FB、PB群では発現低下を示す細胞が増加した。細胞周期に関連する MCM6 は、FB群において肝細胞再生部位を主体に陽性細胞が増加し、PCNAも同様の傾向を示した。TGFβR1 は一部の変異肝細胞巣で陽性を示し、FB群で多く観察された。【考察】プロモーション過程の早期では変異肝細胞の割合は少なく、選出された遺伝子群はイニシエートされていない肝細胞を含めた肝臓全体の変化を反映するものと考えられた。Tfrc、Nr0B2、TGFβR1 は、変異肝細胞巣を主体に発現分布の変化を生じ、発がん過程への関与の可能性が推察された。

*P-47

マウス肝発がんにおける前がん病変マーカーの検索

○加藤 あゆみ^{1,2)}、木下 アンナ¹⁾、魏 民¹⁾、森村 圭一郎¹⁾、森 聖²⁾、福島 昭治³⁾、鰐淵 英機¹⁾

(¹⁾大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理、²⁾塩野義製薬株式会社 安全性管理部安全情報部門、
³⁾日本バイオアッセイ研究センター)

【はじめに】現在、ラット肝発がんにおける発がん性試験で、GST-P陽性細胞巣が前がん病変マーカーとして知られている。肝発がん性試験では、がん誘発剤の投与後、ラットの肝臓において多くのGST-P陽性細胞巣が見られ、これらの細胞巣が腺腫へと移行し、最終的にがんに分化すると考えられている。しかし、もう一つの可能性として、GST-P陽性細胞巣は直接肝細胞癌に分化すると示唆されている。我々の研究室では、レーザーキャプチャー・マイクロダイセクション法、プロテインチップアレイ (SELDI) を用いて、ラット肝発がんにおけるGST-P陽性細胞巣のプロテオーム解析を行い、陽性細胞巣内に肝細胞癌マーカーとなるCytokeratin 8の発現が認められた。Cytokeratin 8は、Cytokeratin 18とComplexとなり、細胞増殖を刺激し、最終的に悪性化に進むと考えられている。一方、マウスでは、肝発がんに対する前がん病変マーカーは知られていない。本研究では、前がん病変マーカーとしてのCytokeratin 8/18の有用性を検討するため、マウス肝発がんにおけるCytokeratin 8/18の発現解析を行った。【方法】15日齢の雄 TGF- α トランスジェニックマウス(10匹)に肝がん誘発物質であるDENを腹腔内投与し、実験開始後、24,37週で動物を屠殺した。肝組織をホルマリン固定し、HE染色、Cytokeratin 8/18免疫組織染色、Cytokeratin 8/18およびPCNA二重染色を行い、前がん病変と腫瘍におけるCytokeratin 8/18の発現を検討した。【結果および結論】前がん病変と腫瘍において、Cytokeratin 8/18の発現が認められた。特に前がん病変の好塩基性細胞巣において発現が強く見られた。また、Cytokeratin 8/18陽性Focusの中にPCNAの増殖が認められた。今回の結果より、Cytokeratin 8/18はマウスにおいて前がん病変マーカーになると推察された。

*P-48

フェノバルビタール投与の肝発がんにおける誘発したラット GST-P陽性細胞巣のプロテオーム解析

○木下 アンナ¹⁾、魏 民¹⁾、森村 圭一郎¹⁾、林 修次¹⁾、福島 昭治²⁾、鰐淵 英機¹⁾

(¹⁾大阪市立大学 大学院医学研究科 都市環境病理学、²⁾日本バイオアッセイ研究センター)

【はじめに】最近、ヒトや動物発がんにおけるゲノムに変わってプロテオームの研究は有力となった。本研究では、前がん病変のマーカーであるGST-P細胞巣という微小な病変における微量な試料から、PBの高用量域及び低用量域の実際に発現しているバイオマーカー蛋白・ペプチドの差異に注目し、PB投与の肝発がんに関わる蛋白を同定し、その機序の解明を試みた。【方法】6週令雄性F344ラットにDENを100mg/kg腹腔内投与し、PBを0、2、および500ppmの用量で混餌投与した。実験開始後10週で屠殺し、肝結標本では、前がん病変マーカーであるGST-P陽性細胞巣を免疫染色を行い、レーザーキャプチャー・マイクロダイセクション法(LCM: PALM Microlaser Technologies)を用いて、GST-P陽性細胞巣を凍結標本から切り出し、Q10、CM10とIMACプロテインチップアレイ(Ciphergen Protein Chip System Series 4000)を用いたGST-P陽性細胞巣のホルミシスに関連した蛋白・ペプチド発現解析を行った。【結果】PBの高用量および低用量投与によるGST-P陽性細胞巣内にかん促進およびがん抑制に関与すると考えられる特異的な蛋白・ペプチドの発現が認められた。蛋白質の同定法である、Peptide Mass Fingerprinting解析の結果により、PBの高用量投与群のGST-P陽性細胞巣内のCytokeratin 8 (54kDa, pI5.8)の発現を認められた。また、免疫組織染色により、肝細胞がんにおけるCytokeratin 8/18の過剰発現が認められた。【結論】PB高用量域と低用量域のGST-P陽性細胞巣内に発現している特異的な蛋白およびペプチドが認められた。PB投与の肝発がんにおけるCytokeratin 8はGST-P陽性細胞巣から肝細胞がんに進展する前がん病変マーカーであることが示された。

*P-49

カニクイザル中脳黒質における Tyrosine Hydroxylase 陽性細胞の分布

○谷川 洋平¹⁾、亀之園 剛¹⁾、山田 知信¹⁾、平川 公昭¹⁾、一条 和幸¹⁾、桑村 有規¹⁾、
古川 知宏¹⁾、掛樋 君子¹⁾、孫谷 弘明¹⁾、上村 裕洋¹⁾、千早 豊¹⁾

(¹⁾新日本科学 安全性研究所 病理研究部グループ1)

カニクイザルを用いたパーキンソン・モデル作製に伴い、無処置カニクイザルの中脳黒質における Tyrosine Hydroxylase (TH) 陽性細胞の分布を測定した。材料及び方法：全身麻酔下で放血致死させた4～6歳の雄カニクイザル(中国産)4例から脳幹(小脳含む)を採取し、10%中性緩衝ホルマリン液に一晩浸漬固定した。その後、中脳を下丘と上丘をそれぞれ含む横断面で二等分し、10%中性緩衝ホルマリン液にて約24時間浸漬後固定の後、常法に従いパラフィン包埋した。下丘あるいは上丘を含むブロックを下方側より100 μ m切り進め、約4 μ mの薄切標本を4枚作製する作業を繰り返しブロックを全て薄切した。各100 μ mポイントでの1枚目をHE染色し、各切片上で黒質領域がもっとも分布しているポイント10ヶ所、さらにその前後のポイント3～6を選定した。選定した各ポイントでの2枚目の切片に、TH免疫染色を実施し、TH陽性細胞数を画像計測ソフトウェアを用いて算出した。算出値の中から値の高い10ポイントを選出し、各動物の左右黒質での値を算出した。結果及び結論：カニクイザルの中脳黒質のTH陽性細胞の高分布領域でのTH陽性細胞数は、4599.6 \pm 858.4 (mean \pm SD)であった。HE切片上で黒質領域がもっとも分布しているポイントとTH陽性細胞の高値を示すポイントはほぼ一致していた。

Animal	1		2		3		4	
Portion	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right
TH+ Cells	5812	5709	4111	4710	5057	3748	4015	3635
(Total)	11521		8821		8805		7650	

P-50

雄カニクイザルにみられた胸腔内リンパ腫の1例

○吉川 剛¹⁾、佐竹 茂¹⁾、児玉 倫哉¹⁾、富永 武士¹⁾、藤島 純子¹⁾、永岡 隆晴¹⁾、
上村 裕洋¹⁾、千早 豊¹⁾、大和矢 秀行¹⁾、前田 博¹⁾

(¹⁾株式会社 新日本科学)

症例：動物は自家繁殖された8才雄カニクイザルで、感作物質としてKLHを1回およびCyclosporin 25mg/kgを1日2回経口投与中に、自発運動の減少、体温低下、血便、浮腫(両眼瞼周囲、腹部)および呼吸困難が観察され、投与17日目の朝に死亡した。死亡後速やかに全身諸臓器をホルマリン固定し、H.E.染色標本を作製するとともに、腫瘍組織については、抗ヒトCD3、CD4、CD8、CD20抗体を用いて免疫組織化学染色を施した。なお、同投与群のその他の動物には一般状態および剖検で変化はみられておらず、KLH投与とは関係の無い病変と考えられた。剖検：胸腔には、線維素性の黄白色～黄褐色ゼリー状の滲出物を含む黄白色透明胸水が貯留していた。胸腺の部位に相当する後頸部食道周囲から、心外膜にかけて約5 \times 4 \times 3cmの柔軟な黄白色腫瘍が認められた。断面は黄白色で充実性であった。腫瘍は縦隔に沿って広がり、胸部気管および食道を取り込み、心膜と癒着していたが、肺との分離は容易であった。肉眼的に既存の胸腺組織は確認できなかった。また、全身のリンパ節及び脾臓の腫大はみられなかった。病理組織学的検査：やや大型のリンパ球様細胞が敷石状に増殖していた。腫瘍細胞の核は大小不同で、クロマチンに富む円形～類円形の核を有し、中心に明瞭な核小体をもっていた。ごく稀に2核の細胞および核分裂像もみられた。細胞質は乏しく弱好塩基性であった。食道及び気管は腫瘍内に認められ、腫瘍細胞は食道粘膜下筋層および気管粘膜炎下に浸潤していた。腫瘍部位を除き全身諸臓器に腫瘍細胞は認められなかった。免疫組織学的検査では、腫瘍細胞の大部分がCD20陽性であった。腫瘍内のごく少数の細胞はCD3陽性であった。以上の結果から、本腫瘍は胸腺原発のB細胞性リンパ腫と診断した。

*P-51

カニクイザル卵管上皮の月経周期における形態変化

○愛島 洋子¹⁾、小谷 百合¹⁾、熊野 篤¹⁾、菅野 剛¹⁾、佐藤 順子¹⁾、土谷 稔¹⁾

(¹⁾ (株)三菱化学安全科学研究所)

霊長類の卵管上皮は月経周期中のステロイドホルモン血中濃度の変化に非常に感受性が高く、各月経周期により形態学上かなりの変化がみられる。サル類の卵管上皮の周期的変化はヒトによく類似しており、カニクイザルにおいても確かめられているが、その光顕像の詳細は示されていない。毒性試験の生殖器病理評価にあたり、これらの組織像と子宮内膜、卵巣との関連性を把握しておくことは重要である。今回、21例のカニクイザルの卵管(卵管采、膨大部、峡部)、卵巣および子宮を採取し、定法に従ってHE染色標本を作製した。子宮内膜における月経周期変化、すなわち月経期、増殖期、分泌期に対応して卵巣、卵管の周期的変化を検索した。周期的変化が最も明瞭に確認できた卵管采について以下に記載する。月経期；卵管粘膜はヒダの丈が低く、切れ込みも少ない。この上皮に核が丸く円滑で、明るく腫大する細胞が現れる。卵巣には、月経黄体が認められる。増殖期；卵管粘膜のヒダは丈が高くなり、切れ込みの数が増加する。上皮の腫大細胞は、線毛を形成し、増生する。また、暗調の細胞が現れ、分泌細胞として発達する。この時期、上皮には有糸分裂像が目立つ。卵巣は卵胞期を示す。増殖後期(排卵直前)；卵管粘膜のヒダの丈も切れ込みの数も最大となり、線毛細胞も最も肥大し、殆どが明瞭な線毛をもつようになり、肉眼的にも花が開いたような外観を示す。分泌期；卵管粘膜のヒダの丈、切れ込みの数は減少する。線毛細胞はdeciliation(線毛の脱落)し、萎縮する。分泌細胞も萎縮し、分泌後期には、線毛細胞と分泌細胞の区別が難しくなる。細胞死および細胞片を貪食するマクロファージの浸潤も認められる。また、これらの萎縮の進行は卵巣の黄体発達によく対応する。膨大部、峡部でもこれらの周期的変化は認められたが、卵管采ほど明瞭ではなかった。これらの変化を裏付けるPCNAの免疫組織化学的染色、TUNNEL法および電子顕微鏡検査の結果も合わせて報告する。

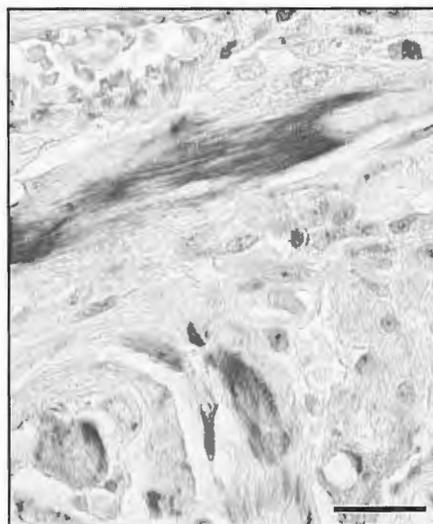
P-52

F344 ラットの膀胱に認めた横紋筋肉腫の1例

○妹尾 英樹¹⁾、梅田 ゆみ¹⁾、片桐 卓¹⁾、相磯 成敏¹⁾、長野 嘉介¹⁾、福島 昭治¹⁾

(¹⁾ 日本バイオアッセイ研究センター)

げっ歯類での膀胱腫瘍の自然発生は稀である。今回、ラットの膀胱に極めて稀な、横紋筋由来と考えられる肉腫の発生を認めたので報告する。症例は、発がん性試験に供し110週齢で死亡したF344/DuCrjラットの雄1例である。尿検査で高度の潜血がみられ、膀胱内に20×10mmの有茎性の腫瘍を認めた。病理組織的に、腫瘍表面は既存の移行上皮に覆われており、上皮下に円形～紡錐形の細胞の増殖がみられた。これらの細胞は、核が円形～長円形で好酸性の豊富な細胞質を持っていた。また、骨格筋を思わせる帯状の細胞や多核の細胞もみられた。腫瘍細胞は、免疫染色でα-smooth muscle actin陰性、Myoglobin、Desmin陽性であり、PTAH染色で細胞質に横紋が認められた(写真、Bar: 25 μm)。以上の結果から、本症例を膀胱の横紋筋肉腫と診断した。なお、本症例は投与群での1例であるが、投与群の他の動物に膀胱の病理学的変化は認められなかったため、自然発生腫瘍と判断した。



*P-53

開腹手術を施したNihonラットにみられた腹壁デスマイド

○河内 眞美¹⁾、沖本 一夫¹⁾、松本 泉美¹⁾、道前 喜子¹⁾、井上 忠志¹⁾、関 高樹¹⁾、
安場 正子¹⁾、山田 徹²⁾、木村 徹²⁾、樋野 興夫³⁾

(¹⁾大日本住友製薬(株)・安全研、²⁾大日本住友製薬(株)・ゲノム科学研、³⁾順天堂大学医学部病理学第2講座)

Nihonラットはラット *Bhd* 遺伝子の germline mutation により若齢より腎癌を発症する遺伝性腎癌モデルラットであり、ヒトの Birt-Hogg-Dubé 症候群のモデル動物でもある。デスマイドは、ヒトでは100万人に数人しか発生しないまれな腫瘍で、分化した線維芽細胞が浸潤性増殖を示し、局所再発を繰り返す。動物ではイヌ、ネコ、ウマ等での発生が報告されているが、ラットでの報告はない。今回、開腹手術を施したNihonラットにヒトのデスマイドに類似した病変が認められたので報告する。3つの長期飼育試験に供したNihonラットのヘテロ接合体(227例)および正常ホモ接合体(113例)の合計340匹のうち、腎癌の有無を確認する目的で10週齢時に開腹手術を行ったヘテロ114例中4例に側腹部の開腹手術部に一致して6～10cmの腫瘍が認められた。これらのラットは剖検時、それぞれ54、55、67および69週齢であった。腫瘍は弧在性で硬く、側腹部の腹壁の全層を巻き込んでいたが、皮下組織との連続性はなかった。組織学的に、腫瘍は紡錘形細胞と多量の膠原線維で構成され、細胞異型や有糸分裂像はほとんどみられなかった。腫瘍の辺縁部では、紡錘形細胞の浸潤により変性・萎縮した腹壁の骨格筋が散在して認められた。紡錘形細胞は抗 α -SMA抗体に時折陽性を示し、電子顕微鏡的に、豊富な粗面小胞体と密なマイクロフィラメントを有していた。本腫瘍の病理学的特徴はヒトのデスマイドに類似しており、発生部位から腹壁デスマイドに分類されるものと考えられた。ヒトのデスマイドの発生原因については不明な点が多いが、ホルモンの要因、手術を含む外傷、家族性大腸腺腫症などいくつかの要因が報告されている。Nihonラットのデスマイドの発生要因には *Bhd* 遺伝子の変異と開腹手術の2つの要因が関与していることが可能性として考えられるため、現在、*Bhd* 遺伝子のヘテロ接合体の消失の有無等の確認を行っている。

*P-54

ラット肝にみられる自然発生性血管病変について

○内藤 沙紀¹⁾、細川 暁¹⁾、早川 和宏¹⁾、猪又 晃¹⁾、園田 二郎¹⁾、青木 豊彦¹⁾、築館 一男¹⁾

(¹⁾エーザイ株式会社 安全性研究所)

ラットにおける安全性試験において、肝の動脈病変が対照群も含めしばしば散見されるが、詳細に検討した報告はない。今回、我々は本動脈病変の形態学的特徴ならびに肝内分布について病理組織学的に検討したので報告する。【材料及び方法】本病変の検索には、週齢あるいは安楽死方法の異なる3試験の安全性試験の雌雄Crl:CD(SD)ラット(計234例)を使用した。すべての個体で肝内側右葉のHE標本作製し、肝内における動脈病変の病理組織学的特徴を検索した。また、一部の試験に用いた個体では肝門部を含む肝の各葉から標本作製し、分布について検索した。さらに本病変の代表例については、アザン、アルデヒドフクシン、エラスチカワンギーソンの各染色を実施した。【結果及び考察】本動脈病変は、中膜における出血および平滑筋細胞の変性壊死を特徴とする急性の病変であった。血管平滑筋の変性壊死に対する細胞反応はほとんどみられず、内膜及び弾性板の変化もみられなかった。このような動脈の変化は、肝門付近の比較的大きい肝内動脈あるいは肝外動脈に限局しており、他の部位の動脈には認められなかった。本病変は12週齢から34週齢のいずれの週齢のラットにおいても観察され、CO₂あるいはペントバルビタール麻酔後に放血致死した場合にも観察されたことから、動物の週齢、性、安楽死方法によらず発現することが明らかとなった。また、いずれの動脈病変も細胞反応が乏しく、極めて急性の変化と考えられることから、死戦期もしくは麻酔後の急激な失血に起因した変化と推察された。さらに、本病変の病理像は、薬物処置により誘発される動脈の初期病変と類似していることから、ラットを用いた安全性試験においては留意すべき病変であると考えられる。

P-55

A Comprehensive Review of Non-Epithelial Neoplasms of the Rat Kidney from NTP Studies

○John C. Seely¹⁾、Gordon C. Hard²⁾

(¹⁾ Experimental Pathology Laboratories, Inc., Research Triangle Park, NC, USA、²⁾ Consultant, National Toxicology Program Archives, Research Triangle Park, NC, USA)

Currently, limited comprehensive information regarding non-epithelial neoplasms of the rat kidney has been reviewed from large histopathology databases. The National Toxicology Program (NTP) database, of approximately 600 2-year carcinogenicity studies involving the Fischer 344 rat, represents a unique opportunity to review these uncommon to rare neoplasms. Cases of non-epithelial (not renal tubule or urothelial origin) neoplasms, from all treatment groups, were reviewed histologically and to obtain information on the sex, age and metastatic potential (malignant neoplasms) for each neoplasm. In general, four main types of neoplasms were primarily encountered: Lipoma/Liposarcoma; Renal Mesenchymal Tumor (RMT); Nephroblastoma (NB) and Sarcoma (undifferentiated). A number of other infrequently diagnosed neoplasms were also present in the database. Several neoplasms were difficult to determine their histogenesis by routine Hematoxylin and Eosin microscopy. Lipomas/liposarcomas represented the majority of neoplasms reviewed. Furthermore, this review confirmed that differentiation between RMT and NB can be problematic and that RMTs have been diagnosed by a number of different terms. This poster will present data from approximately 150 non-epithelial kidney neoplasms and will illustrate both the typical and any unique histological features of the neoplasms reviewed.

*P-56

F344 ラットでの自然発生腫瘍における発生頻度の経年的変動

○安藤 亮¹⁾、山川 誠己¹⁾、高木 みづほ¹⁾、松島 圭太¹⁾、大平 東子¹⁾、
永谷 真理子¹⁾、中村 厚¹⁾、田村 一利¹⁾

(¹⁾ボゾリサーチセンター)

【目的】がん原性試験においては催腫瘍性が疑われた腫瘍について、当該施設における自然発生頻度を基にその催腫瘍性を評価する必要がある。その発生頻度が時期により増減している場合は、その点を考慮して評価しないと評価を誤る可能性がある。最近HenkらによりF344、SD、Wistarラットの主要ないくつかの腫瘍に関して一定期間毎の発生頻度の変動が報告されている。また本邦ではF344ラットにおいて子宮内膜癌の発生が増加しているとの報告もある。そこで当該施設におけるF344ラット(F344/DuCrj)のがん原性試験で自然発生率1%以上の腫瘍に関して、最近5年間の成績とそれ以前の成績を比較検討した。【方法】当施設で実施されたF344ラットを用いたがん原性試験・16試験について、最近5年間(2000年以降開始)5試験(275匹)とそれ以前(2000年以前開始)11試験(873匹)にわけ、自然発生腫瘍を集計した。動物飼育はバリアシステム、金属製網ケージによる個体別飼育、自由摂餌(CRF-1)、自由飲水(水道水)下で行われた。【結果】雄の副腎髄質のPheochromocytomaで2000年以降開始試験の発生頻度に有意な低値が認められた。子宮内膜上皮由来のAdenomaおよびAdenocarcinomaにおいては有意な高値が認められたが、子宮で最も発生頻度の高い内膜間質ポリープでは発生頻度の差は認められなかった。また精巣で高頻度に発生するLeydig cell tumorで、2000年以降開始試験に有意な低値が認められた。その他いくつかの腫瘍について変動がみられた。飼育環境には2000年以降開始とそれ以前で特に偏りはなく、上記変動の要因としては動物側の因子が大きいと推測される。以上のことから、当該施設における自然発生頻度を基に催腫瘍性を評価する場合、一定の時期における変動の有無を考慮して評価する必要があることが示唆された。

P-57

Ti-Zr合金の表面粗さの違いによる骨適合性への影響

○西森 未来¹⁾、保坂 有砂¹⁾、永井 武¹⁾、勝田 真一¹⁾、岡崎 義光²⁾、後藤 恵美子³⁾、佐藤 秀隆¹⁾

(¹⁾財団法人日本食品分析センター、²⁾独立行政法人産業技術総合研究所、³⁾独立行政法人製品評価技術基盤機構)

バイオマテリアルの骨適合性を評価する上で、非脱灰標本を用いた病理形態学的パラメーターが有効である可能性が示唆されたことは、第20回日本毒性病理学会/第5回国際毒性病理学会で報告した。骨適合性には、材料からの毒性物質や骨誘導/新生に影響する物質の溶出が大きく関与するが、材料の表面の物理的な形状が及ぼす影響も大きく、ステンレス合金やTi-6Al-4V合金では、表面粗さの違いが骨適合性に影響を及ぼすことが知られている。そこで本研究では、人工関節の新規材料として注目されている材料のひとつであるTi-Zr合金について、材料表面の物理的な形状が骨適合性に与える影響を検索した。表面を機械加工のみ、鏡面研磨したもの、ショットブラスト加工を施したものの合計3種類の表面粗さのTi-Zr合金を用意し、15週令の雄Wistar/ST系ラットの大腿骨及び脛骨に2、4及び12週間埋植した。各埋植期間終了後、非脱灰標本を作製してTi-Zr合金周囲に形成された新生骨について光学顕微鏡を用いて観察し、病理形態学的パラメーターとして新生骨の厚さ、新生骨による被包化の割合、新生骨と金属材料の密接度及び新生骨中の類骨の割合を計測した。その結果、2、4及び12週のいずれの埋植期間においても、すべての病理形態学的パラメーターに有意差は認められず、すべてのパラメーターで埋植期間が増すごとに骨適合性を示唆する傾向にあった。新生骨による被包化の割合では、埋植期間4週以降ほぼ全周を新生骨が覆っており、新生骨中の類骨の割合も埋植期間4週以降で15%以下になっていた。このように比較的早期の埋植期間で骨適合性を示すTi-Zr合金では、本研究で用いた表面処理の違いは、骨適合性に影響を及ぼさないものと考えられた。

P-58

エリスロマイシン誘導体 mitemcinal 投与ラットに観察される 多核肝細胞の形成機序検討

○林 修次¹⁾、藤井 悦子¹⁾、福岡 鮎美¹⁾、加藤 敦彦¹⁾、鈴木 雅実¹⁾、杉本 哲朗²⁾

(¹⁾中外製薬 安全研、²⁾薬事監査部)

【目的】エリスロマイシン誘導体のラットへの高用量反復投与により多核肝細胞の出現することが知られている。我々もエリスロマイシン誘導体 mitemcinal(GM)のラット高用量反復投与で多核肝細胞を経験した。そこで今回、多核肝細胞の形成機序検討を目的に、BrdU連続標識とサイトスピン標本による評価を組み合わせた肝細胞動態解析法(Fujii et al., J. Toxicol. Pathol., 2004)を用いて、GM投与ラットの多核肝細胞を解析した。【材料及び方法】6週齢Slc:SD雌ラット7例にGM 300 mg/kgを4週間反復経口投与した。投与開始日から剖検日までミニ浸透圧ポンプを用いてBrdUの連続標識(0.12mg/時間)を行った。剖検時に外側左葉のコラゲナーゼ灌流により肝細胞を単離・採取した後、サイトスピン標本を作製した。サイトスピン標本上で、3核以上の多核肝細胞出現率、多核肝細胞当たりの核数を評価するとともに、免疫組織化学的にBrdU陽性核を検出し、1多核肝細胞内におけるBrdU標識の染色パターン；全ての核が陽性を示す細胞(AP)、全ての核が陰性を示す細胞(AN)、陽性核と陰性核が混在する細胞(PN)を解析した。【結果及び考察】正常ラットでは殆どみられない3核以上の多核肝細胞がGM高用量反復投与により増加し、その出現率は4.0%であった。多核肝細胞当たりの核数は、3核；40.9%、4核；30.4%、5核；11.3%、6核；5.7%、7核以上；11.7%の出現率であった。1多核肝細胞内のBrdU染色パターンは、APが29.6%、ANが20.9%、PNが49.5%であった。多核肝細胞の形成機序として、肝細胞の細胞質内で核のみが分裂する、あるいは複数の肝細胞が融合する2説が提唱されている。BrdU連続標識では、標識前に核分裂を起こした場合には陰性、標識後に核分裂を起こした場合には陽性となることが想定される。今回、陽性核と陰性核の混在する多核細胞(PN)が約半数に観察されたことから、エリスロマイシン誘導体 GMの高用量反復投与によりラットに観察される多核肝細胞の形成には細胞融合が関与していることが示唆された。

*P-59

経気管内各種微粒子の肺に対する毒性評価～投与量および投与方法の検討

○横平 政直¹⁾、山川 けいこ¹⁾、細川 京子¹⁾、松田 陽子¹⁾、鈴木 智¹⁾、
竿尾 光祐²⁾、久野 壽也¹⁾、今井田 克己¹⁾

(¹⁾ 香川大学 医学部 腫瘍病理学、²⁾ 医療法人財団 大樹会 総合病院 回生病院)

我々は第21回日本毒性病理学会において、微粒子の短期肺毒性モデルを報告した。これは、肺障害を起こす代表的物質である quartz をはじめとする複数の微粒子をラット1匹あたり、4mg/0.2mlの濃度で1回経気管内投与した後、1日目と28日目に屠殺剖検し、肺の病理組織学および免疫組織学的な検討を行ったものである。本年度は、至適投与濃度および微粒子を溶媒に懸濁し投与する方法の是非を検討し、その結果をふまえ、実際に複数の微粒子の毒性を試験した。

(実験1) 10週齢のF344雄ラット60匹を6群(各群10匹)に分けた。1群から4群は、0.2mlの生食に懸濁したquartzをそれぞれ、4mg、2mg、1mg、0mg(コントロール)の濃度で気管内投与した。また、5群には4mgのquartz粒子を生食に懸濁せず、乾燥粉末のまま2mlの空気とともに気管内投与し、6群はこれの対照群として2mlの空気のみ投与した。1日目と28日目に各群5匹ずつ屠殺し、病理組織学的に検討した。

(実験2) 10週齢のF344雄ラット60匹を5群に分けた。1～4群に、0.2mlの生食によって均一化したquartz、titanium dioxide、hydrotalcite、 β -cyclodextrinを12匹ずつ経気管内投与した。また、5群として、0.2ml生理的食塩水投与群、6群は無処置群とした。気管内投与後、1日目と28日目にすべての群でそれぞれ6匹ずつ屠殺剖検した。全群とも、病理組織学的検討および抗BrdU抗体、抗iNOS抗体について免疫組織学的検討を行った。

実験1の結果から、微粒子の毒性を検討するためには、2mgの被検物質を0.2mlの生食に懸濁したものが最適と考えられた。この結果を踏まえた実験2より、各微粒子の肺における障害性は、quartz > hydrotalcite > β -cyclodextrin > titanium dioxide であることが判明した。この評価系は肺における経気管内微粒子の毒性評価に有用であると考えられた。

P-60

カーボンナノチューブ気管内注入によるラット肺の生体影響

○大神 明¹⁾、森本 泰夫¹⁾

(¹⁾ 産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学)

カーボンナノチューブは、直径100nm以下の微細な円筒構造を持つ繊維状材料で、導電性、引張強さ、熱伝導性などに優れた特長を有し、今後飛躍的に生産が増加し、益々工業応用されることが期待される。しかしながらその粒子の吸入、あるいは皮膚接触等に関する生体影響については未知の部分が多く、産業衛生上、この類の粒子を取り扱う作業者に対する健康への影響も懸念される。今回、ラットにカーボンナノチューブを単回気管内注入し肺毒性について検討を行った。カーボンナノチューブは、0.04mg、0.4mlの0.5% Triton X加生理食塩水に懸濁させ、ソニケーションを十分にかけて後に、8週齢のWistar系雄性ラットに30匹ずつ、陽性対照として結晶質シリカ(粒径0.8 μ m)と対照群(0.5% Triton X加生理食塩水のみ注入)を含め計90匹に注入した。解剖は、注入後3日、1週、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月の各タイムポイントで行った。解剖時に、片肺より気管支肺胞洗浄(BAL)液、心臓血、肺組織(BALを行わない方の肺)を採取し、BAL液中の炎症細胞数と分画、血中の好中球数や白血球分画、など指標について比較検討を行った。肺組織については、パラフィンブロックを作成した後、HE染色やワンギーソン染色を行い、標本をコンピューター上で画像として取り込んだ後にポイントカウンティング法にて半定量的に解析を行った。BALF中の白血球数は観察期間中は注入後3日を除き対照群と有意差は見られなかったが、BALF中のPMN%は注入後3日目と3ヶ月後よりカーボンナノチューブ群とシリカ注入群で有意差が認められた。組織のポイントカウンティングによる結果では、注入後3ヶ月までの観察期間では炎症度について結晶質シリカも含め有意な差は認められなかった。

*P-61

発達期甲状腺機能低下に起因するラット脳の発達遅延における 標的脳領域特異的な遺伝子発現変動のプロファイリング

○富士本 仁¹⁾、渋谷 淳¹⁾、禹 桂炯¹⁾、井上 薫¹⁾、禹 麻美¹⁾、高橋 美和¹⁾、広瀬 雅雄¹⁾

(¹⁾ 国立衛研 病理部)

化学物質による発達期甲状腺機能低下を介した脳影響評価の指標検索を目的とし、母動物への抗甲状腺剤暴露を通じた児動物の脳のニューロン及びオリゴデンドロサイト (Oligo) に与える影響を、組織部位特異的なマイクロアレイにより解析した。【方法】雌SD:IGSラットに妊娠10日から離乳時(生後21日)までmethimazole (MTZ)を200 ppm、propylthiouracil (PTU)を3、12 ppmの割合で飲水投与した。投与終了時に雄児動物の脳を採取し、マイクロダイセクション法で切り出した海馬CA1及び白質(脳梁及び左右大脳白質)各々の領域についてAffymetrix GeneChip Rat Genome 230 2.0 Arrayによる解析を行い、甲状腺機能低下に起因して2倍以上発現変動した遺伝子を検討した。生後11週の雄児動物では、CA1ニューロンの分布、脳梁面積、CNPase陽性Oligo数を検討した。【結果および考察】生後11週でCA1ニューロンの分布のばらつきがMTZ、PTU(2用量)で増加し、錐体細胞層内のニューロン数は12 ppm PTUで減少、細胞層外ではMTZ、PTU(2用量)で増加した。これらの動物は白質深部に異所性灰白質が観察され、脳梁面積、Oligo数の減少も認められた。生後3週の子鼠CA1では、MTZ、PTU共通で発現増加/減少した遺伝子数は16/7個であり、その内ニューロンの発達過程で細胞極性に影響を与えるWnt2、ニューロン分化抑制因子であるbHLH domain containingが減少を示し、発達期のニューロン移動の異常への関与が示唆された。同時期の白質では、MTZ、PTUに共通した発現増加は44個、減少は認められなかったが、PTU用量に依存的な減少は49個認められた。そのうち、アポトーシス制御関連のDnaJ homologが減少、CDK-like 4が増加し、Oligo減少への関与が示唆された。また、細胞運動関連のWasl、dynein light chain、BM259 proteinが増加、グリア細胞分化関連のDusp 1が減少し、Oligoの発達(移動・分化)への影響が示唆された。以上より、発達期甲状腺機能低下を介した脳障害でのニューロン及びOligoの標的遺伝子が見出された。

*P-62

マウスに対する肝発がん物質の28日間投与に反応する DNAメチル化プロファイルの網羅的解析(続報)

○禹 麻美¹⁾、渋谷 淳¹⁾、高橋 美和¹⁾、井上 薫¹⁾、禹 桂炯¹⁾、
掛谷 知志²⁾、富士本 仁¹⁾、広瀬 雅雄¹⁾

(¹⁾ 国立衛研 病理、²⁾ 株式会社スクラム)

【はじめに】DNAメチル化を指標としたin vivo 短期発がん性指標遺伝子の探索を目標とし、CpGアイランド(CGI)マイクロアレイを用いてマウス肝発がん性をエンドポイントとしたメチル化プロファイルを検討した。【方法】B6C3F1マウスに対し非発がん物質(NC)である2,6-diaminotoluene、butylated hydroxytoluene (BHT)、acetaminophenの肝毒性用量、非遺伝毒性発がん物質(NGTC)であるphenobarbital (PB; 2用量)、diethylhexyl phthalate、ethionine、thioacetamide、遺伝毒性発がん物質(GTC)であるdiethylnitrosamine (DEN)、2,4-diaminotoluene、IQの発がん用量を各々28日間混餌投与(DENは飲水)し、肝臓におけるDNAメチル化のプロファイルをCGIアレイ(UHN製、7,262スポット)にて検索した。【結果及び考察】物質間でメチル化状態に変動の生じたCGIの数とその内訳を比較した結果、BHT以外のNCでは変動したCGIはわずかであったが、NGTCおよびGTCでは多数検出された。物質のカテゴリーを問わず、変動を示したCGI数の多い物質では互いに共通の変動を示したCGIが多く見出された。一方、PBあるいはDENと他の物質との間での共通性は殆どなかったが、PBとDEN間では共通した変動を示すCGIが多かった。また、PBは50と500 ppmで変動したCGIは多数共通していた。以上より、今回使用したマイクロアレイでは、物質カテゴリーを区別しえるメチル化プロファイルは得られなかったが、同一物質(PB)での反応の類似性から、同様の実験モデルを用いての発がん性に関連するメチル化プロファイルの探索には、今後より多数のCGIを搭載した大規模アレイの開発が必要と考えられた。

*P-63

Kupffer細胞不活性化がcycloheximideによる肝障害に与える影響

○熊谷 和善¹⁾、清沢 直樹¹⁾、伊藤 和美¹⁾、安藤 洋介¹⁾、牧野 俊彦¹⁾、
袴田 志野婦¹⁾、矢本 敬¹⁾、真鍋 淳¹⁾、寺西 宗広¹⁾

(¹⁾三共安全研)

【目的】 Cycloheximide (CHX)は肝細胞アポトーシスに加え、肝細胞壊死を誘発する。また、我々のこれまでの検索結果は、アポトーシスに陥った肝細胞を貪食することでKupffer細胞が活性化し、CHXにより誘発される肝臓の壊死性変化が増悪する可能性を示唆した。そこで今回、Kupffer細胞を不活性化するといわれている gadolinium chloride (GdCl₃)を用いて、CHXによる肝臓の壊死性変化とKupffer細胞の関係について検討した。【方法】8週齢の雄性F344ラットに、生理食塩水またはCHX 6 mg/kgを投与(i.v.)した群、GdCl₃ 10 mg/kg投与(i.v.) 24時間後に生理食塩水またはCHX 6 mg/kgを投与(i.v.)した群の4群を設けた(Saline群、CHX群、GdCl₃/saline群、GdCl₃/CHX群)。CHX投与1, 2, 6時間後に肝臓を採取し、病理組織検査、TUNEL法、免疫染色(ED1, ED2)、GeneChipによる遺伝子発現解析を行うと共に血液化学検査を実施した。【結果・考察】GdCl₃/CHX群ではCHX群と比べ、CHX投与1および6時間後にALTの有意な増加を、病理組織学的には投与6時間後に少数の好中球浸潤を伴う肝細胞微小壊死巣の増加を認めた。なお、TUNEL法ではCHX群、GdCl₃/CHX群ともにSaline群と比べ、CHX投与1時間後からTUNEL陽性数が有意に増加したが、GdCl₃/CHX群においてCHX群と比べ、肝細胞アポトーシスの増悪はなかった。免疫染色の結果、GdCl₃/CHX群のED1陽性、ED2陽性Kupffer細胞数はCHX群と比べ有意に減少したが、その程度はED2陽性Kupffer細胞で著明であった。遺伝子発現解析から、CHX投与2時間後にCHX群で認めたIL-10などの抗炎症性サイトカインmRNAの増加をGdCl₃/CHX群では認めず、その一方でCHX投与1, 6時間後のGdCl₃群で、CHX群では認めなかったIL-6などの炎症性サイトカインmRNAの増加を認めた。以上より、GdCl₃はCHX投与ラット肝臓において、肝臓の壊死性変化を寛解するのではなく、Kupffer細胞の分布およびサイトカイン産生能を変化させることで、むしろCHXによる肝臓の壊死性変化を増悪することが示唆された。

P-64

前臨床試験における肝障害の新しい指標の検討と組織マイクロアレイ法の応用 ～第一報～

○橋爪 昌美¹⁾、橋浦 進一郎¹⁾、清水 宏之¹⁾、佐藤 陽子²⁾、光本 篤史²⁾、榎本 眞¹⁾

(¹⁾株式会社組織科学研究所、²⁾城西国際大学薬学部医療薬学科衛生化学講座)

【背景・目的】組織マイクロアレイ法は現在まで国内の毒性試験領域で積極的に用いられていない。今回、四塩化炭素(ラット)およびグリセオフルビン(マウス)投与肝疾患モデルなどを用いて各種肝障害マーカーによる多角的な検討法を導入し、組織マイクロアレイの有用性について紹介する。

【結果】四塩化炭素投与ラットで組織学的に壊死がまだみられない早期の段階において、アルトマン染色で肝細胞内のミトコンドリアの変性を捉えることができ、一方、抗オステオポンチン免疫染色でマクロファージ活性の増強と胆管上皮細胞での陽性反応を確認できた。さらに、抗GPT免疫染色により、肝細胞において不規則な形で染色性の部分的低下傾向がみられたことは、GPT酵素遊出すなわち血中での酵素活性上昇と関連していることが示唆された。また24時間後にはPCNA陽性の再生的な細胞が多数みられた。グリセオフルビン投与マウスにおいても、投与3～21日までの病理組織標本について同様の検討を試み、興味深い所見を得た。

【結論】アレイ切片について複数の染色を組み合わせ、一定の共通条件下で多数の切片について特殊染色および免疫組織化学をおこなった結果、肝障害を多角的に組織レベルで捉え、前臨床段階での毒性評価に寄与することができた。

P-65

Pulmonary Lesions in Female Harlan SD Rats Following Two-Year Oral Treatment with Dioxins

○ Katsuhiko Yoshizawa¹⁾、 Nigel J. Walker²⁾、 Rodney A. Miller³⁾、 Amy E. Brix³⁾、 Donald M. Sells⁴⁾、 Michael P. Jokinen⁵⁾、 Michael E. Wyde²⁾、 Abraham Nyska⁶⁾

(¹⁾ Drug Safety Research Labs., Astellas Pharma Inc., (²⁾ Environmental Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, (³⁾ Experimental Pathology Laboratories, Inc., (⁴⁾ Battelle Columbus Laboratories, (⁵⁾ Pathology Associates, Inc., A Charles River Company, (⁶⁾ Toxicologic Pathologist)

Dioxin and dioxin-related compounds have been associated with high incidences of pulmonary dysfunctions and/or cancers in humans. To evaluate the effects of these compounds and their relative potencies, the National Toxicology Program completed a series of two-year bioassays which were conducted on female Harlan Sprague-Dawley rats. The rats were treated orally for up to 2 years with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD), 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB126), 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF), and a tertiary mixture of TCDD, PCB126 and PeCDF. In addition to other treatment-related effects reported in other organs, a variety of pulmonary lesions were observed that were related to exposure. Pulmonary CYP1A1-associated 7-ethoxyresorufin-O-deethylase (EROD) activity was increased in all dosed groups. The most common non-neoplastic lesions, which occurred in all studies, were bronchiolar metaplasia and squamous metaplasia of the alveolar epithelium. Cystic keratinizing epithelioma was the most commonly observed neoplasm which occurred in all studies. A low incidence of squamous cell carcinoma was associated only with PCB126 treatment.

P-66

演題取り下げ

P-67

クエルセチンのラット2年間発がん性試験でみられた腎病変の再評価

○林 新茂¹⁾、安原 加壽雄¹⁾、John C. Seely²⁾、Laura J. Betz³⁾、Gordon C. Hard⁴⁾

(¹⁾ 三栄源エフ・エフ・アイ、²⁾ Experimental Pathology Laboratories, Inc.,
³⁾ Constella Health Science、⁴⁾ Private Consultant)

先に米国 National Toxicology Program (NTP) で実施されたクエルセチンの F344 ラットにおける2年間混餌投与発がん性試験(投与量: 0、0.1、1.0 および 4.0%) (TR#409、1992) では、雄で1.0%以上の群に腎尿細管腫瘍の増加が認められた。今回、それら腎腫瘍の病理発生を明らかにする目的で、病理ピアレビューによる再評価を実施した。その結果、NTPの報告と同様に雄で1.0%以上の群に尿細管腺腫の増加および4.0%群の1例に腺癌がみられ、加えて、雄のみに自然発生慢性進行性腎症(CPN)の増悪化が認められた。しかし、途中剖検群(投与6および15カ月)と2年間投与群とも、いずれも腎毒性を示唆する変化はみられなかった。今回、再確認した好塩基性細胞から成る腺腫および異型過形成巣(ATH)の発生は、自然発生CPNの増悪化に伴った二次的な変化であったことから、CPNを自然発症しないヒトに今回の結果を外挿することはできないことが明らかになった。また、4.0%群の雄1例に観察された腺癌および対照群を含む雌雄各群に散見された4例のATHないし腺腫は好酸性/空胞細胞からなり、自然発生/家族性の病変であると考えられた。

*P-68

キダチアロエ抽出物の1年間慢性毒性試験

○松田 陽子¹⁾、横平 政直¹⁾、鈴木 智¹⁾、細川 京子¹⁾、山川 けいこ¹⁾、久野 壽也¹⁾、今井田 克己¹⁾

(¹⁾ 香川大学 医学部 腫瘍病理学)

【背景】キダチアロエはユリ科の植物であり、医者いらずの俗称で古くから親しまれている。キダチアロエ抽出物は増粘安定を目的とした天然の食品添加物として既存添加物名簿に登録されているが、長期動物実験に基づく安全性は確立していない。これまでに90日間反復投与毒性試験が行われており、キダチアロエ抽出物4%投与群で軟便と好中球の増加が報告されている。そこで本研究では、最高用量を4%とし1年間慢性毒性試験を行った。【方法】5週齢のWistar Hannover ラット雄42匹、雌44匹を各4群に分け、それぞれ0%、0.16%、0.8%、4%の割合でキダチアロエを混餌投与した。開始から1年後に剖検を行った。【結果】全動物が実験終了まで生存した。臨床症状では、投与開始後1週頃から雌雄共にキダチアロエ抽出物の4%群で軟便から下痢便が観察された。体重に関しては、雌雄共に4%群で対照群と比べ軽度の体重減少を認めた。血液学的検査及び血清生化学的検査では、雄の4%群で白血球数の増加と雌の0.8%群、4%群でヘモグロビン量の低下、雄の0.8%群、4%群と雌の4%群で無機リンの低下、雌の4%群でカルシウムの低下とアラニンアミノトランスフェラーゼの低下が観察された。回盲部リンパ節では雌雄共に4%群で腫大が高頻度に観察され、組織学的には類洞の著明な拡張と茶褐色色素の沈着の増加が観察された。腎臓では雌の4%群で相対重量の増加が認められ、雌雄共に4%群で尿細管の色素沈着増加が観察された。また、雌の0.8%群、4%群で心臓と脳の相対重量の増加を認め、雌の4%群で副腎の絶対重量の増加が観察された。【結論】今回の1年間の反復経口投与では、キダチアロエ抽出物の4%投与群で、下痢～軟便と体重減少、回盲部リンパ節の類洞拡張、回盲部リンパ節と腎尿細管における茶褐色色素沈着の増加が認められた。

P-69

PCB126胎生期暴露次世代・雄ラット精巣への影響についての検討

○横尾 清文¹⁾、和久井 信¹⁾、武藤 朋子²⁾、廣野 翔¹⁾、金井 好克²⁾、遠藤 仁^{2,3)}

(¹⁾麻布大 獣 比較毒性、²⁾杏林大 医 薬理、³⁾(株)富士バイオメディックス)

我々は過去、3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB126)胎生期暴露が次世代成長期のラット精子形成に与える影響に関して報告した。これまでの検討から、高用量PCB126胎生期暴露が精子形成に影響を及ぼすことが明らかとなった。しかし、低用量暴露での影響については不明であった。本報告では、SD(slc)ラット妊娠13-19日目までPCB126を7.5ug/kg/day (7.5ug群)、250ng/kg/day (250ng群)、2.5ng/kg/day (2.5ng群)、25pg/kg/day (25pg群)、0ng/kg/day (対照群)連日経口投与を行った。出生後、7週齢、17週齢における精子形成について、精子形成ステージ、各ステージにおける精上皮細胞数/セルトリ細胞数について比較検討を行った。生後7週齢・17週齢での体重および相対精巣重量は各群間で有意差は認められなかった。高用量暴露群(7.5ug群・250ng群)では7・17週齢において、Spermatogonia, Spermatidsの発育に影響が認められた。これに対し、低用量暴露群(2.5ng群)では7週齢においてSpermatidsの発育に影響が認められたが、17週齢では認められなかった。本研究は麻布大学ハイテク・リサーチ・センター研究プロジェクト(代表:代田欣二・赤堀文昭)で行ったものである。

P-70

マウスにおける reserpine 誘発低体温による精巣毒性

○佐藤 亮¹⁾、福田 芽衣子¹⁾、南 孝則¹⁾、北浦 敬介¹⁾、松本 智志¹⁾

(¹⁾大塚製薬 徳島研究所)

【目的】

ラットの陰嚢を局所的に10°Cの冷水中で冷却すると、精巣のステージXIVの精細管、主に分裂期精母細胞が特異的に障害されることが報告されている。しかしながら、精巣の局所的な冷却ではなく、全身性の低体温の精巣に及ぼす影響については報告がない。そこで今回、reserpineをマウスに単回投与して低体温を誘発し、精巣毒性の発現について検討した。また、精巣毒性の発現が低体温に起因することを確認するために、ケージ保温による低体温の防止による検討も実施した。

【方法】

10週齢の雄ICRマウスにreserpineの100 mg/kgを単回腹腔内投与し、投与後96時間まで経時的に直腸温を測定し、精巣を病理組織学的に検査した。また、reserpineによる体温低下を防止するために、reserpine投与後、マウスをケージ保温した群とケージ保温しない群の2群に分けて飼育し、投与後72時間まで経時的に直腸温を測定し、精巣を病理組織学的に検査した。

【結果】

Reserpine投与後6時間より96時間まで、30°Cを下回る最低26°Cに達する低体温が持続した。病理組織学的検査では、投与後24, 48, 72及び96時間の精巣でステージI～Vの円形精子細胞の核の空胞化が認められた。また、ケージ保温によりreserpineによる体温低下を防止した動物では、体温は33-36°Cを示して低体温は抑制され、ステージI～Vの円形精子細胞の核の空胞化も認められなかった。

【まとめ】

Reserpine単回投与マウスにおいて低体温が誘発され、精巣ではステージI～Vの円形精子細胞の核の空胞化が認められた。この精巣の変化は保温による体温低下の防止により抑制された。以上のことより、ステージI～Vの円形精子細胞の核の空胞化の発現は、reserpine投与後の低体温の持続による影響であることが強く示唆された。

ブスルファンのラット胎盤に対する影響

○古川 賢¹⁾、白田 浩二¹⁾、阿部 正義¹⁾、林 清吾¹⁾、小川 いづみ¹⁾

(1)日産化学工業 生物科学研究所 安全性研究部)

【目的】抗がん剤のブスルファン (BUS) は妊娠ラットに投与することにより矮小、小脳症、小眼球症及び白内障などを誘発することが知られているが、胎盤への影響についての報告は極めて少ない。本発表ではBUS暴露ラットの胎盤について経時的に病理組織学的検索を実施し、その影響について検討した。【材料及び方法】BUSはオリーブオイルに懸濁し、0及び10mg/kgの2用量にて妊娠12、13及び14日にラットに腹腔内投与し、妊娠13.5、14.5、15、16及び21日に胎盤を摘出した。胎盤重量を測定し、ホルマリン固定後、組織病理検査を実施した。【結果】胎盤重量は投与群で妊娠21日において低下し、肉眼的に胎盤は小さく、辺縁部の白色領域は拡大していた。基底層の厚さはいずれに時期においても対照群と比較して差は認められなかったものの、迷路層の厚さは妊娠21日においてのみ有意に減少していた。病理組織学的に迷路層では投与群で妊娠13.5-16日のいずれにおいても栄養膜細胞のアポトーシスの増加及び細胞増殖活性の低下が認められた。基底層では投与群で妊娠13.5日において栄養膜細胞のアポトーシスの増加、妊娠14.5日において細胞増殖活性の低下が認められた。また、基底層における細胞増殖活性は対照群及び投与群ともに迷路層と比較して低く、妊娠15日以降では有糸分裂像はほとんど認められなかった。妊娠21日では投与群で迷路層の合体性栄養膜細胞は減少し、栄養膜中隔は部分的に菲薄化し、母体血管腔は不規則に拡張していた。さらに栄養膜中隔及び臍帯血管壁において石灰沈着が認められた。肉眼的に胎盤辺縁部の白色を呈した部位は破裂した被包脱落膜、絨毛膜無毛部及び壁側卵黄嚢の細胞退廃物よりなり、その量は対照群と比較して増加していた。【考察】BUSは細胞増殖活性の高い迷路層では栄養膜細胞にアポトーシスを誘発し、その細胞増殖を抑制することが明らかとなった。一方、細胞増殖活性の低い基底層ではその感受性が乏しく、胎盤重量低下は迷路層の低形成に起因することが明らかとなった。

*P-72

Tocotrienol ラット慢性毒性試験で認められた肝結節性病変について

○田崎 雅子¹⁾、黒岩 有一¹⁾、岡村 俊也¹⁾、梅村 隆志¹⁾、西川 秋佳¹⁾、広瀬 雅雄¹⁾

(1)国立衛研 病理部)

【目的】穀類やパーム油などに豊富に含まれるビタミンE群の一つであるtocotrienolは、コレステロール抑制作用、抗酸化作用があることから、健康食品や食品添加物として広く使用されている。しかし、長期摂取における生体への影響についての報告がないことから、ラットを用いた1年間慢性毒性試験を行った。その結果、雌雄の最高用量投与群(2.0%)の肝臓に、嚢胞を伴う結節性病変が高頻度に観察された(雄12/14例、雌19/20例)。そこで、今回この病変の意義を明らかにすることを目的に、雌の投与群に認められた病変について病理組織学的及び免疫組織学的検索を行った。

【方法】6週齢のWistar Hannover ラットにtocotrienolを2.0%の濃度で1年間混餌投与した雌の肝臓について、H.E.染色及び免疫組織学的検索(抗体:Desmin、Vimentin、PCNA、GST-P)を行った。

【結果】認められた結節状病変では、肝細胞索の乱れ、核の肥大、周囲への圧排像が観察されたが、グリソン鞘は内在していた。周囲には壊死像は観察されなかった。その多くがエオジンに淡染性の内容物を容れた嚢胞を伴い、内容物は筋原性マーカーであるDesmin、Vimentinの免疫染色に対し陽性を示した。多くの結節内で、肝細胞のPCNA陽性率は高かったが、GST-Pの免疫染色では陰性であった。しかし、一部、結節内に境界明瞭なGST-P陽性巣を伴うものも認められた。

【結論】結節性病変に随伴して認められた嚢胞は、免疫染色等の結果から伊東細胞が関与するといわれる肝海綿状変性であると考えられた。また、周囲への圧排像とともに、結節内の肝細胞がPCNAの高い陽性率を示したことから、本結節は、増殖性病変であると考えられ、過形成結節と診断した。さらに、結節内にGST-P陽性巣を伴うものが認められたことは、本結節と変異細胞巣とは関連性のない病変であることが示唆された。

*P-73

特発性間質性肺炎モデルの最適化

○阪本 晃佳¹⁾、田村 一利²⁾、三井 雅之³⁾、白岩 和己、堤 雅弘⁴⁾

(¹⁾京都市立大学 人間環境 食環境、²⁾ポゾリサーチセンター 病理、³⁾三重大学、⁴⁾済生会中和病院 臨床病理)

【目的】特発性間質性肺炎 (IIP) モデルとして、fluorescein isothiocyanate (FITC) や bleomycin (BLM) の気管内投与による系が報告されているが、間質の線維化から蜂窩肺へと至るヒトの IIP を反映したモデルは確立されていない。ラットを用いて FITC を経気道的に投与したところ、FITC は肺に残存して炎症を持続させるが、単独では強い肺胞上皮障害を誘発しないことが明らかとなった。そこで今回、FITC と BLM を組み合わせて投与条件を検討することとした。

【方法】6週齢の雄性 SD ラットを 1 週間順化飼育して実験に供した。ラットをエーテル麻酔下で気道が見えるように保定し、第 1 群は、FITC (0.5mg) と BLM (0.4mg) の混合溶液を 0、3、7 日目に、第 2 群は、FITC (1.5mg) を 0 日目、BLM (0.6mg) を 3、7 日目に経気道的に投与した。28 日目および 56 日目に動物を剖検し、肺について病理組織学的に検討した。また、 α -smooth muscle actin (α -SMA) について免疫組織化学染色を行った。

【結果】投与終了後、急性障害により、第 1 群は 25%、第 2 群においては 75% が死亡した。28 日目、両群の肺の全葉において、炎症性細胞浸潤と斑状に広がる肺胞間質の線維化が観察された。線維化巣内に α -SMA 陽性の筋線維芽細胞が認められ、一部では肺胞基底膜断裂、肺胞構築の破壊が生じていた。56 日目、炎症は寛解し、病変領域は縮小していた。

【考察】第 1 群の投与条件において、高い生存率を確保しながら、急性炎症と慢性炎症が混在した組織像を観察することができた。FITC と BLM の混合投与は、病理学的変化の進行が一様でないヒトの IIP に類似したモデルの確立に有効であると考えられた。

*P-74

アロキサンの誘発糖尿病ラットの 前胃扁平上皮増殖性病変 —インスリン投与による増殖抑制効果—

○佐野 智弥¹⁾、尾崎 清和¹⁾、児玉 安史²⁾、松浦 哲郎¹⁾、奈良間 功¹⁾

(¹⁾摂南大学 薬学部 病理学研究室、²⁾広島国際大学 薬学部 毒性薬理学教室)

WBN/Kob ラットに糖尿病の早期発症を誘発する目的でアロキサンを単回投与したところ、投与後 50 週以後、舌、食道、前胃において扁平上皮の増殖性変化がみられ、前胃では扁平上皮癌に進展したことを第 19 回本学会で報告した。この増殖性病変は剖検時まで高血糖高尿酸が持続した個体に好発し、必ず高度の炎症を伴っていた。今回はインスリン投与によって血糖値を制御し、増殖性病変に及ぼす影響について検討した。

【方法】約 15 週齢の雄 WBN/Kob ラットに 40 mg/kg のアロキサンを単回静脈内投与して糖尿病を誘発後、インスリンペレットを埋め込み血糖値を制御した群 (AL+In 群、10 匹)、高血糖を持続したアロキサン単回投与群 (AL 群、16 匹)、さらにアロキサンを投与しない糖尿病自然発症群 (Cont 群、16 匹) を用いた。いずれの群も約 90 週齢にて剖検し、前胃の増殖性病変を比較検討した。

【結果】AL 群では、約 90% のラットが概ね高度な前胃扁平上皮の過形成を示し、約 30% が癌に進展した。本群では粘膜上皮層の化膿性炎症、上皮細胞間の真菌・桿菌増殖、粘膜下織におけるリンパ球・形質細胞浸潤が顕著で、前胃の増殖性変化を示す多数例の舌、食道にも扁平上皮過形成がみられた。AL+In 群の血糖値は概ね正常値にコントロールされたが、一過性に高値を示すこともあった。本群では約 30% のラットに軽度な前胃粘膜の過形成が観察されたが、粘膜の炎症性病変や真菌の感染は殆ど見られず、舌や食道にも増殖性及び炎症性変化を欠いていた。Cont 群では軽度～中等度の前胃扁平上皮過形成が約 40% のラットに発生し、当該例は軽度の炎症性変化を伴っていた。

【結論】アロキサン誘発性のラット前胃増殖性病変は、血糖値のコントロールにより完全に抑制された。加えて、炎症性病変も完全に消失したことから、糖尿病による感染感受性の上昇に伴う持続的な細菌・真菌感染とそれに起因する炎症性変化の増殖性病変に対する多大な関与が示唆された。

イソロイシン、ロイシンの膀胱発癌修飾作用の検討

○柚木 孝之¹、魏 民¹、木下 アンナ¹、土井 賢一郎¹、大森 雅子¹、福島 昭治^{1,2}、鰐淵 英機¹

(¹大阪市大院医 都市環境病理学、²日本バイオアッセイ研究センター)

【目的】現在、健康食品を介して、イソロイシン、ロイシンなどの分枝鎖アミノ酸 (BCAA) を摂取する機会が増加している。以前の報告では、イソロイシンおよびロイシンに膀胱発癌促進作用があることがラットを用いて示されており、また西洋では高アミノ酸食によって膀胱腫瘍の発生率が高いという疫学的な報告もある。今回、N-butyl-N(4-hydroxy)nitrosamine (BBN) 誘発ラット膀胱発癌モデルを用いて、イソロイシンおよびロイシンの膀胱発がん修飾作用の検討を行った。【方法】6週齢、雄性F344ラット1群30匹7群に4週間、BBN 0.05%の自由な飲水投与を行なった後、このうち6群にイソロイシン又は、ロイシンをそれぞれ0.5、1.0%、又は2.0%の用量で混餌投与した。残り1群(対照群)はそのまま基礎飼料を投与した。基礎食には調整食のAIN93Gを改変したものをを用いた。実験開始36週後に全動物を屠殺し、膀胱に10%中性緩衝ホルマリンを注入して固定した後摘出し、切開して膀胱粘膜に発生した隆起性病変を観察し、個々の病変対して病理学的な検索をおこない分類した。【結果】実験中動物には特に異常を認めず、体重も各群間に有意差なく増加していった。肝臓、腎臓など膀胱以外の臓器にも特に異常を認めなかった。膀胱粘膜には各群、直径1mmに満たない小さな結節から、直径2cmほどの有茎性ポリープまで様々な病変の発生を認めた。病変個々に対し病理学的に検索した結果、尿路上皮癌の発生率は対照群で70.0%、イソロイシン0.5%、1%、2%各投与群でそれぞれ65.5%、63.3%、62.1%であり、ロイシン0.5%、1%、2%各投与群ではそれぞれ50.0%、65.5%、66.7%でありともに対照群に比し有意な変化を認めなかった。乳頭腫、PN過形成においても有意な変化を認めなかった。【結論】本実験においては、イソロイシン、ロイシンの膀胱発癌修飾作用を認めなかった。

*P-76

MeIQx 誘発大腸発がんに対するエタノールの影響

○串田 昌彦^{1,2}、魏 民²、木下 アンナ²、尾崎 圭介¹、須方 督夫¹、
宇和川 賢¹、福島 昭治³、鰐淵 英機²

(¹住友化学株式会社 生物環境科学研究所、²大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学、
³日本バイオアッセイ研究センター)

【目的】エタノールはそれ自体には発がん性はないが、疫学データより、ヒトの大腸がんの危険性を高めることが報告されている。一方、肉や魚の焼け焦げに含まれるヘテロサイクリックアミンであるMeIQxは、肝臓を標的とする遺伝毒性発癌物質であるが、大腸がんの前がん病変と考えられているAberrant crypt foci (ACF)の形成も誘導することが知られている。以前我々は200ppmのMeIQxによりイニシエートしたラットに、種々の用量でエタノールを飲水投与することにより、用量依存性に肝発がん促進作用を示すことを報告した。そこで本研究では同モデルにおける、エタノールの大腸発がんに対する影響について検討した。【方法】21日齢のF344ラットに200ppmのMeIQxを8週間混餌投与後、エタノールを0、0.1、0.3、1、3、10、20%の各用量で16週間飲水投与した。試験にはMeIQx投与群は各群15例、MeIQx非投与群では各群5例を使用した。肉眼的に、Aberrant crypt foci (ACF)の形成、および病理組織学的検査を実施した。【結果】ACFの形成はMeIQx投与群は非投与群に比べ有意に増加した。しかしながらACFの形成に対するエタノール投与の影響は認められなかった。一方、腺腫の形成は0.1%、0.3%および20%群にそれぞれ1例、1例、2例認められたが、用量相関性は認められなかった。MeIQx非投与群では腫瘍の形成は認められなかった。また、エタノールは大腸上皮の細胞増殖性には影響を与えなかった。【結論】以上のことから、エタノールはMeIQx誘発大腸発がんに対して、促進効果を示さないことがわかった。

*P-77

ナタネ原油由来 4-vinyl-2,6-dimethoxyphenol [Canolol] のスナネズミ *H. pylori* 感染および胃発癌の抑制作用

○豊田 武士¹⁾、塚本 徹哉¹⁾、曹 雪源¹⁾、関 孝弘²⁾、森村 茂²⁾、前田 浩³⁾、立松 正衛¹⁾

(¹⁾愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学部、²⁾熊本大学大学院 自然科学研究科、³⁾崇城大学 薬学部)

【目的と方法】ナタネ原油中に含まれる抗ラジカル活性物質 4-vinyl-2,6-dimethoxyphenol [Canolol] の酸化抑制作用と発癌予防効果を評価するために、スナネズミ動物モデルを用いて Canolol の *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染胃炎および胃発癌への影響を調べた。短期および長期実験を行い、短期実験群は試験群として 7 週齢雄スナネズミに *H. pylori* (ATCC43504) を感染させ、2 週間後から 0.1% Canolol に抗酸化剤の BHT 0.5ppm を添加した AIN93G 飼料を投与した (A 群)。また、BHT 0.5ppm 入り飼料投与群 (B 群)、感染コントロール群 (C 群) を作成し、実験 12 週で屠殺した。長期実験群は *H. pylori* 感染 2 週間後から *N*-methyl-*N*-nitrosourea (MNU) 10ppm を 20 週連続投与した。また、実験 8 週間後から同様に Canolol 投与群 (G 群)、BHT 投与対照群 (H 群)、対照群 (I 群) も作成し、実験 52 週で屠殺した。【結果と考察】スナネズミ血清抗 *H. pylori* 抗体価、ガストリン値、血清 8-OHdG とともに Canolol 投与群で有意に低かった。組織学的には、A 群では胃粘膜炎症浸潤/過形成、COX-2・iNOS 染色のスコアおよび BrdU index が有意に低下し、胃粘膜の IL-1 β 、TNF α 、COX-2、iNOS mRNA 発現量が低下した。長期群における胃発癌発生率は H 群および I 群で高く、G 群で有意に低かった。いずれも B 群と C 群、H 群と I 群で明らかな差は無かった。Canolol の抗酸化作用により *H. pylori* 感染胃炎および胃発癌を抑制する可能性が示唆された。

P-78

食塩食投与による *Helicobacter pylori* 感染スナネズミ腺胃粘膜と各種炎症関連因子

○山本 昌美¹⁾、塚本 徹哉¹⁾、豊田 武士¹⁾、高須 伸二¹⁾、平野 直樹¹⁾、立松 正衛¹⁾

(¹⁾愛知県がんセンター 研 腫瘍病理)

【目的】*Helicobacter pylori* (以下 Hp) 感染スナネズミモデルにおいて、1) 高食塩食は用量依存性の腺胃発癌を促進すること、2) 高濃度食塩が胃表層粘液層の性状変化をもたらすことを明らかにしてきた。そのメカニズム解明のため、スナネズミモデルにおいて、高食塩食の各種炎症関連因子 (BrdU、COX-2、iNOS) 発現に与える影響を検索した。

【方法】スナネズミを 4 群 (Hp + 10% 食塩食群、Hp + 通常食群、10% 食塩食群、通常食群) に分けて、BrdU (陽性細胞数 / 1 腺管)、iNOS (陽性細胞数 / 粘膜長)、COX-2 (発現部位粘膜長 / 全体の粘膜長) の炎症関連因子の発現を免疫組織学的に検討した。

【結果】1) BrdU 発現は、Hp 感染により上昇したが、Hp 感染 + 10% 食塩食群と Hp 感染 + 通常食群では統計学的有意差は見られなかった。2) iNOS 発現は Hp 感染に加え、高食塩食投与により増加した ($P < 0.05$)。3) COX-2 発現は Hp 感染、高食塩食投与により増加した ($P < 0.05$)。

【結論】Hp 感染スナネズミにおける高食塩食の腺胃発癌促進作用は、iNOS、COX-2 の炎症関連因子の上昇が関与している可能性が示唆された。

*P-79

中期イニシエーション活性検索法を用いた4-oxo-2-hexenalの発がん性の検討

○高須 伸二^{1,2)}、塚本 徹哉¹⁾、平田 暁大^{1,2)}、豊田 武士¹⁾、河井 一明³⁾、酒井 洋樹²⁾、
山本 昌美¹⁾、柳井 徳磨²⁾、柵木 利昭²⁾、葛西 宏³⁾、立松 正衛¹⁾

(¹⁾愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学、²⁾岐阜大学 応用生物科学部 獣医病理学、³⁾産業医科大学 産業生態科学研究所 職業性腫瘍学)

ω -3不飽和脂肪酸の脂質過酸化産物である4-oxo-2-hexenal(4-OHE)は、*in vitro*において、*Salmonella* TA100及びTA104株で遺伝毒性を示し、マウスに経口投与した際に、食道、胃、大腸においてDNA付加体を形成することが報告されている。しかし、*in vivo*での十分な検討は現在行われていない。今回、ラットの肝胎盤型glutathione S-transferase (GST-P)陽性巣を指標として、物質のイニシエーション活性を評価出来る中期イニシエーション活性検索法を用いて、4-OHEの*in vivo*での検討を行った。7週齢雄F344ラットの2/3肝部分切除後、18時間後に4-OHEを胃内投与した。実験2週目より0.015% 2-acetylaminofluoreneを2週間混餌投与し、実験3週目に0.8ml/kg体重の四塩化炭素を胃内投与し、実験5週目に屠殺した。その後、肝臓におけるGST-P陽性巣を定量的に評価した結果、4-OHE投与群は有意に高いイニシエーション活性を示さなかった。

P-80

n-ブチルグリシジルエーテルの長期吸入暴露によるラットの鼻腔腫瘍

○梅田 ゆみり、妹尾 英樹¹⁾、片桐 卓¹⁾、相磯 成敏¹⁾、長野 嘉介¹⁾、福島 昭治¹⁾

(¹⁾日本バイオアッセイ研究センター)

n-ブチルグリシジルエーテル (BGE) は、エポキシ樹脂の反応性希釈剤、塩素系溶剤の安定剤、化学薬品の間体として使用されている遺伝毒性物質である。今回、BGEの長期吸入暴露により、ラット鼻腔腫瘍誘発と、その病理組織学的変化の特徴について報告する。【方法】6週齢のF344/DuCrjラットを用い、群構成は4群(0、10、30、90 ppm)で、雌雄各群とも50匹(計400匹)とした。投与は1日6時間、週5日間、2年間、動物に全身暴露した。鼻腔は3ヶ所の横断面で標本作製し、病理組織学的に検索した。【結果】腫瘍性病変では、30 ppm群に移行上皮分布領域で腺腫が発生した。90 ppm群では扁平上皮癌の発生増加が目立ち、主に呼吸上皮分布領域にみられた。その組織像は低分化のものから角化を示す高分化なものまで様々であった。また、扁平上皮乳頭腫、腺扁平上皮癌、鼻腔神経上皮腫等もみられた。上記腫瘍性病変に関連して、呼吸上皮に炎症、扁平上皮化生、異型を伴う扁平上皮過形成及び移行上皮の過形成、嗅上皮に萎縮、呼吸上皮化生及び扁平上皮化生、粘膜下腺に過形成がみられた。以上、鼻腔腫瘍の発生にはBGEの遺伝毒性発がん機序に高濃度暴露による細胞毒性変化が加わって、より多彩な病理組織像を呈したと推測される。(本試験は厚生労働省の委託により実施した)

投与濃度 (ppm)	雄				雌			
	0	10	30	90	0	10	30	90
扁平上皮乳頭腫				1				
腺腫			5		1	1	2	
扁平上皮癌				35				28
腺扁平上皮癌								1
鼻腔神経上皮腫				1				2
肉腫: NOS								1
呼吸上皮								
炎症		2	2	22			2	31
扁平上皮化生		2	10	42		1	6	43
扁平上皮過形成*			1	32				39
移行上皮の過形成			8				6	
嗅上皮								
萎縮		1	9	24			1	29
呼吸上皮化生		3	1	5	8		1	5
扁平上皮化生				5				8
粘膜下腺								
過形成				3				

* 異型を伴う

検索動物数: 50匹/群

*P-81

4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) の経気管投与によるラット肺発がんの検討

○楠岡 修^{1,2)}、三井 雅之²⁾、坂本 晃佳³⁾、青木 明美¹⁾、田村 一利¹⁾、
辻内 俊文⁴⁾、小西 陽一⁵⁾、堤 雅弘⁶⁾

(¹⁾ ポゾリサーチセンター、²⁾ 奈良県立医科大学 分子病理、³⁾ 京都府立大学 人環 食環境、⁴⁾ 近畿大学 理工 生命科学、
⁵⁾ 国際毒性病理学会、⁶⁾ 済生会中和病院 病理部)

【目的】近年、ヒトでは肺腺癌増加の一因として深く吸引するフィルター付きタバコの普及が挙げられている。本実験では、タバコ由来の発癌物質であるNNKを低濃度で肺全体に分散する条件と高濃度で分散しにくい条件とでラットに経気管的に投与し、暴露条件の違いによる肺の腫瘍性病変の発生について検討した。【材料及び方法】動物は7週齢のWistar系雄ラットを用い、第1群は生理食塩液を0.2mL、第2群は酸化鉄溶液0.2mLと空気0.5mL、第3群は高濃度NNK + 酸化鉄溶液0.1mL、第4群は低濃度NNK + 酸化鉄溶液0.2mLと空気0.5mL、第5群は低濃度NNK溶液0.2mLと空気0.5mLを1週間に1回の頻度で合計8回気管内に投与した。投与液の濃度はNNKの高濃度が140mg/mL、低濃度が28mg/mL、酸化鉄はNNKと同濃度の28mg/mL又は140mg/mLとした。酸化鉄は発癌促進を目的とし、空気は溶液を肺全体に広く分散させるために溶液と同時に投与した。全動物をNNKの最終投与後69週にエーテル麻酔下で安楽死させ、肺を摘出し10%リン酸緩衝ホルマリンを注入し固定した。常法に従いパラフィン包埋後、H.E.染色標本を作製し病理組織学的に検索すると共に、増殖性病変の組織からDNAを抽出しPCR-SSCP法にてKi-ras遺伝子の点突然変異について検索を行った。【結果および考察】第1及び2群と比較しNNKを投与した第3から5群で肺胞上皮過形成および腺腫が高頻度に発生した。NNKを投与した群では第4群でのみ腺癌が発生し、さらに第4群では第3群と比較し腺腫の発生頻度及び発生個数の増加もみられた。なお、いずれの群の増殖性病変においてもKi-ras遺伝子の点突然変異は検出されなかった。以上より、NNKの総投与量は第3群で第4群より多いにもかかわらず腺腫の発生は第4群で多くみられ、発がん物質の肺全体への広い散布が肺発がんのリスクを高めることが示唆された。

*P-82

ラットDMBA誘発乳腺腫瘍における新生仔期内分泌かく乱化学物質 (DES) 投与の修飾作用についての早期検索

○川口 博明¹⁾、早田 正和¹⁾、吉川 剛^{1,2)}、春山 恵美子^{1,2)}、梅北 善久¹⁾、吉田 浩己¹⁾

(¹⁾ 鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 腫瘍学講座、²⁾ (株)新日本科学)

【目的】7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) で誘発されるラット乳腺腫瘍における新生仔期 diethylstilbestrol (DES、強力なエストロゲン作用を有する内分泌かく乱化学物質) 単回投与の修飾作用について早期検索を試みた。【材料と方法】生後24時間以内の雌SDラットにDES (Group I: 0, II: 0.1, III: 1, IV: 10, V: 100 µg/body) を単回皮下投与し、性周期を観察した。生後50日目にDMBA, 10 mgを1回経口投与し、触診による乳腺腫瘍の発生を観察、生後100日目に剖検した。全例、腹部乳腺を採取しカルミン染色によるwhole mount標本作製、病理組織学的検索を行った。【結果】・IV、V群それぞれ73, 100%のラットに持続発情がみられた。・解剖時にI～V群それぞれ100, 100, 93, 47, 6%のラットに黄体が見られ、IV、V群では卵巣及び子宮重量の有意な低値が認められた。・生後100日目のwhole mount標本ではI～V群それぞれ36, 35, 21, 27, 12%のラットに1匹当たり0.36, 0.88, 0.29, 0.47, 0.12個の充実性腫瘍が見られた。また、0, 0, 14, 40, 100%のラットに微小嚢胞が見られ、IV、V群で有意な高値を認めた。・TEB数がIII群で有意な高値を、V群で有意な低値を示した。【まとめ】早期検索では新生仔期DES大量 (100 µg) 投与により容易に性腺刺激機構が障害され、嚢胞の発生を増加させることが判明した。また、DES, 0.1 µg投与群に比し、100 µg投与群では充実性腫瘍の発生個数が減少することが明らかとなった。

*P-83

ラット DHPN-SDM 甲状腺発がんモデルにおける浸潤癌発生に対する被膜病変の意義

○高見 成昭¹⁾、今井 俊夫¹⁾、蓮村 麻衣¹⁾、曹 永暁¹⁾、広瀬 雅雄¹⁾

(¹⁾ 国立衛研 病理部)

【目的】N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine (DHPN) と抗甲状腺剤である sulfadimethoxine (SDM) によるラット甲状腺二段階発がんモデルにおいて、初期病変として、濾胞組織では甲状腺腫及び濾胞上皮細胞の巣状過形成/腺腫、甲状腺被膜周囲では単離した濾胞上皮細胞の被膜への侵入と被膜炎が誘発され、その後、被膜部位に浸潤癌が高頻度に発生することを報告した。今回、被膜周囲に侵入した濾胞上皮と被膜炎あるいは浸潤癌発生との関連を明らかにする目的で、甲状腺全体の連続切片を作製し、各病変の局在性を病理組織学的に解析した。【方法】F344雄ラット15匹にDHPN (2800 mg/kg 体重)を単回皮下投与した1週後よりSDM (0.1%)を飲水投与し、5、8及び10週目にエーテル深麻酔下にて動物を屠殺、甲状腺を採取した。甲状腺全体をパラフィン包埋、連続切片のHE染色標本を作製し、更に5週目の切片に対してiNOS及びssDNAに対する免疫組織化学を行った。両側の甲状腺を14領域に分けて病理組織学的に観察し、病変の分布状況を解析した。【結果】5週目には被膜周囲への濾胞上皮細胞の侵入と被膜炎が観察され、両者は概ね同様の分布状況を示した。炎症が被膜周囲のみならず濾胞組織内にも広がり示す強い被膜炎のみられる部位では、一部の炎症細胞のiNOS/ssDNA陽性像がみられた。8及び10週目には被膜部位に合計各100、129個の浸潤癌が認められた。浸潤癌は、高頻度に被膜炎のみられた領域の周辺部に多数発生する傾向を示した。また、解析した浸潤癌の38%には被膜に接する巣状過形成と、59%には腺腫との連続性がみられた。【結論】被膜周囲に侵入する濾胞上皮細胞は被膜炎の発生に関連するが、浸潤癌との直接の関連は否定的であった。また、被膜炎は組織傷害性を示す一方で、被膜炎存在下では腺腫のみならず巣状過形成からも高頻度に浸潤癌へ進展することから、発がんプロGRESSIONに寄与することが示唆された。

P-84

沖縄原産の薬草であるベニバナボロギクのラットAOM誘導大腸発癌モデルにおける修飾効果の検討

○森岡 孝満¹⁾、新垣 淳也¹⁾、砂川 奈穂¹⁾、千葉 至¹⁾、森田 奈苗¹⁾、吉見 直己¹⁾

(¹⁾ 琉球大学 医学部 腫瘍病理学)

【はじめに】沖縄には、日本本土とは異なる薬草が数多く自生しており古くからこれらを食材や民間薬として利用してきている。100歳以上の高齢者割合が日本一である沖縄県では、生活環境、生活スタイル及び食生活などの観点から長寿因子に関する検討がなされている。しかし、沖縄原産の薬草のがん化学予防効果に関する科学的な評価はされていないのが現状である。今回、沖縄原産の薬草であるベニバナボロギク *Crassocephalum crepidioides* (CC) の熱水抽出物の大腸前癌病変への修飾効果をラット Azoxymethane (AOM) 誘導大腸発癌モデルを用いて検索した。【方法】5週齢雄F344ラットを第1群:AOM+基礎食(CE-2)、第2群:AOM+0.1% CC含有食、第3群:AOM+0.5% CC含有食、第4群:0.5% CC含有食、第5群:基礎食の5群に分け、第1-3群は基礎食及びCC含有食の経口投与1週目と2週目の計2回、AOMの皮下注射(20mg/kg) 行い大腸前癌病変である大腸陰窩変異巣(ACF)とムチン滯濁巣(MDF)を誘発した。第1-5群共に基礎食及びCC含有食経口投与開始から5週目に屠殺し大腸を摘出した。ホルマリン固定後、Alcian blue (pH2.5) 染色によるMDFのカウントとMethylene blue 染色によるACFのカウントを行った。その後、パラフィン薄切標本を用いてβ-カテニン蓄積変異巣(BCAC)のカウントやアポトーシス及び細胞増殖活性について検討した。【結果】0.1%および0.5% CC投与群は有意にACF数とMDF数の抑制が認められた。また、BCAC数の抑制も認められた。CC投与により、有意な細胞増殖抑制とアポトーシス誘導が認められた。【結語】ベニバナボロギク熱水抽出物はラット大腸発癌モデルにおいてその前癌病変であるACFとMDFの発生を抑制した。その抑制機序として細胞増殖抑制及びアポトーシス誘導が関与していることが考えられた。

*P-85

Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha(PPAR α) agonistによる肝細胞増殖機構における肝細胞増殖因子(HGF)の動向とその役割

○山岡 牧子¹⁾、末吉 純久¹⁾、岩崎 省吾¹⁾、益本 吉廣¹⁾、角田 崇¹⁾、棚瀬 隆宏¹⁾、小池 知三¹⁾

(¹⁾杏林製薬 研究センター)

【目的】肝細胞増殖因子(Hepatocyte growth factor: HGF)は、1984年に肝細胞の最も強力な増殖因子として発見されて以来、他の上皮系細胞への増殖作用や逆に肝癌細胞に対する増殖抑制作用、抗アポトーシス作用、抗線維化作用、臓器保護作用などの多彩な作用を兼ね備えた因子として注目されている。今回、PPAR α agonistとして汎用されているWy-14,643を部分肝切除ラットに経口投与し、PPAR α agonistの肝細胞増殖機構におけるHGFの動向を検索した。

【材料・方法】6週齢のF344/DuCrjラット(n=51)にWy-14,643 100 mg/kgまたは対照群として溶媒(0.3%メチルセルロース)を経口投与した。投与1日後に2/3部分肝切除術(Partial hepatectomy: PH)を実施し、PH後1、2、4、7、10及び14日に経日的に麻酔下で屠殺し、サンプリングを実施した。肝臓重量測定、ELISA法による肝臓中及び血漿中のHGF測定並びに病理組織学的検索を実施した。

【結果及び考察】Wy-14,643投与群の肝重量はPH4日後より絶対及び相対ともに対照群の約1.6～2.6倍に増加した。また、肝臓中においてPH1～14日後、血漿中においてはPH4～10日後にHGF量の低下が認められた。病理組織学的には、Wy-14,643投与群においてPH1日後にmitotic indexの増加が認められた。以上の結果より、Wy-14,643投与群では肝重量は増加したが、肝臓中のHGFの持続的な低下が認められた。この持続的なHGFの低下は、正常な細胞の増殖には不利となるが、逆に前癌細胞に対しては増殖に有利な環境になりえると考えられ、Wy-14,643による肝発癌過程においてHGFが何らかの重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

*P-86

ラット肝二段階発がんモデルを用いたFenofibrateの肝発がん機序に関する研究：酸化ストレスの関与

○西村 次平¹⁾、出羽 康明^{1,2)}、六車 雅子¹⁾、金 美蘭^{1,3)}、三枝 由紀恵^{1,2)}、剣持 佑介¹⁾、
河野 太一¹⁾、横内 友祐¹⁾、田崎 雅子⁴⁾、梅村 隆志⁴⁾、三森 国敏¹⁾

(¹⁾農工大 獣医病理、²⁾岐阜大院 連合獣医、³⁾農工大 院 連合農学、⁴⁾国立衛研 病理)

【目的】我々は第33回日本トキシコロジー学会において、Fenofibrate (FF) 投与ラットにおける肝臓の初期変化として、DNA修復/細胞周期/アポトーシス関連遺伝子の発現変動及び8-OHdGの上昇を報告した。本実験ではFFの肝発がんメカニズムを更に詳細に検討するため、以下の実験を行った。【方法】F344ラット(6週齢、雄)にDEN単回腹腔内投与(200mg/kg)し、その2週間後から0、3000あるいは6000ppmのFFを13週間混餌投与した。FF投与開始1週間後には2/3肝部分切除を実施した。その後、得られた肝臓について、酵素活性測定(FAOS; Catalase; SOD)、低密度マイクロアレイ、real time RT-PCRを行うと共に、DEN処置ラット抽出ミクロソームを用いてROS測定を行った。【結果】酵素活性測定では、対照群に比し、3000又は6000ppm群で、FAOS(19.9又は19.5倍)及びCatalase(1.9又は1.8倍)は上昇したが、SOD(0.70又は0.68倍)は低下した。遺伝子発現解析では、脂肪酸代謝(Aco; Cyp4a1)、酸化ストレス(Gpx2; Cat; Ugt1a6)、DNA修復(Apex1; Mgmt; Xrcc5; Gadd45a)、細胞周期(Cyclin D1)関連遺伝子の発現上昇が、一方、第I相(Cyp1a2)・第II相(Gsta2; Gstm2)系薬物代謝酵素、DNA修復(Mlh1; Top1)、細胞周期(Chek2; p21; p27)、アポトーシス(Gadd45b)関連遺伝子の発現低下が認められた。In vitroでのROS測定では10 μ M以上のFF添加時にROS産生亢進が認められた。現在、免疫染色や8-OHdG測定を実施中であり、それらの解析結果も併せて報告する。

*P-87

フルメキンによるマウス肝発がんプロモーションにおける酸化ストレスの関与

○剣持 佑介¹⁾、高橋 美和²⁾、本 光喜³⁾、六車 雅子¹⁾、西村 次平¹⁾、
金 美蘭¹⁾、河野 太一¹⁾、横内 友祐¹⁾、三森 国敏¹⁾

(¹⁾農工大 獣医病理、²⁾国立医薬品食品衛生研究所、³⁾富士薬品)

【目的】動物用抗菌剤のフルメキン (FL) はマウスの肝臓に対し発がん性を示し、その発がん機序には酸化ストレスの関与が示唆されている。今回、その発がんプロモーション機序を検討するため以下の実験を行った。【方法】雄性ICRマウスを用い二段階肝発がん試験を実施した。diethylnitrosamine (DEN) のイニシエーション処置2週後からFL 4000 ないし 0 ppm を混餌投与し、FL 投与開始1週後に部分肝切除を施した。採材した肝臓について、GGT組織化学、およびPCNA免疫染色を行った。遺伝子発現解析として、肝total RNAを用い、低密度マイクロアレイより発現変動遺伝子を検索し、real time RT-PCR法を用いて定量解析を行った。また、肝ミクロソーム分画を用いてFLの代謝過程における活性酸素種 (ROS) の産生を測定した。【結果】FL投与群では、肝細胞の小葉中心性肥大、壊死、および有糸分裂像が観察された。GGT染色およびPCNA免疫染色ではDEN群に比較してDEN+FL群で陽性細胞数が有意に増加した。遺伝子発現解析では、酸化ストレスの防御を担う第二相解毒酵素のGsta2、Gstm2、Nqo1、Ephx1、γGCS、それらを標的遺伝子とする転写因子のNrf2、MAPKに属するERK5、細胞増殖関連の転写調節因子であるc-junなどの発現がDEN群に比較してDEN+FL群で有意に上昇した。肝ミクロソームでのFLによるROS産生は有意な増加を示した。【考察】FLはROSを産生するが、第二相解毒酵素により減弱されると思われる。FLの発がんプロモーション作用の主因は肝細胞壊死・再生の繰り返しにあると考えられ、一方で駆逐しきれなかったROSによりレドックス感受性のある増殖関連因子が活性化されるという補助的な経路が関与する可能性が示唆された。

*P-88

1-Nitropropane および 2-Nitropropane のラットを用いた中期肝発がん性試験

○土井 悠子¹⁾、今井 則夫¹⁾、萩原 昭裕¹⁾、河部 真弓¹⁾、古川 文夫¹⁾、大塚 雅則²⁾

(¹⁾(株)DIMS 医科学研究所、²⁾(財)化学物質評価研究機構)

1-Nitropropane (1-NP)はガソリン添加剤、ロケット推進燃料、化学合成中間体として使用されており、その異性体である2-Nitropropane (2-NP)は化学合成の中間体として種々の化学工業製品の製造に使用されている他、溶剤として、あるいはペンキやガソリンの添加剤として広く使用されている。1-NPおよび2-NPは、いずれも強制経口投与および吸入暴露でのがん原性試験が実施されているが、1-NPについては、がん原性は認められていない。一方で、2-NPでは両投与経路において肝がんの発生が示されている。本実験では、長期がん原性試験にてがん原性の有無が明らかとなっている2化合物について、中期肝発がん性試験法(伊東法)を用い、ラットにおける肝臓の前がん病変発生に対する修飾作用の有無を検索した。

6週齢のF344系雄性ラットにN-nitrosodiethylamine (DEN)を200 mg/kgの用量で単回腹腔内投与した。2週後より1-NPまたは2-NPをそれぞれ0.8、4.0、20 mg/kgの用量で各15匹に強制経口投与を開始した。DEN投与3週後(1-NPまたは2-NP投与開始1週後)に2/3肝部分切除を実施した。1-NPまたは2-NPの6週投与後に肝臓を摘出し、胎盤型Glutathione S-transferase (GST-P)陽性細胞巢を定量的に解析した。

GST-P陽性細胞巢の定量的解析において、単位面積あたりの個数、面積ともに、2-NPの20 mg/kg投与群において統計学的に有意な高値が認められた。1-NPについては、いずれも統計学的な差は認められなかった。

以上、1-NPおよび2-NPを0.8、4.0、20 mg/kgの用量でラットに投与した結果、2-NPについては、肝臓に対して発がんプロモーション作用を示すが、1-NPは同作用を示さないことが明らかになった。

なお、本研究は(独)新エネルギー・産業技術総合開発機構の受託事業として実施した。

2-Amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxalineの低用量における ラット発がん性の検討

○村井 隆¹⁾、森 聖²⁾、Jin Seok Kang²⁾、森村 圭一郎²⁾、
鰐淵 英機²⁾、戸塚 ゆ加里³⁾、福島 昭治⁴⁾

(¹⁾塩野義製薬(株)新薬研究所、²⁾大阪市立大学大学院医学研究科 都市環境病理学、
³⁾国立がんセンター 研究所 がん予防基礎研究、⁴⁾日本バイオアッセイ研究センター)

【目的】2-Amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx) は魚や肉などの焼け焦げ中に含まれるヘテロサイクリックアミンの一種で強い遺伝毒性作用を有し、100 ppm以上の用量でラット肝がんを用量依存性に発生させることが知られている。しかし、低用量における発がんリスクについての報告はない。そこで今回、MeIQxの低用量発がん性についてラットを用いて検討した。

【方法】6週齢の雄性F344/DuCrjラットを51匹ずつ4群に分け、第1群は対照群とし、第2～4群にはMeIQxをそれぞれ0.001, 1 および100ppmの濃度で104週間混餌投与し、各種臓器におけるがんの発生を病理組織学的に検索した。また、肝臓における前がん病変の指標であるGST-P陽性細胞巢の発生、酸化ストレスのマーカーであるDNAの8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG)形成レベル、およびMeIQx-DNA付加体形成レベルを検索した。

【結果】第4群(100 ppm)においてのみ肝細胞がん、肝細胞腺腫、皮下組織の線維腫、乳腺線維腺腫およびジンバル腺腫瘍が第1群(対照群)と比較して有意に発生した。第3群(1 ppm)以下の群では各種臓器において対照群と比較して有意な腫瘍の発生は認められなかった。肝臓におけるGST-P陽性細胞巢の発生においては第1～3群で有意差は認められなかった。8-OHdGおよびMeIQx-DNA付加体形成レベルについても検索したすべての群間で差が認められなかった。

【結論】MeIQxはラットにおいて1ppm以下の低用量では発がん性を示さないことがわかり、遺伝毒性発がん物質でも発がんには実際上の閾値が存在するという我々の主張を支持するデータと考える。

*P-90

ラット肝中期発がん性試験法を用いたジフェニルアルシンの 肝発がん修飾作用の検討

○魏 民¹⁾、木下 アンナ¹⁾、北野 光昭²⁾、土井 賢一郎¹⁾、柚木 孝之¹⁾、福島 昭治³⁾、鰐淵 英機¹⁾

(¹⁾大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学、²⁾カネカ ライフサイエンス研究所、
³⁾日本バイオアッセイ研究センター)

【目的】有機ヒ素化合物であるジフェニルアルシン酸(DPAA)は化学兵器ジフェニルシアンアルシまたはジフェニルクロロアルシに由来する分解物である。近年、DPAAは現在も地下水や土壌に残留していることが知られており、飲水を介して神経毒性などの健康被害が報告されている。またDPAAはその発がん性も懸念されているがその詳細は不明である。そこで今回、DPAAの発がん修飾作用をラット肝中期発がん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6群にわけ、第1-4群にはイニシエーション処置としてdiethylnitrosamine(DEN)を一回腹腔内投与した。一方、第5-6群では溶媒である生理食塩水を投与した。2週後、第1-4群にはそれぞれDPAAを0, 5, 10, 20 ppmの濃度で6週間飲水投与した。また、第5,6群には0あるいは20 ppm DPAAを飲水投与した。いずれの群も実験第3週目に2/3部分肝切除を行った。実験開始8週後に屠殺し、肝の前がん病変の指標であるglutathione S-transferase(GST-P)陽性細胞巢の個数及び面積を定量的に解析した。【結果】肝臓の絶対および相対重量は、DEN処置の有無にかかわらず20 ppm DPAA群で有意に増加した。DEN処置群において、20 ppm DPAAではDEN単独投与群に比較して肝GST-P陽性細胞巢の単位面積当たりの数および面積ともに有意に増加した。また、DEN無処置群において、対照群、20 ppm DPAA群にはGST-P陽性細胞巢の発生は認められなかった。【結論】DPAAはラット肝発がんプロモーション作用を有することが明らかとなった。

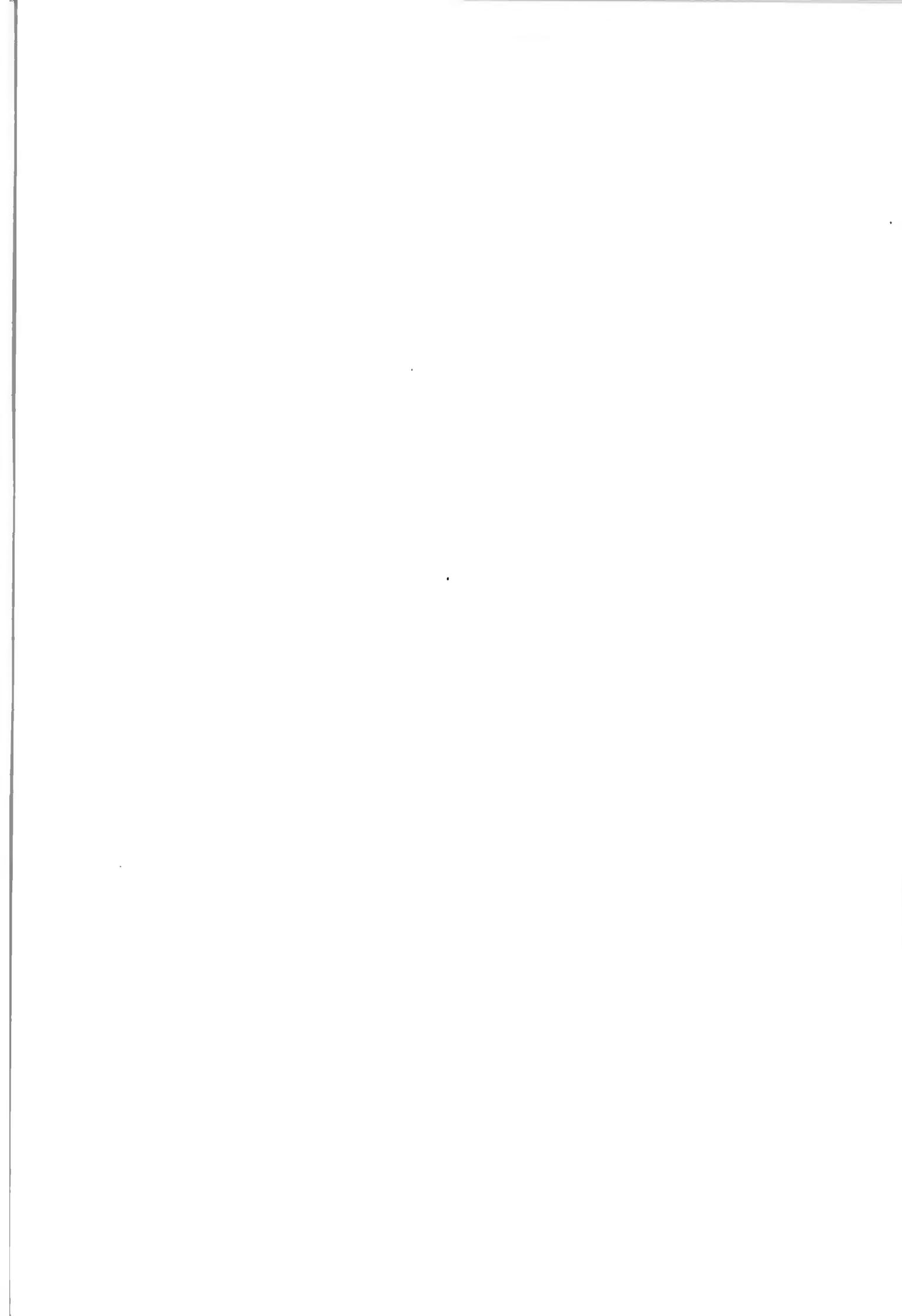
*P-91

ラット中期肝発がん性試験法を用いたカテキン及び グルコン酸銅の発がんリスクの評価

○阿部 正義¹⁾、白田 浩二¹⁾、古川 賢¹⁾、Juneja Lekh Raj²⁾、大久保 勉²⁾、中江 大^{3,4)}

(¹⁾日産化学工業株式会社 生物科学研究所 安全性研究部、²⁾太陽化学株式会社、
³⁾東京都健康安全研究センター、⁴⁾東京農業大学)

【目的】カテキンは、抗酸化作用等による好影響が期待され食品成分として汎用されるが、in vitroにおいて銅イオンの存在下で酸化性DNA傷害を生成するとも報告されている。一方、グルコン酸銅は、栄養機能食品の成分としての使用の拡大が予想される。本研究は、カテキンとグルコン酸銅の単独または複合投与の及ぼす影響について、ラット中期肝発がん性試験法を用いて検索した。【方法】実験は、F344系雄ラットにN-nitrosodiethylamine (DEN)を200 mg/kgの用量で1回腹腔内に投与し、その2週間後から無処置下、カテキン(5000 ppm混水)またはグルコン酸銅(10、300、6000 ppm混餌)の単独投与下、あるいはカテキンとグルコン酸銅6000 ppm併用投与下で6週間飼育した。なお、別に、DEN非処置条件下にて無処置及びグルコン酸銅6000 ppm群を設けた。全動物には、実験開始の3週間後に、2/3部分肝切除術を施行した。全生存動物は、実験開始の8週間後に屠殺し、肝臓におけるGST-P陽性細胞巣及び陽性単細胞について定量的に解析した。【結果】GST-P陽性細胞巣数は、DENを投与したグルコン酸銅6000ppm群及びそのカテキン併用群において、有意に増加した。また、GST-P陽性単細胞数は、DEN投与の有無に関わらず、グルコン酸銅6000ppm群及びそのカテキン併用群において有意に増加した。一方、グルコン酸銅10及び300ppm並びにカテキン単独によるGST-P陽性細胞への影響は認められなかった。【考察】以上より、グルコン酸銅は、高用量で肝に増殖性病変誘発リスクを有するものと判明した。一方、本実験条件におけるカテキンの作用は明らかではなかった。



発表者索引

(数字は演題番号)

A

阿部 正義 P-71, P-91
 足立 健児 P-22
 相磯 成敏 P-52, P-80
 穴川 明子 P-4, P-8
 安藤 稔 P-5
 安藤 亮 P-56
 安藤 洋介 WS2-2, P-63
 青木 明美 P-81
 青木 豊彦 WS1-4, P-54
 新垣 淳也 P-84
 朝元 誠人 O-9, P-39, P-40,
 P-43
 浅野 哲 P-10
 芦澤 直樹 P-27
 Azman, Seeni P-38

B

Betz, Laura J. P-67
 Brix, Amy E. P-65

C

曹 雪源 P-77
 Cheung Connie O-12
 千葉 至 P-84
 千早 豊 P-1, P-49, P-50
 チョウ 永晩 P-33
 曹 永晩 P-35, P-83

D

出羽 康明 O-11, P-42,
 P-86
 土井 賢一郎 O-8, P-75, P-90
 土井 邦雄 O-2
 土井 悠子 P-43, P-88

E

江幡 幸子 P-2
 遠藤 仁 O-7, O-10, P-69
 榎本 秋子 S1-1, P-28
 榎本 眞 P-64

F

藤平 司郎 P-4, P-8
 藤井 悦子 P-58
 富士本 仁 O-5, P-46, P-61,
 P-62
 藤本 和則 WS2-2
 藤島 純子 P-50
 藤田 春香 P-15
 藤谷 知子 P-11
 福田 芽衣子 P-70
 福井 規雄 P-19
 福岡 鮎美 P-58
 福島 昭治 S1-2, O-8, P-45,
 P-47, P-48,
 P-52, P-75,
 P-76, P-80,
 P-89, P-90

福里 陽子 O-1
 文本 誠一 P-13
 古濱 和久 P-15
 古川 文夫 P-88
 古川 賢 P-71, P-91
 古川 知宏 P-49
 二口 充 P-39

G

Gonzalez, Frank O-12
 後藤 恵美子 P-57
 後藤 真由美 P-15

H

萩原 昭裕 P-88
 袴田 志野婦 P-63
 浜村 政夫 P-21, P-25
 浜野 宝子 P-37
 原 敦子 P-2
 原田 孝則 S1-1, P-28
 Hard, Gordon C.
 P-55, P-67
 春山 恵美子 P-82
 長谷川 和成 P-14
 橋浦 進一郎 P-64
 橋爪 昌美 P-64
 蓮村 麻衣 P-35, P-83
 畠山 洋文 P-3
 早川 和宏 P-54
 林 清吾 P-71
 林 新茂 P-67
 林 修次 P-48, P-58
 東山 浩之 P-10
 樋野 興夫 P-6, P-53
 平川 公昭 P-49
 平野 直樹 P-78
 平田 暁大 WS1-2, P-30,
 P-79
 廣出 充洋 S2-2
 廣野 翔 O-7, P-69
 広瀬 雅雄 O-5, O-13,
 O-16, P-33,
 P-34, P-35,
 P-41, P-46,
 P-61, P-62,
 P-72, P-83
 久田 茂 P-19
 Hochedlinger, Konrad
 O-6

外岩戸 尚美 O-9, P-40
保坂 有砂 P-57
細井 理代 P-14
細川 京子 P-59, P-68
細川 暁 P-54

I

市原 敏夫 P-43
一条 和幸 P-49
五十嵐 麻希 P-32
池田 亜紀子 P-26
池田 五子 P-16, P-37
池見 直起 P-25
今井 清 P-14
今井 則夫 P-88
今井 俊夫 P-33, P-35,
P-83
今井田 克己 WS1-1, P-59,
P-68
今岡 尚子 P-15
猪又 晃 P-54
井上 薫 O-5, P-46, P-61,
P-62
井上 知 O-4
井上 忠志 P-6, P-53
石井 雄二 P-34
石川 修司 P-9
石崎 まゆみ P-14
伊藤 和美 WS2-2, P-63
伊藤 今日子 P-9
伊藤 格 P-44
岩坂 俊基 P-12, P-17
岩崎 省吾 P-26, P-85
岩田 聖 P-14
岩田 眞 P-5
泉 啓介 P-24
泉澤 信行 P-9

J

Jaenisch, Rudolf
O-6

金 美蘭 WS1-3, O-11,
P-42, P-86,
P-87

Jokinen, Michael P.
P-65

Juneja Lekh Raj
P-91

K

角 将一 P-5
梶川 悟 P-9
梶谷 華子 P-12
掛樋 君予 P-49
掛谷 知志 P-62
柿本 恒知 P-12, P-17
亀之園 剛 P-49
上村 尚 P-11
上村 裕洋 P-1, P-49, P-50
金井 好克 O-7, O-10, P-69
金子 吉史 P-26
Kang Jin Seok P-89
神吉 けい太 P-34
菅野 剛 P-51
葛西 宏 P-79
片桐 卓 P-52, P-80
加藤 敦彦 P-58
加藤 あゆみ P-47
加藤 淳彦 P-22
加藤 千恵 P-22
可徳 小四郎 P-21, P-25
勝田 真一 P-57
勝田 元子 P-19
勝田 修 P-20
河部 真弓 P-88
川口 博明 P-82
河井 一明 P-79
剣持 佑介 P-42, P-86,
P-87
木原 亨 P-14
吉川 千奈美 P-23
木村 徹 P-53

木下 アンナ S1-2, P-45,
P-47, P-48,
P-75, P-76,
P-90

喜多 勝俊 O-3
北野 光昭 P-90
北浦 敬介 P-70
北澤 利明 P-28
清沢 直樹 P-63
小林 潔 WS2-1
小林 稔秀 P-5
児玉 倫哉 P-50
児玉 安史 P-74
児玉 幸夫 P-41
河下 伸 P-16
甲野 裕之 P-29, P-31,
P-36
小池 知三 P-85
小泉 治子 P-3
小嶋 五百合 S1-1
爰島 洋子 P-51
小西 陽一 P-81
河野 太一 P-42, P-86,
P-87
小谷 猛夫 P-13
小谷 百合 P-51
河内 眞美 P-6, P-53
熊谷 文明 P-18
熊谷 和善 WS2-2, P-63
熊野 篤 P-51
久野 壽也 P-59, P-68
黒岩 有一 O-11, O-16,
P-34, P-41,
P-44, P-72
串田 昌彦 P-76
楠岡 修 P-81
桑形 麻樹子 P-18
桑原 眞紀 P-28
桑村 充 P-13
桑村 有規 P-49
鋏先 恵美子 P-21, P-25

L

Lamarre, Jonathan
P-13

M

前田 博 P-1, P-50
前田 浩 P-77
前川 昭彦 P-7
孫谷 弘明 P-49
牧野 俊彦 P-63
真鍋 淳 WS2-2, P-63
Maronpot, Robert
S1-3
丸尾 益美 P-2
丸山 敏之 O-4
柵木 利昭 P-30, P-79
益本 吉廣 P-26, P-85
増村 健一 O-13, P-45
松田 陽子 P-59, P-68
松本 博士 S2-3
松本 泉美 P-6, P-53
松本 浩二 P-27
松本 正博 P-4, P-8
松本 智志 P-70
松島 圭太 P-56
松浦 正男 P-2
松浦 哲郎 O-1, O-3, P-23,
P-74
道前 喜子 P-6, P-53
Miller, Rodney A.
P-65
南 孝則 P-70
美濃部 安史 S2-3
三田村 真奈 P-10
三井 雅之 P-73, P-81
満石 三喜男 P-21, P-25
三森 国敏 WS1-3, O-11,
P-42, P-44,
P-86, P-87
光本 篤史 P-64
宮嶌 宏彰 P-1

美谷島 克宏 P-12, P-17
宮島 留美子 P-14
宮川 義史 P-12, P-17
宮本 真吾 P-29, P-31
宮浦 英樹 S2-3
森 秀樹 O-6
森 聖 P-47, P-89
森本 純司 O-14
森本 泰夫 P-60
森村 圭一朗 S1-2, O-8, O-12,
P-47, P-48, P-89
森村 茂 P-77
森岡 孝満 P-84
森田 奈苗 P-84
守住 孝輔 P-21
本 光喜 O-11, P-27,
P-44, P-87
六車 雅子 O-11, P-42,
P-86, P-87
村井 隆 P-89
村上 雄一 P-4, P-8
武藤 朋子 O-7, O-10, P-69
武藤 信吾 S1-3

N

難波江 恭子 P-43
長井 佳代子 P-14
永井 武 P-57
長野 嘉介 P-52, P-80
永岡 隆晴 P-1, P-50
永田 治 P-27
永田 伴子 P-18
永田 百合子 P-5
永谷 真理子 P-56
内木 綾 O-9
内藤 沙紀 P-54
中江 大 O-13, P-32,
P-91
中原 豊 O-1, P-21, P-25
中村 厚 P-56
中野 健二 P-9

中島 弘尚 P-43
中島 信明 S1-1, P-28
仲辻 俊二 P-4, P-7, P-8
中山 光二 S2-3
中澤 俊 P-27
奈良間 功 O-1, O-3, P-23,
P-74
根岸 正彦 S1-3
西川 秋佳 O-13, O-16,
P-34, P-41,
P-72
西森 未来 P-57
西村 次平 O-11, P-42,
P-86, P-87
西岡 浩一郎 P-2
能美 健彦 O-13, O-16,
P-41, P-45
野村 護 P-3
Nyska, Abraham
P-65

O

大庭 和彦 P-27
大神 明 P-60
小縣 昭夫 P-11
小川 いづみ P-71
小川 久美子 P-38, P-39
小川 哲郎 P-18
大平 東子 P-56
大河内(高田)江里子
S1-4
大塚 亮一 S1-1, P-28
大石 裕司 O-11, P-4, P-7,
P-8
岡田 学 O-4
岡田 味世子 P-37
岡本 郁司 P-10
岡村 俊也 O-16, P-34,
P-41, P-72
岡野 圭太 P-41
岡崎 欣正 P-4, P-8
岡崎 義光 P-57

沖本 一夫 P-6, P-53
 大久保 勉 P-91
 大町 康 O-15
 大森 雅子 P-45, P-75
 小野 美穂子 P-9
 小野寺 博志 WS2-3
 大田 泰史 P-25
 長村 義之 P-12
 押方 孝文 P-21, P-25
 大塚 雅則 S2-3, P-88
 大槻 勝紀 O-14
 尾崎 圭介 P-76
 尾崎 清和 O-1, O-3, P-23, P-74

S

三枝 由紀恵 P-42, P-86
 齋藤 文代 S2-3
 斎藤 幸一 S2-3
 斉藤 義明 P-18
 酒井 洋樹 P-30, P-44, P-79
 坂入 鉄也 P-16
 阪本 晃佳 P-73, P-81
 坂元 康晃 O-13
 佐野 文子 P-16, P-37
 佐野 智弥 O-1, P-23, P-74
 竿尾 光祐 P-59
 佐竹 茂 P-50
 佐藤 秀隆 P-57
 佐藤 亮 P-24, P-70
 佐藤 慎哉 P-38
 佐藤 洋 P-15
 佐藤 陽子 P-64
 佐藤 順子 P-51
 Seely, John C. P-55, P-67
 関 孝弘 P-77
 関 高樹 P-6, P-53
 関島 勝 S2-3
 Sells, Donald M. P-65
 妹尾 英樹 P-52, P-80

柴田 雅朗 O-14
 渋谷 淳 S2-1, O-5, P-46, P-61, P-62
 志賀 敦史 P-14
 清水 宏之 P-64
 下 武男 P-27
 下井 昭仁 P-3
 篠原 雅巳 P-17
 篠塚 淳子 O-2
 白井 智之 S2-3, O-9, P-38, P-39, P-40, P-43
 白岩 和己 P-73
 白木 克尚 P-9
 正田 俊之 P-12, P-17
 園田 二郎 P-54
 早田 正和 P-82
 末吉 純久 P-26, P-85
 菅野 澄夫 P-32
 杉江 茂幸 P-29, P-31, P-36
 杉本 次郎 P-16, P-37
 杉本 哲朗 P-58
 須方 督夫 P-76
 住田 佳代 S2-3
 砂川 奈穂 P-84
 鈴木 出 P-3
 鈴木 雅実 P-22, P-58
 鈴木 里加子 P-29, P-31, P-36
 鈴木 智 P-59, P-68
 鈴木 周五 S2-4
 鈴木 倫 P-5

T

多田 幸恵 P-11
 田川 正志 P-19
 高木 久宣 O-16
 高木 みづほ P-56
 高木 司郎 P-16, P-37
 高橋 明美 P-12, P-17
 高橋 正一 O-13

高橋 美和 WS1-3, O-5, O-11, P-46, P-61, P-62, P-87
 高橋 尚史 S1-1, P-28
 高橋 亮二 O-7
 高橋 智 O-9, P-38
 高居 宏武 P-22
 高見 成昭 P-33, P-35, P-83
 高須 伸二 P-30, P-78, P-79
 武田 眞記夫 S1-1, P-28
 武井 由弘 P-3
 竹腰 進 P-12
 竹下 健太郎 P-43
 竹内 文乃 P-9
 竹内 幸子 P-28
 田村 一利 P-56, P-73, P-81
 田中 雅彰 O-8
 田中 雅治 P-10
 田中 卓二 P-29, P-31, P-36
 棚瀬 裕文 P-26
 棚瀬 隆宏 P-85
 唐 明希 P-39, P-40
 谷 吉朗 WS2-2
 谷川 洋平 P-49
 田崎 雅子 O-16, P-34, P-41, P-42, P-72, P-86
 立松 正衛 WS1-2, P-30, P-77, P-78, P-79
 寺西 宗広 WS2-2, P-63
 Tien Eric S1-3
 戸門 洋志 P-1
 富永 武士 P-50
 富山 成人 S1-1
 鳥井 幹則 O-4
 鳥海 互 O-2

戸塚 ゆ加里 P-89
 豊田 武士 P-77, P-78, P-79
 坪田 健次郎 P-4, P-8
 土谷 稔 P-51
 土屋 紀子 O-4
 津田 洋幸 O-9
 辻内 俊文 P-81
 塚本 徹哉 WS1-2, P-30, P-77, P-78, P-79
 築館 一男 P-54
 角田 崇 P-85
 堤 雅弘 P-73, P-81

U

禹 麻美 O-5, P-46, P-61, P-62
 内田 和美 P-5
 植田 芳英 P-14
 上原 健城 O-4
 梅田 ゆみ P-52, P-80
 梅北 善久 P-82
 梅村 隆志 O-5, O-11, O-13, O-16, P-34, P-41, P-42, P-72, P-86
 宇波 明 O-11
 牛島 壮太 P-21
 牛島 俊和 S1-4
 白田 浩二 P-71, P-91
 白見 憲司 P-18
 内海 博之 P-16
 宇和川 賢 P-76

W

和久井 信 O-7, O-10, P-69
 Walker, Nigel J. P-65
 鰐淵 英機 S1-2, O-8, O-13, P-45, P-47, P-48, P-75, P-76, P-89, P-90
 Ward Jerrold O-12
 渡邊 学 P-32
 渡辺 満利 P-3
 渡辺 恭良 O-8
 魏 民 S1-2, O-8, P-45, P-47, P-48, P-75, P-76, P-90
 禹 桂炯 O-5, P-46, P-61, P-62
 Wyde, Michael E. P-65

X

項 安波 P-10

Y

矢可部 芳州 S2-3
 山田 知信 P-49
 山田 徹 P-53
 山田 泰広 O-6
 山口 悟 P-28
 山川 けいこ P-59, P-68
 山川 誠己 P-56
 山本 昌美 P-30, P-78, P-79

山本 幸男 S1-3
 山岡 牧子 P-26, P-85
 山下 啓子 O-9
 山下 龍 P-14
 山手 丈至 O-4, P-13
 大和矢 秀行 P-50
 山崎 雅輝 P-22
 山崎 裕次 P-12
 矢本 敬 WS2-2, P-63
 柳井 徳磨 P-30, P-79
 楊 秀英 P-1
 安場 正子 P-6, P-53
 安原 加壽雄 P-67
 安井 由美子 P-29, P-31, P-36
 安井 雄三 P-14
 横平 政直 P-59, P-68
 横尾 清文 O-7, P-69
 横内 友祐 P-42, P-86, P-87
 米川 妙子 P-10
 吉田 浩己 P-82
 吉田 緑 O-15, P-7, P-32
 吉田 敏則 S1-1
 吉川 剛 P-50, P-82
 吉見 美和 P-20
 吉見 直己 P-84
 義澤 克彦 P-4, P-8
 Yoshizawa Katsuhiko P-65
 湯浅 啓史 O-2
 柚木 孝之 P-75, P-90

協賛法人・会社ご芳名

(有)アグロトックス
旭化成ファーマ(株)
あすか製薬(株)
アステラス製薬(株) 安全性研究所
アナテック(株)
アボットジャパン(株)
岩井化学薬品(株)
エーザイ(株)
大塚製薬(株)
小野薬品工業(株) 福井安全性研究所
花王(株)
(財)化学及血清療法研究所
(財)化学物質評価研究機構 日田事業所
キッセイ薬品工業(株)
杏林製薬(株)
麒麟麦酒(株) 医薬開発研究所
グラクソ・スミスクライン(株) 筑波研究所
(株)クレハ 生物医学研究所
興和(株) 富士研究所
三栄源エフ・エフ・アイ(株)
三共(株) 安全性研究所
参天製薬(株) 研究開発センター
(財)残留農薬研究所
(株)三和化学研究所
シェリング・プラウ(株)
塩野義製薬(株)
シャープ(株)
(財)食品薬品安全センター 秦野研究所
(株)新日本科学
住友化学(株) 生物環境科学研究所
ゼリア新薬工業(株)
(株)組織科学研究所

第一アスピオファーマ(株)
第一製薬(株) 安全性研究所
大正製薬(株)
大日本住友製薬(株) 研究本部
大鵬薬品工業(株)
武田薬品工業(株)
田辺製薬(株)
中外製薬(株)
帝人ファーマ(株)
(株)DIMS 医科学研究所
富山化学工業(株)
日産化学工業(株) 生物科学研究所
日本エスエルシー(株)
日本新薬(株) 安全性研究部
日本たばこ産業(株) 安全性研究所
日本農薬(株)
(株)日本バイオリサーチセンター
ノバルティスファーマ(株)
バイエル薬品(株)
(株)パイオマシナリー
(株)パナファーム・ラボラトリーズ
万有製薬(株)
ファイザー(株) 中央研究所
(株)富士バイオメディックス
(株)富士薬品 第二研究所
ポーラ化成工業(株) 医薬品事業部
(株)ボゾリサーチセンター
三井化学(株)
三菱ウェルファーマ(株) 安全性研究所
(株)三菱化学安全科学研究所
持田製薬(株)
ワイス(株)

展示ブース会社ご芳名

RCCリミテッド日本支社
(株)ヴィジョンズ
(株)エイチ・アンド・ティー
オリンパス(株)
コーヴァンス・ジャパン(株)
シーティーシーラボラトリーシステムズ(株)
(株)組織科学研究所
(株)DIMS 医科学研究所

(株)ニチレイバイオサイエンス
日生研(株)
日本エスエルシー(株)
日本クレア(株)
日本農産工業(株)
浜松ホトニクス(株)
(株)山武

広告掲載会社ご芳名

(株)池田理化
コーヴァンス・ジャパン(株)
(株)札幌総合病理研究所
(財)残留農薬研究所
住化テクノサービス(株)
(株)組織科学研究所

(財)畜産生物科学安全研究所
(株)DIMS 医科学研究所
日本エスエルシー(株)
日本クレア(株)
(株)パイオ病理研究所
(株)パナファーム・ラボラトリーズ

ランチョンセミナー共催会社ご芳名

RCCリミテッド日本支社

シーティーシーラボラトリーシステムズ(株)

ドリンク協賛会社ご芳名

日本たばこ産業(株)

ネームホルダー協賛会社ご芳名

大日本住友製薬(株)

50音順(2006年12月1日現在)

第23回日本毒性病理学会講演要旨集

編 集 第23回日本毒性病理学会事務局
〒183-8509 東京都府中市幸町3-5-8
東京農工大学大学院共生科学技術研究院
動物生命科学部門病態獣医学研究分野

責任者 三森 国敏

GLPに対応した各種安全性試験を提供しています。

- 動物用医薬品
- 飼料添加物
- 飼料
- 化学物質
- その他食品等
- 各種毒性試験
- 農薬の鳥類試験（環境毒性）
- 家畜・犬・猫・魚等を用いる試験
- 人体用ワクチンに関する試験
- 食品などの分析
- 犬・猫・狂犬病等各種抗体検査



(財) 畜産生物科学安全研究所

受託試験のお問い合わせはこちらまで
<http://www.riast.or.jp/>

〒229-1132 神奈川県相模原市橋本台3丁目7番11号

TEL 042(762)2775 FAX 042(762)7979

病理組織標本作製は

さらなる進化へ

● 組織標本作製

HE染色標本作製(複数場所試験対応GLP、非GLP対応など)
特殊染色標本作製(PAS, Masson trichrome, Azan染色など)
免疫組織化学染色(アボトシス・酸化ストレスマーカーなど)
凍結切片・凍結非脱灰標本作製(脂肪染色・免疫染色対応)

● 組織学的検査

GLPに則し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

● 病理学的研究コンサルタント

研究企画から最終報告書まで

病理組織標本作製および検査

株式会社 バイオ病理研究所

Biopathology Institute Co., Ltd

〒873-0511

大分県国東市国東町小原1200-2

TEL:0978-72-0454 FAX:0978-72-2320

E-Mail: mail@biopathology.jp

URL : <http://www.biopathology.jp>

DIMS医科学研究所は

化学物質の発がん性の有無を短期的に予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



【受託試験の内容】

医薬品、農薬、食品添加物などについて、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(がん原性試験)
- 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病理組織学的検査
- 6 肝癌肺自然転移モデル

中期発がん性試験開発ラボ

DIMS

株式会社 DIMS医科学研究所
DIMS Institute of Medical Science, Inc.

〒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@dims.co.jp
URL: http://www.dims.co.jp



株式
会社

組織科学研究所

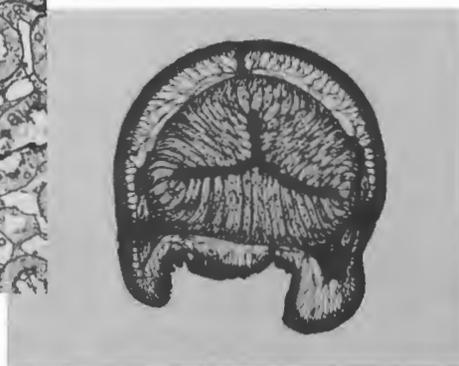
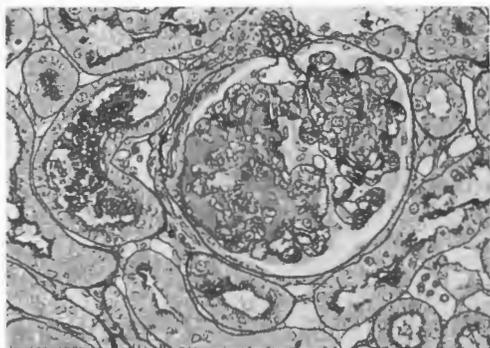
病理組織学的検査

- ◆ 病理組織標本作製
 1. GLP
 - ・省令およびGLPに基づいた安全性試験の病理組織標本作製
 2. 非GLP
 - ・各種動物の病理組織標本作製
 - ・薬効薬理試験の病理組織標本作製および評価
 - ・特殊染色標本作製 ・免疫染色標本作製
 - ・インプラント、アパタイト、人工関節、ステント等のサンプルの組織標本作製(樹脂包埋)
 - ・組織マイクロアレイ法によるパラフィン切片作製
 3. 臨床(動物)
 - ・臨床(動物)の病理組織標本作製および診断
 - ・遺伝子改変動物の表現型解析における病理組織学的スクリーニング
 - ・医学・歯学関係の学術研究用や学会発表用の病理組織標本作製
- ◆ 標本作製技術者の派遣
 1. 業務委託 長期間
 2. 人材派遣 短期間
- ◆ 病理組織標本作製技術者の研修
 1. 新人病理組織標本作製技術者の研修
 2. 病理組織標本作製技術者経験者研修コース
 3. オーダー病理組織標本作製技術研修コース

◆本社 問い合わせ先◆

〒198-0005 東京都青梅市黒沢 2-984-1
電話:0428-74-4741 FAX:0428-74-4505
E-mail: info@hslabo.co.jp
URL: http://www.hslabo.co.jp/

お陰様で開設から20年・・・病理組織検査の専門機関として検査してまいりました。これからも更に皆様に信頼される検査を実施していきたいと努力してまいります。各種試験の病理標本作製および病理組織検査を実施致します。是非一度、お問い合わせ下さい。



(株)札幌総合病理研究所

札幌市中央区南12条西18丁目3-17
Tel. 011-563-6215 Fax. 011-563-6299
メールアドレス sgpl@sgpl.co.jp
ホームページ <http://www.sgpl.co.jp>

研究所長 森 道夫
運営管理者 杉村 誠
研究部長 竹内雅也

The Institute of Environmental Toxicology (IET)

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 医薬品機構法 化審法 安衛法 薬事法(動物用医薬品)

受託試験項目

○各種急性毒性試験○一般毒性試験○発癌性試験○生殖毒性試験○神経毒性試験○免疫毒性試験○各種変異原性試験○毒性・発癌性に関する各種メカニズム試験○内分泌かく乱物質に関する各種評価試験○生体内物質測定試験○遺伝子解析、細胞分画試験○有効成分の性状、安定性、分解性等に関する試験○代謝運命試験○作物・土壌残留性試験○水質汚濁性に関する試験等
試験デザインの立案、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お答え致します。

創立 1970 年 以来 の 信 頼 と 豊 富 な 実 績



財団法人 残留農薬研究所

〒303-0043 茨城県常総市内守谷町 4321 番地

TEL : 0297-27-4501 (代表) URL : <http://www.iet.or.jp>

試験に関する問い合わせは、試験事業部業務課までお気軽にお電話ください。

TEL : 0297-27-4506,4509 Fax : 0297-27-1225 E-mail : info@iet.or.jp

SLCの実験動物



SPF動物

- クローズドコロニー
- マウス
Slc: ddY
☆lar: NCS
Slc: ICR
- ラット
Slc: SD
Slc: Wistar
Slc: Wistar/Hannover/Rcc
Slc: Wistar/ST
Hos*: Donryu
☆lar: Wistar(Wistar/namiohi)
☆lar: Long Evans
- モルモット
Slc: Hartley
- ウサギ
Slc: JW/CSK
Slc: NZW
Slc: Syrian
- ハムスター
- 近交系
- マウス
BALB/c Cr Slc
C57BL/6 Cr Slc
C57BL/6J Jms Slc
C3H/He Slc
DBA/2 Cr Slc
NZW/N Slc
A/J Jms Slc
AKR/N Slc
CBA/N Slc
C3H/He N Slc
C3H/He J Yok Slc
129X1/SvJ Jms Slc
- B10
コンジュニック
C57BL/10 Sn Slc
B10.A/Sg Sn Slc
B10.BR/Sg Sn Slc
B10.D2/nSn Slc
B10.QBR/Sx Slc
B10.S/Sg Slc

- ラット
F344/N Slc
WKAH/Hkm
BN/SsN Slc
LEW/SsN Slc
ACI/N Slc
PVG/SeaSlc
- *WM/Nrs
モルモット
Strain 2/Slc
Strain 13/Slc
MON/Jms/Gbs Slc
- スナネズミ
●文種群
- マウス
Slc: BDF1
Slc: CBF1
Slc: CDF1
Slc: B6C3F1

- ミュータント系
- ヌードマウス BALB/c Slc-nu
KSN/Slc

Clean動物

- クローズドコロニー
- マウス Std: ddY
ラット Std: Wistar
Std: Wistar/ST
- モルモット Std: Hartley
ウサギ Std: JW/CSK
Std: NZW

Conventional動物

- ☆ビーグル犬 国内繁殖生産(日本農産)
☆カニクイザル 国内繁殖生産ザル(野生動物研究所)
☆アカガザル 国内繁殖生産ザル(野生動物研究所)
☆ミニブタ 国内繁殖生産(住友チッソファームクラック)
フェレット 国内繁殖生産(中伊豆)

疾患モデル動物

- マウス
BXSb/MpJ Jms Slc-Yaa (自己免疫疾患)
C3H/HeJ Jms Slc-gld (自己免疫疾患)
C3H/HeJ Jms Slc-lpr (自己免疫疾患)
C57BL/6J Slc-gld (自己免疫疾患)
C57BL/6J Jms Slc-lpr (自己免疫疾患)
MRL/MpJ Jms Slc-lpr (自己免疫疾患)
NZB/N Slc (自己免疫疾患)
Slc:NZBWF1 (免疫不全白内障)
CTS/Shi (肥満糖尿病)
Slc:WBB6F1-W/WV (肥満糖尿病)
Slc:WBB6F1-SI/SId (肥満糖尿病)
NC/Nga Slc (皮膚炎)
- ☆Hos:HR-1 (ヘルペスマウス)
DBA/1 J Jms Slc (コラーゲン異常症)
SAMR1/Ta Slc (糖尿病)
SAMP1/Sku Slc (老化アミロイド症)
SAMP6/Ta Slc (老年性骨粗鬆症)
SAMP8/Ta Slc (学習・記憶障害)
SAMP10/Ta Slc (脳神経障害)
AKITA/Slc (肥満II型糖尿病)
C57BL/6 J HamSlc-ob/ob (肥満II型糖尿病)
☆C57BLKS/Jar-Lep^{ob}/Lep^{ob} (肥満II型糖尿病)
☆NSY/Hos (I型糖尿病)
HIGA/Nsc Slc (I型糖尿病)
B6.KOR/Stm Slc-ApoESM (アポE欠損高脂血症)
C.KOR/Stm Slc-ApoESM (アポE欠損高脂血症)
C3.KOR/Stm Slc-ApoESM (アポE欠損高脂血症)
D2.KOR/Stm Slc-ApoESM (アポE欠損高脂血症)

- ラット
SHR/lzm (高血圧)
SHRSP/lzm (脳卒中)
WKY/lzm (Sjögren症候群)
*DIR/Eis (糖尿病)
*DIR/Eis (食塩抵抗性)
KDP (I型糖尿病)
GK/Slc (II型糖尿病)
WBN/Kob Slc (高血糖好発)
SHR/NDmcr-cp (肥満・高血圧)
SHRSP/DMcr-fa/fa (肥満・高血圧・脳動脈硬化)
Slc:Zucker-fa/fa (肥満)
DA/Slc (コラーゲン異常症)
HWY/Slc (ヘルペスラット)
*EHBR/Eis (高ビリルビン血症)
Gunn/Slc-lj (高ビリルビン血症)
NAR/Slc (無アルブミン症)
SDR (矮小体症ラット)
Slc:WsRc-Ws/Ws (糖尿病)
DA/Slc-bg/bg (NK細胞機能低下)
☆コペンハーゲンラット (好中球増多症)
MES (腎臓病)
APA (腎臓病)
J2N-k (心筋モザイク)
J2N-n (心筋モザイク)
マストミス W・Y・Z系 (腎臓病)
モルモット BHS/NZ Slc (気道過敏症)
BHR/NZ Slc (気道過敏症)

*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) FAX (053) 486-3156

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)

New *IPAP-WIN*

病理標本画像解析システム

高精度の画像解析装置で研究をさらに効率化！！



●Windowsの最新のOSに対応

本システムはWindows-2000ならびにXPに対応しています。

●操作性の向上

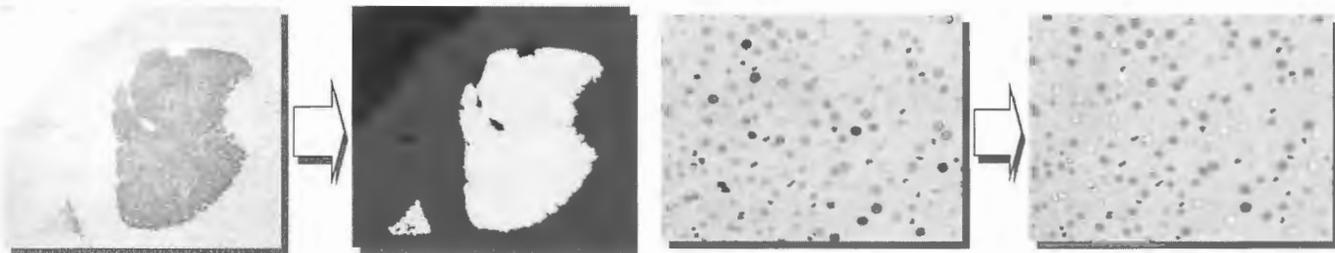
病理検査の画像解析手順に基づいたインターフェースの採用により画像処理の専門知識のない方でも簡単に使用出来ます。

●病理標本の解析に特化

従来のIPAPと同じく、病理組織標本の解析に特化した専用機能を標準搭載しましたので、従来の汎用画像処理装置と比較して、より簡単に、よりスピーディに操作出来ます。

●入力画像の自動補正の実現

画像解析精度を向上させるための、専用アルゴリズムを標準搭載していますので、視野毎に面倒だった画像のシェーディングや色温度の補正が不要です。



販売元: 住化テクノサービス株式会社

- 大阪 〒554-8558 大阪市此花区春日出中3-1-98
TEL(06)6466-5361 FAX(06)6466-5353
- 本社 〒665-0051 兵庫県宝塚市高司4-2-1
TEL(0797)74-2080 FAX(0797)74-2083

生体プロセッシング試料

メビオールジェル

冷やすとゾル、温めるとゲルになる不思議なジェル

- 温度に反応する、細胞・生体組織培養マトリクス
- 低温(15℃以下)で水溶液、25℃以上で透明なゲル状
- 立体的に培養した組織・細胞を、温度を下げるだけで回収
- 凍結乾燥品のため任意の培地を使用可能
- 細胞の3次元培養により、肝臓組織や軟骨組織を人工的に再構成
- 顕微鏡観察時の細胞固定、細胞の凍結保存など様々な用途に使用可能



価格

10mL	1ヶ入り	¥30,000
	5ヶ入り	¥100,000
50mL	1ヶ入り	¥60,000
	5ヶ入り	¥200,000

メビオールジェル関連商品

細胞培養作業用保温器具

メビオール ウォームプレート

- マイクロプレートサイズの薄型ウォームプレート
- 分注時にメビオールジェルを速やかにゲル化
- メビオールジェル使用時の培地交換や顕微鏡観察にも最適



価格 ¥19,000



株式会社 池田理化

<http://www.ikedarika.co.jp/>

本社 東京都千代田区鍛冶町1-8-6 神田KSビル 〒101-0044
TEL03-5256-1811 FAX03-5256-1818
つくばテクニカルセンター 茨城県つくば市赤塚牛ヶ淵586-9 〒305-0062
TEL029-837-2131 FAX029-837-2143
tc@ikedarika.co.jp

岩本町別館 TEL 03-3861-6211 つくば支店 TEL 029-836-6611
八王子支店 TEL 042-642-0570 宇都宮支店 TEL 028-610-3722
鶴見支店 TEL 045-501-5881 三島支店 TEL 055-975-0975
横浜支店 TEL 045-983-0491 藤枝支店 TEL 054-644-5551
平塚支店 TEL 0463-37-4711 大阪支店 TEL 06-6310-6507
千葉支店 TEL 0436-22-3738 神戸支店 TEL 078-272-9901
埼玉支店 TEL 049-245-7831

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



Taconic EUROPE
Quality Laboratory Animals and Services for Research



CLEA Japan, Inc.

Taconic
Quality Laboratory Animals
and Services for Research

Global Alliance for Laboratory Animal Standardization



REGISTERED ORGANIZATION
No. 2827-ISO 9001



JAB
QMS Accreditation
R002



日本クレア株式会社

TEL.03 (5704) 7011 <http://www.CLEA-Japan.com>



Panapharm Laboratories

非臨床試験総合受託研究機関

パナファーム・ラボラトリーズ

あらゆるニーズにお応えします。



安全性研究棟



代謝薬理研究棟



生化学研究棟

安全性試験

- 一般毒性試験 (単回投与, 反復投与: マウス, ラット, ウサギ, イヌ)
- 特殊毒性試験 (生殖発生, がん原性, 抗原性, 刺激性等: マウス, ラット, モルモット, ウサギ)

薬理試験

- 安全性薬理試験 (コアバッテリー試験, パチックランプ法によるhERG試験, フォローアップ試験, 補助的安全性薬理試験)
- 薬効薬理試験 (脳虚血, 喘息, COPD, 心筋梗塞, 皮膚炎, 関節炎, 腎炎, 担がん等の各種病態動物を用いた薬効試験)

薬物動態試験

- マウス, ラット, イヌ, サル, 病態動物等を用いた体内動態試験 (Hot, Cold)
- In vitro* 代謝試験 (ヒト肝ミクロソーム, ヒトP450 発現系)
- Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験

分析

- トキシコキネティクス (TK) 分析 (GC, GC/MS, HPLC, LC/MS/MS)
- 生体成分分析 (モノアミン等)

生化学試験

- 培養細胞を用いた *in vitro* 試験 (甲状腺作用, ステロール合成, コラーゲン合成等)
- ホルモン, サイトカイン等の測定 (RIA, EIA: GLP 適用も可能)
- 抗体作製 (免疫抗原作製, ポリ・モノクローン抗体作製, 抗体の標識・精製)
- アッセイシステムの開発 (RIA, EIA: GLP 適用も可能)

非臨床試験総合受託研究機関

株式会社 パナファーム・ラボラトリーズ

Panapharm Laboratories Co., Ltd.

●本社 / 〒 869-0425 熊本県宇土市栗崎町1285
TEL0964-23-5111 FAX0964-23-5122
Head office / 1285 Kurisaki-machi, Uto, Kumamoto, 869-0425 Japan

●東京連絡先 / 〒 105-0014 東京都港区芝2丁目1-30
TEL03-5443-5070 FAX03-3454-7573

●大阪連絡先 / 〒 541-0044 大阪市中央区伏見町4丁目-1-1
TEL06-6204-8541 FAX06-6204-8450

ホームページ <http://www.panapharm.co.jp/>

