

The 26th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

A photograph of a traditional Japanese garden in winter, covered in snow. In the background, a pagoda stands on a small island in a pond. The scene is framed by a dark green border.

# 第26回日本毒性病理学会 講演要旨集

KANAZAWA

2010年2月3日(水)・4日(木)



## Capitalize on Efficient and Timely Integration from Discovery through Proof of Concept

Covance combines world class service, scientific expertise, and a continuum of nonclinical toxicology and safety assessment services to provide greater efficiencies in meeting your drug development goals.

- Scientific thought leaders driving innovative service capabilities
- Development expertise across a wide range of therapeutic areas
- Team of over 30 Program Management personnel with 100% commitment to the execution of programs
- Designed and completed over 100 programs in the last 3 years for IND/CTA submission

To find out more about how our global investments can benefit you, visit [www.covance.com/toxicology](http://www.covance.com/toxicology).

**COVANCE.**

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

THE AMERICAS +1.888.CO Vance (+1-888-268-2623) +1-609.419.2240

EUROPE/AFRICA +800.2682.2682 +44.1423.500888

ASIA PACIFIC +800.6568.3000 +65.6.5677333

[www.covance.com](http://www.covance.com)

# 第26回日本毒性病理学会総会及び学術集会

## 目次

第26回日本毒性病理学会総会及び学術集会	1
会場への交通案内	3
会場案内	4
企業展示・ポスター展示会場	6
参加者への御案内	7
日本毒性病理学会のあゆみ	13
司会・座長一覧	14
日程表	15
プログラム	
特別講演	16
シンポジウム	17
一般口演	18
ポスター発表	22
講演要旨	
特別講演要旨	35
シンポジウム要旨	39
一般口演要旨	47
ポスター要旨	59
発表者索引	113
協賛法人・企業一覧	
広告ページ	

# 第26回日本毒性病理学会総会及び学術集会

## Twenty-sixth Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

1.期 日 2010年2月3日(水)・4日(木)

2.会 場 石川県立音楽堂  
〒920-0856 石川県金沢市昭和町 20-1  
TEL:076-232-8111(代)  
ANA クラウンプラザホテル金沢  
〒920-8518 石川県金沢市昭和町 16 番 3 号  
TEL:076-224-6111

3.会 長 田中 卓二  
(金沢医科大学腫瘍病理学)

### 4.プログラム委員会

委 員 長	西川 秋佳	(国立医薬品食品衛生研究所)
委 員	今井田 克己	(香川大学医学部)
	大石 裕司	(アステラス製薬株式会社)
	小川 久美子	(名古屋市立大学大学院・国立医薬品食品衛生研究所)
	堤 雅弘	(済生会中和病院)
	寺西 宗広	(第一三共株式会社)
	中山 裕之	(東京大学大学院)
	原田 孝則	(財団法人残留農薬研究所)
	山手 丈至	(大阪府立大学大学院)
	鰐渕 英機	(大阪市立大学大学院)

(50音順)

### 5.事務局

#### 【会期前(第26回学術集会)】

〒920-0348 石川県金沢市松村7丁目135-1  
株式会社金沢舞台 企画製作部内第26回日本毒性病理学会事務局  
TEL:076-266-0246 FAX:076-266-0237  
E-mail: office@jstp26.jp

#### 【会期中 2010年2月3日・4日】

〒920-0856 石川県金沢市昭和町 20-1  
石川県立音楽堂(主催者事務局)  
TEL:076-232-8111(代)



# 会場への交通案内

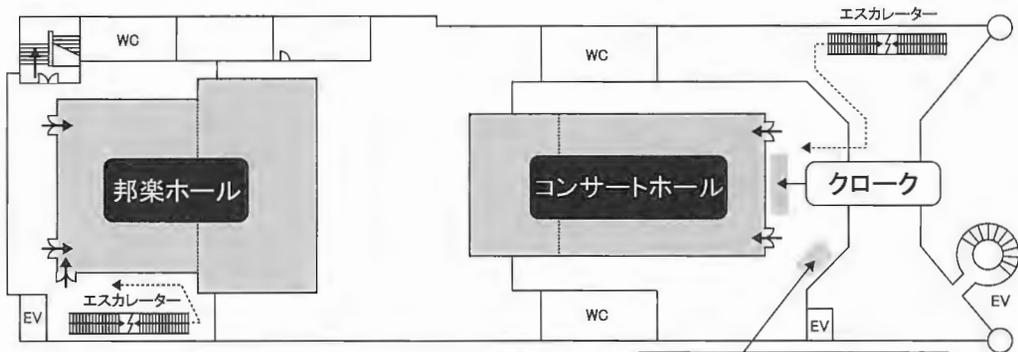
## ●金沢へのアクセス



# 会場案内

## ●石川県立音楽堂

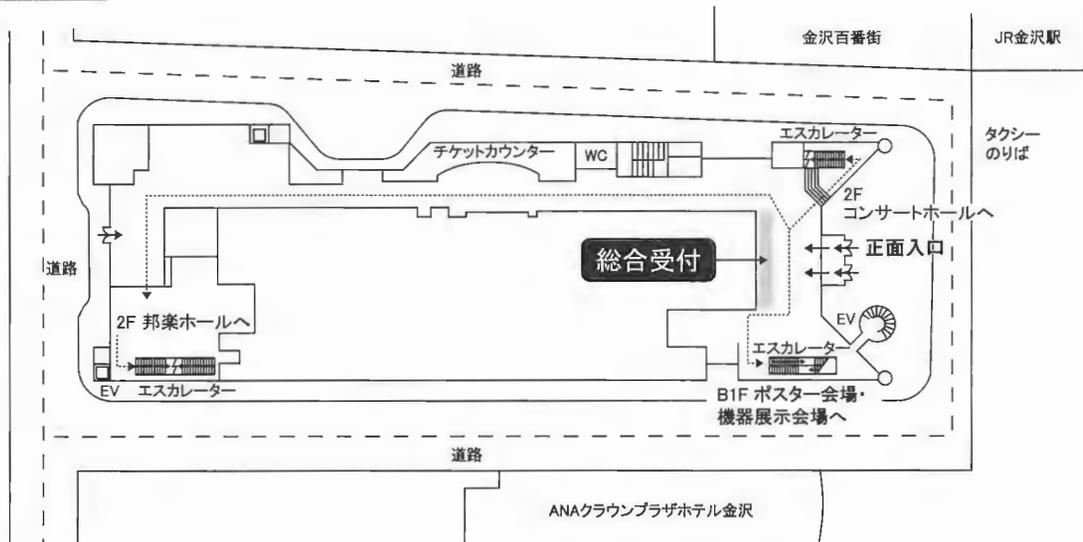
### 2F



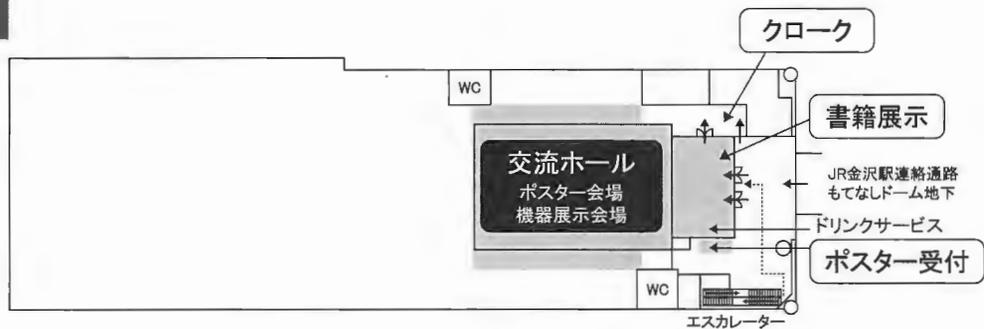
※コンサートホールと邦楽ホールは2Fで連絡していません

コンサートホール前 PC受付

### 1F

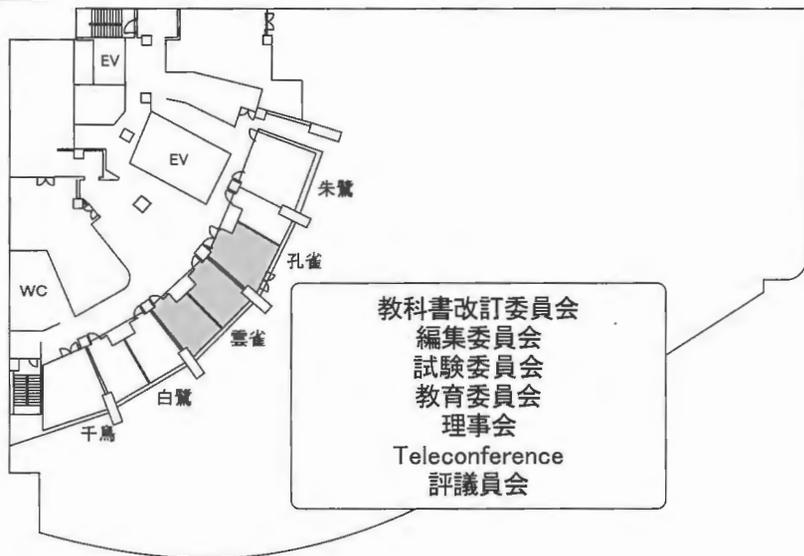


### B1F

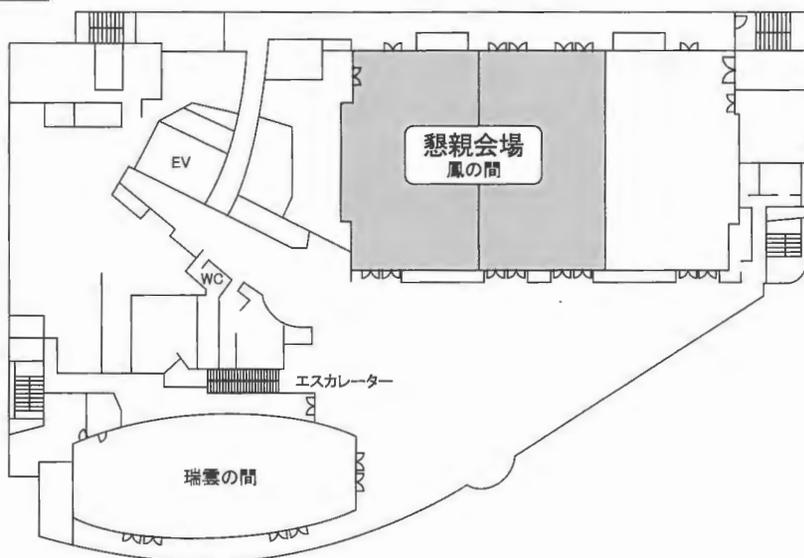


●ANA クラウンプラザホテル金沢

4 F

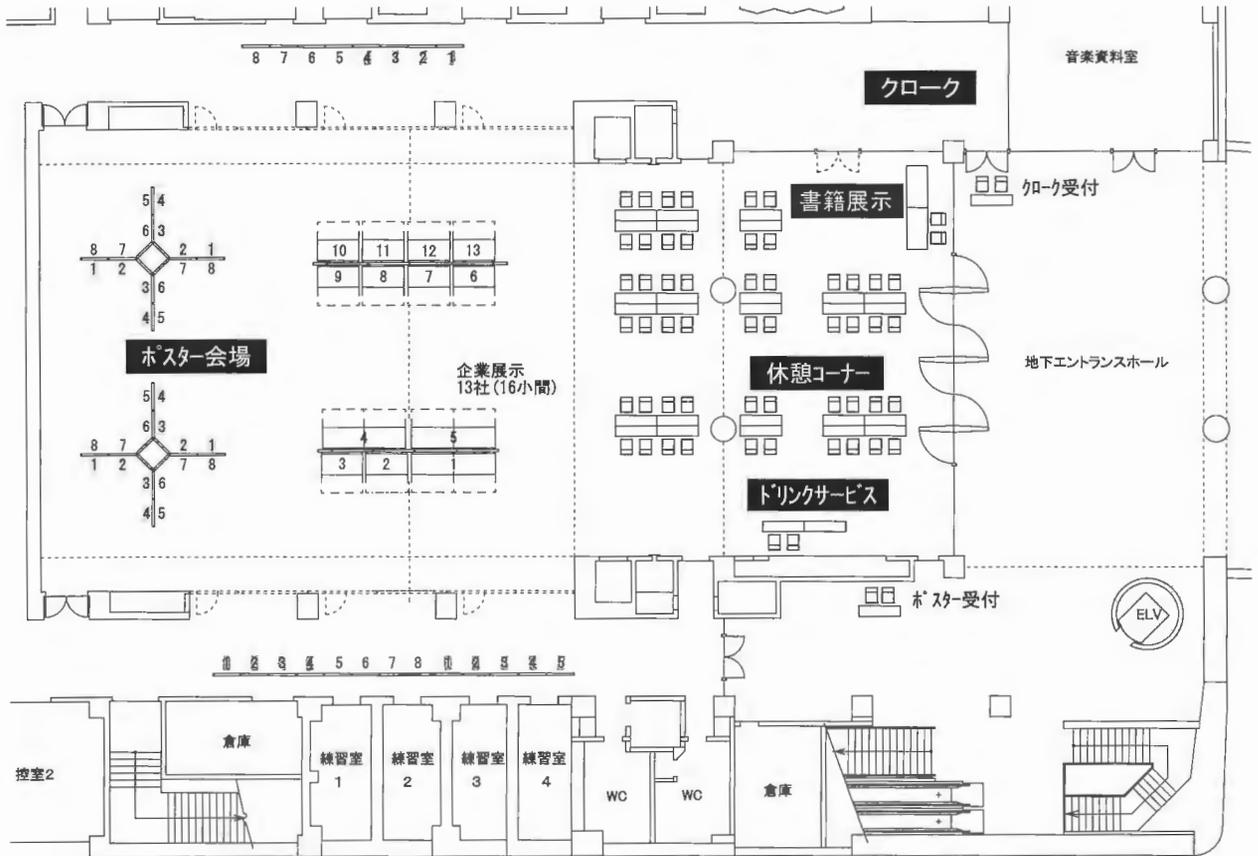


3 F



- 総合受付……………石川県立音楽堂 1F メインエントランス
- 試験問題解説、スライドコンファランス、特別講演、一般口演、  
シンポジウム、ランチョンセミナー（Ⅰ、Ⅲ）、総会……………石川県立音楽堂 2F コンサートホール
- ランチョンセミナー（Ⅱ、Ⅳ）……………石川県立音楽堂 2F 邦楽ホール
- ポスター発表、機器展示会場……………石川県立音楽堂 B1F 交流ホール
- クローク……………石川県立音楽堂 2F コンサートホール、  
B1F 交流ホール前
- 懇親会場……………ANA クラウンプラザホテル金沢 3F 鳳の間
- 教科書改訂委員会、編集委員会、試験委員会、教育委員会、  
理事会、評議委員会……………ANA クラウンプラザホテル金沢 4F 雲雀の間

# 企業展示・ポスター展示会場



1. ハーランラボラトリーズ株式会社
2. 株式会社 日本医科学動物資材研究所
3. 日生研株式会社
4. アピリオ・テクノロジーズ株式会社
5. コーヴァンス・ジャパン株式会社
6. 株式会社エイチ・アンド・ティー
7. 株式会社ケー・エー・シー
8. 日本エスエルシー株式会社
9. 株式会社ボゾリサーチセンター
10. 株式会社ヴィジョンズ
11. 日本クレア株式会社
12. 株式会社 DIMS 医科学研究所
13. 日本チャールス・リバー株式会社

## 参加者への御案内

### ●参加者の方へ

1. 総合受付は2月3日(水)・4日(木)両日とも午前8:40から石川県立音楽堂 1F メインエントランスにて行います。
2. 事前登録者は、あらかじめ講演要旨集とともに送付された参加章(ネームカード)を持参し、会期中は必ず着用ください。
3. 当日参加者は「当日参加受付」にて参加費(一般:11,000円、学生:5,000円)を納入して参加章を受け取り、氏名・所属を記入の上、会期中は必ず着用ください。学生の場合は証明書の提示が必要です。
4. 講演要旨集は事前に郵送いたしますので、忘れずにご持参ください。当日2,000円(非会員:5,000円、学生:2,000円)での販売となります。
5. 質問・討論される方は、マイクの前に並んだ上、座長の指示に従って所属と氏名を述べてから発言してください。
6. 示説会場および口演会場内は全て禁煙です。(喫煙場所が指定されていますので、ご確認の上、ご利用ください。)
7. 会場内では携帯電話の電源をOFFまたはマナーモードにしてください。
8. ドリンクコーナーでドリンクを無料配布します。休憩の際、ご利用ください。
9. 昼食はJR金沢駅構内飲食店、JR金沢駅周辺ホテル地下飲食店をご利用ください。
10. クロークは石川県立音楽堂2Fコンサートホール前、B1F交流ホール前にございます。受付時間は下記のとおりです。  
2月3日(水) 8:40~18:00  
2月4日(木) 8:40~17:00  
懇親会に出席される方は懇親会会場(ANAクラウンプラザホテル金沢 3F)のクロークをご利用ください。貴重品の管理は各自でお願いいたします。
11. 会場内での呼出しは緊急時以外にいたしませんのでご了承ください。総合受付(石川県立音楽堂1Fメインエントランス)前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。
12. 口演会場での写真撮影・録画・録音はご遠慮ください。

### ●総会及び評議員会のご案内

1. 評議員会は学会第1日目(3日)12:10からANAクラウンプラザホテル金沢3F鳳の間にて行います。
2. 総会は、学会第2日目(4日)特別講演Ⅱ終了後、11:10から石川県立音楽堂2Fコンサートホールにて行います。

## ●ランチョンセミナーのご案内

2月3日(水)・4日(木)両日ともに、石川県立音楽堂にて、以下のとおりランチョンセミナーを行います。  
ランチョンセミナー整理券は、石川県立音楽堂 1F 総合受付にて、セミナー開催日の 8:40 より配布します。  
ふるってご参加ください。

### ランチョンセミナーⅠ

平成22年2月3日(水) 12:10～13:10 石川県立音楽堂 2F コンサートホール

「Use of Placebo, Vehicle, Negative and Positive Controls and Recovery Groups- Aid in Study Interpretation-」

演者: Harlan Laboratories Ltd. Klaus Weber

司会: 病理ピアレビューセンター 高橋 道人

協賛: ハーランラボラトリーズ株式会社

### ランチョンセミナーⅡ

平成22年2月3日(水) 12:10～13:10 石川県立音楽堂 2F 邦楽ホール

「毒性病理における動物モデルを用いたデジタルパソロジー」

演者: DSI Pharmaceuticals David Young

司会: アピリオ・テクノロジーズ株式会社 西口 礼子

協賛: アピリオ・テクノロジーズ株式会社

### ランチョンセミナーⅢ

平成22年2月4日(木) 12:10～13:10 石川県立音楽堂 2F コンサートホール

「Common background lesions of the male and female reproductive system of rodents and non-rodents」

演者: Huntingdon Life Sciences Inc. Dianne Creasy

司会: 病理ピアレビューセンター 高橋道人

協賛: ハンティンドン ライフサイエンス株式会社

### ランチョンセミナーⅣ

平成22年2月4日(木) 12:10～13:10 石川県立音楽堂 2F 邦楽ホール

「Stereological analysis in toxicologic pathology」

演者: WIL Research Laboratories, LLC / Biotechnics, Inc George A. Parker

協賛: WIL Research Laboratories, LLC

## ●懇親会のご案内

1. 懇親会は学会第1日目(3日)18:00からANAクラウンプラザホテル金沢3F鳳の間にて開催します。
2. 事前登録制ですが、当日総合受付にて若干名を懇親会費8,000円(学生5,000円)で申し受けます。
3. 懇親会事前登録者には、参加章(ネームカード)に懇親会参加の押印をします。

## ●座長の先生方へ

### 特別講演・一般口演の座長の先生方へ

1. 来館されましたら、総合受付(石川県立音楽堂1Fメインエントランス)にお越し下さい。会長賞選定のための評価表をお渡しします。
2. ご担当セッション開始の遅くとも20分前には、総合受付にお越し下さい。
3. セッション開始10分前には、会場内の次座長席にお着き下さい。
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、学会第2日目(4日)14:30までに評価表を総合受付にご提出下さい。

### ポスター発表の座長の先生方へ

1. 来館されましたら、総合受付(石川県立音楽堂1Fメインエントランス)にお越し下さい。会長賞選定のための評価表をお渡しします。
2. ご担当セッション開始の遅くとも10分前には、ポスター発表受付(石川県立音楽堂B1F交流ホール内)にお越し下さい。指示棒、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、リボンを必ず着用下さい。
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、学会第2日目(4日)14:30までに評価表を総合受付にご提出下さい。

## ●特別講演・一般口演の演者の先生方へ

1. 発表は全て PC のみとさせていただきます。(スライド・ビデオ・OHP 等での発表はできません。)発表データは学会当日、メディアデータ(CD-R、USB メモリースティック)にてお持込下さい。
2. 一般口演者の先生方のパソコンの持込は原則、不可とします。
3. 発表機材は PC 液晶プロジェクターを使用します。35mm スライドは使用できません。

## プレゼンテーションデータ作成時の注意

1. Windows で読み込みが可能なもののみとし(Macintosh 不可)、また、Power Point での発表のみとさせていただきます。
2. 学会としてご用意させて頂く PC は日本語バージョンのもので、OS は WindowsXP、アプリケーションソフトは PowerPoint2000、2003、2007 (Windows Vista) です。
3. フォントは OS 標準のみ使用可能です。  
例) Century、Century Gothic、Times New Roman、MS 明朝、MS ゴシック
4. Power Point 内での音声・動画データは使用できません。
5. ファイル名は「演題番号\_演者名」として下さい。

## プレゼンテーションデータの受付

1. データの受付・試写は石川県立音楽堂 2F コンサートホール前をお願いいたします。受付時間は下記のとおりです。  
2月3日(水) 8:40~16:30  
2月4日(木) 8:40~14:20
2. 各発表者はご自分のメディアデータをご持参の上、発表60分前までに「PC 受付」にて、受付をお済ませ下さい。発表用データの動作確認を行っていただきます。
3. 第1日目より、第2日目のデータ受付・試写も行っております。
4. 第2日目の午前中に発表予定の方は、なるべく前日(第1日目)にデータ受付・試写をお済ませ下さい。
5. 原則として、PC 受付以外でのデータ受付はいたしません。

## メディアデータをお持ち込みの方へ

1. CD-R または USB メモリースティックにてご用意下さい。その他のメディア(MO など)では受け付けられませんのでご注意ください。
2. 「PC 受付」にてデータ受付・試写後、データをコピーさせていただきます。
3. Macintosh は用意しません。
4. バックアップとしてご自身のノートPC本体をご持参されることをお勧めします。
5. コピーさせていただきましたデータは、学会事務局が責任をもって完全に消去いたします。

## 発表に際して

1. 発表者は、前演者の発表が始まりましたら「次演者席」にお着き下さい。
2. 演題上に PC 本体はなく、映像出力は専任のオペレーターが行います。演台上のマウスキーボードを各自で操作して、発表を行って下さい。
3. 一般口演の講演時間、討論時間は次の通りです。講演時間は厳守して下さい。

	講演時間	討論時間	予告ランプ
一般口演	8分	4分	発表時間残り1分で、黄色点灯 発表時間終了で、赤色点灯

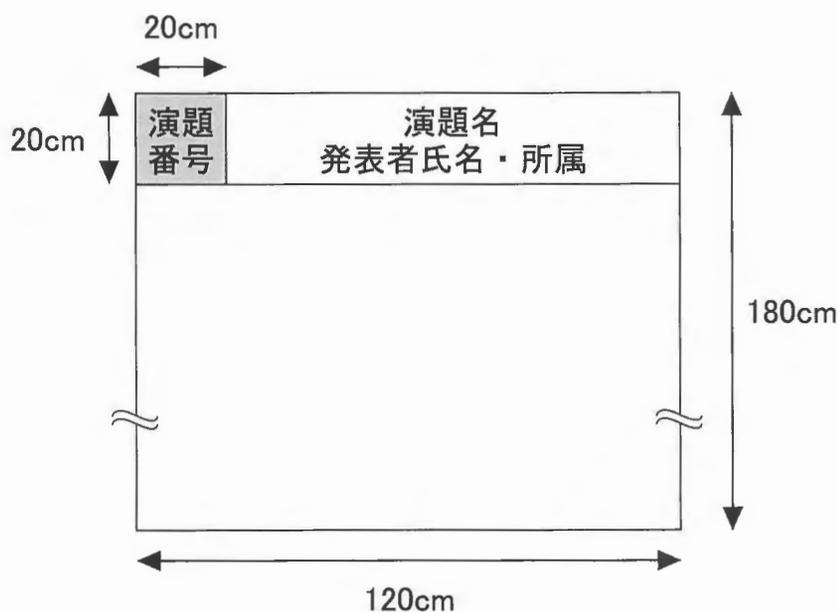
## ●ポスター発表をされる先生方へ

### 1. ポスター展示・撤去時間

	セッション名	演題番号	準備時間	討論時間	撤去時間
2月3日 (水)	ポスター発表・ 質疑Ⅰ	P-1~4/9~12/17~20/ 25~28/33~35/39~42/ 47~51	8:40~9:00	13:10~13:42	17:30~18:00
	ポスター発表・ 質疑Ⅱ	P-5~8/13~16/21~24/ 29~32/36~38/43~46		13:45~14:17	
2月4日 (木)	ポスター発表・ 質疑Ⅲ	P-52~55/60~63/68~71/ 76~79/84~87/92~100	8:40~9:00	13:10~13:42	16:00~16:30
	ポスター発表・ 質疑Ⅳ	P-56~59/64~67/72~75/ 80~83/88~91/101~104		13:45~14:17	

- 発表者はポスター発表受付(石川県立音楽堂 B1F 交流ホール内)にて受付し、ポスター発表用のリボンをお受け取り下さい。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下さい。上記の準備時間内に各自パネルへ貼付してください。尚、画鋏は受付にご用意しております。
- 討論時間の遅くとも 10 分前には、ポスター会場にお越し下さい。討論時間には参加章(ネームカード)、リボンを着用し、パネル前で待機して下さい。
- パネルの大きさは1演題につき縦 180cm×横 120cm です。スペース内に収まるようにポスターをご準備下さい。
- パネル左上段の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・所属の表題を下記図の要領に従って、ご準備下さい。展示には会場で用意した専用の画鋏をお使い下さい。
- 討論は、1 演題あたり発表 5 分質疑 5 分です。発表者の方は、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下さい。討論時間以外の時間帯は、座長なしで自由に討論して下さい。
- 撤去時間は上記の通りです。ポスターの撤去は、撤去時間に必ず済ませて下さい。時間までに撤去されないポスターは、事務局にて処分いたします。発表者用リボン、画鋏はポスター発表受付へ返却して下さい。

### 展示パネル



## ●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)

第 26 回日本毒性病理学会年次学術集会発表者各位におかれましては、恒例により、Journal of Toxicologic Pathology に掲載する御演題の英文抄録を御作成いただきますようお願い申し上げます。なお、今回は、第 26 回 JSTP ホームページ「発表者の方へ」を御参照の上、以下の規定に従って御作成・御提出いただきます。

日本毒性病理学会 編集委員会 委員長  
中江 大

1. 抄録は、Microsoft Word を使用し、A4 用紙・上下マージン各 40 mm・左右マージン各 66 mm・9 ポイント Times フォント・シングルスペース・左揃えの設定で作成してください。なお、ギリシャ文字は、9 ポイント Symbol フォントを使用してください。
2. 文字数の制限はありませんが、抄録は上記設定条件下の 1 ページ以内で作成してください。
3. 演題名は、ボールドで、接続詞等を除き、第 1 文字のみを大文字としてください。
4. 演者名は名(第 1 文字のみ大文字)・ミドルイニシャル(要時)・姓(すべて大文字)とし、所属が異なる場合は後括弧上付数字で識別してください。なお、発表者(通常は筆頭演者)名の前には、アスタリスク(\*)を付けてください。
5. 所属名は、適宜省略してください。
6. 本文において、第 1 段落は左端開始とし、第 2 段落以後は 1 字の字下げで開始してください。
7. 抄録は、Word フォーマットで保存し、中江<agalennde.dai@nifty.com>宛の電子メールに添付して、学術集会直前の 2010 年 1 月 28 日までに提出してください。なお、ファイル名は「演題番号.doc」とし、メールタイトルは「2010JSTP,演題番号,筆頭演者名」とし、メール本文には日本語で筆頭演者の氏名ならびに所属連絡先(正式名称・部署名・郵便番号・所在地・電話番号・メールアドレス)を記載してください。
8. 御質問は、中江宛にお願いします。

## 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	蟹沢 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）	1997. 1. 23-24	1	11	151
14	東 京	前川 昭彦（佐々木研）	1998. 2. 3-4	1	9	143
15	水 戸	真板 敬三（残農研）	1999. 1. 28-29	0	7	142
16	岐 阜	森 秀樹（岐阜大）	2000. 1. 26-27	1	12	125
17	淡 路	奈良間 功（摂南大）	2001. 1. 25-26	1	10	146
18	東 京	津田 洋幸（国立がんセンター）	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）	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
24	名古屋	白井 智之（名古屋市立大学）	2008. 2. 6-7	1	13	106
25	浜 松	真鍋 淳（第一三共株式会社）	2009. 1. 27-28	2	17	124
26	金 沢	田中 卓二（金沢医科大学）	2010. 2. 3-4	2	10	125

\* Joint international meeting of JSTP/IFSTP

# 司会・座長一覧

セッション名	日 時	司会・座長(所属)	会 場
特別講演Ⅰ	2月3日 10:50~12:00	西川 秋佳(国立衛研・病理)	石川県立音楽堂 コンサートホール
特別講演Ⅱ	2月4日 10:00~11:00	今井田克己(香川大・医・腫瘍病理)	石川県立音楽堂 コンサートホール
シンポジウムⅠ	2月3日 14:20~16:25 S1-1~S1-5	堤 雅弘(済生会中和病院・病理) 鰐淵 英機(大阪市大・都市環境病理)	石川県立音楽堂 コンサートホール
シンポジウムⅡ	2月4日 14:20~16:25 S2-1~S2-5	山手 丈至(大阪府大・獣医病理) 寺西 宗広(第一三共・安全研)	石川県立音楽堂 コンサートホール
一般口演Ⅰ	2月3日 9:10~9:58 O-1~O-4	大石 裕司(アステラス・安研) 杉江 茂幸(金沢医大・医・病理)	石川県立音楽堂 コンサートホール
一般口演Ⅱ	2月3日 9:58~10:46 O-5~O-8	原田 孝則(残農研・毒性) 義澤 克彦(関西医大・2病理)	石川県立音楽堂 コンサートホール
一般口演Ⅲ	2月3日 16:30~17:30 O-9~O-13	塚本 徹哉(藤田保大・病理) 小川久美子(国立衛研・病理)	石川県立音楽堂 コンサートホール
一般口演Ⅳ	2月4日 9:10~9:58 O-14~O-17	中山 裕之(東京大・獣医病理) 今井 俊夫(国立がんセ・実験動物管理室)	石川県立音楽堂 コンサートホール
ポスター 発表・質疑 Ⅰ・Ⅱ	2月3日 13:10~14:17 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-35 P-36~P-38 P-39~P-42 P-43~P-46 P-47~P-51	鈴木 雅実(中外製薬・安全部) 渋谷 一元(日生研) 魏 民(大阪市大・都市環境病理学) 久野 壽也(岐阜大・腫瘍病理) 鳥井 幹則(塩野義・新薬研) 吉田 緑(国立衛研・病理) 北野 光昭(カネカ・生物研) 仲辻 俊二(アステラス製薬・安全研) 林 修次(中外製薬・安全部) 林 新茂(三栄源) 田村 一利(ボゾリサーチ・病理) 下井 昭仁((株)イナリサーチ) 岩田 聖(Harian Laboratories・病理)	石川県立音楽堂 交流ホール
ポスター 発表・質疑 Ⅲ・Ⅳ	2月4日 13:10~14:17 P-52~P-55 P-56~P-59 P-60~P-63 P-64~P-67 P-68~P-71 P-72~P-75 P-76~P-79 P-80~P-83 P-84~P-87 P-88~P-91 P-92~P-96 P-97~P-100 P-101~P-104	中江 大(東京都健安研セ・環境保健) 湯浅 啓史(田辺三菱製薬・安全研) 傳田阿由美(奈良医大・分子病理) 吉見 直己(琉大・腫瘍病理) 鈴木 周五(名市大・院・医・実験病態病理) 尾崎 圭介(住友化学・生活環境) 箱井加津男(大鵬薬品・徳島研究センター) 渋谷 淳(東京農工大・病理) 佐藤 順子(三菱化学メディエンス) 古川 文夫(DIMS医科研) 福田 良(武田薬品・開発研究センター) 田中丸善洋(武田薬品・開発研究センター) 平川 公昭(新日本科学・大阪病理センター)	石川県立音楽堂 交流ホール

# 日程表 2010年2月2日(火)～4日(木)

	学会前日 2月2日(火)		学会1日目 2月3日(水)				学会2日目 2月4日(木)			
	石川県立 音楽堂 コンサートホール	ANAクラウン プラザホテル 金沢4F会議室	石川県立 音楽堂 コンサートホール	石川県立 音楽堂 邦楽ホール	石川県立 音楽堂 交流ホール	ANAクラウン プラザホテル 金沢	石川県立 音楽堂 コンサートホール	石川県立 音楽堂 邦楽ホール	石川県立 音楽堂 交流ホール	
7:30						7:30 Teleconference (4F雲雀)				7:30
8:00										8:00
8:30	8:30		8:30 準備・開場		8:30 準備・開場		8:30 準備・開場		8:30 準備・開場	8:30
			8:40 総合受付開始		8:40 ポスター受付貼出		8:40 総合受付開始		8:40 ポスター受付貼出	
9:00	準備・開場		9:00 開会挨拶		9:00		9:10 一般口演Ⅳ		9:00	9:00
9:30			9:10 一般口演Ⅰ				9:58			9:30
10:00	10:00		9:58 一般口演Ⅱ				10:00 特別講演Ⅱ			10:00
10:30			10:46							10:30
11:00	試験問題解説	11:00 編集委員会 (4F雲雀)	10:50 特別講演Ⅰ	11:00 準備・開場		ポスター 掲示・閲覧	11:10 総会		ポスター 掲示・閲覧	11:00
11:30								準備・開場		11:30
12:00	12:00	12:00 広報 委員会 (4F雲雀)	12:00				12:00			12:00
12:30		試験 委員会 (4F孔雀)	12:10 ランチョン セミナーⅠ	12:10 ランチョン セミナーⅡ		12:10 評議員会 (3F鳳)	12:10 ランチョン セミナーⅢ	12:10 ランチョン セミナーⅣ		12:30
13:00	13:00	13:00 教育委員会 (4F雲雀)	13:10	13:10	13:10 ポスター 発表・質疑 Ⅰ・Ⅱ	13:10	13:10	13:10	13:10 ポスター 発表・質疑 Ⅲ・Ⅳ	13:00
13:30										13:30
14:00		14:00 教科書改訂 委員会 (4F雲雀)	14:20		14:17		14:20		14:17	14:00
14:30										14:30
15:00	第22回 スライド コンファランス	15:00	シンポジウム Ⅰ			ポスター 掲示・閲覧	シンポジウム Ⅱ		ポスター 掲示・閲覧	15:00
15:30										15:30
16:00		理事会 (4F雲雀)	16:25				16:25 表彰式・閉会式		16:00 ポスター撤去	16:00
16:30			16:30 一般口演Ⅲ				16:45		16:30	16:30
17:00										17:00
17:30			17:30		17:30 ポスター撤去					17:30
18:00	18:00	18:00			18:00	18:00				18:00
18:30						懇親会 (3F鳳)				18:30
19:00										19:00
19:30										19:30
20:00										20:00
20:30										20:30

# プログラム

○：発表者      \*発表者が40歳未満

## 特別講演 I

第1日目 (2月3日) 10:50~12:00

石川県立音楽堂コンサートホール

座長： 西川 秋佳 (国立衛研・病理)

遺伝子改変動物を用いる遺伝毒性試験の開発と評価 .....37

○能美 健彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部

## 特別講演 II

第2日目 (2月4日) 10:00~11:10

石川県立音楽堂コンサートホール

座長： 今井田 克己 (香川大・医・腫瘍病理)

大腸多段階発がんにおけるエピジェネティクス制御機構の役割 .....37

○山田 泰広<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>京都大学・iPS細胞研究センター

## シンポジウム I

第1日目 (2月3日) 14:20~16:25

石川県立音楽堂コンサートホール

座長： 堤 雅弘 (済生会中和病院・病理)  
鰐淵 英機 (大阪市大・都市環境病理)

- S1-1 前立腺がん好発トランスジェニックラット(TRAP)を用いたがん化学予防研究 .....41  
○高橋 智<sup>1,2)</sup>, 朝元 誠人<sup>1)</sup>, 白井 智之<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科・実験病態病理, <sup>2)</sup>名古屋市立大学病院・病理部
- S1-2 Apc遺伝子変異ラットを用いた大腸発がん研究 .....41  
○庫本 高志<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>京都大学大学院医学研究科・動物実験施設
- S1-3 炎症と胃がん発生: pathway specificマウスモデルからのアプローチ .....42  
○大島 正伸<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>金沢大学がん研究所
- S1-4 レポーター遺伝子導入動物を用いた発がん研究 .....42  
○梅村 隆志<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部
- S1-5 Rasトランスジェニックラットを用いた癌起始細胞の同定 .....43  
○深町 勝巳<sup>1)</sup>, 田中 創始<sup>2)</sup>, 二口 充<sup>1)</sup>, 津田 洋幸<sup>3)</sup>  
<sup>1)</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科・分子毒性,  
<sup>2)</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科・臨床機能内科,  
<sup>3)</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科・津田研究室

## シンポジウム II

第2日目 (2月4日) 14:20~16:25

石川県立音楽堂コンサートホール

座長： 山手 丈至 (大阪府大・獣医病理)  
寺西 宗広 (第一三共・安全研)

- S2-1 マクロファージ-筋線維芽細胞を基軸にした腎間質線維化の病理発生 .....43  
○山手 丈至<sup>1)</sup>, 矢野 遼<sup>1)</sup>, 村井 文<sup>1)</sup>, 山本 絵美<sup>1)</sup>, 湯浅 隆宏<sup>1)</sup>, 栗林 正伯<sup>1)</sup>, 桑村 充<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>大阪府立大学 生命環境科学研究科 獣医病理学教室
- S2-2 自然発症および薬物誘発性糖尿病ラットの腎臓および末梢神経病変の病理 .....44  
○尾崎 清和<sup>1)</sup>, 佐野 智弥<sup>1)</sup>, 佐藤 麻衣<sup>1)</sup>, 吉川 千奈美<sup>1)</sup>, 松浦 哲郎<sup>1)</sup>, 奈良間 功<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>摂南大 薬学部 病理
- S2-3 自然発症糖尿病ラット (SDTラット) の眼病変の病理 .....44  
○正田 俊之<sup>1)</sup>, 篠原 雅巳<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>日本たばこ産業 医薬総合研究所 安全性研究所, <sup>2)</sup>日本クレア
- S2-4\* 食餌誘発性NASHモデルに伴う肝炎/肝硬変/肝発癌 .....45  
○能登 貴久<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>アステラス製薬(株) 安全性研究所 毒性病理研究室
- S2-5 DDAC気管内投与による肺線維化の病理発生, 特にTGF- $\beta$ の関わり .....45  
○吉田 敏則<sup>1)</sup>, 大沼 彩<sup>1)</sup>, 原田 孝則<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>財団法人 残留農薬研究所 毒性部

## 一般口演 I

第1日目 (2月3日) 9:10~9:58

石川県立音楽堂コンサートホール

座長： 大石 裕司 (アステラス・安研)  
杉江 茂幸 (金沢医大・医・病理)

- O-1 肺吸入暴露による発がんメカニズムにおいてナノ粒子の種類により異なる因子の関与 ……………49  
○二口 充<sup>1)</sup>, 深町 勝巳<sup>1)</sup>, 徐 結荷<sup>1)</sup>, 津田 洋幸<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>名市大院・医・分子毒性, <sup>2)</sup>津田特任研
- O-2 気管内注入による多層カーボンナノチューブ(MWCNT)のラット肺への影響 ……………49  
○大神 明<sup>1)</sup>, 森本 泰夫<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学
- O-3 無処置ラットにおける血清N-ERC/mesothelinレベルの系統差, 性差及び年齢差 ……………50  
○坂本 義光<sup>1)</sup>, 中江 大<sup>1,2)</sup>, 田山 邦昭<sup>1)</sup>, 佐藤 かな子<sup>1)</sup>, 萩原 良明<sup>3,4)</sup>, 樋野 興夫<sup>4)</sup>,  
大橋 則雄<sup>1)</sup>, 小縣 昭夫<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>東京都健康安全研究センター 環境保健部, <sup>2)</sup>東京農業大学, <sup>3)</sup>(株)免疫生物研究所,  
<sup>4)</sup>順天堂大学大学院医学研究科 分子病理病態学
- O-4 Effects of diacylglycerol on PKC expression in Hras128 rat mammary carcinogenesis ……………50  
○酒々井 眞澄<sup>1)</sup>, 吉田 一郎<sup>1)</sup>, 松永 俊之<sup>2)</sup>, 原 明<sup>2)</sup>, 板橋 豊<sup>3)</sup>, 高村 岳樹<sup>4)</sup>,  
飯郷 正明<sup>5)</sup>, 深町 勝巳<sup>5)</sup>, 津田 洋幸<sup>5)</sup>  
<sup>1)</sup>岐阜薬科大学 分子薬物治療学, <sup>2)</sup>岐阜薬科大学 生化学, <sup>3)</sup>北海道大学 生物分析化学,  
<sup>4)</sup>神奈川工科大学 応用化学, <sup>5)</sup>名古屋市立大学 分子毒性学

## 一般口演Ⅱ

第1日目 (2月3日) 9:58~10:46

石川県立音楽堂コンサートホール

座長： 原田 孝則 (残農研・毒性)  
義澤 克彦 (関西医大・2病理)

- 0-5\* CAR遺伝子欠損マウスを用いた化学物質による肝肥大メカニズム解析 .....51  
○坂本 洋平<sup>1)</sup>, 吉田 緑<sup>1)</sup>, 井上 薫<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>, 武田 賢和<sup>1)</sup>, 小澤 正吾<sup>2)</sup>,  
根岸 正彦<sup>3)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>岩手医科大学 薬学部 薬物代謝動態学,  
<sup>3)</sup>National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health
- 0-6 化学物質による肝肥大の毒性指標としての性ホルモン受容体および  
応答性遺伝子発現の検討 .....51  
○藤本 成明<sup>1)</sup>, 吉田 緑<sup>2)</sup>, 西川 秋佳<sup>2)</sup>, 小澤 正吾<sup>3)</sup>, 蒲生 俊恵<sup>3)</sup>, 根本 清光<sup>4)</sup>,  
出川 雅邦<sup>4)</sup>  
<sup>1)</sup>広島大 原医研 組織再生内分泌, <sup>2)</sup>国立衛研 病理, <sup>3)</sup>岩手医科大 薬学, <sup>4)</sup>静岡県立大 薬学
- 0-7\* MNU投与によるICRマウスの網膜微小血管の形態変化 .....52  
○中谷 昭博<sup>1)</sup>, 松浦 哲郎<sup>1)</sup>, 尾崎 清和<sup>1)</sup>, 奈良間 功<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>摂南大学 薬学部 病理学研究室
- 0-8\* 2型糖尿病自然発症ラットを用いた糖尿病の発がんに及ぼす影響の検討 .....52  
○石井 真美<sup>1)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>, 梯 アンナ<sup>1)</sup>, 山野 莊太郎<sup>1)</sup>, 仲谷 慎也<sup>1)</sup>, 鰐淵 英機<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>大阪市立大学 大学院 医学研究科 都市環境病理学

## 一般口演Ⅲ

第1日目 (2月3日) 16:30~17:30

石川県立音楽堂コンサートホール

座長： 塚本 徹哉 (藤田保大・病理)  
小川 久美子 (国立衛研・病理)

- O-9 ラット肝発がん促進過程早期からのTGF $\beta$ シグナリングの破綻 .....53  
○渋谷 淳<sup>1)</sup>, 市村 亮平<sup>1)</sup>, 谷合 枝里子<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>2)</sup>, 剣持 明<sup>3)</sup>, 嶋本 敬介<sup>1,3)</sup>,  
三森 国敏<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>東京農工大学 農学部 獣医学科 獣医病理学研究室,  
<sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>3)</sup>岐阜大学 大学院 連合獣医
- O-10\* Estragoleのラットにおける肝発がん性および特異的付加体形成の検討 .....53  
○鈴木 裕太<sup>1)</sup>, 木島 綾希<sup>1)</sup>, 日比 大介<sup>1)</sup>, 金 美蘭<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>1)</sup>, 梅村 隆志<sup>1)</sup>,  
西川 秋佳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部
- O-11\* *gpt delta* ラットを用いた新しい短期包括試験法によるフランの毒性評価 .....54  
○日比 大介<sup>1)</sup>, 木島 綾希<sup>1)</sup>, 鈴木 裕太<sup>1)</sup>, 金 美蘭<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>1)</sup>, 増井 則夫<sup>3)</sup>,  
能美 健彦<sup>2)</sup>, 梅村 隆志<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部,  
<sup>3)</sup>(株)日本エスエルシー
- O-12\* ジフェニルアルシン酸による肝発がん促進作用の機序解明 .....54  
○山田 貴宣<sup>1)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>, 菅 直人<sup>1)</sup>, 金川 明裕<sup>1)</sup>, 林 修次<sup>2)</sup>, 鰐淵 英機<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>大阪市大・院・医・都市環境病理学, <sup>2)</sup>中外製薬
- O-13\* DNA低メチル化 (Global DNA hypomethylation) の胃発がん抑制作用 .....55  
—メチル基転移酵素Dnmt1低発現マウスによる検討—  
○平田 暁大<sup>1)</sup>, 山田 泰広<sup>2)</sup>, 富田 弘之<sup>3)</sup>, 山下 聡<sup>4)</sup>, 牛島 俊和<sup>4)</sup>, 原 明<sup>3)</sup>  
<sup>1)</sup>岐阜大学 生命科学総合研究支援センター 動物実験分野,  
<sup>2)</sup>京都大学 iPS細胞研究センター, <sup>3)</sup>岐阜大学大学院 医学系研究科 腫瘍病理学分野,  
<sup>4)</sup>国立がんセンター研究所 発がん研究部

## 一般口演Ⅳ

第2日目 (2月4日) 9:10~9:58

石川県立音楽堂コンサートホール

座長： 中山 裕之 (東京大・獣医病理)  
今井 俊夫 (国立がんセ・実験動物管理室)

- O-14 腫瘍溶解性ウイルス製剤テロメライシンの非臨床および臨床試験における病理変化 .....55  
○二井 愛介<sup>1)</sup>, SHIOU-HWEI YEH<sup>2)</sup>, PEI-JER CHEN<sup>2)</sup>, JOHN NEMUNAITIS<sup>3)</sup>,  
藤原 俊義<sup>1,4)</sup>, 浦田 泰生<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>オンコリスバイオファーマ株式会社, <sup>2)</sup>国立台湾大学病院,  
<sup>3)</sup>Mary Crowley Cancer Research Centers, <sup>4)</sup>岡山大学病院 遺伝子・細胞治療センター
- O-15\* アクリルアミドの発達期暴露によるラット海馬歯状回での .....56  
GABA性介在ニューロンの反応  
○小川 文一郎<sup>1)</sup>, 三枝 由紀恵<sup>1,2)</sup>, 大石 巧<sup>1)</sup>, Liyun Wang<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>3)</sup>, 中東 淳<sup>4)</sup>,  
三森 国敏<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>東京農工大学 農学部 獣医学科 獣医病理学研究室,  
<sup>2)</sup>岐阜大学大学院 連合獣医学研究科, <sup>3)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部,  
<sup>4)</sup>日本食品分析センター 千歳研究所
- O-16\* ヒトプロト型c-Ha-rasトランスジェニックラットを用いた .....56  
浸潤性膀胱がんモデルの開発  
○大保 ゆみ<sup>1)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>, 山野 莊太郎<sup>1)</sup>, 北野 光昭<sup>1)</sup>, 星 学<sup>1)</sup>, 鰐淵 英機<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学
- O-17\* 前立腺癌細胞株の同種同所移植によるモデルの確立 .....57  
○大藪 琢也<sup>1)</sup>, 龍 訥<sup>1)</sup>, 佐藤 慎哉<sup>1)</sup>, 内木 拓<sup>1)</sup>, 高橋 智<sup>1)</sup>, 白井 智之<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>名古屋市立大学 大学院 医学研究科 実験病態病理学

ポスター発表・質疑 石川県立音楽堂交流ホール

座長：鈴木 雅実 (中外製薬・安全部)

(質疑 2月3日 13:10~13:42)

- P-1\* 2型糖尿病モデルラットの糸球体を用いたプロテオーム解析 .....61  
 ○仲谷 慎也<sup>1)</sup>, 石井 真美<sup>1)</sup>, 山野 莊太郎<sup>1)</sup>, 梯 アンナ<sup>1)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>, 鰐淵 英機<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>大阪市立大学 大学院 医学研究科 都市環境病理学
- P-2 2型糖尿病モデルである Spontaneously Diabetic Torii (SDT)ラットにおける  
 糖尿病性腎症の病理組織学的解析 .....61  
 ○楯先 恵美子<sup>1)</sup>, 満石 三喜男<sup>2)</sup>, 可徳 小四郎<sup>2)</sup>, 押方 孝文<sup>2)</sup>, 中原 豊<sup>2)</sup>, 隈部 志野<sup>2)</sup>,  
 浜村 政夫<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>三菱化学メディエンス 飼育管理 熊本, <sup>2)</sup>三菱化学メディエンス 病理 熊本
- P-3\* アロキサン誘発糖尿病ラットの前胃扁平上皮癌発生メカニズムに関する検討 .....62  
 ○佐野 智弥<sup>1)</sup>, 尾崎 清和<sup>1)</sup>, 児玉 安史<sup>2)</sup>, 松浦 哲郎<sup>1)</sup>, 奈良間 功<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>摂南大学 薬 病理, <sup>2)</sup>広島国際大学 薬
- P-4\* OLETFラット及びLETOラットのアゾキシメタン誘発発がん感受性 .....62  
 ○Ezar Hafez<sup>1)</sup>, 高橋 徹行<sup>1)</sup>, 泉 啓介<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 環境病理学

座長：渋谷 一元 (日生研)

(質疑 2月3日 13:45~14:17)

- P-5 N-Methyl-N-Nitrosourea-Induced Retinal Degeneration in  
 Mouse Is Independent of p53 Gene .....63  
 ○義澤 克彦<sup>1)</sup>, 桑田 満喜<sup>1)</sup>, 頼 彦長<sup>1)</sup>, 兼松 清果<sup>1)</sup>, 三城 弥範<sup>1)</sup>, 川中 彩子<sup>1)</sup>,  
 上原 範久<sup>1)</sup>, 垓 貴司<sup>1)</sup>, 螺良 愛郎<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>関西医科大学 病理学第二講座
- P-6\* トリパラノール投与によるラット白内障の病理組織学的特徴及び発症機序について .....63  
 ○桃澤 由妃<sup>1)</sup>, 鳥塚 尚樹<sup>2)</sup>, 日原 太郎<sup>2)</sup>, 永山 裕子<sup>1)</sup>, 森戸 彩<sup>1)</sup>, 太田 恵津子<sup>1)</sup>,  
 中野 今日子<sup>1)</sup>, 猪又 晃<sup>1)</sup>, 菅沼 彰純<sup>1)</sup>, 青木 豊彦<sup>1)</sup>, 築館 一男<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>エーザイ株式会社 バイオフィーマシューティカル・アセスメント機能ユニット  
 安全性研究部, <sup>2)</sup>エーザイ株式会社 バイオフィーマシューティカル・  
 アセスメント機能ユニット 応用薬理・新技術部
- P-7 加齢Royal College of Surgeons (RCS) ラット眼球の鑄型血管標本観察による病態検索 .....64  
 ○吉見 美和<sup>1)</sup>, 勝田 修<sup>1)</sup>, 吉川 千奈美<sup>1)</sup>, 奈良間 功<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>参天製薬株式会社 研究開発センター 安全性動態グループ,  
<sup>2)</sup>摂南大学 薬学部 病理学研究室
- P-8 水頭症ミュータント $hhy$ マウスの眼球病変 .....64  
 ○桑村 充<sup>1)</sup>, 緒形 倫子<sup>1)</sup>, 山手 丈至<sup>1)</sup>, 森 展子<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>大阪府大院 獣医病理, <sup>2)</sup>大阪府大院 理

- P-9\* Inhibitory effects of bitter melon leaf extract on prostate cancer cell migration and invasion .....65  
 ○Pornsirir Pitchakarn<sup>1,3</sup>, 小川 久美子<sup>1,2</sup>, 鈴木 周五<sup>1</sup>, 高橋 智<sup>1</sup>, 朝元 誠人<sup>1</sup>,  
 Pornngarm Limtrakul<sup>3</sup>, 白井 智之<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>名古屋市立大学 大学院 医学研究科 実験病態病理学, <sup>2</sup>Div. Pathol, NIHS, Japan.,  
<sup>3</sup>Dept. of Biochem., Med., Chiang Mai Univ., Thailand
- P-10\* Thioacetamide誘発肝障害モデルにおけるHeat shock protein 25の発現とマクロファージの関連 .....65  
 ○藤澤 可恵<sup>1,2</sup>, 土屋 紀子<sup>1</sup>, 増野 功一<sup>1</sup>, 山本 絵美<sup>1</sup>, 丸山 敏之<sup>1</sup>, 桑村 充<sup>2</sup>,  
 山手 丈至<sup>2</sup>, 鳥井 幹則<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>塩野義製薬株式会社 新薬研究所,  
<sup>2</sup>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
- P-11 Decrease of liver tumor formation in CYP2E1-null mice treated with diethylnitrosamine .....66  
 ○カン ジン ソック<sup>1</sup>, 鰐淵 英機<sup>2</sup>, 福島 昭治<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Department of Biomedical Laboratory Science, Namseoul University,  
<sup>2</sup>名古屋市立大学大学院 医学研究科 基礎医科学専攻 都市環境病理学講座,  
<sup>3</sup>日本バイオアッセイ研究センター
- P-12\* MeIQxラット肝発がん代謝活性酵素CYP1A2の発現との関わり .....66  
 ○鈴木 周五<sup>1,3</sup>, 竹下 健太郎<sup>1</sup>, 土井 悠子<sup>2</sup>, 朝元 誠人<sup>1</sup>, 高橋 智<sup>1</sup>, 白井 智之<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>名古屋市立大学 大学院 医学研究科 実験病態病理学, <sup>2</sup>DIMS医科学研究所,  
<sup>3</sup>名古屋市立東部医療センター 東市民病院 病理診断科

- P-13\* Agingラットの肝発がん感受性の亢進は細胞間連絡能の低下と関連する .....67  
 ○内木 綾<sup>1</sup>, 朝元 誠人<sup>1</sup>, 佐藤 慎哉<sup>1</sup>, 鈴木 周五<sup>1</sup>, 白井 智之<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>名古屋市立大学 大学院 医学研究科 実験病態病理学
- P-14\* CYP誘導能を有する非遺伝毒性ラット肝発がん物質による酸化的DNA損傷ならびに *in vivo*変異原性 .....67  
 ○田崎 雅子<sup>1</sup>, 井上 知紀<sup>1</sup>, 岡村 俊也<sup>1</sup>, 石井 雄二<sup>1</sup>, 増井 則夫<sup>2</sup>, 能美 健彦<sup>3</sup>,  
 梅村 隆志<sup>1</sup>, 西川 秋佳<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>国立衛研 病理部, <sup>2</sup>日本 SLC, <sup>3</sup>国立衛研 変異遺伝部
- P-15\* ジメチルアルシン酸の代謝経路の解明 .....68  
 ○金川 明裕<sup>1,2</sup>, 菅 直人<sup>1</sup>, 吉田 香<sup>1</sup>, 圓藤 吟史<sup>2</sup>, 森 聖<sup>1</sup>, 魏 民<sup>1</sup>, 鰐淵 英機<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学,  
<sup>2</sup>大阪市立大学大学院 医学研究科 産業医学
- P-16\* p53ノックアウト *gpt delta* マウス肝におけるMeIQxの変異原性に対する CCl<sub>4</sub>誘発肝障害の修飾効果 .....68  
 ○岡村 俊也<sup>1</sup>, 石井 雄二<sup>1</sup>, 井上 知紀<sup>1</sup>, 田崎 雅子<sup>1</sup>, 鈴木 裕太<sup>1</sup>, 児玉 幸夫<sup>2</sup>,  
 能美 健彦<sup>3</sup>, 梅村 隆志<sup>1</sup>, 西川 秋佳<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2</sup>国立医薬品食品衛生研究所 動物管理室,  
<sup>3</sup>国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部

- P-17\* 骨微小環境における前立腺癌幹細胞同定の試み .....69  
 ○佐藤 慎哉<sup>1)</sup>, 内木 綾<sup>1)</sup>, 鈴木 周五<sup>1)</sup>, 高橋 智<sup>1)</sup>, 朝元 誠人<sup>1)</sup>, 内木 拓<sup>1)</sup>, 白井 智之<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>名古屋市立大学 大学院 医学研究科 実験病態病理学
- P-18\* ウサギ子宮-腹壁癒着モデルにみられた子宮の腫瘍 .....69  
 ○原野 里美<sup>1)</sup>, 宮柱 澄香<sup>2)</sup>, 石澤 由希<sup>1)</sup>, 新屋 希子<sup>1)</sup>, 清川 見香<sup>1)</sup>, 藤本 美穂<sup>1)</sup>,  
 松井 元<sup>1)</sup>, 志垣 隆通<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>財団法人化学及血清療法研究所 病理部, <sup>2)</sup>財団法人化学及血清療法研究所 蛋白製剤研究部
- P-19\* 単回経気道投与プレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスに対する  
 テルミサルタンの効果 ~画像解析によるアプローチ~ .....70  
 ○山田 直明<sup>1)</sup>, 爰島 洋子<sup>1)</sup>, 菅野 剛<sup>1)</sup>, 土谷 稔<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>三菱化学メディアエンス
- P-20\* QSTAR Elite LC-MS/MSを用いたマウス肺腫瘍におけるプロテオーム解析 .....70  
 ○山野 荘太郎<sup>1)</sup>, 梯 アンナ<sup>1)</sup>, 多胡 善幸<sup>1)</sup>, 山田 貴宣<sup>1)</sup>, 丁 奎光<sup>1)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>,  
 鰐淵 英機<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学

- P-21\* PJJ-34のマウス肺扁平上皮がんに対する抑制作用の検討 .....71  
 ○多胡 善幸<sup>1)</sup>, 山田 貴宣<sup>1)</sup>, 山野 荘太郎<sup>1)</sup>, 北野 光昭<sup>1)</sup>, 鰐淵 英機<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>大阪市立大学大学院医学研究科 都市環境病理学
- P-22\* 甲状腺濾胞上皮細胞の空胞化/水腫変性を有するBr/Han:WIST@Jcl(GALAS)ラット  
 にみられた発がん剤誘発による甲状腺増殖性病変の形態学的特徴 .....71  
 ○阿部 正義<sup>1)</sup>, 林 清吾<sup>1)</sup>, 白田 浩二<sup>1)</sup>, 古川 賢<sup>1)</sup>, 中江 大<sup>2,3)</sup>  
<sup>1)</sup>日産化学工業株式会社 生物科学研究所 安全性研究部, <sup>2)</sup>東京都健康安全研究センター,  
<sup>3)</sup>東京農業大学
- P-23\* rasH2マウスを用いた超短期皮膚二段階発がん性試験法の検討 .....72  
 ○勝呂 繭子<sup>1)</sup>, 河部 真弓<sup>1)</sup>, 沼野 琢句<sup>1)</sup>, 古川 文夫<sup>1)</sup>, 浦野 浩司<sup>2)</sup>, 堤 秀樹<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>(株)DIMS医科学研究所, <sup>2)</sup>(財)実験動物中央研究所
- P-24 アクリルアミドのシリアンハムスターにおける3か月間経口投与毒性試験 .....72  
 ○今井 俊夫<sup>1)</sup>, 河野 聡美<sup>1)</sup>, 早川 拓也<sup>2)</sup>, 北橋 宗<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立がんセンター研究所 実験動物管理室, <sup>2)</sup>国立がんセンター研究所 がん予防基礎研究

- P-25\* 高糖質食の膵発がん促進作用の検索 .....73  
 ○阪本 晃佳<sup>1)</sup>, 三井 雅之<sup>2)</sup>, 田村 一利<sup>1)</sup>, 堤 雅弘<sup>3)</sup>  
<sup>1)</sup>株式会社ボソリサーチセンター 病理, <sup>2)</sup>三井コンサルティング, <sup>3)</sup>済生会中和病院 病理
- P-26 BOP誘発ハムスター膵発がん過程における免疫組織化学マーカーとしての  
 $\alpha_v\beta_3$  integrinの有用性 .....73  
 ○北橋 宗<sup>1)</sup>, 吉本 光喜<sup>2)</sup>, 今井 俊夫<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立がんセ・研・実験動物管理, <sup>2)</sup>国立がんセ・研・がん予防基礎研究
- P-27\* ラット炎症性大腸がんモデルにおけるプロボリスの修飾作用の検討 .....74  
 ○則座 由依<sup>1)</sup>, 梯 アンナ<sup>1)</sup>, 山野 莊太郎<sup>1)</sup>, 大保 ゆみ<sup>1)</sup>, 蟹江 尚平<sup>1)</sup>, 鰐淵 英機<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>大阪市立大学大学院医学研究科 都市環境病理学
- P-28 Cyclooxygenase-2阻害剤EtodolacによるDSS誘発Minマウス大腸腫瘍修飾効果 .....74  
 ○塚本 徹哉<sup>1)</sup>, 時 亮<sup>2)</sup>, 齋藤 亜弓<sup>2,3)</sup>, 豊田 武士<sup>2)</sup>, 高須 伸二<sup>2,4)</sup>, 齋藤 典子<sup>2)</sup>,  
 山本 昌美<sup>2,5)</sup>, 田中 卓二<sup>6)</sup>, 立松 正衛<sup>2,7)</sup>  
<sup>1)</sup>藤田保健衛生大学 医学部 病理学 I, <sup>2)</sup>愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学部,  
<sup>3)</sup>三重大学大学院 医学系研究科 修復再生病理講座,  
<sup>4)</sup>国立がんセンター研究所 がん予防基礎研究プロジェクト,  
<sup>5)</sup>日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医看護保健学科 応用部門,  
<sup>6)</sup>金沢医科大学 腫瘍病理学, <sup>7)</sup>日本バイオアッセイ研究センター

- P-29\* アドリアマイシン投与による幼若遺伝性ネフローゼマウスの糸球体病変への影響 .....75  
 ○井上 薫<sup>1)</sup>, 吉田 緑<sup>1)</sup>, 入江 かをる<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>, 坂本 洋平<sup>1)</sup>, 武田 賢和<sup>1)</sup>,  
 西川 秋佳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立衛研 病理部
- P-30 がん細胞におけるカプサイシンによる細胞死 .....75  
 ○朝元 誠人<sup>1)</sup>, 星川 真理子<sup>1)</sup>, 内木 綾<sup>1)</sup>, 白井 智之<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>名古屋市立大学 大学院 医学研究科 実験病態病理学
- P-31 塩酸クロルプロマジン単回投与ラットにみられた低体温の持続と  
 組織学的変化の関連性 .....76  
 ○北浦 敬介<sup>1)</sup>, 佐藤 亮<sup>1)</sup>, 松下 幸平<sup>1)</sup>, 南 孝則<sup>1)</sup>, 松本 智志<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>大塚製薬株式会社 徳島研究所 安全性研究センター
- P-32 絶食負荷による骨髄での造血細胞に対する影響の検討 .....76  
 ○山口 貴嗣<sup>1)</sup>, 小川 秀治<sup>1)</sup>, 木ノ本 寿子<sup>1)</sup>, 澤多 美和<sup>1)</sup>, 鷲塚 昌隆<sup>1)</sup>, 米良 幸典<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>ゼリア新薬工業株式会社 中央研究所 動態・安全性研究室

- P-33\* F344ラットにおける塩化マグネシウムの慢性毒性・発がん性の検討 .....77  
 ○高見 成昭<sup>1)</sup>, チョウ 永暁<sup>1)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部
- P-34 L-プロリンのFischer 344ラットにおける90日間混餌投与毒性試験 .....77  
 ○多田 幸恵<sup>1)</sup>, 矢野 範男<sup>1)</sup>, 高橋 博<sup>1)</sup>, 湯澤 勝廣<sup>1)</sup>, 安藤 弘<sup>1)</sup>, 久保 喜一<sup>1)</sup>,  
 長澤 明道<sup>1)</sup>, 大橋 則雄<sup>1)</sup>, 小縣 昭夫<sup>1)</sup>, 中江 大<sup>1,2)</sup>  
<sup>1)</sup>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, <sup>2)</sup>東京農業大学
- P-35 ナイシンAのラットを用いた90日間反復投与毒性試験 .....78  
 ○小川 三由紀<sup>1)</sup>, 萩原 昭裕<sup>1)</sup>, 今井 則夫<sup>1)</sup>, Delves-Broughton Joss<sup>2)</sup>, 安原 加壽雄<sup>3)</sup>,  
 林 新茂<sup>3)</sup>  
<sup>1)</sup>DIMS医科学研究所, <sup>2)</sup>DANISCO UK Ltd., <sup>3)</sup>三栄源エフ・エフ・アイ(株)

- P-36 ナノ磁性粒子マグネタイトの経気道スプレー投与によるFischer 344ラット肺への影響 .....78  
 ○中江 大<sup>1,2)</sup>, 多田 幸恵<sup>1)</sup>, 矢野 範男<sup>1)</sup>, 高橋 博<sup>1)</sup>, 湯澤 勝廣<sup>1)</sup>, 安藤 弘<sup>1)</sup>, 久保 喜一<sup>1)</sup>,  
 長澤 明道<sup>1)</sup>, 大橋 則雄<sup>1)</sup>, 小縣 昭夫<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>東京都健康安全研究センター 環境保健部, <sup>2)</sup>東京農業大学
- P-37 複層カーボンナノチューブの単回気管内投与によるラットの肺毒性 .....79  
 ○相磯 成敏<sup>1)</sup>, 梅田 ゆみ<sup>1)</sup>, 妹尾 英樹<sup>1)</sup>, 高信 健司<sup>1)</sup>, 長野 嘉介<sup>1)</sup>, 福島 昭治<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>中災防日本バイオアッセイ研究センター
- P-38\* Phenylhydrazine投与ラットの肺血栓形成機序に関する検討 .....79  
 ○佐藤 寛子<sup>1)</sup>, 坂入 鉄也<sup>1)</sup>, 佐野 文子<sup>1)</sup>, 藤村 久子<sup>1)</sup>, 久米 英介<sup>1)</sup>, 杉本 次郎<sup>1)</sup>,  
 北村 和之<sup>1)</sup>, 務臺 衛<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>田辺三菱製薬株式会社 安全性研究所

- P-39\* カニクイザルの泌尿器にみられる自然発生性変化の超微形態学的検索 .....80  
 ○畠山 洋文<sup>1)</sup>, 武井 由弘<sup>1)</sup>, 佐藤 洋<sup>1)</sup>, 小泉 治子<sup>1)</sup>, 渡辺 満利<sup>1)</sup>, 下井 昭仁<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>株式会社 イナリサーチ 試験研究センター 病理部
- P-40\*  $\alpha$ 2u-グロブリン蓄積によって生じる腎尿管上皮内滴状物の性状に関する  
 形態学的研究 .....80  
 ○隈部 志野<sup>1)</sup>, 中原 豊<sup>1)</sup>, 押方 孝文<sup>1)</sup>, 可徳 小四郎<sup>1)</sup>, 満石 三喜男<sup>1)</sup>, 浜村 政夫<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>三菱化学メディアエンス 病理 熊本
- P-41\* ラット腎発生過程におけるThy-1免疫陽性間葉系細胞の動態,  
 特に $\alpha$ -平滑筋アクチン及びvimentin陽性細胞との関連 .....81  
 ○湯浅 隆宏<sup>1)</sup>, 井澤 武史<sup>1)</sup>, 桑村 充<sup>1)</sup>, 山手 丈至<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科
- P-42 アクリルアミドの精巢毒性の機序：核タンパク質プロタミンとの関係 .....81  
 ○入江 かをる<sup>1)</sup>, 吉田 緑<sup>1)</sup>, 井上 薫<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>, 梅村 隆志<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所

- P-43 加齢カニクイザル眼球における網膜色素上皮細胞のリポフスチン沈着 .....82  
 ○勝田 修<sup>1)</sup>, 吉川 千奈美<sup>1)</sup>, 吉見 美和<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>参天製薬株式会社 研究開発センター 安全性動態グループ
- P-44 カニクイザル大脳における組織学的加齢性変化 .....82  
 ○楊 秀英<sup>1)</sup>, 児玉 倫哉<sup>1)</sup>, 笹木 裕司<sup>1)</sup>, 岩重 秀一郎<sup>1)</sup>, 谷川 洋平<sup>1)</sup>, 吉川 剛<sup>1)</sup>,  
 永岡 隆晴<sup>1)</sup>, 上村 裕洋<sup>1)</sup>, 前田 博<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>株式会社 新日本科学 安全性研究所 病理研究部
- P-45 Quantifying Huntingtin Protein Aggregates in a Transgenic Mouse Model of  
 Huntington's Disease .....83  
 ○西口 礼子<sup>1)</sup>, リアング ケビン<sup>2)</sup>, ジョンソン トレバー<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>アビリオ テクノロジーズ株式会社, <sup>2)</sup>アビリオ テクノロジーズ
- P-46 ラット下垂体腫瘍における新規腫瘍分類マーカーの検討 .....83  
 ○安野 弘修<sup>1)</sup>, 宮本 由美子<sup>1)</sup>, 石村 美祐<sup>1)</sup>, 神鳥 仁志<sup>1)</sup>, 穴山 久志<sup>1)</sup>, 廣出 充洋<sup>1)</sup>,  
 福田 良<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>武田薬品工業株式会社 開発研究センター

- P-47\* カニクイザルの胸腔内にみられたアスペルギルス属真菌感染による肉芽腫性病変 .....84  
 ○山内 啓史<sup>1)</sup>, 高井 有一<sup>1)</sup>, 前田 恵美子<sup>1)</sup>, 山崎 秀樹<sup>1)</sup>, 渡辺 武志<sup>1)</sup>, 原 陽子<sup>1)</sup>,  
 村井 文<sup>1)</sup>, 福田 良<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>武田薬品工業株式会社 開発研究センター
- P-48\* ビーグル犬にみられた自然発生性心筋壊死及び脳の虚血性病変 .....84  
 ○松下 幸平<sup>1)</sup>, 佐藤 亮<sup>1)</sup>, 北浦 敬介<sup>1)</sup>, 南 孝則<sup>1)</sup>, 松本 智志<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>大塚製薬株式会社 徳島研究所 安全性研究センター 毒性研究部
- P-49\* 犬の傍前立腺嚢胞の病理学的特徴 .....85  
 ○井澤 武史<sup>1)</sup>, 相馬 克実<sup>1)</sup>, 青田 真美<sup>2)</sup>, 嶋崎 等<sup>2)</sup>, 長谷川 貴史<sup>2)</sup>, 桑村 充<sup>1)</sup>,  
 山手 丈至<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>大阪府立大学 獣医病理学教室, <sup>2)</sup>大阪府立大学 獣医臨床センター
- P-50\* 若齢Wistar-Hannover系ラットの雌に見られた総胆管結石の1例 .....85  
 ○沼野 琢旬<sup>1)</sup>, 萩原 昭裕<sup>1)</sup>, 土井 悠子<sup>1)</sup>, 中島 弘尚<sup>1)</sup>, 阿部 寛<sup>2)</sup>, 古川 文夫<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>株式会社DIMS医学研究所, <sup>2)</sup>順天堂大学医学部人体病理学病態学講座
- P-51\* ラットの回腸における腸嚢胞 .....86  
 ○押方 孝文<sup>1)</sup>, 隈部 志野<sup>1)</sup>, 中原 豊<sup>1)</sup>, 可徳 小四郎<sup>1)</sup>, 満石 三喜男<sup>1)</sup>, 山口 浩美<sup>1)</sup>,  
 欽先 恵美子<sup>1)</sup>, 浜村 政夫<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>三菱化学メディエンス 熊本

- P-52 Automated analysis of islet morphology in diabetes research .....86  
 ○ボッツ ステイーブ<sup>1)</sup>, リラード ケート<sup>1)</sup>, クラジエウスキ スタン<sup>2)</sup>,  
 ボルカー フランク<sup>3)</sup>  
<sup>1)</sup>アペリオ テクノロジーズ, <sup>2)</sup>パーナム インスティテュート, <sup>3)</sup>フラグシップ バイオ
- P-53 \* StreptozotocinとAlloxanの併用投与により誘発した糖尿病イヌモデルの病理学的特徴 .....87  
 ○松尾 沙織里<sup>1)</sup>, 林 修次<sup>1)</sup>, 山崎 雅輝<sup>1)</sup>, 宗心 知美<sup>1)</sup>, 磯部 香里<sup>1)</sup>, 三好 昌夫<sup>1)</sup>,  
 加藤 淳彦<sup>1)</sup>, 鈴木 雅実<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>中外製薬 安全研
- P-54 \* アロキサン誘発糖尿病ラットにおける齶蝕および歯周病の病態解析 .....87  
 -齶蝕の歯周組織に及ぼす影響について-  
 ○中原 豊<sup>1)</sup>, 渡辺 秀幸<sup>1)</sup>, 隈部 志野<sup>1)</sup>, 押方 孝文<sup>1)</sup>, 可徳 小四郎<sup>1)</sup>, 満石 三喜男<sup>1)</sup>,  
 鎌先 恵美子<sup>1)</sup>, 浜村 政夫<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>三菱化学メディエンス(株) 熊本
- P-55 \* *N*-Methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG) 誘発ラット前胃腫瘍に対する .....88  
 低インスリン血症性糖尿病の増強作用  
 ○兒玉 安史<sup>1)</sup>, 尾崎 清和<sup>2)</sup>, 佐野 智弥<sup>2)</sup>, 松浦 哲郎<sup>2)</sup>, 奈良間 功<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>広島国際大学 薬学部 分子細胞薬理, <sup>2)</sup>摂南大学 薬学部 病理

- P-56 \* TRAPラットを用いた浸潤性前立腺癌モデルの開発 .....88  
 ○龍 訥<sup>1)</sup>, 高橋 智<sup>1)</sup>, 大藪 琢也<sup>1)</sup>, 白井 智之<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理学
- P-57 \* MNNG誘発ラット胃癌における制癌作用の検討 .....89  
 ○石田 憲太<sup>1)</sup>, 武藤 朋子<sup>2)</sup>, 本橋 昌也<sup>1)</sup>, 小林 康子<sup>1)</sup>, 今井 海<sup>1)</sup>, 金井 好克<sup>3,4)</sup>,  
 和久井 信<sup>1)</sup>, 遠藤 仁<sup>3,5)</sup>  
<sup>1)</sup>麻布大学 獣医学部 比較毒性学研究室, <sup>2)</sup>財団法人化学物質評価機構安全評価技術研究所,  
<sup>3)</sup>杏林大学医学部薬理学教室, <sup>4)</sup>大阪大学大学院医学系研究科薬理学講座生体システム薬理学,  
<sup>5)</sup>ジェイファーマ(株)
- P-58 \* MNNG誘発ラット胃癌における性差発生機序についての検討 .....89  
 ○本橋 昌也<sup>1)</sup>, 武藤 朋子<sup>2)</sup>, 石田 憲太<sup>1)</sup>, 小林 康子<sup>1)</sup>, 今井 海<sup>1)</sup>, 和久井 信<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>麻布大学 獣医学部 比較毒性学研究室,  
<sup>2)</sup>財団法人化学物質評価研究機構 安全評価技術研究所
- P-59 \* NF- $\kappa$ B阻害剤caffeic acid phenethyl ester (CAPE) の .....90  
*Helicobacter pylori*感染スナネズミにおける慢性胃炎・胃発癌抑制効果  
 ○豊田 武士<sup>1)</sup>, 高須 伸二<sup>1,2)</sup>, 時 亮<sup>1)</sup>, 立松 正衛<sup>1,3)</sup>, 齋藤 典子<sup>1)</sup>, 齋藤 亜弓<sup>1,4)</sup>,  
 山本 昌美<sup>1,5)</sup>, 塚本 徹哉<sup>1,6)</sup>  
<sup>1)</sup>愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学部,  
<sup>2)</sup>国立がんセンター研究所 がん予防基礎プロジェクト, <sup>3)</sup>日本バイオアッセイ研究センター,  
<sup>4)</sup>三重大学 医学研究科 修復再生病理, <sup>5)</sup>日本獣医生命科学大学 獣医 獣医保健看護,  
<sup>6)</sup>藤田保健衛生大学 医学部 第1病理

- P-60\* マウスにおけるピペロニルブ・トキサイドの肝発がん機序 .....90  
 ○川合 正臣<sup>1,2)</sup>, 三枝 由紀恵<sup>1,2)</sup>, 剣持 明<sup>1,2)</sup>, 嶋本 敬介<sup>1,2)</sup>, 石井 雄二<sup>3)</sup>, 梅村 隆志<sup>3)</sup>,  
 渋谷 淳<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>東京農工大・獣医病理, <sup>2)</sup>岐阜大・院・連合獣医, <sup>3)</sup>国立衛研・病理
- P-61\* Indole-3-carbinol(I3C)のラット肝発がんプロモーション作用の分子病理学的解析 .....91  
 ○嶋本 敬介<sup>1)</sup>, 川合 正臣<sup>1,2)</sup>, 三枝 由紀恵<sup>1,2)</sup>, 剣持 明<sup>1,2)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>東京農工大学 農学部 獣医病理, <sup>2)</sup>岐阜大学大学院 連合獣医
- P-62 演題取り下げ .....91
- P-63\* クロム・銅・ヒ素化合物系木材防腐剤 (CCA) の皮膚発がん増強作用関連遺伝子の  
 発現におけるエピジェネティックな変化の関与 .....92  
 ○高橋 尚史<sup>1)</sup>, 山口 悟<sup>1)</sup>, 大塚 亮一<sup>1)</sup>, 武田 真記夫<sup>1)</sup>, 大沼 彩<sup>1)</sup>, 榎本 幸子<sup>1)</sup>,  
 吉田 敏則<sup>1)</sup>, 桑原 真紀<sup>1)</sup>, 中島 信明<sup>1)</sup>, 原田 孝則<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>財団法人 残留農薬研究所

- P-64\* *H. pylori*関連胃発がんにおける骨髓由来細胞の関与 .....92  
 ○高須 伸二<sup>1,2)</sup>, 豊田 武士<sup>1)</sup>, 時 亮<sup>1)</sup>, 田口 修<sup>3)</sup>, 立松 正衛<sup>4)</sup>, 塚本 徹哉<sup>5)</sup>  
<sup>1)</sup>愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学部,  
<sup>2)</sup>国立がんセンター研究所 がん予防基礎研究プロジェクト,  
<sup>3)</sup>愛知県がんセンター研究所 分子病態学, <sup>4)</sup>日本バイオアッセイ研究センター,  
<sup>5)</sup>藤田保健衛生大学 第一病理学
- P-65\* Angiotensin II受容体拮抗剤Losartanによるマウス大腸癌の予防効果 .....93  
 ○時 亮<sup>1)</sup>, 豊田 武士<sup>1)</sup>, 高須 伸二<sup>1,2)</sup>, 齋藤 典子<sup>1)</sup>, 齋藤 亜弓<sup>1,3)</sup>,  
 立松 正衛<sup>1,4)</sup>, 塚本 徹哉<sup>1,5)</sup>  
<sup>1)</sup>愛がんセ・研・腫瘍病理, <sup>2)</sup>国立がんセ・研・がん予防基礎プ,  
<sup>3)</sup>三重大学医学研究科・修復再生病理, <sup>4)</sup>日本バイオアッセイ研究センター,  
<sup>5)</sup>藤田保衛大・医・病理I
- P-66 高コレステロール血症モデルマウスにおける大腸発がん感受性 .....93  
 ○尾山 武<sup>1)</sup>, 安井 由美子<sup>1)</sup>, 杉江 茂幸<sup>1)</sup>, 田中 卓二<sup>1,2)</sup>  
<sup>1)</sup>金沢医科大学 腫瘍病理学, <sup>2)</sup>東海細胞研究所
- P-67 自然発生大腸癌ラットのその後 .....94  
 ○宮本 誠<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>医誠会病院 病理検査センター

座長：鈴木 周五（名市大・院・医・実験病態病理）（質疑 2月4日 13:10～13:42）

- P-68\* Lack of effects of isoleucine and leucine at early stage of BBN-induced rat bladder carcinogenesis .....94  
 ○謝 曉利<sup>1)</sup>, 山野 莊太郎<sup>1)</sup>, 梯 アンナ<sup>1)</sup>, 則座 由依<sup>1)</sup>, 陳 慶義<sup>1)</sup>, 鰐淵 英機<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学
- P-69\* 膀胱尿路上皮におけるdimethylmonothioarsinic acidの影響 .....95  
 ○菅 直人<sup>1)</sup>, 金川 明裕<sup>1,2)</sup>, 山田 貴宣<sup>1)</sup>, 吉田 香<sup>1)</sup>, 圓藤 吟史<sup>2)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>, 鰐淵 英機<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学,  
<sup>2)</sup>大阪市立大学大学院 医学研究科 産業医学
- P-70\* F344ラットにおけるセイヨウワサビの膀胱発がん促進作用 .....95  
 ○チョウ 永晩<sup>1)</sup>, 今井 俊夫<sup>1,2)</sup>, 高見 成昭<sup>1)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>国立がんセンター研究所 実験動物管理室
- P-71\* ラット・マウスにおける免疫組織化学的手法を用いた Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)の発現解析 .....96  
 ○安藤 稔<sup>1)</sup>, 角 将一<sup>1)</sup>, 畑 千恵<sup>1)</sup>, 永田 百合子<sup>1)</sup>, 鈴木 倫<sup>1)</sup>, 小林 稔秀<sup>1)</sup>, 内田 和美<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>株式会社ヤクルト本社 中央研究所 安全性試験研究センター 病理研究室

座長：尾崎 圭介（住友化学・生活環境）（質疑 2月4日 13:45～14:17）

- P-72 ルシジン配糖体のgpt deltaマウス腎臓における突然変異誘発性と遺伝子傷害性におよぼすスルフォトランスフェラーゼ阻害剤併用投与の影響 .....96  
 ○石井 雄二<sup>1)</sup>, 鈴木 裕太<sup>1)</sup>, 日比 大介<sup>1)</sup>, 金 美蘭<sup>1)</sup>, 児玉 幸夫<sup>2)</sup>, 梅村 隆志<sup>1)</sup>, 能美 健彦<sup>3)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立衛研 病理部, <sup>2)</sup>国立衛研 動物管理室, <sup>3)</sup>国立衛研 変異遺伝部
- P-73 Ekerラットモデルを用いた放射線誘発腎臓腫瘍の短期間検出の可能性 .....97  
 ○小久保 年章<sup>1,2)</sup>, 柿沼 志津子<sup>1)</sup>, 西川 哲<sup>1)</sup>, 島田 義也<sup>1)</sup>, 樋野 興夫<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>放射線医学総合研究所, <sup>2)</sup>順天堂大学
- P-74\* gpt delta transgenic ratにおけるカプサイシンとシリマリンの化学予防効果 .....97  
 ○豊田 尚美<sup>1)</sup>, 安井 由美子<sup>2)</sup>, 村松 美那<sup>1)</sup>, 増村 健一<sup>1)</sup>, 田中 卓二<sup>2)</sup>, 能美 健彦<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立衛研 変異遺伝部, <sup>2)</sup>金沢医科大学 腫瘍病理学
- P-75\* F344系gpt deltaラットを用いたDEN誘発肝のin vivo変異原性ならびに前がん病変に対するトコトリエノールの修飾効果 .....98  
 ○井上 知紀<sup>1)</sup>, 日比 大介<sup>1)</sup>, 豊田 尚美<sup>2)</sup>, 田崎 雅子<sup>1)</sup>, 岡村 俊也<sup>1)</sup>, 金 美蘭<sup>1)</sup>, 鈴木 裕太<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>1)</sup>, 能美 健彦<sup>2)</sup>, 梅村 隆志<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部

座長：箱井 加津男（大鵬薬品・徳島研究センター）（質疑 2月4日 13:10～13:42）

- P-76\* ラット臼歯の歯肉に認められた自然発生炎症性病変の発生状況 .....98  
 ○森戸 彩<sup>1)</sup>, 桃澤 由妃<sup>1)</sup>, 武田 賢和<sup>1)</sup>, 太田 恵津子<sup>1)</sup>, 中野 今日子<sup>1)</sup>, 猪又 晃<sup>1)</sup>,  
 早川 和宏<sup>1)</sup>, 細川 暁<sup>1)</sup>, 青木 豊彦<sup>1)</sup>, 築館 一男<sup>1)</sup>, 園田 二期<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>エーザイ株式会社 バイオフィーマシューティカル・アセスメント機能ユニット  
 安全性研究部
- P-77\* オキサゾロン反復塗布皮膚炎マウスモデルに対するオロパタジン塩酸塩の効果 .....99  
 ○高田 千絵<sup>1)</sup>, 田村 忠史<sup>2)</sup>, 真部 唯<sup>1)</sup>, 今泉 美波<sup>1)</sup>, 名生 賢介<sup>1)</sup>, 池上 仁<sup>1)</sup>,  
 木本 直哉<sup>1)</sup>, 鈴木 一生<sup>3)</sup>, 山口 格<sup>1)</sup>, 高場 克己<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>協和発酵キリン(株) 安全性研究所, <sup>2)</sup>協和発酵キリン(株) 薬理研究所,  
<sup>3)</sup>協和発酵キリン(株) 非臨床開発部
- P-78 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(その2) .....99  
 ○可徳 小四郎<sup>1)</sup>, 隈部 志野<sup>1)</sup>, 中原 豊<sup>1)</sup>, 押方 孝文<sup>1)</sup>, 満石 三喜男<sup>1)</sup>, 河上 明美<sup>1)</sup>,  
 鎌先 恵美子<sup>1)</sup>, 浜村 政夫<sup>2)</sup>, 池見 直起<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>三菱化学メディエンス株式会社, <sup>2)</sup>大塚化学株式会社
- P-79 胎生期バルプロ酸曝露動物における新生児脳評価; 胎児脳観察と生後脳観察の比較 .....100  
 ○桑形 麻樹子<sup>1,2)</sup>, 小川 哲郎<sup>2)</sup>, 白見 憲司<sup>1)</sup>, 熊谷 文明<sup>1)</sup>, 塩田 清二<sup>2)</sup>, 斉藤 義明<sup>1)</sup>,  
 永田 伴子<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>(財)食品薬品安全センター 毒性部 病理学研究室, <sup>2)</sup>昭和大学 医学部 第一解剖学教室

座長：渋谷 淳（東京農工大・病理）（質疑 2月4日 13:45～14:17）

- P-80 *N,N*-bis(2-chloroethyl)-*N*-nitrosourea (BCNU)が誘導する形成中のラット胎仔脳の .....100  
 神経前駆細胞におけるアポトーシス  
 ○山口 剛<sup>1,2)</sup>, 金光 弘幸<sup>1)</sup>, 山本 諭<sup>1)</sup>, 小松 真彦<sup>1)</sup>, 植村 広行<sup>1)</sup>, 勝俣 瑞代<sup>1)</sup>,  
 久恒 裕美<sup>1)</sup>, 田村 一利<sup>1)</sup>, 白井 智之<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>株式会社ボゾリサーチセンター, <sup>2)</sup>名古屋市立大学 大学院 医学研究科 実験病態病理学
- P-81 ヘキサクロロフェン (HCP) およびカプリゾン (CPZ) 誘発性中枢神経系海綿状変化 .....101  
 における2', 3'-cyclic nucleotide 3'- phosphodiesterase (CNP)発現の経時的変化  
 ○菅野 剛<sup>1)</sup>, 佐々木 啓<sup>1)</sup>, 山田 直明<sup>1)</sup>, 川迫 一史<sup>1)</sup>, 土谷 稔<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>三菱化学メディエンス
- P-82\* Busulfanの新生児ラット小脳脚へ及ぼす影響 .....101  
 ○斎藤 翼<sup>1)</sup>, 安藤 亮<sup>1)</sup>, 大平 東子<sup>1)</sup>, 八幡 めぐみ<sup>1)</sup>, 西村 信雄<sup>1)</sup>, 田村 一利<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>(株)ボゾリサーチセンター
- P-83\* Perfluorooctane-sulfonate胎生期曝露の次世代ラットへの影響 .....102  
 ○小林 康子<sup>1)</sup>, 武藤 朋子<sup>2)</sup>, 石田 憲太<sup>1)</sup>, 本橋 昌也<sup>1)</sup>, 今井 海<sup>1)</sup>, 和久井 信<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>麻布大学 獣医学部 比較毒性学研究室,  
<sup>2)</sup>財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

- P-84 ラットの発達期甲状腺機能低下に起因して海馬歯状回に増加する  
Reelin陽性細胞の特性 .....102  
○三枝 由紀恵<sup>1,2)</sup>, 禹 桂炯<sup>3)</sup>, 富士本 仁<sup>3)</sup>, 剣持 明<sup>1,2)</sup>, 嶋本 敬介<sup>1,2)</sup>,  
広瀬 雅雄<sup>4)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>3)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>東京農工大学 獣医病理学研究室, <sup>2)</sup>岐阜大学 院 連合獣医,  
<sup>3)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>4)</sup>内閣府 食品安全委員会
- P-85\* 低用量のエストロジェン様作用物質による遅発効果における  
ラット下垂体の病理学的検討 .....103  
○植田 芳英<sup>1)</sup>, 今井 清<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>財団法人 食品農薬品安全性評価センター
- P-86 未成熟期の放射線照射による小卵胞障害の経時的変化 .....103  
○吉田 緑<sup>1)</sup>, 武田 賢和<sup>1)</sup>, 島田 義也<sup>2)</sup>, 井上 薫<sup>1)</sup>, 森川 朋美<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>,  
坂本 洋平<sup>1)</sup>, 渡辺 元<sup>3)</sup>, 田谷 一善<sup>3)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立衛研・病理, <sup>2)</sup>放医研, <sup>3)</sup>東京農工大・獣医生理
- P-87\* SDラットでの各性周期における新旧黄体の機能解析 .....104  
○武田 賢和<sup>1,2,3)</sup>, 吉田 緑<sup>1)</sup>, 井上 薫<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>, 坂本 洋平<sup>1)</sup>, 渡辺 元<sup>4)</sup>,  
田谷 一善<sup>4)</sup>, 山手 丈至<sup>3)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>エーザイ株式会社 安全性研究所 筑波研究室,  
<sup>3)</sup>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,  
<sup>4)</sup>東京農工大学大学院 共生科学技術研究院 獣医生理学教室

- P-88\* ラット薬剤誘導性心障害モデルにおけるバイオマーカーの検討 .....104  
○北山 裕子<sup>1)</sup>, 杉本 繁夫<sup>1)</sup>, 松下 宗史<sup>1)</sup>, 近藤 泰史<sup>1)</sup>, 別枝 和彦<sup>1)</sup>, 山口 修司<sup>1)</sup>,  
箱井 加津男<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>大鵬薬品工業株式会社 徳島研究センター
- P-89 トキシコゲノミクス手法を用いたラット心筋毒性マーカー遺伝子の探索 .....105  
○森 陽子<sup>1)</sup>, 殿村 優<sup>1)</sup>, 近藤 千晶<sup>1)</sup>, 上原 健城<sup>1)</sup>, 鳥井 幹則<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>塩野義製薬株式会社 安全性研究部門
- P-90 Dysferlinを欠損するSJLおよびA/Jマウスの骨格筋における遺伝子発現解析 .....105  
○小林 欣滋<sup>1)</sup>, 井澤 武史<sup>1)</sup>, 桑村 充<sup>1)</sup>, 山手 丈至<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 獣医学専攻
- P-91\* エピトープ改変による抗体医薬の毒性発現軽減に関する検討 .....106  
-抗Desmoglein3抗体投与マウスの病理組織学的検討-  
○加藤 千恵<sup>1)</sup>, 藤井 悦子<sup>1)</sup>, 三好 昌夫<sup>1)</sup>, 高居 宏武<sup>1)</sup>, 足立 健児<sup>1)</sup>, 加藤 淳彦<sup>1)</sup>,  
鈴木 雅実<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>中外製薬 安全研

座長：福田 良（武田薬品・開発研究センター）（質疑 2月4日 13:10～13:42）

- P-92\* SPFブタの病理組織学的検査における背景的变化 .....106  
 ○石澤 由希<sup>1)</sup>, 原野 里美<sup>1)</sup>, 新屋 希子<sup>1)</sup>, 清川 見香<sup>1)</sup>, 藤本 美穂<sup>1)</sup>, 西村 伸一郎<sup>1)</sup>, 松井 元<sup>1)</sup>, 志垣 隆通<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>財団法人化学及血清療法研究所 病理部
- P-93 長期飼育BrlHan:WIST@Jcl (GALAS) ラットにおける自然発生性腫瘍, .....107  
 特に造血系系腫瘍の特徴について  
 ○桑原 真紀<sup>1)</sup>, 大沼 彩<sup>1)</sup>, 高橋 尚史<sup>1)</sup>, 樫本 幸子<sup>1)</sup>, 小嶋 五百合<sup>1)</sup>, 千葉 裕子<sup>1)</sup>, 吉田 敏則<sup>1)</sup>, 中島 信明<sup>1)</sup>, 原田 孝則<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>財団法人 残留農薬研究所
- P-94\* カニクイザルにおけるリンパ器官の形態学的研究 .....107  
 -免疫毒性評価のための定量的解析-  
 ○森山 亜紀子<sup>1,2)</sup>, 藤島 純子<sup>1)</sup>, 古川 知宏<sup>1)</sup>, 吉川 剛<sup>1)</sup>, 児玉 倫哉<sup>1)</sup>, 笹木 祐司<sup>1)</sup>, 楊 秀英<sup>1)</sup>, 永岡 隆晴<sup>1)</sup>, 前田 博<sup>1)</sup>, 平井 卓哉<sup>2,3)</sup>, 山口 良二<sup>2,3)</sup>  
<sup>1)</sup>株式会社 新日本科学 安全性研究所, <sup>2)</sup>山口大学大学院連合獣医学研究科, <sup>3)</sup>宮崎大学農学部獣医病理学講座
- P-95\* Crl: CD (SD)ラットにおける胸腺及び脾臓の週齢及び性差に関連する .....108  
 免疫組織化学的变化  
 ○児玉 倫哉<sup>1)</sup>, 森山 亜紀子<sup>1)</sup>, 岡崎 孝信<sup>1)</sup>, 佐藤 民雄<sup>1)</sup>, 岩重 秀一郎<sup>1)</sup>, 谷川 洋平<sup>1)</sup>, 徳永 典昭<sup>1)</sup>, 笹木 祐司<sup>1)</sup>, 古賀 正<sup>1)</sup>, 上村 裕洋<sup>1)</sup>, 楊 秀英<sup>1)</sup>, 前田 博<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>株式会社 新日本科学 安全性研究所
- P-96 発癌試験に用いられるマウス3系統 (NMRI,CD-1,B6C3F1) の背景データの比較 .....108  
 -病理組織所見を中心として -  
 ○岩田 聖<sup>1)</sup>, Tanja Razinger<sup>1)</sup>, Klaus Weber<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>Harlan Laboratories Ltd.

座長：田中丸 善洋（武田薬品・開発研究センター）（質疑 2月4日 13:10～13:42）

- P-97\* 雌性F344系ラットの腹腔内に認められた肉腫様悪性上皮腫の1例 .....109  
 ○大沼 彩<sup>1)</sup>, 高橋 尚史<sup>1)</sup>, 樫本 幸子<sup>1)</sup>, 吉田 敏則<sup>1)</sup>, 桑原 真紀<sup>1)</sup>, 千葉 裕子<sup>1)</sup>, 中島 信明<sup>1)</sup>, 原田 孝則<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>財団法人 残留農薬研究所
- P-98 F344ラットにみられた悪性エナメル上皮腫の1例 .....109  
 ○高信 健司<sup>1)</sup>, 妹尾 英樹<sup>1)</sup>, 梅田 ゆみ<sup>1)</sup>, 相磯 成敏<sup>1)</sup>, 長野 嘉介<sup>1)</sup>, 福島 昭治<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター
- P-99\* カニクイザルに認められたoncocyteの特徴を呈する自然発生性甲状腺濾胞腺腫の1例 .....110  
 ○穴川 明子<sup>1)</sup>, 藤平 司郎<sup>1)</sup>, 村上 雄一<sup>1)</sup>, 藤井 恒雄<sup>2)</sup>, 岡崎 欣正<sup>1)</sup>, 仲辻 俊二<sup>1)</sup>, 大石 裕司<sup>1)</sup>, 松本 正博<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>アステラス製薬(株) 安全性研究所 毒性病理研究室, <sup>2)</sup>アステラス製薬(株) 安全性研究所 開発毒性研究室
- P-100\* コモンマーマセットの小腸で認められた豊富な細胞質を有する .....110  
 大型細胞の組織学的同定  
 ○名生 賢介<sup>1)</sup>, 真部 唯<sup>1)</sup>, 今泉 美波<sup>1)</sup>, 池上 仁<sup>1)</sup>, 木本 直哉<sup>1)</sup>, 柘植 真裕美<sup>2)</sup>, 住田 浩之<sup>3)</sup>, 牛田 和夫<sup>1)</sup>, 山口 格<sup>1)</sup>, 今田 輝義<sup>1)</sup>, 高場 克己<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>協和発酵キリン(株) 安全性研究所, <sup>2)</sup>協和発酵キリン(株) バイオ生産技術研究所, <sup>3)</sup>協和発酵キリン(株) 研究推進部

- P-101\* 白色ウサギに発現した牛眼症：先天性隅角発育異常緑内障 .....111  
○吉川 千奈美<sup>1)</sup>， 勝田 修<sup>1)</sup>， 吉見 美和<sup>1)</sup>， 奈良間 功<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>参天製薬株式会社 研究開発センター， <sup>2)</sup>摂南大学 薬学部 病理学研究室
- P-102\* カニクイザルにおける円錐角膜症例 .....111  
○徳永 典昭<sup>1)</sup>， 児玉 倫哉<sup>1)</sup>， 楊 秀英<sup>1)</sup>， 荒木 智陽<sup>1)</sup>， 佐藤 万里<sup>1)</sup>， 岩重 秀一郎<sup>1)</sup>，  
谷川 洋平<sup>1)</sup>， 内村 美恵<sup>1)</sup>， 石丸 啓介<sup>1)</sup>， 笹木 祐司<sup>1)</sup>， 上村 裕洋<sup>1)</sup>， 前田 博<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>株式会社 新日本科学 安全性研究所
- P-103\* カニクイザルにみられた両眼白内障 .....112  
○笹木 祐司<sup>1)</sup>， 児玉 倫哉<sup>1)</sup>， 岩重 秀一郎<sup>1)</sup>， 楊 秀英<sup>1)</sup>， 上村 裕洋<sup>1)</sup>， 前田 博<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>株式会社 新日本科学
- P-104\* 若齢SDラットに認められた赤白血病の1例 .....112  
○山本 絵美<sup>1)</sup>， 丸山 敏之<sup>1)</sup>， 増野 功一<sup>1)</sup>， 藤澤 可恵<sup>1)</sup>， 土屋 紀子<sup>1)</sup>， 高須 伸夫<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>塩野義製薬株式会社 新薬研究所

## 特別講演 I

遺伝子改変動物を用いる遺伝毒性試験の開発と評価

能美 健彦

国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部

## 特別講演 II

大腸多段階発がんにおけるエピジェネティクス制御機構の役割

山田 泰広

京都大学・iPS細胞研究センター

- MEMO -

## 特別講演 I

### 遺伝子改変動物を用いる遺伝毒性試験の開発と評価

○能美 健彦<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部)

ヒトのゲノムは、絶えず内因性および外因性の遺伝毒性物質（DNAと反応して突然変異や染色体異常を誘発する物質）に曝露されている。突然変異や染色体異常が、癌遺伝子や発がん抑制遺伝子などゲノム上の重要な領域に起こると、細胞のがん化が促進される。したがって、遺伝毒性物質の検出とリスク評価は、がん予防の観点からきわめて重要である。さまざまな試験法が、化学物質の遺伝毒性を評価するために開発されているが、発がんとの関連を検討する上では、動物個体(in vivo)を用いる遺伝毒性試験が重要な役割をはたす。化学物質のin vivo遺伝毒性評価を目的に、トランスジェニックマウスgpt deltaを開発した。このマウスを用いることにより、生殖細胞を含む全ての臓器で突然変異を検出し、シーケンス解析により変異部位を同定することができる。また、二つの変異検出方法(gpt assay, Spi- assay)を使うことで、異なったタイプの変異を同一個体、同一臓器において検出することができる。gpt assayは塩基置換、フレームシフト変異などの点突然変異を検出し、Spi- assayは放射線やクロスリンク剤による欠失変異を検出する。これまでに環境化学物質、放射線、紫外線、制癌剤などの遺伝毒性を検出し、その変異の特徴を明らかにしてきた。また天然物（ノビレチン）の変異抑制作用について検討した。gpt deltaマウスの開発に用いたレポーター遺伝子（ $\lambda$ EG10）を、Sprague Dawleyラットの受精卵に導入してSD gpt deltaラットを樹立した。またSD gpt deltaラットをFisherラットにバッククロスすることでF344 gpt deltaラットを樹立した。F344ラットは、長期発がん試験に汎用されており、F344 gpt deltaラットを用いることにより、化学物質の発がん性に対する遺伝毒性の寄与を発がんの標的臓器において検討することができる。F344 gpt deltaラットを用いて、発がん性に関する病理学的解析と遺伝毒性解析を合わせて実施し、動物数の削減（3R）に寄与する可能性について討論する。

## 特別講演 II

### 大腸多段階発がんにおけるエピジェネティクス制御機構の役割

○山田 泰広<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>京都大学・iPS細胞研究センター)

ほぼ全てのがん細胞において、エピジェネティクス修飾異常が検出される。しかしながらその根本的原因、発がんにおける意義は不明な点が多い。本発表では、家族性大腸腺腫症のモデルマウスである、Apc Min/+マウスを用いたエピジェネティクスがん研究を紹介したい。我々は、Apc Min/+マウスの大腸発がん過程の分子病理学的解析を行ってきた。その発がん過程には少なくとも二段階の発がん過程が存在することを示し、早期病変発生にはApc遺伝子のloss of heterozygosityが重要であることを明らかにしてきた。一方で、早期病変から大腸腫瘍形成までのメカニズムは不明であった。最近の研究結果により、エピジェネティック制御機構が大腸腫瘍形成に強く関与することが明らかになってきた。まずは、DNAメチル化変化に着目した、DNA methyltransferaseのhypomorphic, conditional knock-out, inducibleマウスを用いた研究により明らかとなった、大腸多段階発がんへのDNAメチル化の影響を中心に紹介したい。さらに、エピジェネティック制御機構を背景とした、細胞分化と発がんとの接点を示し、 $\beta$ -catenin/Tcf転写活性の細胞分化、発がんへの関与を明らかにすることで、canonical Wnt signalを介した、がんにおけるエピジェネティック制御異常の意義を議論したい。

最近、体細胞に4種類の転写因子を強制発現させることで、体細胞がES細胞とほぼ同等の細胞に変化する、つまりiPS細胞が樹立できることが明らかとなった。iPS細胞樹立の過程は、ダイナミックなエピジェネティック修飾状態の変化を伴う。iPS細胞作製技術を用いることにより、細胞のエピジェネティック修飾状態の強制的な変化誘導が可能と考えられる。最後に、最近我々が行っているiPS細胞作製技術を用いたがん研究について紹介する。

- MEMO -

シンポジウム I

(S1-1～S1-5)

シンポジウム II

(S2-1～S2-5)

- MEMO -

## S1-1

### 前立腺がん好発トランスジェニックラット(TRAP)を用いたがん化学予防研究

○高橋 智<sup>1,2)</sup>, 朝元 誠人<sup>1)</sup>, 白井 智之<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科・実験病態病理, <sup>2)</sup>名古屋市立大学病院・病理部)

前立腺癌は米国男性において罹患率第1位、死亡率第2位であり、世界的に見てもその罹患率は男性の悪性腫瘍中、肺癌、胃癌に次いで第3位である。日本においても食事の西洋化に伴って近年増加傾向が著しい悪性腫瘍の1つである。初期の前立腺癌はホルモン治療に良好な反応を示すが、多くの症例は数年後に再燃しホルモン治療のみならず種々の治療に対して抵抗性を示す。従って再燃癌は極めて予後不良である。前立腺癌はその発生・進展において食事などの環境要因による影響を強く受けることが知られており、臨床的に顕在化するまでに長期間を要することなどの理由から前立腺癌は化学予防の対象として非常に適した悪性腫瘍であると考えられている。

前立腺癌細胞に対する増殖抑制を示す多数の物質はin vitro実験によって発見されているが、in vivoモデルを用いた検証がなされているものは極めて少ないのが現状である。我々は発がん物質を用いた種々のラット前立腺癌モデルを開発して疫学的あるいはin vitro実験から示された種々の前立腺癌抑制物質について検証を行ってその抑制メカニズムについて追求してきたが、これらの実験モデルは60週という長期間を必要とするために抑制物質を効率よくスクリーニングするにはやや難点があった。そこでこのような点を克服する目的で、短期間で前立腺がんを惹起することを可能にしたトランスジェニックラット(Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate (TRAP))を樹立した。このラットでは早期からprostatic intraepithelial neoplasia(PIN)が発生し、15週齢時には前立腺各葉において非浸潤性腺癌がほぼ全例に観察される。

本シンポジウムではTRAPラットを用いた前立腺がん化学予防の研究成果について紹介するとともに今後の展望について考えてみたい。

## S1-2

### Apc遺伝子変異ラットを用いた大腸発がん研究

○庫本 高志<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>京都大学大学院医学研究科・動物実験施設)

がん抑制遺伝子であるAdenomatous polyposis coli (Apc) 遺伝子は、2843アミノ酸からなるタンパク質(APC)をコードしている。APCには複数の機能ドメインがあるが、個々のドメインを個別に欠くモデル動物がないために、それらドメインの機能を個体レベルで解析することは不可能であった。

そこで、我々は、APCのC末部に位置するドメインに変異を持つモデルラットの開発に着手した。ENUミュータジェネシス法により、Apc遺伝子にナンセンス変異(S2523X)を持つラット系統(Kyoto Apc Delta: KAD)を確立した。KADラットは、APCのC末部のドメイン(Basicドメイン、EB1ドメイン、DLGドメイン)を欠くが、βカテニン結合領域は正常である。そのため、ホモ個体も正常に発生し、2年以上生存する。そして小腸や大腸に腫瘍は自然発症しない。

KADラットが大腸発がん研究に有用か否かを検討するために、発癌剤であるアゾキシメタン(AOM)と発がん促進剤であるデキストラン硫酸塩(DSS)による大腸発がん試験を実施した。実験期間15週間で、100%の個体が大腸がんが誘発でき、その個数は1頭あたり10.7個であり、対照系統のF344ラットに比べ誘発頻度は2倍、腫瘍個数は約13倍であった。面白いことに、AOM単独投与ではKADラットの発がん率はF344と同程度であったが、DSS単独投与ではKADラットの方が顕著な大腸炎を呈した。つまり、KADラットはDSSによって誘発される大腸炎に対し感受性が高く、その結果として、AOM/DSS誘発大腸発がん試験に対しても感受性が高くなっていることが考えられた。

以上のように、新たなモデル動物であるKADラットを開発・利用することで、APCのC末部がDSS誘発大腸炎に関与しているが明らかとなった。このことから、我々は、「野生型Apcは、「がん抑制遺伝子」あるとともに「炎症抑制遺伝子」でもある」という仮説をたて、研究を進めている。

## S1-3

### 炎症と胃がん発生：pathway specificマウスモデルからのアプローチ

○大島 正伸<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>金沢大学がん研究所)

疫学研究などにより感染にともなう慢性炎症反応が発がんを促進することが示されている。H. pylori感染による炎症も胃がん発生と相関する。しかし、炎症反応による発がん促進に関する分子機序は未だ不明な点が多い。そこで、胃腫瘍発生における炎症反応の役割を明らかにする目的で、pathway specificマウスモデルを作製して解析した。Wntシグナルは上皮細胞の未分化性維持に作用し、Wntシグナル亢進は胃がん発生原因のひとつと考えられている。そこで胃粘膜上皮でWnt経路を活性化させたK19-Wnt1マウスを作製した結果、未分化な上皮細胞が異常に分岐した前癌病変が形成された。しかし、K19-Wnt1マウスの胃に腫瘍は発生せず、Wnt亢進だけでは腫瘍発生に不十分と考えられた。また、上皮細胞の分化促進因子であるBMPシグナル経路における遺伝子変異は若年性ポリープ症の原因として知られている。しかし、胃粘膜でBMP経路を阻害させたK19-Nogマウスを作製しても胃粘膜の形態学的変化は認められなかった。一方、炎症反応に重要なプロスタグランジン合成酵素COX-2の発現とそれにとともなうPGE2の合成が多くの胃がん組織で誘導されている。そこで、Wntシグナル亢進とともにPGE2経路を胃粘膜で誘導させたK19-Wnt1/C2mEマウスを作製すると、100%の効率でdysplasticな胃腫瘍が発生し、遺伝子発現プロファイルもヒト胃がんに類似していた。また、BMPシグナル抑制と同時にPGE2経路を活性化させたK19-Nog/C2mEマウスの胃では、若年性ポリープ症に類似した過誤腫が発生した。すなわち、Wnt亢進やBMP抑制などの細胞分化に関わる因子の変化は、腫瘍の組織学的特徴の決定に重要であり、PGE2経路誘導に依存した炎症反応は腫瘍組織の特徴に関わらずに腫瘍細胞の増殖に重要であると考えられた。

## S1-4

### レポーター遺伝子導入動物を用いた発がん研究

○梅村 隆志<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部)

大腸菌やファージの遺伝子をレポーター遺伝子として組み込んだトランスジェニックラットあるいはマウスを用いたin vivo変異原性試験は、発がん性試験と同一の試験条件で実施できることから、化学物質の生体内での吸収、分布、代謝さらには酸化ストレスからの防御機構、種々のDNA障害に対する修復機構等、これまで遺伝毒性試験と発がん性試験結果の間の乖離の原因と考えられている種々の要素を取り入れた遺伝毒性試験ツールとして期待されている。本シンポジウムでは、レポーター遺伝子に大腸菌由来gpt遺伝子ならびにファージ由来のred/gam遺伝子を用いたgpt deltaラットあるいはマウスによるin vivo変異原性試験結果を中心に本動物モデルのin vivo変異原性試験としての有用性さらには発がん研究への応用性について紹介する。まず、非遺伝毒性発がん物質と考えられている動物用医薬品についてレポーター遺伝子突然変異試験を実施し、本試験法のin vivo変異原性試験としての有用性を考察する。また、gpt deltaラットを用いて、13週間の一般毒性試験、in vivo変異原性試験、前がん病変マーカー検索による発がん性試験を同一個体で実施する包括的毒性試験法開発の取り組みを紹介する。一方、標的臓器のレポーター遺伝子突然変異をその部位における遺伝子変異マーカーとして考えると、従来のDNA修飾塩基の量的解析、病理学的前がん病変マーカーの解析などと組み合わせることで、化学物質誘発発がんにおける多段階過程を通覧できると考えられる。この事は、発がん機序が不明な化学物質の機序解明に役立つばかりでなく、化学物質による発がん修飾効果が発がん過程のどの段階において働いたかを明らかにできる可能性も示している。今回は、発がん機序が不明な多種類の化学物質の混合物である色素の発がん過程に寄与する構成物質の同定、抗酸化作用が知られる食品添加物の発がん修飾効果の作用点解明への試みを紹介する。

## S1-5

### Rasトランスジェニックラットを用いた癌起始細胞の同定

○深町 勝巳<sup>1)</sup>, 田中 創始<sup>2)</sup>, 二口 充<sup>1)</sup>, 津田 洋幸<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科・分子毒性, <sup>2)</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科・臨床機能内科,

<sup>3)</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科・津田研究室)

膵がんは早期発見が最も難しいがんのひとつであり、発見された時には進行がんであり切除できない場合が多く、予後不良ながんである。現在、膵癌に対する予防・診断・治療のいずれに関しても効果的な方法はなく、新たな方法の開発が急務となっている。有効な診断治療方法の開発には、初期病変の把握と診断さらに進展機構の理解が不可欠である。

新しい治療開発にはヒト膵がんのモデル動物が必要である。我々が確立したCre/loxPシステムを用いた活性型HrasV12/KrasV12コンディショナルトランスジェニックラットを用いて、Creリコンビナーゼ発現アデノウイルス (AdeX/Cre) を経胆道的に総胆管から膵管内に注入することによりヒトモデルの膵管がんを発生させることが可能となった。この方法で成獣ラットの膵管にアデノウイルスベクターを注入すると、アデノウイルスベクターの感染は膵管・介在管・腺房中心細胞・腺房細胞にみられた。したがって、膵管癌はこれらのうちの何れかの成熟した細胞より発生すると考えられた。発生した初期の膵増殖性病変は大きく三つのタイプに分けられる。一つはヒトのPanINによく類似した円柱状に背の高い膵管内上皮性病変であり、ヒトのPanIN-1、PanIN-2またはPanIN-3に相当する病変がみられた。他の二つは介在管自体の充実性または不完全な腺管を形成する増殖、および腺房中心細胞の小腺管を形成する巣状の増殖であり、管状腺癌への移行像がみられた。これらの病変は全て膵管由来の形質を示した。注目すべきは、腺房細胞には増殖像は全くみられなかったことである。さらに、成熟した腺房細胞に特異的に活性型Rasを発現させても腫瘍性病変は発生しなかった。したがって、我々のモデルで膵癌起始細胞は膵管・介在管・腺房中心細胞であることが示された。

## S2-1

### マクロファージ-筋線維芽細胞を基軸にした腎間質線維化の病理発生

○山手 丈至<sup>1)</sup>, 矢野 遼<sup>1)</sup>, 村井 文<sup>1)</sup>, 山本 絵美<sup>1)</sup>, 湯浅 隆宏<sup>1)</sup>, 栗林 正伯<sup>1)</sup>,

桑村 充<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>大阪府立大学 生命環境科学研究科 獣医病理学教室)

線維化は組織傷害後に生じる合目的な修復機転である。近年注目されている慢性腎臓病は病理学的には腎線維化の病態である。シスプラチン誘発の腎線維化ラットモデルを確立し、そのモデルを用いて腎線維化の病態を解析した。その結果、出現するマクロファージと、マクロファージから産生される因子により誘導される筋線維芽細胞が中心的な役割を演じることが分かった。免疫染色の結果、傷害初期には浸潤マクロファージと固着マクロファージが主に出現し、抗原提示マクロファージは進展期から末期に現れることが示された。さらに進展期にはリンパ管の誘導とTリンパ球の集簇が特徴的に観察され、複雑な慢性病変への移行が示唆された。筋線維芽細胞は、TGF-beta1の影響下で、腎間質線維芽細胞、血管周囲未分化間葉系細胞、そして再生尿細管上皮による「上皮-間葉転換(EMT)」により誘導され、さらにPDGF-BBがTGF-beta1の作用を相乗的に増強することが分かった。骨形成因子(オステオポンチンとBMP-6)も線維化部位に発現し、それぞれ尿細管上皮の再生を促進することと筋線維芽細胞の誘導を抑制することで、線維化を改善する機能があることが示唆された一方で、これらの因子は未分化間葉系細胞に対しては筋線維芽細胞の誘導を促進する働きがあり、線維化を増悪させることが示された。また、内因性PGE2はCOX-2よりもCOX-1の影響下で発現し、EP4レセプターを介して傷害尿細管の再生に係わることが示された。腎線維化の複雑な病理発生機序の解明は、動脈硬化症や心筋梗塞の素因とされる慢性腎臓病の病態を改善する医薬品の開発に資すると考える。

## S2-2

### 自然発症および薬物誘発性糖尿病ラットの腎臓および末梢神経病変の病理

○尾崎 清和<sup>1)</sup>, 佐野 智弥<sup>1)</sup>, 佐藤 麻衣<sup>1)</sup>, 吉川 千奈美<sup>1)</sup>, 松浦 哲郎<sup>1)</sup>, 奈良間 功<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>摂南大 薬学部 病理)

糖尿病の細小血管合併症である腎症や末梢神経障害の発症メカニズムの解明および治療薬の開発には、ヒトの合併症と類似する病態を示すモデル動物の開発が必須である。多数の動物種で誘発性あるいは自然発生の糖尿病モデルが報告されているが、実験動物、特に齧歯類ではヒトと同様の重度な合併症病変は誘発され難いのが現状である。また、合併症病変とラット・マウスに特有な加齢性病変との鑑別、ヒトの合併症との病態の違いも重要な問題となる。WBN/Kobラットは長期に亘り尿糖排泄と高血糖を持続する自然発症糖尿病モデルで、網膜症、末梢神経症および腎症を併発することから細小血管合併症の研究に有用であるが、その病変は軽度なものとどまる。そこで、このラットを用いて糖尿病罹患期間の長期化や片側腎摘出による病変の重度化を企図するとともに、慢性進行性腎症の様な加齢性病変との鑑別を試みた。また、インスリン投与による血糖の正常化がこれらの病変に及ぼす影響についても検討した。糖尿病罹患期間の長期化および片側腎摘出により、アルブミン尿排泄、糸球体の瀰漫性硬化および尿細管上皮内グリコーゲン蓄積の増強を伴って腎症は増悪したが、これらの処置後もヒト糖尿病性腎症の初期病変に留まり、糸球体の結節性硬化には至らなかった。また、fibrin cap病変およびたこ足細胞障害は、インスリン投与による血糖の正常化により病変が抑制されなかったことから、高血糖状態よりも進行性腎症の影響を強く受けることが明らかとなった。このラットの末梢神経症は、神経伝導速度の低下をともなう節性脱髄、軸索変性および神経鞘内血管基底膜の肥厚を特徴とする。インスリン投与による血糖値の正常化は、病変形成を抑制することから、これらの変化が糖尿病性であることが明らかとなった。しかし、アロキサン投与による糖尿病罹患状態の長期化では病変は重度化せず、顕著な糖尿病性末梢神経病変には至らなかった。

## S2-3

### 自然発症糖尿病ラット (SDTラット) の眼病変の病理

○正田 俊之<sup>1)</sup>, 篠原 雅巳<sup>2)</sup>

(<sup>1)</sup>日本たばこ産業 医薬総合研究所 安全性研究所, <sup>2)</sup>日本クレア)

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、加齢とともに高血糖、低インスリン血症、高脂血症が認められる。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。

雌雄のSDTラットでは、白内障のみならず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る。本発表では、その代表的な組織像について供覧する。SDTラットでは従来の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る。

## S2-4\*

### 食餌誘発性NASHモデルに伴う肝炎/肝硬変/肝発癌

○能登 貴久<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>アステラス製薬(株) 安全性研究所 毒性病理研究室)

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) とは、アルコール多飲、ウイルス感染、あるいは自己免疫などの肝障害の要因がなく、病理組織検査により肝細胞の脂肪化、炎症巣、肝細胞のBallooning、線維化といったアルコール性肝炎に類似した病理像を示す病態と定義される。NASHは肥満、糖尿病、高脂血症などの疾患に併発することが多く、生活習慣病の1つと考えられているが、自覚症状がないままに肝炎、肝硬変そして肝癌へと進行するために臨床において大きな問題として注目されている。その発生機序については不明な点が多く、発生機序解明および治療薬の開発のために、動物モデルを用いた基礎研究が活発に進められている。

NASHの実験動物モデルについては、これまで遺伝子改変動物を含めた多くのモデルが報告されているが、中でも食餌性NASHモデルは作製の簡便さと再現性の良さから汎用性の高いモデルと考えられている。我々は代表的な食餌性NASHモデルであるメチオニン-コリン欠乏食 (MCD)、コリン欠乏アミノ酸置換食 (CDAA)、あるいは高脂肪食 (HF) を給餌した雄性Wistarラットの肝臓の病理組織学的変化を16週間にわたって経時的に解析した。その結果、MCDモデルでは明確な炎症巣を形成しつつ線維化が進行すること、CDAAモデルでは明確な炎症巣は形成しないが高度の線維化を示すこと、HFモデルでは炎症巣のみを生じて線維形成が乏しいこと、さらにいずれのモデルでも前がん病変 (foci) が生じることをこれまでに報告している。

本シンポジウムでは、食餌性NASHモデルにおける、炎症→線維化→前がん病変へと進展する肝臓の病理変化について、さらに詳細に検討した結果を紹介する。また、肝臓以外の諸臓器の病理変化、あるいは血液、血液生化学データも交えて総合的に食餌性NASHモデルを考察したい。

## S2-5

### DDAC気管内投与による肺線維化の病理発生、特にTGF- $\beta$ の関わり

○吉田 敏則<sup>1)</sup>, 大沼 彩<sup>1)</sup>, 原田 孝則<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>財団法人 残留農薬研究所 毒性部)

塩化ジデシルジメチルアンモニウム(DDAC) は殺菌消毒剤として広く利用されているが、その呼吸器系への影響はこれまで明らかにされていない。我々はDDACが肺線維化を誘発することを見出したのでその概要を報告する。DDACをマウスに気管内投与すると、肺胞洗浄液中では細胞障害性の反応と伴にMCP-1, MIP-1a, MIP-1b, RANTESなどのchemokineが増加し、肺組織中ではこれらのreceptor(Ccr1, 2, 3及び5) mRNAの発現の変動がみられた。上皮細胞(A549), macrophage(J774.1), 線維芽細胞(マウス肺より分離)を用いたDDACの細胞毒性の比較では、macrophageの感受性が最も高く、chemokineの発現増加との関連が示唆された。細胞障害と炎症反応に伴い線維化病変が拡大し、病巣内ではMasson trichrome染色で示される線維成分,  $\alpha$ -SMAやvimentin陽性線維芽細胞及びMac3陽性macrophageが増加していた。Collagen1a1及び1a2 mRNAの増加に伴い、線維化促進因子TGF- $\beta$ 1 mRNAも増加し、一方、線維化抑制因子BMP-7 mRNAは減少した。Western blottingによりTGFとBMP signalingの活性化を示すリン酸化Smad2/3とリン酸化Smad1/5の発現を比較したところ、リン酸化Smad2/3の発現がより顕著であった。さらに、肺線維芽細胞に対するDDAC暴露によりTGF- $\beta$ 1 mRNA, リン酸化Smad2/3及び $\alpha$ -SMAの発現が増加し、TGF- $\beta$  RI kinase inhibitor処置によりこれらの反応が抑制された。以上よりDDACの気管内投与では細胞障害、炎症および線維化が一連の反応として生じ、線維化形成過程にはTGF- $\beta$ 1/smad2/3シグナルが関与することが示唆された。

- MEMO -

# 一般口演要旨

---

(0-1~0-17)

- MEMO -

## O-1

### 肺吸入暴露による発がんメカニズムにおいてナノ粒子の種類により異なる因子の関与

○二口 充<sup>1)</sup>, 深町 勝巳<sup>1)</sup>, 徐 結苟<sup>1)</sup>, 津田 洋幸<sup>2)</sup>

(<sup>1)</sup>名市大院・医・分子毒性, <sup>2)</sup>津田特任研)

ナノマテリアルは工学、エレクトロニクス、医療分野において人類に大きな貢献をもたらす革新的な素材として期待されるが、製造から使用、廃棄に至る過程での吸入曝露が危惧され、そのリスク評価は始まったばかりである。これまでに、化粧品、日用品あるいは食品添加物などに用いられているナノサイズ二酸化チタン( $n\text{TiO}_2$ )の製造過程、製品の使用での吸入曝露を想定し、肺発がんプロモーション作用およびその機序を解析し、気管内に噴霧された $n\text{TiO}_2$ が肺発がんプロモーション作用を示す機構に、肺胞マクロファージが関与することを明らかにしてきた。本研究では、 $n\text{TiO}_2$ 以外のナノ粒子が肺に対して同様な反応性を示すのか、それともそれぞれに特異的な機構により肺病変を発生させるのか検討した。3種のナノ粒子、 $n\text{TiO}_2$ 、Fullerene (C60) およびMultiwalled carbon nanotube (MWCNT) をラットに8日間に5回の気管内噴霧を行い、ラット肺におけるそれぞれの作用を解析した。全ての3つのタイプのナノ粒子の投与により、肺胞での弱い炎症とマクロファージの浸潤がみられた。3種類のナノ粒子の凝集塊は、それぞれ同様に肺胞マクロファージにより貪食されていた。肺における8OHdGレベルは、 $n\text{TiO}_2$ により1.9倍 ( $P < 0.001$ ) に、C60により1.7倍 ( $P < 0.05$ ) に有意に増加したが、MWCNTでは有意な増加はみられなかった。12種類の炎症性サイトカイン (GM-CSF、G-CSF、GRO/KC、TNF  $\alpha$ 、IFN  $\gamma$ 、IL-1  $\alpha$ 、IL-1  $\beta$ 、IL-6、IL-18、MCP1、MIP1  $\alpha$ 、VEGF) をサスペンションアレイを用いて解析を行ったところ、 $n\text{TiO}_2$ ではMIP1  $\alpha$  が有意に増加していたが、C60とMWCNTでは著明な変化はみられなかった。以上のように3種の異なるナノ粒子は肺胞マクロファージにより同様に貪食されたが、貪食されたマクロファージが分泌した因子は異なり、それぞれのナノ粒子は異なったメカニズムにより肺がんを発生させると考えられた。

## O-2

### 気管内注入による多層カーボンナノチューブ(MWCNT)のラット肺への影響

○大神 明<sup>1)</sup>, 森本 泰夫<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学)

ナノ工業材料として今後の応用が期待されている多層カーボンナノチューブ(MWCNT)の生体影響について検討した。我々はナノ粒子の特質をふまえ、用いるMWCNT試料の粒径分布、表面性状を明らかにした上で、気管内注入試験で注入懸濁液において、粒子がナノレベルであることを確認し実験を行った。MWCNT (質量基準50%径: 392 nm) 0.2 mgまたは1 mgを蒸留水 (分散剤Tritonを0.05%含む) に懸濁して、Wistar系雄性ラットに単回気管内注入した。陰性対照群には蒸留水(Tritonを0.05%含む)を注入した。BALFの総細胞数に関しては、カーボンナノチューブの0.2 mg群、1 mg群とも3日目に有意に増加したが、その後は陰性対照群と差を認めなかった。好中球数に関して、カーボンナノチューブの0.2 mg群では3日目、1 mg群では3日、1ヶ月後に増加した。肺組織については、肺胞内のマクロファージ出現と細気管支・肺胞上皮細胞の増生、肺胞壁の線維化および間質における炎症細胞が散見された。注入後3日の0.2 mg群では、間質での炎症細胞浸潤が陰性対照群に比べ程度も増し、好中球、または好酸球の出現が目立った。同タイムポイントの1 mg注入群では、特にマクロファージ出現・色素成分と肺胞壁の肥厚や線維化は全例が中等度に達した。ポイントカウンティングによる炎症度評価でも、注入後1週までは対照群に比べ有意な炎症エリアの増加を認めた。しかしながら、この炎症度は注入後1ヶ月で減少傾向を示した。肺以外的大脑、小脳、鼻腔、精巣、肝臓、腎臓、脾臓の病理組織学的検索において、カーボンナノチューブによる有意な病理所見は認められなかった。この研究は新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)補助金により、広島大学大学院工学研究科、産業技術総合研究所との共同研究にて行われた。

### O-3

#### 無処置ラットにおける血清N-ERC/mesothelinレベルの系統差、性差及び年齢差

○坂本 義光<sup>1)</sup>, 中江 大<sup>1,2)</sup>, 田山 邦昭<sup>1)</sup>, 佐藤 かな子<sup>1)</sup>, 萩原 良明<sup>3,4)</sup>, 樋野 興夫<sup>4)</sup>,  
大橋 則雄<sup>1)</sup>, 小縣 昭夫<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>東京都健康安全研究センター 環境保健部, (<sup>2)</sup>東京農業大学, (<sup>3)</sup>(株)免疫生物研究所,  
(<sup>4)</sup>順天堂大学大学院医学研究科 分子病理病態学)

【背景・目的】N-ERC/mesothelinは、樋野らによって遺伝性腎癌ラットに見出されたErc遺伝子の産物で、ヒトのmesothelin/MPFと相同であり、ヒトの中皮腫の診断と治療後のモニタリングに応用されている。一方、我々は、多層カーボンナノチューブ単回投与によるラット中皮腫モデルを用い、N-ERC/mesothelin濃度の中皮腫早期診断マーカーとしての有用性を検討している。今回は、その一環として、無処置ラットにおける血清N-ERC/mesothelin濃度の、系統差、性差および年齢差について検討した。【実験材料・方法】3, 10, 48週齢のF344/Jcl (F344), BriHan:WIST@Jcl(Wistar)及びJcl:SD(SD)系ラット、雌雄、各15匹を用いた。血清N-ERC/mesothelin濃度は採取した血清の6 $\mu$ Lを300倍希釈し、サンドイッチ法によるラットN-ERC/mesothelin-ELISAキット (IBL, No.27765)を用いて測定した。【結果及び考察】系統間で、同一週齢の動物について血清濃度(ng/mL)を比較すると、雌雄ともに、いずれの週齢においても、F344ではWistar及びSD系にくらべて有意に高値を示し、Wistar及びSD系間では差がなかった。各系統内で、同一週齢の雌雄を比較すると、Wistar系48週齢以外は、いずれも有意な差を認めなかった。また加齢に伴う血清濃度の推移は、いずれの系統でも加齢に伴い減少する傾向を示した。【まとめ】ラット血清N-ERC/mesothelin濃度は、系統差及び加齢に伴う減少を示したが、明らかな性差を認めなかった。N-ERC/mesothelinは、いずれの系統の無処置ラットにおいても測定可能であり、ラットにおける中皮増殖性病変の発生と進展過程の観察への応用が可能であると判明した。

### O-4

#### Effects of diacylglycerol on PKC expression in Hras128 rat mammary carcinogenesis

○酒々井 眞澄<sup>1)</sup>, 吉田 一郎<sup>1)</sup>, 松永 俊之<sup>2)</sup>, 原 明<sup>2)</sup>, 板橋 豊<sup>3)</sup>, 高村 岳樹<sup>4)</sup>,  
飯郷 正明<sup>5)</sup>, 深町 勝巳<sup>5)</sup>, 津田 洋幸<sup>5)</sup>

(<sup>1)</sup>岐阜薬科大学 分子薬物治療学, (<sup>2)</sup>岐阜薬科大学 生化学, (<sup>3)</sup>北海道大学 生物分析化学, (<sup>4)</sup>神奈川工科大学 応用化学,  
(<sup>5)</sup>名古屋市立大学 分子毒性学)

Diacylglycerol (DAG) is involved in cell proliferation through activation of protein kinase C (PKC). We examined the effects of DAG on the expression levels of PKC in DAG/triacylglycerol (TAG)-induced Hras128 mammary carcinogenesis. The rats were treated (oral administration) as follows: G1, 0.5 mL TAG x2/wk; G2, 0.5 mL DAG x2/wk; G3, 0.5 mL DAG x1/wk + 0.5 mL TAG x1/wk; G4, 0.5 mL DAG x1/2wks + 0.5 mL TAG x3/2wks. Experiment was terminated at 15 weeks after the start. Mammary tumors were histologically adenocarcinoma. Tumor incidence of G2 (77%) was higher than G1 (22%). Tumor multiplicity of G2 (1.3) was also higher than the other 3 groups (0.4-0.9) ( $P < 0.05$ ). In tumor tissues, the mRNA expression levels of 6 PKC isoforms increased compared to the adjacent normal tissues. Treatment of Hras128 rats with DAG may enhance mammary carcinogenesis by inducing expression of several PKC isoforms.

## O-5\*

### CAR遺伝子欠損マウスを用いた化学物質による肝肥大メカニズム解析

○坂本 洋平<sup>1)</sup>, 吉田 緑<sup>1)</sup>, 井上 薫<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>, 武田 賢和<sup>1)</sup>, 小澤 正吾<sup>2)</sup>,  
根岸 正彦<sup>3)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>岩手医科大学 薬学部 薬物代謝動態学,

<sup>3)</sup>National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health)

【背景】CYP2B等の肝薬物代謝酵素の誘導に関わる核内受容体として見出されたConstitutive Androstane Receptor (CAR)は、最近、肝細胞増殖への関与も示唆されている。本研究では、化学物質による肝肥大誘導を介した肝発癌におけるCARの役割を明らかにするための第一段階として、CAR遺伝子欠損マウスに肝肥大誘導物質を投与し、肝臓の組織学的変化および肝薬物代謝酵素の発現変動を検索した。

【方法】6週齢の雄*Car*<sup>+/+</sup>(Wild, C3H系統)及び*Car*<sup>-/-</sup>(KO)マウスに、ピペロニルブトキシド(PBO、殺虫剤の共力剤)を5000 ppm、デカブロモジフェニルエーテル(DBDE、難燃剤)を50000 ppm、フェノバルビタール(PB)を500 ppm、および化合物Xを500 ppmの濃度でそれぞれ4週間混餌投与した。

【結果】Wildマウスでは全投与群で肝重量が有意に増加した一方、KOマウスではPBOおよび化合物X群で有意に増加したが、DBDEおよびPB群では増加しなかった。病理組織学的に肝重量が増加した群で小葉中心性またはび漫性の肝細胞肥大がみられたが、投与物質により細胞の形態像は異なっていた。Cyp2b10免疫染色では、Wildマウスの全投与群で肝細胞肥大領域に重なるように陽性像がみられたが、KOマウスではPBO群でび漫性に、その他の群で小葉中心性に僅かな陽性像のみみられるのみであった。Real-time PCRではCyp2b10発現がWildマウスの全投与群で顕著に、KOマウスではPBOおよび化合物X群で僅かに増加した。またWild, KOマウスともにPBOおよび化合物X群でCyp3a11発現が増加し、DBDE群でCyp1a1、1a2、1b1発現が増加した。

【考察】PBOと化合物XはCARを介さない経路で肝肥大を誘導すると考えられた。また、CARを介して肝肥大を惹起すると考えられるDBDEとPB間にも、Cyp1 family酵素誘導の点で相違があることが示された。

## O-6

### 化学物質による肝肥大の毒性指標としての性ホルモン受容体および応答性遺伝子発現の検討

○藤本 成明<sup>1)</sup>, 吉田 緑<sup>2)</sup>, 西川 秋佳<sup>2)</sup>, 小澤 正吾<sup>3)</sup>, 蒲生 俊恵<sup>3)</sup>, 根本 清光<sup>4)</sup>,  
出川 雅邦<sup>4)</sup>

(<sup>1)</sup>広島大 原医研 組織再生内分泌, <sup>2)</sup>国立衛研 病理, <sup>3)</sup>岩手医科大 薬学, <sup>4)</sup>静岡県立大 薬学)

【目的】農薬をはじめとする化学物質のなかには、非遺伝毒性化合物でありながら、肝肥大さらに肝がんを惹起するものが数多く知られている。肝肥大の理解は形態的な定義に止まっており、その機序の解明を基盤とした肝発がん予測の評価系構築は、化学物質のリスク評価の精度向上および迅速化を図る上で極めて有用である。肝発がん性ホルモンの関与することはよく知られる。本研究では、肝肥大を誘導した組織において、性ホルモン受容体の発現と、ホルモン応答遺伝子、ステロイド代謝酵素遺伝子の発現動態を検索し、毒性指標としての可能性を検討した。【材料と方法】6週齢F344/DuCrjラット雌雄に、フェノバルビタール(PB)、クロフィブレート(CF)、ピペロニルブトキシド(PBO)、デカブロモジフェニルエーテル(DBDE)を投与し、開始3日目、4日目、13週目および回復処理4週間で、肝臓組織を摘出した。組織から全RNAを抽出しcDNA化後、遺伝子mRNA発現を定量した。併せて病理学的生化学的検査もおこなった。【結果と考察】4種の剤は、その程度や性差における違いはあるもの、いずれも肝肥大を誘導した。投与の影響はエストロゲン受容体(ER)α発現低下として顕著にあらわれた。またこのとき、エストロゲン応答性遺伝子およびエストロゲン代謝酵素遺伝子の発現も低下していた。これらの発現は、肝肥大の程度とは相関していなかった。非遺伝毒性物質は、ER発現に影響を与え、エストロゲン応答を変化させることが明らかになった。エストロゲンは受容体を介して肝発がんのプロモーション作用を示すことが知られていることから、エストロゲン応答系への修飾作用を検索することは、毒性評価および肝発がん予測において有用であると考えられる。

## O-7\*

### MNU投与によるICRマウスの網膜微小血管の形態変化

○中谷 昭博<sup>1)</sup>, 松浦 哲郎<sup>1)</sup>, 尾崎 清和<sup>1)</sup>, 奈良間 功<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>摂南大学 薬学部 病理学研究室)

目的: WBN/Kobラットの網膜では、遺伝性の網膜変性症の進行に伴い微小血管障害が起こる。この血管病変は従来、糖尿病網膜症の初期病変として報告されたものと同様の形態を示すが、非糖尿病の雌ラットにも発現するため、網膜変性症に起因すると考えられる。そこで、薬物誘発性の網膜神経細胞の脱落と網膜内の毛細血管障害との関係を明らかにする目的で、網膜変性誘発物質であるN-methyl-N-nitrosourea (MNU)をICRマウスに投与し、形態学的検査を行った。

方法: 生後5週齢の雄ICRマウスにMNUを腹腔内投与し(60 mg/kg)、投与後2週及び4週に剖検を行った。両眼についてトリプシン消化による網膜血管伸展標本および組織標本を作製し、顕微鏡下で形態学的および形態計測学的検査を実施した。形態計測については、網膜血管伸展標本を顕微鏡下で写真撮影し、全体の血管に対する無細胞血管の割合および血管面積あたりの内皮細胞・周皮細胞の核数を算出した。

結果: 網膜血管伸展標本において、微小血管の異常は毛細血管における核の崩壊、および核の消失と口径の著しい減少を特徴とする無細胞血管から構成されていた。MNU投与後2週および4週の網膜血管伸展標本では、同週齢の未処置マウスと比較して無細胞血管が明らかに増加し、その血管障害の程度は経日的に増強された。投与後2週および4週の組織学的検査では網膜の内顆粒層、外顆粒層および錐・桿体層に進行性の消失が観察され、特に外顆粒層と錐・桿体層の消失の程度は投与後4週で著しかった。同週齢の未処置マウスでは網膜組織の異常および微小血管病変は認められなかった。

考察: MNU投与マウスにおける薬物誘発性網膜変性症の進行の程度と網膜内微小血管障害の程度には高い相関性があると考えられる。

## O-8\*

### 2型糖尿病自然発症ラットを用いた糖尿病の発がんに及ぼす影響の検討

○石井 真美<sup>1)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>, 梯 アンナ<sup>1)</sup>, 山野 莊太郎<sup>1)</sup>, 仲谷 慎也<sup>1)</sup>, 鰐淵 英機<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>大阪市立大学 大学院 医学研究科 都市環境病理学)

【はじめに】糖尿病が発がんの促進に働くことが報告されているが、その詳細は不明な点が多い。前年度、我々は、2型糖尿病を自然発症するZucker diabetic fattyラット (ZDF) を用いた多臓器発がん試験を行い、糖尿病は膀胱がんおよび大腸がんの発生を促進することを報告した。今回、糖尿病が発がんを促進するメカニズムを調べるために、単独投与の短期発がん実験を行った。〈BR〉【方法】6週齢の雄性、ZDFと肥満や糖尿病を示さないLeanラット (Lean) をそれぞれ3群に分け、膀胱発がん物質であるN-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosoamine (BBN; 0.05%飲水投与)の単独投与群、および大腸発がん物質である1,2-dimethylhydrazine (DMH; 40mg/kg、週1回、皮下投与)の単独投与群、対照群を設定した。4週間にわたって投与を行い、実験開始後4週目で全動物を屠殺し、血清因子の解析、粘膜の遺伝子発現の解析を行った。〈BR〉【結果】血清蛋白レベルでの変化は、insulinとleptinの上昇がみられた。また、膀胱粘膜の発がん関連遺伝子のmRNAレベルでの変化は、PI3Kの発現上昇とp53の発現低下がみられ、細胞増殖の指標となるPCNAの発現上昇がみられた。〈BR〉【結論】糖尿病の膀胱発がん高感受性のメカニズムとして、insulinとleptinの上昇および、PI3Kの発現上昇とp53の発現低下が関与している可能性が示唆された。

## O-9

### ラット肝発がん促進過程早期からのTGF $\beta$ シグナリングの破綻

○渋谷 淳<sup>1)</sup>, 市村 亮平<sup>1)</sup>, 谷合 枝里子<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>2)</sup>, 剣持 明<sup>1,3)</sup>, 嶋本 敬介<sup>1,3)</sup>,  
三森 国敏<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京農工大学 農学部 獣医学科 獣医病理学研究室, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部,  
<sup>3)</sup>岐阜大学 大学院 連合獣医)

【目的】我々は先の研究で、ラット二段階肝発がんモデルにおいて、TGF $\beta$ シグナルの発がん過程早期からの関与の可能性を見出した。本研究では、TGF $\beta$ シグナルの肝発がん促進過程早期及びその結果生じた腫瘍での関与の有無を検討した。【方法】雄性F344ラットを用い、肝中期発がん性試験法に従い、GST-P陽性肝細胞巢の誘発を促進する4種類の異なる発がん物質と、GST-P陽性巢の誘発を促進しない肝発がん物質である2種類のPPAR $\alpha$ アゴニストを用い、それらの発がん促進用量をポストイニシエーション時期に6週間混餌投与し、肝におけるSmadとMAPKシグナル分子の発現局在変動をGST-P陽性巢との関連で免疫組織化学的に検討した。さらにGST-P陽性巢を形成する発がん物質の長期投与により誘発された腫瘍で同様の解析を行った。【結果】GST-P陽性巢の誘発を促進する発がん物質では、GST-P陽性巢に一致したリン酸化Smad2/3の細胞質陽性像が増加し、更に再生結節も同様に陽性を示した。一方、Smad4はGST-P陽性巢にほぼ一致して陰性を示した。また、リン酸化p38MAPKはGST-P陽性巢に一致して陽性(核内強陽性及び細胞質内中等度陽性)を示したが、下流分子のATF2, ATF3, c-Mycはむしろ陰性巢を形成した。腫瘍性病変では、Smad4は全て陰性を示し、リン酸化Smad2/3は変異肝細胞巢、腺腫の50%以上で陽性を示したが、肝細胞癌では全て陰性を示した。一方、リン酸化p38は腫瘍化に伴って消失し、ATF2, ATF3, c-MycはGST-P陽性巢と同様に陰性を示した。PPAR $\alpha$ アゴニストではいずれの分子も明らかな局在性を示さなかった。【考察】発がん促進により誘発されたGST-P陽性肝細胞巢では、TGF $\beta$ の下流にあるSmadシグナル及びストレス応答シグナルであるp38/ATFシグナル分子の分布異常が認められ、TGF $\beta$ の細胞増殖抑制機能によるがん抑制機構と、p38のアポトーシス誘導によるストレスに対する防御機構がラット肝発がん過程早期から破綻している可能性が示唆された。

## O-10\*

### Estragoleのラットにおける肝発がん性および特異的付加体形成の検討

○鈴木 裕太<sup>1)</sup>, 木島 綾希<sup>1)</sup>, 日比 大介<sup>1)</sup>, 金 美蘭<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>1)</sup>, 梅村 隆志<sup>1)</sup>,  
西川 秋佳<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部)

【目的】Estragole (ES) は、バジルやフェンネルなどのハーブに含まれる天然の有機化合物で、香料として食品中に添加されている。しかし、マウスにおける肝発がん性が報告されており、ポストラベル法によりDNA付加体の形成も報告されている。一方、種々の変異原性試験では陰性を示し、ラットにおける発がん性の報告は無い。そこで今回、ESのラット肝における発がん性を前がん病変を指標として検討し、さらに我々が近年報告したES特異的DNA付加体分析法を用いて、肝DNA中の特異的付加体の定量解析を行った。【方法】6週齢の雄性F344ラットに、ES (600 mg/kg b.w.) を週5日間、16週間経口投与した。陽性対照群として、diethylnitrosoamine (DEN) を10 ppmの濃度で16週間飲水投与した。投与開始後4、8および16週目に動物を解剖し、肝臓を採取し、免疫染色によるGST-P陽性肝細胞巢の定量解析を行った。また、LC-MS/MSを用いて、投与4週の肝臓におけるES特異的DNA付加体量の測定を行った。【結果】ES投与群で投与2週目より有意な体重増加抑制が認められ、ESおよびDEN投与群で全期間を通じて、肝比重量の有意な高値が認められた。また、投与4週目より、ES投与群のGST-P陽性巢の単位面積当たりの数及び面積が対照群に比して有意な高値を示し、16週目においてはDEN投与群と同様の高値を示した。また、投与4週の肝臓から、ES-3'-N<sup>2</sup>-dG, ES-3'-8-dGおよびES-3'-N<sup>6</sup>-dA付加体を検出した。【考察】ES投与群において投与初期よりGST-P陽性肝細胞巢の有意な増加が認められ、ESはラット肝に発がん性を有することが強く示唆された。また、ES-DNA付加体も同様に投与初期より検出され、ESの肝発がん機序には遺伝毒性発がんメカニズムが関与している可能性が考えられた。今後、ES-DNA付加体の定量解析を実施し、報告する。

## O-11\*

### *gpt delta* ラットを用いた新しい短期包括試験法によるフランの毒性評価

○日比 大介<sup>1)</sup>, 木島 綾希<sup>1)</sup>, 鈴木 裕太<sup>1)</sup>, 金 美蘭<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>1)</sup>, 増井 則夫<sup>3)</sup>,  
能美 健彦<sup>2)</sup>, 梅村 隆志<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, (<sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部, (<sup>3)</sup>(株)日本エスエルシー)

【目的】我々は、一般毒性、変異原性および発がん性評価を同一動物で実施する*gpt delta*ラットを用いた短期包括試験法を提唱している。フランは、香料として使用されるフラン誘導体の基本骨格であり、げっ歯類において肝臓での発がん性が認められている。しかし、その遺伝毒性は明らかではなく、ラットにおけるNOAELも確定されていない。そこで今回、本試験法によりフランの毒性プロファイルを明らかにすると共に、すでに報告されている毒性データと比較して本試験法の有用性を検討した。【方法】雌雄7週齢のF344 *gpt delta*ラット各群10匹に、フランを、0、2、8 mg/kgの用量で13週間強制経口投与（週5回）した。剖検時、エーテル麻酔下で採血し、血液学検査、血清生化学検査を行い、主要臓器の重量測定および病理組織学的検索を実施した。*In vivo*変異原性の評価は肝臓の*gpt mutation assay*および骨髄における小核試験により、発がん性の評価はGST-P陽性肝細胞巢の定量解析により行った。【結果】一般状態および摂餌量に影響は認められなかった。8 mg/kgにおいて、雄では体重増加抑制、脾臓、肝臓および腎臓の相対重量の高値、雌では肝臓の実重量および相対重量、脾臓の相対重量の高値が認められた。血清生化学検査では、雄の2 mg/kg以上においてALPの高値が認められた。*In vivo*小核試験においては、雄の8 mg/kgで小核出現頻度の有意な増加が認められた。【考察】一般毒性試験では、毒性標的臓器として報告されている肝臓、腎臓、脾臓に投与による影響が認められ、今後、病理組織学的解析を加えて評価する。また、小核試験が陽性となり、*gpt mutation assay*の結果を踏まえてフランの*in vivo*変異原性について評価する。発がん性が報告されている肝臓についてはGST-P陽性肝細胞巢の定量解析の結果より、本試験法の有用性について総合評価する予定である。

## O-12\*

### ジフェニルアルシン酸による肝発がん促進作用の機序解明

○山田 貴宣<sup>1)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>, 菅 直人<sup>1)</sup>, 金川 明裕<sup>1)</sup>, 林 修次<sup>2)</sup>, 鰐淵 英機<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>大阪市大・院・医・都市環境病理学, (<sup>2)</sup>中外製薬)

【目的】ジフェニルアルシン酸 (DPAA) は化学兵器の分解産物である。これは中枢神経毒性が報告され、発癌性については詳細は不明である。以前、ラット中期発がん性試験を用いてDPAA20ppmにおいて肝発がん促進作用を示すことを明らかにしたが、その促進作用機序は不明である。そこで、本研究はDPAAによる発がん促進作用の機序の解明を行った。【方法】解析には、中期発がん性試験（実験1）とDPAA単独2週間飲水投与実験（実験2）から得た凍結のラット肝臓を用いた。検索項目は、HPLCを用いた8-OHdGの形成レベル、RT-PCRを用いたCYP各分子種および癌関連遺伝子のmRNA発現量、WbおよびEMSA法を用いたArylhydrocarbon receptor(AhR)のタンパク発現量および転写活性、さらにQSTAR Elite LC/MS/MSを用いたプロテオーム解析による発現タンパクのプロファイリングの検討である。【結果】8-OHdG形成レベルは、実験1において、DEN処理の有無に関らず20ppm投与群で有意な増加が見られた。このことから、CYP1B1上流のAhRのタンパク発現量および転写活性を調べた結果、AhRのタンパク発現量および転写活性は、DEN処理の有無に関らず、20ppm投与群で増加が見られた。また、AhR下流の癌関連遺伝子のmRNA発現量を調べた結果、DPAA20ppm投与群で有意な増加が見られた。さらに、中期発がん性試験におけるプロテオーム解析の結果、20ppm特異的に変動するタンパクとAhR pathway関連タンパクが見つかった。【考察】20ppmのDPAA投与により、8-OHdG形成およびAhRの活性化が誘導されることから、DPAAのラット肝発がん促進作用に酸化的DNA障害およびAhR pathwayの活性化が関与していることが示された。

## O-13\*

### DNA低メチル化 (Global DNA hypomethylation) の胃発がん抑制作用 —メチル基転移酵素Dnmt1低発現マウスによる検討—

○平田 暁大<sup>1)</sup>, 山田 泰広<sup>2)</sup>, 富田 弘之<sup>3)</sup>, 山下 聡<sup>1)</sup>, 牛島 俊和<sup>1)</sup>, 原 明<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 岐阜大学 生命科学総合研究支援センター 動物実験分野, <sup>2)</sup> 京都大学 iPS細胞研究センター,

<sup>3)</sup> 岐阜大学大学院 医学系研究科 腫瘍病理学分野, <sup>4)</sup> 国立がんセンター研究所 発がん研究部)

【はじめに】腫瘍の発生には、遺伝子異常に加えて、エピジェネティックな異常が関与することが明らかにされている。ヒトの多くの腫瘍において、プロモーター領域のDNAのメチル化亢進 (Site-specific DNA hypermethylation) とともに、ゲノムワイドなDNAの低メチル化 (Global DNA hypomethylation) が認められる。しかしながら、腫瘍発生過程における、DNAの低メチル化の機能的な意義は明らかにされていない。そこで、本研究では、DNA複製に伴うメチル化パターンの維持に働くメチル基転移酵素であるDnmt1の低発現マウスを用いて、DNAのゲノムワイドな低メチル化が胃がん発生に及ぼす影響を検討した。【方法】無発現 (*Dnmt1*<sup>c</sup>)、低発現 (*Dnmt1*<sup>chip</sup>) および野生型 (*Dnmt1*<sup>+</sup>) の3種類の*Dnmt1*変異型/野生型アレルの組み合わせにより、DNAの低メチル化を示す*Dnmt1*<sup>chip/c</sup>マウスおよびDNAのメチル化レベルが維持される*Dnmt1*<sup>chip/+</sup>マウスを得て、実験を行った。胃発がんモデルとして、*N*-methyl-*N*-nitrosourea (MNU) 誘発モデルおよび*Apc*<sup>Min</sup>マウスモデルを用いた。【結果】いずれの胃発がんモデルにおいても、*Dnmt1*<sup>chip/c</sup>マウスで、*Dnmt1*<sup>chip/+</sup>マウスと比較して、腫瘍の発生率、発生数および腫瘍サイズの有意な減少が認められた。また、MNU誘発モデルにおいては、*Dnmt1*<sup>chip/+</sup>マウスでは浸潤性腺癌の発生が認められたが、*Dnmt1*<sup>chip/c</sup>マウスではその発生は認められず、悪性進展が抑制された。【考察】ゲノムワイドなDNAの低メチル化により胃がん発生が抑制されることが明らかとなった。したがって、DNAメチル化抑制剤等によるメチル化レベルの薬理的修飾は、胃がんの予防法および治療法になりうることが示唆された。

## O-14

### 腫瘍溶解性ウイルス製剤テロメライシンの非臨床および 臨床試験における病理変化

○二井 愛介<sup>1)</sup>, SHIOU-HWEI YEH<sup>2)</sup>, PEI-JER CHEN<sup>2)</sup>, JOHN NEMUNAITIS<sup>3)</sup>,

藤原 俊義<sup>1,4)</sup>, 浦田 泰生<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> オンコリスバイオフーマ株式会社, <sup>2)</sup> 国立台湾大学病院, <sup>3)</sup> Mary Crowley Cancer Research Centers,

<sup>4)</sup> 岡山大学病院 遺伝子・細胞治療センター)

テロメライシン (OBP-301) は癌治療の新たな戦略として、悪性腫瘍細胞内で特異的に増殖して細胞を破壊し、さらに隣接腫瘍細胞への再感染・増殖を繰り返すことにより腫瘍壊死を誘発することを目的として作製された腫瘍溶解性ウイルス (oncolytic virus) 製剤である。多くのヒト悪性腫瘍細胞ではヒトテロメララーゼ逆転写酵素 (hTERT) が発現してテロメララーゼ活性が亢進しており、テロメライシンはhTERTを発現している腫瘍細胞で特異的に増殖するよう、ヒト5型アデノウイルスの増殖に必要なE1領域の遺伝子発現をhTERTプロモーターで制御した制限増殖型ウイルスである。テロメララーゼ活性の低い正常細胞では、その増殖は抑えられる。各種ヒト腫瘍細胞を用いたin vitro試験において、感染後の増殖と細胞傷害性が示された。担癌ヌードマウスでは、腫瘍内投与により増殖抑制効果が確認された。現在、米国における第一相臨床試験が終了している。

1) 薬効薬理的検討の一つとして、肝細胞癌を有するHepatitis B virus X protein (HBx) トランスジェニックマウスに腫瘍内投与したところ、一部で死亡例がみられたが、生存例では癌細胞の腫大・変性と癌組織の融解壊死が認められた。2) 毒性試験として、アデノウイルスに感受性の高いコットンラットに単回あるいは反復投与 (筋肉内および静脈内) した際、いくつかの血液学的変化、投与部位の障害、および大量静脈内投与時の肝臓への影響 (肝酵素上昇、単細胞壊死、類洞内細網内皮系細胞増加) などが観察されたが、重篤な毒性はみられなかった。3) 各種進行性固形癌患者を対象とした第一相臨床試験では、テロメライシンの安全性が確認され、何例かでは生検材料において腫瘍細胞の変性、消失など抗腫瘍効果の可能性が示唆された。本報告では、これら1)~3)について、それぞれ病理所見を紹介する。

## O-15\*

### アクリルアミドの発達期暴露によるラット海馬歯状回での GABA性介在ニューロンの反応

○小川 文一朗<sup>1)</sup>, 三枝 由紀恵<sup>1,2)</sup>, 大石 巧<sup>1)</sup>, Liyun Wang<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>3)</sup>, 中東 淳<sup>4)</sup>,  
三森 国敏<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京農工大学 農学部 獣医学科 獣医病理学研究室, <sup>2)</sup>岐阜大学大学院 連合獣医学研究科,  
<sup>3)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>4)</sup>日本食品分析センター 千歳研究所)

【はじめに】アクリルアミド(ACR)は食品加工中に生成され、その発達期暴露による神経毒性が懸念されるが、母動物へのACRの自由摂取による経胎盤、経乳的な暴露では、体重の低値以外明らかな発達毒性は見出されていない。本研究では、母動物への飲水投与を介したACRの発達期暴露によるラットの神経影響について、古くから知られている軸索末端傷害性と、我々が最近見出した、発達ニューロンの移動障害を反映した海馬歯状回のニューロン分布変化を検索し、母動物から児動物へのACRの移行程度との関連を検討した。【方法】各群4匹の妊娠SDラットに対して、妊娠6日目より離乳時(出産後20日目)まで0, 25, 50, 100 ppmの割合でACRを飲水投与した。児動物への直接投与の対照として、ACRの50 mg/kg、週3回腹腔内投与群を設定した。【結果】母動物では、100 ppmで出産後より神経症状のスコアが増加し、軸索末端傷害を反映した坐骨神経の軸索変性と小脳分子層におけるSynaptophysin陽性の点状構造(シナプスの異常集積)の増加を認めた。児動物では、直接投与でのみ歩様異常と軸索変性を認めた。一方、母動物飲水投与では100 ppmで直接投与例と同等の離乳時低体重を示し、海馬歯状回門でのReelin及びGAD67陽性のGABA性介在ニューロンの用量依存的な増加を認め、それぞれ25 ppm、50 ppm以上で有意であった。直接投与でも同様のニューロンが有意に増加した。授乳14日目での赤血球中ACR-ヘモグロビン付加体は、母・児動物共に用量に応じて増加したが、児動物での濃度は母動物の1/10以下であった。【考察】離乳前児動物は成熟動物と同様にACRによる軸索末端傷害性に感受性を有するものの、母動物の飲水投与を介した経乳暴露の程度は低く、傷害を及ぼす程度には至らなかった。一方、ACRによる発達影響として、今回新たにReelinを分泌する海馬歯状回門のGABA性介在ニューロンの増加が見出され、ニューロンの移動や位置決定に関わる分化障害が、明らかな成長遅延を示さない低濃度からの暴露で生じることが示唆された。

## O-16\*

### ヒトプロト型c-Ha-rasトランスジェニックラットを用いた 浸潤性膀胱がんモデルの開発

○大保 ゆみ<sup>1)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>, 山野 莊太郎<sup>1)</sup>, 北野 光昭<sup>1)</sup>, 星 学<sup>1)</sup>, 鰐淵 英機<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学)

【目的】浸潤性膀胱がんは予後不良で、早期発見および予防法の確立が重要である。しかし、乳頭状あるいは結節状非浸潤性膀胱がんに由来する浸潤性膀胱がんの動物モデルは確立されていない。そこで本研究では、ラット浸潤性膀胱がんモデルを開発する目的で、膀胱発がん高感受性ヒトプロト型c-Ha-rasトランスジェニックラット(Hras128)を用いたphenethyl isothiocyanate (PEITC)とN-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN)との組み合わせ投与による膀胱発がん性試験を行った。【方法と結果】6週齢の雄性Hras128ラットを5群に分け、1群に0.05% BBNを8週間飲水投与後0.1%PEITCを混餌投与、2群に0.1%PEITCを8週間混餌投与後0.05% BBNを飲水投与、3、4、5群はそれぞれBBN単独投与群、PEITC単独投与群および無処置群であった。実験開始後16週に屠殺剖検し、膀胱腫瘍の病理組織学的検索およびプロテオーム解析を行った。病理学的検索において、浸潤性膀胱がんの頻度はBBN(8W)→PEITC(8W)群およびBBN(16W)群でそれぞれ77%、56%で、その数はそれぞれ1.3個/匹、0.7個/匹であり、頻度と数ともにBBN(8W)→PEITC(8W)群で高い傾向を示した。一方、その他の群では腫瘍の発生はみられなかった。BBN(8W)→PEITC(8W)群の膀胱がん組織および尿における蛋白質発現解析を行った結果、膀胱がん組織において正常粘膜と比較し、浸潤がんとは非浸潤がんで発現異常を示した蛋白質はそれぞれ39および37種類であった。また、非浸潤がんと比較し、浸潤がんで発現量に有意な差を示した蛋白質は7種類であった。一方、尿における解析では、無処置群の尿と比較し、50種類の蛋白質が高発現していた。【結論】本研究ではHras128ラットにBBN→PEITC投与あるいはBBN持続投与により高頻度に浸潤性膀胱がんを誘発することに成功した。また、浸潤性膀胱がんの誘発にはBBN→PEITC順の投与が最も有効であった。以上より、本モデルは浸潤性膀胱がんのメカニズム解明およびバイオマーカーの同定に非常に有用であることが明らかになった。

## 前立腺癌細胞株の同種同所移植によるモデルの確立

○大藪 琢也<sup>1)</sup>, 龍 訥<sup>1)</sup>, 佐藤 慎哉<sup>1)</sup>, 内木 拓<sup>1)</sup>, 高橋 智<sup>1)</sup>, 白井 智之<sup>1)</sup><sup>1)</sup>名古屋市立大学 大学院 医学研究科 実験病態病理学)

【背景・目的】近年の日本において、前立腺癌の罹患率・死亡率は食生活の欧米化に伴い急増している。現在、抗ホルモン療法による再燃性前立腺癌に対して有効な治療法はなく、ヒト再燃性前立腺癌の病態に近似した動物モデルの確立が急務である。また研究効率の向上には、短期間での腫瘍発生、高い発生率、優れた浸潤・転移能を持つ動物モデルが必要となる。今回我々は、3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl (DMAB) および Testosterone propionate (TP)誘発F344ラット前立腺癌から樹立した細胞株を用いて、ラット前立腺癌の同種移植モデルの確立を検討した。【方法】6週齢雄F344ラットの前立腺腹葉内に  $5 \times 10^6$  個のPLS10, 30細胞を50%マトリゲルにて移植した後、それぞれ4, 8週で屠殺剖検。前立腺・肺・肝・腎・大動脈周囲リンパ節をホルマリン固定し、前立腺腫瘍体積を測定、標本にて周囲組織浸潤、転移の有無を比較検討した。【結果】PLS30では全例に腫瘍形成は見られなかったのに対し、PLS10ではほぼ全例に腫瘍形成が見られ、4, 8週時における腫瘍形成率、腫瘍体積はそれぞれ100%(6/6例),  $343 \pm 246 \text{ mm}^3$ , 86%(6/7例),  $2114 \pm 390 \text{ mm}^3$ であった。病理組織学的に4週時では神経周囲腔浸潤：100%(6/6例), リンパ管浸潤：67%(4/6例), 血管浸潤：83%(5/6例), リンパ節転移：33%(2/6例)で認められ、8週時では神経周囲腔浸潤, リンパ管浸潤, 血管浸潤, リンパ節転移は全例に認められた。【考察】F344ラット前立腺浸潤癌由来の細胞株PLS10をF344ラットに同所移植することにより、短期間で神経周囲腔浸潤, リンパ節転移を来すことを明らかにした。またこのモデルは免疫システムが保存されている動物を用いており、生物学的, 組織学的にもヒト前立腺癌に類似した前立腺浸潤癌モデルであり、前立腺癌進展メカニズム, 増殖・転移抑制物質の検索に有用であると考えられた。

- MEMO -

# ポスター要旨

(P-1~P-104)

- MEMO -

## P-1\*

### 2型糖尿病モデルラットの糸球体を用いたプロテオーム解析

○仲谷 慎也<sup>1)</sup>, 石井 真美<sup>1)</sup>, 山野 荘太郎<sup>1)</sup>, 梯 アンナ<sup>1)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>, 鰐渕 英機<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>大阪市立大学 大学院 医学研究科 都市環境病理学)

【緒言】糖尿病性腎症で見られる糸球体メサンギウム基質の増加にはTGF- $\beta$  superfamilyの関与が知られている。また、糖尿病性腎症の進展には、動脈硬化・酸化ストレス・炎症・糸球体上皮細胞障害など、多因子が関与しているが詳細は依然不明である。本研究では自然発症2型糖尿病モデルラットの単離糸球体を用いたプロテオーム解析を行い、糖尿病性腎症の進展に関わる蛋白の網羅的解析、及び、未知なる蛋白の検出を行った。

【方法】自然発症2型糖尿病モデルのOLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) ラットとその対照ラットLETO (Long-Evans Tokushima Otsuka) ラット各20匹を用い、27週目(早期腎症期)及び38週目(顕性腎症期)に各10匹ずつ屠殺し、Siving法により糸球体を単離し、プロテオーム解析を施行した。また組織学的にもメサンギウム基質の増加・基底膜の肥厚などの糸球体障害度を評価した。

【結果】QSTAR Elite LC-MS/MSのProtein PilotTM2.0Softwareを用いた解析では、27週齢において95%以上のコンフィデンスで165個の蛋白質が同定された。Ingenuity pathway TM解析を用いて発現が有意に変化していた26個の蛋白質の解析を行ったところTGF- $\beta$ の発現は見られなかったが、糸球体上皮細胞スリット膜関連蛋白( $\alpha$  actinin, vimentin)の発現低下が見られた。

【総括】27週齢のOLETFでは非常に早期の糖尿病性変化しか見られず、蛋白レベルでもTGF- $\beta$ の発現は見られなかった。これは腎組織学的にも、メサンギウム基質の増加が軽微であり一致する所見であった。しかし、糸球体スリット膜関連蛋白の発現低下が見られ、早期糖尿病における蛋白尿出現に糸球体上皮細胞障害が関連していることが示唆された。今後は、38週齢におけるプロテオミクスを予定しており、TGF- $\beta$ の増加を始め、多くの糖尿病性腎症関連蛋白の発現を期待しており、27週齢での結果と比較・検討する予定である。

## P-2

### 2型糖尿病モデルである Spontaneously Diabetic Torii (SDT)ラットにおける糖尿病性腎症の病理組織学的解析

○楯先 恵美子<sup>1)</sup>, 満石 三喜男<sup>2)</sup>, 可徳 小四郎<sup>2)</sup>, 押方 孝文<sup>2)</sup>, 中原 豊<sup>2)</sup>,  
隈部 志野<sup>2)</sup>, 浜村 政夫<sup>2)</sup>

(<sup>1)</sup>三菱化学メディエンス 飼育管理 熊本, <sup>2)</sup>三菱化学メディエンス 病理 熊本)

【目的】近年、2型糖尿病患者の糖尿病性腎症が増加している。糖尿病性腎症は腎不全に至る疾患で、病態解明と治療薬の開発が急務である。そこで、我々は2型糖尿病モデルであるSDTラットにおける糖尿病性腎症の組織学的特徴を解析した。【材料および方法】SDTラットは日本クレア株式会社から雄12匹を9週齢で購入し、無処置で飼育した。69週齢まで生存した7匹を用いた。5匹は麻酔下で放血致死させ、腎臓を摘出した。2匹は麻酔下で全身灌流固定したのち、腎臓を摘出した。摘出した腎臓は10%中性緩衝ホルマリン液にて浸漬固定し、常法に従って病理組織標本を作製した。糸球体のびまん性硬化病変は、ヒトの糖尿病性腎症の病理分類(Gellman分類)に基づいて評価した。また、電子顕微鏡による観察も実施した。【結果】糸球体糸球体では、ヒトの糖尿病性腎症に類似したびまん性硬化病変(Gellman分類 II度)および滲出性病変が認められた。硬化病変は、糸球体全体に及ぶびまん性のメサンギウム領域の拡大(細胞外基質の増加)および糸球体基底膜の肥厚を特徴としていた。また、マクロファージ(ED-1抗体陽性細胞)が糸球体血管極側でより多く出現する傾向がみられた。更に、ゴールマハティヒ細胞領域でも細胞外基質の増加、マクロファージが認められた。これらの変化に加えて、遠位尿細管の上皮細胞で細胞質内にグリコーゲンが蓄積していた。【まとめ】SDTラットでは、糸球体糸球体においてびまん性硬化病変、滲出性病変およびマクロファージが観察され、ヒトの糖尿病性腎症に類似していた。ヒトの腎症と同様にSDTラットでも硬化病変の進展に炎症が関与しているものと考えられた。一方、SDTラットの尿細管へのグリコーゲン蓄積は、遠位尿細管で認められ、ヒトの発現部位(近位尿細管)とは異なった。

### P-3\*

#### アロキサソ誘発糖尿病ラットの胃腸扁平上皮癌発生メカニズムに関する検討

○佐野 智弥<sup>1)</sup>, 尾崎 清和<sup>1)</sup>, 児玉 安史<sup>2)</sup>, 松浦 哲郎<sup>1)</sup>, 奈良間 功<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>摂南大学 薬 病理, (<sup>2)</sup>広島国際大学 薬)

非遺伝毒性物質である糖尿病誘発薬アロキサソをラットに単回投与すると、舌、食道、前胃の扁平上皮が増殖し、前胃では高度の炎症を伴って扁平上皮癌に進展する。本病変はカンジタ感染を伴っており、抗真菌剤投与が炎症だけではなく扁平上皮の増殖を抑制することから、イニシエーターの投与を必要としない慢性炎症性発がんモデルとなることを報告してきた。今回、本モデルの発がんメカニズム解析の一助とするため、各種免疫染色に加えて、既に遺伝毒性物質による前胃発癌で報告されている遺伝子変異を検索した。

【方法】アロキサソ誘発糖尿病を誘発した雌4例、雄8例のWBN/Kobラットの胃腸に発生した扁平上皮癌を検索対象とした。全例の前胃病変にHE染色とp53、細胞周期関連蛋白 (Ki67、CyclinD1)、 $\beta$ -cateninの免疫組織学的染色を施し、さらに5例についてレーザーマイクロダイセクション法により癌領域を切り出し、H-ras、p53および $\beta$ -catenin遺伝子の変異について検索した。

【結果】全ての前胃扁平上皮癌は高分化型で、角化細胞への分化が見られた。免疫組織学的解析では、癌細胞の核において時折p53の陽性像が認められた。Ki67やCyclinD1は、過形成領域における基底層の細胞で高度に発現しており、癌化領域では基底部に位置する細胞や比較的小型の細胞集塊に陽性像が観察された。 $\beta$ -cateninは癌化領域と過形成領域で増殖細胞の細胞質内に高度に発現し、核内にも蓄積した。

遺伝子変異の検索対象とした5例では、いずれの遺伝子の変異も検出されなかった。

【結論】p53蛋白や細胞周期関連蛋白が高度に発現し、増殖性病変では $\beta$ -cateninの核内への蓄積が頻繁であることから、 $\beta$ -cateninを介するWnt pathwayの発癌機構への関与が考えられた。また、H-ras、p53および $\beta$ -cateninの遺伝子変異を欠くことから、エピジェネティックな遺伝子変化を含む更なる検索が発癌機構解明に必要である。

### P-4\*

#### OLETFラット及びLETOラットのアゾキシメタン誘発発がん感受性

○Ezar Hafez<sup>1)</sup>, 高橋 徹行<sup>1)</sup>, 泉 啓介<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 環境病理学)

【目的】一般に糖尿病動物は下部消化管発がん感受性が高い。雄LETOラット及び2型糖尿病モデルOLETFラットに4 GyのX線を全身照射し72週で屠殺した以前の実験では小腸腫瘍の頻度はそれぞれ0%、30%であり、大腸腫瘍及びZymbal腺腫瘍は両系統とも0%であった。今回の研究ではLETOラット及びOLETFラットを用いてアゾキシメタン (AOM) 誘発発がん感受性を比較した。【材料と方法】6週齢雄LETOラット及びOLETFラット (n=24) に15 mg/kg AOMを3回皮下注射し、36週齢で屠殺した。12、18、36週齢で2 g/kg OGTTを行い、屠殺時に血清insulin、triglyceride、free fatty acid、total cholesterolを測定した。【結果】LETOラット及びOLETFラットのZymbal腺腫瘍の頻度はそれぞれ0%、67% (P<0.001)、小腸腫瘍はそれぞれ0%、43% (P<0.001)、大腸腫瘍はそれぞれ46%、79% (P<0.05) であった。LETOラット及びOLETFラットの脂肪肝の頻度はそれぞれ0%、63%であった。12、18、36週齢のOLETFラットの血糖値(30分値)はLETOラットの2.2~2.5倍、屠殺時のOLETFラットのinsulin値はLETOラットの0.65倍、triglyceride値は1.93倍、free fatty acid値は1.59倍、total cholesterol値は1.01倍であった。【考察】高脂血症状態がOLETFラットのAOM誘発小腸・大腸発がん高感受性に関与していることが示唆された。Zymbal腺はAOMの標的臓器の一つであるがOLETFラットが高感受性である理由については検討を要する。

## P-5

### N-Methyl-N-Nitrosourea-Induced Retinal Degeneration in Mouse Is Independent of p53 Gene

○義澤 克彦<sup>1)</sup>, 桑田 満喜<sup>1)</sup>, 頼 彦長<sup>1)</sup>, 兼松 清果<sup>1)</sup>, 三城 弥範<sup>1)</sup>, 川中 彩子<sup>1)</sup>,  
上原 範久<sup>1)</sup>, 垓 貴司<sup>1)</sup>, 螺良 愛郎<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>関西医科大学 病理学第二講座)

A single systemic administration of *N*-methyl-*N*-nitrosourea (MNU) causes retinal degeneration involving photoreceptor cell loss within 7 days. MNU-induced photoreceptor cell loss is due to apoptosis. The purpose of this study was to determine if p53 contributes to the development of MNU-induced retinal degeneration in mice.

**Methods:** Eight-week-old p53 <sup>-/-</sup>, p53 <sup>+/-</sup> and p53 <sup>+/+</sup> mice received an intraperitoneal injection of 60 mg/kg body weight of MNU. Age-matched p53<sup>+/+</sup> mice received vehicle only (physiologic saline containing 0.05% acetic acid). Mice were sacrificed and necropsied 7 days after the treatment. Both eyes were examined histologically and morphometrically to determine retinal thickness, photoreceptor cell ratio, and retinal damage ratio.

**Results:** No mice died during the experiment, but the p53-null mice treated with MNU had a statistically significant weight loss as compared to the other groups. Histologically, all MNU-treated mice, regardless of p53 gene status, experienced retinal degeneration characterized by photoreceptor cell loss (the disappearance of the outer nuclear layer and photoreceptor layer) in both central and peripheral retina. All MNU-treated mice had significantly decreased retinal thickness and photoreceptor cell ratios at the central and peripheral retina and an increased retinal damage ratio as compared to the vehicle-treated control. The retinal changes caused by MNU in p53 <sup>+/+</sup>, <sup>+/-</sup> and <sup>-/-</sup> mice were not significantly different.

**Conclusion:** Because the absence of p53 did not prevent photoreceptor cell loss, we conclude that p53 is not essential for MNU-mediated photoreceptor cell degeneration.

## P-6\*

### トリパラノール投与によるラット白内障の病理組織学的特徴及び 発症機序について

○桃澤 由妃<sup>1)</sup>, 鳥塚 尚樹<sup>2)</sup>, 日原 太郎<sup>2)</sup>, 永山 裕子<sup>1)</sup>, 森戸 彩<sup>1)</sup>, 太田 恵津子<sup>1)</sup>,  
中野 今日子<sup>1)</sup>, 猪又 晃<sup>1)</sup>, 菅沼 彰純<sup>1)</sup>, 青木 豊彦<sup>1)</sup>, 築館 一男<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>エーザイ株式会社 バイオファーマシューティカル・アセスメント機能ユニット 安全性研究部,

(<sup>2)</sup>エーザイ株式会社 バイオファーマシューティカル・アセスメント機能ユニット 応用薬理・新技術部)

**【目的】**トリパラノール(TPN)は、高脂血症治療薬として開発されたが、ヒトで白内障が生じることが判明し販売中止となった。TPNによる白内障発症機序は、脂質や電解質等の変化によるものと考えられているがその詳細は不明である。そこで、ラット眼球の病理組織学的検索、水晶体での脂質分析及び遺伝子発現変動解析を実施した。

**【材料・方法】**8週齢のCrl:CD(SD)雄ラットにTPNを0(対照), 10, 30, 45mg/kg, 13週間経口投与し、経時的な眼科学的検査の後に、眼球をグルタルアルデヒドホルマリン固定し、定法に従って組織標本を作製、病理組織学的検索を行った。また、60mg/kgのTPNを4週間経口投与し、眼科学的検査を実施後、水晶体を摘出した。右眼水晶体及び血漿は、クロロホルム/メタノール混合液で脂質成分を抽出し、LC/MSでコレステロール(Cho)及びデスモステロール(Des)を定量した。また、左眼水晶体からtotal RNAを抽出、Affymetrix社のGeneChipにて解析した。

**【結果・考察】**眼科学的検査の結果、水晶体の混濁は8週目から45mg/kg群にみられ、13週までには30mg/kg以上の群で全例に認められた。病理組織学的検索の結果、30及び45mg/kg群ともに後極あるいは前極のsubcapsular areaを中心に水晶体皮質線維の変性(膨化、融解、崩壊)、水晶体上皮細胞の核あるいは核断片の残存といった白内障を示唆する所見が得られた。水晶体の脂質分析では、Cho量に変動はみられなかったが、その前駆物質であるDesの有意な増加が認められた。一方、水晶体の遺伝子発現解析では、水晶体構成成分、水/イオン輸送関連分子が発現変動を示した。以上から、TPNによる水晶体上皮細胞における、脂質成分及び水/イオン輸送などの変化に伴う細胞構成成分の変化が白内障の誘発に関与している可能性が考えられた。

## P-7

### 加齢Royal College of Surgeons (RCS) ラット眼球の鋳型血管標本観察による病態検索

○吉見 美和<sup>1)</sup>, 勝田 修<sup>1)</sup>, 吉川 千奈美<sup>1)</sup>, 奈良間 功<sup>2)</sup>

(<sup>1)</sup>参天製薬株式会社 研究開発センター 安全性動態グループ, <sup>2)</sup>摂南大学 薬学部 病理学研究室)

【目的】 Royal College of Surgeons (RCS) ラットは、ヒト網膜色素変性症のモデル動物と位置づけられている。本系統のラットの眼球では、網膜の視細胞が加齢に伴って変性・消失し、この領域に多数の小血管が発現するが、新生血管の由来や意義については明らかにされていない。RCSラットの網膜変性症の病態解析はヒト眼疾患病態モデルとしての活用領域を広げる可能性がある。今回はこの小血管の由来を明らかにするため、眼球の鋳型血管標本作製し、形態を観察した。

【方法】 5～8ヶ月齢のRCSラット15例の眼球にMercox CL樹脂 (DIC) またはBatson's 樹脂 (Polysciences, Inc.) を注入した。樹脂の重合後、試料をKOH水溶液に浸漬し、血管周囲組織を腐食溶解して走査型電子顕微鏡 (JSM-6360LV、日本電子) で観察した。

【結果】 正常対照例である3ヶ月齢のSDラットでは、視神経乳頭から8～10本の網膜動静脈が放射状に広がり、その間を毛細血管が網目状に走行していた。脈絡膜血管板はシート状に広がっていた。今回検査したRCSラットでは、網膜を走行する毛細血管の大きさが不均一で、内腔の部分的な狭小化あるいは膨大化を伴っていた。また、毛細血管は屈曲しており、毛球状を呈することもあった。このような異常形態を示す毛細血管は、網膜静脈に連絡する領域に多く認められ、網膜動脈からの分枝部に近い領域では稀であった。毛球状を呈した毛細血管は、本来網膜血管が走行する位置より外側、すなわち脈絡膜側に形成されていた。脈絡膜血管からの侵入は観察できなかった。

【考察とまとめ】 加齢RCSラットの眼球では、網膜血管の形態や走行に異常が生じていた。萎縮・消失した網膜外顆粒層および杆体錘体層に認められる血管は、本来の走行位置より脈絡膜側に屈曲し、毛球状を呈した網膜毛細血管に相当するものと思われる。さらに多くの症例を追加し、RCSラットにおける網膜疾患の病態を解明していきたい。

## P-8

### 水頭症ミュータント *hhy* マウスの眼球病変

○桑村 充<sup>1)</sup>, 緒形 倫子<sup>1)</sup>, 山手 丈至<sup>1)</sup>, 森 展子<sup>2)</sup>

(<sup>1)</sup>大阪府大院 獣医病理, <sup>2)</sup>大阪府大院 理)

【目的】 水頭症ミュータント動物は、難治性疾患である水頭症の病理発生を解明する上で、有用なモデル動物である。遺伝性出血性水頭症 (hemorrhagic hydrocephalus, *hhy*) マウスは、自然発症水頭症ミュータントであり、生後2週ほどで側脳室拡張により頭部が膨隆し、多くの症例で脳内出血が見られる。また、組織学的に大脳皮質の異所性灰白質が認められるが、詳細な病理発生は不明である。*hhy*の原因遺伝子は12番染色体上にあり、森によって最近同定された (投稿準備中)。本研究は、*hhy* マウスの眼球病変を検討するとともに、*hhy* たんぱく特異抗体を用いて *hhy* 遺伝子の眼球における役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】 胎齢15日から生後6ヶ月齢までの *hhy* ホモマウスおよび対照として非発症マウス (ヘテロおよび野生型) を用いた。眼球の凍結切片あるいはパラフィン切片を作製し、組織学的に調べた。また、*hhy* たんぱく特異抗体を用いて、*hhy* たんぱくの発現を免疫組織化学および免疫電顕で調べた。【結果・考察】 成体 *hhy* ホモマウスにおいて、病変の出現頻度および病変の程度に差はあったが、網膜異形成が認められた。網膜形成期の生後0日齢のホモマウスにおいて、網膜神経層の層構造の乱れが観察され、しばしば未分化神経細胞が管腔を取り囲むロゼット状構造が認められた。胎齢15日齢の対照マウスの網膜において、*hhy* たんぱくは発達中の網膜神経層の最外層に線状に認められ、免疫電顕では網膜外層部の細胞間の密着結合と思われる部位に陽性シグナルが認められた。以上より、*hhy* マウスは水頭症および大脳皮質の異所性灰白質に加えて網膜異形成を発症し、*hhy* 遺伝子は網膜発達にも重要な役割を果たしていることが示唆された。

## P-9\*

### Inhibitory effects of bitter melon leaf extract on prostate cancer cell migration and invasion

○Pornsiri Pitchakarn<sup>1,3)</sup>, 小川 久美子<sup>1,2)</sup>, 鈴木 周五<sup>1)</sup>, 高橋 智<sup>1)</sup>, 朝元 誠人<sup>1)</sup>,  
Pornngarm Limtrakul<sup>3)</sup>, 白井 智之<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>名古屋市立大学 大学院 医学研究科 実験病態病理学, <sup>2)</sup>Div. Pathol. NIHS., Japan.,  
<sup>3)</sup>Dept. of Biochem., Med., Chiang Mai Univ., Thailand)

Extracts of bitter melon have been reported to possess anti-tumor activity. Our previous study revealed that bitter melon leaf extract (BMLE) inhibited P-glycoprotein activity and reverse multidrug-resistant in cervical carcinoma cell line. In this study, we examined the effects of BMLE against invasiveness of prostate cancer in vitro using rat prostate cancer cell line (PLS10). Using migration and invasion chamber, treatment of BMLE with non-toxic dose significantly reduced PLS10 migration and invasion. Gelatin and plasminogen-casein zymography demonstrated that matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9 and urokinase-type plasminogen activator (uPA) secretions were significantly decreased by BMLE. For determination of MMP-2, MMP-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-2 gene expression, using real time PCR, BMLE significantly decreased gene expression of MMP-2 and MMP-9 whereas markedly increased mRNA level of TIMP-2 which is known to have inhibitory effect on the activity of MMP-2. The collagenase type IV activity was inhibited by BMLE detected with an EnzChek Gelatinase/Collagenase Assay kit. These results suggest that BMLE exerts anti-invasion effect on PLS10 cells through the inhibition of cancer cell motility, decreasing the secretion, expression and activity of extracellular matrix degradation enzymes, and up-regulation of MMP inhibitor. Acknowledgement: This work was supported by grants from the Royal Golden Jubilee Ph.D. Program of Thailand and the Society for Promotion of Pathology of Nagoya, Japan. Key word Rat prostate cancer cell, Bitter melon, Invasion

## P-10\*

### Thioacetamide誘発肝障害モデルにおけるHeat shock protein 25の発現とマクロファージの関連

○藤澤 可恵<sup>1,2)</sup>, 土屋 紀子<sup>1)</sup>, 増野 功一<sup>1)</sup>, 山本 絵美<sup>1)</sup>, 丸山 敏之<sup>1)</sup>, 桑村 充<sup>2)</sup>,  
山手 丈至<sup>2)</sup>, 鳥井 幹則<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>塩野義製薬株式会社 新薬研究所, <sup>2)</sup>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】肝障害モデルを用いた毒性発現及びその修復に関する研究の一環として、Thioacetamide (TAA) 誘発肝障害時におけるHeat shock protein (Hsp)25の誘導と誘導を引き起こす原因であるマクロファージの関連について検討した。【方法】Crl:CD(SD)ラットにTAA 300 mg/kg単回投与し、投与後1, 2, 3, 5, 7, 10日後に解剖を行い、肝臓を採取した。肝臓の病理検査に加え、ED1, ED2, Osteopontin (OPN), Hsp25抗体を用いた免疫組織化学染色、Hsp25とマクロファージ関連のサイトカインであるTNF- $\alpha$ , MCP-1, OPNの遺伝子発現解析を実施した。【結果】肝細胞におけるHsp25タンパクの発現上昇は、TAA単回投与1日後の肝細胞障害時ではなく、障害の除去修復として起こる炎症細胞浸潤が活発となる投与2日後から免疫組織化学的に確認され、3日後に最も顕著であった。肝細胞障害後の浸潤細胞の多くは抗ED1抗体陽性のマクロファージであったが、抗ED2抗体陽性マクロファージも炎症領域の辺縁部で増数が認められた。Hsp25遺伝子は免疫陽性所見に一致して投与2日後に発現が上昇し、3日後まで続いた。一方、TNF- $\alpha$ 及びMCP-1遺伝子の変動は投与1日後から、OPNは投与2日後から認められ、TNF- $\alpha$ は投与3日後に、MCP-1とOPNは投与5日後には変動が認められなくなった。【考察】Hsp25の発現はED1陽性マクロファージを取り囲むように認められた事から、ED1陽性マクロファージとHsp25の発現に関連が示唆された。一方、抗ED2抗体陽性マクロファージの関連も否定できなかった。マクロファージから分泌されるサイトカインとして、今回検索した中では、TNF- $\alpha$ がHsp25誘導に重要な役割を果たしている可能性が考えられた。

## P-11

### Decrease of liver tumor formation in CYP2E1-null mice treated with diethylnitrosamine

○カン ジン ソック<sup>1)</sup>, 鰐淵 英機<sup>2)</sup>, 福島 昭治<sup>3)</sup>

(<sup>1)</sup>Department of Biomedical Laboratory Science, Namseoul University,

<sup>2)</sup>大阪市立大学大学院 医学研究科 基礎医学専攻 都市環境病理学講座, <sup>3)</sup>日本バイオアッセイ研究センター)

CYP2E1 metabolizes many low-molecular-weight toxins and carcinogens. Some in vitro experiments suggest that CYP2E1 may be involved in the metabolic activation of diethylnitrosamine (DEN). However, there has been no direct evidence demonstrating a role for CYP2E1 in DEN-mediated carcinogenesis in vivo. To clarify this, we carried out a DEN-induced hepatocarcinogenesis experiment using CYP2E1-null mice. Male 14-day-old wild-type and CYP2E1-null mice were treated with DEN (10 mg/kg of body weight) and killed at weeks 24 and 36 after DEN treatment for investigation of tumors and at 6, 24 and 48 h for examination of apoptosis and gene expression. Liver weights of CYP2E1-null mice were significantly different at weeks 24 and 36 compared to wild-type mice ( $p < 0.01$ ). Liver tumor incidences of CYP2E1-null mice were significantly decreased at weeks 24 and 36 compared to wild-type mice ( $p < 0.01$ ). CYP2E1-null mice showed significant decrease in the multiplicities of hepatocellular adenoma at weeks 24 and 36 ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ , respectively), and of hepatocellular carcinoma at week 36 ( $p < 0.01$ ) compared to wild-type mice. Apoptotic index and caspase-3 and/or Bax mRNA expression of CYP2E1-null mice were significantly different at 6, 24 and 48 h after DEN treatment compared to wild-type mice ( $p < 0.05$ ). We conclude that CYP2E1-null mice show lower tumor incidence and multiplicity compared to wild-type mice in DEN-induced hepatocarcinogenesis, and it is suggested that CYP2E1 completely participates in DEN-induced hepatocarcinogenesis, and high frequency of tumors in wild-type mice could be associated with the increased apoptosis.

## P-12\*

### MeIQxラット肝発がん代謝活性酵素CYP1A2の発現との関わり

○鈴木 周五<sup>1,3)</sup>, 竹下 健太郎<sup>1)</sup>, 土井 悠子<sup>2)</sup>, 朝元 誠人<sup>1)</sup>, 高橋 智<sup>1)</sup>, 白井 智之<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>名古屋市立大学 大学院 医学研究科 実験病態病理学, <sup>2)</sup>DIMS医科学研究所,

<sup>3)</sup>名古屋市立東部医療センター 東市民病院 病理診断科)

複数の化合物が相互作用して発がん性を増強する可能性が高く、ヒトにおける環境中の化学物質の安全性あるいはリスクを評価する際極めて重要である。2-Amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx)は食品中の肝発がん物質で、肝で代謝酵素CYP1A2とN-acetyltransferaseにより代謝・活性化され、発がん性を示すと考えられている。ラット中期肝発がんモデルを用いて、MeIQxとCYP1A2誘導能を持つ $\alpha$ -と $\beta$ -naphthoflavoneを同時投与し、発がん性の増強作用を検討した。その結果、肝組織におけるCYP1A2タンパクの増量を認めたものの、GST-P陽性細胞巢の数と大きさを指標にしたMeIQxの発がん性には有意な変化は見られなかった。またN-acetyltransferaseの発現には変化を認めなかった。免疫組織学的にCYP1Aの発現部位とGST-P陽性細胞巢の発生部位を検討した結果、MeIQx単独投与ラットにおいては肝小葉中心性(Zone 3)にCYP1Aの発現および、GST-P陽性細胞巢の出現を優位に認めた。しかしnaphthoflavone単独やMeIQxとの複合投与では、CYP1Aは主にグリソン鞘周囲(Zone 1)に存在し、Zone 3での発現は変化がないかもしくは低下していた。発がん物質活性酵素の肝内における高発現部位の違いが、発がん促進を促さなかった原因の可能性もある。結語：化学物質の複合作用を検討する際に、特に肝発がんにおいては代謝酵素の肝組織内発現部位も重要な因子であることが示された。

## P-13\*

### Agingラットの肝発がん感受性の亢進は細胞間連絡能の低下と関連する

○内木 綾<sup>1)</sup>, 朝元 誠人<sup>1)</sup>, 佐藤 慎哉<sup>1)</sup>, 鈴木 周五<sup>1)</sup>, 白井 智之<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>名古屋市立大学 大学院 医学研究科 実験病態病理学)

ギャップジャンクション (GJ) は、コネキシン(Cx)の6量体から構成される細胞間装置であり、肝臓においてはCx32が主要なGJタンパクの一つである。当研究室で作製されたCx32ドミナントネガティブ変異体導入トランスジェニック(Tg)ラットは、肝臓特異的に細胞間連絡能が低下し、肝発がん物質であるdiethylnitrosamine (DEN)に対して感受性が高く、同腹の野生型 (Wild) ラットと比較して前がん病変であるGST-P陽性細胞巣がより多く発生することが明らかとなっている。今回我々は、加齢変化が細胞間連絡能および発がん感受性に与える影響を明らかにするため、週齢の異なるTgとWildラットを用いてDEN肝発がん感受性および細胞間連絡能を解析した。10, 30および85週齢雄Tg, Wildラットに、それぞれDEN40mgを経皮的腹腔内投与し、12週後屠殺解剖を行った。肝ホルマリン固定標本において、GST-P免疫染色における陽性細胞巣を解析した。また10, 100週齢のTg, Wildラットの肝凍結組織を用いたCx32蛍光免疫染色およびDye loading assayにより細胞間連絡能を測定した。その結果、10および30週齢においては、Wildラットと比較してTgラットでGST-P陽性細胞巣が増大したのに対し、85週齢においては、Tg, Wildラットともに数および大きさにおいてGST-P陽性細胞巣の増加を認め、両者の差は認めなかった。また100週齢のWildラットにおいては、10週齢と比較してDye loading assayにおいて著明な細胞間連絡能の低下と、蛍光免疫染色において膜上のCx32タンパク局在の減少を認めた。以上より、加齢に伴い細胞間連絡能が低下し、その結果DEN肝発がん感受性が高くなることが示唆され、現在GST-PとCx32タンパク発現の関係について検討中である。

## P-14\*

### CYP誘導能を有する非遺伝毒性ラット肝発がん物質による 酸化的DNA損傷ならびに*in vivo*変異原性

○田崎 雅子<sup>1)</sup>, 井上 知紀<sup>1)</sup>, 岡村 俊也<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>1)</sup>, 増井 則夫<sup>2)</sup>, 能美 健彦<sup>3)</sup>,  
梅村 隆志<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>国立衛研 病理部, <sup>2)</sup>日本 SLC, <sup>3)</sup>国立衛研 変異遺伝部)

【目的】近年、非遺伝毒性発がん機序の一つとして、CYP分子種の誘導に伴う酸化的ストレスによるDNA傷害の関与が注目されている。そこで今回、CYP誘導能を有し、非遺伝毒性肝発がん物質のpiperonyl butoxide (PBO)あるいはphenobarbital (PhB)を*gpt* deltaラットに投与し、酸化的DNA損傷ならびに*in vivo* mutation assayを実施した。【方法】雄6週齢のF344系 *gpt* delta ラット各群5匹に、PBOを2%、PhBを0.1%の濃度でそれぞれ4, 13週間混餌投与後、肝臓を摘出し、CYP1A1, 1A2, 2B1のmRNAレベル、DNA中の8-OHdG量、*gpt* 遺伝子突然変異、変異スペクトラム (4週のみ)、PCNA陽性肝細胞率、GST-P陽性肝細胞巣 (13週のみ)を定量解析した。【結果】PBO投与群では解析した全て、PhB投与群ではCYP2B1のみのmRNAレベルが有意な高値を示した。8-OHdG量は、PBO投与群で4週目より有意に増加したが、PhB投与群では変化は観察されなかった。何れの投与群の*gpt*遺伝子の変異頻度ならびに変異スペクトラムにも変化は観察されなかった。PCNA陽性肝細胞率は4週目のPBO投与群で有意な上昇が観察されたが、その他の群での変化は認められなかった。何れの群にもGST-P陽性肝細胞巣の増加は観察されなかった。【考察】mRNAレベルで上昇が確認されたCYP種はこれまでの報告と一致した。しかし、8-OHdGレベルの上昇はPBO投与群にのみ認められ、CYP1Aファミリーが産生する酸化的ストレスは核内DNAに酸化的傷害を与える可能性が示唆された。しかし、何れの投与群においても*in vivo*変異原性は観察されず、GST-P陽性肝細胞巣の増加も認められなかった。従って、PBOならびにPhBの発がん機序にCYP誘導の結果生じる酸化的ストレスの関与の可能性は低いと考えられた。

## P-15\*

### ジメチルアルシン酸の代謝経路の解明

○金川 明裕<sup>1,2)</sup>, 菅 直人<sup>1)</sup>, 吉田 香<sup>1)</sup>, 圓藤 吟史<sup>2)</sup>, 森 聖<sup>1)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>, 鰐淵 英機<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学, (<sup>2)</sup>大阪市立大学大学院 医学研究科 産業医学)

【はじめに】ジメチルアルシン酸(Dimethylarsinic acid, DMA<sup>5</sup>)はラットを用いたヒ素化合物発がん性試験において発がん性を示したがそのメカニズムは未だ解明されていない。当研究室のこれまでの研究により、DMA<sup>5</sup>代謝物の一つである硫黄含有ヒ素化合物のジメチルモノチオアルシン酸 (Dimethylmonothioarsinic acid, DMMTA<sup>5</sup>)がその発がん性に関与し、またDMMTA<sup>5</sup>の産生には腸肝循環が深く関わっている事が示唆された。しかし、不明な点が多数ある。そこで本研究では、DMA<sup>5</sup>からのDMMTA<sup>5</sup>産生経路を検討した。【方法】10週齢の雄性Crl:CD(SD)ラットをi.v.群、i.g.群に分け、各投与経路よりDMA<sup>5</sup>(50mg/kg)を単回投与した。さらにそれぞれを腸肝循環群(投与2時間後から胆汁採取開始)と無腸肝循環群(投与前から胆汁採取開始)に分け、ペントバルビタール麻酔下で胆管にポリエチレンチューブを挿管し、経時的に胆汁を採取した後、液体クロマトグラフィー-誘導結合プラズマイオン質量分析(LC-ICP-MS)を用いて化学形態別定量を行った。【結果および考察】全群で胆汁中から、DMA<sup>5</sup>およびDMMTA<sup>5</sup>が確認され、全検出ヒ素化合物中のDMMTA<sup>5</sup>産生率はi.v.無腸肝循環群で0.2%、i.v.腸肝循環群で2.9%、i.g.無腸肝循環群で2.0%、i.g.腸管循環群で6.7%となった。同一投与経路間で比較するとi.v.群、i.g.群共に腸管循環群において、DMMTA<sup>5</sup>産生率が高く、投与経路での違いを比較するとi.g.群の方がDMMTA<sup>5</sup>産生率が高かった。以上の結果よりDMA<sup>5</sup>からのDMMTA<sup>5</sup>産生において腸肝循環および、腸の経路は深く関与していると考えられた。

## P-16\*

### *p53*ノックアウト*gpt delta*マウス肝におけるMeIQ<sub>x</sub>の変異原性に対する CCl<sub>4</sub>誘発肝障害の修飾効果

○岡村 俊也<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>1)</sup>, 井上 知紀<sup>1)</sup>, 田崎 雅子<sup>1)</sup>, 鈴木 裕太<sup>1)</sup>, 児玉 幸夫<sup>2)</sup>,  
能美 健彦<sup>3)</sup>, 梅村 隆志<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, (<sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 動物管理室,

<sup>3)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部)

【目的】遺伝毒性発がん物質2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQ<sub>x</sub>)の*in vivo*変異原性に及ぼす炎症の影響を、B6C3F1系*p53*ヘテロ欠損(+/-)および野生型(+/+) *gpt delta*マウスの四塩化炭素 (CCl<sub>4</sub>)誘発肝障害モデルを用いて検討した。【方法】8週齢の雌性*p53* (+/+)及び(+/-) *gpt delta*マウスにMeIQ<sub>x</sub>を300 ppmの濃度で13週間混餌投与した。さらに投与2週目より、CCl<sub>4</sub>を0.2 mL/kgの用量で1回/週の頻度で腹腔内投与した。投与終了後、肝臓を採取して*gpt*ならびに*red/gam* (Spi-) 変異頻度 (MF)、*CYP1A2*及び*GST*のmRNA発現量を測定した。【結果】*gpt* 及びSpi- MFはMeIQ<sub>x</sub>投与により対照群と比べて有意に増加し、CCl<sub>4</sub>併用投与群では、MeIQ<sub>x</sub>単独群と比べてさらに有意に増加した。しかし、*p53*遺伝子型間での差異は見られなかった。*gpt* assayで得られた変異体のスペクトラム解析の結果、MeIQ<sub>x</sub>投与によりGC:TA transversionが高い頻度で観察され、併用投与群ではclonalな増加が高頻度にみられた。*CYP1A2*及び*GST*のmRNA発現量に併用投与による影響はみられなかった。【考察】*gpt delta*マウスの肝臓におけるMeIQ<sub>x</sub>の*in vivo*変異原性はCCl<sub>4</sub>投与により増強された。MeIQ<sub>x</sub>の排泄に関わる酵素のmRNAレベルはCCl<sub>4</sub>投与に影響を受けていないことから、今回認められた増強効果は持続的な炎症に起因する可能性が示唆された。一方、炎症と発がんへの関与が示唆されている*p53*の影響は本実験条件下では明らかとはならなかった。

## P-17\*

### 骨微小環境における前立腺癌幹細胞同定の試み

○佐藤 慎哉<sup>1)</sup>, 内木 綾<sup>1)</sup>, 鈴木 周五<sup>1)</sup>, 高橋 智<sup>1)</sup>, 朝元 誠人<sup>1)</sup>, 内木 拓<sup>1)</sup>,  
白井 智之<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>名古屋市立大学 大学院 医学研究科 実験病態病理学)

【目的】前立腺癌骨転移巣は治療抵抗性であり、新規治療法の開発が急務である。近年、転移巣の形成に、癌細胞の形成・維持に重要である癌幹細胞が関与することが分かってきた。このため、前立腺癌骨転移巣における癌幹細胞の検索は、転移巣に対する癌幹細胞標的療法の樹立のためにも重要である。我々は前立腺癌幹細胞が骨微小環境にも存在するという仮説を立てた。今回、化学発癌によるラット前立腺癌組織・細胞株およびヒト臨床検体を用いて仮説の検証を行った。【材料と方法】ラット前立腺癌細胞株PLS10を用いて限界希釈法によるsingle cell cloningを行った。96ウェルプレートに1細胞/ウェルとなる様細胞懸濁液を調整し、コロニーを形成する細胞を回収した。これを2回繰り返した。またPLS10に、前立腺癌幹細胞マーカーであるCD44, CD133に対する抗体を結合させ、FACS Scanを行った。またラット前立腺癌骨浸潤部およびヒト前立腺癌骨転移巣の病理組織標本を用いてCD44の免疫染色を行った。【結果】2度の限界希釈法によるsingle cell cloningにより、コロニー形成能が高いと思われるcloneを2個樹立した。またPLS10はCD44に対するFACS scanの結果、高率にCD44を発現していることが判明した。一方CD133に対するFACS scanではCD133発現細胞の有意なピークは現れなかった。ラット前立腺癌骨浸潤部およびヒト前立腺癌骨転移巣のCD44免疫染色では、骨微小環境の前立腺癌細胞に多数の陽性細胞が確認された。【結語】前立腺癌細胞株および骨微小環境の前立腺癌に対する癌幹細胞マーカーの発現を検討した。今後、これらの陽性細胞の性格を詳細に検討するとともに、骨微小環境における前立腺癌幹細胞の同定に向けてさらに研究を進める予定である。

## P-18\*

### ウサギ子宮-腹壁癒着モデルにみられた子宮の腫瘍

○原野 里美<sup>1)</sup>, 宮柱 澄香<sup>2)</sup>, 石澤 由希<sup>1)</sup>, 新屋 希子<sup>1)</sup>, 清川 見香<sup>1)</sup>, 藤本 美穂<sup>1)</sup>,  
松井 元<sup>1)</sup>, 志垣 隆通<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>財団法人化学及血清療法研究所 病理部, <sup>2)</sup>財団法人化学及血清療法研究所 蛋白質製剤研究部)

【はじめに】薬効試験に用いたウサギ子宮-腹壁癒着モデルにおいて、子宮に腫瘍の散発を経験したので報告する。【方法】ウサギ子宮-腹壁癒着モデルは、外科的に子宮と腹壁の癒着を惹起するモデルである。ウサギ（ニュージーランドホワイト種、雌、17~20週齢）に、性周期を同期化して子宮形状を均一化するために、胎盤性性腺刺激ホルモン30U/bodyを手術前日に静脈内投与した。麻酔下にて開腹し、子宮角と腹壁に電気メスによる焼灼を加えた。焼灼部周辺に縫合糸をかけて子宮を腹壁側に軽く寄せて固定した。術後14日目及び60日目に剖検し、子宮-腹壁両組織が癒着した状態で採材した。常法に従いパラフィン包埋切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して光学顕微鏡下で観察した。

【結果】<術後14日目>37例中16例の子宮内腔にポリープ状の腫瘍が認められた。腫瘍が子宮内膜から筋層、漿膜に渡って認められ、子宮の外側にまで突出している例もあった。腫瘍の内部には明調な細胞が、辺縁部及び内部の血管周囲には好酸性の大型細胞が認められた。血管が発達した部分では出血や変性・壊死も認められた。なお、焼灼しなかった子宮角には変化は見られなかった。<術後60日目>処置を行った全9例の左右子宮角ともに術後14日目に見られたような腫瘍は認められなかった。

【まとめ】腫瘍の発生状況及び組織像より、イヌ、ラット及びウサギで報告のあるいわゆる脱落膜腫と考えられた。脱落膜腫の発生は卵巣機能の亢進と機械的刺激によって誘導されることが既に報告されている。今回、報告した子宮-腹壁癒着モデルでは、均等な癒着を惹起するために、胎盤性性腺刺激ホルモンを術前に投与した。本ホルモンは黄体ホルモンの産生を促進し、また排卵を誘発して黄体形成を促進させる作用があることから、ウサギに偽妊娠状態が誘発され、その状態の子宮に機械的刺激が加えられたことにより、胎盤組織の一部である脱落膜腫が形成されたものと考えられた。

## P-19\*

### 単回経気道投与ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスに対する テルミサルタンの効果 ～画像解析によるアプローチ～

○山田 直明<sup>1)</sup>, 爰島 洋子<sup>1)</sup>, 菅野 剛<sup>1)</sup>, 土谷 稔<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>三菱化学メディアエンス)

ブレオマイシン(BLM)は肺線維症を誘発することが知られており、多くの研究で用いられている。我々は、マウスにおける単回経気道投与BLM誘発肺線維症に対するテルミサルタン(TS)、アンジオテンシンIIレセプター拮抗薬、の効果を、病理組織学的に検討すると共に画像解析を行った。【方法】7週齢、雄C57BL/N6 Crl:Crljマウス(n=18)を、対照群(n=4)、BLM処置群(n=6、BLM群)およびBLM処置TS投与群(n=8、BLM+TS群)の3群に分けた。麻酔下で、BLM群およびBLM+TS群にはBLM溶液50 $\mu$ l(BLMとして約1 mg/kg)を気管内投与した。対照群には生理食塩水50 $\mu$ lを投与した。処置後、BLM+TS群にはTSを10 mg/kg/day、対照群およびBLM群には溶媒(0.5%メチルセルロース)を4週間経口投与した。投与期間終了後に全例の肺を摘出し、中性緩衝ホルマリン液を15cm H<sub>2</sub>O圧で15分間気管内注入した後、浸漬固定した。左葉を矢状方向に対して垂直に4箇所切り出し、HE染色、およびGomoriのワンステップトリクローム染色標本を作製し評価した。また、コンピュータに取り込んだ画像を用いて、Hubnerらが報告したAshcroft scaleのModified scale grade、Fibrosis fractionを算出した。【結果】BLM群、BLM+TS群いずれにも、肺胸膜下を中心とした線維化が多巣状性に認められた。病変の大きさ・数や分布は個体によって様々で、病理組織学的には両群に明らかな差は認められなかった。しかし、病巣部や病巣部以外の肺胞壁の線維化はBLM+TS群の方が軽度であった。また、肺胞マクロファージの活性化もBLM+TS群の方が軽度であった。Modified scale gradeではBLM群とBLM+TS群で有意な差は見られなかったが、Fibrosis fractionはBLM群に比べてBLM+TS群が有意に低値を示した(p<0.05)。【まとめ】TS投与によって、線維化が軽減されるなどBLM誘発肺線維症の病変に質的違いが認められた。画像解析の結果は、病理組織学的所見を裏付ける結果となった。

## P-20\*

### QSTAR Elite LC-MS/MSを用いたマウス肺腫瘍におけるプロテオーム解析

○山野 莊太郎<sup>1)</sup>, 梯 アンナ<sup>1)</sup>, 多胡 善幸<sup>1)</sup>, 山田 貴宣<sup>1)</sup>, 丁 奎光<sup>1)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>,  
鰐淵 英機<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学)

【背景及び目的】我々はこれまでに、ニトロソウレア系発癌物質であるN-nitroso-tris-chloroethylurea, NTCUをマウスに投与することにより、肺に特異的に扁平上皮癌を誘発するモデルを確立した。さらに、病理組織学的解析によって誘発病変は、細気管支上皮を発生母地としており、末梢型の扁平上皮癌が主体であることを明らかにしてきた。そこで今回、2つの末梢型肺癌として腺癌と扁平上皮癌をそれぞれ誘発し、タンパク質の発現パターンを検索することを目的とし、本実験を行った。【方法】実験動物として、雌性A/Jマウス6週齢を用い、扁平上皮癌誘発モデルではNTCUを、一方腺癌誘発モデルでは4(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, NNKを投与しそれぞれの癌を誘発した。これより得た癌組織は、プロテオーム解析に興じ、タンパク質の網羅的解析を行った後、タンパク質を選別し免疫組織化学法により確認した。【結果】ProteinPilot Softwareにより、周囲正常組織と比較し有意に発現が変化しているタンパク質が腺癌で273種類、扁平上皮癌で126種類が同定された。その中で発現が増加した上位タンパク質に注目すると、扁平上皮癌では、扁平上皮癌マーカーとして用いられているCK5/6を筆頭に大多数がケラチンであった。一方腺癌では、aconitase等エネルギー産生に関わるものが主であった。そこで、癌に関連したタンパク質を選出するために、両方の癌で共通して発現が増加したタンパク質の中でFoldが2倍以上のものを選出した結果、S100A11を含む5種類のタンパク質が認められた。次にそれぞれの癌の起源を検索するため、細胞の分化に関与するものに注目した結果、クララ細胞に特異的に発現することが報告されているCYP2F2が扁平上皮癌で認められ、肺胞2型上皮細胞のマーカーであるSPCが腺癌で認められた。【結論】NNK誘発肺腺癌とNTCU誘発肺扁平上皮癌では、それぞれの起始細胞が異なると共に、概ねタンパク質の発現パターンが異なることが示唆された。

## P-21\*

### PJJ-34の Maus 肺扁平上皮がんに対する抑制作用の検討

○多胡 善幸<sup>1)</sup>, 山田 貴宣<sup>1)</sup>, 山野 莊太郎<sup>1)</sup>, 北野 光昭<sup>1)</sup>, 鰐淵 英機<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>大阪市立大学大学院医学研究科 都市環境病理学)

【目的】 これまでに我々は、N-nitroso-tris-chloroethyl-urea(NTCU)を短期間投与することにより、マウス肺扁平上皮がんを特異的に誘発するモデルの開発を行ってきた。PJJ-34はエゾマツおよびトウヒに含まれる serratane型トリテルペンであり、ラット多臓器発がん試験において肺腫瘍（腺腫および腺がん）の抑制作用を示した。そこで本研究では、PJJ-34のマウス肺扁平上皮がんに対する抑制作用について検討した。【方法】 6週齢雌性A/JマウスにNTCU-0.013M-75 $\mu$ lを、週2回、4週にわたり皮膚背面に塗布した。その後、PJJ-34を2.5または5.0mg/kg BWの濃度で週5回経口投与した。試験開始18週目に全例解剖し、病理組織学的解析を行った。【結果】 NTCU投与により、ほぼすべての個体において肺扁平上皮化生が観察された。各群の肺扁平上皮がんの発生率は、NTCU単独投与群で41%(7/17)、NTCU $\rightarrow$ 2.5mg/kg PJJ-34投与群で47%(8/17)、NTCU $\rightarrow$ 5.0mg/kg PJJ-34投与群で30%(3/10)をそれぞれ示した。【考察】 NTCU誘発マウス肺扁平上皮がんモデルにおいて、PJJ-34に明らかな肺扁平上皮がんの抑制作用は認められなかった。当モデルでは、肺腺がん促進物質として知られているDimethylarsinic acid(DMA)およびButylated hydroxytoluene(BHT)に、肺扁平上皮がん促進作用はみられなかったことを以前報告した。これらの結果から、肺扁平上皮がんと肺腺がんの発がん機構には明らかな相違が存在することが示唆された。現在、NTCUの発がん機構について解析を実施している。

## P-22\*

### 甲状腺濾胞上皮細胞の空胞化／水腫変性を有するBrlHan:WIST@Jcl(GALAS)ラットにみられた発がん剤誘発による甲状腺増殖性病変の形態学的特徴

○阿部 正義<sup>1)</sup>, 林 清吾<sup>1)</sup>, 白田 浩二<sup>1)</sup>, 古川 賢<sup>1)</sup>, 中江 大<sup>2,3)</sup>

(<sup>1)</sup>日産化学工業株式会社 生物科学研究所 安全性研究部, <sup>2)</sup>東京都健康安全研究センター, <sup>3)</sup>東京農業大学)

【目的】 BrlHan:WIST@Jcl (GALAS)ラットでは甲状腺濾胞上皮細胞の空胞化/水腫変性（以下空胞化）がしばしば認められるが、その増殖性病変についての報告は少ない。我々はGALASラットを用いた中期多臓器発がん性試験を実施したところ、上記病変を有する動物において甲状腺の増殖性病変を認めたので報告する。【方法】 6週齢の雄ラットにDEN (100 mg/kg、腹腔内投与1回)・MNU (20 mg/kg、腹腔内投与4回)・DMH (40 mg/kg、皮下投与4回)・BBN (0.05%混水投与2週間)・DHPN (0.1%混水投与2週間)よりなる計4週間のイニシエーション処置を施した後、ある物質を25週間投与し、主要臓器の病理組織学的検索を実施した。なお甲状腺では投与した物質の影響は認められなかったことから、全群まとめて検索結果を報告する。【結果】 イニシエーション処置動物114例中9例で濾胞上皮細胞の空胞化が認められ、そのうち6例で濾胞上皮細胞の過形成あるいは腺腫よりなる多結節性病変が認められた。これら結節はそれぞれ、細胞質内に弱好酸性コロイド様物質を充満し空胞化の程度が強い細胞、比較的細胞質内コロイド量が少なく空胞化の程度が弱い細胞、あるいは細胞質内にコロイドの貯留を認めない好塩基性細胞より構成され、その細胞形態に多様性が認められた。さらに結節は濾胞内コロイドのPAS、thyroglobulin及びthroxine染色パターンと濾胞上皮細胞の形態像との間に一様の傾向を認めず、質的にも多様性を有していることが明らかとなった。一方、PCNA陽性細胞は空胞化細胞からなる結節よりも空胞化を有さない好塩基性細胞からなる結節において増加傾向を示した。【考察】 甲状腺濾胞上皮細胞の空胞化を有するGALASラットにおける発がん剤誘発による濾胞上皮細胞の増殖性病変は、細胞形態に多様性を有するが、細胞質内コロイドの消失と細胞増殖活性亢進には何らかの関連性があるものと推察された。

## P-23\*

### rasH2マウスを用いた超短期皮膚二段階発がん性試験法の検討

○勝呂 繭子<sup>1)</sup>, 河部 真弓<sup>1)</sup>, 沼野 琢旬<sup>1)</sup>, 古川 文夫<sup>1)</sup>, 浦野 浩司<sup>2)</sup>, 堤 秀樹<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>(株)DIMS医科学研究所, <sup>2)</sup>(財)実験動物中央研究所)

【目的】 rasH2マウスを用いてより短期に発がん性の有無を評価できる「超短期皮膚二段階発がん性評価法」の開発を目的とし、イニシエーターとしてDMBAを用い、皮膚発がんプロモーターであるbenzoyl peroxide (BP) と発がん性のないoleic acid diethanolamine condensate (OADC) による皮膚発がんプロモーション作用の検討を行った。また、陽性対照物質であるTPAの投与量及び投与頻度の検討も行った。

【方法】 雌のrasH2マウス (7週齢、各群10匹) の背部皮膚にDMBA (50  $\mu$ g/100  $\mu$ L) を1回塗布し、その1週後より被験物質またはTPAを塗布した。BP (20または1 mg/200  $\mu$ L) は週5回、OADC (30 mg/kg b.w.) は週7回の頻度で塗布した。これらの投与量及び投与回数は、発がん性試験の方法に準じて設定した。TPAについては8  $\mu$ g/100  $\mu$ Lを週1回、4  $\mu$ g/100  $\mu$ Lを週2または1回の頻度で塗布する群を設けた。さらにDMBA無処置で各被験物質の高用量を塗布する群を設けた。実験8週で剖検し、皮膚を中心に病理学的検査を実施した。

【結果】 実験4週時にすべてのDMBA処置群で腫瘍の発生が認められ、OADC群ではそれ以降、剖検時まで新たな腫瘍の発生は認められず、剖検時の腫瘍発生率及び平均発生個数は30% (0.4個) であった。BP群では、高用量群で実験6週時に腫瘍発生率が100%に達し、剖検時には高用量群で100% (39.7個)、低用量群で70% (0.9個) であった。TPA投与群では、いずれの群も実験6週時に腫瘍発生率が100%に達し、剖検時の平均腫瘍数は8  $\mu$ g/100  $\mu$ L (1回) 投与群で47.1個、4  $\mu$ g/100  $\mu$ L (2回) 投与群で63.3個、4  $\mu$ g/100  $\mu$ L (1回) 投与群で32.8個であった。

【まとめ】 rasH2マウスの皮膚にDMBAとTPAの他に2種類の被験物質を投与した結果、BP投与群で皮膚腫瘍の発生が認められ、またその発生には用量との関連が認められた。一方、OADCでもわずかではあるが腫瘍の発生が認められた。TPAは4  $\mu$ g/100  $\mu$ Lを週1回の投与でも腫瘍の発生が認められた。

## P-24

### アクリルアミドのシリアンハムスターにおける3か月間経口投与毒性試験

○今井 俊夫<sup>1)</sup>, 河野 聡美<sup>1)</sup>, 早川 拓也<sup>2)</sup>, 北橋 宗<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>国立がんセンター研究所 実験動物管理室, <sup>2)</sup>国立がんセンター研究所 がん予防基礎研究)

【目的】 食品から摂取されるアクリルアミド (AA) の発がん性について種々の疫学データが示されているが、一定の結論は得られていない。また、職業暴露については膀胱がんとの関連性が否定できないとする報告がみられる (Swaen G ら, 2007)。今回、ニトロソ化合物のBOPに対し膀胱発がん感受性を示すシリアンハムスターを用いる長期発がん性試験の予備検討として、AAの飲水投与による3か月間反復投与毒性試験を行った。【方法】 雌雄6週齢のシリアンハムスターに0 (対照)、20、30及び50 mg/kg体重の用量でAAを飲水に混じて3か月間投与した。体重、摂餌量及び飲水量を1週間に1回測定した。投与終了時には、エーテル深麻酔下にて鎖骨下静脈および腹大動脈より採血、脱血により安楽殺した後に剖検し、常法に従って全身諸臓器のパラフィン包埋切片を作製、ヘマトキシリン-エオジン染色及び坐骨神経についてはNFP-LFB染色を行った。【結果】 50 mg/kg群の雌雄においてAA投与4週目より歩行異常がみられ、その後重症化したため、全例を切迫屠殺した。体重は、雄の30及び50 mg/kg群で対照群に比し低値を示した。摂餌量は雌雄の30及び50 mg/kg群で一過性に低値傾向を、飲水量は雌雄のAA投与全群で投与期間を通して低値傾向を示した。最終剖検時に実施した血液、血清生化学検査では、雌の30 mg/kg群においてRBC、Hbの減少、MCVの増加が、雄の30 mg/kg群においてはMCHCの減少、ALPの増加がみられた。雌の20及び30 mg/kg群では $\gamma$ -GTPが増加した。臓器重量に明らかな変化はみられなかった。現在、病理組織学的検査を実施中であり、坐骨神経における軸索変性を含むAAの影響について報告する。【考察】 雌雄にみられた末梢神経障害、雄にみられた体重増加抑制についてはラットにおいても報告されているが、それらの感受性には種差のあることが示唆された。また、雌では貧血を示す所見がみられたが、原因は明らかではなかった。ALP及び $\gamma$ -GTPの増加については、現在実施中の病理組織学的検査の結果と併せて考察する。

## 高糖質食の膵発がん促進作用の検索

○阪本 晃佳<sup>1)</sup>, 三井 雅之<sup>2)</sup>, 田村 一利<sup>1)</sup>, 堤 雅弘<sup>3)</sup>( <sup>1)</sup>株式会社ボゾリサーチセンター 病理, <sup>2)</sup>三井コンサルティング, <sup>3)</sup>済生会中和病院 病理)

【目的】我々は、ハムスター膵発がん系において高スクロース食が膵発がんを促進することを第24回本学会において報告した。今回、糖代謝過程における膵発がん促進要因を解明するため、高グルコース食および高フルクトース食を用いて検索を行った。

【方法】動物は7週齢の雄性シリアンゴールデンハムスターを用いた。実験開始時、3日目および6日目に、それぞれ体重kgあたり10mgのBOPを皮下注射した。実験開始から2週目に動物を4群に分け、基礎食 (n=19)、20%スクロース食 (n=19)、20%グルコース食 (n=18) および20%フルクトース食 (n=18) の投与を開始した。高糖質食は、基礎食の炭水化物源であるデンプンを20%の比率でスクロース、グルコースまたはフルクトースに置換した飼料であり、総カロリーや炭水化物以外の栄養素の比率は基礎食と同じとした。動物は実験開始から35週目に剖検し、血液生化学検査および膵がんの発生について病理組織学検査を行った。

【結果】体重および肝臓、膵臓および精索脂肪織の相対重量は、群間に有意差は認められなかった。血清中のグルコース、トリグリセリド、総コレステロール、LDLおよびHDLコレステロール、ASTおよびALTについても、群間に有意差は認められなかった。膵がんと異型過形成を合計した膵管増殖性病変の検索を行った結果、基礎食群と比較し、スクロース食群で発生頻度の有意な増加 (74% vs. 100%,  $p<0.05$ )、スクロース食群およびグルコース食群で平均発生個数の有意な増加 ( $1.4\pm 0.3$  vs.  $4.33\pm 0.6$  vs.  $3.2\pm 0.6$ ,  $p<0.05$ ) が認められた。

【考察】20%スクロース食および20%グルコース食に膵発がん促進作用が認められ、20%フルクトース食は発がん促進作用を示さないことが明らかとなった。インスリンが膵がんの増殖因子となることが報告されており、フルクトースがインスリン非依存性の代謝系であることを勘案すると、血中グルコース濃度および糖代謝過程におけるインスリン分泌の差が膵発がんに関与することが考えられた。

BOP誘発ハムスター膵発がん過程における免疫組織化学マーカーとしての  
 $\alpha v \beta_3$  integrinの有用性○北橋 宗<sup>1)</sup>, 吉本 光喜<sup>2)</sup>, 今井 俊夫<sup>1)</sup>( <sup>1)</sup>国立がんセ・研・実験動物管理, <sup>2)</sup>国立がんセ・研・がん予防基礎研究)

【緒言】*N*-Nitrosobis(2-oxopropyl)amine (BOP) 誘発ハムスター膵発がん過程における組織形態像はヒト膵がんと類似していることが知られているが、特異的に発現する蛋白についての報告は少ない。本研究では、ヒト膵がん組織あるいは培養細胞株で高発現していることが、報告されている5種の蛋白について、ハムスターモデルにおける発現状況を免疫組織化学染色にて解析し、ヒトとの類似性およびマーカーとしての有用性を検討した。【方法と結果】6週齢雌シリアンハムスターに、10 mg/kg体重の用量にてBOPを隔日4回、皮下投与した。17週間後、常法に従い膵臓のパラフィン切片を作製し、HE染色および免疫組織化学染色を行った。検索した $\alpha v \beta_3$  integrin, kallikrein 7, galectin-1/3および $\alpha$ -enolaseは、膵管がんの上皮細胞において、各6例中6例(100%)、4例(67%)、4例(67%)、0例(0%)および6例(100%)、前がん病変とされる異型過形成において、各14例中13例(93%)、6例(43%)、3例(21%)、3例(21%)および11例(21%)に陽性を示した。また、kallikrein 7およびgalectin-1/3は病変内の間質細胞においても陽性を示した。以上の結果からBOP誘発ハムスターモデルは、形態像のみならず、発現蛋白においてもヒト膵がん類似している可能性が示され、特に $\alpha v \beta_3$  integrinは早期病変においても有用な免疫染色マーカーとなりうることを示唆された。

## P-27\*

### ラット炎症性大腸がんモデルにおけるプロポリスの修飾作用の検討

○則座 由依<sup>1)</sup>, 梯 アンナ<sup>1)</sup>, 山野 莊太郎<sup>1)</sup>, 大保 ゆみ<sup>1)</sup>, 蟹江 尚平<sup>1)</sup>, 鰐淵 英機<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>大阪市立大学大学院医学研究科 都市環境病理学)

【目的】プロポリスやその抽出液は、抗菌作用や抗酸化作用を有することがよく知られており、近年では健康食品やサプリメントなどとして多く消費されている。本研究では、1,2-ジメチルヒドラジン(1,2-dimethylhydrazine, DMH)と硫酸デキストランナトリウム(dextran sodium sulfate, DSS)を用いたラット炎症性大腸がんモデルにおいて、ブラジル産エタノール抽出プロポリス(ethanol-extracted propolis, EEP)および水抽出プロポリス(water-extracted propolis, WEP)の大腸発がん修飾作用を検討した。

【方法】動物は6週齢雄性F344ラットを用いた。実験第1週に2回DMHを40mg/kg/b.w.で皮下投与し、2週目から1%DSSを1週間飲水投与した。また、実験開始4週目よりEEPあるいはWEPを1%の濃度で混餌投与した。実験開始12週で前がん病変である大腸変異陰窩巣(aberrant crypt foci, ACF)の定量解析を、32週では大腸腫瘍の病理組織学的解析をした。

【結果および考察】2週においてACFを定量解析した結果、EEPおよびWEP混餌投与群いずれも陽性対照群と比較して有意な変化は認めなかった。32週において大腸がんの発生個数は陽性対照群 $2.7 \pm 3.9$ /匹であったのに対し、EEP混餌投与群 $0.5 \pm 0.8$ /匹と有意な減少を認めた。一方、WEP混餌投与群では陽性対照群と比較して有意な変化は認めなかった。以上の結果より、炎症性大腸発がんモデルにおいてEEPは大腸がんを抑制することが明らかになった。

## P-28

### Cyclooxygenase-2阻害剤EtodolacによるDSS誘発Minマウス大腸腫瘍修飾効果

○塚本 徹哉<sup>1)</sup>, 時 亮<sup>2)</sup>, 齋藤 亜弓<sup>2,3)</sup>, 豊田 武士<sup>2)</sup>, 高須 伸二<sup>2,4)</sup>, 齋藤 典子<sup>2)</sup>,  
山本 昌美<sup>2,5)</sup>, 田中 卓二<sup>6)</sup>, 立松 正衛<sup>2,7)</sup>

(<sup>1)</sup>藤田保健衛生大学 医学部 病理学 I, <sup>2)</sup>愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学部,

<sup>3)</sup>三重大学大学院 医学系研究科 修復再生病理講座, <sup>4)</sup>国立がんセンター研究所 がん予防基礎研究プロジェクト,

<sup>5)</sup>日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医看護保健学科 応用部門, <sup>6)</sup>金沢医科大学 腫瘍病理学,

<sup>7)</sup>日本バイオアッセイ研究センター)

【はじめに】炎症は腫瘍の発生進展に重要な役割を果たしており、ヒト潰瘍性大腸炎では、colitic cancerが問題となっている。マウスにdextran sulfate sodium (DSS)を飲水投与すると潰瘍性大腸炎類似の潰瘍を誘発し、その修復過程においては、潰瘍底でCyclooxygenase-2 (COX-2)が発現し、その周囲の陰窩の細胞増殖と陰窩の分裂が起こる事を明らかにしてきた。また、Min mouseでは、DSSが大腸腫瘍を誘発することが明らかになっている。今回、DSS投与Minマウスの、潰瘍修復過程における異型腺管の出現時期と、COX-2阻害剤Etodolacの大腸腫瘍修飾効果を検討した。【材料と方法】6週齢Min mouseおよび野生型マウスに2% DSSを7日間飲水投与し、COX-2の選択的阻害剤であるEtodolac (Et, 300 ppm)を混餌投与し、第10日~8週における大腸腫瘍発生頻度、数、体積、 $\beta$ -cateninの核への集積を検討した。【結果】第10、14日では、肉眼的な腫瘍は観察されなかったが、Min mouseではEtの投与に関わらず、組織学的には既に $\beta$ -cateninを核に集積する異型腺管の出現が見られた。第5週の大腸腫瘍発生数は、対照群で $19.6 \pm 1.4$ 個/個体(AVE $\pm$ SE)に対して、Et群では $9.0 \pm 3.3$ と有意に減少した( $P < 0.05$ )。組織学的に $\beta$ -cateninが核に集積するような異型腺管のうち6腺管以上の大きな腫瘍の割合は、対照群で91.9%に対して、Et群では、66.7%と腫瘍の増殖が抑制される傾向にあった。しかし、第8週における、Et投与群の腫瘍数は、 $16.3 \pm 1.2$ と対照群の $18.4 \pm 2.7$  ( $P = 0.79$ )とほぼ同様となった。一方、第8週の大腸腫瘍の体積を比較した結果、Et群では $7.5 \pm 1.2$  mm<sup>3</sup>と、対照群( $17.9 \pm 2.4$ )より有意に小さかった( $P < 0.0001$ )。【考察】Minマウス大腸腫瘍の起始細胞は、潰瘍再生の非常に初期に発生し、COX-2阻害剤はMinマウス大腸腫瘍の発生の抑制には至らないものの、その進展を抑制あるいは遅延すると考えられた。

## P-29\*

### アドリアマイシン投与による幼若遺伝性ネフローゼマウスの糸球体病変への影響

○井上 薫<sup>1)</sup>, 吉田 緑<sup>1)</sup>, 入江 かをる<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>, 坂本 洋平<sup>1)</sup>, 武田 賢和<sup>1)</sup>,  
西川 秋佳<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>国立衛研 病理部)

[背景] 我々は第25回本学会において、腎毒性物質の一種、ニバレノール（カビ毒）を用いた検討により、遺伝性ネフローゼモデルとして知られるICGNマウスが、幼若期における腎毒性物質の毒性評価系として有用である可能性を報告した。今回は、同マウスに離乳期から糸球体腎炎を惹起することが知られる他の腎毒性物質を投与し、腎糸球体病変への影響と幼若期における腎毒性評価系としてのICGNマウスの有用性について検索した。[材料と方法] 3週齢の雄性ICGNマウスに、糸球体腎炎を惹起することが知られる抗がん剤アドリアマイシン (ADR)を1.0, 3.5, 10.5 mg/kg BWの用量で単回静脈内投与した。対照群には生理食塩水を投与した。投与1週後に体重、腎重量を測定し、尿検査、腎臓における病理組織学的検索、免疫組織化学的検索 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)を実施した。[結果] 解剖時の最終体重、腎重量（絶対、相対）は10.5 mg/kg BW投与群においてやや減少していたが、いずれも群間に対照群との差はみられなかった。蛋白尿はいずれの群でも検出されたが、その程度には対照群との差は認められなかった。病理組織学的検索の結果、全ての群の腎臓においてICGNマウスに特徴的な糸球体における基底膜の肥厚や微小血管瘤と、近位尿細管の再生、尿円柱が認められた。メサンギウム領域の拡大も全群に認められ、メサンギウム細胞の活性化の指標となる  $\alpha$ -SMAの陽性像が認められた。メサンギウム領域の拡大がみられた糸球体数を計測した結果、ADR最高用量群である10.5 mg/kg BW投与群において増加傾向が認められた。[まとめ] 幼若ICGNマウスにみられる腎糸球体病変は、高用量のアドリアマイシンにより重篤化する可能性が示された。この成績は、ICGNマウスが幼若期における腎毒性評価系として高感受性であることを支持する。

## P-30

### がん細胞におけるカプサイシンによる細胞死

○朝元 誠人<sup>1)</sup>, 星川 真理子<sup>1)</sup>, 内木 綾<sup>1)</sup>, 白井 智之<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>名古屋市立大学 大学院 医学研究科 実験病態病理学)

カプサイシンは赤唐辛子の主成分である。近年カプサイシンががんの予防及び治療に有効ではないかという報告が数多くなされている。しかし、そのメカニズムはまだ不明な点が数多く見られる。また、どのような種類のがんに有効であるかなどの情報も少ない。そこで、複数の種類の臓器より発生したヒトおよびラットがん細胞株にカプサイシン暴露を行ない、どのような臓器から発生した、または、どのような悪性度のがん細胞に増殖抑制または細胞死効果が見られるかを検討しそのメカニズムの一端を解析する事を目的とした。今回実験に使用したヒト細胞株は前立腺癌LNCaP、DU145、PC-3、乳癌 MCF7、T47D、MBA-MB-231、大腸癌 HT-29、肝臓癌 HepG2、腎臓癌 Caki1、膀胱癌 T24で、ラット細胞株は前立腺癌 PCa11、乳癌 RMC-2、肝臓癌C6、膀胱癌 BC31を用いた。これらの細胞株にカプサイシンを培地中に添加すると細胞株の種類によって細胞死を誘発する濃度が異なり、そのメカニズムも一定ではない事が考えられた。また、従来のアポトーシス、ネクローシスの分類では当てはまらない細胞死が存在する事が示唆された。細胞死の分類はアメリカの毒性病理学会(The Nomenclature of Cell Death: Recommendation of an ad hoc Committee of the Society of Toxicologic Pathologists) より1999年に提唱されている。また異なった細胞死の分類がCell Death and Differentiation 誌上に“Classification of cell death: recommendation of the Nomenclature Committee Cell Death 2009”として発表されている。そこで、カプサイシンによる各種がん細胞の細胞死をこの2種類の“Recommendation”に沿って分類しそのメカニズムの一端を報告する。

## P-31

### 塩酸クロルプロマジン単回投与ラットにみられた低体温の持続と組織学的変化の関連性

○北浦 敬介<sup>1)</sup>, 佐藤 亮<sup>1)</sup>, 松下 幸平<sup>1)</sup>, 南 孝則<sup>1)</sup>, 松本 智志<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>大塚製薬株式会社 徳島研究所 安全性研究センター)

【目的】ラットに塩酸クロルプロマジンを単回皮下投与することにより、持続した低体温が誘発され、肝臓等に臓器毒性が認められる。この臓器毒性が低体温に関連したものか否かを検討するために、ラットを床敷ケージで群飼育することにより体温低下を軽減させ、体温低下の軽減が臓器毒性の発現にどのように影響するかについて検討した。【方法】1群10匹の8週齢の雄性Crl:CD(SD)ラットに塩酸クロルプロマジンの750 mg/kgを単回皮下投与した。個別飼育群はステンレス製ブラケットケージに個別に収容し、群飼育群は床敷を使用したポリカーボネイト製プラスチックケージにケージ当たり5匹を収容した。投与後、体温（直腸温）を測定し、投与4日後に安楽死させ、組織学的及び電顕検査を実施した。【結果】個別飼育群及び群飼育群の各1例が途中死亡した。個別飼育群では投与後6時間より平均30℃以下の体温の低下が持続してみられた。一方、群飼育群では平均34℃以下の体温は観察されず、群飼育により体温の低下が軽減された。群飼育群で体温低下の軽減により、その発現が抑制された組織学的変化は、肝臓の肝細胞の微小空胞化、腎臓の近位尿細管上皮の微小空胞化、副腎の皮質細胞の壊死、髄質細胞の空胞化及び髄質のフィブリン沈着、精巣の円形精子細胞の核の空胞化及びステップ19精子細胞の停滞であった。また、体温低下の軽減により、その発現に抑制傾向がみられた変化は、肝細胞の顆粒状好酸性細胞質、副腎皮質細胞の微小空胞化、精巣のステージXIVでの生殖細胞の変性/壊死及び多核巨細胞形成であった。電顕検査では、肝細胞、近位尿細管上皮及び副腎皮質細胞の微小空胞化はミエリン形成であり、肝細胞の顆粒状好酸性細胞質はミトコンドリアの腫大であった。副腎髄質細胞の空胞化は粗面小胞体の拡張であり、分泌顆粒の減少もみられた。【結論】塩酸クロルプロマジン単回投与ラットにおいて、低体温の持続と、それに関連した変化が肝臓、腎臓、副腎及び精巣に認められた。

## P-32

### 絶食負荷による骨髄での造血細胞に対する影響の検討

○山口 貴嗣<sup>1)</sup>, 小川 秀治<sup>1)</sup>, 木ノ本 寿子<sup>1)</sup>, 澤多 美和<sup>1)</sup>, 鷲塚 昌隆<sup>1)</sup>, 米良 幸典<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>ゼリア新薬工業株式会社 中央研究所 動態・安全性研究室)

【背景】毒性試験において、被験物質投与時の過誤や毒性により、一般状態の悪化から一過性の絶食または摂餌量減少に陥る場合がある。そこで我々は絶食及びその回復における毒性パラメータへの影響について検討した。【方法】雄性Crl:CD (SD) ラットを用いて、試験は5群 (G1~G5) 構成とし、G1は0、G2は1、G3は2、G4は3日間絶食を負荷させ、G5は3日間絶食を負荷させた後、10日間飽食させた (回復群)。そして上記のラットを剖検し、血液学的検査、血液生化学的検査 (中性脂肪: TG、グルコース: Glu、総コレステロール: T-Chol、HDLコレステロール: HDL-C)、及び病理組織学的検討を実施した。【結果】血液学的検査では、網状赤血球数に絶食期間依存的な減少が認められた。血液生化学検査では、Glu及びTGに絶食1日目から減少が認められたが、絶食期間を延長しても、更なる減少は認められなかった。T-Chol及びHDL-Cについての変化は認められなかった。G5では、血液学的及び血液生化学的検査値のほとんどが、G1と同程度に回復していた。病理組織学的検査では、G4で大腿骨及び胸骨の造血細胞の軽度の減少が1/4例認められた。G5では、大腿骨に軽度の造血細胞の減少が3/4例認められたが、胸骨では認められなかった。胸腺ではアポトーシスの増加が絶食2日目から認められ、2日目で2/4例、3日目で4/4例、回復群では1/4例認められた。また腸間膜リンパ節では萎縮がG5のみで認められ、軽度な変化が2/4、中等度が1/4例認められた。肝臓では、核分裂像数の減少及び細胞増殖能の低下が絶食期間依存的に認められた。その他の臓器についての変化は認められなかった。【結論】造血に関わる臓器及び肝臓、網状赤血球数、Glu及びTGについては、絶食の影響を受けることが判明した。毒性試験において、摂餌量に変化が認められた場合、これらの項目については、十分考慮して被験物質との関連性を評価する必要があると考えられた。

## P-33\*

### F344ラットにおける塩化マグネシウムの慢性毒性・発がん性の検討

○高見 成昭<sup>1)</sup>, チョウ 永晩<sup>1)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部)

【目的】塩化マグネシウム (MgCl<sub>2</sub>) はニガリの主成分であり、主に豆腐用凝固剤として使用されている。MgCl<sub>2</sub>の使用基準及び対象食品の制限はなく、一日許容摂取量も制限しないとされているが、ラットにおける長期投与毒性に関する報告はない。今回、既存食品添加物安全性再評価の一環としてMgCl<sub>2</sub>の慢性毒性・発がん性併合試験を行なった。【方法】6週齢のF344ラットを用いて、慢性毒性試験としてMgCl<sub>2</sub>を0、0.25、0.8、2.5あるいは5.0%濃度で添加した混合飼料を雌雄各群10匹に52週間、発がん性試験としてMgCl<sub>2</sub>を0、1.25あるいは2.5%濃度で添加した混合飼料を雌雄各群50匹に104週間自由摂取させた。【結果】慢性毒性試験では、雌雄の2.5%以上の群で便の軟化及び摂水量の増加が、雄の5.0%群で摂餌量の減少及び体重の増加抑制がみられた。血液学的検査では、雄の2.5%以上の群で白血球数の減少、雌の5.0%群で赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の増加がみられた。血清生化学的検査では、雌雄の5.0%群で総コレステロール及びトリグリセリドの減少あるいは減少傾向、雄の5.0%群及び雌の2.5%以上の群でマグネシウムの増加、雄の2.5%以上の群及び雌の5.0%群で無機リンの増加がみられた。病理組織学的検査では被験物質投与に関連した変化はみられなかった。発がん性試験では、0、1.25及び2.5%群の各群で、雄群では12、11、10例及び雌群では6、7、14例が死亡あるいは切迫屠殺された。雌雄の2.5%群で10週目まで下痢が観察された。雌雄の投与群で摂水量の増加がみられたが、体重及び摂餌量には明らかな影響はみられなかった。病理組織学的検査では、雌雄ともに増殖性及び腫瘍性病変の発生頻度に被験物質投与による影響はみられなかった。【結論】F344ラットを用いたMgCl<sub>2</sub>の慢性毒性試験における無毒性量は、雌雄とも0.8% (雄：368 mg/kg体重/日、雌：439 mg/kg体重/日) と判断された。MgCl<sub>2</sub>は104週間の反復投与によりラットにおいて発がん性を示さないと考えられた。

## P-34

### L-プロリンのFischer 344ラットにおける90日間混餌投与毒性試験

○多田 幸恵<sup>1)</sup>, 矢野 範男<sup>1)</sup>, 高橋 博<sup>1)</sup>, 湯澤 勝廣<sup>1)</sup>, 安藤 弘<sup>1)</sup>, 久保 喜一<sup>1)</sup>,

長澤 明道<sup>1)</sup>, 大橋 則雄<sup>1)</sup>, 小縣 昭夫<sup>1)</sup>, 中江 大<sup>1,2)</sup>

(<sup>1)</sup>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, <sup>2)</sup>東京農業大学)

【目的】L-プロリン (L-Pro) は独特の甘みと苦みを有し、各種の食品に調味料や栄養強化の目的で使用される。また、コラーゲンの生合成に欠かせない物質であることから、化粧品および健康食品としても使用される。しかしながら安全性に関する情報は限られており、早急に基本的な安全性評価を行うことが求められている。今回、我々は食品の安心安全確保推進研究事業の一環として既存添加物の安全性を検討する目的でL-Proの90日間混餌投与毒性試験を実施した。

【方法】バリア飼育施設にて1週間コントロール飼料 (改変AIN93G粉末飼料) を与え馴化した、6週齢のF344/DuCrIcrljラット雌雄各50匹をそれぞれ5群に分け、0 (コントロール)・0.625・1.25・2.5・5.0%のL-Proを添加した飼料を90日間摂取させた。体重・摂餌量測定を1週間に1回、一般状態観察を毎日実施し、解剖前日より絶食させ、翌日尿検査を実施後、エーテル麻酔下で腹部大動脈から採血し、屠殺・剖検し、血液・血清生化学的及び病理学的検索を行った。

【結果および結論】投与期間中、雌雄とも全群で死亡例はなく一般状態の観察、体重の推移においても特記すべき変化及び有意な変化は認められなかった。血清生化学検査では、雄の投与群でGLUの減少、雌の投与群でBUNの減少、雌雄の投与群でCREおよびUAの減少が認められたが、その変化は軽度で正常値の範囲内であり、L-プロリン投与に関する毒性影響とは判断しなかった。病理組織学的検索では対照群との比較で投与による有意な変化は認められず、自然発生病変の発現においても投与による差を認めなかった。以上の結果より、本試験条件下におけるL-プロリンの無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも5.0% (雄：2772.9 mg/kg体重/day相当, 雌：3009.3 mg/kg体重/day相当) と結論した。

## ナイシンAのラットを用いた90日間反復投与毒性試験

○小川 三由紀<sup>1)</sup>, 萩原 昭裕<sup>1)</sup>, 今井 則夫<sup>1)</sup>, Delves-Broughton Joss<sup>2)</sup>,  
安原 加壽雄<sup>3)</sup>, 林 新茂<sup>3)</sup>

(<sup>1)</sup>DIMS医科学研究所, <sup>2)</sup>DANISCO UK Ltd., <sup>3)</sup>三栄源エフ・エフ・アイ(株))

【目的】 ナイシンは発酵乳から分離されたLactococcus lactisが産生する34個のアミノ酸からなるペプチド(ランチビオテック系バクテリオシン)であり、広範囲のグラム陽性菌に対して抗菌活性を有することが知られている。今回、安全性評価の一環として、ナイシンAをラットに90日間投与し、反復投与による毒性影響について検討した。【方法】6週齢のF344系ラットの雌雄各群10匹に、ナイシンAを0(対照), 0.2%, 1.0%および5.0%濃度を基礎飼料に混合し、90日間自由摂取させた。また食塩を3.712%濃度(5.0%ナイシン中に含まれる食塩相当量)で投与した動物を参照対照群とした。投与期間中は一般状態の観察、1週間に1回、体重、摂餌量および摂水量の測定を行った。尿検査を3回(第4, 8, 13週)および眼科学的検査1回(第13週)実施した。投与期間終了後一晩絶食し、腹部大動脈より採血して血液学的検査、血液生化学的検査を行なうとともに全動物を剖検し、器官重量の測定、病理組織学的検査を行った。【結果】投与期間中に死亡例はみられず、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査および肉眼的病理学検査において被験物質に起因すると考えられる変化は認められなかった。ナイシンA投与群において、摂水量、尿量、尿中NaおよびCl量の有意な高値、尿中K量の有意な低値、腎臓の実重量および相対重量の高値が雌雄5.0%群にみられた。病理組織学的検査では、前胃の境界縁において扁平上皮過形成の発生頻度の有意な高値が、雌雄5.0%群に観察された。なお、これらの変化は、参照物質NaCl 3.712%投与群でも観察された。【まとめ】上記の変化は、ナイシンAに含まれているNaClに起因する変化と考えられ、本試験における無毒性量(NOEL)は、5.0%(雄で2996 mg/kg/day、雌で3187 mg/kg/day)と結論された。

## ナノ磁性粒子マグネタイトの経気道スプレー投与による Fischer 344ラット肺への影響

○中江 大<sup>2)</sup>, 多田 幸恵<sup>1)</sup>, 矢野 範男<sup>1)</sup>, 高橋 博<sup>1)</sup>, 湯澤 勝廣<sup>1)</sup>, 安藤 弘<sup>1)</sup>,  
久保 喜一<sup>1)</sup>, 長澤 明道<sup>1)</sup>, 大橋 則雄<sup>1)</sup>, 小縣 昭夫<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>東京都健康安全研究センター 環境保健部, <sup>2)</sup>東京農業大学)

【背景】磁性粒子マグネタイトは、化学的に安定で比較的大きな磁性を有することから、磁気記録媒体、磁性流体あるいは磁性トナーなど、様々な用途に広く利用されている。また現在、医療やバイオテクノロジーの分野への応用展開が注目されている。一方で近年、径100nm以下の極微小粒子(ナノ粒子)の健康影響が注目されているが、マグネタイトの安全性に関する情報は限られており、早急に安全性評価を行うことが求められている。我々は今回、マグネタイトの急性影響及び慢性毒性試験における投与濃度を検討する目的で、Fischer344ラットによる経気道単回スプレー投与試験を実施した。

【方法】バリア飼育施設にて2週間基礎飼料(日本クレアCE-2)を与え馴化した、10週齢のF344/DuCrIcrljラット雌雄各20匹をそれぞれ4群に分け、0(コントロール)・5・15・45 mg/kg体重のマグネタイトを1 mL/kg体重の投与容量で経気道的に単回スプレー投与し、2週間後に血液・血清生化学的及び病理学的に検索した。

【結果】投与後の体重の推移及び血液学的検索では雌雄ともマグネタイト投与による有意な差は認められなかった。病理学的検索では、雌雄の投与群で肺の相対重量に用量相関性の増加がみられ、雌雄の15及び45 mg/kg体重群では有意な差であった。解剖時の肉眼観察では、投与群ラットの肺にマグネタイトの広汎な沈着がみられ、用量相関性に肺の腫大が認められた。また、雌雄の投与群ラットのリンパ節が灰色～淡黒色を呈し、マグネタイトのリンパ節への移行が示唆された。組織標本の観察においては、投与群のラットで、肺胞腔内にマグネタイトの沈着、肺胞マクロファージによるマグネタイトの貪食、II型肺胞上皮の腫大など、異物を投与した際に見られる非特異的な局所の急性反応が認められた。肝臓、腎臓及び心臓など他の器官においてはマグネタイトの投与に伴った変化は観察されなかった。

## P-37

### 複層カーボンナノチューブの単回気管内投与によるラットの肺毒性

○相磯 成敏<sup>1)</sup>、梅田 ゆみ<sup>1)</sup>、妹尾 英樹<sup>1)</sup>、高信 健司<sup>1)</sup>、長野 嘉介<sup>1)</sup>、福島 昭治<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>中災防日本バイオアッセイ研究センター)

【はじめに】アスベスト等の繊維状物質がヒトに中皮腫を誘発し、シリカなどの粒子状物質は珪肺などの呼吸器疾患の原因物質となる。近年生産量が急増している繊維状ナノマテリアルについても呼吸器への生体影響を把握した上でのリスク評価・管理が必要となる。今回、多層カーボンナノチューブ (MWCNT) について、ヒトの曝露量を想定した用量域でラットの肺毒性を特定し、その量反応関係を明確にした。【方法】雄性、13週齢のF344ラットを用い、0.1% Tween 80含有PBSに懸濁させたMWCNT (MITSUI & Co.Ltd, MWCNT-7) を、0、40、160mg/0.3ml/匹の用量で各群16匹に単回気管内投与した。なお、投与用量はカーボングラファイトの許容曝露限界値を参考にした。投与1、7、28、91日後に剖検、病理組織検査及び気管支肺胞洗浄液の生化学検査を行った。比較対照として $\alpha$ -Quartz (US. Silica Co., MIN-U-SIL-5) (160mg/0.3ml/匹) を用いた。【結果・まとめ】主な変化として、(1)MWCNTの肺への沈着は、肺胞腔内には大食細胞に貪食されたものと、されないのものがみられた。貪食MWCNTは、160mg群、40mg群ともに投与91日まで認められた。非貪食MWCNTは投与1日～7日にみられた。肺胞壁内には投与7日から沈着がみられ、160mg群で投与7日、40mg群で投与28日にピークを示した。気管支周囲リンパ組織には投与7日から沈着を認めた。(2)肺組織の変化は、2型肺胞上皮細胞の過形成を40mg、160mg群ともに投与7日から認め、投与28日にピークを示した。微小肉芽腫は160mg群のみに投与7日から、線維化は40mg群では投与91日、160mg群では投与28日からみられ、それらに量反応関係が認められた。MWCNT 40mg投与群の線維化は $\alpha$ -Quartz 160mg投与群と同程度の変化であった。

## P-38\*

### Phenylhydrazine投与ラットの肺血栓形成機序に関する検討

○佐藤 寛子<sup>1)</sup>、坂入 鉄也<sup>1)</sup>、佐野 文子<sup>1)</sup>、藤村 久子<sup>1)</sup>、久米 英介<sup>1)</sup>、杉本 次郎<sup>1)</sup>、  
北村 和之<sup>1)</sup>、務臺 衛<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>田辺三菱製薬株式会社 安全性研究所)

【目的】Phenylhydrazine (PHZ) は、赤血球の酸化的溶血を引き起こす毒性物質として知られている。我々は、PHZを反復投与したラットにおいて、肺毛細血管内に急性のフィブリン血栓が形成されることを報告した (J.Toxicol.Pathol.2008;21:249-51) が、その発生機序は未だ不明である。今回、機序解明の一環としてPHZ投与ラットにおける経時的な血液学的検査および組織学的検査を実施したので報告する。【材料と方法】6週齢のCrI:CD(SD)雄ラットにPHZ 40 mg/kg/day、あるいは対照として生理食塩液を、1、2、3、および4日間腹腔内投与し、それぞれ投与24時間後に解剖を行った (各群6匹)。解剖時に腹大動脈より採取した血液を用いて、主に赤血球系・凝固系パラメータの血液学的検査を実施した。また、摘出した肺について光学および電子顕微鏡を用いた組織学的検査を実施した。【結果】血液学的検査では、初回投与後から赤血球数やヘマトクリット値が減少し、4回投与後まで持続的な貧血状態を示した。血液凝固検査では、4回投与後にPT、APTTの延長、一部の個体でフィブリノゲンの減少が認められた。また、4回投与後にトロンビン・アンチトロンビン複合体が増加し、血液凝固活性化状態であることが示された。肺の光学顕微鏡検査では、2回投与後から全例で毛細血管にうっ血がみられ、3回投与後には6例中3例に軽度の血栓形成が認められた。4回投与後には血栓は全例に認められ、水腫を伴う個体もみられた。電子顕微鏡検査の結果、2回投与後に斑状に高電子密度箇所が認められる変性赤血球が毛細血管内に充満しており、3回投与後には一部の血管内皮細胞が水腫性に膨化していることが確認された。【考察】一般的に、血管内皮障害、血液凝固性の亢進、および血流異常 (うっ血など) が血栓形成の原因と考えられている。PHZ投与ラットの肺においては、それら全ての事象が投与後短期間で認められたことから、本化合物投与による肺血栓形成にこれら複数の要因が関与していることが示唆された。

## P-39\*

### カニクイザルの泌尿器にみられる自然発生性変化の超微形態学的検索

○畠山 洋文<sup>1)</sup>, 武井 由弘<sup>1)</sup>, 佐藤 洋<sup>1)</sup>, 小泉 治子<sup>1)</sup>, 渡辺 満利<sup>1)</sup>, 下井 昭仁<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>株式会社 イナリサーチ 試験研究センター 病理部)

【背景】カニクイザルに、自然発生性にみられる腎乳頭管上皮の多核巨細胞及び膀胱粘膜上皮細胞のエオジン好性硝子滴について超微形態学的に検討したので報告する。【材料及び方法】腎臓及び膀胱の10%中性緩衝ホルマリン固定組織について、常法に従い組織標本を作製した後、それぞれHE染色を行った。膀胱粘膜上皮細胞のエオジン好性硝子滴がみられた例については、ヘモグロビン染色標本も作製し、腎乳頭管上皮の多核巨細胞例と合わせて、組織学的検討を行った。更に両例についてホルマリン固定組織から超薄切片を作製し、透過型電子顕微鏡で観察した。【結果】腎乳頭管上皮の多核巨細胞は、乳頭管上皮細胞の特徴を有したまま多核化し、その他、細胞内小器官に形態的な著変は認められず、細胞質内、核内に沈着物又はウイルス粒子は認められなかった。また、膀胱粘膜上皮細胞のエオジン好性硝子滴は、ヘモグロビン染色に陽性を示し、超微形態学的には、ミエリン様構造物と共に細胞質成分が確認された。【考察】多核巨細胞の生物学的意義について、現時点では明らかにできなかった。また、膀胱粘膜上皮細胞のエオジン好性硝子滴については、ヘモグロビン染色により赤血球又はその成分であることが示唆された。更に超微形態学的に細胞質成分の存在が確認されたことから、エオジン好性硝子滴は赤血球貪食及び自己貪食を含むライソゾームである可能性が考えられた。

## P-40\*

### $\alpha$ 2u-グロブリン蓄積によって生じる腎尿細管上皮内滴状物の性状に関する形態学的研究

○隈部 志野<sup>1)</sup>, 中原 豊<sup>1)</sup>, 押方 孝文<sup>1)</sup>, 可徳 小四郎<sup>1)</sup>, 満石 三喜男<sup>1)</sup>, 浜村 政夫<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>三菱化学メディエンス 病理 熊本)

【背景】 $\alpha$ 2u-Gは雄ラット固有の低分子タンパクであり、肝臓にて生成され腎糸球体を通して濾出されるが、化学物質と結合することで尿細管上皮に蓄積しやすくなる。蓄積の程度が強いと好酸性の滴状物として光顕で観察でき、これを一般的に硝子滴と呼ぶ。国内では、これと異なるものとして好酸性小体が区別されているが、両者を詳細に比較した報告は見あたらない。今回、この2タイプの滴状物を形態学的に比較したので報告する。【方法】11週齢のSD系雄ラットにd-limonene(d-L)の300 mg/kg/dayを最大20日間経口投与して $\alpha$ 2u-G腎症を誘発し、腎臓を採取した。また、比較対照に好酸性小体の自然発生例を用いた。HE染色のほか、特殊染色および免疫染色を行って観察するとともに、電子顕微鏡検査を実施した。【結果】d-L投与により、近位尿細管上皮に好酸性の小型球状あるいは結晶状の沈着物(硝子滴)がみられ、投与回数に比例して程度が増強した。また、大型で球状、時に不整形の沈着物(好酸性小体)も硝子滴と平行して出現増加した。硝子滴は、HEで濃赤色、PAS陰性、アザンマロリー(AM)、 $\alpha$ 2u-GおよびLAMP陽性を示した。好酸性小体はHEで概ね淡赤色～赤色、PAS陰性、 $\alpha$ 2u-G陽性であったが、しばしば硝子滴との区別が困難であり、AMでの反応は多彩、LAMPでも陽性、陰性が混在した。自然発生の好酸性小体でも同様であったが、誘発例に比較して単調であった。電子顕微鏡検査では、硝子滴はライソゾーム内の高電子密度物質として容易に同定できたが、好酸性小体は固定不十分なホルマリン浸漬標本から作製した場合に同定可能であった。一部の好酸性小体は、尿細管腔内の変性・脱落した細胞の細胞質に性状が類似していた。【考察】d-L投与で誘導された好酸性小体は硝子滴とともに出現し、両者の境界は明瞭ではなかった。また、共に $\alpha$ 2u-G蓄積に関連したものではあるが、好酸性小体の発現には固定操作が影響していることが示唆された。 $\alpha$ 2u-Gの蓄積を評価する際には両者を包括して扱ってよいのではないかと考えられた。

## P-41\*

### ラット腎発生過程におけるThy-1免疫陽性間葉系細胞の動態、 特に $\alpha$ -平滑筋アクチン及びvimentin陽性細胞との関連

○湯浅 隆宏<sup>1)</sup>、井澤 武史<sup>1)</sup>、桑村 充<sup>1)</sup>、山手 丈至<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 )

【背景】線維化に係わる筋線維芽細胞の形成には、膜タンパク質であるThy-1が関与することが報告されている。腎線維化においては、既存の尿細管間質の線維芽細胞、あるいは傷害後の尿細管の「上皮-間葉転換(EMT)」により筋線維芽細胞が形成されると考えられている。腎発生期の後腎芽体細胞は、間質の間葉系細胞と尿細管上皮に分化することから、このEMT現象は、尿細管細胞のreverse embryogenesisと解釈されている。しかし、その機序は未だ不明である。そこで、今回、ラットの腎発生過程におけるThy-1発現細胞の動態を免疫組織化学的に調べ、さらに筋線維芽細胞のマーカーである $\alpha$ -平滑筋アクチン(SMA)とvimentin発現細胞との関係を調べた。

【材料・方法】F344ラットの胎齢18日と21日の胎子、1-18日齢の新生子、6週齢の成体(各3-4例)から腎を採材し、PLP-AMeX法による固定・包埋を施し、連続切片を作製し、HE染色の他に、Thy-1、 $\alpha$ -SMA、vimentin抗体を用いた免疫染色を行った。

【結果】S字体と成熟糸球体のメサンギウム細胞は生後9日までThy-1と $\alpha$ -SMAを共発現した。同様に、腎発生初期段階(生後9日まで)において皮髄双方で認められた疎に配列する間葉系細胞もThy-1と $\alpha$ -SMAを同時に発現した。発生後期(生後12-18日)及び成体において、皮質の間質細胞ではThy-1の発現が認められなくなり、一方髄質の間質細胞はThy-1を発現した。生後1-12日において皮髄境界部に特徴的に認められた尿細管に対し垂直に配列する間質細胞は、 $\alpha$ -SMAを強発現したが、Thy-1の発現は軽度であった。なお、腎発生においてThy-1とvimentin発現細胞は同じ動態を示した。

【まとめ】腎発生初期において、メサンジウム細胞を含む後腎芽体由来の間葉系細胞は元来Thy-1と $\alpha$ -SMA発現し、その後その発現が変化すること、そして発現パターンは部位により異なることが示された。Thy-1抗体はreverse embryogenesisを検討する上で有用である。

## P-42

### アクリルアミドの精巣毒性の機序：核タンパク質プロタミンとの関係

○入江 かをる<sup>1)</sup>、吉田 緑<sup>1)</sup>、井上 薫<sup>1)</sup>、高橋 美和<sup>1)</sup>、梅村 隆志<sup>1)</sup>、西川 秋佳<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所)

【背景と目的】アクリルアミドは工場労働者を中心に神経毒性や生殖毒性を惹起する可能性のあることが報告されている。また、ポテトチップス等の高温で加熱した加工食品でアクリルアミドが生成されることから、食品の安全性という観点からもその毒性についての詳細な研究は重要である。高橋らは、ラットにおいてアクリルアミドの精巣毒性はアクリルアミドの発達期投与で顕著に見られることを報告した(Takahashi et al.,2009)。精子は特殊な形態を有しているが、精子形成の途中で核タンパク質がヒストンからプロタミンに代わり精子特有の核の濃縮が起こる。アクリルアミドはプロタミンに結合して精子形成を障害すると考えられている。本研究では、アクリルアミドの精巣毒性の機序を明確にする目的で、ラットに投与した [<sup>14</sup>C]-アクリルアミドの分布とプロタミンの局在について、発達期と成熟期動物で比較研究した。

【方法】成熟および発達期雄性ラットのプロタミン-1(抗体:SC-30174,Santa Cruz)の免疫組織化学染色による精巣内局在を調べ、[<sup>14</sup>C]-アクリルアミドのオートラジオグラフィによる [<sup>14</sup>C] の分布と比較した。

【結果と考察】成熟ラット精巣内でのプロタミン-1の免疫陽性反応は、elongate spermatidsの頭部に認められ、精細管腔内にも陽性像が認められた。後者の免疫陽性反応は、elongate spermatidsの精子細胞の細胞質で合成され核に輸送される前のプロタミンではないかと考えられた。4週齢ラットの精巣では、精子細胞核のプロタミン-1陽性反応は見られなかった。[<sup>14</sup>C]-アクリルアミドのオートラジオグラフィは現在解析中である。

## P-43

### 加齢カニクイザル眼球における網膜色素上皮細胞のリポフスチン沈着

○勝田 修<sup>1)</sup>, 吉川 千奈美<sup>1)</sup>, 吉見 美和<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>参天製薬株式会社 研究開発センター 安全性動態グループ

背景データ集積の目的で、社外から入手した8~10歳齢の雄性カニクイザル7頭の眼球について病理組織学的検査を行った。その結果、3/7頭の網膜で、視神経乳頭周囲領域の網膜色素上皮 (RPE) 細胞内に、PAS およびシュモール反応陽性のリポフスチンが沈着していた。黄斑部を含め、乳頭周囲以外の領域に変化は認められなかった。当該3頭の透過電顕検査では、視神経乳頭周囲のRPE細胞の細胞質内にリポフスチン顆粒が充満していた。基底陥入は減少しており、細胞の機能としては低下しているものと思われた。また、基底膜との間に均質無構造物の沈着がみられ、ドルーゼンの初期変化を示唆するものと思われた。

この結果を踏まえ、社内で維持している10歳前後の雄性カニクイザルの眼底検査を行ったところ、20/28頭 (71%) の視神経乳頭周囲にリポフスチンと思われる顆粒状の自家蛍光が確認された。このうち、10歳以上のサル21頭では78%の発現率であった。リポフスチンの沈着が進行すると、RPE細胞の機能障害が惹起され、ひいては視細胞障害が引き起こされる。この変化が黄斑部に発現した病態が、黄斑変性である。視神経乳頭周囲のRPE細胞下は脈絡膜の発達が悪く、組織構造的に機能低下を招きやすいものと推察される。カニクイザルでは若年性網膜黄斑変性家系が知られているが、10歳前後のカニクイザルは、早期加齢黄斑変性の病態モデルになる可能性があるものと思われる。

## P-44

### カニクイザル大脳における組織学的加齢性変化

○楊 秀英<sup>1)</sup>, 児玉 倫哉<sup>1)</sup>, 笹木 裕司<sup>1)</sup>, 岩重 秀一郎<sup>1)</sup>, 谷川 洋平<sup>1)</sup>, 吉川 剛<sup>1)</sup>,  
永岡 隆晴<sup>1)</sup>, 上村 裕洋<sup>1)</sup>, 前田 博<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>株式会社 新日本科学 安全性研究所 病理研究部

【序論】高齡化社会を迎えた現在、難治性神経変性疾患であるアルツハイマー病 (AD) は世界的規模の問題となりつつある。ヒトのアルツハイマー病は痴呆を主徴とする進行性の神経性疾患で、特徴的な脳病理所見として、老人斑 (SPs), 神経原繊維変化 (NFTs), 血管壁のアミロイド沈着 (CAA), 神経細胞の脱落 (Neuronal Loss) 等があげられる。我々はサルにおいてもこれら変化が発生するかどうかを検討するため、サルにおける大脳の組織学的加齢性変化を調べた。【方法】12匹の18あるいは19歳の雌カニクイザル大脳を病理組織学的に検査し、12匹の若齢 (3~5歳) 雌カニクイザルと比較した。標本はHE, PAM, プルシアンブルー及びチオフラビンS染色を施し、鏡検を行った。bアミロイド検出のために4G8, ニューロンに対するNeuN, ミクログリアに対するIba1, アストロサイトに対するS100, タウ蛋白に対するS422免疫染色を行った。さらに、NeuN陽性ニューロン, S100陽性アストロサイト, Iba1陽性ミクログリア細胞数密度の定量的評価により形態学的解析を実施した。【結果及び考察】大脳における組織学的検査において、SPsは18あるいは19歳サル全例の主に皮質及び海馬内にみられた。対照的に、CAAはサルに1例 (19歳) のみにみられ、反応性アストロサイト, ミクログリアの集簇及び血管壁のbアミロイド沈着も伴っていた。NFTsはいずれのサルにおいても確認することはできなかった。軸索スフェロイドは18あるいは19歳のサルの大脳基底核淡蒼球内に全例にみられたが、若齢サルでは1例にみられたのみであった。リポフスチン沈着は18あるいは19歳のサル全例の大脳皮質, 基底核及び海馬内に存在していたが、若齢サルと比較して、その数はより多く認められた。海馬領域における形態解析の結果は、上述した組織変化と一致していた。18あるいは19歳のカニクイザルにみられた組織学的変化はヒトADの初期変化と酷似しているものと考えられた。

## P-45

### Quantifying Huntingtin Protein Aggregates in a Transgenic Mouse Model of Huntington's Disease

○西口 礼子<sup>1)</sup>, リアング ケビン<sup>2)</sup>, ジョンソン トレバー<sup>2)</sup>

(<sup>1)</sup>アピリオ テクノロジーズ株式会社, <sup>2)</sup>アピリオ テクノロジーズ)

Huntington's Disease (HD) is a progressive neurodegenerative disease associated with the intracellular and extracellular aggregation of the protein, Huntingtin (HTT), in the striatum and cortex of the affected brain. HD has been well studied due in large part to the development of transgenic rodent models. Historically, analyzing neurohistological preparations from a glass slide have been difficult from a quantification standpoint due to the size of tissue sections. However, digital whole-slide imaging systems allow researchers to quantitatively evaluate entire tissue sections, dramatically enhancing the speed and accuracy of such research studies. In this report, we quantify and compare HTT protein aggregate density within the striatum and the cortex of coronal brain slices.

## P-46

### ラット下垂体腫瘍における新規腫瘍分類マーカーの検討

○安野 弘修<sup>1)</sup>, 宮本 由美子<sup>1)</sup>, 石村 美祐<sup>1)</sup>, 神鳥 仁志<sup>1)</sup>, 穴山 久志<sup>1)</sup>, 廣出 充洋<sup>1)</sup>,  
福田 良<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>武田薬品工業株式会社 開発研究センター)

【背景】ラット下垂体前葉腫瘍の分類は抗ホルモン抗体を用いた免疫組織化学染色による由来細胞の同定が一般的であるが、その分化度により同定が困難な事例も少なくない。本検討では性腺刺激ホルモン分泌細胞 (gonadotroph) の分化並びにLH及びFSH産生に関与する転写因子の一つであるSteroidogenic factor 1 (SF-1) について、下垂体腫瘍分類マーカー候補としての有用性を検討した。【材料・方法】正常下垂体：13週齢雄性Crl:CD (SD) ラットのLH及びSF-1二重免疫染色における陽性細胞数をカウントした (3例)。下垂体増殖性病変：40～115週齢雄性Crl:CD(SD)ラットのLH及びプロラクチン (PRL) 免疫染色により産生ホルモンを確認した過形成3例及び腺腫28例 (計31例) についてSF-1の免疫染色を行った。【結果・考察】正常下垂体では SF-1陽性細胞中のLH陽性細胞及びLH陽性細胞中のSF-1陽性細胞比率はそれぞれ86.5及び82.8%であった。下垂体増殖性病変におけるSF-1発現はLH単独陽性病変 (10例) の90%で認められ、PRL単独陽性病変 (13例) は全てSF-1陰性であった。LH免疫染色では病変サンプル間あるいは同一病変内に染色態度の差を認めたが、SF-1免疫染色では病変全体に一貫した染色態度が得られた。さらに、LH及びPRL共に陰性であった増殖性病変 (4例) の全例がSF-1陽性を示した。これらの例について他の下垂体前葉ホルモン (GH, FSH, TSH, ACTH) の免疫染色を行ったところ、全てに陰性であった。以上の結果から、SF-1はLH発現がない、もしくは弱い増殖性病変においても細胞由来がgonadotrophであることを安定的に示し、ホルモン非産生性腫瘍の細分類での有用性が期待されることから、新たな下垂体腫瘍分類マーカー候補と考えられた。

## P-47\*

### カニクイザルの胸腔内にみられたアスペルギルス属真菌感染による肉芽腫性病変

○山内 啓史<sup>1)</sup>, 高井 有一<sup>1)</sup>, 前田 恵美子<sup>1)</sup>, 山崎 秀樹<sup>1)</sup>, 渡辺 武志<sup>1)</sup>, 原 陽子<sup>1)</sup>,  
村井 文<sup>1)</sup>, 福田 良<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>武田薬品工業株式会社 開発研究センター)

カニクイザルで胸腔内に深在性真菌感染が原因と考えられる稀な肉芽腫性病変に遭遇したので、その病理学的特徴及び原因真菌の分子生物学的検討結果について報告する。

【症例】3歳11ヵ月齢、雄、ベトナム産。ある実験のための開胸手術の開始直後に斃死した。本例は、入荷から手術までの6ヵ月間は無処置で飼育されていたが、この期間の一般状態に異常はなかった。【肉眼所見】胸腔内の心臓基部に径約5 cmの白色充実性腫瘤を認めた。腫瘤は肺及び心臓の一部と癒着し、気管気管支リンパ節は腫大していた。【組織所見】心基部腫瘤、心臓、肺、胸腺、脾臓及び肝臓について検索した。腫瘤は多核巨細胞の出現を特徴とする肉芽腫により形成され、リンパ球及び少数の好中球の浸潤並びに散在性の壊死巣が散見された。グロコット及び過ヨウ素酸シッフ染色に陽性の径約5  $\mu$ mの菌糸が巨細胞内あるいは間質に散見された。菌糸には鋭角な二股の分枝及び隔壁などアスペルギルス属真菌の形態学的特徴がみられた。肉芽腫性病変は腫瘤以外に左心房壁の一部及び気管気管支リンパ節にも認められたが、肺では腫瘤との癒着部位で肉芽腫による圧排像がみられるのみで、肺実質内に肉芽腫あるいは菌体は認められなかった。胸腺、脾臓及び肝臓には著変は無かった。【遺伝子診断】パラフィン切片から抽出したDNAを用いたPCR法による遺伝子診断の結果、腫瘤部からアスペルギルス属の遺伝子が検出された。【まとめ】アスペルギルス属は哺乳類に対しては病原性が弱い日和見感染性真菌であり、免疫機能が正常な宿主の体内深部で増殖巣を形成することはほとんどない。本症例では、検疫、一般状態観察、病理検査において免疫機能異常が示唆されなかったにもかかわらず体内深部に真菌増殖が起きた特殊な症例であると考えられた。

## P-48\*

### ビーグル犬にみられた自然発生性心筋壊死及び脳の虚血性病変

○松下 幸平<sup>1)</sup>, 佐藤 亮<sup>1)</sup>, 北浦 敬介<sup>1)</sup>, 南 孝則<sup>1)</sup>, 松本 智志<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>大塚製薬株式会社 徳島研究所 安全性研究センター 毒性研究部)

【目的】毒性試験に用いたビーグル犬において、急激な状態悪化のため切迫屠殺され、病理組織学的に心筋収縮帯壊死及び脳の虚血性病変を呈した稀な症例に遭遇したので、その概要について報告する。【症例】本例は対照群として生理食塩水を投与されていた雌ビーグル犬で、投与開始後51週目のある朝、側臥位の状態で発見され、間もなく昏睡状態に陥ったため予後不良と判断し切迫屠殺された（屠殺時20ヶ月齢）。体重は屠殺2週間前と比べ著しく減少していた（9.2 kg→7.4 kg）。血液学的及び血液生化学検査では、屠殺4日前には異常はみられなかったが、屠殺直前の測定では白血球及び赤血球パラメータの上昇、AP及びAPTTの延長、CPK、LDH、AST、ALT、ALP、血液尿素窒素、クレアチニン、P、Na、Clの上昇、血糖値の減少がみられた。剖検所見は心臓、肺及び膝関節滑膜の変色巣、口腔粘膜及び両側眼球結膜の発赤、腸間膜リンパ節の萎縮などがみられた。【病理組織学的特徴】心臓において、心筋の収縮帯壊死及び心内膜出血が観察された。これらの変化は左心室に局限していた。収縮帯壊死は乳頭筋を含む左心室壁の広範囲に散在しており、一部出血を伴うものもあったが炎症細胞浸潤は殆ど認められなかった。また胸部大動脈及び右冠状動脈中膜に出血がみられたが、他の全身諸臓器の血管に変化はみられなかった。さらに脳においては希突起膠細胞、大脳神経細胞及び小脳プルキンエ細胞の壊死が観察された。その他、出血性変化及び萎縮性変化が諸臓器に認められた。【まとめ】本症例でみられた急激な状態悪化は、自然発生性的心筋収縮帯壊死による心機能低下に起因するものであり、また脳にみられた病変も、循環不全による虚血性変化であると推察される。毒性試験に用いたビーグル犬において、自然発生性的心筋収縮帯壊死の報告はほとんどなく、さらに本例は脳の虚血性変化を伴っているため、極めて稀な症例であると思われる。

## 犬の傍前立腺嚢胞の病理学的特徴

○井澤 武史<sup>1)</sup>、相馬 克実<sup>1)</sup>、青田 真美<sup>2)</sup>、嶋崎 等<sup>2)</sup>、長谷川 貴史<sup>2)</sup>、桑村 充<sup>1)</sup>、  
山手 丈至<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>大阪府立大学 獣医病理学教室、<sup>2)</sup>大阪府立大学 獣医臨床センター)

傍前立腺嚢胞は中高齢の雄犬に発生する稀な疾患であり、中腎傍管の遺残である前立腺小室（雄の子宮）に由来する組織奇形と考えられているが、その詳細な起源は不明である。今回、9歳の犬に発生した傍前立腺嚢胞の病理所見を報告する。【症例】犬、ウェルシュコーギー、雄、9歳【臨床経過】尿量減少と腹部膨満を主訴に本学獣医臨床センターに来院した。画像診断の結果、腹腔内に肝尾側から骨盤腔内までを占拠する巨大な嚢胞が認められ、膀胱が右腹側に圧迫変位していた。嚢胞の摘出時にそれが膀胱、右側尿管および前立腺と癒着していることを確認したが、前立腺との交通性はみられなかった。摘出した嚢胞が病理検査に供された。【肉眼所見】嚢胞は18 cm×9 cm×9 cmで、厚さ2-3 mmの嚢胞壁を有し、内腔には無菌性の血様液が貯留していた。嚢胞壁は全体的に骨様の硬度を呈し、内腔面の一部にカリフラワー状の骨様増生物を認めた。【病理所見・考察】嚢胞壁は豊富な骨組織と、その間を埋める線維芽細胞、膠原線維で構成され、一部で軟骨形成が認められた。嚢胞内腔は単層から多層の立方状ないし扁平な上皮細胞で内張りされ、一部の上皮細胞で線毛が認められた。カリフラワー状の骨様増生物部に一致して、著明な類骨形成が認められた。これまでの報告と同様に、嚢胞の解剖学的位置および組織学的特徴から、本症例も中腎傍管の遺残に由来する嚢胞と考えられた。

## 若齢Wistar-Hannover系ラットの雌に見られた総胆管結石の1例

○沼野 琢旬<sup>1)</sup>、萩原 昭裕<sup>1)</sup>、土井 悠子<sup>1)</sup>、中島 弘尚<sup>1)</sup>、阿部 寛<sup>2)</sup>、古川 文夫<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>株式会社DIMS医科学研究所、<sup>2)</sup>順天堂大学医学部人体病理学病態学講座)

毒性試験に用いたWistar-Hannover系の雌ラットの無処置群で総胆管が著明に拡張し、管腔内には胆石のみられた1症例について報告する。Wistar-Hannover系 (BrlHan:WIST@Jcl(GALAS)) 雌ラットの16週齢において、基礎飼料で飼育された42匹中1例に認められた。このラットは一般状態、体重に特記すべき異常は認められなかったが、剖検時に、総胆管は著明に拡張しており、切開すると管腔に大小の比較的柔らかい黄色調を呈する胆石が多数認められた。胆石を赤外線吸収スペクトロフォトメトリー法で分析し、成分の同定および成分比率の算出を行なった結果、脂肪酸カルシウム (81%)、ビリルビンカルシウム(19%)であり、脂肪酸カルシウム結石と判明した。病理組織学的に総胆管では胆管壁の著名な線維化、上皮細胞の増生、炎症などが認められた。肝臓では、小葉周辺性に炎症が認められたが、ビリルビン色素の沈着は認められなかった。また膵臓の頭部では膵炎が認められた。ラットにおける胆管結石の報告は少なく、さらに若齢症例の報告は非常に稀と思われた。



## P-51\*

### ラットの回腸における腸嚢胞

○押方 孝文<sup>1)</sup>, 隈部 志野<sup>1)</sup>, 中原 豊<sup>1)</sup>, 可徳 小四郎<sup>1)</sup>, 満石 三喜男<sup>1)</sup>, 山口 浩美<sup>1)</sup>,  
鍛先 恵美子<sup>1)</sup>, 浜村 政夫<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>三菱化学メディアエンス 熊本)

【はじめに】先天性の卵黄管（卵黄腸管，臍腸管ともいう）異常として，胎生期の卵黄管の臍側が閉鎖し遺残したMeckel 憩室は，良く知られており，動物や人でしばしば認められる．一方，卵黄管の腸側および臍側の両端が閉鎖し遺残した先天性異常が腸嚢胞であり，イヌや人での発生の報告はあるが，ラットでの報告は見あたらない．今回，ラットの回腸にみられた卵黄管由来と考えられる嚢胞について報告する．

【症例および方法】本症例は，社内検討試験に供された雌のCri:CD(SD)ラットで，10週齢で剖検された．剖検時，回腸の漿膜面（腸間膜附着部の反対側）に直径8 mmの嚢胞がみられ，その一部（直径4 mm程）が白色を呈していた．内腔には，粘調性のある透明な液体が貯留し，腸管内腔との連続性は認められなかった．10%中性緩衝ホルマリンで固定したのち，パラフィン切片を作製し，HE，PAS，アルシアンブルー（pH2.5），マッソン・トリクロームおよび抗 $\alpha$ -SMA染色を実施した．

【組織学的検査】嚢胞壁は，杯細胞を有する粘膜上皮，粘膜固有層および筋層（平滑筋）の3層で構成されており，近接する回腸壁に類似していた．また，肉眼的に白色を呈していた部位では，筋層および漿膜において粘液の滲出を伴う肉芽組織の形成と鈣質沈着がみられ，粘膜上皮の壊死/脱落もしくは再生も認められた．

【まとめ】嚢胞は，回腸に類似した組織構造であり，腸管内腔との連続性がなかった．また，部分的には，Meckel 憩室がよくみられる位置にみられた．以上より，本症例は，卵黄管由来の腸嚢胞であると判断した．ラットの回腸における腸嚢胞の最初の報告である．

## P-52

### Automated analysis of islet morphology in diabetes research

○ポッツ ステイーブ<sup>1)</sup>, リラード ケート<sup>1)</sup>, クラジェウスキ スタン<sup>2)</sup>,  
ボルカー フランク<sup>3)</sup>

(<sup>1)</sup>アペリオ テクノロジーズ, <sup>2)</sup>バーナム インスティテュート, <sup>3)</sup>フラグシップ バイオ)

Diabetes results when insulin-secreting beta cells within the islets of the pancreas are lost or functionally compromised. An increase in the number of glucagon-secreting alpha cells within the pancreatic islet is also a histological finding in some animal models of diabetes. Whole slide scanning allows for quantitative monitoring of pancreatic changes in rodent diabetes models. We describe 3 novel techniques for identifying islets and quantifying cell morphology that combine IHC staining with image analysis across whole pancreas sections. We demonstrate automated identification of islet cells in H&E or IHC sections using tissue typing technology. Biomarkers can then be quantified within the islets, excluding exocrine tissue from the analysis. By calculating % area of insulin and glucagon staining, one is able to calculate alpha and beta cell mass. These technologies have wide application for understanding the pancreatic environment in diabetes research.

## StreptozotocinとAlloxanの併用投与により誘発した 糖尿病イヌモデルの病理学的特徴

○松尾 沙織里<sup>1)</sup>、林 修次<sup>1)</sup>、山崎 雅輝<sup>1)</sup>、宗心 知美<sup>1)</sup>、磯部 香里<sup>1)</sup>、三好 昌夫<sup>1)</sup>、  
加藤 淳彦<sup>1)</sup>、鈴木 雅実<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>中外製薬 安全研)

【はじめに】糖尿病を誘発するためにStreptozotocin (STZ) やAlloxan (ALX) を用いた糖尿病モデル動物は多く知られている。今回我々はイヌへのSTZ及びALXの併用投与により糖尿病モデル動物を作出した。その後、本モデルにおけるヒト糖尿病で観察される種々の合併症の発現を確認するために7～8年間高血糖状態を持続した後に病理学的評価を行った。【材料及び方法】動物は3匹の雌ビーグル (CSK) で、糖尿病モデル作出のためにSTZ及びALXを併用単回投与し、薬効試験に供与した後、STZ/ALX投与後7～8年 (8歳～9歳) に計画解剖した。臨床経過として血糖値はSTZ/ALX投与後1年～剖検時まで概ね150～300 mg/dLで推移した。剖検時に全身の肉眼所見を確認し、全身諸臓器を採取・固定後、常法に従いパラフィン包埋し、HE染色及び各種特殊染色 (PAS反応、PAM、マッソン・トリクローム等) を実施した。なお、対照として同年齢の雌3匹を設定した。【結果】STZ/ALX投与群 (糖尿病モデル群) では、剖検時、腎臓における退色、瘢痕化、陥凹部や水晶体の白濁等の肉眼的所見が認められた。病理組織学的には、糖尿病モデル群の膵臓において膵島細胞の減少が認められた。血管病変として、腎臓における糸球体の硬化性病変 (フィブリン・キャップ、結節性様病変)、輸入・輸出細動脈の硝子様細動脈硬化、眼球網膜における血管基底膜の肥厚や出血が散見された。その他、眼球水晶体線維の変性及び鉍質沈着も認められた。また、末梢神経 (脛骨神経及び迷走神経) において、有髄及び無髄神経線維の減少及び間質の増加が認められた。なお、対照群の雌3例には上述の組織学的変化はみられなかった。【まとめ】STZ/ALX併用投与により作出した糖尿病イヌモデルでは、高血糖状態の長期持続によりヒトの糖尿病において主要な合併症として知られる糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性白内障、糖尿病性神経症に類似した病変を発現することが明らかとなった。

## アロキサソ誘発糖尿病ラットにおける齲蝕および歯周病の病態解析 - 齲蝕の歯周組織に及ぼす影響について -

○中原 豊<sup>1)</sup>、渡辺 秀幸<sup>1)</sup>、隈部 志野<sup>1)</sup>、押方 孝文<sup>1)</sup>、可徳 小四郎<sup>1)</sup>、満石 三喜男<sup>1)</sup>、  
鍛先 恵美子<sup>1)</sup>、浜村 政夫<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>三菱化学メディエンス(株) 熊本)

【目的】これまでの研究で糖尿病による齲蝕の発症が明らかとなったが、齲蝕と同時に発生する歯周病は、糖尿病の直接的な影響か齲蝕の進行による二次的な変化であるかは明らかでなかった。そこで、アロキサソ誘発糖尿病ラットにフッ素を飲水投与して齲蝕の抑制を試み、糖尿病で誘発される齲蝕と歯周病との関連を調査した。

【方法】7週齢のF344系雌ラットを用い、無処置対照群、アロキサソ単独群 (AL群、35 mg/kg単回i.v.)、フッ素単独群 (50 ppm飲水投与、13週間)、アロキサソ+フッ素10 ppm群 (AL+F10群)、アロキサソ+フッ素50 ppm群 (AL+F50群) の群構成で実験を行った。いずれの動物も20週齢時に剖検し、臼歯の肉眼観察、臼歯を含む下顎の軟X線写真観察および病理組織学的観察を行った。

【結果】肉眼観察：対照群およびフッ素単独群のいずれの個体にも臼歯の異常はなかった。また、AL、AL+F10、ならびにAL+F50でも非糖尿病動物に臼歯の異常はなかった。AL、AL+F10、ならびにAL+F50群の糖尿病動物では、齲蝕による様々な程度の臼歯欠失が認められ、フッ素投与群でフッ素投与量に相関した齲蝕の発生頻度および程度の減弱がみられた。軟X線写真：肉眼観察の結果に一致した臼歯欠失がみられた。また、齲蝕発症例では歯槽骨の減退像がみられるとともに、根尖部の歯槽骨に巣状の透過性亢進像を伴うものもあったが、齲蝕未発症例に同様の像はみられなかった。病理組織：齲蝕発症例において、象牙質齲蝕から始まり歯髄炎に進行し、さらに根尖部膿瘍の形成にまで至る各段階の病態像が観察され、齲蝕の発生した臼歯周囲の歯周組織で歯槽骨の骨吸収を伴う歯周炎が高頻度に認められた。しかし、齲蝕未発症例および齲蝕病変のない臼歯周囲の歯周組織に著変はなかった。

【まとめ】フッ素飲水投与による齲蝕発症を抑制した糖尿病ラットに、歯周病の病態は認められなかった。糖尿病ラットでみられる歯周病の病態は、齲蝕の進行による二次的な変化であることが示唆された。

## P-55\*

### N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) 誘発ラット前胃腫瘍に対する 低インスリン血症性糖尿病の増強作用

○兒玉 安史<sup>1)</sup>, 尾崎 清和<sup>2)</sup>, 佐野 智弥<sup>2)</sup>, 松浦 哲郎<sup>2)</sup>, 奈良間 功<sup>2)</sup>

(<sup>1)</sup>広島国際大学 薬学部 分子細胞薬理, <sup>2)</sup>摂南大学 薬学部 病理)

糖尿病は発癌リスクを上昇させることが知られており、これに関与する因子として高血糖、高インスリン血症および肥満が示唆されている。そこで、主として高血糖が腫瘍形成に与える影響を解析する目的で、非肥満、低インスリン血症糖尿病モデル動物であるWBN/Kobラットの前胃におけるMNNG誘発増殖性病変を非糖尿病の本系統ラットおよびWistarラットに誘発した同病変と比較検討した。

【方法】約40週齢で糖尿病を自然発症した45週齢のWBN/Kobラット(DM群)、糖尿病未発症の8週齢のWBN/Kobラット(C1群)、糖尿病を発症しない45週齢のWistarラット(C2群)、および8週齢のWistarラット(C3群)に150 mg/kgのMNNGを単回胃内投与し、投与後40週に剖検して前胃の腫瘍性病変および非腫瘍領域の上皮の増殖活性を組織学に解析した。

【結果】全例の前胃に大小様々な結節性の増殖性病変が形成され、肉眼的にその程度はDM群で最も高度であった。組織学的検査の結果、扁平上皮癌がDM群の36.8%に形成され、他群(7.1-16.7%)と比較してより高頻度であった。乳頭腫はDM群の84.2%に形成され、他群(28.6-50.0%)と比較して有意に高頻度であった。非腫瘍領域の扁平上皮丈について形態計測を行った結果、DM群で平均25.4  $\mu$ m、C1群で平均19.0  $\mu$ mであり、糖尿を示したDM群の扁平上皮丈は非糖尿のC1群と比較し有意に肥厚していた。増殖活性の指標としたKi-67陽性細胞は扁平上皮基底層に多数認められ、DM群のKi-67陽性率はC1群と比較して高値を示した。

【結論】MNNGによって誘発される前胃の腫瘍形成および発癌の進展は、高インスリン血症や肥満の因子を欠いている本モデル動物の解析により、長期間の高血糖のみで扁平上皮の増殖活性が高められることにより増強されることが示唆された。

## P-56\*

### TRAPラットを用いた浸潤性前立腺癌モデルの開発

○龍 訥<sup>1)</sup>, 高橋 智<sup>1)</sup>, 大藪 琢也<sup>1)</sup>, 白井 智之<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理学)

【目的】前立腺再燃癌の治療法確立に向けた基礎データを得るために、ヒトの前立腺癌に近似した動物モデルが必要である。我々は早期にかつ高頻度に非浸潤性前立腺癌を発生するTRAPラット (Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate) を用いた、強い浸潤癌をより短期に高率に惹起するモデルの樹立を試みた。

【方法】二種類の実験を行った。実験1: 5週齢TRAPラット雄を4群に分け、1群は両側精巣摘出 (Ox) + 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl (DMAB) + Testosterone propionate (TP)、2群はOx + TP、3群はDMAB + TP、4群は無処置対照群とした。Tpは2cm長のシリコンチューブに充填して、6-9週齢および11-21週齢の間に背部皮下に埋植投与した。21週齢時に途中屠殺をし、残りの動物はTP投与停止して、27週齢時に屠殺剖検した。実験2: 6週齢TRAPラット雄を3群に分け、1群はTPを断続的に3回投与 (3週、3週、5週)、2群はTPを断続的に2回投与 (3週、10週)、3群は持続投与 (15週) を行った。21週齢で全動物を屠殺剖検した。

【結果】実験1: 1-3群では線維性間質の増生を伴う浸潤性腺癌が側葉に観察され、その発生頻度や個数は1群: 80%、 $1.80 \pm 1.64$ ; 2群: 75%、 $3.75 \pm 3.78$ ; 3群: 100%、 $6.00 \pm 2.45$ であった。しかし浸潤癌発生に対するOx, DMAB処置の効果は明らかではなかった。27週齢時における組織学的検討では全例退縮性変化のみが前立腺各葉に認められ、アンドロゲン非依存性癌の発生は観察されなかった。実験2: 側葉にみられた浸潤性腺癌の発生頻度、個数は1群: 89%、 $4.22 \pm 2.59$ ; 2群: 56%、 $0.89 \pm 0.93$ ; 3群: 33%、 $0.33 \pm 0.52$ であり、TPの負荷/抜去を多く繰り返した1群で高頻度に浸潤性腺癌の発生が観察された。

【結語】TRAPラットに高濃度TPの持続的曝露よりも間歇的曝露が浸潤性腺癌発生に効果的であることが明らかとなった。今後はTP間歇投与による浸潤癌発生メカニズムを検討するとともに浸潤癌発生を指標とした前立腺抑制物質の検索を行いたい。

## P-57\*

### MNNG誘発ラット胃癌における制癌作用の検討

○石田 憲太<sup>1)</sup>、武藤 朋子<sup>2)</sup>、本橋 昌也<sup>1)</sup>、小林 康子<sup>1)</sup>、今井 海<sup>1)</sup>、金井 好克<sup>3,4)</sup>、  
和久井 信<sup>1)</sup>、遠藤 仁<sup>3,5)</sup>

(<sup>1)</sup>麻布大学 獣医学部 比較毒性学研究室, (<sup>2)</sup>財団法人化学物質評価機構安全評価技術研究所, (<sup>3)</sup>杏林大学医学部薬理学教室,  
<sup>4)</sup>大阪大学大学院医学系研究科薬理学講座生体システム薬理学, (<sup>5)</sup>ジェイファーマ(株))

癌の中で胃癌は部位別癌死亡率で男女ともに高い値を示している。胃癌治療は外科手術が一般的であり、術後の化学療法として経口抗癌剤の投与が広く使用されている。このことから化学発癌によって誘発させた胃癌を対象として制癌作用の検討を行った。近年の研究から癌細胞はアミノ酸の取り込み増大によって、その細胞増殖活性が増大することが知られている。そこで悪性腫瘍細胞に強発現するアミノ酸トランスポーター(LAT1)を特異的に阻害する2-aminobicyclo(2,2,1)heptane-2-carboxylic acid(BCH)と、BCHよりもLAT1に対して100倍強い結合力をもつ化合物(X)を用いて比較検討を行った。8週齢の雄Wistarラットに100mg/L濃度のMNNGを40週間自由給水投与し、また対照群を設けた。投与期間終了後40週間の休薬期間を設け胃癌を誘導した。さらに、MNNG投与ラットに癌抑制剤としてBCH20mg/kg、BCH40mg/kg、Xを1mg/kgの用量で14日間連続強制胃内投与し、また癌抑制剤非投与群を設けた。投与後に各群を剖検し病理組織学的検討を行った。さらに一部組織を凍結しタンパク抽出を行った。胃組織はTUNEL法を用いてapoptosis陽性率を算出した。また免疫組織化学的染色、westernblotでapoptosis関連タンパク、糖関連タンパクの検出を行った。TUNEL法の結果、各癌抑制剤投与群のapoptosis陽性率は癌抑制剤非投与群と比較して有意に高い値を示した。また、BCH投与群では用量依存的に高いapoptosis陽性率を示す傾向が認められた。さらに、BCH投与群よりもX投与群においてapoptosis陽性率が高い傾向が認められた。apoptosis関連タンパクの検出においても同様の結果が認められた。これらの結果から、癌細胞のapoptosis誘導にLAT1阻害の有効性が示唆され、LAT1への結合力の強さとapoptosis誘導能に相関関係が有ることが示唆された。

## P-58\*

### MNNG誘発ラット胃癌における性差発生機序についての検討

○本橋 昌也<sup>1)</sup>、武藤 朋子<sup>2)</sup>、石田 憲太<sup>1)</sup>、小林 康子<sup>1)</sup>、今井 海<sup>1)</sup>、和久井 信<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>麻布大学 獣医学部 比較毒性学研究室, (<sup>2)</sup>財団法人化学物質評価研究機構 安全評価技術研究所)

ヒト胃癌の罹患率および死亡率は男性が女性の約2倍高く、男女差があることが報告されている。しかし胃癌発生に性差が生じる詳細な機序は不明とされている。本実験では、ラットを用いてN-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine(MNNG)誘発胃癌の性差について検討を行った。8週齢の雌雄Wistar(Slc)ラットに100ppmMNNG(投与群)、対照群には水道水を40週間連日飲水投与し、投与終了40週間後に剖検して胃組織の検討を行なった。投与群の胃の実質重量及び相対重量は雄群が雌群に比べて高い傾向を示し、腺癌発生率においても雄群の方が雌群に比べて高い傾向を示した。また、飲水量について検討を行ったところ、MNNG飲水量は雌群の方が雄群と比較して有意に高い値を示していた。これらの結果からWistar(Slc)ラットでは、雌に比べて雄の方がMNNG誘発胃癌作用に対し高い感受性を示すことが示唆された。また発生した腫瘍細胞におけるProliferating cell nuclear antigen (PCNA)、CyclinD1、COX-2、Vascular endothelial growth factor (VEGF)の発現を検討したところ雄群の方が雌群に比べて高い値を示し、発生胃癌に明らかな性差が認められた。さらに腫瘍細胞におけるAndrogen receptor (AR)、Estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ )、Estrogen receptor beta (ER $\beta$ )等の発現について検討をする。

## P-59\*

### NF- $\kappa$ B阻害剤caffeic acid phenethyl ester (CAPE) の*Helicobacter pylori*感染スナネズミにおける慢性胃炎・胃発癌抑制効果

○豊田 武士<sup>1)</sup>, 高須 伸二<sup>1,2)</sup>, 時 亮<sup>1)</sup>, 立松 正衛<sup>1,3)</sup>, 齋藤 典子<sup>1)</sup>, 齋藤 亜弓<sup>1,4)</sup>,  
山本 昌美<sup>1,5)</sup>, 塚本 徹哉<sup>1,6)</sup>

(<sup>1)</sup>愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学部, <sup>2)</sup>国立がんセンター研究所 がん予防基礎プロジェクト,

<sup>3)</sup>日本バイオアクセス研究センター, <sup>4)</sup>三重大学 医学研究科 修復再生病理, <sup>5)</sup>日本獣医生命科学大学 獣医 獣医保健看護,

<sup>6)</sup>藤田保健衛生大学 医学部 第1病理)

転写因子NF- $\kappa$ Bは炎症・発癌過程において重要な役割を果たし、抗炎症・抗腫瘍剤の標的として注目されている。今回、ヒト胃癌培養細胞株および*Helicobacter pylori* (*Hp*) 感染スナネズミモデルを用いて、天然成分由来のNF- $\kappa$ B阻害剤であるcaffeic acid phenethyl ester (CAPE) による慢性胃炎・胃発癌抑制効果について検討した。

AGS細胞を用いた解析では、CAPEは*Hp*誘導性NF- $\kappa$ B活性化、および炎症関連因子 (IL-1 $\beta$ ・IL-8・TNF- $\alpha$ ・iNOS) のmRNA発現を濃度依存性に抑制することが示された。また、CAPEによるNF- $\kappa$ B経路抑制の機序には、I $\kappa$ B- $\alpha$ 分解抑制とp65リン酸化阻害が関与する可能性が示唆された。

次にスナネズミモデルを用いて、*Hp*関連慢性胃炎および胃発癌に対するCAPEの抑制効果を評価した。6週齢雄SPFスナネズミに*Hp*を胃内接種し、感染後2週よりCAPEを混餌投与した。短期群は12週で、長期群は*N*-methyl-*N*-nitrosoureaを20週飲水投与した後、52週で解剖した。短期群・長期群いずれにおいても、0.1%CAPEを混餌投与した群の胃粘膜では、好中球・単核細胞浸潤が対照群と比較して有意に抑制され、幽門腺粘膜においてTNF- $\alpha$ ・iNOSなど各種炎症関連因子mRNA発現の低下が認められた。短期群での免疫染色の結果、幽門腺上皮細胞の増殖活性はCAPEにより低下し、また、胃粘膜におけるNF- $\kappa$ B p50の核移行およびI $\kappa$ B- $\alpha$ リン酸化の抑制が明らかとなった。長期群において、胃癌発生率は対照群53.7% (29/54) に対し0.1%CAPE群では26.9% (7/26) と、有意な発癌抑制が認められた。以上の結果から、CAPEはスナネズミにおける*H. pylori*誘発胃炎に対し、NF- $\kappa$ B経路の抑制を通じた抗炎症作用を発揮し、胃発癌予防に効果をもつことが示された。

## P-60\*

### マウスにおけるピペロニルブ・トキサイドの肝発がん機序

○川合 正臣<sup>1,2)</sup>, 三枝 由紀恵<sup>1,2)</sup>, 剣持 明<sup>1,2)</sup>, 嶋本 敬介<sup>1,2)</sup>, 石井 雄二<sup>3)</sup>, 梅村 隆志<sup>3)</sup>,  
渋谷 淳<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>東京農工大・獣医病理, <sup>2)</sup>岐阜大・院・連合獣医, <sup>3)</sup>国立衛研・病理)

【目的】殺虫剤やピレスロイド系農薬の共力剤として使用されているピペロニル・プトキサイド (PBO) は、ラット・マウスの肝に対し発がん性を示すことが知られている。現在までに我々は、そのラット肝発がん機序に活性酸素 (ROS) の産生とそれに伴う二次的なDNA損傷が関与する可能性を見出している。一方、マウスにおけるPBOの肝発がん機序については明らかにされていない。今回、マウス二段階肝発がんモデルを用いてPBOの肝発がん機序の解析を行った。【方法】雄性ICRマウスに2/3肝部分切除術を施し、12時間後に20 mg/kgのdiethylnitrosamine (DEN)を1回腹腔内投与し、その投与1週間後から0 (DEN単独群) ないし0.6% (DEN+PBO群) のPBOを25週間混餌投与した。投与終了後、肝臓 (n=8~15/群) について病理組織学的検索 (増殖性病変の発現個数の解析)、免疫組織化学的解析 (Cytokeratin 8/18:CK8/18)、肝ミクロソームを用いたROS産生測定、8-OHdG測定やreal-time RT-PCR解析を行った。【結果】DEN+PBO群において腫瘍を含む増殖性病変数およびCK8/18陽性細胞集・腫瘍数と面積が増加した。PBOの持続投与によりROSの産生が増加したが、ラットとは異なり、8-OHdGやラットで発現増加が確認されているDNA修復関連遺伝子 (Xrcc5, Ogg1) の増加はみられず、DNAレベルでの傷害は誘発されないことが示唆された。【考察】PBOによるマウス肝発がん機序は、ラットと異なり、ROSの産生に伴う二次的DNA損傷は関与しないことが示唆された。

## P-61\*

### Indole-3-carbinol(I3C)のラット肝発がんプロモーション作用の分子病理学的解析

○嶋本 敬介<sup>1)</sup>, 川合 正臣<sup>1,2)</sup>, 三枝 由紀恵<sup>1,2)</sup>, 剣持 明<sup>1,2)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>東京農工大学 農学部 獣医病理, <sup>2)</sup>岐阜大学大学院 連合獣医)

【緒言】I3Cはブロッコリーやキャベツなどアブラナ科の野菜に含まれるアルカロイドで、腫瘍抑制効果があるとして、米国ではサプリメントとして用いられている。その抑制メカニズムには、NF- $\kappa$ B経路、Akt経路及びMAPK経路が関与していると考えられている。一方、I3Cは、肝腫瘍プロモーター作用が報告されており、また興味深いことにCYP1Aインデューサーとしても知られている。私共の研究室では、CYP1Aを誘導する $\beta$ -ナフトフラボンやピペロニルブトキサイドなどの化学物質には肝腫瘍プロモーション作用を有する可能性が高いことを報告している。すなわち、これらの物質では、CYP1A等の薬物代謝の過程で活性酸素種(ROS)が産生され、そのROSが細胞膜、遺伝子及び各種のシグナルカスケードを傷害し、肝腫瘍を誘発すると推察される。そこで、本研究では、ROS産生という観点からI3Cによる肝腫瘍プロモーション作用のメカニズム解析をラット肝二段階発がんモデルを用いて行った。【方法】6週齢雄性F344ラットにdiethylnitrosamineでイニシエーション処置を施し、2/3部分肝切除後、9週間のI3C(濃度は0、0.25、0.5及び1.0%)の混餌投与を行った。【結果】I3C投与群では、摂餌量の減少及び体重増加抑制がみられ、肝重量は増加した。組織学的には、I3C投与群では肝細胞に瀰漫性に肥大がみられ、ラット前がん病変マーカーであるglutathione S-transferase placental form (GST-P)の陽性細胞巢の数及び面積が有意に増加した。real time RT-PCR解析では、Cyp1a1が増加した。しかし、同群での肝ミクロソームにおける総ROSの産生量には有意な差はみられなかった。現在、ROSの産生指標である過酸化脂質測定、およびDNAマイクロアレイ及びウェスタンブロットティングによる前がん病変増加の機序を解析中である。

## P-62

### 演題取り下げ

## P-63\*

### クロム・銅・ヒ素化合物系木材防腐剤 (CCA) の皮膚発がん増強作用関連遺伝子の発現におけるエピジェネティックな変化の関与

○高橋 尚史<sup>1)</sup>, 山口 悟<sup>1)</sup>, 大塚 亮一<sup>1)</sup>, 武田 眞記夫<sup>1)</sup>, 大沼 彩<sup>1)</sup>, 榎本 幸子<sup>1)</sup>,  
吉田 敏則<sup>1)</sup>, 桑原 真紀<sup>1)</sup>, 中島 信明<sup>1)</sup>, 原田 孝則<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>財団法人 残留農薬研究所)

クロム・銅・ヒ素化合物系木材防腐剤 (CCA) は発がん物質として知られる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。我々は、雌性SKH-1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週後から週3回中波長紫外線 (UVB) の照射を行なう実験により、CCAがUVB照射による皮膚発がんを増強することを報告した。さらにUVB+CCA 0および90 ppm群において誘発された扁平上皮がんをLaser Capture Microdissection (LCM)を用いて選択的に採取した後、マイクロアレイ解析を実施し、CCAの皮膚発がん増強作用には細胞増殖および腫瘍の悪性転換に関わる遺伝子の発現上昇とDNA修復、アポトーシスおよび抗酸化に関わる遺伝子の発現低下が関与することを明らかにしてきた。本研究では、CCAの皮膚発がん増強作用関連遺伝子の発現変動メカニズムにおけるエピジェネティックな変化の関与について検索した。LCMを用いて採取した上記サンプルを使用し、Real-time RT-PCRによりDNAメチル基転移酵素 (Dnmt1, 3a, 3b), 維持メチル化関連遺伝子 (Ctcf, Parp1, Uhrfl), メチル化DNA結合タンパク (Mbd2, Mecp2), ヒストン脱アセチル化酵素 Hdac1および転写コリプレッサー-Sin3aのmRNA量を定量したところ、UVB+CCA 90 ppm群においてDnmt3b, Ctcf, Parp1およびHdac1の有意な発現低下が認められた。この結果よりDNAメチル化およびヒストンアセチル化が遺伝子発現調節に関与する可能性が示唆されたため、現在、選択した遺伝子における転写関連領域CpGアイランドのメチル化状態およびグローバルなDNAメチル化状態について検索中である。

## P-64\*

### *H. pylori*関連胃発がんにおける骨髄由来細胞の関与

○高須 伸二<sup>1,2)</sup>, 豊田 武士<sup>1)</sup>, 時 亮<sup>1)</sup>, 田口 修<sup>3)</sup>, 立松 正衛<sup>4)</sup>, 塚本 徹哉<sup>5)</sup>

(<sup>1)</sup>愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学部, (<sup>2)</sup>国立がんセンター研究所 がん予防基礎研究プロジェクト,  
(<sup>3)</sup>愛知県がんセンター研究所 分子病態学, (<sup>4)</sup>日本バイオアッセイ研究センター, (<sup>5)</sup>藤田保健衛生大学 第一病理学)

【はじめに】*Helicobacter pylori* (*Hp*)感染は胃発癌と深く関わりがある。近年、*Hp*感染慢性胃炎において誘導される骨髄由来細胞が胃癌の起源になる可能性が報告されている。そこで、胃発癌過程における骨髄由来細胞の関与をより詳細に検討するため、マウス骨髄移植モデルを用いて*Hp*感染*N*-methly-*N*-nitrosourea (MNU)誘発胃癌における細胞起源の解析を行なった。【材料・方法】C57BL/6Jマウスを遺伝的背景に持つ雄green fluorescent protein (GFP)トランスジェニックマウスから採取した骨髄細胞を、11.5GyのX線を照射した5週齢雌C57BL/6Jマウスに1匹当たり $2 \times 10^6$ 個接種した。骨髄移植の2週間後に、蛍光実体顕微鏡下にてGFP陽性細胞の定着を確認後、マウスを*Hp* (SS1株) 40週感染群、120 ppm MNU 10週間間歇投与群、*Hp*感染+MNU投与群および無処置群に分け、40週後に安楽殺した。著しい体重減少の見られたマウスおよび瀕死のマウスは適時屠殺し、24週以降に解剖したマウスを有効動物とした。摘出した胃を病理組織学的に検索し、GFP陽性細胞を免疫組織化学的に検討した。【結果・考察】すべての実験群の非腫瘍部胃粘膜では、GFP陽性細胞で構成される胃腺管は認められなかった(無処置群: 0/8, *Hp*感染群: 0/11, MNU投与群: 0/10, *Hp*感染+MNU投与群: 0/12)。一方、胃間質に浸潤する細胞は全例GFP陽性であった。胃腫瘍の発生はMNU投与群(5/10 = 50%)および*Hp*感染+MNU投与群(7/12 = 58.3%)で認められたが、すべての腫瘍組織において、GFP陽性細胞のクローナルな増殖は認められなかった。以上のことから、*Hp*感染により誘導される骨髄細胞が胃粘膜上皮や胃癌細胞になる可能性は非常に低く、胃癌は固有の胃粘膜上皮細胞から発生すると考えられた。

## P-65\*

### Angiotensin II受容体拮抗剤Losartanによるマウス大腸癌の予防効果

○時 亮<sup>1)</sup>, 豊田 武士<sup>1)</sup>, 高須 伸二<sup>1,2)</sup>, 齋藤 典子<sup>1)</sup>, 齋藤 亜弓<sup>1,3)</sup>, 立松 正衛<sup>1,4)</sup>,

塚本 徹哉<sup>1,5)</sup>

(<sup>1)</sup>愛知がんセ・研・腫瘍病理, <sup>2)</sup>国立がんセ・研・がん予防基礎ブ, <sup>3)</sup>三重大学医学研究科・修復再生病理,

<sup>4)</sup>日本バイオアッセイ研究センター, <sup>5)</sup>藤田保衛大・医・病理I)

Angiotensin II(Ang II)受容体拮抗薬は、近年、高血圧に対する治療薬として広く使われているが、様々な細胞増殖制御にも関わっていることが明らかになってきている。Ang II受容体にはAT1とAT2タイプがあり、AT1は細胞の増殖とプロトオンコジーン発現に関与する。*In vitro*で、大腸癌細胞株において、PGE2とAng IIがIGF-1受容体の発現制御を介して癌細胞の増殖と浸潤を促進するという報告があるが、実際に大腸上皮細胞におけるPGE2とAng IIの役割やシグナル伝達経路などについては未解決のままである。本研究では、二種類のマウス大腸発癌モデルを用いて、AT1受容体阻害薬losartan 単独およびCOX阻害薬aspirinとの複合投与による大腸腫瘍抑制効果を検討した。【方法】1)6週齢オスICRマウスに10 mg/kg AOMと2% DSSを投与した。その後、A群(基礎食のみ)、B群(losartan群)、C群(aspirin群)、D群(losartan + aspirin群)に分け、薬を混餌投与した。第8、11、14週で屠殺し、大腸ポリープ/腫瘍の発生率、発生数、体積を計測した。2)6週齢Apc<sup>min</sup>マウスに2% DSSを投与し、losartan投与群とcontrol群に分けて、8週後に屠殺し、生存率、腫瘍体積を計測した。【結果と考察】1)ICRマウス各群第14週の30mm<sup>3</sup>以上の体積の腫瘍の大きさを比較すると、B、D群で有意に腫瘍の増殖抑制が認められた。2)浸潤腫瘍の発生率がA群(30%)に比べてlosartan+aspirin併用のD群(4.5%)で有意に減少した。3)Losartan投与によってMMP-2, FGF-2, Survivin遺伝子mRNA発現が有意に減少した。4)DSS投与後Apc<sup>min</sup>マウスの生存率は、losartan投与により有意に改善した。5)Apc<sup>min</sup>マウスで10mm<sup>3</sup>以上の体積の腫瘍ではlosartan群が有意に減少した。以上より、本研究ではLosartanは、Ang II ReceptorであるAT1を拮抗することによって、MMP-2, Fgf2, Survivinの発現を制御し、腫瘍の増生と浸潤を抑制すると考えられた。さらにaspirinはCOXを阻害することによってlosartanと協調的に働く可能性も示唆された。

## P-66

### 高コレステロール血症モデルマウスにおける大腸発がん感受性

○尾山 武<sup>1)</sup>, 安井 由美子<sup>1)</sup>, 杉江 茂幸<sup>1)</sup>, 田中 卓二<sup>1,2)</sup>

(<sup>1)</sup>金沢医科大学 腫瘍病理学, <sup>2)</sup>東海細胞研究所)

【目的】高コレステロール血症は動脈硬化を引き起こし、虚血性心疾患や脳梗塞などの原因となる。高コレステロール血症は結腸癌のリスクを下げるという報告がある一方、その治療薬であるスタチンは大腸癌のリスクを下げるという報告もある。そこでヒト家族性高コレステロール血症のモデル動物であるLDL受容体欠損マウスに対して炎症関連大腸発癌を誘発することにより、高コレステロール血症と大腸がんとの関係を検討した。【方法】生後5週齢のLDL受容体欠損マウスならびに対照群である野生型マウスに対してazoxymethane(10mg/Kg体重)を腹腔内投与し、その一週後から一週間2% dextran sulfate sodium (DSS)を飲水投与した。実験開始後から20週目にマウスを犠牲死させ、大腸病変を比較した。【結果】LDL受容体欠損マウスでは大腸腫瘍の平均腫瘍径が52.3mm<sup>3</sup>であるのに対して、対照群では170.4mm<sup>3</sup>であった。またLDL受容体欠損マウスにおいては、大腸腺がんの発生頻度(21%)ならびに発生数(1.43±0.13)は、対照群(80%, 3.10±2.38)と比較して有意に減少していた。LDL受容体欠損マウスでは、血清中の総コレステロールならびに中性脂肪は対照群と比較して有意に増加していた。また血清中のアディポネクチン(16.6±2.1)においても対照群(12.1±3.5)と比較して有意に増加していた。【考察】LDL受容体欠損マウスにおいて炎症関連大腸発がんは有意に抑制されることが示唆された。LDL受容体欠損マウスにおいては血清中のアディポネクチン濃度が有意に高いことが大腸がんの抑制機序に関与している可能性も考えられ、現在その抑制機序についても検討中である。

## 自然発生大腸癌ラットのその後

○宮本 誠<sup>1)</sup>

(1)医誠会病院 病理検査センター)

01) 1964年、広島大学原爆研究所、横路 謙次教授よりウイスターファースラット(W/F)を分与していただく。02) その後、その子孫は約1年間バンコック (タイ国) に滞在する。03) この間、ラット飼料は全てニュージーランド国から輸入した飼料であった。(1969年にニュージーランドで最初の大量ラット自然発生大腸癌が報告されたが(Lab Anim 3, 18 5-195, 1969)、その後、2524例のラット剖検例では皆無であったという。) 04) 自然発生大腸癌を報告 (J Natl Cancer Inst 55:1471-1472, 1975)。05) 飼育総数が少数であった為、初産リッターを用いて兄妹交配による母集団の増加に努める。06) 結果、大腸癌発症頻度が上昇し、胃幽門部腺癌も多数発生する。07) 大腸癌、胃癌の移植系の成立。08) 可移植性胃癌を移植された宿主ラットに大腸癌、胃癌、さらには子宮体部腺癌が多数例誘発される。09) 分娩飼育中のW/Fラットと同一ラック下段で分娩飼育していたACIラットに大腸癌が多数発生する。10) 新生児期にW/F大腸癌担癌ラット血清が投与されたACIラットに多数の大腸癌が発生する11) 同様の処置でウイスター/シオノギ、ロングエバン斯拉ットにも大腸癌の誘発を認め、ウイルスの関与を確信する。12) 電子顕微鏡により胃癌培養細胞質内にウイルス粒子を確認する(J. Toxicol Pathol 7:465-469 1994)。13) 分析途上で退官となる。14) 以後、ラットの兄妹交配飼育と可移植性胃癌の継代移植を続行する。15) 初産リッターの兄妹交配を再開し、大腸癌発生頻度が上昇することを再確認する。16) 初産リッターに可移植性胃癌を移植すると移植後7日から急性、劇症性下痢を発生し、継代移植が不可能となる。17) 改めて経産ラットの子孫を用いて移植に使用し、可移植性胃癌継代移植を続行する。18) 現時点ではクローズドコロニー群を用い、継代移植に使用する予定。19) 何方か、この仕事の継承に興味はありませんか？

## Lack of effects of isoleucine and leucine at early stage of BBN-induced rat bladder carcinogenesis

○謝 曉利<sup>1)</sup>, 山野 莊太郎<sup>1)</sup>, 梯 アンナ<sup>1)</sup>, 則座 由依<sup>1)</sup>, 陳 慶義<sup>1)</sup>, 鰐淵 英機<sup>1)</sup>

(1)大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学)

We previously demonstrated the promotion effects of isoleucine and leucine on BBN-induced rat bladder carcinogenesis in a 29-week experiment. However, little is known about the mechanism underlying the promotion effects. The aim of the present study is to evaluate the effects of isoleucine and leucine at early stage of rat bladder carcinogenesis. In experiment 1, rats were fed with AIN-93G or MF basal diet, 2% leucine or isoleucine in basal diet for 2 weeks. In experiment 2, rats were administered 0.05% BBN in drinking water for the first 2 weeks, and then fed with basal diet, 2% leucine or isoleucine diet for 4 weeks. No treatment-related pathologic changes in bladder were observed in both experiments. There were also no differences in proliferative activities and expressions of 12 genes which were previously found to be up-regulated in BBN-treated bladder epithelium. These findings indicated the possibility that isoleucine and leucine had no modifying effects at early stage of rat bladder carcinogenesis.

## 膀胱尿路上皮におけるdimethylmonothioarsinic acidの影響

○菅 直人<sup>1)</sup>, 金川 明裕<sup>1,2)</sup>, 山田 貴宣<sup>1)</sup>, 吉田 香<sup>1)</sup>, 圓藤 吟史<sup>2)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>, 鰐淵 英機<sup>1)</sup><sup>1)</sup>大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学, <sup>2)</sup>大阪市立大学大学院 医学研究科 産業医学)

【目的】ヒ素は疫学的に皮膚、肺、膀胱などで発がん性が認められている。動物実験においてはdimethylarsinic acid (DMA<sup>5</sup>) の発がん性が認められているが、そのメカニズムはまだ不明な点が多い。硫黄含有ヒ素化合物のdimethylmonothioarsinic acid (DMMTA<sup>5</sup>) はDMA<sup>5</sup>の代謝物の1種で、ヒ素に曝露したラット及びヒトの尿中で検出される。しかしながら、膀胱に対する影響はまだ十分に検討されていない。そこで今回、膀胱尿路上皮におけるDMMTA<sup>5</sup>の影響を検討した。

【方法】実験1：ラット膀胱上皮細胞であるMYP3とヒト膀胱上皮細胞である1T1を用いて、DMMTA<sup>5</sup>、arsenate (iAs<sup>5</sup>)、arsenite (iAs<sup>3</sup>)、DMA<sup>5</sup>、dimethylarsinous acid (DMA<sup>3</sup>) のLC<sub>50</sub>を算出した。実験2：10週齢の雄性SDラットの尿管及び尿道を結紮した後、DMMTA<sup>5</sup>、iAs<sup>3</sup>、DMA<sup>5</sup>を膀胱内に直接投与した。2時間後に回収した溶液及び膀胱上皮内のヒ素濃度をLC-ICP-MSで形態別に測定した。実験3：10週齢の雄性SDラットに、浸透圧ポンプを用いて尿管から生理食塩水、DMMTA<sup>5</sup>、DMA<sup>5</sup>を持続投与した。2週間後、尿中及び膀胱上皮内のヒ素濃度をLC-ICP-MSで形態別に測定した。また、膀胱上皮内のがん関連遺伝子をリアルタイムRT-PCR法を用いて検索した。

【結果】実験1：DMMTA<sup>5</sup>、iAs<sup>5</sup>、iAs<sup>3</sup>、DMA<sup>5</sup>、DMA<sup>3</sup>のLC50は、MYP3ではそれぞれ、4.6 μM、47.9 μM、3.2 μM、2.7mM、1.1 μM、1T1ではそれぞれ5.4 μM、81.7 μM、25.5 μM、1.4mM、4.1 μM となり、DMMTA<sup>5</sup>は無機ヒ素と同程度の毒性がみられた。また、DMMTA<sup>5</sup>は細胞存在下でDMA<sup>5</sup>への変換がみられた。実験2：膀胱上皮内において、DMMTA<sup>5</sup>のDMA<sup>5</sup>への変換がみられた。実験3：DMMTA<sup>5</sup>投与群の尿中ヒ素の大部分はDMA<sup>5</sup>であった。また、膀胱がんの早期検出マーカーであるOncomodulinがDMMTA<sup>5</sup>投与群で上昇していた。

【結論】DMMTA<sup>5</sup>は、発がん性の認められるDMA<sup>5</sup>よりはるかに細胞毒性が高く、ヒ素化合物の毒性及び発がん性に関与することが示唆された。

## F344ラットにおけるセイヨウワサビの膀胱発がん促進作用

○チョウ 永晩<sup>1)</sup>, 今井 俊夫<sup>1,2)</sup>, 高見 成昭<sup>1)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup><sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>2)</sup>国立がんセンター研究所 実験動物管理室)

【目的】セイヨウワサビ抽出物 (Horseradish-extract:HRE) はアブラナ科セイヨウワサビ (*Armoracia rusticana*) の根を粉砕後、水蒸気蒸留で抽出して得られ、主成分はアリルイソチオシアネート (AITC) で、食品添加物として使用されている。HREを2週間(高用量0.1%)および13週間(高用量0.05%)飲水投与を行った結果、膀胱移行上皮に単純性過形成およびPN過形成が認められ、HREはラットの膀胱に対して過形成病変を誘発したが、慢性毒性試験(高用量0.04%)では明らかな増殖性病変を示さなかった。今回、HREのラットに対するがん原性試験及び二段階発がん性試験を行ったので報告する。【材料と方法】各群50匹の6週齢雌雄F344ラットにHREを0.005、0.001および0.04%の濃度で飲料水に混じて104週間投与し、病理組織学的検査を行った。また、各群30匹の6週齢雄F344ラットに0.05%の*N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN)の4週間飲水投与によるイニシエーション後、HREを同じ濃度で13週及び32週間飲水投与し、病理組織学的検査を行った。【結果】104週間の発がん試験では膀胱を含む諸臓器においてHRE投与による前がん性及び腫瘍性病変の発生率の変化は認められなかった。しかし、二段階発がん性試験においてはHRE投与開始13週後、PN過形成についてはHRE投与全群で ( $p < 0.001$ )、乳頭腫は0.01及び0.04%群で ( $p < 0.05$ , 0.001)、移行上皮癌は0.04%で ( $p < 0.01$ ) 各々有意に発生頻度が増加し、各病変の発生頻度に用量反応性がみられた。また、32週剖検群では、PN過形成については0.04%群で ( $p < 0.05$ )、乳頭腫及び移行上皮癌は0.01及び0.04%群で ( $p < 0.05$ , 0.01) 各々有意に発生頻度が増加し、肉眼的に確認可能な結節の体積についても、0.04%群では有意な ( $p < 0.01$ ) 高値を示した。【結論】ラット膀胱発がんにおいてHREは単独では発がん性を示さないものの、発がん促進作用を有すると考えられた。

P-71\*

## ラット・マウスにおける免疫組織化学的手法を用いた Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)の発現解析

○安藤 稔<sup>1)</sup>, 角 将一<sup>1)</sup>, 畑 千恵<sup>1)</sup>, 永田 百合子<sup>1)</sup>, 鈴木 倫<sup>1)</sup>, 小林 稔秀<sup>1)</sup>,  
内田 和美<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>株式会社ヤクルト本社 中央研究所 安全性試験研究センター 病理研究室)

### 【緒言】

排出型トランスポーターの一つであるBCRPは、種々の抗癌剤に対する腫瘍細胞の耐性獲得機構に関与することが報告されており、抗がん剤の耐性克服薬の開発において有力な標的分子となっている。その局在を明らかにすることはBCRPにより排泄される抗癌剤およびBCRP阻害剤と抗癌剤の併用時の毒性発現メカニズムを考察する上で重要である。これまで、ヒトおよび齧歯類の正常組織におけるBCRPの発現は、RT-PCR法によるmRNAの定量解析の報告が主であり、その局在についてはマウスにおける限られた組織の報告のみであった。今回、我々は毒性試験に通常用いられるラットおよびマウスの正常組織におけるBCRPの局在を免疫組織化学的手法を用いて明らかにしたので報告する。

### 【材料と方法】

10週齢の雌雄のSDラットおよびICRマウスを使用した。通常毒性試験において病理組織学的検査の対象となる器官・組織について、常法に従いパラフィン包埋し、組織切片を作製した。BCRPの局在を解析するために、抗マウスBCRPラットモノクローナル抗体(BXP-53)を用いて免疫組織化学染色を実施した。

### 【結果】

ラットおよびマウスにおいて、BCRPの発現が腸管粘膜の表面、肝臓では毛細胆管の管腔面、腎臓では近位尿細管の管腔面、精巣上体頭部では輸出管の管腔面、乳腺・ハーダー腺では腺房の管腔面に認められた他、全身組織の毛細血管の管腔面に観察された。一方、大脳脈絡叢におけるBCRPの発現は、マウスのみで観察され、その発現には種差が認められた。

### 【まとめ】

今回、BCRPの免疫組織学的染色を行うことによって、これまでRT-PCR法では明らかにできなかったラットおよびマウスにおける細胞レベルでのBCRPの局在および種差を明らかにすることができた。これらのことはBCRPによって排泄される抗癌剤やBCRP阻害剤と抗癌剤を併用した際の毒性を解析する上で有用な情報になると考えられた。

P-72

## ルシジン配糖体のgpt deltaマウス腎臓における突然変異誘発性と遺伝子傷害性 におよぼすスルフトランスフェラーゼ阻害剤併用投与の影響

○石井 雄二<sup>1)</sup>, 鈴木 裕太<sup>1)</sup>, 日比 大介<sup>1)</sup>, 金 美蘭<sup>1)</sup>, 児玉 幸夫<sup>2)</sup>, 梅村 隆志<sup>1)</sup>,  
能美 健彦<sup>3)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>国立衛研 病理部, <sup>2)</sup>国立衛研 動物管理室, <sup>3)</sup>国立衛研 変異遺伝部)

【目的】 lucidin-O-primeveroside (LuP) はラット腎臓に発がん性を有するアカネ色素の構成成分で、代謝を受け変異原性を有するlucidin (Luc) を生成する。また、*in vitro*においてLucはsulfotransferase (SULT) による代謝活性化を受け、DNA付加体を生成する。本研究では、LuPによるgpt deltaマウス腎臓での*in vivo*突然変異誘発性を検索するとともに、Lucを介した遺伝子傷害の関与を明らかにするため、Luc特異的DNA付加体の検出とSULT阻害剤pentachlorophenol (PCP) 併用投与による修飾効果を検討した。【方法】 10週齢の雄性B6C3F1 gpt deltaマウス20匹を各群5匹に配し、0.3% LuPと0.02% PCPの併用投与群、それぞれの単独投与群ならびに基礎飼料のみの対照群とした。投与は全て粉末飼料に混じて行った。LuP投与後13週目の病理組織学的検索ならびに腎臓DNA中のgpt点突然変異頻度 (MF) とLC-MS/MSによるLuc特異的DNA付加体の検索を行った。【結果】 病理組織学的検索の結果、LuP群で腎臓の髄質外帯に尿細管上皮細胞の核の大小不同が認められ、その頻度は対照群に比べ有意に増加した。gpt assayの結果、MFはLuP群で対照群に比べ有意な上昇が認められた。変異スペクトラム解析はAT-TAおよびAT-CG transversion変異が有意に増加した。一方、PCPの併用投与群では核の大小不同の頻度およびMFはLuP単独群に比べ有意に減少した。【考察】 LuPは、マウス腎臓でもAT-TA transversion変異を特徴としたMFの有意な上昇を引き起こした。PCP併用投与は、LuPによる腎臓の病理組織学的初期病変と*in vivo*変異原性を抑制し、これらの変化にSULTが関与する可能性が示された。さらに、Luc特異的DNA付加体の定量解析の結果を加えて報告する。

## P-73

### Ekerラットモデルを用いた放射線誘発腎臓腫瘍の短期間検出の可能性

○小久保 年章<sup>1,2)</sup>, 柿沼 志津子<sup>1)</sup>, 西川 哲<sup>1)</sup>, 島田 義也<sup>1)</sup>, 樋野 興夫<sup>2)</sup>

(<sup>1)</sup>放射線医学総合研究所, <sup>2)</sup>順天堂大学)

【目的】我々はこれまでに胎児、こどもに対する腎がんの放射線リスクを評価する一環として、遺伝性腎がんラット(Ekerラット)とF344ラットを交配したF1ラットを用いて、ガンマ線を胎生期から成人期に照射し、生後27週齢での腎臓腫瘍の発生について検索してきた。その結果、胎齢19日目の照射は腎臓腫瘍誘発に対して高感受性を示すことを見出した。本研究では、上記モデル動物を用いて放射線照射により生じる腎臓腫瘍が短期間で検出可能か否かの検討を行った。【方法】雄のEkerラット(*Tsc2*遺伝子ヘテロ型)と雌のF344ラットを交配し、胎齢15、19日目、生後5、20日目に<sup>137</sup>Csガンマ線2Gyを照射した。照射および動物飼育はすべてSPF環境下で行った。本モデル動物は、尿細管に初期の増殖性病変が生後8週齢頃に出現することから、生後8週齢で解剖を行った。剖検時に腎臓重量測定後に、10%中性緩衝ホルマリン液にて固定し、常法に従い包埋、パラフィン切片を作製し、HE染色を施した。作製した標本を用いて、腎尿細管上皮の増殖性病変の発生率を求めた。【結果および考察】*Tsc2*遺伝子ヘテロ型F1ラットにおいて、雌雄とも胎齢15日目の照射を除いた照射時期では、異型尿細管の増加がみられ、特に生後に照射した動物で明らかに数的増加が認められた。過形成病変は、異型尿細管数に比べると低値であったが、すべての照射時期で対照動物に比して高値を示した。腎臓腫瘍は対照動物ではみられなかった。一方、放射線照射動物では腎臓腫瘍が認められたが、特定の照射時期に多いことはなかった。以上のことから、今回の結果は、放射線照射して生後27週齢で検索した腎臓の増殖性病変の出現パターンと異なるものの、放射線誘発の腎臓腫瘍の検出が照射後短期間で可能であることを示唆している。

## P-74\*

### *gpt delta transgenic rat*におけるカプサイシンとシリマリンの化学予防効果

○豊田 尚美<sup>1)</sup>, 安井 由美子<sup>2)</sup>, 村松 美那<sup>1)</sup>, 増村 健一<sup>1)</sup>, 田中 卓二<sup>2)</sup>, 能美 健彦<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>国立衛研 変異遺伝部, <sup>2)</sup>金沢医科大学 腫瘍病理学)

【目的】動物モデルを用いた遺伝毒性試験は、標的臓器における発がん性および変異原性を評価するために有用である。*In vivo*で遺伝毒性を検索できる*gpt delta rat*を用いて変異原性試験と発がん性試験を同時に行うことにより、実験に使用する動物数を少なくすると共に一度の実験で多方面での解析が可能になると考えられる。トウガラシに含まれるカプサイシンとオオアザミに含まれるシリマリンは、どちらもがんの化学予防効果が期待されている。本研究では、遺伝毒性与前がん病変を同時に検索し、肝臓および大腸の発がんモデルに対する化学予防効果を検討した。【方法】(実験1)7週齢の雌性F344 *gpt delta rat*に20 ppm *N*-diethylnitrosamine (DEN)を飲水で5週間投与した。DENの投与開始1週間前より7週間、100および500 ppmの用量でカプサイシンを混餌投与した。(実験2)7週齢の雄性F344 *gpt delta rat*に40 mg/kg bw 1,2-dimethylhydrazine (DMH)を実験開始時に単回皮下投与し、その一週後より1週間、1.5% dextran sodium sulfate (DSS)を飲水投与した。DMHの投与1週間前より4週間、100および500 ppmの用量でシリマリンを混餌投与した。【結果】(実験1)DEN投与群で、微小なGST-P陽性細胞巣が観察されたが、カプサイシンの抑制効果は認められなかった。(実験2)DMH/DSS複合投与群において、ACFが観察された。シリマリンの投与群では、その発生が有意に抑制された。実験1・2ともに前がん病変を指標にした検索結果が得られたが、今後は、発がん性について検討するとともに、標的臓器における変異頻度の検討を行う予定であり、これらの結果をあわせて報告する。

## P-75\*

### F344系*gpt delta*ラットを用いたDEN誘発肝の*in vivo*変異原性ならびに 前がん病変に対するトコトリエノールの修飾効果

○井上 知紀<sup>1)</sup>, 日比 大介<sup>1)</sup>, 豊田 尚美<sup>2)</sup>, 田崎 雅子<sup>1)</sup>, 岡村 俊也<sup>1)</sup>, 金 美蘭<sup>1)</sup>,  
鈴木 裕太<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>1)</sup>, 能美 健彦<sup>2)</sup>, 梅村 隆志<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, (<sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部)

【目的】ビタミンE群の一つであるtocotrienol (TTE) の発がん予防効果を探る目的でdiethylnitrosamine (DEN) 誘発ラット肝の*in vivo*変異原性ならびに前がん病変に対するTTEの修飾効果について検討した。  
【方法】7週齢の雄性F344 *gpt delta* ラットに1%TTEを13週間混餌投与し、同時にDEN 20 mg/kgを週1回、計13回腹腔内投与した。対照群には基礎飼料あるいはDEN投与のみの群を設けた。実験開始後13週目に全動物を屠殺し、肝DNA中の8-OHdG量、*gpt*遺伝子突然変異頻度 (MF)、GST-P陽性肝細胞巢、肝細胞PCNA陽性率および細胞周期関連タンパク (*cyclin D1*および*cyclin E1*) のmRNAならびにタンパク発現量解析を行った。【結果】8-OHdG量および*gpt* MFは基礎飼料対照群に比してDEN投与群で有意な上昇を示したが、TTE併用投与の影響は認められなかった。また、DEN投与群でAT-TAトランスポージョン変異の有意な増加が認められたが、TTE併用投与の影響は認められなかった。一方、DEN投与により増加したGST-P陽性肝細胞巢の個数と面積、肝細胞PCNA陽性率はTTE併用投与により、さらに有意に増加した。また、*cyclin E1* のmRNAならびにタンパク発現量はTTE併用投与により基礎飼料対照群と比して有意な増加が認められた。【考察】本実験条件下ではDEN投与による*gpt* MFおよび8-OHdGレベルの上昇に対するTTE併用投与の影響は認められず、DEN誘発肝発がんにはTTEが抑制効果を示す可能性は低いと考えられた。一方、TTE併用投与によりGST-P陽性病変が有意に増加した。肝細胞PCNA陽性率ならびに*cyclin E1* の結果から、DEN誘発の前がん病変増加は、TTEが細胞周期依存的にDENの肝細胞増殖活性を増強させた可能性を示唆する。

## P-76\*

### ラット臼歯の歯肉に認められた自然発生炎症性病変の発生状況

○森戸 彩<sup>1)</sup>, 桃澤 由妃<sup>1)</sup>, 武田 賢和<sup>1)</sup>, 太田 恵津子<sup>1)</sup>, 中野 今日子<sup>1)</sup>, 猪又 晃<sup>1)</sup>,  
早川 和宏<sup>1)</sup>, 細川 暁<sup>1)</sup>, 青木 豊彦<sup>1)</sup>, 築館 一男<sup>1)</sup>, 園田 二朗<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>エーザイ株式会社 バイオフィーマシューティカル・アセスメント機能ユニット 安全性研究部)

【目的】通常の毒性試験では口腔内組織の病理組織学的検索はほとんど行われないうえ、自然発生性病変の発生状況についての報告は少ない。本報告では、種々の週齢のラットの臼歯および歯肉組織の病理組織学的検索を行い、臼歯間歯肉に認められた炎症性病変の特徴及び各週齢における発生状況を検討した。  
【材料及び方法】12, 16, 21及び34週齢の雌雄のCrI:CD(SD)ラットを剖検し、上顎及び下顎を採材した。採材組織はホルマリン固定後、ぎ酸ホルマリンにより脱灰し、切歯および臼歯とともに歯肉組織のパラフィン切片を作成、HE染色により病理組織学的検索を行った。  
【結果】臼歯間の歯肉に自然発生性の炎症性病変が高頻度に認められた。その発生頻度は、12, 16, 21及び34週齢ではそれぞれ8/20例 (40%), 18/59例 (31%), 24/79例 (30%), 50/95例 (53%) とその発生頻度は週齢によらずほぼ一定の割合で観察された。炎症性病変は、いずれの週齢においても第一・第二臼歯間歯肉の領域において高頻度に認められた。軽度な症例では粘膜上皮内あるいは粘膜下組織の固有層に好中球を主体とする限局的な炎症性細胞浸潤がみられ、歯間部に炎症性浸出物を伴う例も散見された。一方、少数ながら歯肉深部に膿瘍を形成し、隣接する歯槽骨の吸収像がみられる重度の症例も認められた。これらの炎症性病変がみられた約80%で、炎症部位に被毛の刺入が確認された。重度の炎症例の中には、中心部の被毛に付随して細菌塊がみられる症例もまれに認められた。  
【まとめ】ラット臼歯の歯肉には炎症性病変が好発し、その多くは被毛による刺傷に起因するものと考えられた。ラットを用いた長期毒性試験や免疫系に影響を及ぼす薬物の毒性試験では、時に口腔粘膜からの細菌感染を疑わせる個体を経験する。今回の検索結果は、ラットでは被毛の刺入による歯肉の炎症が慢性的に存在することを示すものであり、口腔からの細菌感染の原因となる基礎病変として、今後の薬物の安全性評価上留意すべき病変であると考えられた。

## P-77\*

### オキサゾロン反復塗布皮膚炎マウスモデルに対するオロパタジン塩酸塩の効果

○高田 千絵<sup>1)</sup>, 田村 忠史<sup>2)</sup>, 真部 唯<sup>1)</sup>, 今泉 美波<sup>1)</sup>, 名生 賢介<sup>1)</sup>, 池上 仁<sup>1)</sup>,  
木本 直哉<sup>1)</sup>, 鈴木 一生<sup>3)</sup>, 山口 格<sup>1)</sup>, 高場 克己<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>協和発酵キリン(株) 安全性研究所, <sup>2)</sup>協和発酵キリン(株) 薬理研究所, <sup>3)</sup>協和発酵キリン(株) 非臨床開発部)

【目的】オロパタジン塩酸塩 (アレロック®) は、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚掻痒症及び各種皮膚疾患に伴う掻痒に広く使用されている抗アレルギー薬である。今回、アトピー性皮膚炎患者の皮膚病変部と類似な病態を示すハプテン反復塗布マウス皮膚炎モデルを用い、オロパタジン塩酸塩の抗炎症効果を検討した。

【方法】雄性BALB/c (6週齢) マウスの右側耳介内側に0.5 w/v%オキサゾロン溶液10  $\mu$ Lを塗布して感作し、感作7日後から週3回の頻度で反復塗布し炎症を惹起した。非感作群にはオキサゾロンの代わりにアセトンのみを塗布した。オロパタジン塩酸塩 (10 mg/kg/day、経口投与) および吉草酸ベタメタゾン (0.12 w/v%, 10  $\mu$ L/day右側耳介内側に塗布; 0.012 mg) は、オキサゾロン反復塗布開始と同時に投与を開始し、1日1回17日間投与した。最終投与の翌日に右側耳介を採取し、ホルマリン固定後常法に従いパラフィン包埋した。H&E染色、トルイジン青染色 (マスト細胞) およびFast Green FCF染色 (好酸球) 標本により病理組織検査を行った。

【結果】オキサゾロン反復塗布により、表皮は肥厚し、炎症細胞浸潤、膿瘍及びびらんが認められた。真皮は、好中球、好酸球及び単核球の浸潤、並びに線維化により著しく肥厚していた。また、マスト細胞も増加していた。それらに対し、オロパタジン塩酸塩は、表皮の肥厚及び痂皮の形成、真皮の炎症細胞浸潤、線維化、マスト細胞及び好酸球の増加が有意に抑制された。尚、吉草酸ベタメタゾン投与においても同様の効果が認められた。

【結論】オロパタジン塩酸塩はハプテン反復塗布マウス皮膚炎モデルにおいて抗炎症作用を示したことから、アトピー性皮膚炎を改善することが期待される。

## P-78

### 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 (その2)

○可徳 小四郎<sup>1)</sup>, 隈部 志野<sup>1)</sup>, 中原 豊<sup>1)</sup>, 押方 孝文<sup>1)</sup>, 満石 三喜男<sup>1)</sup>, 河上 明美<sup>1)</sup>,  
鎌先 恵美子<sup>1)</sup>, 浜村 政夫<sup>1)</sup>, 池見 直起<sup>2)</sup>

(<sup>1)</sup>三菱化学メディエンス株式会社, <sup>2)</sup>大塚化学株式会社)

【緒言】我々は、これまでにステロール合成阻害作用を有する化合物Xによる口蓋裂発生時期の口蓋突起の形態変化を報告し、口蓋突起の構成要素に変化はないが、突起の移動が抑制され、口蓋裂が生じることを示した(2007年本学会)。今回、舌および下顎の関与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15, 16および17日に胎児を取り出した(投与群)。胎児の頭部横断および矢状断の切片を作製し、HE染色のほか、TUNEL染色およびデスミンの免疫染色を施して、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】妊娠15日までは舌および下顎とも、その位置に対照群と投与群とで差はなかった。妊娠16日になると投与群では舌の下方転移の抑制が観察され、口蓋突起の融合がみられる妊娠17日においても左右の口蓋突起の間に挟まるように位置していた。しかし、TUNELおよびデスミン染色では舌の構成細胞に対照群との差はなかった。下顎については、妊娠16日以降、舌骨-メッケル軟骨先端部の距離および下垂体-メッケル軟骨先端部の距離が対照群よりも短く、メッケル軟骨の軟骨細胞に変性/壊死が散見され、一部にTUNEL陽性を示すものも認められた。【まとめ】投与による口蓋突起の移動の抑制は、舌の下方転移の抑制により生じたものと考えられた。しかし、舌組織の構成細胞に変性/壊死はみられず、デスミン産生の遅延を示唆する変化もなかったことから、舌の下方転移の抑制は、舌組織の傷害や発育遅延によるものではないと考えられた。一方、メッケル軟骨に軟骨細胞の変性/壊死がみられ、下顎の伸長も抑制されたことから、投与によるメッケル軟骨の傷害により、舌の下方転移および口蓋突起の移動が抑制され、口蓋裂に結びついた可能性が示唆された。

## 胎生期バルプロ酸曝露動物における新生児脳評価； 胎児脳観察と生後脳観察の比較

○桑形 麻樹子<sup>1,2)</sup>, 小川 哲郎<sup>2)</sup>, 白見 憲司<sup>1)</sup>, 熊谷 文明<sup>1)</sup>, 塩田 清二<sup>2)</sup>, 斉藤 義明<sup>1)</sup>,  
永田 伴子<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>(財)食品薬品安全センター 毒性部 病理学研究室, (<sup>2)</sup>昭和大学 医学部 第一解剖学教室)

これまでに胎生期バルプロ酸(VPA)曝露自閉症モデルを用いてVPA曝露後のラット妊娠14、16、20日における胎児脳観察を行い、脳発生への影響を検討してきた。胎児脳評価から、大脳皮質では大脳皮質皮質板(CP)の低形成がみられた。中脳領域では神経束の走行異常が観察され、その周囲に発生するカテコールアミンおよびセロトニン(5-HT)神経の移動に影響を及ぼしていた。本発表では、発生神経毒性試験(DNT)のガイドラインにて神経病理学検査が推奨されている生後11日に脳を病理組織学的に観察し、胎児脳観察において検出されたVPA投与による形態学的異常が発達に伴いどのように変化していくのかを調べ、また、新生児期においても検出可能であるかを検討した。既報に基づき、ラットの妊娠11日に800 mg/kgのVPAを経口投与し、自然分娩させて出生児を得た。生後11日に児を4%PFAにて灌流固定し、前頭断連続切片を作製した。なお、小脳は矢状断にて観察した。胎児脳で認められたCPの低形成は大脳皮質層のひ薄化として観察されたが層構造に異常は認められなかった。中脳領域の異常はニッスル染色では対照群とVPA群との間に顕著な差は認められなかったが、Thyrosine hydroxylase (TH)染色により対照群とは異なるTH陽性細胞の分布が観察された。また、腹側縫線核に相当する5-HT陽性細胞の分布が対照群と比較して延髄側まで分布していた。小脳ではParvalbumin(PV)染色において第VIおよびVII葉に部分的にプルキンエ細胞が欠如し、樹状突起の伸長方向の乱れが観察された。我々が検出した胎児脳所見と今回得られた新生児脳に認められた形態学的変化を考察すると、胎児脳観察により得られた所見は、生後脳に発現する脳の形態学的変化を予測し得る変化であった。しかし、小脳皮質構造への影響は新生児脳における評価が適していると考えられた。

## P-80

## *N,N'*-bis(2-chloroethyl)-*N*-nitrosourea (BCNU)が誘導する 形成中のラット胎仔脳の神経前駆細胞におけるアポトーシス

○山口 剛<sup>1,2)</sup>, 金光 弘幸<sup>1)</sup>, 山本 諭<sup>1)</sup>, 小松 真彦<sup>1)</sup>, 植村 広行<sup>1)</sup>, 勝俣 瑞代<sup>1)</sup>,  
久恒 裕美<sup>1)</sup>, 田村 一利<sup>1)</sup>, 白井 智之<sup>2)</sup>

(<sup>1)</sup>株式会社ボゾリサーチセンター, (<sup>2)</sup>名古屋市立大学 大学院 医学研究科 実験病態病理学)

*N,N'*-bis(2-chloroethyl)-*N*-nitrosourea (BCNU、別名カルムスチン)は、DNAと鎖間架橋を形成後アルキル化し悪性脳腫瘍の化学治療薬として用いられている。一方、ラット胎仔及び新生児で脳皮質の厚さ減少、脳薄層組織崩壊及び異所性神経細胞の皮質奇形、その形態が癲癇の症状の人間の脳と酷似した所見を示す報告がある。しかし、BCNUによる胎仔脳の神経前駆細胞死の経時変化及びメカニズムの詳細な解明がなされていなかった。そこで、BCNUを妊娠ラットに投与し胎仔脳における神経前駆細胞への影響を明らかにするため実施した。

妊娠13日ラットにBCNU (7.5mg/kg)を単回腹腔内投与し、12、24、36、48及び72時間後に各3母体から胎仔あるいは終脳(重量用)採取した。胎仔標本はHE染色、cleaved caspase-3、p53、リン酸化-Histone H3 (M期マーカー)及びIbal (ミクログリア細胞マーカー)免疫染色を施し、終脳は電子顕微鏡観察を実施した。

その結果、終脳で多数のピクノーシス細胞を認め、そのピクノーシス細胞はp53及びcleaved caspase-3陽性を示した。さらにアポトーシスの超微形態学的特徴も有していることから、p53を介したアポトーシスが誘導されたことが示された。

また、アポトーシス細胞を貧食するIbal陽性のミクログリア細胞数の増加、リン酸化-Histone H3陽性細胞数の減少から細胞増殖活性の低下が疑われた。

以上、BCNU投与により神経前駆細胞にp53依存性のアポトーシスが誘導され、その死細胞はミクログリア細胞により処理されることが推察された。

## P-81

### ヘキサクロロフェン (HCP) およびカプリゾン (CPZ) 誘発性中枢神経系海綿状変化における2', 3'-cyclic nucleotide 3'- phosphodiesterase (CNP)発現の経時的变化

○菅野 剛<sup>1)</sup>, 佐々木 啓<sup>1)</sup>, 山田 直明<sup>1)</sup>, 川迫 一史<sup>1)</sup>, 土谷 稔<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>三菱化学メディエンス)

HCPあるいはCPZを幼若ラットに投与すると、中枢神経系白質に海綿状変化が惹起されるが、その病変形成機序は不明である。今回、機序解明のため髄鞘に分布する蛋白に着目し、それらの細胞内動態を検索した。【材料と方法】実験1:21日齢の雌のCrj:WI(Wistar)ラット12匹を用いた。投与群にはHCP 35 mg/kgを5日間反復経口投与し、7日間の回復期間を設けた。Days 2, 3, 5, 12に各3匹(内1匹は対照)を解剖した。実験2:21日齢の雄のCrj:(CD)SDラット15匹を用いた。投与群にはCPZ 1%含有餌を10日間与え、14日間の回復期間を設けた。Days 3, 6, 8, 10, 24に各3匹(Days 10, 24は各2匹; 内1匹は対照)を解剖した。4%paraformaldehydeで全身灌流固定後、脳、脊髄を採取し、HE染色と抗CNP, myelin basic protein(MBP), myelin proteolipid protein(PLP)抗体を用いた免疫染色を行った。【結果】実験1:大脳、小脳、延髄、脊髄の白質海綿状変化がDay 2から出現し、Day 5に最も顕著であった。Day 2から5では希突起膠細胞(Olg)の変性が認められ、Day 12では同細胞の腫大が認められた。抗CNP免疫染色では、対照群でOlgの細胞膜を縁取るように陽性所見が見られた。HCP投与群ではDay 2から5まで対照群と同様の陽性所見を示したが、Day 12では一部の細胞で細胞膜と細胞質全体が強陽性を示した。実験2:大脳、小脳の白質海綿状変化がDay 3から認められ、Day 8で程度が強かったが、HCPと比べかなり軽かった。Day 3から10ではOlgの単細胞壊死が認められ、Day 8で最も顕著であった。抗CNP免疫染色では、Day 3から8で一部の細胞で細胞質全体が陽性を示した。Day 8では細胞質全体が強陽性を示す細胞も認められた。また、抗MBP免疫染色では、Day 3から10で白質の染色性低下が認められた。【まとめ】CNPの発現はHCPでは海綿状変化の回復傾向とOlgの腫大が見られたDay 12で最も強く、CPZでは海綿状変化とOlgの単細胞壊死が目立つDay 8で強かった。このことから、CNPは髄鞘・Olg傷害後の再生に関連して、強く発現することが示唆された。

## P-82\*

### Busulfanの新生児ラット小脳脚へ及ぼす影響

○斎藤 翼<sup>1)</sup>, 安藤 亮<sup>1)</sup>, 大平 東子<sup>1)</sup>, 八幡 めぐみ<sup>1)</sup>, 西村 信雄<sup>1)</sup>, 田村 一利<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>(株)ボゾリサーチセンター)

【目的】Busulfan (BUS) はアルキル化抗がん剤であり、催奇形性作用や胎児中枢神経に対する障害作用等が知られている。これまでに我々はラット胎児の中枢神経や新生児の小脳顆粒細胞層への影響を明らかにしてきた。今回は、生後6日のラットにBUSを投与することにより惹起された小脳脚における組織障害について病理組織学的に検索したので報告する。

【材料と方法】動物は、生後6日の雄性Crj:CD(SD)新生児ラットを用いた。BUSはオリブ油に懸濁し、0、10、20及び30 mg/kgの用量で単回背部皮下に投与した。動物は、各群25匹とし、投与1、2、4、7及び14日に各群5匹を安楽死させ脳を採取した。脳は、秤量後10%ホルマリンにて固定後、パラフィン包埋切片を作製し、HE及び各種の特殊染色を施した。また、TUNEL染色やPhospho-Histone H3(H3)、GFAP等の免疫組織化学染色も行った。

【結果と考察】対照群では、いずれの時点においても小脳脚に組織学的変化はみられなかった。BUS群では、投与1及び2日の小脳脚領域において、核濃縮や核崩壊を特徴とする死細胞が散発的に出現した。これらの細胞は、TUNEL染色に陽性を示し、アポトーシスと考えられた。投与4及び7日では、同領域のアポトーシスは減少し、特に20及び30 mg/kg群で細胞分裂(H3陽性)が散発的に出現した。小脳脚領域のアポトーシス細胞や分裂細胞は、周囲の神経細胞に比べて小型であり、核周囲に明調領域を有することを特徴として、しばしば神経細胞に隣接して観察された。現在、本変化を示した細胞の同定を試みている。

【結語】BUSは、新生児ラットに単回投与することにより小脳脚にアポトーシスを惹起することが明らかとなった。このような障害は、投与後短期間に発現し、その後は細胞分裂を伴い速やかに回復することが示唆された。

## Perfluorooctane-sulfonate胎生期暴露の次世代ラットへの影響

○小林 康子<sup>1)</sup>, 武藤 朋子<sup>2)</sup>, 石田 憲太<sup>1)</sup>, 本橋 昌也<sup>1)</sup>, 今井 海<sup>1)</sup>, 和久井 信<sup>1)</sup><sup>1)</sup>麻布大学 獣医学部 比較毒性学研究室, <sup>2)</sup>財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所)

【背景】Perfluorooctane-sulfonate (PFOS)はヒトや野生動物を含む地球規模での汚染が危惧されている有機フッ素化合物である。PFOSは化学工業界において撥水剤・防汚剤・ポリマー・液晶などの製品に多用され代替困難な性質を持つことから、近年その使用量は拡大を示している。また、PFOSは長期にわたり環境中に存在することから生体が日常的に暴露されている可能性が高いことも示唆されている。さらに、母体からPFOS胎生期暴露を受けた次世代動物の諸臓器における形態異常・機能異常の発現報告も有り、PFOSの生体への詳細なリスク評価の確立が重要視されている。【材料と方法】SD(slc)ラットの妊娠期6-15日にPFOS 1mg、0.5mg/kg、または等量の溶媒を連続経口投与し、その後産出された次世代ラットを対象として出生雌雄数・体重・AGD等の各種パラメーターについて比較検討を行った。さらに、7,10,13週齢に剖検し病理組織学的検討を行った。【結果】次世代の雌雄比は、PFOS群において雄が増加する傾向が認められた。新生仔期の体重はPFOS雌雄群で用量依存的な減少を示し、開眼日数も有意な遅延を示した。またPFOS雌群ではAGDの有意な伸長を示した。さらに肝重量はPFOS群において増加傾向を示したのに対し、肺・精巣重量は有意に減少していた。病理組織学的検討から、13週齢のPFOS群で肺泡過形成の発生が認められ、さらに精巣ではstage2・3の増加とstage5の有意な減少が認められた。【考察】低用量PFOS胎生期暴露の次世代ラットにおいても新生仔期の成長抑制が示唆され、また性成熟後の肺の組織異常と精子形成攪乱が明らかとなった。さらに雌雄差も含め検討評価を行う。

ラットの発達期甲状腺機能低下に起因して海馬歯状回に増加する  
Reelin陽性細胞の特性○三枝 由紀恵<sup>1,2)</sup>, 禹 桂炯<sup>3)</sup>, 富士本 仁<sup>3)</sup>, 剣持 明<sup>1,2)</sup>, 嶋本 敬介<sup>1,2)</sup>, 広瀬 雅雄<sup>4)</sup>,  
三森 国敏<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>3)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup><sup>1)</sup>東京農工大学 獣医病理学研究室, <sup>2)</sup>岐阜大学 院 連合獣医, <sup>3)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部,  
<sup>4)</sup>内閣府 食品安全委員会)

【目的】Reelinはニューロンの発達に際して、その移動や位置決定に重要な役割を果たす。我々は昨年度の本学会で、ラット発達期甲状腺機能低下モデルを陽性対照とした化学物質によるニューロン発達障害の評価法として、海馬歯状回門に分布するReelin陽性細胞の解析の有用性を報告した。今回、甲状腺機能低下モデルの同部位で増加を示すReelin陽性細胞の特性を免疫組織化学的に更に検討したので報告する。【方法】雌SD系ラットに妊娠10日～離乳時(生後20日)まで抗甲状腺剤のメチマゾール200 ppm、プロピオチオウラシル3、12 ppmを飲水投与した。生後20日あるいは11週齢時の児動物について、歯状回門でのReelin、NeuN、Calbindin-D-28K (Calb)、GAD67陽性細胞の解析、11週齢時では更にReelinとNeuNの二重染色による解析を実施した。また、20日目では顆粒細胞層下領域におけるニッスル染色陽性アポトーシス小体及びPCNA陽性増殖細胞の解析を実施した。【結果及び考察】抗甲状腺剤暴露により、生後20日及び11週齢時で歯状回門におけるReelin陽性細胞が増加し、更に20日齢時ではCalb陽性細胞、11週ではGAD67陽性細胞が増加し、両時期で増加したReelin陽性細胞はGABA性介在ニューロンと判断された。また、11週時では成熟ニューロンマーカーであるNeuN陽性細胞数の増加を同部位で認めたが、Reelin陽性細胞はNeuNに弱陽性あるいは陰性を示し、その多くが未熟なニューロンであることが示唆された。更に、歯状回門のニューロン新生部位である顆粒細胞層下領域では、20日目でのみアポトーシス小体の増加と増殖細胞の減少を示し、発達期甲状腺機能低下時に限局したニューロン新生障害が示唆された。【総括】発達期甲状腺機能低下は歯状回門においてReelinを産生する未熟GABAニューロンの増加を誘発し、これは顆粒細胞層下領域におけるニューロン新生障害と細胞移動異常に対する代償性調節を反映する変化と判断され、後者は特にReelin陽性ニューロンの永続的増加への関与が示唆された。

## P-85\*

### 低用量のエストロジェン様作用物質による遅発効果における ラット下垂体の病理学的検討

○植田 芳英<sup>1)</sup>、今井 清<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>財団法人 食品農医薬品安全性評価センター)

雌ラットでは、胎生期あるいは新生児期のある一定時期（臨界期）に生理的な範囲を超えた大量のエストロジェン様作用物質であるethinyl estradiolあるいはp-t-octylphenolに暴露されるとandrogenizationが起き、正常な性成熟をむかえるにもかかわらず、早期に生殖機能の障害、特に発情周期の異常が現れること（遅発効果：delayed effect）が知られている。その発現機序としては、エストロジェン様作用物質の生殖器官への直接作用ではなく中枢神経系を介した作用である事が示唆されている。そこで雌における低用量のエストロジェン様作用物質の遅発効果をより詳細に検討する目的で、親動物に妊娠6日から哺育20日までdiethylstilbestrol (DES)を0.2、2.0あるいは20 ng/kg/day経口投与し、経胎盤および経乳的に少量のDESに暴露された雌ラットの下垂体を生後29週目に採取して、ER $\alpha$ 、FSHおよびprolactinを免疫組織化学的に染色し病理形態学的に検討した。その結果、持続的に発情周期の異常が観察された例では、下垂体前葉においてI型細胞の減少がみられ、さらにI型細胞、II型細胞ともにER $\alpha$ およびFSHの染色性が低下していることが明らかになった。一方、DES投与群で一過性に発情周期の異常が認められ、剖検時には正常の発情周期に復した動物においては、下垂体に持続性の発情周期の異常が観察された例に認められた形態学的変化は認められなかった。これらのことから、発情周期の異常（遅発効果）は下垂体に原因があるのではなく上位の制御機構の変調に起因した変化であることが明らかになった。現在、より上位の中枢神経系、特に視床下部-下垂体系への影響について検索中である。

なお、本研究は平成20年度厚生労働科学研究費補助金 高感受性集団に於ける化学物質の有害性発現メカニズムの解明及び評価法開発にかかる総合研究の一環として実施された。

## P-86

### 未成熟期の放射線照射による小卵胞障害の経時的変化

○吉田 緑<sup>1)</sup>、武田 賢和<sup>1)</sup>、島田 義也<sup>2)</sup>、井上 薫<sup>1)</sup>、森川 朋美<sup>1)</sup>、高橋 美和<sup>1)</sup>、

坂本 洋平<sup>1)</sup>、渡辺 元<sup>3)</sup>、田谷 一善<sup>3)</sup>、西川 秋佳<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>国立衛研・病理、<sup>2)</sup>放医研、<sup>3)</sup>東京農工大・獣医生理)

小卵胞に対する障害の検出は、その不可逆性から卵巣毒性の中でも重要である。放射線照射は小卵胞障害の代表例であり、未成熟期は特に高感受性とされる。今回我々は、小卵胞への毒性の発現パターンを検討するため、放射線照射後の卵巣における経時的な病理組織学的変化を未成熟ラットを用いて検索し、成熟期照射ラットと比較した。2および10週齢のDonryu雌ラットに0.2および1.0Gyのガンマ線を単回全身照射し、照射6時間、1日、1週間および9週間後に解剖して、卵巣および関連臓器の病理組織学的検査を行った。卵巣への影響は、未成熟期1.0Gy照射群にのみ観察された。照射6時間後より、大部分の原始および一次卵胞の卵細胞に明らかなアポトーシスが観察され、二次、前胞状および胞状卵胞の顆粒層細胞にもアポトーシスが散見された。24時間後、一次卵胞には顆粒層細胞のみが残存していた。1週間後に原始および一次卵胞は消失したが、前胞状および胞状卵胞に異常は認められなかった。いずれの照射動物の陰開口時期にも差はなく、照射7週後の9週齢まで性周期も正常であった。しかし11週齢には未成熟期1.0Gy照射動物では性周期が停止し、発情期を示す個体が急増し、卵巣は正常な卵胞や黄体を欠除し顕著な萎縮を示した。また上記とは別実験として、3週齢および7週齢の動物に1.0Gy単回照射し、4週後に卵巣と下垂体のホルモン測定を行った。その結果、3週齢照射動物においても原始および一次卵胞の卵細胞は消失したが、性周期およびホルモンの異常は認められなかった。これらの結果から、未成熟期の小卵胞は放射線照射に対し、高感受性であることが確認された。照射後の障害は小卵胞の卵細胞の早期アポトーシスに始まり、その後卵細胞の枯渇、小卵胞の消失へと進展したが、発育卵胞および性周期異常の発現まで1ヶ月以上を要することから、小卵胞への影響の検出には小卵胞の確認あるいは一定の観察期間等が重要であると考えた。

## SDラットでの各性周期における新旧黄体の機能解析

○武田 賢和<sup>1,2,3)</sup>, 吉田 緑<sup>1)</sup>, 井上 薫<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>, 坂本 洋平<sup>1)</sup>, 渡辺 元<sup>4)</sup>,  
田谷 一善<sup>4)</sup>, 山手 丈至<sup>3)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, (<sup>2)</sup>エーザイ株式会社 安全性研究所 筑波研究室,  
<sup>3)</sup>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,  
<sup>4)</sup>東京農工大学大学院 共生科学技術研究院 獣医生理学教室)

【目的】ラットを始めとするげっ歯類は、4~5日の不完全性周期であるため、黄体は形成後早急にその機能を失うが、組織学的には幾つかの性周期を越えて残存する。卵巣毒性物質には黄体を標的とするものも多いが、その毒性発現機序については不明な点が多い。本研究では、その基盤的研究の一環として、げっ歯類の通常性周期における黄体の機能を詳細に解析するため、各性周期における新世代黄体と旧世代黄体でのステロイド合成関連酵素の発現を比較検討した。

【方法】各性周期（発情前期、発情期、発情後期、休止期）のSDラットから卵巣を採取した。片側から凍結切片標本を作製し、Laser Capture Microdissection (LCM) 法によって新世代黄体ならびに旧世代黄体を回収し、real-time PCR法を用いて、ステロイド合成酵素であるP450scc、3 $\beta$ -HSD、20- $\alpha$  HSDのmRNA発現を解析した。また、もう一方の卵巣からはパラフィン切片標本を作製し、P450sccと3 $\beta$ -HSDの免疫組織化学的染色を実施した。

【結果及び考察】LCM法を用いたreal-time PCRの結果、新世代黄体では、旧世代黄体と比較して発情期、発情後期、休止期において20 $\alpha$ -HSD mRNAの発現量が低下し、発情後期においてP450sccと3 $\beta$ -HSDのmRNA発現量が上昇した。また、新世代黄体内の各性周期における各酵素の発現量は、P450scc mRNAが発情後期ならびに休止期において、3 $\beta$ -HSD mRNAが休止期において上昇し、20 $\alpha$ -HSD mRNAが発情前期以外で低下した。一方、旧世代黄体では20 $\alpha$ -HSD mRNA発現が休止期で上昇した。免疫組織化学的に、P450sccと3 $\beta$ -HSDは共に各性周期の全ての黄体で陽性反応を示し、特に世代の若い黄体ほど染色性が強い傾向が見られた。剖検時の血中プロゲステロン濃度は、発情後期において上昇した。以上の結果から、ラットの黄体は新規形成後の1性周期中にステロイド合成酵素発現が劇的に変化し、発情期から休止期にかけての一時期のみで機能化することが示唆された。

## P-88\*

## ラット薬剤誘導性心障害モデルにおけるバイオマーカーの検討

○北山 裕子<sup>1)</sup>, 杉本 繁夫<sup>1)</sup>, 松下 宗史<sup>1)</sup>, 近藤 泰史<sup>1)</sup>, 別枝 和彦<sup>1)</sup>, 山口 修司<sup>1)</sup>,  
箱井 加津男<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>大鵬薬品工業株式会社 徳島研究センター)

【目的】近年、心臓トロポニン-I (cTnI) や脳性・心房性ナトリウム利尿ペプチド (BNP, ANP) が心毒性に対して有効なマーカーであると報告されているが、マーカーと心臓の病理組織学的変化との相関性は必ずしも明確になっていない。そこで、メカニズムの異なる薬剤によるラット心障害モデルを用いて、各心毒性マーカーの変動と病理組織学的変化との関係について検討した。【方法】イソプロテレノール (ISO)、ドキシソルビシン (DXR)、モノクロタリン (MCT) をそれぞれ単回投与し、頸静脈から経日的に採血し、cTnI, BNP, ANPを測定した。また、病理組織学的検査と、臨床検査値やタンパク質・遺伝子発現レベル解析との比較を行い、各薬剤によって誘発される病理組織学的変化と各マーカーとの関係について検討した。【結果及び考察】ISO投与ラットでは、投与24時間に、左室心筋の変性・壊死、炎症細胞浸潤、投与10日には当該部位に線維化が認められた。血中cTnI濃度は投与後6時間で最高値を示し、その変動は組織障害の程度に依存していた。血中ANP濃度は24時間で最高値を示したが、上昇は軽度であった。またBNPの有意な上昇は認められなかった。DXRでは、心筋の軽度な変性・線維化が認められ、cTnIは13日目まで最高値を示したが、ANP, BNPの有意な上昇は認めなかった。MCTは、右室心筋細胞の軽度な肥大がみられ、BNPは投与後10日目、ANPは14日目まで有意な上昇が認められた。一方、cTnIの心筋細胞内での発現量は、ISO投与ラットでは組織障害の程度依存的に減少したが、DXR, MCTでは減少はみられなかった。以上の結果から、変性・壊死を伴う変化ではcTnIが、心筋細胞の肥大ではBNPとANPが、組織障害の程度に相関して有意に上昇するマーカーであることが示唆されたが、上昇時期は薬剤や心筋障害の程度や質によって異なるため、心毒性検出には、複数のマーカーを組み合わせる必要があると考えられた。

## P-89

### トキシコゲノミクス手法を用いたラット心筋毒性マーカー遺伝子の探索

○森 陽子<sup>1)</sup>, 殿村 優<sup>1)</sup>, 近藤 千晶<sup>1)</sup>, 上原 健城<sup>1)</sup>, 鳥井 幹則<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>塩野義製薬株式会社 安全性研究部門)

【目的】今回我々は、ラットにおける心筋毒性マーカー遺伝子を探索することを目的に、既知の心毒性物質を投与したラットの心臓における、網羅的遺伝子発現解析を実施した。

【方法】ラット (SD, 6週齢, 雄) に、作用機序が異なる既知の心毒性物質である isoproterenol (0.01 mg/kg, s.c.), doxorubicin (20, 40 mg/kg, i.p.), carbofuran (1.5 mg/kg, i.p.) を単回投与し、投与8及び24時間後に解剖して心臓を採材した。心臓の病理組織検査 (HE標本) を行うとともに、DNA microarray (Affymetrix RAT 230 2.0) を用いて左心室の心筋における網羅的遺伝子発現解析を行い、3化合物に共通して発現変動する遺伝子を選抜した。

【結果】病理検査: isoproterenol 及び carbofuran 投与群では心筋壊死及び炎症細胞浸潤が、doxorubicin の40 mg/kg投与群では水腫が認められた。doxorubicin の20 mg/kg投与群の心臓に著変は見られなかった。網羅的遺伝子発現解析: 3化合物に共通して発現上昇する32遺伝子を特定した。選抜した遺伝子は心筋障害の発現に伴い一過性に上昇するものが多く、isoproterenol 及び carbofuran 投与群では主に投与8時間後に、doxorubicin 投与群では主に投与24時間後に発現上昇が見られた。その中でも、*Spp1*, *Fhl1*, *Timp1*, *CC17*, *Reg3b* は両時点において比較的強い発現上昇を示した。さらに、これら5遺伝子のうち複数の遺伝子は、病理変化が見られなかった doxorubicin の20 mg/kg投与群においても両時点で発現上昇を示した。

【考察】作用機序の異なる3化合物に共通して発現上昇を示した32遺伝子、特に持続して強い発現上昇を示した *Spp1*, *Fhl1*, *Timp1*, *CC17*, *Reg3b* の5遺伝子は、毒性試験で汎用されるラットの心筋毒性を早期に検出する上で有望なマーカー候補遺伝子であると考えられた。今後さらに検討を重ね、これら遺伝子の有用性を検証していく。

## P-90

### Dysferlinを欠損するSJLおよびA/Jマウスの骨格筋における遺伝子発現解析

○小林 欣滋<sup>1)</sup>, 井澤 武史<sup>1)</sup>, 桑村 充<sup>1)</sup>, 山手 丈至<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 獣医学専攻)

【目的】我々は第25回本学会にて、ヒトの肢帯型筋ジストロフィー2B型のモデル動物であるSJLおよびA/Jマウスの骨格筋病変の発症に小胞体ストレスが関与する可能性が低いことを報告した。今回、両マウスの骨格筋病変への小胞体ストレスの関与をさらに追及すべく、小胞体ストレスマーカーを含む33の遺伝子発現の経時的変動について、TaqMan<sup>®</sup>プローブを用いたリアルタイムRT-PCR法により検討した。【方法】10および30週齢の雄性SJLおよびA/Jマウスと正常対照としてのBALB/cマウス (各系統各週齢3匹) の大腿直筋および腰部最長筋から採取したtotal RNAから逆転写反応により一本鎖cDNAを合成後、33の遺伝子に対するTaqMan<sup>®</sup>プローブを用いたリアルタイムRT-PCRを実施し、定量解析にはGAPDHをリファレンス遺伝子としたcomparative threshold cycle法を適用した。【結果・考察】いずれの系統および週齢においても、大腿直筋と腰部最長筋の間には遺伝子発現のパターンに大きな違いはなかった。小胞体ストレスマーカーに関しては、SJLおよびA/Jマウスともに、XBP-1の転写・スプライシングを制御するBiP/GRP78やBiP/GRP78の下流で制御を受けるATF6やCHOP/GADD153の発現量に顕著な変化はみられなかった。HSP70は、BALB/cマウスでは9週齢と比較して30週齢時に30~40倍発現量が増加し、これに対してSJLマウスでは10および30週齢ともに10~20倍の発現量で推移、A/Jマウスでは30週齢時に発現量が減少した。また、HSP70の補助因子であるHSP40も同様の発現推移を示した。HSP70は様々なストレスに対して防御効果を示すことから、10週齢のSJLマウスでみられたHSP70の発現誘導は早期にみられる骨格筋傷害に対する防御機構の一部を反映していると考えられた。

## P-91\*

### エピトープ改変による抗体医薬の毒性発現軽減に関する検討 -抗Desmoglein3抗体投与マウスの病理組織学的検討-

○加藤 千恵<sup>1)</sup>, 藤井 悦子<sup>1)</sup>, 三好 昌夫<sup>1)</sup>, 高居 宏武<sup>1)</sup>, 足立 健児<sup>1)</sup>, 加藤 淳彦<sup>1)</sup>,  
鈴木 雅実<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>中外製薬 安全研)

抗体医薬において、標的分子が正常組織に発現する場合、毒性と有効性の分離が課題となる。同一分子に対する抗体でも認識するエピトープの相違により惹起する生体反応が異なることが知られており、認識エピトープの異なる抗体を複数取得すること（エピトープ改変）は毒性軽減に有用であると考えられる。Desmoglein3 (Dsg3) は細胞間接着装置であるデスモゾームを構成する膜貫通蛋白であり、肺などの扁平上皮癌で高発現するため抗癌剤の標的分子として注目されている。しかし、ヒト天疱瘡患者では抗Dsg3自己抗体が検出されることが知られている。今回、毒性と有効性の分離を目的にAK23cとは異なるエピトープを認識する抗Dsg3抗体（18-1m抗体、N末端161-490）を作製し、マウスの反応を病理組織学的に検索した。【材料と方法】18-1m抗体及び溶媒（PBS）を、SCIDマウス（メス、13週齢）に週1回計3回静脈内投与し最終投与後2日に剖検した。剖検時にAK23c処置により病変が惹起される皮膚、食道を採取し病理組織学的に検索した。また、AK23c抗体単回静脈内投与後4日に剖検し、同組織を病理組織学的に検索した。【結果および考察】18-1m投与群では一般状態に異常はなく、病理組織学的にも食道、皮膚に病変は認められなかった。一方、AK23c投与群では投与翌日より体重減少、一般状態の悪化が認められた。病理組織学的には食道粘膜上皮の全層にわたる壊死及び炎症細胞浸潤、皮膚毛細胞の単細胞壊死など天疱瘡に類似した病変が認められた。なお、一般状態悪化の主因は、食道病変による摂食障害に起因するものと考えられた。以上、認識エピトープの異なる2つの抗Dsg3抗体では重層扁平上皮における病変発現が異なっており、抗体医薬の研究開発においてエピトープ改変は毒性の軽減に有用であることが示された。

## P-92\*

### SPFブタの病理組織学的検査における背景的变化

○石澤 由希<sup>1)</sup>, 原野 里美<sup>1)</sup>, 新屋 希子<sup>1)</sup>, 清川 見香<sup>1)</sup>, 藤本 美穂<sup>1)</sup>, 西村 伸一郎<sup>1)</sup>,  
松井 元<sup>1)</sup>, 志垣 隆通<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>財団法人化学及血清療法研究所 病理部)

【目的】近年、ヒトに類似した生物学的要素を持つことから、実験動物としてブタが利用されるようになってきているが、実験動物として使用されるブタの病理組織学的な背景データの報告は少ない。当所ではSPFブタを用いて動物用ワクチンの安全性試験を実施している。そこで今回、今までに実施された試験のSPFブタの病理組織学的背景データを報告する。

【方法】動物は安全性試験の対照群として用いられた2週齢から4ヶ月齢の雌雄各14匹である。検査対象器官は脳、脊髄、肝臓、腎臓、心臓、肺、気管、胃、十二指腸、空腸、結腸、膵臓、脾臓、胸腺、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、皮膚及び生殖器等である。いずれの器官も常法に従いパラフィン包埋切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して光学顕微鏡下で観察した。

【結果】肝臓、肺、腎臓及び消化管などに変化が認められた。肝臓の主な変化としては実質に単核細胞、好中球を主体とするごく軽度の細胞浸潤が認められた。肺の変化としては気管支及び気管支周囲に単核細胞、リンパ球を主体とする細胞浸潤が認められ、その程度はごく軽度から軽度であった。腎臓の主な変化としては間質に単核細胞、リンパ球を主体とする細胞浸潤が認められ、その程度はごく軽度から軽度であった。消化管の主な変化としては固有層にリンパ球を主体とする細胞浸潤が認められ、その程度はごく軽度から中等度であった。

【まとめ】一般にコンベンショナル飼育環境のブタでは肺炎、胸膜炎等の病変が観察されたり、離乳直後の消化不良等の影響を受け、腸絨毛の萎縮、杯細胞の過形成、リンパ小節の過形成等が観察されたりすることがある。しかし、清浄環境下で飼育されているSPFブタではこのような変化はみられず、いずれの器官の変化も軽微であり、全体的に背景的变化は少なかった。

## 長期飼育BrlHan:WIST@Jcl (GALAS) ラットにおける自然発生性腫瘍、 特に造血器系腫瘍の特徴について

○桑原 真紀<sup>1)</sup>, 大沼 彩<sup>1)</sup>, 高橋 尚史<sup>1)</sup>, 樫本 幸子<sup>1)</sup>, 小嶋 五百合<sup>1)</sup>, 千葉 裕子<sup>1)</sup>,  
吉田 敏則<sup>1)</sup>, 中島 信明<sup>1)</sup>, 原田 孝則<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>財団法人 残留農薬研究所)

【背景】近年農薬の慢性毒性ないし発がん性試験に用いられるラットの系統として、従来のF344やSDに加え、Wistar Hannover系ラットが用いられることが多くなっている。毒性評価の前提として各系統のラットの背景病変を把握しておくことは重要なことであり、また、安全性を確実に評価できる系統を選ぶことが好ましいと考えられる。しかしながら、F344およびSDラットに比較して、Wistar Hannover系ラットでは、その系統の固定が最近であるため背景データを蓄積しつつある段階であり、情報の収集はまだまだ十分ではない。米国NTPにおいても前2系統については豊富なデータベースを有しているが、Wistar Hannoverについては情報の提供はない。そこで我々は、当研究所において実施されたWistar Hannover系ラットを用いた長期試験における腫瘍性病変、特に造血器系病変に着目し、この系統のラットにおけるこれら病変の特徴を把握することを目的として回顧的検索を行った。【方法】2005～2007年に弊所で実施したBrlHan:WIST@Jclラットを用いた発がん性試験5試験において、腫瘍性病変の背景データを収集した。さらに、比較的多く認められた悪性リンパ腫と診断された動物について、雌雄別に発生頻度を算出し、発生部位別に集計した。なお、これらの発がん性試験において、検体の造血器系腫瘍の誘発は否定されているため、対照群および高用量群とともに集計対照とした。【結果】全動物816例中、悪性リンパ腫と診断された動物は44例であり、雌雄別の発生頻度は、雄17/408 (4.2%)、雌27/408 (6.6%)であった。所見の認められた臓器は胸腺が100%と最も高かったが、詳細に検索すると、胸腺のみに所見がみられるもの、胸腺に加え肝臓、脾臓およびリンパ節にも所見が認められるものの2つに分類できることがわかった。現在、これらの標本についてLymphocytic thymomaとの鑑別も含めて病理組織学的検索を行なっているところである。

## カニクイザルにおけるリンパ器官の形態学的研究 －免疫毒性評価のための定量的解析－

○森山 亜紀子<sup>1,2)</sup>, 藤島 純子<sup>1)</sup>, 古川 知宏<sup>1)</sup>, 吉川 剛<sup>1)</sup>, 児玉 倫哉<sup>1)</sup>, 笹木 祐司<sup>1)</sup>,  
楊 秀英<sup>1)</sup>, 永岡 隆晴<sup>1)</sup>, 前田 博<sup>1)</sup>, 平井 卓哉<sup>2,3)</sup>, 山口 良二<sup>2,3)</sup>

(<sup>1)</sup>株式会社 新日本科学 安全性研究所, <sup>2)</sup>山口大学大学院連合獣医学研究科, <sup>3)</sup>宮崎大学農学部獣医病理学講座)

【目的】カニクイザルは近年毒性試験への使用が増加している動物種であるが、病理学的に免疫毒性を評価する際に必要な免疫系器官についての形態学的研究が不足している。今回、カニクイザルのリンパ器官について定量的にデータ解析をおこなったため報告する。【材料・方法】3～8歳の中国産雌雄カニクイザルの脾臓、全身の主要リンパ節およびパイエル板を採取し、HE染色、抗CD3抗体、抗CD20抗体を用いた免疫組織化学を実施し、analySISソフトウェアを用いて画像解析を行った。また、脾臓およびリンパ節の重量とサイズ測定も合わせて実施した。【結果】病理組織学的検査を実施するにあたり、リンパ節においては採取および標本作製の容易さ、重量およびサイズのばらつきが小さいことにより顎下リンパ節と腸間膜リンパ節を選択することが適切と考えられた。パイエル板においては複数箇所を短軸に標本作製することによりほぼ確実に全ての構成要素が観察可能であると考えられた。脾臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節およびパイエル板におけるリンパ濾胞の直径の平均±標準偏差はそれぞれ $515.7 \pm 124.3 \mu\text{m}$ 、 $279.7 \pm 60.7 \mu\text{m}$ 、 $209.1 \pm 40.5 \mu\text{m}$ 、 $305.2 \pm 46.2 \mu\text{m}$ であった。T cell領域/B cell領域の面積の比率はそれぞれ0.41、1.42、1.33、0.50であった。脾臓、リンパ節、パイエル板いずれのリンパ濾胞においても胚中心は明瞭であった。いずれのデータにおいても雌雄差は認められなかった。【まとめ】カニクイザルでは、脾臓のリンパ濾胞の大きさがWistarラットの文献値の約2.3倍であるなど、いずれのリンパ器官においてもリンパ濾胞が明瞭であった。各リンパ器官の特徴としては、リンパ節においてはT cellが優位であり、脾臓とパイエル板においてはB cellが優位であった。

## P-95\*

### CrI: CD (SD)ラットにおける胸腺及び脾臓の週齢及び性差に関連する 免疫組織化学的变化

○児玉 倫哉<sup>1)</sup>, 森山 亜紀子<sup>1)</sup>, 岡崎 孝信<sup>1)</sup>, 佐藤 民雄<sup>1)</sup>, 岩重 秀一郎<sup>1)</sup>,  
谷川 洋平<sup>1)</sup>, 徳永 典昭<sup>1)</sup>, 笹木 祐司<sup>1)</sup>, 古賀 正<sup>1)</sup>, 上村 裕洋<sup>1)</sup>, 楊 秀英<sup>1)</sup>, 前田 博<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>株式会社 新日本科学 安全性研究所)

【目的及び方法】 新生児毒性や長期試験の免疫毒性評価において、免疫系の発達および性差が免疫系に与える影響は知っておく必要がある。我々は雌雄CrI: CD (SD)ラット (生後1日齢, 1, 2, 3, 4, 9, 19, 23, 46および57週齢) の胸腺および脾臓を採取し、器官重量を測定後、抗体CD3 (Pan-T), CD4 (helper/inducer T), CD8 (suppressor/cytotoxic T), CD45R (B cell) およびED1 (マクロファージ) を用いて免疫染色を行った。各陽性細胞を画像計測ソフトを用いて、胸腺皮質および髄質領域ならびに脾臓PALSおよび辺縁帯 (MZ) 領域のカウントを行い、各週齢および性別毎に比較した。

【結果】 胸腺において、脳重比は生後9週、体重比は生後3週まで増加し、以降は加齢に伴い減少していた。T細胞は週齢、雌雄間において明らかな差はみられなかったものの、皮質に比べ髄質の細胞数密度が加齢に伴い増加し、CD4+/CD8+比は生後1週に高く、髄質が皮質に比べ高値であった。B細胞は皮質および髄質で加齢に伴い出現し、マクロファージは皮質および髄質で加齢に伴い増加していた。脾臓において、脳重比は加齢に伴い緩やかに増加、体重比は生後2週まで増加し、以降は加齢に伴い減少していた。T細胞はPALSで生後2週に増加し、MZで生後以降推移に変化はみられず。CD4+/CD8+比はPALSおよびMZで生後1週に高く、MZがPALSに比べ高値であった。B細胞はPALSで生後から加齢に伴い、減少、増加を繰り返す傾向がみられ、MZで生後1週で顕著に高値であった。マクロファージはPALSで生後2週以降増加、MZで生後3週に増加し、雌で顕著であった。

【まとめ】 SDラットにおける胸腺、脾臓の重量および細胞構成の生後から約1年間の経時的推移には雌雄でほぼ同様な成長過程が認められたものの、各週齢における雌雄にはそれぞれ異なった特徴があることが確認された。

## P-96

### 発癌試験に用いられるマウス3系統 (NMRI,CD-1,B6C3F1) の背景データの比較 - 病理組織所見を中心として -

○岩田 聖<sup>1)</sup>, Tanja Razinger<sup>1)</sup>, Klaus Weber<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>Harlan Laboratories Ltd.)

マウスを用いた2年間発がん性試験を実施する際の系統選択の一助として、NMRI, CD-1, B6C3F1の3系統マウスの背景データを比較検討した。材料はHarlan Laboratories Ltd.で実施された2年間発がん性試験の背景データを用いた。また、NTPのB6C3F1マウス発癌試験腫瘍性病変の背景データも比較参考とした。

【結果】 **NMRIマウス**の主な特徴: (1)死亡率が高い (♂: 56.9% ♀: 76.8%)。 (2)Malignant lymphoma, Alveolar/bronchiolar adenoma, Harderian gland adenoma などマウスに好発する腫瘍/増殖性病変の発生率が他系に比べ全般に高い (肝細胞性腫瘍を除く)。 (3)Glanular cell Tumor が 精囊, 卵巣, 子宮 に発生する。 (4)卵巣腫瘍が他系に比べ発生率が高い。 (5)非腫瘍性病変では、Liver cell necrosis / Kupffer's cell proliferation, Dermatitisなどの発生率が高い。 **CD-1マウス**の主な特徴: (1)死亡率が高い (♂: 52.2% ♀: 61.1%)。 (2)マウスに好発する腫瘍の総腫瘍数が3系統間では最も低い。 (3)自己免疫疾患と思われるAmyloidosis(繁殖コロニー, 飼育環境による), Periarteritis/Arteritis, Dermatitis の発生率が高い。 (4)Chronic progressive nephropathy やGlomerulosclerosisの発生率が高い。 (5)腺胃のDiffuse hyperplasiaの発生率が高い。 (6)その他の非腫瘍性病変では、Cardiomyopathy, 包皮腺/陰核腺のInflammation, Dilationや骨髄のGranulopoiesis, 鼻腔のDeposits of eosinophilic substance の発生率が高い。 **B6C3F1マウス**の主な特徴: (1)死亡率が低い (♂: 17.7% ♀: 26.3%)。 (2)肝細胞性腫瘍/増殖性病変の発生率が高い。 (3)Estrogenや性ホルモンの均衡異常が原因と考えられている子宮のCystic endometrial hyperplasia, 骨(Sternum, Femur)のFibro-Osseous Lesion の発生率が高い。 (4)その他の非腫瘍性病変では、脳(Thalamus)のMineralization の発生率が高い。

## P-97\*

### 雌性F344系ラットの腹腔内に認められた肉腫様悪性中皮腫の1例

○大沼 彩<sup>1)</sup>, 高橋 尚史<sup>1)</sup>, 樫本 幸子<sup>1)</sup>, 吉田 敏則<sup>1)</sup>, 桑原 真紀<sup>1)</sup>, 千葉 裕子<sup>1)</sup>,  
中島 信明<sup>1)</sup>, 原田 孝則<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>財団法人 残留農薬研究所)

【背景】悪性中皮腫は、F344系ラットの雄において加齢に伴い自然発生する腫瘍で、特に陰嚢内面や精索脂肪織に好発することが知られている。弊所のF344系ラットの背景データにおいても、悪性中皮腫は今まで雄にのみ観察されており、また組織学的に腫瘍細胞の乳頭腺管状増殖が主体をなす上皮型が多くみられることを経験している。今回我々は、悪性中皮腫の発生が稀な雌において肉腫様増殖を示す悪性中皮腫を経験したので、その病理組織学的検索結果を報告する。【症例】本症例は、ある化合物の発がん性試験の中間用量群に供試され、92週齢時に死亡したF344/DuCrIjの雌ラットの1例である。剖検において、腹腔内脂肪織に微小な白色腫瘍が多数観察され、中等度の血様腹水を伴っていた。本病変は投与との関連性はなく、自然発生性の病変であると考えられた。【結果】組織学的検査では、異型性の強い核と好酸性の細胞質内に空胞を有する腫瘍細胞が観察され、充満した空胞により核が辺縁に圧排される印環細胞様を呈する部分もみられた。腫瘍細胞は充実性、結節状増殖を主体とし、一部では胞巣状増殖を示していた。また、肝臓、脾臓および卵巣への播種性転移も認められた。腫瘍細胞にみられた空胞はオイルレッドO染色陰性であった。免疫組織学的検査では、腫瘍細胞はCytokeratin, Vimentin, Mesothelin, Podoplanin, およびS-100抗体に陽性を示し、 $\alpha$ -smooth muscle actinおよびCalretinin抗体では陰性であった。【考察】腹腔内に観察された本症例は、肉腫様増殖を示し、また細胞質内に空胞が認められたことから、当初脂肪肉腫が疑われた。しかし、その後の特殊染色および免疫染色の結果より「悪性中皮腫」と診断した。

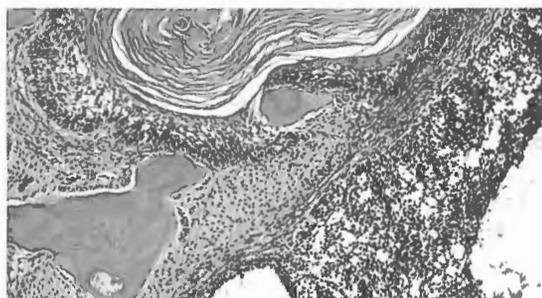
## P-98

### F344ラットにみられた悪性エナメル上皮腫の1例

○高信 健司<sup>1)</sup>, 妹尾 英樹<sup>1)</sup>, 梅田 ゆみ<sup>1)</sup>, 相磯 成敏<sup>1)</sup>, 長野 嘉介<sup>1)</sup>, 福島 昭治<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター)

ラットの稀な歯原性上皮由来腫瘍である悪性エナメル上皮腫の一例について報告する。動物はがん原性試験に供試されたF344/DuCrIj雌ラットである。症状観察で82週齢から口周囲に長径10mmの硬い腫瘍として認められ、90週齢で死亡した。剖検で鼻先から頭部にかけて長径60mmの隆起性結節が認められた。病理組織像：病変は左側上顎部の切歯に相当する部位を中心とし、骨を破壊しながら周囲組織に広がっていた。腫瘍組織はエナメル器に類似した大小多数の胞巣を形成していた。胞巣辺縁部ではエナメル上皮に類似した細胞が柵状に配列し、胞巣内部でエナメル髓様の細胞が増殖、中心部に扁平上皮化生がみられた。また、充実性増殖を示す部分も認められた。本腫瘍はエナメル質や象牙質の形成がみられず、エナメル器に類似した組織の形成がみられるというエナメル上皮腫の特徴を有している。更に、本腫瘍は骨組織や周囲組織への破壊性増殖を強く示すことから悪性エナメル上皮腫と診断した。また、本腫瘍は角化が顕著であることから、International Harmonization of Rat Nomenclature (2000) におけるAmeloblastoma, acanthomatousに相当するものと考えた。なお、当センターのがん原性試験のヒストリカルデータ (雄:2399例, 雌:2197例) では本腫瘍は1例も認められていない。



## カニクイザルに認められたoncocyteの特徴を呈する 自然発生性甲状腺濾胞腺腫の1例

○穴川 明子<sup>1)</sup>, 藤平 司郎<sup>1)</sup>, 村上 雄一<sup>1)</sup>, 藤井 恒雄<sup>2)</sup>, 岡崎 欣正<sup>1)</sup>, 仲辻 俊二<sup>1)</sup>,  
大石 裕司<sup>1)</sup>, 松本 正博<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>アステラス製薬(株) 安全性研究所 毒性病理研究室, (<sup>2)</sup>アステラス製薬(株) 安全性研究所 開発毒性研究室)

【はじめに】サルの上肢腺腫瘍の発生についてはいくつかの報告がなされているが、腫瘍の組織形態を詳細に述べたものは少ない。今回、我々はoncocyteの特徴を呈する自然発生性の甲状腺濾胞腺腫に遭遇したので、その病理組織学的特徴を報告する。【材料及び方法】動物は13週毒性試験に供された5歳齢の雄のカニクイザルで、一般状態、臨床検査および剖検時の肉眼観察で異常は認められなかった。全身諸臓器をホルマリン固定し、常法に従ってパラフィン包埋後、HE染色を施し病理組織学的検査を行った。更に、甲状腺については抗thyroglobulin, prohibitin抗体等を用いた免疫組織化学染色を実施した。【結果】病理組織学的に、片側の甲状腺に径2 mm大の弧在性結節性病巣を認めた。病巣は被膜形成を伴わず、境界明瞭で周囲の正常甲状腺組織を軽度圧排し、周囲の正常組織とは異なる様々な大きさ・不規則な形状の濾胞構造を呈した。濾胞構造はコロイド様物質を容れていた。濾胞構造を構成する細胞は豊富な好酸性細胞質を有する多角形あるいは円柱状の大型細胞で、核小体が明瞭で、2核を有する細胞も時折認められた。これら細胞の細胞質およびコロイド様物質は免疫組織化学的にthyroglobulinに陽性を示した。また、大多数の細胞はミトコンドリアのマーカである抗prohibitin抗体に対して瀰漫性微細顆粒状に陽性反応を示し、ミトコンドリアが細胞質内に充満するoncocyteの特徴を呈した。なお、浸潤性増殖あるいは他臓器への転移は認められなかった。以上の病理組織学的および免疫組織化学的所見より、本症例をoncocyteの特徴を呈する甲状腺濾胞腺腫と診断した。

## コモンマーモセットの小腸で認められた豊富な細胞質を有する 大型細胞の組織学的同定

○名生 賢介<sup>1)</sup>, 真部 唯<sup>1)</sup>, 今泉 美波<sup>1)</sup>, 池上 仁<sup>1)</sup>, 木本 直哉<sup>1)</sup>, 柘植 真裕美<sup>2)</sup>,  
住田 浩之<sup>3)</sup>, 牛田 和夫<sup>1)</sup>, 山口 格<sup>1)</sup>, 今田 輝義<sup>1)</sup>, 高場 克己<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>協和発酵キリン(株) 安全性研究所, (<sup>2)</sup>協和発酵キリン(株) バイオ生産技術研究所, (<sup>3)</sup>協和発酵キリン(株) 研究推進部)

【目的】コモンマーモセットの回腸粘膜固有層及び粘膜下組織において、これまで観察経験のない豊富な細胞質を有する大型細胞が認められた。この細胞を同定することを目的とした。  
【方法】10 vol%リン酸緩衝中性ホルマリンに固定された回腸標本を材料として、特殊染色 [Oil red O染色、過ヨウ素酸シッフ染色 (PAS) 染色、リントングステン酸ヘマトキリン (PTAH) 染色、マッソン・トリクローム染色] 並びに電子顕微鏡観察を実施した。  
【結果】この細胞は、PAS染色で弱陽性を示す細胞質全体の微細顆粒及び複数の滴状物が認められ、Oil red O染色でも細胞質に淡赤色の微小な顆粒及び濃赤色の滴状物が認められた。Masson trichrome及びPTAH染色は、陰性を示した。よって、これらの細胞内には、中性多糖類又は脂肪成分が含まれる可能性が示された。電子顕微鏡の観察では、細胞質に核ほどの大型の小胞を数個有するタイプの細胞と、サイズが様々な小型の小胞を多数有するタイプの細胞が確認できた。大型の小胞は電子密度が中等度で均一な構造を示しており、脂肪滴状構造である可能性が考えられた。小型小胞には電子密度の異なる滴状構造物を含むものが存在したが、細胞内には電子密度の低い滴状構造物を有する小胞が多数認められた。電子密度の低い滴状構造物は中性脂肪であると考えられ、電子密度の高い構造物はリン脂質である可能性が考えられることより、本細胞質内に多数観察された小胞はライゾソームであると考えられた。  
【結論】コモンマーモセットの回腸の固有層及び粘膜固有層で認められた細胞は脂肪成分を貪食したライゾソームを多数含んで、大型化したマクロファージ系の細胞と考えられた。

P-101\*

## 白色ウサギに発現した牛眼症：先天性隅角發育異常緑内障

○吉川 千奈美<sup>1)</sup>、勝田 修<sup>1)</sup>、吉見 美和<sup>1)</sup>、奈良間 功<sup>2)</sup>

(<sup>1)</sup>参天製薬株式会社 研究開発センター、<sup>2)</sup>摂南大学 薬学部 病理学研究室)

【背景】牛眼は先天的形成異常のため隅角からの房水流出障害を起こし、眼圧が上昇する早発型發育異常緑内障である。これまでに、ウサギにおける牛眼症は数例で報告されているが、病態の詳細は明らかではない。今回、あるブリーダーから牛眼症状を呈する日本白色種 (JW) およびニュージーランドホワイト種 (NZW) ウサギ各2例を供与され、眼科学的小および病理学的に検査した。【方法】眼科学的検査として、眼圧測定、眼底像およびスリットランプを用いた前眼部の観察を行った後、76および86週齢のJWウサギと68および93週齢のNZWウサギ各1例を解剖し、光顕および透過電子顕微鏡による超微形態学的検索を行った。正常対照として、52週齢のJWウサギ2例、58、64、65週齢のNZWウサギ3例を用いた。【結果】牛眼症例の外観では、特徴的な眼球の突出が5/8眼に認められた。眼圧検査では、正常と比較して高値を示すパターンが4/8眼に、午前中の眼圧が高く昼間に徐々に下降し夜間に再び上昇するという異常な変動パターンが5/8眼にみられた。そのうち3眼では両パターンを併発していた。眼底像の観察により視神経乳頭部の陥凹が2/3眼、スリットランプを用いた観察により角膜混濁が3/6眼、角膜表面の不整が5/6眼に確認された。病理組織学的には、眼球容積の著明な拡大、前房の拡大が認められ、隅角において線維柱帯 (TM) および櫛状靭帯の形成不全、膠原線維の増生などの変化が確認された。超微形態学的に、TM層板の間隙に細線維状物質、基底膜様物質および細顆粒状物質が増加、蓄積していた。持続的な高眼圧による二次的な変化として、後眼部には網膜萎縮が、視神経では乳頭部の陥凹、星状膠細胞増生を伴う軸索の萎縮および髄鞘の菲薄化が認められた。また、前眼部では眼球突出によるドライアイ様の症状に関連する変化として、角膜上皮の菲薄化および有糸分裂像の増加が認められた。これらの変化にJWおよびNZWの系統による違いはみられなかった。

P-102\*

## カニクイザルにおける円錐角膜症例

○徳永 典昭<sup>1)</sup>、児玉 倫哉<sup>1)</sup>、楊 秀英<sup>1)</sup>、荒木 智陽<sup>1)</sup>、佐藤 万里<sup>1)</sup>、岩重 秀一郎<sup>1)</sup>、  
谷川 洋平<sup>1)</sup>、内村 美恵<sup>1)</sup>、石丸 啓介<sup>1)</sup>、笹木 祐司<sup>1)</sup>、上村 裕洋<sup>1)</sup>、前田 博<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>株式会社 新日本科学 安全性研究所)

【緒言】円錐角膜は角膜中心部の円錐状突出を特徴とする非炎症性疾患であり、ヒト、イヌ及びマウスにおける発生が報告されているが、カニクイザルにおける報告はない。我々は、カニクイザルの円錐角膜の症例を経験したので、血清免疫グロブリン検査、眼科的検査、病理組織学的検査及び電子顕微鏡検査結果を報告する。【方法】症例は無処置の7歳カニクイザル (雄、中国産) である。剖検4ヵ月前より円錐角膜の症状を呈していたため、月に1度 (計5回) 眼科的検査及び剖検4ヵ月前に1度角膜の厚さを測定した。眼球を3%グルタルアルデヒド及び2.5%ホルマリン混合液で固定し、光学顕微鏡的検査及び透過型電子顕微鏡検査を実施した。剖検時の血清を用いて非特異的IgG、IgA、IgM、IgD及びIgEを測定した。【結果】眼科的検査では、上眼瞼及び前額部の紅斑がみられ、カニクイザルが自ら引掻いた痕跡であると考えられた。また、角膜の混濁、浮腫及び円錐状の突出が観察された。角膜の厚さは、中心部で273  $\mu\text{m}$ 、辺縁部で525  $\mu\text{m}$  であり、中心部が顕著に菲薄化していた。血清免疫グロブリン検査では、非特異的IgEレベルが高値を示した。病理組織学的検査では、角膜全般に上皮及び角膜固有層の菲薄化がみられたが、角膜中央部で辺縁と比較してより顕著であった。角膜中央部の上皮は、細胞数が減少し、基底細胞が扁平化していた。ボウマン膜では部分的な断裂や褶曲が観察された。角膜固有層では、膠原線維の菲薄化や不整配列が観察された。また、デスメ膜でも部分的な褶曲が観察された。角膜炎は一部消失していた。電子顕微鏡検査では角膜上皮基底細胞の萎縮が観察された。【まとめ】カニクイザルの円錐角膜はヒトと同様の組織像を呈していた。また、ヒトの円錐角膜で血清IgEの高値が示されることが報告されており、本症例でも同様の結果が得られたことからアレルギーの搔痒感によって眼を擦る物理的な刺激が円錐角膜の発生に関与している可能性があった。

## カニクイザルにみられた両眼白内障

○笹木 祐司<sup>1)</sup>, 児玉 倫哉<sup>1)</sup>, 岩重 秀一郎<sup>1)</sup>, 楊 秀英<sup>1)</sup>, 上村 裕洋<sup>1)</sup>, 前田 博<sup>1)</sup>

(1)株式会社 新日本科学)

【はじめに】サル類の白内障は、ヒトと同様に加齢による発生の増加が知られているが、カニクイザルではその多くが軽微な症例であり、病理組織学的な検索の報告はほとんどない。今回、7歳齢のカニクイザルの両眼に重度の白内障が認められたので報告する。

【材料および方法】症例は、無処置の7歳（剖検時）の中国産雌カニクイザルで、剖検の3ヶ月前には白内障が確認されていた。ホルマリン固定した左右眼球について、常法によりパラフィン切片を作成し、HE染色、PAS染色、マッソントリクローム（MT）染色、免疫染色（ビメンチン、ケラチン、 $\alpha$ -SMA）を施し、病理組織学的に検索した。

【結果】左右眼球は外観から明らかな水晶体の白濁が認められ、固定後の剖面において、水晶体は、右は約2mm、左は約1.5mm厚に菲薄化していた。眼球以外の臓器には肉眼的異常はみられなかった。組織学的には、左右眼球ともに、水晶体の核および皮質の大部分が消失・空洞を形成し、不規則塊状に膨化した水晶体線維が水晶体包および上皮下にみられた。水晶体線維内には大小の空胞が散在しており、前面および後面には核が残存していたが、水晶体線維に石灰化はみられなかった。上皮細胞の細胞質内には明瞭な空胞が多数みられた。右眼球では、前面水晶体包下に、水晶体上皮と連続して、MT染色で青染する膠原線維を伴った紡錘形細胞の増生がみられた。紡錘形細胞は、免疫染色においてビメンチン、ケラチンおよび $\alpha$ -SMA陽性であった。左眼球の一部では、水晶体包・上皮細胞間に、紡錘形細胞を含まない膠原線維の蓄積がみられた。水晶体包には一部に変形・皺がみられた以外に著変は認められなかった。虹彩等の水晶体への癒着はみられず、角膜、網膜にも著変は認められなかった。

【まとめ】本症例は、水晶体線維の変性および融解を主とする過熟白内障に相当すると考えられた。水晶体包下の紡錘形細胞は、水晶体上皮に由来するものと考えられた。

## 若齢SDラットに認められた赤白血病の1例

○山本 絵美<sup>1)</sup>, 丸山 敏之<sup>1)</sup>, 増野 功一<sup>1)</sup>, 藤澤 可恵<sup>1)</sup>, 土屋 紀子<sup>1)</sup>, 高須 伸夫<sup>1)</sup>

(1)塩野義製薬株式会社 新薬研究所)

赤白血病は赤芽球系細胞の増殖病変であり、げっ歯類では薬剤性、放射線照射あるいは実験的ウイルス感染により誘発されることが知られているが、自然発生性の赤白血病は非常に稀である。今回我々は若齢SDラットにおける自然発生性の赤白血病に遭遇したので、その病理組織学的特徴について報告する。【材料・方法】症例は雄のCrj:CD(SD)ラットで6週齢時に腹部膨満、顔面・可視粘膜蒼白などの症状が認められたため、7週齢時に切迫殺を行った。末梢血スミアはギムザ・PAS染色を行った。肝臓・脾臓・心臓・腎臓・肺・脾門リンパ節・大腿骨及び精巣を10%中性緩衝ホルマリン液で固定、パラフィン包埋後、HE染色を行った。また、肝臓・脾臓については抗ヘモグロビン抗体による免疫組織化学染色及び透過型及び走査型電子顕微鏡による観察を行った。【結果】肉眼的には肝臓・脾臓・脾門リンパ節の腫大が認められた。末梢血スミアでは細胞質に空胞をもつ異常な赤芽球が認められ、空胞はPAS染色に陽性を示した。組織学的に、肝臓では大型で円形～紡錘形を呈する細胞質に乏しい細胞が、類洞内で増殖し、肝細胞を圧排していた。増殖細胞の中には、濃染する核と暗い細胞質を持つ赤芽球様の細胞も認められた。脾臓の赤脾髄・骨髄・脾門リンパ節・腎臓・肺にも同様の細胞の増殖が認められた。免疫組織化学的には増殖細胞の多くが抗ヘモグロビン抗体に陽性を示した。電子顕微鏡による観察では、増殖細胞は表面が平坦な球形から楕円形的大型細胞で、核は大型の核小体と周縁に濃染するクロマチンを有し、細胞質は細胞小器官に乏しく、豊富なフリーリボソームやグリコーゲン顆粒を有していた。【まとめ】以上の結果より、本症例を赤白血病と判断した。また、本症例の特徴はヒトの赤白血病の分類のひとつであるPure erythroid leukemiaの特徴と一致していた。これまでにラットにおいてPure erythroid leukemiaと同様の特徴を持つ症例の報告はなく、自然発生性病変の1つとして有用な知見である。

# 発表者索引

(数字は演題番号)

<b>A</b>		古川 知宏	P-94	猪又 晃	P-6, P-76
阿部 寛	P-50	二口 充	S1-5, O-1	井上 薫	O-5, P-29, P-42, P-86, P-87
阿部 正義	P-22	<b>G</b>		井上 知紀	P-14, P-16, P-75
足立 健児	P-91	蒲生 俊恵	O-6	入江 かをる	P-29, P-42
相磯 成敏	P-37, P-98	魏 民	P-15	石田 憲太	P-57, P-58, P-83
穴川 明子	P-99	<b>H</b>		石井 雄二	O-10, O-11, P-14, P-16, P-60, P-72, P-75
穴山 久志	P-46	Hafez Ezar	P-4	石井 真美	P-1, O-8
安藤 弘	P-34, P-36	萩原 昭裕	P-35, P-50	石丸 啓介	P-102
安藤 亮	P-82	萩原 良明	O-3	石村 美祐	P-46
青木 豊彦	P-6, P-76	林 清吾	P-22	石澤 由希	P-18, P-92
青田 真美	P-49	箱井 加津男	P-88	磯部 香里	P-53
荒木 智陽	P-102	浜村 政夫	P-2, P-40, P-51, P-54, P-78	板橋 豊	O-4
朝元 誠人	S1-1, P-9, P-12, P-13, P-17, P-30	原 明	O-4, O-13	岩重 秀一郎	P-44, P-95, P-102, P-103
<b>B</b>		原 陽子	P-47	岩田 聖	P-96
別枝 和彦	P-88	原田 孝則	S2-5, P-63, P-93, P-97	井澤 武史	P-41, P-49, P-90
<b>C</b>		原野 里美	P-18, P-92	泉 啓介	P-4
CHEN PEI-JER	O-14	長谷川 貴史	P-49	<b>J</b>	
千葉 裕子	P-93, P-97	畑 千恵	P-71	金 美蘭	O-10, O-11, P-72, P-75
陳 慶義	P-68	畠山 洋文	P-39	ジョンソン トレバー	P-45
チョウ 永晩	P-33, P-70	早川 和宏	P-76	Joss Delves-Broughton	P-35
<b>D</b>		早川 拓也	P-24	<b>K</b>	
出川 雅邦	O-6	林 新茂	P-35	角 将一	P-71
土井 悠子	P-12, P-50	林 修次	O-12, P-53	梯 アンナ	O-8, P-1, P-20, P-27, P-68
<b>E</b>		日比 大介	O-10, O-11, P-72, P-75	柿沼 志津子	P-73
圓藤 吟史	P-15, P-69	日原 太郎	P-6	上村 裕洋	P-44, P-95, P-102, P-103
遠藤 仁	P-57	樋野 興夫	O-3, P-73	金川 明裕	O-12, P-15, P-69
<b>F</b>		平井 卓哉	P-94	金井 好克	P-57
藤平 司郎	P-99	平田 暁大	O-13	神鳥 仁志	P-46
藤井 悦子	P-91	廣出 充洋	P-46	兼松 清果	P-5
藤井 恒雄	P-99	広瀬 雅雄	P-84	金光 弘幸	P-80
富士本 仁	P-84	久恒 裕美	P-80	カン ジン ソック	P-11
藤本 美穂	P-18, P-92	星 学	O-16	蟹江 尚平	P-27
藤本 成明	O-6	星川 真理子	P-30	菅野 剛	P-19, P-81
藤村 久子	P-38	細川 暁	P-76	椋本 幸子	P-63, P-93, P-97
藤澤 可恵	P-10, P-104	<b>I</b>		加藤 淳彦	P-53, P-91
藤島 純子	P-94	市村 亮平	O-9	加藤 千恵	P-91
藤原 俊義	O-14	飯郷 正明	O-4	可徳 小四郎	P-2, P-40, P-51, P-54, P-78
深町 勝巳	S1-5, O-1, O-4	池上 仁	P-77, P-100	勝俣 瑞代	P-80
福田 良	P-46, P-47	池見 直起	P-78	勝田 修	P-7, P-43, P-101
福島 昭治	P-11, P-37, P-98	今田 輝義	P-100	河部 真弓	P-23
古川 文夫	P-23, P-50	今井 海	P-57, P-58, P-83	川合 正臣	P-60, P-61
古川 賢	P-22	今井 清	P-85	河上 明美	P-78
		今井 則夫	P-35		
		今井 俊夫	P-24, P-26, P-70		
		今泉 美波	P-77, P-100		

川中 彩子 P-5  
 川迫 一史 P-81  
 剣持 明 O-9, P-60, P-61, P-84  
 木島 綾希 O-10, O-11  
 吉川 千奈美 S2-2, P-7, P-43, P-101  
 木本 直哉 P-77, P-100  
 木ノ本 寿子 P-32  
 北橋 宗 P-24, P-26  
 北村 和之 P-38  
 北野 光昭 O-16, P-21  
 北浦 敬介 P-31, P-48  
 北山 裕子 P-88  
 清川 見香 P-18, P-92  
 小林 欣滋 P-90  
 小林 稔秀 P-71  
 小林 康子 P-57, P-58, P-83  
 児玉 幸夫 P-16, P-72  
 児玉 倫哉 P-44, P-94, P-95, P-102, P-103  
 児玉 安史 P-3, P-55  
 古賀 正 P-95  
 河野 聡美 P-24  
 小泉 治子 P-39  
 小嶋 五百合 P-93  
 爰島 洋子 P-19  
 小久保 年章 P-73  
 小松 真彦 P-80  
 近藤 千晶 P-89  
 近藤 泰史 P-88  
 クラジェウスキ スタン P-52  
 久保 喜一 P-34, P-36  
 隈部 志野 P-2, P-40, P-51, P-54, P-78  
 熊谷 文明 P-79  
 久米 英介 P-38  
 庫本 高志 S1-2  
 栗林 正伯 S2-1  
 桑形 麻樹子 P-79  
 桑原 真紀 P-63, P-93, P-97  
 桑村 充 S2-1, P-8, P-10, P-41, P-49, P-90  
 鋏先 恵美子 P-2, P-51, P-54, P-78  
 桑田 満喜 P-5

L

頼 彦長 P-5  
 リアング ケビン P-45  
 リラード ケート P-52  
 Limtrakul Pornngarm P-9  
 龍 訥 O-17, P-56

M

前田 恵美子 P-47  
 前田 博 P-44, P-94, P-95, P-102, P-103

真部 唯 P-77, P-100  
 丸山 敏之 P-10, P-104  
 増井 則夫 O-11, P-14  
 増村 健一 P-74  
 増野 功一 P-10, P-104  
 松井 元 P-18, P-92  
 松本 正博 P-99  
 松本 智志 P-31, P-48  
 松永 俊之 O-4  
 松尾 沙織里 P-53  
 松下 幸平 P-31, P-48  
 松下 宗史 P-88  
 松浦 哲郎 S2-2, O-7, P-3, P-55  
 米良 幸典 P-32  
 三城 弥範 P-5  
 南 孝則 P-31, P-48  
 安藤 稔 P-71  
 三井 雅之 P-25  
 満石 三喜男 P-2, P-40, P-51, P-54, P-78  
 三森 国敏 O-9, O-15, P-60, P-61, P-84  
 宮柱 澄香 P-18  
 宮本 誠 P-67  
 宮本 由美子 P-46  
 三好 昌夫 P-53, P-91  
 桃澤 由妃 P-6, P-76  
 森 展子 P-8  
 森 聖 P-15  
 森 陽子 P-89  
 森川 朋美 P-86  
 森本 泰夫 O-2  
 森戸 彩 P-6, P-76  
 森山 亜紀子 P-94, P-95  
 本橋 昌也 P-57, P-58, P-83  
 村井 文 S2-1, P-47  
 村上 雄一 P-99  
 村松 美那 P-74  
 務臺 衛 P-38  
 武藤 朋子 P-57, P-58, P-83  
 名生 賢介 P-77, P-100

N

長野 嘉介 P-37, P-98  
 永岡 隆晴 P-44, P-94  
 長澤 明道 P-34, P-36  
 永田 伴子 P-79  
 永田 百合子 P-71  
 永山 裕子 P-6  
 内木 拓 O-17, P-17  
 内木 綾 P-13, P-17, P-30  
 中江 大 O-3, P-22, P-34, P-36  
 中原 豊 P-2, P-40, P-51, P-54, P-78  
 中東 淳 O-15  
 中野 今日子 P-6, P-76  
 中島 弘尚 P-50

中島 信明 P-63, P-93, P-97  
 中谷 昭博 O-7  
 仲谷 慎也 O-8, P-1  
 仲辻 俊二 P-99  
 奈良間 功 S2-2, O-7, P-3, P-7, P-55, P-101  
 根岸 正彦 O-5  
 根本 清光 O-6  
 NEMUNAITIS JOHN O-14  
 二井 愛介 O-14  
 西口 礼子 P-45  
 西川 秋佳 O-5, O-6, O-10, O-11, P-14, P-16, P-29, P-33, P-42, P-70, P-72, P-75, P-84, P-86, P-87  
 西川 哲 P-73  
 西村 信雄 P-82  
 西村 伸一郎 P-92  
 能美 健彦 特別講演 I, O-11, P-14, P-16, P-72, P-74, P-75  
 能登 貴久 S2-4  
 沼野 琢句 P-23, P-50

O

大保 ゆみ O-16, P-27  
 大神 明 O-2  
 小縣 昭夫 O-3, P-34, P-36  
 緒形 倫子 P-8  
 小川 久美子 P-9, P-33, P-70  
 小川 文一郎 O-15  
 小川 三由紀 P-35  
 小川 秀治 P-32  
 小川 哲郎 P-79  
 大橋 則雄 O-3, P-34, P-36  
 大平 東子 P-82  
 大石 巧 O-15  
 大沼 彩 S2-5, P-63, P-93, P-97  
 大島 正伸 S1-3  
 大塚 亮一 P-63  
 大石 裕司 P-99  
 岡村 俊也 P-14, P-16, P-75  
 岡崎 欣正 P-99  
 岡崎 孝信 P-95  
 押方 孝文 P-2, P-40, P-51, P-54, P-78  
 太田 恵津子 P-6, P-76  
 大藪 琢也 O-17, P-56  
 尾山 武 P-66  
 尾崎 清和 S2-2, O-7, P-3, P-55  
 小澤 正吾 O-5, O-6

P

Pitchakarn Pornsiri P-9  
 ポッツ ステイープ P-52

R  
Razinger Tanja P-96

S  
三枝 由紀恵 O-15, P-60, P-61, P-84  
齋藤 亜弓 P-28, P-59, P-65  
齋藤 典子 P-28, P-59, P-65  
齋藤 翼 P-82  
齊藤 義明 P-79  
坂入 鉄也 P-38  
阪本 晃佳 P-25  
坂本 洋平 O-5, P-29, P-86, P-87  
坂本 義光 O-3  
佐野 文子 P-38  
佐野 智弥 S2-2, P-3, P-55  
佐々木 啓 P-81  
笹木 裕司 P-44, P-94, P-95, P-102, P-103  
佐藤 慎哉 O-17, P-13, P-17  
佐藤 寛子 P-38  
佐藤 麻衣 S2-2  
佐藤 亮 P-31, P-48  
佐藤 万里 P-102  
佐藤 民雄 P-95  
佐藤 洋 P-39  
佐藤 かな子 O-3  
澤多 美和 P-32  
妹尾 英樹 P-37, P-98  
時 亮 P-28, P-59, P-64, P-65  
洪谷 淳 O-9, O-15, P-60, P-61, P-84  
志垣 隆通 P-18, P-92  
島田 義也 P-73, P-86  
嶋本 敬介 O-9, P-60, P-61, P-84  
嶋崎 等 P-49  
下井 昭仁 P-39  
新屋 希子 P-18  
篠原 雅巳 S2-3  
新屋 希子 P-92  
塩田 清二 P-79  
白井 智之 S1-1, O-17, P-9, P-12, P-13, P-17, P-30, P-56, P-80  
正田 俊之 S2-3  
則座 由依 P-27, P-68  
相馬 克実 P-49  
園田 二郎 P-76  
宗心 知美 P-53  
菅 直人 O-12, P-15, P-69  
菅沼 彰純 P-6  
杉江 茂幸 P-66  
杉本 次郎 P-38  
杉本 繁夫 P-88  
勝呂 繭子 P-23

住田 浩之 P-100  
酒々井 眞澄 O-4  
鈴木 雅実 P-53, P-91  
鈴木 周五 P-9, P-12, P-13, P-17  
鈴木 裕太 O-10, O-11, P-16, P-72, P-75  
鈴木 一生 P-77  
鈴木 倫 P-71

T  
多田 幸恵 P-34, P-36  
多胡 善幸 P-20, P-21  
田口 修 P-64  
高場 克己 P-77, P-100  
高田 千絵 P-77  
高橋 智 S1-1, O-17, P-9, P-12, P-17, P-56  
高橋 博 P-34, P-36  
高橋 美和 O-5, O-9, O-15, P-29, P-42, P-86, P-87  
高橋 尚史 P-63, P-93, P-97  
高橋 徹行 P-4  
高居 宏武 P-91  
高井 有一 P-47  
高見 成昭 P-33, P-70  
高村 岳樹 O-4  
高信 健司 P-37, P-98  
高須 伸二 P-28, P-59, P-64, P-65  
高須 伸夫 P-104  
武田 眞記夫 P-63  
武井 由弘 P-39  
竹下 健太郎 P-12  
武田 賢和 O-5, P-29, P-76, P-86, P-87  
田村 一利 P-25, P-80, P-82  
田村 忠史 P-77  
田中 創始 S1-5  
田中 卓二 P-28, P-66, P-74  
谷合 枝里子 O-9  
谷川 洋平 P-44, P-95, P-102  
田崎 雅子 P-14, P-16, P-75  
立松 正衛 P-28, P-59, P-64, P-65  
田谷 一善 P-86, P-87  
田山 邦昭 O-3  
丁 奎光 P-20  
徳永 典昭 P-95, P-102  
富田 弘之 O-13  
殿村 優 P-89  
鳥井 幹則 P-10, P-89  
鳥塚 尚樹 P-6  
豊田 武士 P-28, P-59, P-64, P-65  
豊田 尚美 P-74, P-75  
螺良 愛郎 P-5  
土谷 稔 P-19, P-81

土屋 紀子 P-10, P-104  
津田 洋幸 S1-5, O-1, O-4  
柘植 真裕美 P-100  
塚本 徹哉 P-28, P-59, P-64, P-65  
築館 一男 P-6, P-76  
堤 秀樹 P-23  
堤 雅弘 P-25

U

内田 和美 P-71  
内村 美恵 P-102  
植田 芳英 P-85  
上原 範久 P-5  
上原 健城 P-89  
植村 広行 P-80  
梅田 ゆみ P-37, P-98  
梅村 隆志 S1-4, O-10, O-11, P-14, P-16, P-42, P-60, P-72, P-75  
浦野 浩司 P-23  
浦田 泰生 O-14  
牛田 和夫 P-100  
牛島 俊和 O-13  
臼田 浩二 P-22  
臼見 憲司 P-79

V

ボルカー フランク P-52

W

和久井 信 P-57, P-58, P-83  
Wang Liyun O-15  
鰐淵 英機 O-8, O-12, O-16, P-1, P-11, P-15, P-20, P-21, P-27, P-68, P-69  
鷲塚 昌隆 P-32  
渡辺 元 P-86, P-87  
渡辺 秀幸 P-54  
渡辺 満利 P-39  
渡辺 武志 P-47  
Weber Klaus P-96  
魏 民 P-1, O-8, O-12, O-16, P-20, P-69  
禹 桂炯 P-84

X

謝 曉利 P-68  
徐 結荷 O-1

Y

八幡 めぐみ P-82  
山田 貴宣 O-12, P-20, P-21, P-69

山田 直明	P-19, P-81
山田 泰広	特別講演Ⅱ, O-13
山口 浩美	P-51
山口 格	P-77, P-100
山口 良二	P-94
山口 悟	P-63
山口 修司	P-88
山口 貴嗣	P-32
山口 剛	P-80
山本 昌美	P-28, P-59
山本 絵美	S2-1, P-10, P-104
山本 諭	P-80
山野 莊太郎	O-8, O-16, P-1, P-20, P-21, P-27, P-68
山崎 秀樹	P-47
山下 聡	O-13
山手 丈至	S2-1, P-8, P-10, P-41, P-49, P-87, P-90
山内 啓史	P-47
山崎 雅輝	P-53
楊 秀英	P-44, P-94, P-95, P-102, P-103
矢野 範男	P-34, P-36
矢野 遼	S2-1
安原 加壽雄	P-35
安井 由美子	P-66, P-74
安野 弘修	P-46
YEH SHIOU-HWEI	O-14
吉田 一郎	O-4
吉田 香	P-15, P-69
吉田 緑	O-5, O-6, P-29, P-42, P-86, P-87
吉田 敏則	S2-5, P-63, P-93, P-97
吉川 剛	P-44, P-94
吉見 美和	P-7, P-43, P-101
吉本 光喜	P-26
義澤 克彦	P-5
湯浅 隆宏	S2-1, P-41
塚 貴司	P-5
湯澤 勝廣	P-34, P-36

## 協賛法人・企業ご芳名

有限会社アグロトックス  
旭化成ファーマ株式会社  
あすか製薬株式会社  
アステラス製薬株式会社安全性研究所  
エーザイ株式会社  
株式会社大塚製薬工場  
小野薬品工業株式会社福井安全性研究所  
杏林製薬株式会社開発研究所  
興和株式会社  
株式会社ケー・エー・シー  
株式会社札幌総合病理研究所  
三栄源エフ・エフ・アイ株式会社  
参天製薬株式会社  
財団法人残留農薬研究所  
株式会社三和化学研究所  
シェリング・プラウ株式会社  
塩野義製薬株式会社新薬研究所

財団法人食品薬品安全センター  
住友化学株式会社生物環境科学研究所  
第一三共株式会社安全性研究所  
大正製薬株式会社安全性・動態研究所  
大日本住友製薬株式会社  
大鵬薬品工業株式会社  
武田薬品工業株式会社  
中外製薬株式会社  
帝人ファーマ株式会社  
株式会社DIMS医科学研究所  
富山化学工業株式会社  
日本イーライリリー  
株式会社日本医科学動物資材研究所  
日本新薬株式会社  
日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所  
バイエル薬品株式会社  
株式会社ボゾリサーチセンター

## ランチオンセミナー共催企業ご芳名

アピリオ・テクノロジーズ株式会社  
WIL Research Laboratories,LLC

ハーランラボラトリーズ株式会社  
ハンティンドン ライフサイエンス株式会社

## 商業展示企業ご芳名

アピリオ・テクノロジーズ株式会社  
株式会社エイチ・アンド・ティー  
株式会社ケー・エー・シー  
コーヴァンス・ジャパン株式会社  
株式会社DIMS医科学研究所  
日生研株式会社  
株式会社日本医科学動物資材研究所

日本エスエルシー株式会社  
日本クレア株式会社  
日本チャールス・リバー株式会社  
ハーランラボラトリーズ株式会社  
株式会社ヴィジョンズ  
株式会社ボゾリサーチセンター

## 広告掲載法人・企業ご芳名

倉敷紡績株式会社  
株式会社ケー・エー・シー  
コーヴァンス・ジャパン株式会社  
株式会社札幌総合病理研究所  
財団法人食品農医薬品安全性評価センター  
株式会社組織科学研究所

株式会社DIMS医科学研究所  
株式会社日本医科学動物資材研究所  
日本エスエルシー株式会社  
ハーランラボラトリーズ株式会社  
株式会社バイオ病理研究所

## ドリンク協賛企業ご芳名

日本たばこ産業株式会社安全性研究所

2009年12月20日現在 50音順

切片作製は  
“手作業が  
あたりまえ!”と  
思っていないですか?



クラボウが、  
煩わしかった切片作製を自動化!

組織切片自動作製装置 AS-200/AS-200S

自動化装置ならではの再現性を実現

- ASをシリーズ化し、ますます使い易くなりました。
- スライドガラス最大200枚、パラフィンブロック最大105個(AS-200S)セット可能。
- 操作は簡単、パラフィンブロックとスライドガラスをセットするだけ。
- 1スライドガラス上に複数貼付け可能



関連製品

多機能  
マルチスペクトル  
イメージングシステム  
Nuance™



お手持ちの顕微鏡に接続するだけで、マルチスペクトル解析が可能に!  
蛍光サンプルだけでなく、可視サンプルの色分解もできます。

【アプリケーション領域】

- 明視野 ● 区別困難な発色剤の色分離
- 蛍光 ● 多重染色  
● 重なった蛍光プローブの評価  
● 自家蛍光の排除

クラボウ 倉敷紡績株式会社

バイオメディカル部 大阪:〒572-0823 大阪府寝屋川市下木田町14-5 クラボウ寝屋川テクノセンター3F TEL.072-820-3079 FAX.072-820-3095  
東京:〒103-0023 東京都中央区日本橋本町2-7-1 NOF日本橋本町ビル2F TEL.03-3639-7077 FAX.03-3639-6998  
URL: <http://www.kurabo.co.jp/bio/>

# 時代の先端を目指す研究者へのサポート




ベトナム・中国産 カニクイザル  
中国・米国産 アカゲザル




Hannover Wistar Rat  
RccHan™ : WIST





CRP.VAビーグル  
CRP交雑犬  
CRPハウンド

◎預り飼育 ◎非GLP受託試験 ◎各種実験動物 ◎実験動物器具器材

**JLA** 株式会社 日本医科学動物資材研究所

〒179-0074 東京都練馬区春日町6丁目10番40号  
TEL. 03 (3990) 3303 FAX. 03 (3998) 2243  
URL: <http://www.jla-net.com/> E-Mail: [nikagaku@jla-net.com](mailto:nikagaku@jla-net.com)

## 病理組織標本作製は

## さらなる進化へ

「病理用切り出しフォルダー」好評発売中!  
詳細はwebにて掲載しております。 <http://www.biopathology.jp>

### ●組織標本作製

HE染色標本作製(医薬品, 化学物質, 農薬GLP: MSS対応, 非GLP対応など)  
特殊染色標本作製(PAS, MT, Azan, LUNA, Bodian 染色など多数)  
免疫組織化学染色(CD, 関連IL関連抗体, TUNEL, 8-OHdG, 4HNE, HEL等多数)  
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

一般病理組織学的検査  
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

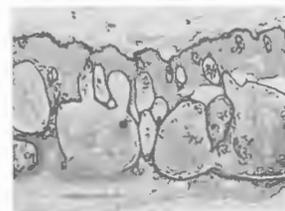
TEL: 0978-72-0454 FAX: 0978-72-2320

E-Mail: [mail@biopathology.jp](mailto:mail@biopathology.jp)

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

病理組織検査  
の  
パイオニア

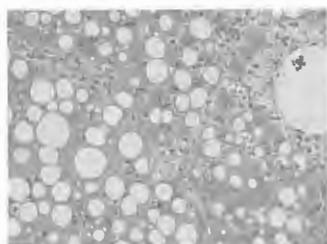
的確



迅速

病理検査

丁寧



安心

是非一度  
お問い合わせ下さい

医薬品GLP・医療機器GLP適合施設

## (株)札幌総合病理研究所

〒064-0912 札幌市中央区南12条西18丁目3-17

Tel : 011-563-6215 Fax : 011-563-6299

E-mail: sgpl@sgpl.co.jp URL: http://www.sgpl.co.jp

運営管理者 森 道夫  
(試験場所管理責任者) 医学博士

試験責任者 竹内 雅也  
(試験主任者) 医学博士  
日本毒性病理学専門家  
日本獣医病理学専門家協会会員

バイオ研究のパートナー

株式会社ケー・イー・シー

### ◎病理組織学的検査

病理組織標本作製 (医薬品GLP対応)

HE染色、特殊染色、免疫組織化学的染色、  
酵素組織化学的染色

病理組織学的検査

Non-GLP試験 (安全性試験、薬効薬理試験等  
の病理組織標本作製及び評価)

硬組織標本作製

非脱灰研磨標本作製 (医薬品GLP対応)  
非脱灰凍結標本作製

◎実験動物の飼育管理

◎薬理・安全性試験受託

◎研究者・技術者派遣

◎試薬提供

ヒト・各種動物組織由来製品  
血液由来製品など



- 本社 〒604-8423  
京都府京都市中京区西ノ京西月光町40番地  
Tel: 075-801-9311 Fax: 075-801-7688
- 東京支社 〒110-0001  
東京都台東区谷中3丁目25-6  
Tel: 03-3822-9311 Fax: 03-3822-9313  
E-mail: tokyo@kacnet.co.jp
- 大阪事業所 〒567-0034  
大阪府茨木市中穂積1-2-51  
シャトー春日第3ビル502  
Tel: 072-625-9311 Fax: 072-625-9320  
E-mail: bseigy@kacnet.co.jp
- バイオサイエンス事業部 病理部 〒520-3001  
滋賀県栗東市東坂531-1  
Tel: 077-558-3971 Fax: 077-558-3972  
E-mail: pathology@kacnet.co.jp

詳しくは弊社ホームページをご覧ください URL: http://www.kacnet.co.jp

# SLCの実験動物



Slc:Wistar Hannover/RCC

長期毒性試験・生殖試験・薬物動態試験

## 変異原性試験用動物



・F344/NSlc-Tg(*gpt delta*)

・C57BL/6JmsSlc-Tg(*gpt delta*)

小核試験・コメット試験等の遺伝毒性試験

28日間反復投与毒性試験 短期・中期発がん試験

※遺伝子改変動物になりますので、法律に順守したお取り扱いをお願いいたします。



日本エス エル シー株式会社  
〒431-1108 静岡県浜松市西区海東町3371番地の8  
TEL (053) 486-3178(代) FAX (053) 486-3158  
<http://www.jslc.co.jp/>

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)



病理組織標本作製と評価のプロフェッショナル

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

#### ◆ 各種分野におけるサポート・コンサルティング

1. 病理組織学的研究分野
2. 各種非臨床試験業務
3. 病理解析センター(東京農工大学小金井キャンパス内 農工大・多摩小金井  
ベンチャーポート 308号室 \*2009年9月よりオープンいたしました)

30有余年の経験と実績に基づいた  
信頼性の高い技術を提供します

#### ◆ 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](mailto:info@hslabo.co.jp)  
URL: <http://www.hslabo.co.jp/>

<http://www.anpyo.or.jp>

BSRC

## 非臨床試験の総合的安全性評価研究施設

長い経験と実績に基づく遺伝毒性試験とがん原性試験  
豊富な毒性病理学的知識に裏打ちされたメカニズム解析試験の実施、  
確かな技術と信頼をベースにした皆様のパートナー

- CTD(Common Technical Document) への取り組み (ICH によるCTD に関するガイドラインに対応)
- 最新の動物飼育設備を備えたバリシステム (2006年2月10日GLP運用開始)
- 受託試験病理検査データの第三者機関による Peer Review 実施に対応 (米国EPL社との業務提携)
- 公益活動: 望月喜多司記念賞の贈呈, 学術講演会の開催等

## 財団法人 食品農医薬品安全性評価センター

BIOSAFETY RESEARCH CENTER, FOODS, DRUGS, AND PESTICIDES (BSRC)  
〒437-1213 静岡県磐田市塩新田 582-2 Tel 0538-58-1266(代) Fax 0538-58-1293

### 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陽性細胞染



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.

#### 【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

〒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](mailto:query@dims.co.jp)  
URL: <http://www.dims.co.jp>

- MEMO -

- MEMO -

第26回日本毒性病理学会講演要旨集

編 集 第26回日本毒性病理学会事務局  
〒920-0293  
石川県河北郡内灘町大学1-1  
金沢医科大学腫瘍病理学

責任者 田中 卓二

# harlan

皆様のより良い研究のために。



## Harlan Laboratories ハーランラボラトリーズ株式会社



北米



スイス



ドイツ



英国



スペイン

Harlan Laboratoriesは、世界50カ所、25カ国に展開するグローバルCROです

- Wistar Hannover rat における世界トップクラスの試験実績
- 高度な技術を有するテクノロジストによる試験（がん原性、長期毒性、吸入毒性）
- 最新鋭の分析機器・設備
- 日本人モニターによる試験進捗管理とスポンサーへの報告
- 高品質で全世界に安定供給されるハーラン統一ブランドの実験動物
- 欧米において施行された医薬品環境リスクマネジメントの完全対応と実績

JSTP

### 第26回日本毒性病理学会総会及び学術集会

2010年2月3日(水)～4日(木) 石川県立音楽堂 コンサートホール・邦楽ホール

#### 【ランチョンセミナー】

2月3日(水) 12:00～13:00 石川県立音楽堂 コンサートホール

演題: Use of Placebo, Vehicle, Negative and Positive Controls and Recovery Groups

- Aid in Study Interpretation -

(プラシーボ、溶媒、陰性対照、陽性対照、及び回復群の有効活用 ～より良い試験解釈のために～)

演者: Dr. Klaus Weber ハーランラボラトリーズ (スイス)

座長: 高橋 道人 病理ピアレビューセンター

お問い合わせ

# harlan™

### ハーランラボラトリーズ株式会社

〒141-0021 東京都品川区上大崎 2-15-19 AIOS 目黒駅前 905

TEL: 03-5791-3771 FAX: 03-5791-3772

E-mail でのお問い合わせ [crs.jp@harlan.com](mailto:crs.jp@harlan.com)

