

The 27th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

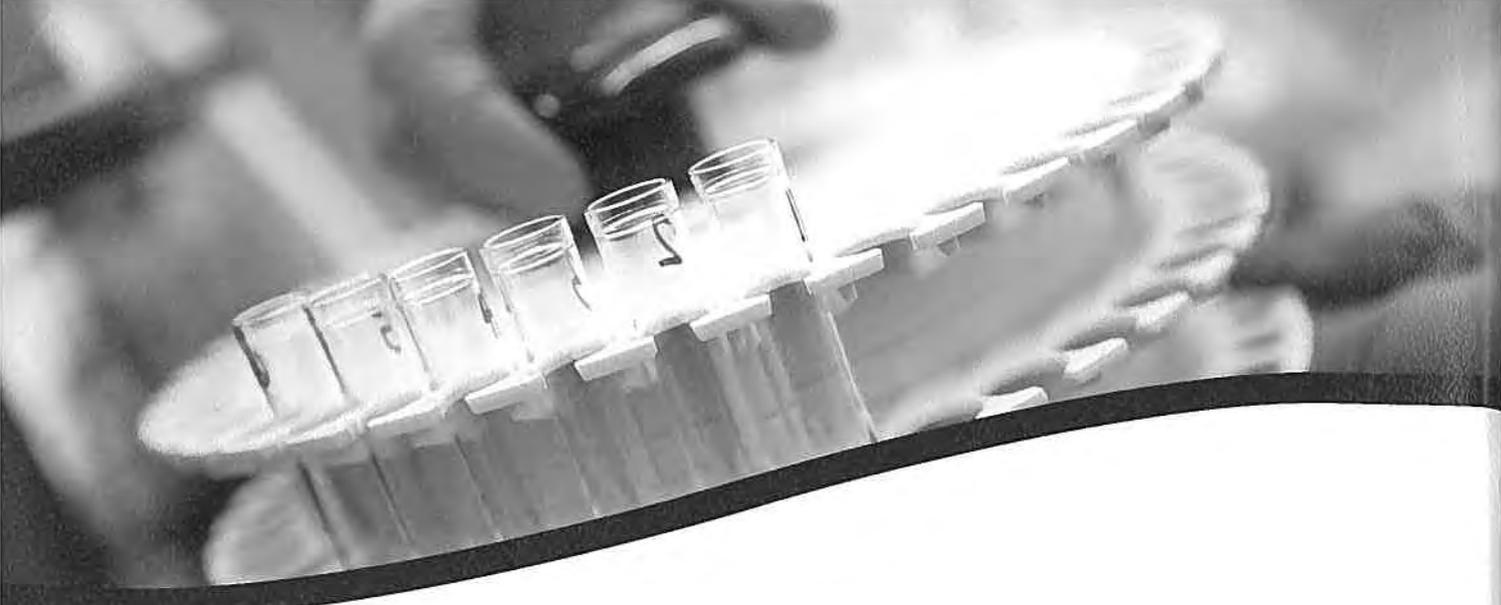
# 第27回日本毒性病理学会 講演要旨集



2011年1月27日(木)・28日(金)

大阪国際交流センター





## 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.COVANCE (+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27回日本毒性病理学会総会及び学術集会

Twenty-seventh Annual Meeting of  
the Japanese Society of Toxicologic Pathology

1. 期 日 2011年1月27日(木)・28日(金)
2. 会 場 大阪国際交流センター  
〒543-0001 大阪市天王寺区上本町 8-2-6  
TEL: 06-6772-5931 (代) FAX: 06-6772-7600 (代)
3. 年 会 長 大石 裕司 (アステラス製薬株式会社 安全性研究所)

## 4. プログラム委員会

委員長	今井田 克己	(香川大学)
委員	小野寺 博志	(医薬品医療機器総合機構)
	寺西 宗広	(第一三共)
	中江 大	(東京都健康安全研究センター)
	林 新茂	(三栄源エフ・エフ・アイ)
	原田 孝則	(残留農薬研究所)
	福田 良	(武田薬品工業)
	山手 丈至	(大阪府立大学)
	義澤 克彦	(関西医科大学)
	吉田 緑	(国立医薬品食品衛生研究所)
	鰐淵 英機	(大阪市立大学)

(50音順)

## 5. 事務局

### 【会期前後】

第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会事務局  
アステラス製薬株式会社 安全性研究所 毒性病理研究室  
〒532-8514 大阪市淀川区加島 2-1-6  
Tel: 06-6390-1167 Fax: 06-6390-0867  
Email: jstp27bureau@jp.astellas.com  
(事務代行) 日本コンベンションサービス株式会社 関西支社  
(山田、徳田)  
Tel: 06-6221-5933 Fax: 06-6221-5938 Email: 27jstp@convention.co.jp

### 【会期中 2011年1月27日・28日】

第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会事務局  
財団法人 大阪国際交流センター 1階 Room G  
〒543-0001 大阪市天王寺区上本町 8-2-6  
Tel: 06-6772-6028 (直通) Fax: 06-6772-7600 (代表)

6. ホームページ <http://www2.convention.co.jp/27jstp/>



# 第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会 目次

第27回毒性病理学会総会及び学術集会	1
目次	3
年会長挨拶	5
会場への交通案内	7
会場案内	9
参加者へのご案内	14
座長の先生方へ	17
発表者の先生方へ	18
協賛法人・企業一覧	25
日本毒性病理学会のあゆみ	27
日程表	29
座長一覧	31
プログラム	33
特別講演	33
教育講演	33
ワークショップ	33
一般口演	35
ポスター発表	38
講演要旨	53
特別講演	55
教育講演	59
ワークショップ	65
一般口演	77
ポスター発表	87
IATP からのお知らせ	153
発表者索引	154



## 年会長挨拶

この度、第27回日本毒性病理学会総会および学術集会を、2011年1月27日（木）より1月28日（金）にかけて、大阪の南の中心地に近い大阪国際交流センターにおいて開催させて頂く運びとなりました。大阪での開催は、第11回（1995年1月大阪府立大学にて、年会長 故佐久間貞重先生）以来、実に16年ぶり、しかも、大阪市内の中心部での初の開催となります。

ご承知のように、本学会はヒトへのさまざまな化学物質の毒性・発がん性のリスク評価を主眼とした研究の中で、大きな位置を占める毒性病理学をテーマとした学会です。近年、化学物質、農薬、医薬、食品の「リスク評価」は社会的にも注目されるようになり、毒性病理学の重要性が益々高まりつつあります。とくに医薬品、食品中に含まれる化学物質などに対する「安全・安心」に対する関心が社会的に高まり、毒性病理学が学術的な面からのみならず、社会的にも極めて重要な研究分野となってきております。

第27回日本毒性病理学会総会および学術集会では、国内外の産、官、学の研究者が一堂に会する本学術集会において、活発な討論を深める機会となるように、プログラム委員会（今井田委員長）と事務局一同で企画・準備を進めて参りました。「毒性病理学の黎明期から将来へ」をテーマとして、本学会の創設経緯から今後の展望についての特別講演、近年明らかにされてきた毒性発現や疾患との関わりが深い小胞体ストレスとその応答の細胞内メカニズムについての特別講演のほか、2つの教育講演（肝臓の酵素誘導と毒性に関わる話題、組織変化と毒性メカニズムに関する話題）、ならびに、2つのシンポジウム（新たな実験動物として期待されている Wistar Hannover Rat の特徴、毒性病理用語・診断基準の国際統一化計画の進捗報告）を企画しました。さらに、一般演題としては、例年を上回る応募を頂戴し、口演16演題、ポスター128演題の計144題の研究発表を予定しています。

また、本会開催に際して、厳しい経済状況にも拘らず関連企業・団体様より延べ83社もの協賛を頂き、4つのランチョンセミナー開催のほかに、多くの企業展示も開催頂ける運びとなりました。ポスター発表では、貼り替えることなく全ポスターを27日および28日の終日掲示し、発表者と参加者が十分に討論できるように工夫しました。

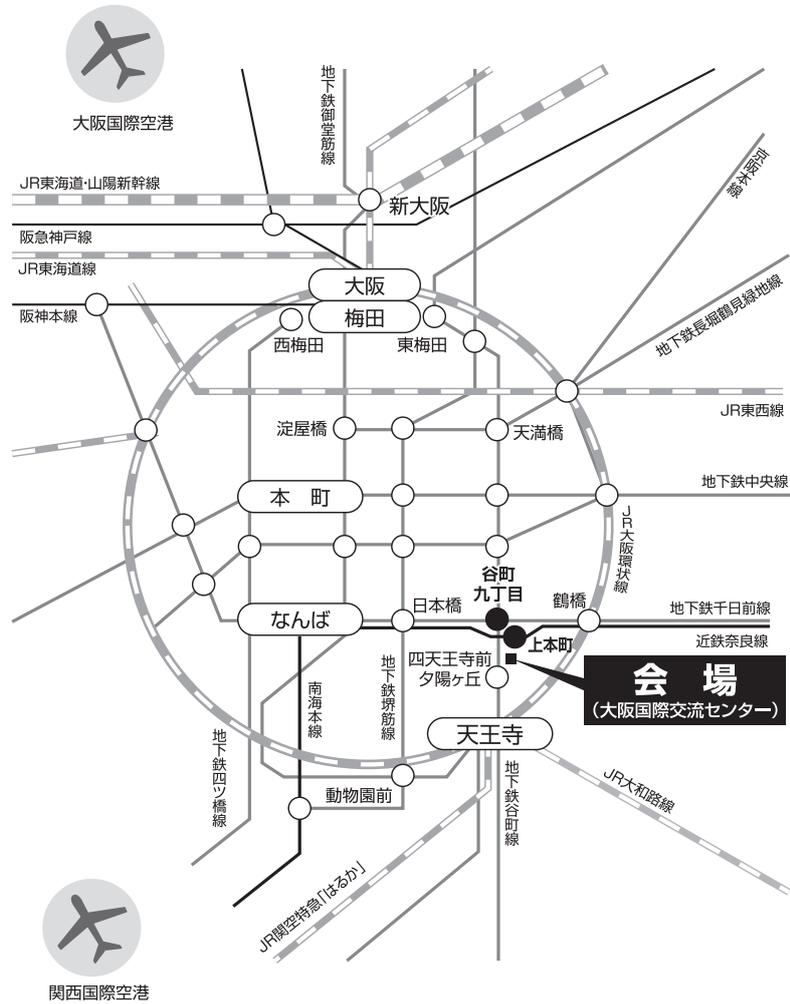
例年通り、前日の26日（水）には、本学会が認定しております毒性病理学理専門家の資格認定試験の問題解説が資格認定委員会より午前中に行われ、午後には教育委員会による「感覚器・泌尿器」のスライドカンファレンスが開催されます。なお、例年個別に開催しております評議員会及び総会を今回は合同会議としてで開催させて頂きます。本学会の活動報告と次年度計画をご承認頂く重要な会議であり、会員の皆様には何卒御出席をお願い申し上げます。

第27回日本毒性病理学会総会および学術集会を通じて、毒性病理学研究の進展のみならず、その進展が一般社会にもに何らかの形で寄与できれば望外の喜びであります。

第27回日本毒性病理学会総会及び学術集会  
年会長 大石 裕司



# 会場への交通案内



## 最寄駅

近鉄「大阪上本町」 地下鉄谷町線「谷町九丁目」

## JR 大阪駅から

JR「大阪」より JR 環状線にて「鶴橋」、近鉄乗換「大阪上本町」(20分)

地下鉄御堂筋線「梅田」より「なんば」、近鉄乗換「大阪上本町」(20分)

## JR 新大阪から

地下鉄御堂筋線「新大阪」より「なんば」、近鉄乗換「大阪上本町」(26分)

## 大阪伊丹空港から

「近鉄上本町行き(シェラトン都ホテル)」リムジンバス(35分)

## 関西国際空港から

「近鉄上本町行き(シェラトン都ホテル)」リムジンバス(55分)

## 会場周辺図



### 所要時間

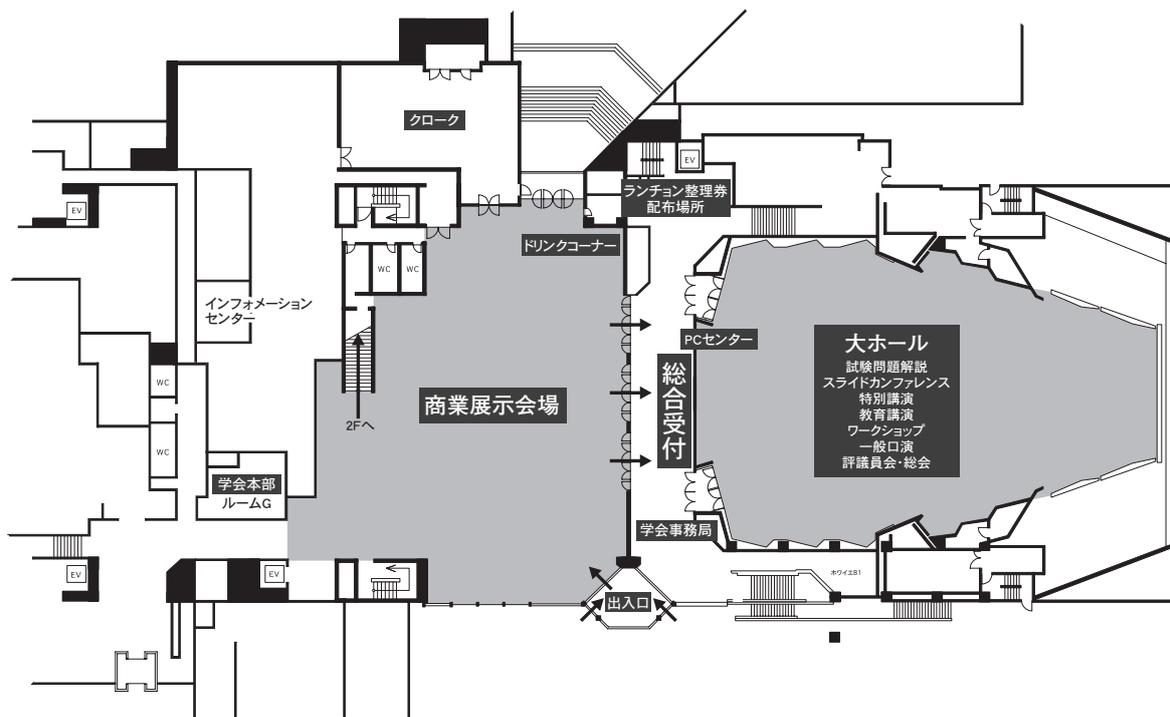
近鉄「大阪上本町」(上本町六丁目)より、550m 徒歩 6分  
 地下鉄「谷町九丁目」より、850m 徒歩 10分

## 会場案内

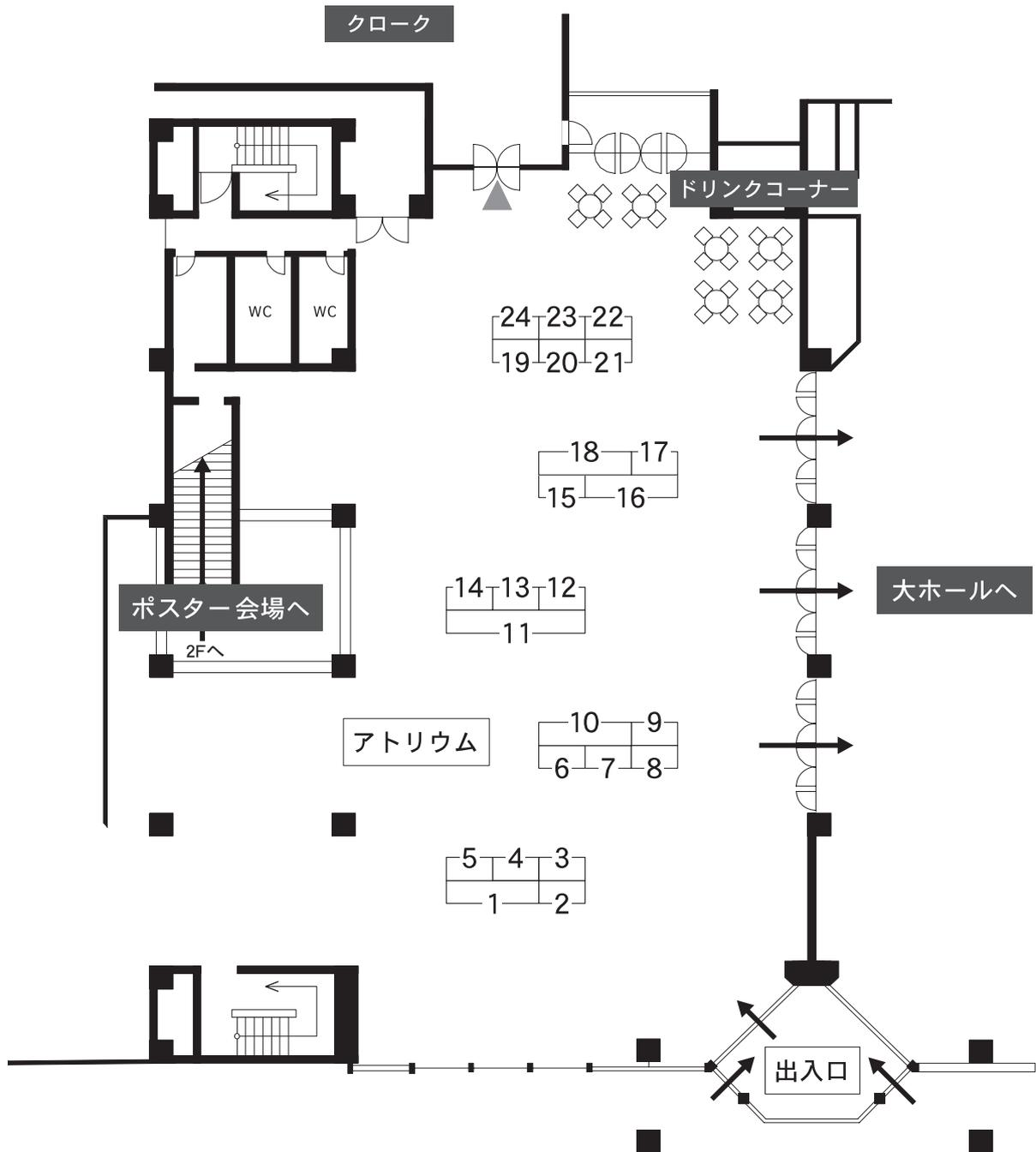
- 総合受付……………大阪国際交流センター 1階大ホール前ホワイエ
- 試験問題解説、スライドカンファレンス、  
特別講演、教育講演、ワークショップ、  
一般口演、評議員会・総会……………大阪国際交流センター 1階大ホール
- ランチョンセミナー……………大阪国際交流センター 2階小ホール・3階銀杏
- 商業展示……………大阪国際交流センター 1階アトリウム
- ポスター会場……………大阪国際交流センター 2階さくら・会議室 AB
- 毒性病理組織学改訂委員会、編集委員会、  
理事会……………大阪国際交流センター 3階会議室 1・2
- 懇親会会場……………ホテルアウイーナ大阪 4階金剛

### ●大阪国際交流センター

1階フロア

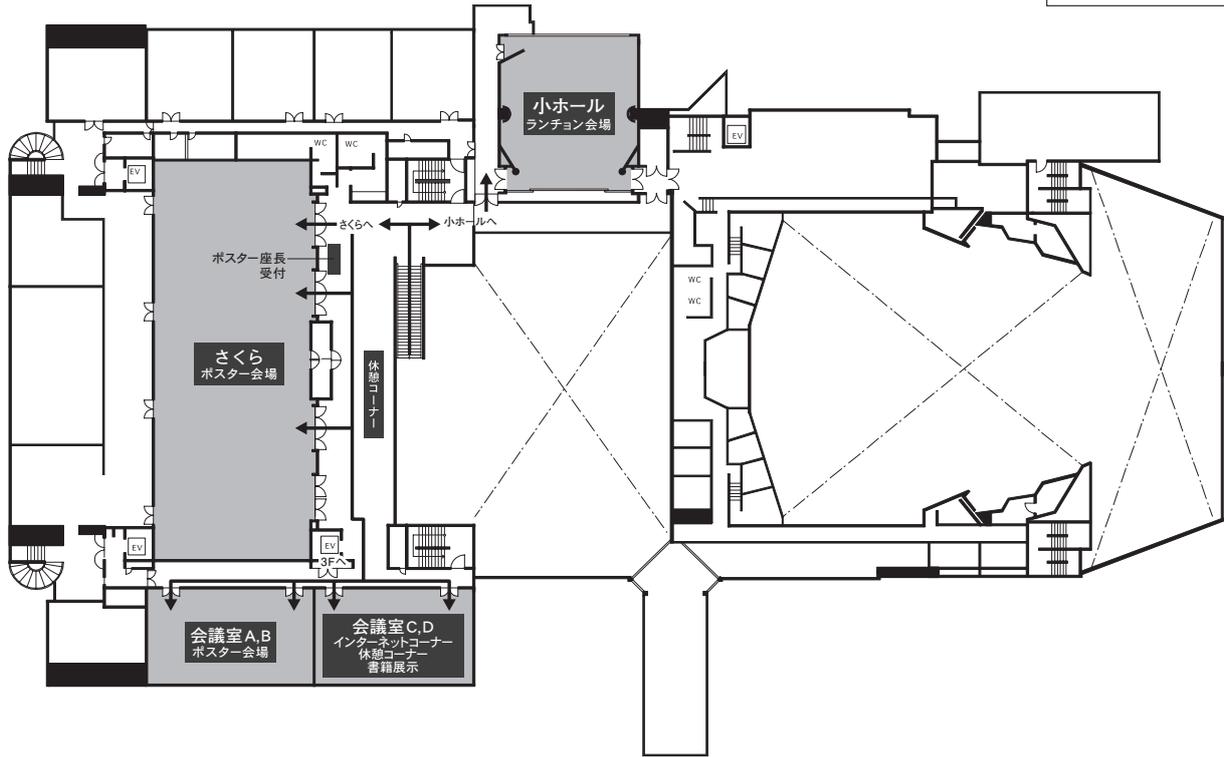


1階アトリウム商業展示

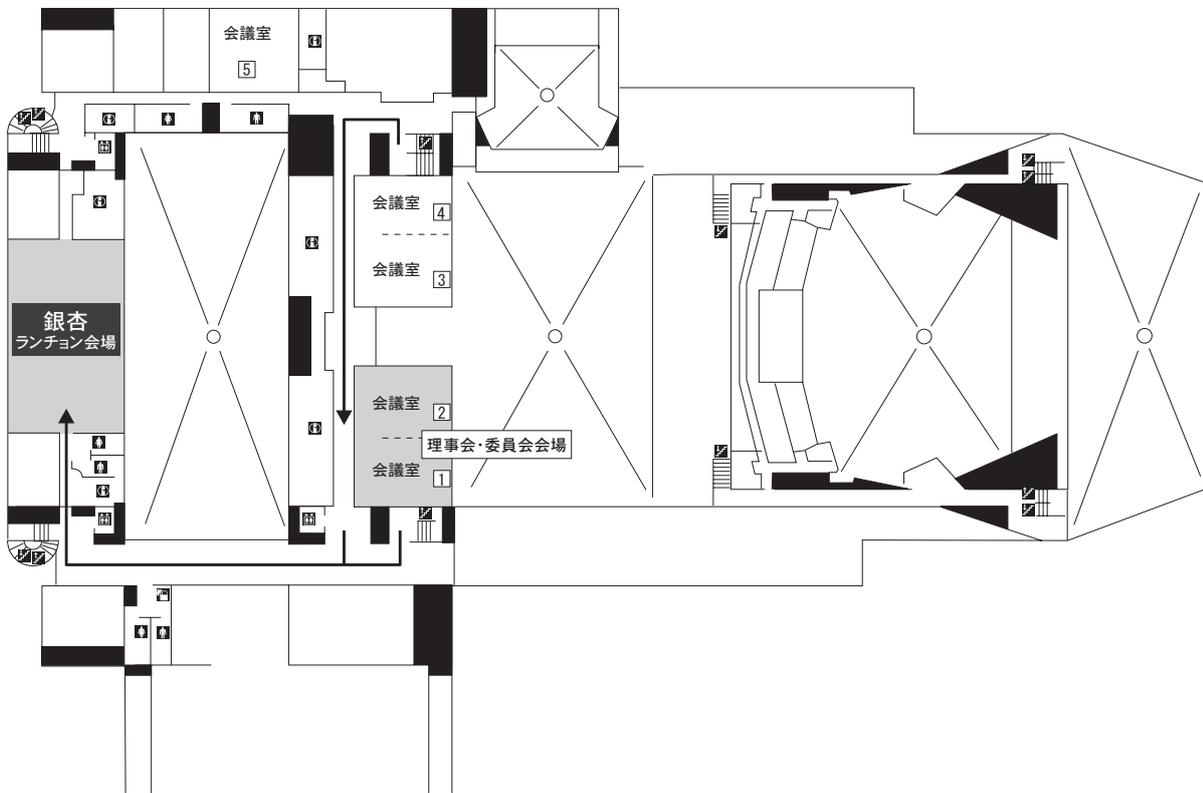


- |                                   |                           |
|-----------------------------------|---------------------------|
| 1. コーヴァンス・ジャパン(株)                 | 13. (株)ヴィジョンズ             |
| 2. (株)シバヤギ                        | 14. 村角工業(株)               |
| 3. BIORELIANCE Corp. 代理店エルエスジー(株) | 15. オリンパス(株)              |
| 4. (株)ケー・エー・シー バイオサイエンス事業部        | 16. (株)新日本科学              |
| 5. シーティーシー・ラボラトリーシステムズ(株)         | 17. 日本クレア(株)              |
| 6. (株)イナリサーチ                      | 18. (株)ボゾリサーチセンター         |
| 7. チャールス・リバー・ラボラトリーズ・サービス(株)      | 19. (株)エイチ・アンド・ティー        |
| 8. 日本チャールス・リバー(株)                 | 20. 白井松器械(株)              |
| 9. 日生研(株)                         | 21. (株)日本医科学動物資材研究所       |
| 10. アビリオ・テクノロジーズ(株)               | 22. WuXi AppTec Co., Ltd. |
| 11. ハーランラボラトリーズジャパン(株)            | 23. 浜松ホトニクス(株)            |
| 12. 日本エスエルシー(株)                   | 24. (株)DIMS医科学研究所         |

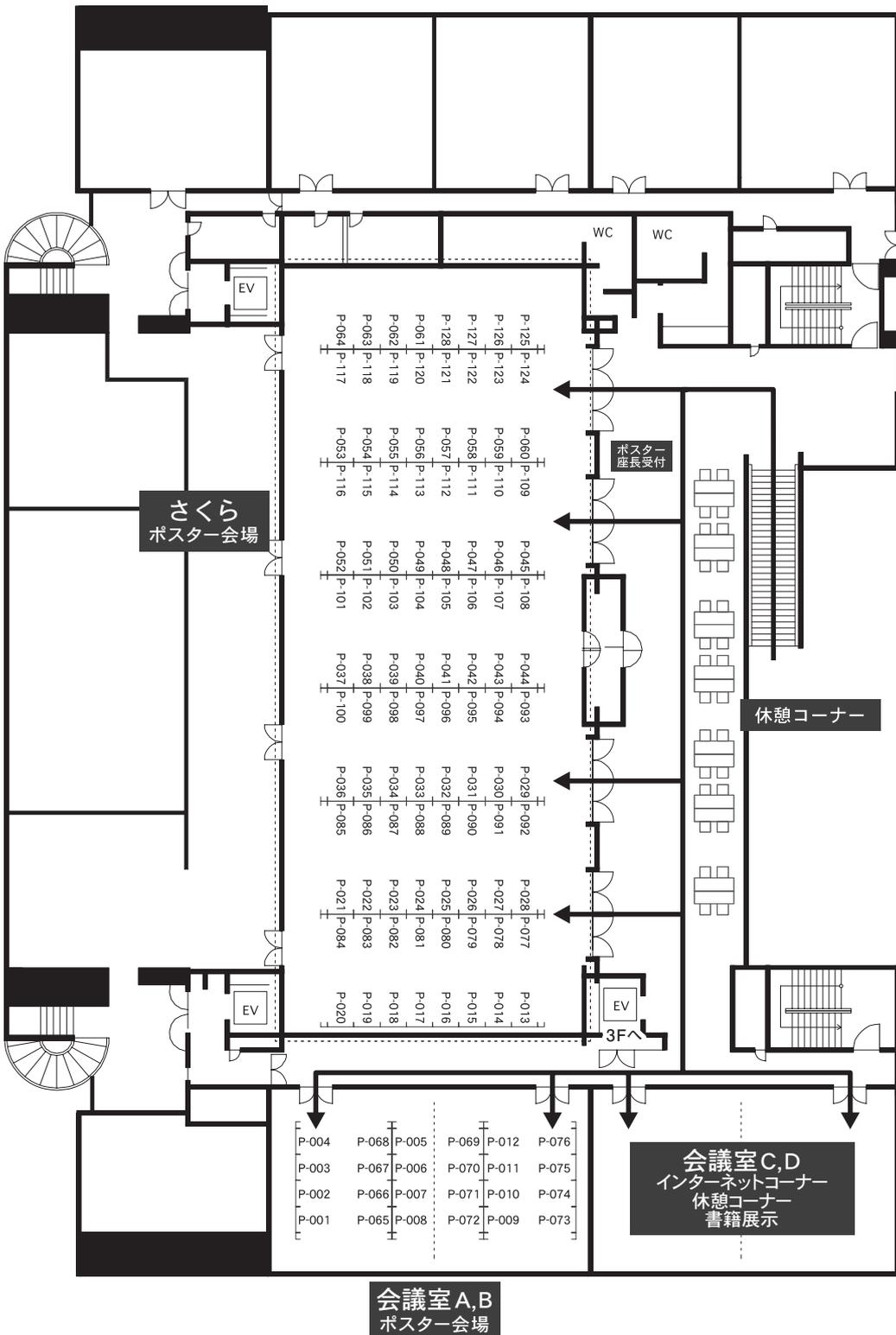
2階フロア



3階フロア

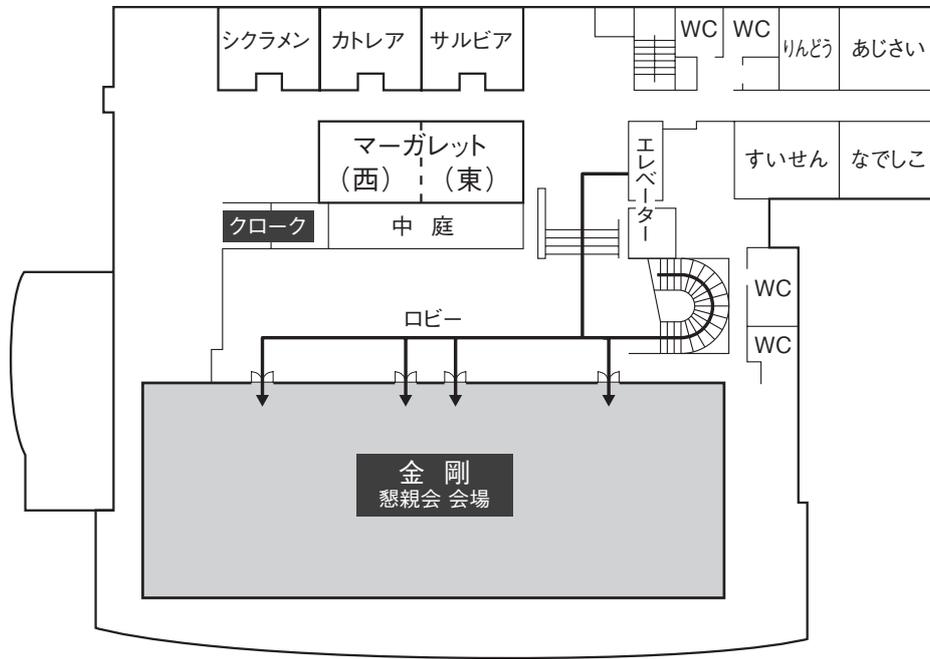


2階ポスター会場



●ホテルアウリーナ大阪（大阪国際交流センターより徒歩4分）

4階フロア



## 参加者へのご案内

### ●参加者の方へ

1. 総合受付は1月27日（木）・28日（金）両日とも午前8：30から大阪国際交流センター1階大ホール前ホワイエにて行います。
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証（ネームカード）を持参し、会期中は必ずご着用ください。
3. 当日参加者は「当日参加受付」にて参加費（一般会員：12,000円、学生会員：6,000円、非会員：17,000円 ※講演要旨集5,000円含む）を納入して参加証を受け取り、氏名・所属を記入の上、会期中は必ずご着用ください。**学生の場合は学生証の提示が必要です。**
4. 会員の皆様には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。お忘れの場合は非会員：5,000円、一般会員・学生会員：2,000円での販売となります。
5. 質問・討論をされる方は、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. 会場内はすべて禁煙です。（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・休憩所（大阪国際交流センター1階アトリウム）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. 昼食はランチョンセミナー、あるいは近鉄大阪上本町駅南側（ハイハイタウン、上本町ユフラ）の飲食店をご利用ください。
10. クロークは大阪国際交流センター1階「ギャラリー」にございます。受付時間は下記のとおりです。  
1月27日（木）8：30～18：00  
1月28日（金）8：30～17：40  
懇親会に出席される方は懇親会会場（ホテルアウイーナ大阪）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. 会場内での呼び出しは緊急時以外にはいたしませんのでご了承ください。総合受付（大阪国際交流センター1階大ホール前ホワイエ）前にメッセージボードを設置いたしますのでご利用を希望される方は総合案内までお越しください。
12. 講演会場での写真撮影・録画・録音はご遠慮ください。
13. 2階会議室C、Dでは、数に限りがありますが、LAN回線をご用意しております。
14. 大阪国際交流センター1階インフォメーションセンター内に設置されておりますパソコンの内2台がご利用いただけます。プリンターは1枚10円にてご利用いただけます。（使用時間9：00～21：00）

年会費支払い、新入会受付、勤務先・住所変更受付、評議員会及び総会委任状の出し忘れの方などの受付は、学会事務局デスク（大阪国際交流センター1階大ホール前ホワイエ）までお越しください。

受付時間：1月27日（木）8：30～17：40

1月28日（金）8：30～16：10

## ●評議員会及び総会出席のお願い

日本毒性病理学会会員 各位

拝啓

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、大阪での第27回日本毒性病理学会では、例年個別に開催しております評議員会及び総会を合同で開催することに致しました。本学会の活動報告と次年度計画をご承認頂く重要な会議であり、会員の皆様には何卒御出席の程お願い申し上げます。なお、評議員の皆様には、従前どおりご出欠を当日確認させていただきます。

敬具

日本毒性病理学会 理事長 三森 国敏

日時：平成23年1月28日（金）16：15～17：15

会場：大阪国際交流センター大ホール

議題：平成22年度活動報告及び決算報告

平成23年度活動計画及び予算

評議員の再任及び新評議員の推薦

その他

## ●懇親会のご案内

1. 懇親会は学会第1日目（27日）18：00からホテルアウリーナ大阪4階「金剛」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6,000円）で申し受けます。定員に達した場合は締め切る場合がございます。予めご了承ください。
3. 懇親会事前登録者には、参加証（ネームカード）に懇親会参加の押印をします。

## ●ランチョンセミナーのご案内

1. 1月27日（木）・28日（金）両日ともに、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Ⅰ

平成23年1月27日（木） 12:10～13:10 2階「小ホール」

「発癌試験に用いるマウス系統の選択 - 病理組織背景データの側面から -

Strain Selection for Mouse Carcinogenicity Study - Consideration of Pathological  
Historical Control Data -」

演 者：岩田 聖（Harlan Laboratories Ltd.）

協 賛：ハーランラボラトリーズジャパン株式会社

### ランチョンセミナーⅡ

平成23年1月27日（木） 12:10～13:10 3階「銀杏」

「Sprague Dawley and Han Wistar Rats : Comparative Pathology, Survival and  
Reproductive Parameters」

演 者：Dianne Creasy（Consultant Pathologist, Huntingdon Life Sciences Inc.）

座 長：高橋 道人（病理ピアレビューセンター）

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Ⅲ

平成23年1月28日（金） 12:00～13:00 2階「小ホール」

「デジタルパソロジーと前臨床創薬研究開発における革新的な画像解析」

Digital Pathology and Image Analysis in Preclinical Drug Development

演 者：G. David Young（President, Flagship Biosciences, LLC）

司 会：西口 礼子（アピリオ・テクノロジーズ株式会社）

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Ⅳ

平成23年1月28日（金） 12:00～13:00 3階「銀杏」

「Ontogeny of Immune System Organs in the Rat」

演 者：George Parker（Vice President, Pathology WIL Research Laboratories, LLC）

座 長：福田 良（武田薬品工業株式会社 開発研究センター）

協 賛：WIL Research Company Inc., USA

2. ランチョンセミナーチケットは、総合受付（大阪国際交流センター1階大ホール前ホワイエ）の左側にて、セミナー開催日の午前8:30より配布します。

## 座長の先生方へ

1. 来館されましたら、総合受付（大阪国際交流センター1階大ホール前ホワイエ）に必ずお越しください。会長賞選考のための評価票をお渡しします。
2. 会長賞は40歳未満の筆頭演者（演題番号に\*を表示）によるワークショップ、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、1月28日15:00までに評価票を総合受付にご提出ください。

### ●特別講演・教育講演・ワークショップ・一般口演の座長の先生方へ

1. セッション開始10分前には、会場内の次座長席にお着きください。

### ●ポスター発表の座長の先生方へ

1. ご担当セッション開始の遅くとも15分前までには、ポスター発表座長受付（大阪国際交流センター2階「さくら」前）にお越しください。指示棒（演者分含む2本）、座長用リボン（緑色）をお渡しします。討論時間には参加証（ネームカード）のほかに、座長用リボンを必ずご着用ください。セッション終了後指示棒は必ずご返却ください。

## 発表者の先生方へ

### ●特別講演・教育講演・ワークショップ・一般口演者の発表者の先生方へ

1. 発表形式はPCプレゼンテーションで、使用する機材は会場で用意するパソコンとプロジェクター（1面映写）のみとします。プレゼンテーションデータはUSBメモリ（スティック型USB差し込みフラッシュメモリ）に保存してお持ちください。
2. 発表は、演台におかれたパソコン画面を見ながら、ご自身で画面操作をしてください。
3. ワークショップ・一般口演の先生方のパソコンの持ち込みによる発表は出来ません。
4. スライドフィルム、OHP、VTR等の使用は出来ませんのでご注意ください。
5. 前演者の発表が始まりましたら、次演者席にお着きください。
6. 一般口演の講演時間、討論時間は次のとおりです。講演時間は厳守してください。

セッション名	講演時間	討論時間	予告ランプ
一般口演Ⅰ、Ⅱ	8分	4分	発表時間7分経過で、黄ランプ 発表時間8分経過で、赤ランプ

### プレゼンテーションデータ作成時の注意

- ・お使いのパソコンと、会場のパソコンの使用環境の違いにより、画面レイアウトが崩れるなどの不具合が発生する可能性があります。会場のパソコン使用環境は以下の通りですので、同様の環境にてプレゼンテーションデータの動作確認をしたうえで、USBメモリに保存してください。

パソコン： Windows PC（Macintoshは用意しておりません）

OS： MS Windows 7（32ビット版）

解像度： XGA（1024×768）

プレゼンテーション用ソフト： MS PowerPoint 2003 あるいは 2007

フォント： OS(Windows7)標準

- ・混乱を避けるため、USBフラッシュメモリには、他のデータは入れないでください。
- ・ファイル名は「演題番号\_演者名」としてください。
- ・PowerPoint内での音声・動画は利用できません。
- ・必ずバックアップデータをお持ちください（USBメモリ、CD-R、ノートパソコン本体など）。

### プレゼンテーションデータの受付

- ・発表時間の遅くとも30分前までには、PCセンター（大阪国際交流センター1階大ホール前ホワイエ）にお越しください。
- ・PCセンター担当者にプレゼンテーションデータを保存したUSBメモリをお渡しください。発表用データの動作確認を行っていただきます。
- ・PCセンターのサーバと会場のパソコンにご発表データを一時保存いたしますが、これらのデータは本学会終了後、責任を持って廃棄します。

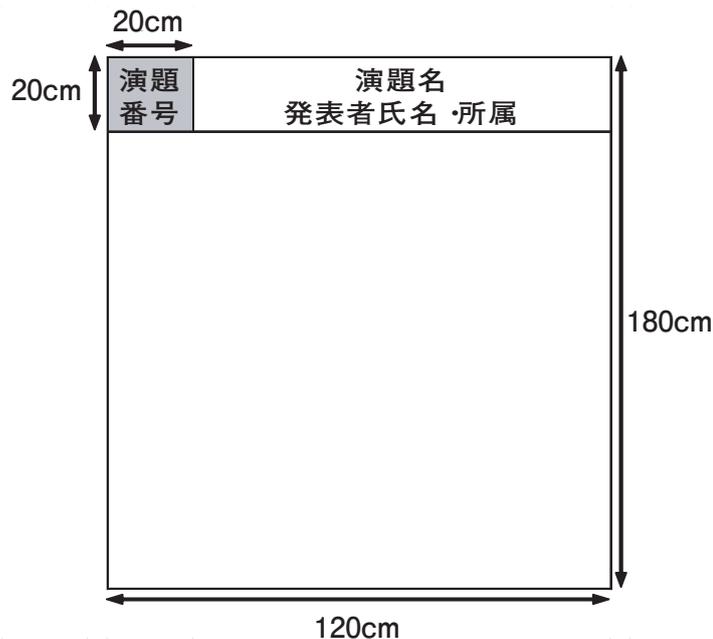
## ●ポスター発表をされる先生方へ

### 1. ポスター展示・撤去時間

今回はすべてのポスターを張替えなしで2日間貼付します。全ポスター（ポスターセッションⅠおよびⅡ）は1月27日の9:00までに貼付ください。

発表日時	セッション名	貼付時間	発表・討論時間	撤去時間
1月27日(木)	ポスターⅠ	全ポスター 8:30～9:00 (1月27日)	16:30～17:40	全ポスター 16:00～17:30 (1月28日)
1月28日(金)	ポスターⅡ		13:10～14:20	

- ポスター会場は国際交流センター2階の「さくら」および「会議室 AB」です。P-001 から P-128 の全ポスター貼付用パネルを用意しています。
- 各パネルの前に貼付用押しピン、演者用リボン（水色）をご用意しております。討論時には参加証（ネームカード）のほかに、演者用リボンを必ずご着用ください。
- ご自身の発表が含まれるセッション中は、座長による討論の終了如何にかかわらず、ポスターの前で、セッションの終了時刻まで質疑にお答えください。
- パネルの大きさは縦 180cm × 横 120cm です。演題番号については、主催者側で用意いたします。演題名と発表者氏名・所属の表題を図の要領に従って、ご準備ください。展示には会場で用意した専用の押しピンをご使用ください。



- 討論は1演題あたり発表6分、質疑6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ください。
- ポスター撤去は、撤去時間に済ませてください。時間までに撤去されないポスターは、事務局で処分いたします。
- 終了後、発表者用リボン、押しピンはもとの返却してください。

## ●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）

第27回日本毒性病理学会の発表者各位におかれましては、恒例により、Journal of Toxicologic Pathologyに掲載する演題の英文抄録を作成いただきますようお願い申し上げます。英文抄録は、第27回本学会ホームページ「発表者の方へ」をご参照の上、以下の規定に従って、作成・提出いただきますよう、お願い申し上げます。

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40mm・左右マージン各66mm・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上付数字・後括弧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段以降は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、学術集会終了日（2011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「2011JSTP、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. ご質問は、中江宛にお願いします。

## To the Participants

### 1. Main Reception Desk

Registration/information desk will be located on the Foyer (in front of Main Hall), 1st floor of Osaka International House

Dates and Times:   Jan 27 (Thu)   8:30 -  
                          Jan 28 (Fri)   8:30 -

### 2. Registration Fees

JPY 12,000 cash (Student JPY 6,000; Non-member JPY17,000)

\*Students must present their student ID cards.

\*Extra copies of the book of abstracts are available at JPY2,000 (Student JPY2,000; Non-member JPY5,000) per issue.

### 3. Name Tags

All participants and exhibitors are required to wear name tags displaying their name and affiliation at all times.

### 4. Cloakroom

Place: Gallery, 1st floor of Osaka International House

Dates and Times:   Jan 27 (Thu)   8:30 - 18:00  
                          Jan 28 (Fri)   8:30 - 17:40

\*Please note that valuables will not be accepted.

\*The participants attending the fellowship banquet can use the cloakroom at the banquet venue (Hotel Awina Osaka).

### 5. Beverage Service (free of charge)

Place: Atrium, 1st floor of Osaka International House

### 6. Eating Facilities

A number of restaurants are located in the south side of Kintetsu Osaka Uehonmachi Station (Hi-Hi TOWN, Uehonmachi YUFURA).

### 7. Within the Conference Area

\*For questions and discussions, please follow the chairman's advice, and state your name and affiliation first using the provided microphone.

\*Please switch off your mobile phones or set them to silent mode.

\*It is prohibited to record or film any portion of scientific presentations and poster presentations, without prior permission.

\*Smoking is not allowed inside the venue. Please use the allocated smoking area.

\*There will be no paging service available within the venue. Please use the message board located at the Main Reception to contact fellow participants.

## 8. General Meeting and Board of Councilors

Place: Main Hall, 1st floor of Osaka International House

Date and Time: Jan 28 (Fri) 16:15 -

## 9. Fellowship Banquet

Place: Hotel Awina Osaka

Date and Time: Jan 27 (Thu) 18:00 -

\*The Fellowship Banquet requires pre-registration in principle, but a small number of participants can register at JPY 8,000 cash (student JPY 6,000) at the main reception on Jan 27 (Thu).

\*The name tags have been stamped as proof of pre-registration.

## 10. Luncheon Seminar

Registration

Place: Left side of the Main Reception (Foyer, 1st floor of Osaka International House)

Dates and Times: Jan 27 (Thu) 8:30-

Jan 28 (Fri) 8:30-

\*The desk will be closed as the last ticket has been given out.

\*Luncheon tickets are on a first-come-first-served basis.

### Luncheon Seminar 1

Place: Small Hall, 2nd floor of Osaka International House

Date and Time: Jan 27 (Thu) 12:10 - 13:10

Speaker: Hijiri Iwata (Harlan Laboratories, Inc.)

Title: Strain Selection for Mouse Carcinogenicity Study  
-Consideration of Pathological Historical Control Data-

Co-sponsor: Harlan Laboratories, Inc.

### Luncheon Seminar 2

Place: "ICHOU" (Conference room), 3rd floor of Osaka International House

Date and Time: Jan 27 (Thu) 12:00 - 13:00

Chairman: Michihito Takahashi (Pathology Peer Review Center)

Speaker: Dianne Creasy (Consultant Pathologist, Huntingdon Life Sciences Inc.)

Title: Sprague Dawley and Han Wistar Rats: Comparative  
Pathology, Survival and Reproductive Parameters

Co-sponsor: Huntingdon Life Sciences Inc.

### Luncheon Seminar 3

Place: Small Hall, 2nd floor of Osaka International House

Date and Time: Jan 28 (Fri) 12:00 - 13:00

Chairman: Reiko Nishiguchi (Aperio Technologies, Inc.)

Speaker: G. David Young (President, Flagship Biosciences, LLC)

Title: Digital Pathology and Image Analysis in Preclinical Drug Development

Co-sponsor: Aperio Technologies, Inc.

### Luncheon Seminar 4

Place: "ICHOU" (Conference room), 3rd floor of Osaka International House

Date and Time: Jan 28 (Fri) 12:00 - 13:00

Chairman: Ryo Fukuda (Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.)

Speaker: George Parker (Vice President, Pathology, WIL Research Laboratories, LLC)

Title: Ontogeny of Immune System Organs in the Rat

Co-sponsor: WIL Research Company Inc., USA

## To the Presenters

### ● Request to Oral Presenters (General Session)

1. Please save your presentation files onto a USB memory stick.
2. You CANNOT use your own computer.
3. The only equipment provided for presentations will be a PC projector.
4. Instructions for your presentation files:

In order to avoid troubles that may be caused by differences in the user environment, please check the following computer specifications and then save your presentation file onto a USB memory stick.

The PC provided is as follows:

PC: Windows PC (Macintosh computers will not be provided.)

OS: Windows 7(32bit)

Screen resolution : XGA (1024 X 768)

Software : Microsoft Office® PowerPoint® 2003 or 2007

Font : Should be standard ones.

5. Presentation data handling

\*Please submit your USB memory stick to the PC center (Foyer, 1st floor of Osaka International House) at least 30 minutes prior to your session for an operation check. Please be assured that after your session, your presentation files will be deleted.

\*Please do not save any data other than your presentation on your USB memory stick.

\*The name of the presentation file should be "Title number\_Speaker".

\*Please bring a back-up copy of your file on USB memory stick or CD-R.

6. When the prior presenter starts his/her presentation, please sit in the next-presenter seat.

7. The presentation and question/answer times are as follows:

\* Presentation 8 minutes, Question/Answer 4 minutes.

\*The yellow light will be on at 7 minutes and the red light will be on at 8 minutes after the start of the presentation.

### ● Request to Poster Presenters

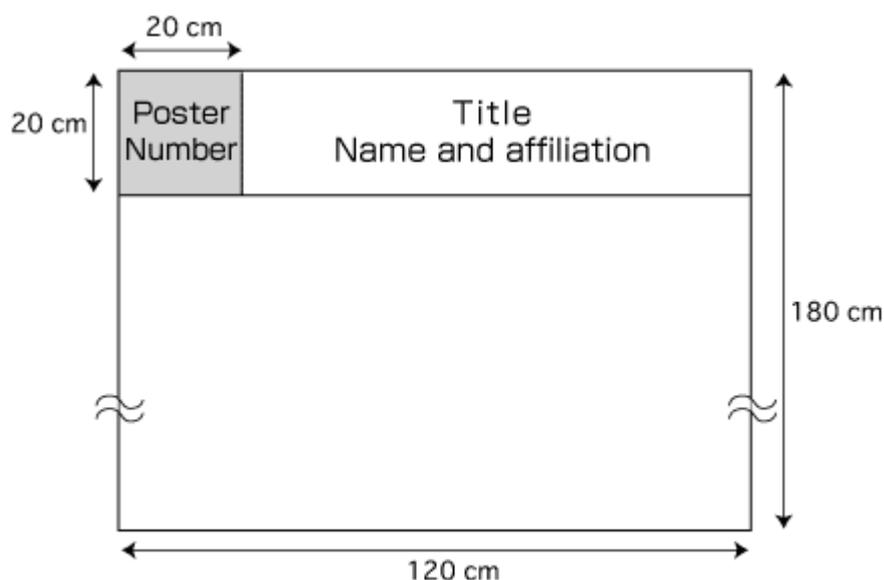
1. The poster set-up and removal times are as follows:

Date	Session name	Set-up time	Presentation time	Removal time
Jan 27 (Thu)	Poster I	All posters 8 : 30 ~ 9 : 00 Jan 27 (Thu)	16 : 30 ~ 17 : 40	All posters 16 : 00 ~ 17 : 30 Jan 28 (Fri)
Jan 28 (Fri)	Poster II		13 : 10 ~ 14 : 20	

Place: "SAKURA" and "Conference room AB", 2nd floor of Osaka International House

\*All posters will be displayed on both days. Presenter's light blue ribbon and pushpins are prepared on each poster panel. Please hang your poster by 9:00 on Jan 27 (Thu).

2. Please be at your poster throughout the presentation time on the Jan 27 (Thu) for Poster I (P-001–P-064) and Jan 28 (Fri) for Poster II (P-065–P-128).
3. The size of the panel is 120cm width by 180cm length. The poster number has already been fixed. The poster should be set up as shown in the following illustration:



4. The presentation and question/answer instructed by chairman is as follows:
  - \*Presentation 6 minutes, Question/Answer 6 minutes. The presenter should follow the instructions of chairman.
  - \* After presentation, please engage freely in fulfilling discussions throughout your poster session.
5. Poster removal should be completed during the removal time. Please return the presenter's ribbon and pushpins to the box at the poster reception desk.

● **Request to presenters submitted abstract in Japanese.**

We would appreciate if you could submit your abstract in English to the Journal of Toxicologic Pathology.

Editor-in-Chief Dai Nakae

1. Please use Microsoft Word on one page of A4 paper, single-spaced with top and bottom margins at 40 mm and left and right margins at 66 mm. Use 9 point Times New Roman font throughout the abstract, except for 9 point bold font for the title and 9 point Symbol font for the Greek alphabet.
2. Please capitalize the first letter of each word except for conjunctions of your Title.
3. The presenter's name should be marked with an asterisk (\*) in front of his/her name. The names of the presenter and co-authors should include the last name (the first letter capitalized), middle name (if any) and family name (all letters capitalized). If the authors' affiliations are different, please list them and number the various affiliations and reference the affiliation number beside each author's name.
4. Please send the file by e-mail to Dr.Nakae <agalennde.dai@nifty.com>.

## 協賛法人・企業一覧

第 27 回日本毒性病理学会総会及び学術集会を開催するにあたり、延べ 84 もの多くの企業・団体様よりご支援ご協力を賜っております。

ここにお名前を掲載して厚く御礼申し上げます。

第 27 回日本毒性病理学会総会及び学術集会  
年会長 大石裕司

### 協賛法人・企業ご芳名

有限会社アイベック  
有限会社アグロトックス  
旭化成ファーマ株式会社  
味の素製薬株式会社  
あすか製薬株式会社  
アステラス製薬株式会社  
アスピオファーマ株式会社  
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  
キコーテック株式会社  
キッセイ薬品工業株式会社  
杏林製薬株式会社 開発研究所  
協和発酵キリン株式会社  
株式会社ケー・エー・シー バイオサイエンス事業部  
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  
塩野義製薬株式会社 創薬開発研究所  
株式会社新日本科学  
住友化学株式会社  
第一三共株式会社 安全性研究所  
大正製薬株式会社  
大日本住友製薬株式会社 安全性研究所  
大鵬薬品工業株式会社  
武田薬品工業株式会社  
田辺三菱製薬株式会社  
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  
バイエル薬品株式会社  
病理ピアレビューセンター  
富士通株式会社  
扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター  
株式会社ボゾリサーチセンター

### ランチョ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 Japan 株式会社

ハーランラボラトリーズジャンパン株式会社  
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・テクノロジー株式会社  
株式会社イナリサーチ  
株式会社ヴィジョンズ  
株式会社エイチ・アンド・ティー  
オリンパス株式会社  
株式会社ケー・エー・シー バイオサイエンス事業部  
コーヴァンス・ジャパン株式会社  
シーティーシー・ラボラトリーシステムズ株式会社  
株式会社シバヤギ  
白井松器械株式会社  
株式会社新日本科学  
チャールス・リバー・ラボラトリーズ・サービス株式会社

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ジャパン株式会社  
BIORELIANCE Corporation 代理店エルエスジー株式会社  
浜松ホトニクス株式会社  
株式会社ボゾリサーチセンター  
村角工業株式会社  
WuXi AppTec Co., Ltd.

## 講演要旨集への広告掲載法人・企業ご芳名

株式会社イナリサーチ  
片山化学工業株式会社  
株式会社ケー・エー・シー バイオサイエンス事業部  
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  
株式会社新日本科学  
株式会社スリーエス・ジャパン  
株式会社ディーシステム  
株式会社 DIMS 医科学研究所

株式会社ニコインステック  
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  
日本バイオアッセイ研究センター  
株式会社バイオ病理研究所  
ハーランラボラトリーズジャパン株式会社  
株式会社日立ハイテクノロジーズ  
武藤化学株式会社  
安川情報システム株式会社

## 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

(2010年12月現在 50音順)

## 日本毒性病理学会のあゆみ

回	開催地	年会長（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）	1986.2.7-8	1	5	29
3	名古屋	伊東 信行（名古屋市立大）	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）	1989.1.27-28	1	6	53
6	札 幌	板倉 智敏（北海道大）	1990.2.13-14	1	6	80
7	東 京	林 裕造（国立衛試）	1991.1.17-18	1	20	53
8	奈 良	小西 陽一（奈良医科大）	1992.1.23-24	1	19	71
9	東 京	土井 邦雄（東京大）	1993.1.21-22	2	4	126
10	広 島	伊藤 明弘（広島大）	1994.1.27-29	1	18	136
11	大 阪	佐久間貞重（大阪府立大）	1995.1.26-27	2	10	151
12	東 京	高橋 道人（国立衛試）	1996.1.24-25	0	16	147
13	鳥 取	梅村 孝司（鳥取大）	1997.1.23-24	1	11	151
14	東 京	前川 昭彦（佐々木研）	1998.2.3-4	1	9	143
15	水 戸	真板 敬三（残農研）	1999.1.28-29	0	7	142
16	岐 阜	森 秀樹（岐阜大）	2000.1.26-27	1	12	125
17	淡 路	奈良間 功（摂南大）	2001.1.25-26	1	10	146
18	東 京	津田 洋幸（国立がんセンター）	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）	2006.1.26-27	1	15	109
23	東 京	三森 国敏（東京農工大）	2007.1.30-31	0	15	107
24	名古屋	白井 智之（名古屋市立大）	2008.2.6-7	1	13	106
25	浜 松	真鍋 淳（第一三共(株)）	2009.1.27-28	2	17	124
26	金 沢	田中 卓二（金沢医科大）	2010.2.3-4	2	10	125
27	大 阪	大石 裕司（アステラス製薬(株)）	2011.1.27-28	2	13	144

\* Joint international meeting of JSTP/IFSTP



# 日程表 2011年1月26日(水)～28日(金)

学会前日 1月26日(水)		学会1日目 1月27日(木)				学会2日目 1月28日(金)					
会議室1・2 (3F)	大ホール (1F)	大ホール (1F)	さくら 会議室AB (2F)	小ホール (2F)	銀杏 (3F)	大ホール (1F)	さくら 会議室AB (2F)	小ホール (2F)	銀杏 (3F)		
8:00										8:00	
8:30		9:10 開会挨拶	8:30 開場 総合受付開始	8:30 開場 ポスター貼付		8:30 開場 総合受付開始	8:30 開場			8:30	
9:00			9:00			9:00-10:40	9:00			9:00	
9:30			9:15-10:55 一般口演 I O-01～O-08			一般口演 II O-09～O-16				9:30	
10:00		10:00-12:00								10:00	
10:30	10:30-11:30	日本毒性病理 専門家認定試 験における 「試験問題解 説」								10:30	
11:00	毒性病理組織 学改訂委員会		11:00-12:00 教育講演 I Robert R. Maronpot			10:50-11:50 教育講演 II Klaus Weber	ポスター I・II 掲示閲覧			11:00	
11:30										11:30	
12:00	12:00-13:00									12:00	
12:30	編集委員会			ポスター I・II 掲示閲覧		12:10-13:10 ランチョン セミナー I ハーランラボラ トリーズジャパン(株)	12:10-13:10 ランチョン セミナー II ハンティンドンラ イフサイエンス(株)		12:00-13:00 ランチョン セミナー III アビリオテク ノロジーズ(株)	12:00-13:00 ランチョン セミナー IV WIL Research Japan(株)	12:30
13:00		13:00-17:30								13:00	
13:30			13:20-14:40 ワークショップ I Wistar Hannover WS I-1～ WS I-6					13:10-14:20		13:30	
14:00								ポスター 発表質疑 II P-065-P-128		14:00	
14:30						14:25-14:55 特別講演 II 小西陽一				14:30	
15:00	15:00-17:00	第 23 回 スライド カンファレンス	14:50-16:20			15:00-16:10 ワークショップ II INHAND WS II-1～ WS II-5	ポスター I・II 掲示閲覧			15:00	
15:30	理事会		特別講演 I 森 和俊							15:30	
16:00										16:00	
16:30				16:30-17:40		16:15-17:15 評議員会・総会 論文賞表彰	ポスター撤去			16:30	
17:00				ポスター 発表質疑 I P-001-P-064	17:15 表彰式・閉会					17:00	
17:30										17:30	
18:00			18:00-20:15							18:00	
18:30			懇親会 (ホテルアウイーナ大阪)							18:30	
19:00										19:00	
19:30										19:30	
20:00										20:00	
20:30										20:30	

## Time table: The 27th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

Wednesday, January 26		Thursday, January 27				Friday, January 28						
	Conference room 1·2 (3F)	Main Hall (1F)	Main Hall (1F)	Conference room SAKURA AB (2F)	Small Hall (2F)	Conference room ICHOU (3F)	Main Hall (1F)	Conference room SAKURA AB (2F)	Small Hall (2F)	Conference room ICHOU (3F)		
8:00											8:00	
8:30		9:10 OPENING REMAKS	8:30 OPEN REGISTRATION	8:30 OPEN POSTER SETUP			8:30 OPEN REGISTRATION	8:30 OPEN			8:30	
9:00				9:00			9:00-10:40	9:00			9:00	
9:30			9:15-10:55				ORAL PRESENTATION II O-09 ~ O-16	POSTER EXHIBITION I · II			9:30	
10:00		10:00-12:00	ORAL PRESENTATION I O-01 ~ O-08									10:00
10:30	10:30-11:30	AN EXPLANATION OF THE TEST FOR DIPLOMATE OF JSTP									10:30	
11:00	REVISION COMMITTEE OF TEXTBOOK		11:00-12:00	EDUCATIONAL LECTURES I Robert R. Maronpot				10:50-11:50				11:00
11:30											11:30	
12:00	12:00-13:00			POSTER EXHIBITION I · II	12:10-13:10	12:10-13:10				12:00-13:00	12:00-13:00	12:00
12:30	PUBLICA- TION COMMITTEE				LUNCHEON SEMINAR I HARLAN LAB. INC.	LUNCHEON SEMINAR II HUNTING-TON LIFE- SCIENCE INC.				12:00-13:00	LUNCHEON SEMINAR IV WIL RES. JPN. INC.	12:30
13:00		13:00-17:30										13:00
13:30			13:20-14:40					13:10-14:20				13:30
14:00			WORKSHOP I Wistar Hannover WS I -1 ~ WS I -6					POSTER DISCUSSION II P-065-P-128				14:00
14:30							14:25-14:55					14:30
15:00	15:00-17:00	THE 23TH SLIDE CONFERENCE	14:50-16:20				SPECIAL LECTURES Dr. Konishi	POSTER EXHIBITION I · II				15:00
15:30	BOARD MEETING		SPECIAL LECTURES I Dr. Mori				15:00-16:10					15:30
16:00							WORKSHOP II INHAND WS II-1 ~ WS II-5				16:00	
16:30				16:30-17:40	17:15 AWARDING CEREMONY AND CLOSING REMARKS		16:15-17:15	POSTAR REMOVAL			16:30	
17:00				POSTER DISCUSSION I P-001-P-064					BOARD OF COUNCLERS, GENERAL MEETING, AWARDING CEREMONY OF EXCELLENT PAPERS OF JTP			17:00
17:30											17:30	
18:00			18:00-20:15								18:00	
18:30			FELLOWSHIP BANQUET (HOTEL AWINA OSAKA)								18:30	
19:00											19:00	
19:30											19:30	
20:00											20:00	
20:30											20:30	

## 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	1月27日(木)14:50~16:20	今井田克己（香川大・医・腫瘍病理）	大ホール（1階）
特別講演Ⅱ	1月28日(金)14:25~14:55	大石 裕司（アステラス製薬・安全研）	
教育講演Ⅰ	1月27日(木)11:00~12:00	義澤 克彦（関西医大）	
教育講演Ⅱ	1月28日(金)10:50~11:50	中江 大（東京都健康安全研）	
ワークショップⅠ	1月27日(木)13:20~14:40 WSⅠ-1~WSⅠ-6	福田 良（武田薬品工業・開発研究センター） 寺西 宗広（第一三共・安全研）	
ワークショップⅡ	1月28日(金)15:00~16:10 WSⅡ-1~WSⅡ-5	小野寺博志（医薬品医療機器総合機構） 原田 孝則（残農研・毒性）	
一般口演Ⅰ	1月27日(木)9:15~10:10 O-01~O-04	泉 啓介（徳島大・院・環境病理） 山手 丈至（大阪府大・獣医病理）	
	1月27日(木)10:10~10:55 O-05~O-08	吉田 緑（国立衛研・病理） 吉見 直己（琉球大・院・腫瘍病理）	
一般口演Ⅱ	1月28日(金)9:00~9:50 O-09~O-12	中山 裕之（東京大・獣医病理） 西川 秋佳（国立衛研）	
	1月28日(金)9:50~10:40 O-13~O-16	林 新茂（三栄源エフ・エフ・アイ） 鰐淵 英機（大阪市大・都市環境病理）	
ポスター 発表・質疑Ⅰ	1月27日(木)16:30~17:40 P-001~P-004 P-005~P-008 P-009~P-012 P-013~P-016 P-017~P-020 P-021~P-024 P-025~P-028 P-029~P-032 P-033~P-036 P-037~P-040 P-041~P-044 P-045~P-048 P-049~P-052 P-053~P-056 P-057~P-060 P-061~P-064	渋谷 淳（東京農工大・獣医病理） 岡崎 欣正（ハーランラボラトリーズ） 山口 格（協和発酵キリン・安全研） 小川久美子（国立衛研・病理） 朝元 誠人（名市大・院・実験病態病理） 塚本 徹哉（三重大・修復再生病理） 仲辻 俊二（アステラス製薬・安全研） 細川 暁（エーザイ・安全研） 上田 誠（日本新薬・安全研） 鈴木 雅実（中外製薬・安全研） 田村 啓（キッセイ薬品・安全研） 和久井 信（麻布大学・比較毒性） 北村 和之（田辺三菱製薬・安全研） 糞谷 高敏（大日本住友製薬・安全研） 澤本 修（大塚製薬工場・研究開発センター） 古川 賢（日産化学・生科研）	さくら・会議室A B（2階）

<p style="text-align: center;">ポスター 発表・質疑Ⅱ</p>	<p>1月28日(金)13:10~14:20</p> <p>P-065~P-068 P-069~P-072 P-073~P-076 P-077~P-080 P-081~P-084 P-085~P-088 P-089~P-092 P-093~P-096 P-097~P-100 P-101~P-104 P-105~P-108 P-109~P-112 P-113~P-116 P-117~P-120 P-121~P-124 P-125~P-128</p>	<p>梅村 隆志 (国立衛研・病理) 宮田かおり (住友化学・生物環境科学研) 傅田阿由美 (奈良医大・分子病理) 今井 俊夫 (国立がん研究セ・実験動物) 杉江 茂幸 (朝日大歯学部附属村上記念病院) 堤 雅弘 (済生会中和病院・病理) 河部 真弓 (DIMS 医科学研究所) 谷 吉朗 (第一三共・安全研) 柿本 恒知 (日本たばこ・安全研) 永井 博文 (武田薬品・開発研究センター) 勝田 修 (参天製薬・研究開発センター) 鳥井 幹則 (塩野義・新薬研) 星谷 達 (ボゾリサーチセンター・病理) 前田 博 (新日本科学) 佐藤 洋 (イナリサーチ・病理) 尾崎 清和 (摂南大・薬・病理)</p>	<p style="text-align: center;">さくら・会議室 A B (2階)</p>
----------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------

# プログラム

## 特別講演 I

第1日目 (1月27日) 14:50~16:20

大ホール

座長：今井田克己 (香川大学医学部 腫瘍病理学)

- 小胞体ストレスと病気  
ER stress and diseases .....57
- 森 和俊  
京都大学大学院 理学研究科 生物科学専攻生物物理学教室 ゲノム情報分野

## 特別講演 II

第2日目 (1月28日) 14:25~14:55

大ホール

座長：大石 裕司 (アステラス製薬(株) 安全性研究所)

- 日本毒性病理学会の創設と進展  
Establishment and proceeding of JSTP .....58
- 小西 陽一<sup>1)</sup>, 榎本 眞<sup>2)</sup>, 林 裕造<sup>3)</sup>  
<sup>1)</sup>奈良県立医科大学, <sup>2)</sup>(株)組織科学研究所, <sup>3)</sup>(財)実験動物中央研究所

## 教育講演 I

第1日目 (1月27日) 11:00~12:00

大ホール

座長：義澤 克彦 (関西医科大学)

- Adverse versus adaptive hepatic enzyme induction (Hypertrophy) .....61
- Robert R. Maronpot  
Maronpot Consulting LLC, (Laboratory of Experimental Pathology, National Institute of Environmental Health Sciences, USA (Retired))

## 教育講演 II

第2日目 (1月28日) 10:50~11:50

大ホール

座長：中江 大 (東京都健康安全研究センター)

- Mechanistical considerations on induced pathological lesions .....63
- Klaus Weber<sup>1)</sup>, Peter Sagelsdorff<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>Harlan Laboratories Ltd., Global Director Pathology,  
<sup>2)</sup>Harlan Laboratories Ltd., Predictive and Mechanistic Toxicology

## ワークショップ I

第1日目 (1月27日) 13:20~14:40

大ホール

座長：寺西 宗広 (第一三共(株) 安全性研究所)  
福田 良 (武田薬品工業(株) 開発研究センター)

- WSI-1 Wistar Hannover 系ラットの概要 .....67  
General aspect of Wistar Hannover rat  
○寺西 宗広<sup>1)</sup>, 福田 良<sup>2)</sup>, 大石 裕司<sup>3)</sup>  
<sup>1)</sup>第一三共(株) 安全性研究所, <sup>2)</sup>武田薬品工業(株) 開発研究センター,  
<sup>3)</sup>アステラス製薬(株) 安全性研究所
- WSI-2\* Wistar Hannover 系ラットの基礎データ収集 .....67  
In house background data of Wistar Hannover rats  
○三好 征司<sup>1)</sup>, 大石 久仁彦<sup>1)</sup>, 柴野 隆司<sup>1)</sup>, 畠山 洋文<sup>2)</sup>, 武井 由弘<sup>2)</sup>, 渡辺 純<sup>2)</sup>,  
小泉 治子<sup>2)</sup>, 渡辺 満利<sup>2)</sup>, 下井 昭仁<sup>1)</sup>, 佐藤 洋<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>(株)イナリサーチ 試験研究センター, <sup>2)</sup>(株)イナリサーチ 試験研究センター 病理部



一般口演 I

第1日目 (1月27日) 9:15~10:55

大ホール

座長：泉 啓介 (徳島大学大学院 環境病理学)  
 山手 丈至 (大阪府立大学大学院 獣医病理学)

- O-01\* DMA<sup>V</sup> 誘発ラット膀胱発癌における DMMTA<sup>V</sup> の役割~代謝経路の解明及び、  
 膀胱上皮細胞に与える影響の検討~ ..... 79  
 The role of DMMTA<sup>V</sup> in DMA<sup>V</sup>-induced urinary bladder carcinogenesis in rats  
 ○金川 明裕<sup>1,2)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>, 田尻 正喜<sup>1)</sup>, 吉田 香<sup>1)</sup>, 圓藤 吟史<sup>2)</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
- O-02\* オクラトキシン A の腎発がん誘発機序に対する遺伝毒性メカニズムの関与 ..... 79  
 Possible involvement of genotoxic mechanisms in the modes of action underlying  
 ochratoxin A-induced renal carcinogenesis  
 ○日比 大介<sup>1)</sup>, 木島 綾希<sup>1)</sup>, 北澤 隆宏<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>4)</sup>, 能美 健彦<sup>2)</sup>, 小西 良子<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 変異遺伝部,  
<sup>3)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部, <sup>4)</sup>日本エスエルシー(株)
- O-03\* ラット肝細胞癌細胞株における Glutathione peroxidase 2 siRNA 導入による増殖能  
 及び浸潤能の抑制 ..... 80  
 The suppression of cell growth, invasive and metastatic abilities of rat hepatoma cells by  
 glutathione peroxidase 2-siRNA transfection  
 ○鈴木 周五<sup>1,2)</sup>, Pitchakarn Pornsiri<sup>1)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup>, 内木 綾<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>名古屋市立東部医療センター 東市民病院病理診断科
- O-04\* Wnt シグナルの強度の調節による大腸上皮細胞の増殖制御機構 ..... 80  
 Distinct roles of canonical Wnt signaling in the stem cell expansion and the active  
 proliferation of colonic epithelium  
 ○平田 暁大<sup>1)</sup>, 渡辺 亮<sup>2)</sup>, 原 明<sup>3)</sup>, 山田 泰広<sup>2)</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 細胞研究所,  
<sup>3)</sup>岐阜大学大学院 医学系研究科 腫瘍病理学分野

座長：吉田 緑 (国立医薬品食品衛生研究所 病理部)  
 吉見 直己 (琉球大学大学院 腫瘍病理学)

- O-05\* 甲状腺被膜内浸潤がんは血漿ヒアルロンタン結合蛋白質(PHBP)を発現し、  
 それがラック色素のがん浸潤抑制標的となりうる ..... 81  
 Lac color targets plasma hyaluronan-binding protein and inhibits induction of thyroid  
 capsular invasive carcinomas  
 ○剣持 明<sup>1,2)</sup>, 嶋本 敬介<sup>1,2)</sup>, Wang Liyun<sup>1)</sup>, 林 仁美<sup>1,2)</sup>, 谷合 枝里子<sup>1,2)</sup>,  
 蓮見 恵司<sup>3)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>東京農工大学 獣医病理学教室, <sup>2)</sup>岐阜大学大学院 連合獣医学研究科,  
<sup>3)</sup>東京農工大学 農学部 発酵学
- O-06 卵巣摘除ラットにおける DMBA 誘発乳腺発がんに対する血中アディポカイン  
 の影響 ..... 81  
 Modifying effects of serum adipokines on DMBA-induced mammary carcinogenesis in  
 ovariectomized rats  
 ○今井 俊夫<sup>1)</sup>, 亙理 堯<sup>1)</sup>, 菅野 和夫<sup>1)</sup>, 早川 拓也<sup>2)</sup>, 北橋 宗<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>国立がん研究センター研究所 実験動物管理室,  
<sup>2)</sup>国立がん研究センター研究所 がん予防基礎研究プロジェクト
- O-07 フェノバルビタール投与によるラット肝臓におけるエピジェネティクスの変化 ..... 82  
 Epigenetic alterations in the liver induced by phenobarbital sodium  
 ○武田 真記夫, 大塚 亮一, 山口 悟, 小嶋 五百合, 富田 真理子, 大沼 彩, 高橋 尚史,  
 桑原 真紀, 吉田 敏則, 中島 信明, 原田 孝則  
 (財)残留農薬研究所

- O-08\* IQの低用量域における発がん性：閾値の存在 .....82  
 A practical threshold for 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline carcinogenesis in the liver and colon of male F344 rats  
 ○魏 民<sup>1)</sup>, 梯 アンナ<sup>1)</sup>, 石井 真美<sup>1)</sup>, 北野 光昭<sup>1)</sup>, 福島 昭治<sup>2)</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>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

## 一般口演Ⅱ

第2日目 (1月28日) 9:00~10:40

大ホール

座長：中山 裕之 (東京大学 獣医病理学)  
 西川 秋佳 (国立医薬品食品衛生研究所)

- O-09 ナノサイズ酸化亜鉛の吸入曝露による間質性肺炎の発生 .....83  
 Induction of interstitial pneumonia by intra tracheal spray of nano size ZnO  
 ○二口 充<sup>1)</sup>, 徐 結荷<sup>2)</sup>, 深町 勝巳<sup>1)</sup>, 酒々井 眞澄<sup>1)</sup>, 津田 洋幸<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>名古屋市立大学大学院 医学研究科 分子毒性学, <sup>2)</sup>名古屋市立大学 津田特任研究室
- O-10 気管内注入による単層カーボンナノチューブ(SWCNT)のラット肺への影響 .....83  
 Pulmonary effect of SWCNT by intratracheal instillation to rats.  
 ○大神 明, 森本 泰夫  
 産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学
- O-11 ラットにおける多層カーボンナノチューブ(MWCNT)による中皮腫の誘発の用量相関性と血清 N-ERC/mesothelin レベルの増加 .....84  
 Dose-dependent induction of mesothelioma by multi-wall carbon nanotube in male F344 rats with elevated serum N-ERC/mesothelin  
 ○坂本 義光<sup>1)</sup>, 小縣 昭夫<sup>1)</sup>, 佐藤 かな子<sup>1)</sup>, 西村 哲治<sup>2)</sup>, 広瀬 明彦<sup>4)</sup>, 大山 謙一<sup>1)</sup>, 中江 大<sup>1,4)</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>国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部,  
<sup>3)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室, <sup>4)</sup>東京農業大学
- O-12 放射線照射によって生成する2-テトラデシルシクロブタノンの安全性 .....84  
 Lack of tumor promoting potential of 2-tetradecylcyclobutanone in azoxymethane-induced carcinogenesis in F344 rats  
 ○泉 啓介, 上原 久典  
 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 環境病理学分野
- 座長：林 新茂 ((株)三栄源エフ・エフ・アイ)  
 鰐淵 英機 (大阪市立大学大学院 都市環境病理学)
- O-13\* Osborne-Mendel ラットの腎糸球体足細胞障害におけるレニン・アンジオテンシン系阻害の効果 .....85  
 Effects of renin-angiotensin system blockade on podocyte injury in Osborne-Mendel rats  
 ○安野 恭平<sup>1)</sup>, 坂下 悠<sup>1)</sup>, 荒木 さおり<sup>1)</sup>, 大瀧 みなみ<sup>1)</sup>, 石原 晶子<sup>1)</sup>, 小林 亮介<sup>1)</sup>, 馬場 智成<sup>1)</sup>, 荻原 喜久美<sup>2)</sup>, 上家 潤一<sup>3)</sup>, 代田 欣二<sup>1,3)</sup>  
<sup>1)</sup>麻布大学 生物科学総合研究所, <sup>2)</sup>麻布大学 生命・環境科学部 病理学研究室,  
<sup>3)</sup>麻布大学 獣医学部 病理学研究室
- O-14\* Ethylene Glycol Monomethyl Ether (EGME), Sulpiride および Atrazine のラット黄体に及ぼす影響 .....85  
 Luteal effects of ethylene glycol monomethyl ether (EGME), sulpiride, and atrazine in female rats  
 ○武田 賢和<sup>1,2)</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>, 林 清吾<sup>1)</sup>, 渡辺 元<sup>3)</sup>, 田谷 一善<sup>3)</sup>, 山手 文至<sup>2)</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>大阪府立大学大学院 獣医病理学教室,  
<sup>3)</sup>東京農工大学大学院 獣医生理学教室
- O-15\* MPTP 誘発 subventricular zone (SVZ) 神経芽細胞アポトーシスは MAO-B による代謝産物 MPP<sup>+</sup> の毒性により実行される .....86  
 MPTP-induced neuroblastic apoptosis in the subventricular zone (SVZ) is executed by MPP<sup>+</sup> converted from MPTP through MAO-B  
 ○伊藤 強, 鈴木 和彦, 内田 和幸, 中山 裕之  
 東京大学 農学生命科学研究科 獣医病理学教室

O-16

タモキシフェンによるラット胎盤・間膜腺の低形成  
The impairment of metrial gland development in tamoxifen exposed rats

.....86

○古川 賢, 林 清吾, 白田 浩二, 阿部 正義, 小川 いづみ  
日産化学工業(株) 生物科学研究所 安全性研究部

# ポスター発表・質疑 I

第1日目 (1月27日) 質疑 16:30~17:40

会議室AB・さくら

座長：渋谷 淳 (東京農工大学 獣医病理学)

- P-001 ラット胎生期 BrdU 曝露脳発達障害モデルにおける嗅球の発生について .....89  
 The effects of development on olfactory system in the BrdU-induced developmental disorder model.  
 ○桑形 麻樹子<sup>1,2)</sup>, 小川 哲郎<sup>3)</sup>, 塩田 清二<sup>2)</sup>, 永田 伴子<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>(財)食品薬品安全センター 秦野研究所 毒性部 病理学研究室,  
<sup>2)</sup>昭和大学医学部 第一解剖, <sup>3)</sup>昭和大学医学部 アンチエイジング医学寄付講座
- P-002 SATRATOXIN G 誘発のマウス嗅上皮細胞のアポトーシス .....89  
 Satratoxin G - induced apoptosis in mouse olfactory sensory neurons  
 ○篠塚 淳子<sup>1)</sup>, Kim J.<sup>2)</sup>, Hegg C.C.<sup>2)</sup>, Pestka J. J.<sup>2)</sup>, 藤原 利久<sup>1)</sup>, 高木 司郎<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>田辺三菱製薬(株) 安全性研究所, <sup>2)</sup>ミシガン州立大学
- P-003\* クプリゾン投与マウスの脳病変における TLR4 の役割 ~ 1. 神経行動学的検査~ .....90  
 Role of TLR4 in brain lesions of cuprizone-treated mice - 1. Neurobehavioral study -  
 ○高橋 尚史, 相馬 克実, 富田 真理子, 嶋田 悠子, 大沼 彩, 首藤 康文, 荒木 雅行,  
 青山 博昭, 原田 孝則, 吉田 敏則  
 (財)残留農薬研究所
- P-004\* クプリゾン投与マウスの脳病変における TLR4 の役割 ~ 2. 病理組織学的検査~ .....90  
 Role of TLR4 in brain lesions of cuprizone-treated mice - 2. Histopathological study -  
 ○相馬 克実, 高橋 尚史, 富田 真理子, 嶋田 悠子, 大沼 彩, 地引 雪絵, 千葉 裕子,  
 荒木 雅行, 青山 博昭, 原田 孝則, 吉田 敏則  
 (財)残留農薬研究所

座長：岡崎 欣正 (ハーランラボラトリーズ(株))

- P-005\* 胎子および新生子マウスの脳における MPTP および MPP+ の急性毒性 .....91  
 Acute toxicity of MPTP and MPP+ in the brain of embryo and newborn mice  
 ○オ 貴史<sup>1,2)</sup>, 内田 和幸<sup>1)</sup>, 中山 裕之<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>東京大学 農学生命科学研究科 獣医病理学教室, <sup>2)</sup>東レ(株) 医薬研究所 安全性研究室
- P-006\* バルプロ酸曝露後のラット胎児大脳皮質の微細構造 .....91  
 The ultrastructural observation of the cerebral cortex after valproic acid exposure in rat fetuses  
 ○熊谷 文明, 白見 憲司, 丸茂 秀樹, 齊藤 義明, 永田 伴子, 桑形 麻樹子  
 (財)食品薬品安全センター 秦野研究所 毒性部 病理学研究室
- P-007\* マンガンの発達期暴露によるラット海馬歯状回におけるニューロン及びグリアへの影響 .....92  
 Effect of developmental exposure to manganese on the neuron and glia of the hippocampal dentate gyrus in rats  
 ○大石 巧<sup>1,2)</sup>, Wang Liyun<sup>1)</sup>, 小川 文一朗<sup>1)</sup>, 井上 彩子<sup>1)</sup>, 佐藤 彬<sup>2)</sup>,  
 五十嵐 良明<sup>3)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>東京農工大学 獣医病理学教室, <sup>2)</sup>(株)ボゾリサーチセンター,  
<sup>3)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 環境衛生化学部
- P-008\* 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希突起膠細胞前駆細胞の挙動 .....92  
 Chronological changes of oligodendrocyte precursor cells in spongy change of central nervous system induced by hexachlorophene (HCP) and cuprizone (CPZ) in rats  
 ○高橋 一彰, 菅野 剛, 佐々木 啓, 友成 由紀, 山田 直明, 土谷 稔  
 三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部

座長：山口 格 (協和発酵キリン(株) 安全性研究所)

- P-009\* 一過性全脳虚血を施したカニクイザル海馬における遅発性神経細胞死後の神経細胞新生 .....93  
 Neurogenesis after delayed neuronal death (DND) by global brain ischemia in the cynomolgus monkey's hippocampus  
 ○児玉 倫哉, 岡崎 孝信, 榎 秀幸, 手塚 芽生, 高木 公平, 内村 美恵, 岩重 秀一郎,  
 谷川 洋平, 藤島 純子, 笹木 祐司, 吉川 剛, 上村 裕洋, 前田 博  
 (株)新日本科学 安全性研究所

- P-010\* FLS マウスの眼 coloboma における眼杯裂閉鎖不全の発生機序：正常胎児眼杯裂縁におけるコラゲナーゼ活性の in situ zymography による検討  
Pathogenesis of failed closure of optic fissure in FLS mice with ocular coloboma: zymographic analyses of collagenase activity in normal optic fissure margin  
○辻 菜穂, 松浦 哲郎, 尾崎 清和, 奈良間 功  
摂南大学 薬学部 病理学研究室
- P-011 RCS (Royal Collage of Surgeons) ラットの網膜萎縮に伴うマクロファージの動向  
Macrophagic cellular-transition associating with the retinal atrophy in RCS (Royal Collage of Surgeons) rat  
○勝田 修<sup>1)</sup>, 吉見 美和<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) 研究開発センター, <sup>2)</sup>摂南大学 薬学部
- P-012 水頭症ミュータント hhy マウスの眼球病変の免疫組織化学的解析  
Immunohistochemical analyses of ocular lesions in the hhy hydrocephalus mutant mouse  
○桑村 充<sup>1)</sup>, 緒形 倫子<sup>1)</sup>, 井澤 武史<sup>1)</sup>, 山手 丈至<sup>1)</sup>, 森 展子<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>大阪府立大学大学院 獣医病理学教室, <sup>2)</sup>大阪府立大学大学院 理学研究科
- 座長：小川 久美子 (国立医薬品食品衛生研究所 病理部)
- P-013 新生児ラットにおける Busulfan 誘発眼毒性  
Busulfan-induced ocular toxicity in neonatal rats.  
○斎藤 翼, 安藤 亮, 大平 東子, 西原 香織, 藤田 麻里子, 山川 誠己, 鈴木 勇, 池崎 信一郎, 田村 一利  
(株)ボゾリサーチセンター 病理部
- P-014 1-ブromo-3-クロロプロパンの13週間吸入曝露によるラットとマウスの鼻腔病変  
Nasal lesions of rats and mice by 13-weeks inhalation exposure to 1-bromo-3-chloropropane  
○妹尾 英樹, 高信 健司, 梅田 ゆみ, 片桐 卓, 相磯 成敏, 長野 嘉介, 福島 昭治  
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-015\* ラット気管内投与による nicotine の毒性作用の検討  
The toxicity of nicotine by intratracheal instillation to the F344 rats  
○中野 裕子<sup>1)</sup>, 横平 政直<sup>1)</sup>, 橋本 希<sup>1)</sup>, 山川 けいこ<sup>1)</sup>, 井上 達史<sup>1)</sup>, 二宮 美美子<sup>1)</sup>, 竿尾 光祐<sup>1,2)</sup>, 今井田 克己<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>香川大学 医学部 腫瘍病理学, <sup>2)</sup>回生病院 病理診療科
- P-016\* カビ毒素 Fusarenon X による胃粘膜障害とその回復過程に関する病理組織学的検討  
Gastric mucosal injury and its recovery after treatment with mycotoxin Fusarenon X in rat  
○山内 啓史, 栗崎 奈緒子, 山本 慎治, 神田 一男, 山崎 秀樹, 渡辺 武志, 原 陽子, 石村 美祐, 神鳥 仁志, 永井 博文, 福田 良  
武田薬品工業(株) 開発研究センター
- 座長：朝元 誠人 (名古屋市立大学大学院 実験病態病理学)
- P-017 Bacterial translocation model mice を用いた Lactobacillus casei シロタ株の安全性評価  
Safety assessment of Lactobacillus casei strain Shirota as probiotics strain in an animal model of bacterial translocation.  
○角 将一, 永田 百合子, 畑 千恵, 安藤 稔, 鈴木 倫, 福原 裕司, 小林 稔秀, 加藤 幾雄, 内田 和美  
(株)ヤクルト本社 安全性研究部
- P-018\* Wistar Hannover GALAS ラットを用いた慢性毒性ならびに長期発がん性評価 (キダチアロエ)  
The usage of Wistar Hannover GALAS rats for chronic toxicity and carcinogenicity studies (toxicity assessment of Aloe arborescens Miller var. natalensis Berger)  
○横平 政直<sup>1)</sup>, 山川 けいこ<sup>1)</sup>, 二宮 美美子<sup>1)</sup>, 中野 裕子<sup>1)</sup>, 井上 達史<sup>1)</sup>, 竿尾 光祐<sup>1,2)</sup>, 今井田 克己<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>香川大学 医学部 腫瘍病理学, <sup>2)</sup>回生病院 病理診断科

- P-019 カフェイン酸と亜硝酸ナトリウムの *in vitro* 及び *in vivo* における複合影響 .....98  
 Combined effects of caffeic acid and sodium nitrite in *in vivo* and *in vitro*  
 ○石井 雄二<sup>1)</sup>, 岩崎 雄介<sup>2)</sup>, 鈴木 裕太<sup>1)</sup>, 日比 大介<sup>1)</sup>, 金 美蘭<sup>1)</sup>, 北澤 隆宏<sup>1)</sup>,  
 梅村 隆志<sup>1)</sup>, 中澤 裕之<sup>2)</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>星薬科大学
- P-020 Diphenylarsinic acid のラットにおける慢性毒性および発がん性の検討 .....98  
 Carcinogenicity and chronic toxicity study of diphenylarsinic acid in rat  
 ○田尻 正喜, 魏 民, 梯 アンナ, 山野 莊太郎, 加藤 実, 鰐淵 英機  
 大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学
- 座長：塚本 徹哉 (三重大学大学院 修復再生病理学)
- P-021\*  $\alpha$ -naphthyl isothiocyanate (ANIT)誘発肝内胆管線維症ラットモデルにおけるマ .....99  
 クロファージと筋線維芽細胞の関与  
 Involvement of macrophages and myofibroblasts in chronic alpha-naphthyl isothiocyanate  
 (ANIT)-induced peribiliary fibrosis in rat model  
 ○Hossain Md. Golbar<sup>1)</sup>, 井澤 武史<sup>1)</sup>, 矢野 遼<sup>1)</sup>, 澤本 修<sup>2)</sup>, 桑村 充<sup>1)</sup>,  
 山手 丈至<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>大阪府立大学大学院 獣医病理学教室, <sup>2)</sup>(株)大塚製薬工場 鳴門研究所
- P-022 水素水による TAA 誘発ラット肝線維化の抑制効果 .....99  
 Inhibitory effect of hydrogen-rich water on a rat TAA-induced hepatic fibrosis  
 ○多胡 善幸<sup>1)</sup>, 仲谷 和記<sup>2)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>, 山田 貴宣<sup>1)</sup>, 太田 成男<sup>3)</sup>, 中島 裕司<sup>2)</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 器官構築形態学,  
<sup>3)</sup>日本医科大学大学院 医学研究科 加齢科学系専攻 細胞生物学
- P-023\* D-galactosamine HCl のラットにおける単回腹腔内投与後の肝臓 ALT1, 2 の変動に .....100  
 関する研究  
 Altered expression and distribution of ALT isozymes during D-galactosamine-induced liver  
 injury in rats  
 ○高井 有一, 須藤 雄介, 平井 加津子, 青木 正美, 高見 健治, 福田 良  
 武田薬品工業(株) 開発研究センター
- P-024\* 四塩化炭素誘発肝病変における Heat shock protein 25 と Adipophilin の発現動態 .....100  
 Expression patterns of heat shock protein 25 and adipophilin in CCl<sub>4</sub>-induced rat hepatic  
 failure  
 ○藤澤 可恵<sup>1)</sup>, 山本 絵美<sup>1)</sup>, 増野 功一<sup>1)</sup>, 土屋 紀子<sup>1)</sup>, 松嶋 周一<sup>1)</sup>, 高須 伸夫<sup>1)</sup>,  
 井澤 武史<sup>2)</sup>, 桑村 充<sup>2)</sup>, 鳥井 幹則<sup>1)</sup>, 山手 丈至<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>塩野義製薬(株) 創薬・開発研究所, <sup>2)</sup>大阪府立大学大学院 獣医病理学教室
- 座長：仲辻 俊二 (アステラス製薬(株) 安全性研究所)
- P-025\* マイクロダイセクション法およびシーピング法によるイヌ腎糸球体足細胞関連分子 .....101  
 の定性的、定量的解析  
 Qualitative and quantitative analyses of podocyte-associated molecules in canine renal  
 glomeruli sampled by microdissection or sieving methods.  
 ○小林 亮介<sup>1)</sup>, 安野 恭平<sup>1)</sup>, 上家 潤一<sup>2)</sup>, 代田 欣二<sup>1,2)</sup>  
<sup>1)</sup>麻布大学 生物科学総合研究所, <sup>2)</sup>麻布大学 獣医学部 病理学教室
- P-026 Nrf2-ARE signaling pathway の活性化を通じた tBHQ の糖尿病マウス糸球体 ROS .....101  
 障害への軽減効果  
 tBHQ attenuates glomerular ROS injury of diabetic mice via activating Nrf2-dependent  
 antioxidant genes  
 ○張 連珊<sup>1)</sup>, 李 航<sup>1,2)</sup>, 史 永紅<sup>1)</sup>, 任 うん卓<sup>1)</sup>, 劉 青絹<sup>1)</sup>, 段 惠軍<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>中国河北医科大学 病理学教室, <sup>2)</sup>中国河北医科大学 組織学教室
- P-027\* 糖尿病ラットの糸球体における細胞骨格関連蛋白の検討 .....102  
 Expression analysis of actin cytoskeleton-related proteins in glomeruli of diabetic rats.  
 ○仲谷 慎也<sup>1,2)</sup>, 山野 莊太郎<sup>1)</sup>, 梯 アンナ<sup>1)</sup>, 金川 明裕<sup>1)</sup>, 花田 庄司<sup>1)</sup>,  
 石村 栄治<sup>2)</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 代謝内分泌・腎臓病態内科学

- P-028\* シスプラチン誘発ラット腎傷害における内因性プロスタグランジン(PG)の影響 .....102  
 The effects of endogenous prostaglandin in cisplatin-induced rat renal failure  
 ○山本 絵美<sup>1)</sup>, 増野 功一<sup>1)</sup>, 藤澤 可恵<sup>1)</sup>, 土屋 紀子<sup>1)</sup>, 松嶋 周一<sup>1)</sup>, 高須 伸夫<sup>1)</sup>,  
 鳥井 幹則<sup>1)</sup>, 井澤 武史<sup>2)</sup>, Juniantito Vetrizah<sup>2)</sup>, 桑村 充<sup>2)</sup>, 杉浦 喜久弥<sup>3)</sup>,  
 竹内 正吉<sup>4)</sup>, 山手 丈至<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>塩野義製薬(株) 創薬・開発研究所, <sup>2)</sup>大阪府立大学大学院 獣医病理学教室,  
<sup>3)</sup>大阪府立大学 細胞病態学教室, <sup>4)</sup>大阪府立大学 応用薬理学教室
- 座長: 細川 暁 (エーザイ(株) 安全性研究所)
- P-029\* シスプラチン誘発ラット腎尿細管障害における酸化障害マーカー発現に関する検討 .....103  
 Expressions of oxidative damage markers in cisplatin induced nephrotoxicity in rats  
 ○杉山 晶彦<sup>1)</sup>, 木本 有美<sup>1)</sup>, 西之原 将彰<sup>1)</sup>, 増田 愛乃<sup>2)</sup>, 越智 大倫<sup>2)</sup>, 竹内 崇<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>鳥取大学 農学部 獣医学科, <sup>2)</sup>日研ザイル(株) 日本老化制御研究所
- P-030 トリメチル錫によるラット腎乳頭管の形態学的変化について .....103  
 Morphological changes in papillary ducts of rat kidney induced by trimethyltin chloride  
 ○笠原 健一郎, 安藤 利恵, 工藤 佳代子, 枝元 洋, 松島 圭太, 中村 厚,  
 星谷 達, 田村 一利  
 (株)ボゾリサーチセンター 病理部
- P-031\* p-Cresidine を経口投与した TSG-p53 ノックアウトマウスに認められた腎乳頭壊死 .....104  
 に関する病理組織学的検索  
 Histopathologic examination of renal papillary necrosis in oral gavage study of p-cresidine  
 in TSG-p53 knockout mice  
 ○川迫 一史, 土居 卓也, 爰島 洋子, 友成 由紀, 橋本 知水, 土谷 稔  
 三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部
- P-032\* ラット腎間質線維化における Thy-1 免疫陽性細胞の動態、特に筋線維芽細胞との関 .....104  
 連について  
 Thy-1 expressing cells in rat renal interstitial fibrosis, in correlation with myofibroblasts  
 ○湯浅 隆宏, 井澤 武史, 桑村 充, 山手 丈至  
 大阪府立大学大学院 獣医病理学教室
- 座長: 上田 誠 (日本新薬(株) 安全性研究部)
- P-033 ラットにおけるキサンチン酸化還元酵素阻害薬 FYX-051 による結晶析出性腎毒性 .....105  
 の毒性学的特徴  
 Study on toxicological aspects of crystal-mediated nephrotoxicity induced by FYX-051, a  
 xanthine oxidoreductase inhibitor, in rats  
 ○下 武男, 本 光喜, 芦澤 直樹, 大庭 和彦, 永田 治  
 (株)富士薬品 第二研究所
- P-034 Sulfonylurea によって生じるラット膵島細胞の空胞化に関する検討 .....105  
 Pathological changes of the islet induced by high-dose sulfonylurea in rats  
 ○緒方 聖也<sup>1)</sup>, 片岡 広子<sup>1)</sup>, 安部 尚子<sup>1)</sup>, 服部 千春<sup>1)</sup>, 廣内 幹和<sup>2)</sup>, 石井 良和<sup>3)</sup>,  
 岡戸 恵子<sup>3)</sup>, 谷 吉朗<sup>1)</sup>, 三分一所 厚司<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>第一三共(株) 安全性研究所, <sup>2)</sup>第一三共(株) 薬物動態研究所,  
<sup>3)</sup>第一三共 RD アソシエ(株)
- P-035\* ACAT 阻害薬投与によるサル副腎機能と病理組織像との関連について .....106  
 Relationship between adrenal functions and histopathological changes in monkeys treated  
 with ACAT inhibitor  
 ○朝日山 壮登, 西村 次平, 高嶋 和巳, 加藤 直樹, 香川 雅孝, 天野 幸紀  
 興和(株) 富士研究所 安全性研究部
- P-036 食用油投与によるミニブタの病理組織学的変化 .....106  
 Histological changes observed in miniature pigs with vegetable oil administration  
 ○斉藤 義明<sup>1)</sup>, 白見 憲司<sup>1)</sup>, 古谷 真美<sup>1)</sup>, 立花 滋博<sup>1)</sup>, 内藤 由紀子<sup>1)</sup>,  
 永田 伴子<sup>1)</sup>, 宮澤 大介<sup>2)</sup>, 安井 裕子<sup>2)</sup>, 山田 和代<sup>2)</sup>, 大原 直樹<sup>2)</sup>, 奥山 治美<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>(財)食品薬品安全センター 秦野研究所, <sup>2)</sup>金城学院大学薬学部 脂質栄養研究 ORC

座長：鈴木 雅実（中外製薬(株) 安全性研究所）

- P-037 ラット前立腺における DNA メチル化の過齢性変化 ..... 107  
Dysregulated maintenance of CpG methylation in rat prostate correlated with aging  
○中島 信明, 武田 真記夫, 大塚 亮一, 林 宏一, 山口 悟, 高橋 尚史, 檜本 幸子,  
桑原 真紀, 小坂 忠司, 吉田 敏則, 青山 博昭, 原田 孝則  
(財)残留農薬研究所
- P-038\* Piperonyl butoxide (PBO) は抗エストロゲン作用によりラットの雌性生殖器に毒 ..... 107  
性影響を与える  
Piperonyl butoxide (PBO) exerts adverse effects on female reproductive organ of rats by  
anti-estrogenic action  
○林 清吾<sup>1,3)</sup>, 吉田 緑<sup>1)</sup>, 武田 賢和<sup>1)</sup>, 井上 薫<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>, 松尾 沙織里<sup>1)</sup>,  
渡辺 元<sup>2)</sup>, 田谷 一善<sup>2)</sup>, 鈴木 浩悦<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>東京農工大学 獣医生理学教室,  
<sup>3)</sup>日本獣医生命科学大学 獣医生理学教室
- P-039 異なるペロオキシゾーム増殖剤による卵胞への毒性影響の比較 ..... 108  
A comparison among effects of PPARs on ovarian follicles in rats  
○吉田 緑<sup>1)</sup>, 武田 賢和<sup>1)</sup>, 林 清吾<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>, 井上 薫<sup>1)</sup>, 松尾 沙織里<sup>2)</sup>,  
渡辺 元<sup>2)</sup>, 田谷 一善<sup>2)</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>東京農工大学 獣医生理学教室
- P-040\* Hedgehog シグナルの関与が示唆された表皮及び皮膚付属腺過形成 ..... 108  
Epidermal and skin appendages hyperplasia through the activation of hedgehog signaling  
○大村 功<sup>1)</sup>, 松本 正博<sup>2)</sup>, 宇波 明<sup>1)</sup>, 大石 裕司<sup>3)</sup>, 渡部 浩治<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>アステラス製薬(株) 安全性研究所 分子毒性研究室,  
<sup>2)</sup>アステラス製薬(株) 安全性研究所 毒性病理研究室,  
<sup>3)</sup>アステラス製薬(株) 安全性研究所

座長：田村 啓（キッセイ薬品工業(株) 安全性研究所）

- P-041\* 若齢および成熟ラットにおける塩酸セミカルバジド誘発骨・軟骨および血管病変の ..... 109  
比較  
Age-related susceptibility to induction of osteochondral and vascular lesions by  
semicarbazide hydrochloride in rats  
○高橋 美和, 吉田 緑, 井上 薫, 森川 朋美, 林 清吾, 松尾 沙織里, 入江 かをる,  
西川 秋佳  
国立医薬品食品衛生研究所 病理部
- P-042\* 成長期ラットにおける Dexamethasone 投与時の大腿骨と胸骨の病理組織学的相違 ..... 109  
The histopathological difference between femur and sternum in young rats with  
dexamethasone treatment  
○野口 ちひろ, 松江 健太, 山下 晴洋, 石原 朋子, 石井 愛子, 中西 豊, 櫻井 孝信,  
佐藤 靖  
大正製薬(株) 安全性・動態研究所
- P-043 ジェランガム K3B646 のラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験 ..... 110  
28-day repeated dose toxicity study of gellan gum K3B646 in rats.  
○小川 三由紀<sup>1)</sup>, 萩原 昭裕<sup>1)</sup>, 土井 悠子<sup>1)</sup>, 今井 則夫<sup>1)</sup>, 中島 弘尚<sup>1)</sup>,  
大本 俊郎<sup>2)</sup>, 浅井 似和夫<sup>2)</sup>, 安原 加壽雄<sup>2)</sup>, 林 新茂<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>(株)DIMS 医科学研究所, <sup>2)</sup>三栄源エフ・エフ・アイ(株)
- P-044\* 水溶性高分子を反復静脈内投与した際の動物への影響 ..... 110  
Effects of repeated intravenous dose of water-soluble large molecules in animals  
○北澤 郁恵, 伊東 志野, 香川 雄輔, 末廣 美紀, 橋詰 修人, 南澤 由佳, 川上 詔夫,  
中島 真一  
生化学工業(株) 中央研究所 安全性代謝研究室

座長：和久井 信（麻布大学 比較毒性学）

- P-045\* ブタ冠動脈の薬剤溶出ステント重複留置部位の病理組織 ..... 111  
Histopathology of porcine coronary artery implanted with overlapping of drug-eluting stent  
○坂岡 篤<sup>1)</sup>, 寺尾 壽子<sup>1)</sup>, 田崎 雅子<sup>1)</sup>, 磯部 厚志<sup>1)</sup>, 井上 知紀<sup>1)</sup>, 蟹澤 成好<sup>2)</sup>,  
萩原 仁美<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>テルモ(株) 研究開発本部評価センター, <sup>2)</sup>(財)食品薬品安全センター 秦野研究所

P-046 *	生体組織接着剤の視神経に対する安全性評価 The safety evaluation of tissue adhesive to the optic nerve in rabbits ○原野 里美 <sup>1)</sup> , 藤本 美穂 <sup>1)</sup> , 石澤 由希 <sup>1)</sup> , 新屋 希子 <sup>1)</sup> , 清川 見香 <sup>1)</sup> , 宮柱 澄香 <sup>2)</sup> , 松井 元 <sup>1)</sup> , 志垣 隆通 <sup>1)</sup> <sup>1)</sup> (財)化学及血清療法研究所 病理部, <sup>2)</sup> (財)化学及血清療法研究所 蛋白製剤研究部	.....111
P-047 *	フィブリン糊とポリグリコール酸不織布の被覆が創傷治癒に及ぼす効果に関する病理組織学的検討 Histopathological study concerning the effect of covering of fibrin glue combined with polyglycolic acid felt on wound healing ○石澤 由希 <sup>1)</sup> , 原野 里美 <sup>1)</sup> , 藤本 美穂 <sup>1)</sup> , 清川 見香 <sup>1)</sup> , 新屋 希子 <sup>1)</sup> , 松井 元 <sup>1)</sup> , 志垣 隆通 <sup>1)</sup> , 安里 亮 <sup>2)</sup> <sup>1)</sup> (財)化学及血清療法研究所 病理部, <sup>2)</sup> 京都医療センター 頭頸部外科	.....112
P-048 *	ラットの経皮投与毒性試験における投与部位皮膚の組織学的変化 Histopathological changes of the skin (treated site) in repeated dose dermal toxicity studies in rats ○押方 孝文, 隈部 志野, 満石 三喜男, 可徳 小四郎, 菅野 剛, 小林 梓, 浜村 政夫 三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部	.....112
<b>座長：北村 和之 (田辺三菱製薬(株) 安全性研究所)</b>		
P-049	ビーグル犬の経皮投与毒性試験における投与部位皮膚の組織学的変化 Histopathological changes of the skin (treated site) in percutaneous toxicity studies in dogs ○満石 三喜男, 隈部 志野, 押方 孝文, 小林 梓, 菅野 剛, 可徳 小四郎, 浜村 政夫 三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部	.....113
P-050 *	ウサギ皮膚累積刺激性試験でみられた投与部位皮膚の組織学的変化 Histopathological changes of the skin (treated site) in cumulative skin irritation studies in rabbits ○隈部 志野, 小林 梓, 押方 孝文, 菅野 剛, 可徳 小四郎, 満石 三喜男, 浜村 政夫 三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部	.....113
P-051 *	免疫毒性試験における病理組織学的検査と免疫フェノタイピングの重要性 Combination of histopathological examination and immunophenotyping is important in immunotoxicological study ○一ツ町 裕子, 藤枝 光博, 岡 宏昭, 鈴木 智, 河内 泰英, 箱井 加津男 大鵬薬品工業(株) 安全性研究所	.....114
P-052	Cyclosporin A, Prednisolone 及び Ibuprofen の免疫毒性変化の検討 Immunotoxicity evaluation of cyclosporine A, prednisolone and ibuprofen ○江田 景, 小松 弘幸, 久保田 貴之, 高尾 みゆき, 鈴木 慶幸, 橋田 久美子, 小林 吉彦, 梶野 恵美子, 田口 和博, 秋江 靖樹, 齋藤 明美, 岡田 啓 スギ生物科学研究所(株)	.....114
<b>座長：梶谷 高敏 (大日本住友製薬(株) 安全性研究所)</b>		
P-053 *	マウスにおける薬剤性リン脂質症の免疫組織化学的評価法 Immunohistochemical evaluation method for drug-induced phospholipidosis in mice ○浅岡 由次, 井村 奈緒子, 才 貴史, 三好 智也, 富樫 裕子, 宮本 庸平 東レ(株) 医薬研究所 安全性研究室	.....115
P-054	NASH-HCC 発症 STAM マウスにおける病理組織学的解析 Histopathological analysis of STAM mice ○武下 正憲, 山野 莊太郎, 梯 アンナ, 石井 真美, 蟹江 尚平, 魏 民, 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学	.....115
P-055 *	SKG/Jcl マウスを用いた関節炎モデルの確立 - 特に病理組織学的変化に着目して A preliminary study on establishment of rheumatoid arthritis model using SKG/Jcl mice with a special reference to histopathological alterations ○榎本 幸子, 大沼 彩, 藤江 秀彰, 配島 淳子, 首藤 康文, 林 宏一, 富田 真理子, 千葉 裕子, 高橋 尚史, 桑原 真紀, 原田 孝則 (財)残留農薬研究所	.....116

- P-056\* 消化管CYPの誘導と局在性の解析 .....116  
 Analysis for induction and localization of intestinal cytochrome P450  
 ○福原 裕司, 安藤 稔, 角 将一, 鈴木 勝也, 小松 加代子, 鈴木 倫, 小林 稔秀,  
 金子 公幸, 加藤 幾雄, 内田 和美  
 (株)ヤクルト本社 中央研究所 安全性研究部
- 座長: 澤本 修 ((株)大塚製薬工場 研究開発センター)
- P-057\* 2種の異なる皮膚線維化ラットモデル間のマクロファージと筋線維芽細胞の特性の .....117  
 比較  
 Comparisons of properties of macrophages and myofibroblasts between two different  
 cutaneous fibrosis rat models  
 ○Juniantito Vetrizah, 井澤 武史, 矢野 遼, 桑村 充, 山手 丈至  
 大阪府立大学大学院 獣医病理学教室
- P-058 脂肪組織器官培養系を用いた前駆脂肪細胞の局在と分化に関する研究 - 脂肪 .....117  
 Progenitor 細胞は成熟脂肪細胞の表面に存在する -  
 Research for distribution and differentiation of preadipocytes using organotypic culture  
 system - Adipose progenitor cells on surface of mature adipocytes -  
 ○穴山 久志<sup>1,2)</sup>, 前田 恵美子<sup>1)</sup>, 福田 良<sup>1)</sup>, 山手 丈至<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>武田薬品工業(株) 開発研究センター, <sup>2)</sup>大阪府立大学大学院 獣医病理学教室
- P-059\* 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 (Pituitary specific .....118  
 transcription factor 1 の検討)  
 Investigation of a new pituitary tumor classification marker in rat - pituitary specific  
 transcription factor 1 -  
 ○安野 弘修, 宮本 由美子, 山崎 秀樹, 渡辺 武志, 穴山 久志, 村井 文, 佐野 智弥,  
 福田 良  
 武田薬品工業(株) 開発研究センター
- P-060\* N-ethyl-N-nitrosourea (ENU) 誘発ラット中枢神経腫瘍の免疫組織化学的検討 .....118  
 Immunohistochemical analysis of rat central nervous system tumors induced by N-ethyl-N-  
 nitrosourea  
 ○大波 冴子, Cho Young-Man, 豊田 武士, 小川 久美子, 西川 秋佳  
 国立医薬品食品衛生研究所 病理部
- 座長: 古川 賢 (日産化学工業(株) 生物科学研究所)
- P-061\* 細胞極性に与える酸化ストレスの作用とその分子機構の解析 .....119  
 Oxidative stress induced a disturbance in cell polarity  
 ○土屋 翔太郎, 堀越 洋輔, 竹腰 進  
 東海大学 医学部 基盤診療学系病理診断学
- P-062 抗体医薬品開発における組織交差反応性試験成績の位置づけ .....119  
 Implication of the results of tissue cross reactivity study in therapeutic antibody  
 development  
 ○加藤 淳彦, 藤井 悦子, 松尾 沙織里, 三好 昌夫, 林 修次, 足立 健児,  
 鈴木 雅実  
 中外製薬(株) 安全性研究部
- P-063\* 妊娠末期および哺育初期における母動物の組織学的変化と血液学的・血液生化学的 .....120  
 変化  
 Histopathology, hematology, and blood chemistry on pregnancy and lactation in rat  
 ○爰島 洋子, 川迫 一史, 友成 由紀, 土居 卓也, 涌生 ゆみ, 土谷 稔  
 三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部
- P-064\* ニトロソ化合物によるラット肺・肝がん発生におけるLPA受容体遺伝子異常の関 .....120  
 与  
 Possible involvement of lysophosphatidic acid receptor-5 gene in the development of lung  
 and liver tumors of rats  
 ○岡部 恭子, 福嶋 伸之, 辻内 俊文  
 近畿大学 理工学部 生命科学科

ポスター発表・質疑Ⅱ

第2日目 (1月28日) 質疑 13:10~14:20

会議室AB・さくら

座長：梅村 隆志 (国立医薬品食品衛生研究所 病理部)

- P-065\* マウスでの薬物誘発性肝発癌における Constitutive Androstane Receptor の関与 .....121  
 Involvement of constitutive androstane receptor in the process of chemical-inducibile hepatocarcinogenesis in mice  
 ○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>, 林 清吾<sup>1)</sup>, 小澤 正吾<sup>2)</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
- P-066\* げっ歯類における Constitutive androstane receptor (CAR)を介した肝発がんメカニズム：肝前がん病変・腫瘍における細胞増殖関連因子の発現 .....121  
 Hepatocarcinogenesis through constitutive androstane receptor in rodents: Expression of proliferation-related factors in liver preneoplastic/neoplastic lesions.  
 ○井上 薫<sup>1)</sup>, 吉田 緑<sup>1)</sup>, 坂本 洋平<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>, 林 清吾<sup>1)</sup>, 武田 賢和<sup>1)</sup>, 入江 かをる<sup>1)</sup>, 松尾 沙織里<sup>1)</sup>, 小澤 正吾<sup>2)</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
- P-067\* オメプラゾールのラット肝発がん促進作用機序に関する分子病理学的解析 .....122  
 Molecular pathological analysis on the mechanism of the liver tumor promotion by omeprazole in rats  
 ○林 仁美<sup>1,2)</sup>, 剣持 明<sup>1,2)</sup>, 嶋本 敬介<sup>1,2)</sup>, 谷合 枝里子<sup>1,2)</sup>, 盛田 怜子<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>3)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>, 三森 国敏<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
- P-068 Indole-3-carbinol (I3C) のラット肝発がんプロモーションに対する *N*-acetyl-L-cysteine (NAC)による抑制作用の分子機序解析 .....122  
 Molecular analysis of the mechanism of *N*-acetyl-L-cysteine-induced suppression against the liver tumor promotion by indole-3-carbinol in rats  
 ○嶋本 敬介<sup>1,2)</sup>, 剣持 明<sup>1,2)</sup>, 林 仁美<sup>1,2)</sup>, 谷合 枝里子<sup>1,2)</sup>, 北条 友理<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>3)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>, 三森 国敏<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 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
- 座長：宮田 かおり (住友化学(株) 生物環境科学研究所)
- P-069\* マウス二段階肝発がんモデルを用いた IQ の肝発がん性の検討 .....123  
 Promotion effects of 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinoline in a two-stage hepatocarcinogenesis model of B6C3F1 mice  
 ○謝 曉利, 魏 民, 梯 アンナ, 山田 貴宣, 大保 ゆみ, 林 修次, 鰐淵 英機  
 大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学
- P-070\* 離乳後 C57BL マウスを用いた Diethylnitrosamine 誘発肝発癌モデルの確立 .....123  
 Establishment of diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis model in postweaning C57BL/6 mice  
 ○串田 昌彦<sup>1,2)</sup>, Stacy M Corthals<sup>1)</sup>, Lisa M Kamendulis<sup>1)</sup>, Tyler J Peat<sup>1)</sup>, Thomas D Baird<sup>1)</sup>, James E Klaunig<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>Center for Environmental Health, Department of Pharmacology and Toxicology, Indiana University School of Medicine, <sup>2)</sup>住友化学(株) 生物環境科学研究所
- P-071\* マウス肝発がんにおける新規バイオマーカー候補分子の検討 .....124  
 Identification of novel biomarker candidates in mice hepatocarcinogenesis  
 ○梯 アンナ, 石井 真美, 山野 荘太郎, 魏 民, 神吉 将之, 鰐淵 英機  
 大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学
- P-072\* Estragole マウス肝発がん機序への遺伝子障害性メカニズムの関与 .....124  
 Possible involvement of genotoxic mechanisms in estragole-induced carcinogenesis in the mouse liver.  
 ○鈴木 裕太<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>1)</sup>, 木島 綾希<sup>1)</sup>, 日比 大介<sup>1)</sup>, 金 美蘭<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

座長：傅田 阿由美（奈良県立医科大学 分子病理学）

- P-073\* エタノールはラット diethylnitrosamine 肝発がん感受性を促進する ..... 125  
Ethanol promotes diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats  
○加藤 寛之, 内木 綾, 朝元 誠人, 高橋 智, 鈴木 周五, 白井 智之  
名古屋市立大学大学院 医学研究科 実験病態病理学
- P-074\* Acetaminophen 誘発肝障害はラット diethylnitrosamine 肝発がん感受性を促進する ..... 125  
Preexistence of acetaminophen hepatic damage promotes diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats  
○内木 綾, 朝元 誠人, 加藤 寛之, 佐藤 慎哉, 高橋 智, 白井 智之  
名古屋市立大学大学院 医学研究科 実験病態病理学
- P-075 コネキシン 43 siRNA 導入によるラット肝細胞癌細胞株の転移・浸潤能の抑制 ..... 126  
The suppression of metastasis and invasion ability of rat hepatoma cells by connexin 43-siRNA transfection  
○小川 久美子<sup>1)</sup>, Pitchakarn Pornsiri<sup>2)</sup>, 鈴木 周五<sup>2)</sup>, Cho Young-Man<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>, 白井 智之<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <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-076 Cx32 欠損マウスにおける自然発生病変の検索 ..... 126  
Investigation of spontaneous lesions in Cx32KO mice  
○牧野 俊彦, 五十嵐 功, 前嶋 孝典, 甲斐 清徳, 寺西 宗広, 三分一所 厚司  
第一三共(株) 安全性研究所

座長：今井 俊夫（国立がん研究センター研究所 実験動物管理）

- P-077\* *gpt* delta rat を用いたダンマル樹脂の *in vivo* 変異原性および発がん修飾作用の検討 ..... 127  
Examination of *in vivo* mutagenicity and carcinogenicity in the *gpt* delta rat with dammar resin  
○大保 ゆみ<sup>1)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>, 田尻 正喜<sup>1)</sup>, 謝 曉利<sup>1)</sup>, 増村 健一<sup>2)</sup>, 能美 健彦<sup>2)</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>国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部
- P-078\* 食品中の CYP1A2 誘導剤の複合投与による estragole の *in vivo* 変異原性への影響 ..... 127  
Combined effects of food-derived CYP1A2 inducers on *in vivo* mutagenicity of estragole  
○北澤 隆宏<sup>1)</sup>, 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>, 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
- P-079\* F344 *gpt* delta ラットを用いた包括的試験法によるサフロールの *in vivo* 遺伝毒性と酸化的 DNA 損傷の検索 ..... 128  
*In vivo* genotoxicity and oxidative DNA damage of safrole in comprehensive toxicity studies using *gpt* delta rats  
○金 美蘭<sup>1)</sup>, 鈴木 裕太<sup>1)</sup>, 日比 大介<sup>1)</sup>, 井上 智紀<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
- P-080\* *gpt* delta transgenic rat におけるシリマリンの化学予防効果 ..... 128  
Chemopreventive effects of silymarin in *gpt* delta transgenic rats  
○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>, 高宗 万希子<sup>1)</sup>, 山田 雅巳<sup>1)</sup>, 田中 卓二<sup>3,4)</sup>, 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, <sup>2)</sup>酪農学園大学 獣医栄養生理学, <sup>3)</sup>東海細胞研究所, <sup>4)</sup>金沢医科大学 腫瘍病理学

座長：杉江 茂幸（朝日大学歯学部附属村上記念病院）

- P-081 大腸陰窩の単クローン性獲得過程：キメラマウスを用いた解析 ..... 129  
Development of colonic crypts from polyclonal to monoclonal: Analysis in chimeric mice  
○塚本 徹哉<sup>1,2)</sup>, 山本 昌美<sup>3)</sup>, 高須 伸二<sup>4)</sup>, 日下部 守昭<sup>5)</sup>, 立松 正衛<sup>6)</sup>  
<sup>1)</sup>三重大学大学院 医学系研究科 修復再生病理学分野, <sup>2)</sup>藤田保健衛生大学 医学部 病理学, <sup>3)</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>4)</sup>国立がん研究センター研究所 がん予防基礎研究プロジェクト, <sup>5)</sup>東京大学大学院 農学研究科 食品安全研究センター, <sup>6)</sup>日本バイオアッセイ研究センター

- P-082\* 漢方薬オウゴンの成分 Baicalin の AOM/DSS 誘発マウス大腸発癌モデルへの影響 .....129  
Effects by baicalin on AOM/DSS-induced mouse colon carcinogenesis model.  
○堂口 裕士, 崔 長旭, 高松 玲佳, 林 昭伸, 富田 真理子, 齊尾 征直,  
吉見 直己  
琉球大学 大学院 腫瘍病理学講座
- P-083\* Dextran sulfate sodium マウス大腸炎モデルにおける Benzo[a]pyrene による大腸発 .....130  
がん  
Colorectal tumors induced by benzo[a]pyrene and dextran sulfate sodium in mice.  
○桃澤 由妃, 園田 二郎, 羽倉 昌志, 細川 暁, 河田 英司, 後藤 彩, 太田 恵津子,  
中野 今日子, 猪又 晃, 早川 和宏, 菅沼 彰純, 青木 豊彦, 築館 一男  
エーザイ(株) 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-084 Benzo[a]pyrene/Dextran sulfate sodium マウスモデルで誘発される大腸の腫瘍性病 .....130  
変についての経時的検討  
Time-course changes in a murine colon carcinogenesis model induced by benzo[a]pyrene  
and dextran sulfate sodium.  
○園田 二郎, 桃澤 由妃, 羽倉 昌志, 細川 暁, 河田 英司, 後藤 彩, 太田 恵津子,  
中野 今日子, 猪又 晃, 早川 和宏, 菅沼 彰純, 青木 豊彦, 築館 一男  
エーザイ(株) 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
- 座長：堤 雅弘 (済生会中和病院)
- P-085\* ヘテロサイクリックアミン暴露による microRNA の発現変動と大腸がん早期段階 .....131  
における意義  
MicroRNA changes induced by heterocyclic amine and its significance in the early stages  
of colon carcinogenesis  
○今井 海<sup>1,2)</sup>, 落合 雅子<sup>2,3)</sup>, 筆宝 義隆<sup>2)</sup>, 五十嵐 麻希<sup>2,3)</sup>, 和久井 信<sup>1)</sup>, 中釜 齊<sup>2,3)</sup>  
<sup>1)</sup>麻布大学獣医学部 比較毒性学研究室,  
<sup>2)</sup>国立がん研究センター研究所 早期がん研究プロジェクト,  
<sup>3)</sup>国立がん研究センター研究所 生化学部
- P-086 Molecular mechanisms of the combination treatment of cetuximab and dasatinib .....131  
in Kras mutant colorectal tumors  
○飯田 麻里, Dunn Emily, Myers Rebecca, Campbell David, Li Chunrong,  
Wheeler Deric  
University of Wisconsin School of Medicine and Public Health Department of Human  
Oncology
- P-087\* 香辛料主成分によるヘリコバクター・ピロリ感染スナネズミ慢性胃炎に対する抑制 .....132  
効果  
Inhibitory effects of major component of spices on chronic gastritis in *Helicobacter pylori*-  
infected mongolian gerbils  
○豊田 武士<sup>1)</sup>, 塚本 徹哉<sup>2)</sup>, 高須 伸二<sup>3)</sup>, 時 亮<sup>4)</sup>, 齋藤 典子<sup>5)</sup>, 齋藤 亜弓<sup>2)</sup>,  
立松 正衛<sup>6)</sup>, Cho Young-Man<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>三重大学 医学系研究科 修復再生病理,  
<sup>3)</sup>国立がん研究センター研究所 がん予防基礎研究プロジェクト, <sup>4)</sup>三井化学(株) 製品安  
全センター, <sup>5)</sup>愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理, <sup>6)</sup>日本バイオアッセイ研究センター
- P-088\* 新規野菜ラファノブラシカによるピロリ菌誘発胃炎の抑制 .....132  
The effect of raphanobrassica for H. pylori-induced gastritis in mongolian gerbils  
○山田 貴宣<sup>1)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>, 豊田 武士<sup>2)</sup>, 金川 明裕<sup>1)</sup>, 仲谷 慎也<sup>1)</sup>, 星 学<sup>3)</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>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <sup>3)</sup>大阪市立大学大学院 医学研究科 整形外科
- 座長：河部 真弓 ((株)DIMS 医科学研究所)
- P-089\* アンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株 PC3 に対するニガウリの葉より抽出した .....133  
Kuguacin J の効果  
Effects of kuguacin J, triterpenoid from momordica charantia leaf on androgen-independent  
human prostate cancer cell line, PC-3  
○Pitchakarn Pornsiri<sup>1,2)</sup>, 鈴木 周五<sup>1)</sup>, 小川 久美子<sup>1,3)</sup>, 高橋 智<sup>1)</sup>, 朝元 誠人<sup>1)</sup>,  
Limtrakul Pornngarm<sup>2)</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>チェンマイ大学 医学部 生化学, <sup>3)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部

- P-090\* 紫トウモロコシ色素、紫イモ色素による前立腺がん化学予防の検討 .....133  
Chemopreventive effect of purple corn color and purple sweet potato color on prostate cancer cell line  
○龍 訥, 高橋 智, Pitchakarn Pornsiri, 佐藤 慎哉, 鈴木 周五, 白井 智之  
名古屋市立大学大学院 医学研究科 実験病態病理学
- P-091\* HDAC 阻害剤が前立腺癌の増殖・分化に与える影響の検討 .....134  
Differential effects of HDAC inhibitors on prostate cancer proliferation and differentiation.  
○佐藤 慎哉, 高橋 智, 朝元 誠人, 鈴木 周五, 内木 綾, 龍 訥, 白井 智之  
名古屋市立大学大学院 医学研究科 実験病態病理学
- P-092 N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine 誘発ラット膀胱発がんの分子機構の検討: .....134  
過形成上皮細胞の核形態 instability 評価の試み  
Quantitation nuclear image analysis on hyperplastic progression in BBN induced rat bladder carcinogenesis  
○和久井 信<sup>1)</sup>, 今井 海<sup>1)</sup>, 本橋 昌也<sup>1)</sup>, 小林 康子<sup>1)</sup>, 田中 勲<sup>1)</sup>, 西元 俊恵<sup>1)</sup>,  
武藤 朋子<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>麻布大学 獣医学部 比較毒性学, <sup>2)</sup>(財)化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所
- 座長: 谷 吉朗 (第一三共(株) 安全性研究所)
- P-093\* 巨大核出現を伴う腎発がん物質の 28 日間投与時でのラット腎尿細管における細胞 .....135  
周期関連分子の発現挙動  
Expression analysis of cell cycle-related molecules in the renal tubules of rats treated for 28 days with karyomegaly-inducing renal carcinogens  
○谷合 枝里子<sup>1,2)</sup>, 土屋 卓磨<sup>1)</sup>, 黒岩 有一<sup>3)</sup>, 林 仁美<sup>1,2)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</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>(株)ボゾリサーチセンター
- P-094 マンゴスチン果皮抽出物の  $\alpha$ -mangostin はマウス転移性乳癌に対してリンパ節転 .....135  
移を抑制する  
alpha-Mangostin isolated from pericarp of mangosteen reduces lymph node metastasis in a mouse metastatic mammary cancer model  
○柴田 雅朗<sup>1,2)</sup>, 黒瀬 仁美<sup>2)</sup>, 森本 純司<sup>3)</sup>, 飯沼 宗和<sup>4)</sup>, 大槻 勝紀<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>大阪保健医療大学 保健医療学部, <sup>2)</sup>大阪医科大学 医学部 生命科学講座解剖学,  
<sup>3)</sup>大阪医科大学 実験動物センター, <sup>4)</sup>岐阜薬科大学大学院 生薬学
- P-095 DAG 食用油とグリシドール脂肪酸エステルラットの乳腺発がんへの影響 .....136  
Effects of DAG edible oil and glycidol fatty acid ester on rat mammary carcinogenesis  
○酒々井 眞澄<sup>1)</sup>, 深町 勝巳<sup>1)</sup>, 二口 充<sup>1)</sup>, 飯郷 正明<sup>2)</sup>, 津田 洋幸<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>名古屋市立大学大学院 医学研究科 分子毒性学, <sup>2)</sup>名古屋市立大学 津田特任研究室
- P-096\* マウス肺扁平上皮癌の早期発癌過程における気管支肺胞幹細胞の関与 .....136  
Involvement of bronchioalveolar stem cell for early stage of carcinogenic process in mice lung SCC  
○山野 莊太郎, 魏 民, 梯 アンナ, 多胡 善幸, 丁 奎光, 陳 慶義, 鰐淵 英機  
大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学
- 座長: 柿本 恒知 (日本たばこ産業(株) 安全性研究所)
- P-097\* 中枢神経発がんモデルにおけるマンガンの幼若期曝露による発がん修飾の検索 .....137  
Study on modification of tumorigenesis in the central nervous system by early-life exposure to manganese  
○Cho Young-Man, 高見 成昭, 豊田 武士, 大波 冴子, 小川 久美子, 西川 秋佳  
国立医薬品食品衛生研究所 病理部
- P-098\* ラット sulfadimethoxine 誘発甲状腺被膜内浸潤がん近接して集積するマクロ .....137  
ファージでの matrix metalloprotease 活性  
Distribution of MMP activity in macrophages aggregated adjacent to the thyroid capsular invasive carcinomas induced by promotion with sulfadimethoxine in rats  
○恩田 伸彦<sup>1)</sup>, 剣持 明<sup>2)</sup>, 堀 邦夫<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>2)</sup>, 渋谷 淳<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>オリンパス(株), <sup>2)</sup>東京農工大学 獣医病理学教室

- P-099 カプサイシンによるがん細胞増殖促進とがん幹細胞様細胞顕在化効果  
Capsaicin propagate cancer cells and cancer stem like cells. ……138  
○朝元 誠人, 内木 綾, 佐藤 慎哉, 白井 智之  
名古屋市立大学大学院 医学研究科 実験病態病理学
- P-100\* rasH2 マウスを用いた発がん物質及び非発がん物質の超短期皮膚二段階発がん性試験  
Two-step ultra-short-term carcinogenicity test of carcinogen and non-carcinogen using rasH2 mice ……138  
○勝呂 繭子<sup>1)</sup>, 河部 真弓<sup>1)</sup>, 沼野 琢旬<sup>1)</sup>, 原 智美<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
- 座長: 永井 博文 (武田薬品工業(株) 開発研究センター)
- P-101 多層カーボンナノチューブで処理した培養細胞 (CHL/IU 細胞、BALB/c3T3 細胞) の走査型電子顕微鏡による観察  
Scanning electron microscopic observations of cultured mammalian cells treated with multi-wall carbon nanotubes ……139  
○片桐 卓, 妹尾 英樹, 高信 健司, 梅田 ゆみ, 相磯 成敏, 長野 嘉介, 福島 昭治  
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-102 ラットにおける FITC 封入ポリ乳酸グリコール酸ナノ粒子の経肺投与後の動態  
Sequential distribution of FITC conjugated PLGA nanoparticles after intratracheal administration ……139  
○安藤 利恵<sup>1)</sup>, 原 香織<sup>2)</sup>, 辻本 広行<sup>2)</sup>, 楠岡 修<sup>1)</sup>, 阪本 晃佳<sup>1)</sup>, 田村 一利<sup>1)</sup>, 堤 雅裕<sup>3)</sup>  
<sup>1)</sup>(株)ボブリースサーチセンター 病理部, <sup>2)</sup>ホソカワミクロン(株), <sup>3)</sup>済生会中和病院
- P-103\* 気管内投与された多層カーボンナノチューブの脳内移行  
Translocation of intratracheal administered multiwall carbon nanotubes to brain ……140  
○高信 健司, 相磯 成敏, 梅田 ゆみ, 妹尾 英樹, 片桐 卓, 長野 嘉介, 福島 昭治  
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-104 ナノ磁性粒子マグネタイトの気管内反復スプレー投与による Fischer 344 ラット肺への影響  
Effects of magnetite nanoparticles on lungs of Fischer 344 rats after repeated intratracheal instillation ……140  
○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>, 大山 謙一<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, <sup>2)</sup>東京農業大学
- 座長: 勝田 修 (参天製薬(株) 研究開発センター)
- P-105\* 単層および多層カーボンナノチューブの肺発がん短期リスク評価  
Risk evaluation of carbon nanotube on rat lung carcinogenesis ……141  
○深町 勝巳<sup>1)</sup>, 二口 充<sup>1)</sup>, 酒々井 眞澄<sup>1)</sup>, 徐 結荷<sup>2)</sup>, 津田 洋幸<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>名古屋市立大学大学院 医学研究科 分子毒性学, <sup>2)</sup>名古屋市立大学 津田特任研究室
- P-106 ナノ二酸化チタン粒子の皮膚発がん性修飾作用の欠如—ラットとマウスを用いた検討  
Lack of promoting effect of titanium dioxide particles on skin carcinogenesis in rats and mice ……141  
○徐 結荷<sup>1)</sup>, 佐川 容子<sup>2)</sup>, 二口 充<sup>3)</sup>, 深町 勝巳<sup>3)</sup>, 五十嵐 良明<sup>4)</sup>, 西村 哲治<sup>4)</sup>, 古川 文夫<sup>5)</sup>, 内野 正<sup>4)</sup>, 酒々井 眞澄<sup>3)</sup>, 森田 明理<sup>2)</sup>, 津田 洋幸<sup>1)</sup>, アレクサンダー ダビッド<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>名古屋市立大学 津田特任研究室, <sup>2)</sup>名古屋市立大学大学院 医学研究科 加齢・環境皮膚科, <sup>3)</sup>名古屋市立大学大学院 医学研究科 分子毒性学, <sup>4)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部, <sup>5)</sup>大雄会医科学研究所
- P-107\* 若齢 BALB/c マウスにみられた Intracranial Lipomatous Hamartoma の 1 例  
A case of intracranial lipomatous hamartoma in a young BALB/c mouse ……142  
○佐々木 朋<sup>1,2)</sup>, 義澤 克彦<sup>2)</sup>, 川中 彩子<sup>2)</sup>, 桑田 満喜<sup>2)</sup>, 兼松 清果<sup>2)</sup>, 頼 彦長<sup>2)</sup>, 三城 弥範<sup>2)</sup>, 垓 貴司<sup>2)</sup>, 上原 範久<sup>2)</sup>, 螺良 愛郎<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>マルホ(株) 研究部 安全性研究グループ, <sup>2)</sup>関西医科大学 病理学第二講座

- P-108\* Wistar Hannover ラットの顎下腺腫瘍と考えられた1例 .....142  
A malignant mixed tumor suspected to be submandibular gland origin in a Wistar Hannover rat  
○松尾 沙織里, 井上 薫, 吉田 緑, 高橋 美和, 入江 かをる, 林 清吾,  
西川 秋佳  
国立医薬品食品衛生研究所 病理部
- 座長：鳥井 幹則 (塩野義製薬(株) 新薬研究所)
- P-109\* ラットの胸腔内にみられた嚢胞状胆管腫の1例 .....143  
Cystic cholangioma in the thoracic cavity of a rat  
○道前 喜子<sup>1)</sup>, 沖本 一夫<sup>2)</sup>, 豊沢 かおる<sup>1)</sup>, 松本 泉美<sup>1)</sup>, 河内 眞美<sup>1)</sup>,  
栃谷 智秋<sup>1)</sup>, 糞谷 高敏<sup>1)</sup>, 船橋 斉<sup>1)</sup>, 関 高樹<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>大日本住友製薬(株) 安全性研究所, <sup>2)</sup>大日本住友製薬(株) 研究管理部
- P-110\* ラット肝に自然発生性に認められた細胞質内好酸性封入体の1例 .....143  
Intracytoplasmic eosinophilic inclusion bodies spontaneously occurred in a rat liver  
○栃谷 智秋, 豊沢 かおる, 松本 泉美, 河内 眞美, 道前 喜子, 糞谷 高敏,  
船橋 斉, 関 高樹  
大日本住友製薬(株) 安全性研究所
- P-111\* ラット膵臓における死後変化・アーティファクトに対する病理組織学的検討 .....144  
Histopathological features of postmortem changes and artifacts in rat pancreas  
○緒方 敬子<sup>1)</sup>, 宮田 かおり<sup>1)</sup>, 申田 昌彦<sup>1)</sup>, 尾崎 圭介<sup>1)</sup>, 須方 督夫<sup>1)</sup>,  
宇和川 賢<sup>2)</sup>, 奥野 泰由<sup>1)</sup>, 川村 聡<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>住友化学(株) 生物環境科学研究所, <sup>2)</sup>(社)日本化学工業協会
- P-112 C3H マウスに認められた副甲状腺癌の2例 .....144  
Two cases of parathyroid carcinoma in C3H mice  
○大町 康<sup>1)</sup>, 吉田 緑<sup>2)</sup>, 荻生 俊昭<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>(独)放射線医学総合研究所, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部
- 座長：星谷 達 ((株)ボゾリサーチセンター 病理部)
- P-113 Wistar Hannover ラットの副腎髄質にみられた自然発生性増殖性病変の1例 .....145  
A case of spontaneous adrenal medullary proliferative lesion in Wistar Hannover rat  
○白井 真人, 甲斐 清徳, 谷本 友恵, 熊谷 和善, 前嶋 孝典, 牧野 俊彦, 寺西 宗広,  
三分一所 厚司  
第一三共(株) 安全性研究所
- P-114 若齢 RccHan<sup>TM</sup>:WIST ラットの下腹部皮下に自然発生した基底細胞癌の1例 .....145  
A spontaneous basal cell carcinoma observed at lower abdomen subcutaneous in a female RccHan<sup>TM</sup>:WIST rat.  
○土屋 成一朗, 永池 美香, 酒井 祈美枝, 嶋田 芙弥, 乾 公正  
石原産業(株)
- P-115 A spontaneous histiocytic sarcoma of a male Sprague-Dawley rat .....146  
○Jang Hosong<sup>1)</sup>, Kim Hak-Soo<sup>1,2)</sup>, Kang Jin Seok<sup>3)</sup>, Kang Sang-Chul<sup>4)</sup>,  
Kang Min-Soo<sup>1,5)</sup>, Kang Boo-Hyon<sup>1)</sup>, Yoon Byung-Il<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>Preclinical Research Center, Chemon Inc., Korea,  
<sup>2)</sup>College of Veterinary Medicine, Kangwon National University, Korea,  
<sup>3)</sup>Department of Biomedical Laboratory Science, Namseoul University, Korea,  
<sup>4)</sup>College of Veterinary Medicine, Jeju National University, Korea,  
<sup>5)</sup>College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Korea
- P-116\* ビーグル犬の腎臓に認められた中胚葉性腎腫の1例 .....146  
Histopathological, immunohistochemical and ultrastructural studies of congenital mesoblastic nephroma in a young beagle dog  
○真部 唯<sup>1)</sup>, 名生 賢介<sup>1)</sup>, 今泉 美波<sup>1)</sup>, 高田 千絵<sup>1)</sup>, 池上 仁<sup>1)</sup>, 木本 直哉<sup>1)</sup>,  
山口 格<sup>1)</sup>, 真田 裕子<sup>1)</sup>, 柏木 豊子<sup>1)</sup>, 住田 浩之<sup>2)</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) 研究推進部

座長：前田 博 ((株)新日本科学)

- P-117\* 犬の骨盤腔内にみられた先天性嚢胞の病理学的特徴 .....147  
Pathological features of congenital cyst in the pelvic cavity of a dog  
○井澤 武史<sup>1)</sup>, Juniantito Vetrizah<sup>1)</sup>, 福井 仁美<sup>2)</sup>, 秋吉 秀保<sup>2)</sup>, 杉浦 喜久弥<sup>2)</sup>,  
山手 丈至<sup>1)</sup>, 桑村 充<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>大阪府立大学大学院 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-118\* クラウン系ミニブタの飼育長期化に伴う組織学的変化の検索 .....147  
Histopathological changes associated with the long-term breeding using Clawn miniature  
pigs  
○磯部 厚志<sup>1)</sup>, 寺尾 壽子<sup>1)</sup>, 田崎 雅子<sup>1)</sup>, 井上 知紀<sup>1)</sup>, 坂岡 篤<sup>1)</sup>, 蟹澤 成好<sup>2)</sup>,  
萩原 仁美<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>テルモ(株) 研究開発本部評価センター, <sup>2)</sup>(財)食品薬品安全センター 秦野研究所
- P-119\* カニクイザルにみられた自然発生性黄斑部および視神経病変 .....148  
Spontaneous changes of the macula lutea and optic nerve in cynomolgus monkeys  
○畠山 洋文<sup>1)</sup>, 渡辺 純<sup>1)</sup>, 三好 征司<sup>2)</sup>, 武井 由弘<sup>1)</sup>, 小泉 治子<sup>1)</sup>, 渡辺 満利<sup>1)</sup>,  
下井 昭仁<sup>2)</sup>, 佐藤 洋<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>(株)イナリサーチ 病理部, <sup>2)</sup>(株)イナリサーチ 試験研究センター
- P-120\* カニクイザルの心臓にみられる自然発生性変化 .....148  
Spontaneous cardiac changes seen in cynomolgus monkeys  
○渡辺 純<sup>1)</sup>, 三好 征司<sup>2)</sup>, 畠山 洋文<sup>1)</sup>, 武井 由弘<sup>1)</sup>, 小泉 治子<sup>1)</sup>, 渡辺 満利<sup>1)</sup>,  
下井 昭仁<sup>2)</sup>, 佐藤 洋<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>(株)イナリサーチ 病理部, <sup>2)</sup>(株)イナリサーチ 試験研究センター

座長：佐藤 洋 ((株)イナリサーチ 病理部)

- P-121 ニホンザルにおけるリンパ性白血病の1例 .....149  
Lymphoma in a Japanese macaque  
○柳井 徳磨<sup>1)</sup>, 立川 佳晴<sup>1)</sup>, 酒井 洋樹<sup>1)</sup>, 平田 暁大<sup>1)</sup>, 兼子 明久<sup>2)</sup>, 鈴木 樹理<sup>2)</sup>  
<sup>1)</sup>岐阜大学 応用生物科学部 獣医病理, <sup>2)</sup>京都大学 霊長類研究所
- P-122\* カニクイザルにおける両眼黄斑変性症の1例 .....149  
Bilateral macular degeneration in a cynomolgus monkey  
○岡崎 孝信, 佐藤 民雄, 岩重 秀一郎, 谷川 洋平, 石丸 啓介, 四本 尚, 東 亜里沙,  
荒木 智陽, 笹木 祐司, 児玉 倫哉, 吉川 剛, 上村 裕洋, 前田 博  
(株)新日本科学 安全性研究所
- P-123\* カニクイザルにおける両眼緑内障の1例 .....150  
Bilateral glaucoma in a cynomolgus monkey  
○佐藤 民雄, 岡崎 孝信, 岩重 秀一郎, 谷川 洋平, 東 亜里沙, 荒木 智陽, 笹木 祐司,  
児玉 倫哉, 四本 尚, 石丸 啓介, 吉川 剛, 上村 裕洋, 前田 博  
(株)新日本科学 安全性研究所
- P-124\* カニクイザルの鼻腔関連リンパ組織 (NALT) .....150  
Nasal-associated lymphoid tissue (NALT) of cynomolgus monkey  
○笹木 祐司<sup>1)</sup>, 谷川 洋平<sup>1)</sup>, 前田 新也<sup>1)</sup>, 児玉 倫哉<sup>1)</sup>, 吉川 剛<sup>1)</sup>, 宗岡 篤信<sup>1)</sup>,  
伊勢 良太<sup>1,2)</sup>, 治田 俊志<sup>2)</sup>, 前田 博<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>(株)新日本科学 安全性研究所, <sup>2)</sup>(株)新日本科学 TR事業カンパニー TR事業部

座長：尾崎 清和 (摂南大学 薬学部 病理学)

- P-125\* カニクイザルの副腎皮質結節について .....151  
Cortical nodule in the adrenal in cynomolgus monkeys  
○砂川 達見, 吉川 剛, 上村 裕洋, 前田 博  
(株)新日本科学 安全性研究所
- P-126\* コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) における自然発生性糸球体及び尿管管間  
質性病変 .....151  
Spontaneous glomerular and tubulointerstitial lesions in common marmosets (*Callithrix  
jacchus*)  
○磯部 香里<sup>1)</sup>, 足立 健児<sup>1)</sup>, 林 修次<sup>1)</sup>, 伊藤 恒夫<sup>2)</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(株) 安全性研究部, <sup>2)</sup>(株)中外医科学研究所 薬理・病態研究センター

P-127*	コモンマーモセットにおける自然発生性腎病変 ～糸球体変化の詳細～ Spontaneous renal lesion in <i>Callithrix jacchus</i> ; details of glomerular change. ○山田 直明, 佐藤 順子, 涌生 ゆみ, 佐々木 啓, 川迫 一史, 土谷 稔 三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部	·····152
P-128	加齢マーモセットに認められた尿細管上皮過形成および腺腫様増殖を伴うラット慢性腎症類似病変 Rat chronic nephropathy-like lesion with tubular hyperplasia and adenomatous proliferation in the ageing common marmoset ( <i>Callithrix jacchus</i> ) ○松本 泉美, 豊沢 かおる, 河内 眞美, 道前 喜子, 栃谷 智秋, 星野 耕平, 福岡 俊文, 梶谷 高敏, 船橋 齊, 関 高樹 大日本住友製薬(株) 安全性研究所	·····152
IATP からのお知らせ	The International Academy of Toxicologic Pathology ○ Robert R. Maronpot	·····153

## 【講演要旨】

特 別 講 演

教 育 講 演

ワークショップ

一 般 口 演

ポスター発表・質疑



## 特別講演 I

小胞体ストレスと病気

**ER stress and diseases**

○森 和俊

京都大学大学院 理学研究科 生物科学専攻生物物理学教室  
ゲノム情報分野

座長：今井田 克己（香川大学医学部 腫瘍病理学）

## 特別講演 II

日本毒性病理学会の創設と進展

**Establishment and proceeding of JSTP**

○小西 陽一

奈良県立医科大学

座長：大石 裕司（アステラス製薬(株) 安全性研究所）



## 特別講演

## I

## 小胞体ストレスと病気

## ER stress and diseases

## ○森 和俊

京都大学大学院 理学研究科 生物科学専攻生物物理学教室 ゲノム情報分野

細胞の主要な構成成分であり、DNA→RNA→タンパク質というセントラルドグマに従って合成されるタンパク質は、合成直後はアミノ酸が連なった単なる紐である。しかしながら基質と酵素が鍵と鍵穴の関係に例えられるように、タンパク質はそれぞれに固有の立体構造を形成して初めて、ゲノム情報によって規定された機能を果たすことができる。「タンパク質はそのアミノ酸配列に従って自発的に折り畳まれる（すなわちエネルギーも不要な過程）」というアンフィンゼンのドグマは現在でも基本的には受け入れられているが、タンパク質濃度が極めて高く、自発的折り畳みには不利な環境下にある細胞内では、分子シャペロンと総称される一群のタンパク質が用意されており、ATPのエネルギーを使いながら基質タンパク質の高次構造形成を積極的に介助している。

タンパク質を合成するリボソームは、細胞質やミトコンドリアに存在するタンパク質を合成する遊離リボソームと、細胞外に分泌されるタンパク質や細胞膜に存在するタンパク質を合成する小胞体膜結合性リボソームに大別される。分泌タンパク質や膜タンパク質は、最初に遭遇するオルガネラ（細胞内小器官）である小胞体内で高次構造を形成し、そのため小胞体内には分子シャペロンが多種多量に存在する。小胞体内で正しい立体構造を獲得したタンパク質のみがゴルジ装置以降の分泌経路に進み、それぞれの最終目的地（リソソーム、細胞膜、細胞外）へと到達することから、小胞体は分泌系タンパク質の品質を管理しているオルガネラであると捉えることができる。

小胞体ストレスは、小胞体内に高次構造の異常なタンパク質が蓄積している状況を総括する用語であり、その原因として①環境要因的なストレスにより折り畳み装置等に不具合が生じる、②装置は正常であってもそれらの処理能力を超える量のタンパク質が小胞体内に送り込まれる、③遺伝学的変異などによって元来正常に折り畳まれ得ないタンパク質が合成される、などを挙げることができる。小胞体ストレスは細胞機能に重篤な悪影響を与える。というのも、小胞体内の品質管理機構により、構造異常タンパク質は小胞体に留められやがて分解されるため、小胞体ストレスが持続すると、分泌系タンパク質が不足することになる。また、構造異常タンパク質では、本来分子の内部に閉じこめられているはずの疎水性アミノ酸が表面に露出し、自身だけでなく他のタンパク質をも巻き込んで凝集する可能性があり、いわゆるタンパク質毒性が発揮される。

このような小胞体ストレスが引き起こす弊害から細胞を守り、小胞体の恒常性を維持するために活性化される細胞の反応が小胞体ストレス応答である。すなわち小胞体ストレス時には、高次構造形成に齟齬をきたしている小胞体にそれ以上タンパク質が送り込まれないように翻訳が全般的に抑制される。また、核へ情報が送られて小胞体内分子シャペロンが転写レベルで誘導され、小胞体内に分子シャペロンが多量に供給されて蓄積した構造異常タンパク質の修復にあたるのである。

小胞体ストレス応答が活性化されても小胞体ストレスが持続するなど、小胞体ストレスに適切に対処することができないと、細胞はアポトーシスを起こして死滅する。少数の細胞が死ぬ場合は、構造異常タンパク質の産生を抑制することができ個体にとっては有利であるが、多細胞生物においては、ある一定数以上の細胞が死滅し、組織としての機能を果たすことができなくなると個体に重篤な影響を及ぼすことになる。小胞体ストレスと種々の疾患との関連が次々に明らかにされており、注目を集めている。糖尿病、アテローム性動脈硬化、パーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患、心不全や心筋症、肥満や代謝性疾患、炎症性腸炎等である。

本講演では、小胞体ストレスと病気についてより詳しくお話ししたい。

## 特別講演

## II

## 日本毒性病理学会の創設と進展

## Establishment and proceeding of JSTP

○小西 陽一<sup>1)</sup>, 榎本 眞<sup>2)</sup>, 林 裕造<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 奈良県立医科大学, <sup>2)</sup> (株)組織科学研究所, <sup>3)</sup> (財)実験動物中央研究所

日本毒性病理学会 (The Japanese Society of Toxicologic Pathology, JSTP) は、1985年に医薬品を含む環境化学物質の安全性の確保を目的として創設された。その理念は病理形態学を基盤として化学物質の毒性を論ずるもので、1981年に創設された日本毒科学会 (1997年に日本トキシコロジー学会 (The Japanese Society of Toxicology, JST) へ名称変更) と2011年に創設100周年を迎える日本病理学会 (The Japanese Society of Pathology, JSP) の理念とは異なる毒性学と病理学を融合した新しい分野のスタートであった。現在、本学会は、国内外の産官学より950名 (2010年9月) の会員を有し国内外で活発に活動する迄に進展して来た。本講演では、本学会創設期より会の運営に参加した観点から、会の進展の歴史的経過と将来への展望について報告する。

本学会は、日本病理学会の支援を受けて、故西山保一理事長の下数人の理事を中心に創設された。第1回の総会学術集会は、故西山理事長の主催で、米国およびドイツの研究者の協力を得て2題の特別講演を主体に開かれ、活発な意見交換を通じて、わが国に於いても毒性病理の分野を進展させ得る勇気が与えられた。故藤原公策会長の主催による第2回の総会学術集会では、会員による発表を中心とする情報ならびに意見交換が実施され、以降、本年までこの形式による学会発表がおこなわれている。

この第1回の会合を契機として西山理事長を中心に、学会としての組織作りと活動を開始した。その後の経過を見ると、会則の設定、会長以下理事・評議員と一般会員の構成、各種委員会の設置など組織構成を明らかにすると共に、会の活動として年に1度の総会の開催、学会誌の発刊、病理組織スライドカンファレンスと時代に適したトピックを軸とする教育セミナーの開催、毒性病理学専門家の認定制度の確立、International Federation of Societies of Toxicologic Pathologists (IFSTP) への参加など国内活動から国際的活動へと進展している。

ここで、今日の病理組織スライドカンファレンス (1989年～) の礎となり、総会学術集会和並行して進められた動物を対象とする臓器別病理組織スライドセミナーの開催について一言したい。このセミナーは国際的非営利学術団体である国際生命科学協会 International Life Sciences Institute (ILSI) の活動のひとつとして、実験動物の病変に関してより適切な診断と評価の促進をはかることを目的に、日欧米で開催された。1981年から1999年まで米国ではACVP開催地 (故T.C. Jones教授)、欧州ではドイツのハノーバー (U. Mohr教授)、本邦では奈良 (小西陽一教授) で開催され、毒性病理学の国際的普及と研究者のレベル向上に大きく貢献した。国内では1983年の第1回の内分泌器から1999年の第17回の神経系まで各3日間、いずれも奈良医大の組織運営にて開催された。

現在、国際的には、北米・南米・英国・ヨーロッパ連合・韓国・インドの諸国においても各々の国情を踏まえた毒性病理学会 (regional STP) が組織され、IFSTPが設立されるに到った。IFSTPは、これらregional STPの代表から成る理事会を構成し、病理組織診断の国際的統一や毒性病理学専門家の質的向上を目指した教育と専門医制度の確立を目指した努力がなされ、わが国も積極的に関与している。

21世紀に入り、生命科学の飛躍的進歩に伴い、新しい分子生物学の手法の導入と応用が毒性病理学における大きな課題になりつつあるようにみえる。しかし、これらの手法により得られる成果を正しく有効に活用するためには病態の全体像を把握するための病理組織学の知識と経験が必要である事を強調したい。

本講演では、上述の歴史的背景にエピソードを踏まえ紹介する。若い会員の皆様には毒性病理学専門家として進むべき方向性と課題を定めて頂ける一助となれば幸いである。

## 教育講演 I

座長：義澤 克彦（関西医科大学）

### **Adverse versus adaptive hepatic enzyme induction (Hypertrophy)**

○ Robert R Maronpot

Maronpot Consulting LLC, (Laboratory of Experimental Pathology,  
National Institute of Environmental Health Sciences, USA (Retired))

## 教育講演 II

座長：中江 大（東京都健康安全研究センター）

### **Mechanistical considerations on induced pathological lesions**

○ Klaus Weber

Harlan Laboratories Ltd., Global Director Patnology



## Adverse versus adaptive hepatic enzyme induction (Hypertrophy)

### ○ Robert R. Maronpot

Maronpot Consulting LLC, (Laboratory of Experimental Pathology, National Institute of Environmental Health Sciences, USA (Retired))

The liver is the major site of xenobiotic metabolism in mammals. The liver is also one of the primary organs responsible for maintenance of normal homeostasis and physiological functions and, as a dynamic system, is capable of relatively rapid responses to stimuli leading to enzyme induction.

There are two general categories of hepatic enzyme systems: (1) constitutively expression enzyme systems and (2) altered expression (increased or decreased) systems in response to xenobiotic or endobiotic stimuli. We are generally most concerned with increased enzyme induction since enzyme induction sufficient to disrupt homeostasis may be associated with undesired effects, including hepatotoxicity, drug-drug interactions, altered pharmacokinetics, and carcinogenesis.

Hepatic xenobiotic enzyme induction may be associated with changes in liver weight, histological evidence of hepatocellular hypertrophy or hyperplasia, and/or changes of serum clinical chemistry analytes. Within certain limits these responses represent normal physiological adaptive response to stimuli that serve to protect the host from undesirable effects. In that regard, enzyme induction is good. This form of enzyme induction is also common and desirable. However, depending upon the sex and species being exposed, the dose and frequency of exposure, diet and age of the animals and other factors, enzyme induction in preclinical animal studies can be associated with undesirable effects. When undesirable or adverse effects do occur, they are most often a consequence of high levels of exposure and species specificity.

For purposes of this presentation, the focus will be on hepatocellular hypertrophy associated with microsomal hepatic enzyme induction, primarily induction of CYP enzymes. The terms adaptive and adverse in the liver may be defined as follows:

Adaptive – A biological, morphological or physiological change in hepatic regulatory pathways in response to a stimulus that modulates (adapts) organ function to preserve homeostasis.

Adverse – A dose-related and reproducible biochemical, morphological or physiological change in the liver in response to a stimulus that either by itself or in combination adversely affects the performance of the liver or the whole organism or compromises the ability to respond to additional environmental challenge.

Morphological changes associated with hepatic microsomal enzyme induction include liver enlargement, increased liver weight, hepatocellular hypertrophy, and transient hepatocellular hyperplasia. The hypertrophic hepatocytes typically have a distinctive lobular distribution. The magnitude of these changes is primarily influenced by the sensitivity of the test species and the level of xenobiotic exposure. A 10 to 50 % increase in liver weight is a typical response to a xenobiotic. Histological evidence of hypertrophy can be seen when absolute liver weight is increased 20 % or more. When the dose of the xenobiotic is high or the exposure prolonged, the adaptive liver responses can be exceeded resulting in toxicity and carcinogenicity. Hallmarks of an adverse response including hepatocellular necrosis, biliary stasis, and bile duct hyperplasia can be readily recognized histologically.

When histological effects are limited to hepatocellular hypertrophy associated with hepatic enzyme induction, serum clinical chemistry analytes such as alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, and gamma glutamyl transferase do not show consistent or substantial changes in activity. The same is true for dogs and monkeys. However, elevations of these and other serum or plasma markers of hepatobiliary injury are well known in studies where there is frank hepatotoxicity. Similarly, inconsistent elevations of alkaline phosphatase, and gamma glutamyl transferase seen in dogs exposed to phenobarbital or corticosteroids have been attributed to hepatobiliary insult and not microsomal enzyme induction. Glucocorticoid-induced increased alanine aminotransferase that is not associated with hepatic microsomal enzyme induction has been documented in rats. Translation of preclinical animal studies associated with hepatic enzyme induction to humans may be unpredictable because of species differences in nuclear receptors leading to different induction responses between animals and humans. Consequently, assessment of the relevance of observed hepatic enzyme inductive effects in animals to humans must be made on a case-by-case weight-of-evidence basis.

### References

Botts, S., Ennulat, D., Francke-Carroll, S., Graham, M., Maronpot, R. R., and Mohutsky, M. (2010). Introduction to hepatic drug metabolizing enzyme induction in drug safety evaluation studies. *Toxicol Pathol* 38, 796-798.

Ennulat, D., Magid-Slav, M., Rehm, S., and Tatsuoka, K. S. (2010). Diagnostic performance of traditional

hepatobiliary biomarkers of drug-induced liver injury in the rat. *Toxicol Sci* 116, 397-412.

Ennulat, D., Walker, D., Clemo, F., Magid-Slav, M., Ledieu, D., Graham, M., Botts, S., and Boone, L. (2010). Effects of hepatic drug-metabolizing enzyme induction on clinical pathology parameters in animals and man. *Toxicol Pathol* 38, 810-828.

Maronpot, R. R., Yoshizawa, K., Nyska, A., Harada, T., Flake, G., Mueller, G., Singh, B., and Ward, J. M. (2010). Hepatic enzyme induction: Histopathology. *Toxicol Pathol* 38, 776-795.

Mohutsky, M. A., Romeike, A., Meador, V., Lee, W. M., Fowler, J., and Francke-Carroll, S. (2010). Hepatic drug-metabolizing enzyme induction and implications for preclinical and clinical risk assessment. *Toxicol Pathol* 38, 799-809.

Williams, G. M., and Iatropoulos, M. J. (2002). Alteration of liver cell function and proliferation: Differentiation between adaptation and toxicity. *Toxicol Pathol* 30, 41-53.

## 教育講演

## Ⅱ

**Mechanistical considerations on induced pathological lesions**

○ Klaus Weber<sup>1)</sup>, Peter Sagelsdorff<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Harlan Laboratories Ltd., Global Director Pathology, <sup>2)</sup>Harlan Laboratories Ltd., Predictive and Mechanistic Toxicology

The development of a pharmaceutical product bases on a hypothetical function of a molecule for an intended clinical indication. The screening of such a product includes the exposure of laboratory animals. Due to absorption, distribution, metabolism, storing and/or excretion, toxic metabolites may affect molecular targets causing cellular responses, and hence influence the organism.

Reasons for mechanistical considerations may be different. For example, for pesticides, marketing authorization may be risk cup based on the mode of action. For pharmaceuticals, the authorities want to get the information of the relevance of induced lesions for human. Important related issues are risk extrapolation and dose responses. Furthermore, mechanistical studies need to be performed for the candidate selection during development, to understand the mode of action of the test item, to optimize the product line, and mainly to understand the mechanism of induced tissue injury. The latter should provide arguments for the discussion for the decision of adverse vs non-adverse effects, species-specific lesions, and even possible ontogenetic potential. Under pre-designed experimental conditions, mechanistical investigations may be even the key to detect toxic lesions.

Most often, a problem is recognized during the dose range finding studies in rodents and non-rodents as well as in subacute toxicity studies. Under certain conditions, mechanistical studies may also be performed as alone-standing studies on products that were developed before.

Mechanistical investigations are in most cases a multidisciplinary approach. There is a broad range of tools necessary in most cases. The selection of methods bases on possible previous study, including the whole range of regulatory studies (e.g. in-silico toxicology, genotoxicity, safety pharmacology, acute studies, toxicokinetics etc.) and on available information on the test item under testing.

The selected methodology is mainly driven by the detection of functional or pathological lesions. Morphological evaluation (including immunohistochemistry, image analysis, electron microscopy etc.) can provide a proof of hypothesis only in a limited number of cases. Usually, it triggers further investigations that may include cytobiological or biochemical methods, i.e. testing on DNA-binding, DNA-adduct analysis or protein-binding. Special in-vivo or in-vitro metabolism studies for the comparison of species and investigations on the bioavailability of products may be necessary. Special markers may be applied to detect or explain target organ pathology, e.g. markers for renal toxicity, proliferation markers, enzyme markers for oxidative stress etc. Furthermore, biochemical investigations on proteins, DNA/RNA, hormones or enzyme measurements along with specific immunohistochemical or histochemical investigations or alone standing may provide insides on mechanisms of toxicity.



# ワークショップ I

座長：福田 良（武田薬品工業(株) 安全性研究所）  
寺西 宗広（第一三共(株) 開発研究センター）

## WSI-1 Wistar Hannover 系ラットの概要

### General aspect of Wistar Hannover rat

○寺西 宗広  
第一三共(株) 安全性研究所

## WSI-2 Wistar Hannover 系ラットの基礎データ収集

### In house background data of Wistar Hannover rats

○三好 征司  
(株)イナリサーチ 試験研究センター

## WSI-3 Wistar Hannover ラット [RccHan<sup>TM</sup>:WIST, BrlHan:WIST@Jcl(GALAS), CrI:WI(Han)] の病理組織学的特徴

### Histopathological characteristics in Wistar Hannover rats [RccHan<sup>TM</sup>:WIST, BrlHan:WIST@Jcl(GALAS), CrI:WI(Han)]

○村上 雄一  
アステラス製薬(株) 安全性研究所 毒性病理研究室

## WSI-4 Wistar Hannover ラット (RccHan<sup>TM</sup>:WIST) の新日本科学における背景データー 13 週間, 26 週間の病理組織所見を中心にー

### Background data of Hannover Wistar rat (RccHan<sup>TM</sup>:WIST) in Shin Nippon Biomedical Laboratories

○平川 公昭  
(株)新日本科学 大阪病理センター

## WSI-5 Wistar Hannover 系ラット眼球角膜における mineralization 発現状況

### Profile of corneal mineralization in Wistar Hannover rats

○橋本 知水  
三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部

## WSI-6 Wistar Hannover (RccHan<sup>TM</sup>:WIST) ラットの背景データ

### Back ground data for general toxicology in RCCHan<sup>TM</sup>:WIST rats

○楠岡 修  
(株)ボゾリサーチセンター



## WSI-1

## Wistar Hannover 系ラットの概要

## General aspect of Wistar Hannover rat

○寺西 宗広<sup>1)</sup>, 福田 良<sup>2)</sup>, 大石 裕司<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>第一三共(株) 安全性研究所, <sup>2)</sup>武田薬品工業(株) 開発研究センター, <sup>3)</sup>アステラス製薬(株) 安全性研究所

医薬品, 化学品のラット 2 年間がん原性試験では Sprague-Dawley(SD) 系, Fischer344(F344) 系あるいは Wistar 系ラットが用いられ, これらの 3 系統は国際的に通用する標準的ラット系統と考えられてきた. ところが, F344 系ラット (F344/N) を 30 年間あまり標準動物としてきた米国国家毒性試験計画 (National toxicology program: NTP) は, 2007 年 5 月に単核球性白血病, 精巣間細胞腫の高率な発生のほか繁殖力の低下, てんかん発作, 乳糜胸などを理由に「長期がん原性試験での F344 系ラットの使用はふさわしくない」とホームページで発表し, 関連業界に大きな衝撃を与えた. そして, NTP は F344 系ラットに変わる系統として Wistar Hannover 系ラットを推奨したことから, Wistar Hannover 系ラットが一躍脚光を浴びるきっかけとなった. 本邦ではほとんど使用されてこなかった Wistar Hannover 系ラットは, 欧州では毒性試験全般に古くから使用されてきた経緯があり, 一般に長命・小型で, 特殊な腫瘍の自然発生も少なく, 一般毒性試験や長期がん原性試験での使用に有利な特徴を有するとされている. しかし, NTP はその後, Wistar Hannover 系ラットが産児数が少ない点を憂慮し, 生殖発生毒性試験については他の系統のラット (Harlan Sprague-Dawley) を採用するに至り (2009 年), 長期がん原性試験でもこの系統を使用することをホームページ (2010 年 1 月) および論文 (Toxicologic Pathology 38, 180-181, 2010) で発表した. 欧州では前述の通り, Wistar Hannover 系ラットが生殖発生毒性試験を含めた毒性試験全般に使用されており, 日本国内でも, がん原性試験を含む各種の毒性試験をすべて Wistar Hannover 系統で一貫して実施することのメリットを期待する声も少なくない. 現在, 国内における Wistar Hannover 系ラットの供給は新規参入も含め数社から行われるようになり, 国内研究諸機関で背景・基礎データ収集が積極的に開始され, 基礎データに関する研究会や講演会も開催されている.

本ワークショップでは応募頂いた一般演題の中から Wistar Hannover 系ラットに関する病理学的な基礎データの研究を取り上げ, あらたな標準ラット系統として注目が集まっている本系統ラットに関する各現場からの情報を共有する場を提供したい.

\*  
WSI-2

## Wistar Hannover 系ラットの基礎データ収集

## In house background data of Wistar Hannover rats

○三好 征司<sup>1)</sup>, 大石 久仁彦<sup>1)</sup>, 柴野 隆司<sup>1)</sup>, 畠山 洋文<sup>2)</sup>, 武井 由弘<sup>2)</sup>, 渡辺 純<sup>2)</sup>, 小泉 治子<sup>2)</sup>, 渡辺 満利<sup>2)</sup>, 下井 昭仁<sup>1)</sup>, 佐藤 洋<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>(株)イナリサーチ 試験研究センター, <sup>2)</sup>(株)イナリサーチ 試験研究センター 病理部

【背景・目的】 Wistar Hannover 系ラットは, 体重増加曲線がなだらかで, 長期飼育した場合の自然発生性腫瘍が比較的少ないことから, Sprague Dawley (SD) 系ラットに代わる系統として着目されている. そこで今回, 同系ラットを 26 週間無処置飼育し, 基礎データを収集したので報告する. また, 得られた結果を生産場所の異なる同系ラット及び SD 系ラットと比較した. 【材料・方法】 6 週齢の RccHan<sup>TM</sup>:WIST ((株)日本医科学動物資材研究所) 雌雄各 55 匹を 26 週間無処置飼育し, 一般症状, 体重, 摂餌量, 尿検査, 眼科学的検査を実施した. また, 26 週目に雌雄各 15 匹を屠殺し, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 器官重量及び病理検査を実施した. 比較対照のため, 生産場所の異なる Slc:WistarHannover/Rcc (日本エスエルシー(株)) 及び SD 系として CrI:CD (SD) (日本チャールズ・リバー(株)) も同様に検査した. 【結果・考察】 一般症状, 体重, 摂餌量, 血液学的検査, 血液生化学的検査及び器官重量の各項目は, Wistar Hannover 系ラットにおいて生産場所の差は明らかではなくほぼ同様の値を示した. SD 系ラットと比較し, 体重増加は緩やかで, 摂餌量は少なく飼育期間中ほぼ一定の値を示した. 眼科学的検査では, 角膜, 水晶体混濁の発生頻度が高く, 尿量は雄で多く, 雌では少ない傾向を示した. 血液学的検査では, 白血球数, 好中球が低値傾向を示し, 血液生化学的検査では ALP, IP が低値であった. RccHan<sup>TM</sup>:WIST の病理組織学的検査では, 水晶体に形態的变化は観察されなかったものの, 雌における網膜萎縮が 6/15 例 (40%) に認められ, 非常に高い発生頻度を示した. 以上, 本系統の持つ特徴的背景病変として, 雌における網膜萎縮が着目された. 現在さらに長期の飼育を継続しており, 発表では途中経過も含め更に本系統の特徴について解析を加える予定である.

\*  
WSI-3Wistar Hannover ラット [RccHan<sup>TM</sup>:WIST, BriHan:WIST@Jcl(GALAS), CrI:WI(Han)] の病理組織学的特徴Histopathological characteristics in Wistar Hannover rats [RccHan<sup>TM</sup>:WIST, BriHan:WIST@Jcl(GALAS), CrI:WI(Han)]○村上 雄一<sup>1)</sup>, 岡崎 欣正<sup>2)</sup>, 山田 篤<sup>3)</sup>, 小野 美穂子<sup>1)</sup>, 白木 克尚<sup>1)</sup>, 坪田 健次郎<sup>1)</sup>, 能登 貴久<sup>1)</sup>, 竹内 文乃<sup>1)</sup>, 松本 正博<sup>1)</sup>, 大石 裕司<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>Harlan Labs, Ltd., <sup>3)</sup>アステラスリサーチテクノロジー(株)

【目的】 Wistar Hannover ラットの基礎データを得る目的で、供給源の異なる同系ラットの病理組織学的検査を実施し、それぞれの特徴を調べると共に SD ラットと比較した。【材料・方法】 RccHan<sup>TM</sup>:WIST [Rcc], BriHan:WIST@Jcl(GALAS) [Jcl] 及び CrI:WI(Han) [CrI] を、同一環境下で無処置飼育し、10, 19 及び 32 週齢時に雌雄各 20 例を検査した。【結果・考察】 供給源による発現の違いがみられた病理所見として、腎髄質外帯の石灰沈着は各週齢を通し Jcl 雌のみにみられた。近位尿細管の硝子滴は雄にみられ、Rcc, Jcl で 32 週齢に増加した。胸腺萎縮は 32 週齢でのみみられ、Jcl, CrI に比べ Rcc で雌雄共に頻度がやや高かった。脾臓の髄外造血は 10 週齢雄で CrI > Jcl > Rcc の順に頻度・程度が高かったが、19, 32 週齢では差はなかった。19 週齢以降の雌でみられたヘモジデリン沈着は、32 週齢では Rcc が他に比べ低頻度であった。心臓の単核細胞浸潤が 32 週齢の Rcc 雄で頻度がやや高く、盲腸の炎症細胞浸潤が低頻度ながら 10 週齢 CrI のみにみられた。精巣上体管上皮の空胞化が 19 週齢以降にみられ、32 週齢の Jcl が他に比べ高頻度であった。黄体の変性・壊死は各週齢を通してみられたが、19 週齢以降は CrI が低頻度であった。遺伝的に発生するとされている Thyroid Dysplasia は Jcl の 1 例でみられた。弊社 SD ラット背景データと比較して、高頻度の所見として、上述の精巣上体管上皮の空胞化及び黄体の変性・壊死に加え、少数例ながら肝細胞のヘモジデリン沈着、門脈域のヘモジデリン沈着、近位尿細管のリボフスチン沈着、腺胃糜爛及び境界部扁平上皮の空胞化、精巣上体間質のヘモジデリン沈着、角膜の鉍質沈着、網膜の異形成及びヘモジデリン沈着が観察された。一方、SD で頻発する肝臓の小葉周辺性脂肪化や甲状腺濾胞細胞肥大の発現頻度は低かった。

WSI-4

Wistar Hannover ラット (RccHan<sup>TM</sup>:WIST) の新日本科学における背景データー 13 週間, 26 週間の病理組織所見を中心にーBackground data of Hannover Wistar rat (RccHan<sup>TM</sup>:WIST) in Shin Nippon Biomedical Laboratories

○平川 公昭, 吉川 剛, 桑村 有規, 黒川 知香, 藪内 かおり, 千早 豊, 永岡 隆晴, 前田 博

(株)新日本科学 大阪病理センター

【目的】 Wistar Hannover (WH) ラットは、Sprague Dawley (SD) ラットに比較して小型、温順な性質で長期生存性にすぐれていることから、毒性試験における有用性が期待されている。しかし、汎用されている欧州とは異なり、本邦では SD ラットが頻用され、WH の背景データは少なく、特に多くの動物数と時間を必要とする病理組織データの蓄積はほとんどない。今回、短期反復毒性試験 (2 週, 4 週, 13 週) 及び長期反復毒性試験 (26 週) を想定した週齢の一般毒性試験に準じた一般状態観察、体重、摂餌量、眼科的検査、臨床病理学的検査並びに病理組織学的検査を実施したので報告する。【材料及び方法】 株式会社日本医科学動物資材研究所より提供を受けた 5 週齢の雌雄各 120 匹の WH (RccHan<sup>TM</sup>:WIST) ラットについて、固形飼料 CR-LPF (オリエンタル酵母(株)) を自由摂取させ、無処置にてステンレス製サスペンドケージにて飼育した。WH ラットは 1 週間の検疫期間の後、2 週, 4 週, 13 週及び 26 週の観察期間終了時に採血を行い安楽殺剖検に供した。観察期間中、一般状態観察を毎日、体重及び摂餌量を週 1 回、眼科的検査を検疫期間及び各観察期間終了時に実施した。また、観察期間終了時に採取した血液について、血液学的検査及び血液生化学的検査を実施した。【結果】 体重は雌雄ともに SD 系ラットに比較して雌雄とも低値を示したが、雄でより顕著であった。眼科的検査では中間透光体及び角膜に混濁が多くみられた。血液学的検査並びに血液生化学的検査値は SD 系ラットに比較してバラツキが小さい傾向がみられた。病理組織学的検査では、これまでに Wistar 系ラットで報告されている角膜の鉍質沈着、網膜病変、肝細胞の色素沈着がみられたが、SD 系ラットに多発する慢性腎症、睪島の線維化はみられず、乳腺腫瘍、甲状腺の異型性及び過形成病変もみられなかった。その他、SD 系ラットにおいて通常みられる変化が散見されたが、頻度並びに程度ともに大きな差は認められなかった。

\*  
WSI-5

## Wistar Hannover 系ラット眼球角膜における mineralization 発現状況

## Profile of corneal mineralization in Wistar Hannover rats

○橋本 知水, 涌生 ゆみ, 高橋 一彰, 爰島 洋子, 土居 卓也, 菅野 剛, 土谷 稔

三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部

【緒言】 Wistar Hannover 系ラットの日本での使用実績は未だ少ないことから、当社では背景データを集積している。今回我々は、RccHan<sup>TM</sup>:WIST (以下 Rcc) および CrI:WI(Han) (以下 CrI) の組織学的検査で比較的多く認められた角膜の mineralization に注目し、眼検査での角膜混濁も合わせ、各々の発生率を調べた。組織学的検査は Rcc の 8, 10, 19, 32 週, CrI の 19, 32 週の各週齢 120 匹の眼球について実施した。【角膜混濁】眼科学的特徴：両系統とも片側あるいは両側性に、角膜表層部に微細顆粒状あるいは小さな斑状の混濁として観察された。発生率：Rcc での発生率は 6 週齢時 5.0%, 32 週齢時 20.0%, CrI では各々 16.7%, 38.3% であり、両系統とも加齢に伴う発生率の増加が認められた。ただし、両系統ともロット間にバラツキがあったため、発生率に影響している可能性が考えられる。また発生率は雄で高く、両側性の例が多かった。【mineralization】組織学的特徴：両系統とも角膜上皮と角膜固有質の境界領域を中心に好塩基性の顆粒状、線状、シミ状あるいは粗い沈着物として認められた。これらはコッサ反応に陰性であった。角膜上皮-角膜固有質間に空隙がみられるものや、角膜固有質に角膜細胞の活性化を伴うものもあった。発生率：Rcc での発生率は 19 週齢時 39.2%, 32 週齢時 37.5%, CrI では各々 35.0%, 59.2% であり、CrI において加齢に伴う発生率の増加が認められた。両系統ともロット間にバラツキがあり、発生率は雄が高かった。【まとめ】安全性試験における Wistar Hannover 系ラットの有用性を確認するためにも、その特徴を明らかにすることは重要である。本系統では、眼球角膜に mineralization が好発すること、その発生率はロット間にバラツキがあることが分かった。

WSI-6

Wistar Hannover (RccHan<sup>TM</sup>:WIST) ラットの背景データBack ground data for general toxicology in RCCHan<sup>TM</sup>:WIST rats

○楠岡 修, 星谷 達, 山口 裕子, 永谷 真理子, 高木 みづほ, 中澤 朋美, 霜山 奈津美, 岡村 俊也, 岡崎 修三, 田村 一利

(株)ボゾリサーチセンター

【目的】 Wistar Hannover (RccHan<sup>TM</sup>:WIST) ラットは、従来の Wistar Hannover 系ラットの長所を維持しながら、その短所を排除した系統として、現在、毒性試験やがん原性試験への利用に向けて背景データの収集が進められている。今回は、我々が収集中の背景データから 32 週齢剖検群までを中心に報告する。【方法】動物は 4 週齢で入手、検疫・馴化後、6 週齢で 8, 10, 19 及び 32 週齢剖検群 (雌雄各 25 匹/群) に分け、温度 23 ± 3℃, 相対湿度 50 ± 20%, 換気回数 10 ~ 15 回 / 1 時間, 照明 1 日 12 時間に制御された飼育室でステンレス製網ケージに個別収容し、飼料 (CR-LPF, 放射線滅菌, 固形, オリエンタル酵母) 及び水道水を自由摂取させ飼育した。観察期間中及び終了時の検査項目は、一般毒性試験と同様とし、本背景データとの比較には同一環境で飼育された CrI:CD(SD) ラットおよび F344/DuCrI:CrIj ラットのデータを用いた。【結果】体重は、雌雄とも SD と F344 の中間値を推移し、摂餌量は、雄では SD より低値だが、雌では SD とほぼ同等の推移を示した。眼科学検査では、各検査ステージで限局性の角膜混濁が SD 及び F344 と比べて高頻度に見られ、血液学検査では、各検査ステージで白血球数が SD に比べ低値を示した。器官重量では、副腎と胸腺が雌雄ともに、また精巣と卵巣が SD に比べそれぞれ高値を示す傾向がみられた。病理組織学検査では、肝細胞の色素沈着 (性差, 週齢差なし)、精巣上体の間質に色素貪食組織球の出現 (10 週齢と比較し 19 週齢で頻度上昇)、眼球角膜の鈣質沈着が特に雄で高頻度 (週齢差なし) にみられた。一方、加齢による卵巣及び陰部の萎縮は、SD に比べ低頻度であった。その他、一般状態、尿検査、血液生化学検査、剖検所見に著変はみられなかった。なお、現在 110 週齢剖検群の実験が進行中であるが、94 週までの生存率は雄で 88%, 雌で 89% である。



# ワークショップⅡ

座長：小野寺 博志 ((独)医薬品医療機器総合機構)  
原田 孝則 ((財)残留農薬研究所)

**WSII-1 毒性病理用語・診断基準国際統一化計画 (INHAND) の  
各ワーキンググループ進捗状況**  
**INHAND updates on organ working groups**

○原田 孝則  
(財)残留農薬研究所

**WSII-2 INHAND 進捗状況「呼吸器系」**  
**INHAND update on respiratory system**

○長野 嘉介  
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

**WSII-3 INHAND 進捗状況「肝臓・胆嚢」**  
**INHAND update on liver and gallbladder**

○原田 孝則  
(財)残留農薬研究所

**WSII-4 INHAND 進捗状況「心臓・血管系」**  
**INHAND update on cardiovascular system**

○岡崎 欣正  
ハーランラボラトリーズ(株)

**WSII-5 INHAND 進捗状況「乳腺・ジンバル腺・包皮腺・陰核腺」**  
**INHAND update on mammary, zymbal's, preputial, and clitoral  
glands**

○義澤 克彦  
関西医科大学 病理学第二講座



## WSII-1

毒性病理用語・診断基準国際統一化計画 (INHAND) の  
各ワーキンググループ進捗状況

## INHAND updates on organ working groups

○原田 孝則<sup>1)</sup>, 田中 卓二<sup>2)</sup><sup>1)</sup>(財)残留農薬研究所, <sup>2)</sup>東海細胞研究所

毒性病理用語・診断基準の国際統一化計画 International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND) は、米国 (STP)、欧州 (ESTP)、英国 (BSTP)、日本 (JSTP) の毒性病理学会が中心となって推進している合同事業で、2008年に正式に発足し、5ヵ年計画で2012年末までに完了する予定である。本事業では、ラット・マウスを対象に15器官にわたる腫瘍性及び非腫瘍性病変について用語・診断基準の国際統一化を図ることを目的に、各器官担当のワーキンググループによって原稿の作成が鋭意進められている。ワーキンググループによる原稿作成の進捗状況については臓器・組織によって異なるが、呼吸器系が最も早く既に2009年末に米国STPの機関誌 Toxicologic Pathology (37巻7号, サプリメント) に発刊され、次いで肝臓・胆嚢の出版物が2010年末に同誌に発刊予定である。その他の臓器・組織についても統一化に向け暫時原稿作成が進められており、近々に神経系、泌尿器系、リンパ・造血器系、乳腺・他腺組織 (ジンバル・包皮・陰核腺) について草案が完成予定である。各ワーキンググループから提出された草案は、国際統一化推進委員会 Global Editorial and Steering Committee (GESC) の審査を受けた後に goRENI にアップロードされ、各学会会員のレビューを受けた後に最終化を図り、指定の機関誌 (STP/ESTP/JSTP) に発刊される。発刊される出版物に掲載される組織写真は、すべてカラー写真より構成されている。本ワークショップでは、INHAND 事業全体の進捗状況概要について報告する。

## WSII-2

## INHAND 進捗状況「呼吸器系」

## INHAND update on respiratory system

○長野 嘉介<sup>1)</sup>, 今井田 克己<sup>2)</sup>, 相磯 成敏<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, <sup>2)</sup>香川大学 医学部 腫瘍病理学

呼吸器系の毒性病理用語と診断基準については、INHAND Project での作業が完了し、Renne R et al. (2009) Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Respiratory Tract, Toxicologic Pathology, Vol. 37 Number 7 Supplement として既に発刊されている。また、goRENI の Web サイト (<http://www.goreni.org/>) から入手できる。

INHAND では、ラットとマウスの呼吸器系組織の自然発生病変、加齢性病変および誘発病変について、発生する組織 (Pathogenesis/cell of origin)、組織学的特徴 (Diagnostic features)、鑑別診断 (Differential diagnoses)、解説 (Comment)、組織写真を、下記の構成で提示している。

鼻腔：先天性病変 (Congenital Lesions)、上皮の変化 (Epithelial Changes)、炎症 (Inflammation)、血管性変化 (Vascular Changes)、増殖性病変 (Non-neoplastic Proliferative Lesions)、腫瘍 (Neoplastic Proliferative Lesions)

喉頭、気管、気管支および細気管支：上皮の変化、炎症、血管性変化、増殖性病変、腫瘍

終末細気管支、肺胞および胸膜：先天性病変、上皮の変化、肺胞への蓄積 (Intra-Alveolar Accumulations)、炎症、肺胞の異常拡張と破壊 (Abnormal Dilatation/Destruction of Alveoli)、血管性変化、増殖性病変、腫瘍

本報告では、INHAND における呼吸器系組織の毒性病理用語と診断基準について概説し、現行の毒性病理組織学 (日本毒性病理学会編, 2000年) と比較する。

## WSII-3

## INHAND 進捗状況「肝臓・胆嚢」

## INHAND update on liver and gallbladder

○原田 孝則<sup>1)</sup>, 中江 大<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>(財)残留農薬研究所, <sup>2)</sup>東京都健康安全研究センター

毒性病理用語・診断基準の国際統一化計画 International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND) における肝臓・胆嚢の病変については、既に goRENI を介して収集された各学会会員のコメントを考慮した上で 2010 年 8 月に最終原案が作成され、国際統一化推進委員会 Global Editorial and Steering Committee (GESC) の審査を経て最終化を図り、2010 年末に米国 STP の機関誌 Toxicologic Pathology に発刊される予定である。今回の統一化に伴う大きな変更点は、非腫瘍性増殖性病変における肝細胞の過形成病変で、従来の用語・診断基準にはなかった非再生性の肝細胞過形成病変が追加されたことである。この非再生性過形成病変は、比較的大型の病変でしばしば数葉を超え、部分的に周囲組織への圧排像が観察されるものの、構成細胞および組織像に腫瘍性変化は認められない。病巣内の肝細胞はやや肥大傾向にあるが、染色性・形態像ともに正常細胞に比べ大きな差は認められない。ただし、血管拡張や海綿状変性 (spongiosis hepatis) を伴う場合には肝細胞索の走行に乱れが観察される。類症鑑別としては変異細胞巣 (foci of cellular alteration) と再生性過形成 (regenerative hyperplasia) との鑑別が問題となるが、変異細胞巣とは構成細胞に表現型の変化 (phenotypical alteration) がみられない点において、再生性過形成とは周囲組織に実質傷害 (壊死) がみられない点において、それぞれ区別される。本ワークショップでは、日本毒性病理学会の教科書 (2000 年版) に記載されている肝臓・胆嚢病変の従来の用語・診断基準をベースに比較し、今回の国際統一化に伴い生じた主な変更点について報告する。

## WSII-4

## INHAND 進捗状況「心臓・血管系」

## INHAND update on cardiovascular system

○岡崎 欣正<sup>1)</sup>, 永井 博文<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>ハーランラボラトリーズ(株), <sup>2)</sup>武田薬品工業(株)

心臓・血管系のワーキンググループ (WG) では、基本となる診断用語と、それぞれの用語に対する同義語、修飾語等の付帯事項の概要をほぼ固め、テキスト部分の素案を作成するとともに、一部はメンバー間で相互レビュー中である。ワークショップでは、以下のような話題を中心に、直近の情報も盛り込んだ進捗状況を報告する。

Rodent Progressive Cardiomyopathy: 本来の心筋症の定義には当てはまらない、げっ歯類特有の疾患概念であることから、安易に略称が用いられることを避ける意図で、診断名の中に Rodent の単語を含めた用語を提言する予定である。薬剤投与により発症時期の早期化や程度の増悪がみられることがあり、この診断用語で心臓病変を表現するのではなく、病変を構成する個々の組織所見 (心筋の変性、壊死、細胞浸潤、線維化) で表現されるのが適切と考えられる場合もある。一次所見として個々に組織所見を記録するとともに、総合所見として Rodent progressive cardiomyopathy を併用することで心毒性を表現した報告も少なくない。記録方法、評価の表現方法を一概に決めることはできず、薬剤の特徴や既存情報なども考慮して柔軟に用語を使うのが適切と思われる。

腫瘍性病変: 基本的には SNNDC Guides の記載内容を踏襲する方針ではあるが、Shwannoma, Atriocaval tumor, Angiolipoma, Hemangiopericytoma の診断名採択の是非並びに前癌病変、良性及び悪性腫瘍の鑑別診断基準などが今後の課題である。

WG 横断的な調整: 血管系の病変は全身のすべての臓器に生じることから、他器官の WG との間で調整がはかられている。例えば、Angiectasis の同義語としての Peliosis, Sinusoidal dilatation, Microaneurysm などの取り扱いをどうするかが課題である。

## WSII-5

## INHAND 進捗状況「乳腺・ジンバル腺・包皮腺・陰核腺」

## INHAND update on mammary, zymbal's, preputial, and clitoral glands

○義澤 克彦

関西医科大学 病理学第二講座

乳腺・ジンバル腺・包皮腺・陰核腺はいずれも表皮が落ち込んでできた皮膚付属腺の一種であり、INHAND ではこれらの臓器の病変を一括して検討している。乳腺の形態像は動物種や週齢、性周期、妊娠・授乳等の生理機能状態により異なり、げっ歯類ではプロラクチンのほか多くのホルモンの影響を受ける。また、ジンバル腺は外耳道に存在し、チトクローム P-450 やペルオキシダーゼ依存性の酵素活性があり、発癌物質の代謝に深く関与する。さらに、雄には包皮腺、雌には陰核腺が存在し、その分泌はテストステロンや下垂体ホルモン（副腎皮質ホルモン、成長ホルモン、プロラクチン）の支配を受けている。我々は、これらの臓器の病変について、変性性変化、炎症性変化、血管系変化、発達障害、その他の変化、あるいは腫瘍性変化に分類している。

現在、これら臓器のINHANDはGESCによるレビューが終了した段階であり、2011年内のpublishを目指して活動中である。本シンポジウムではその概要ならびに「乳管・腺房の拡張(dilatation)をcystic degeneration, milk cysts, ectasia, galactoceleと分けずに、グレードで表現すべきである」、「ジンバル腺・包皮腺・陰核腺の癌腫carcinomaをその分化によって別々の腫瘍として取り扱う、あるいはcarcinomaとまとめて診断しsubtypeを併記する」などのGESCからのコメントについて紹介する。

# 一般口演要旨

0-01 ~ 16



\*  
O-01DMA<sup>V</sup> 誘発ラット膀胱発癌における DMMTA<sup>V</sup> の役割  
～代謝経路の解明及び、膀胱上皮細胞に与える影響の検討～The role of DMMTA<sup>V</sup> in DMA<sup>V</sup>-induced urinary bladder carcinogenesis in rats○金川 明裕<sup>1,2)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>, 田尻 正喜<sup>1)</sup>, 吉田 香<sup>1)</sup>, 圓藤 吟史<sup>2)</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

【背景及び目的】我々はこれまでに有機ヒ素化合物である Dimethylarsinic acid (DMA<sup>V</sup>) の発癌性を十分に示してきた。またラット膀胱がんにおけるヒ素化合物のプロモーション作用を検討した実験より、ラット膀胱腫瘍数と相関関係を示す新規尿中ヒ素化合物である Dimethylmonothioarsinic acid(DMMTA<sup>V</sup>) を同定した。DMMTA<sup>V</sup> は DMA<sup>V</sup> 投与動物の尿中よりも糞中で多く確認されておりその産生に腸内細菌の関与が示唆されたが、産生経路は不明である。さらに DMMTA<sup>V</sup> は発がん性の確認されている DMA<sup>V</sup> よりはるかに強い細胞毒性を有し、ヒ素に暴露されたヒトからも検出されることからヒ素膀胱発がんに関与することが示唆された。よって本実験では DMMTA<sup>V</sup> の産生経路の解明及び、膀胱上皮細胞に与える影響について検討した。【方法】*in vitro*: 遺伝毒性の有無を確認するために、Ames 試験、染色体異常試験を行った。*in vivo*: (実験 1)6 週齢の F344 ラットに抗生物質(ネオマイシン 2 mg/ml 飲水) 3 日間投与後に DMA<sup>V</sup> (100 ppmAs 飲水) 1 日投与する群と、DMA<sup>V</sup> (100 ppmAs 飲水) 1 日のみ投与する群の 2 群に分け尿中ヒ素濃度を比較した。(実験 2) 抗生物質(ネオマイシン 2 mg/ml 飲水) + DMA<sup>V</sup> (100 ppmAs 摂餌), DMA<sup>V</sup>(100 ppmAs 混餌) 単独, 抗生物質(ネオマイシン 2 mg/ml 飲水) 単独 2 週間投与する群の 3 群に分け、尿中ヒ素濃度及び、5-bromo-2'-deoxy-uridine (BrdU) を指標とした細胞増殖を確認した。【結果及び考察】*in vitro*: Ames 試験は陰性であったが染色体異常(数的異常、構造異常)が確認された。*in vivo*: 実験 1 では抗生物質で腸内細菌叢を破壊した群において DMMTA<sup>V</sup> の尿中濃度の有意な減少がみられた。実験 2 では抗生物質 + DMA<sup>V</sup> 投与群において、尿中 DMMTA<sup>V</sup> 濃度の有意な減少がみられ、それに伴い細胞増殖は有意に低下していた。これらより、DMMTA<sup>V</sup> は腸内細菌によって DMA<sup>V</sup> から産生され、DMA<sup>V</sup> の膀胱発癌性に関与する事が明らかとなった。以上の結果より、DMMTA<sup>V</sup> は DMA<sup>V</sup> 誘発ラット膀胱発がんにおける原因物質である事が考えられた。

\*  
O-02

## オクラトキシン A の腎発がん誘発機序に対する遺伝毒性メカニズムの関与

Possible involvement of genotoxic mechanisms in the modes of action underlying ochratoxin A-induced renal carcinogenesis

○日比 大介<sup>1)</sup>, 木島 綾希<sup>1)</sup>, 北澤 隆宏<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>4)</sup>, 能美 健彦<sup>2)</sup>, 小西 良子<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 変異遺伝部,<sup>3)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部, <sup>4)</sup>日本エスエルシー(株)

【背景・目的】カビ毒オクラトキシン A (OTA) は腎臓近位尿細管 S3 セグメントを標的とする腎毒性・発がん物質であるが、変異原性試験結果は equivocal であり、その発がん機序への遺伝毒性メカニズムの関与は不明である。本研究では、レポーター遺伝子導入動物である *gpt delta* ラットに発がん用量の OTA を投与して、腎臓における *in vivo* 変異原性ならびに酸化的 DNA 損傷について検索した。【方法】**実験 1**: 6 週齢の F344 *gpt delta* ラットに 5 ppm OTA を 4 あるいは 13 週間混餌投与し、対照群には粉末飼料を与えた。腎臓の病理組織学的検索、腎臓 DNA を用いた 8-OHdG の定量解析および reporter gene assay を行った。**実験 2**: 実験 1 と同様の方法で 4 週間混餌投与し、肉眼的に腎臓の皮質および髄質外帯を採取し、各部位の DNA における 8-OHdG の定量解析ならびに reporter gene assay を行った。【結果】**実験 1**: 病理組織学的検索の結果、4 週目より髄質外帯外層の尿細管上皮細胞にアポトーシス、カリオメガリーならびに空胞変性が高頻度に認められた。13 週目の腎臓における reporter gene assay の結果、*gpt* 遺伝子変異頻度ならびに Spi 変異頻度に OTA 投与による変化は認められなかった。8-OHdG 量についても実験期間を通じて変化は認められなかった。**実験 2**: 腎臓皮質および髄質外帯における reporter gene assay の結果、髄質外帯における Spi 変異頻度のみが対照群と比較し 3 倍上昇し、有意な変化となった。【考察】**実験 1** の結果、OTA 投与により腎全体より抽出した DNA 中の reporter gene 変異頻度に変化は認められなかった。しかし、OTA 特異的病変は発がん標的部位の髄質外帯外層に局在して認められたことから、**実験 2** では当該部位から抽出した DNA について検索したところ、主に欠失変異と考えられる Spi 変異頻度が有意に上昇した。従って、OTA の腎発がん機序に遺伝毒性メカニズムの関与が強く示唆された。今後、腎臓皮質および髄質外帯における 8-OHdG の定量解析を行い、その結果も含めて報告する。

\*  
O-03

## ラット肝細胞癌細胞株における Glutathione peroxidase 2 siRNA 導入による増殖能及び浸潤能の抑制

The suppression of cell growth, invasive and metastatic abilities of rat hepatoma cells by glutathione peroxidase 2-siRNA transfection

○鈴木 周五<sup>1,2)</sup>, Pitchakarn Pornsiri<sup>1)</sup>, 小川 久美子<sup>1)</sup>, 内木 綾<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>名古屋市立東部医療センター 東市民病院病理診断科

【目的】我々は、ヌードマウスへの移植後、異なる転移能を示す6種類のラット肝細胞癌細胞株を樹立し、それら細胞株のうち高転移株において低転移株およびラット正常肝臓組織に比較し、glutathione peroxidase 2 (Gpx2) が高発現していることを見出した。本研究では、Gpx2 発現と転移能との相関を検討するため、高転移株 (L2) の Gpx2 遺伝子発現を siRNA で抑制し、細胞増殖や浸潤能の変化について検討した。【方法】細胞株 L2 に Gpx2 siRNA を導入し、未導入のもの及び control siRNA を導入したものの3種について、導入後 48 時間後の WST-1 assay, インベージョンアッセイ, マイグレーションアッセイおよび Zymography を施行し、比較検討した。また、ヌードマウスに上記処理した細胞を静脈内投与し、3週間後に屠殺・剖検し、肺への腫瘍転移数や腫瘍面積を比較検討した。【結果】L2 において GPX2 siRNA 導入により遺伝子発現は半分以下に抑制された。Gpx2 siRNA 導入細胞において、細胞増殖能が 50% ( $P < 0.001$ ) 抑制され、浸潤および移動能はそれぞれ 76% ( $P < 0.05$ ), 51% の抑制を認めた。また、Matrix metalloproteinase 9 活性の 40% ( $P < 0.05$ ) 低下を認めた。肺面積あたりの転移した腫瘍数と腫瘍の占める面積は、GPX2 siRNA 導入によりそれぞれ 77% ( $P < 0.01$ ) および 74% ( $P < 0.05$ ) 抑制を認めた。【考察】本試験により、GPX2 が腫瘍細胞の細胞増殖のみならず、浸潤・移動能といった転移に関わる活性に大きく関与していることが in vitro および in vivo においても示された。

\*  
O-04

## Wnt シグナルの強度の調節による大腸上皮細胞の増殖制御機構

Distinct roles of canonical Wnt signaling in the stem cell expansion and the active proliferation of colonic epithelium

○平田 暁大<sup>1)</sup>, 渡辺 亮<sup>2)</sup>, 原 明<sup>3)</sup>, 山田 泰広<sup>2)</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 細胞研究所,

<sup>3)</sup>岐阜大学大学院 医学系研究科 腫瘍病理学分野

【はじめに】我々は、Wnt シグナルによる大腸上皮細胞の増殖制御メカニズムを明らかにするため、 $\beta$ -catenin inducible マウスを用いた解析を続けている。このマウスでは、Tet-on システムにより遺伝子導入した安定型  $\beta$ -catenin の発現が制御されており、Doxycyclin (Dox) の投与により  $\beta$ -catenin が誘導される。我々は、Dox 投与後の  $\beta$ -catenin inducible マウスの大腸上皮組織を解析し、低濃度 Dox 投与した場合は大腸上皮細胞の増殖亢進が観察されるが、一方、高濃度 Dox 投与した場合は、大腸上皮幹細胞の増殖が誘導され、大腸腺管底部の分裂 (fission) が高頻度に観察されることを見出した。そこで、今回、そのメカニズムを明らかにするため、低濃度および高濃度の Dox 投与後の大腸上皮細胞の遺伝子発現を比較した。【方法】7週齢の  $\beta$ -catenin inducible マウスに、高濃度 (0.2%) および低濃度 (0.01%) の Dox を胃内投与し、3時間後に大腸を採取し、組織学的解析ならびにマイクロアレイによる遺伝子発現解析に供した。【結果】両群で異なるレベルの  $\beta$ -catenin が誘導されていることを確認するため、免疫組織化学的に  $\beta$ -catenin の発現を比較したところ、高濃度 Dox 投与群でより著明な発現増加が認められた。さらに、マイクロアレイ解析により、高濃度群と低濃度群でともに発現が上昇・低下する遺伝子がある一方で、高濃度群あるいは低濃度群で特異的に発現が上昇・低下する遺伝子があることを見出した。【考察】同じ  $\beta$ -catenin を誘導した場合でも、その発現強度の違いにより、転写調節を受ける遺伝子のスペクトラムが異なることが明らかとなり、その違いが Wnt シグナルによる大腸上皮細胞の増殖制御に重要であることが示唆された。

\*  
O-05

## 甲状腺被膜内浸潤がんは血漿ヒアルロナン結合蛋白質 (PHBP) を発現し、それがラック色素のがん浸潤抑制標的となりうる

Lac color targets plasma hyaluronan-binding protein and inhibits induction of thyroid capsular invasive carcinomas

○剣持 明<sup>1,2)</sup>, 嶋本 敬介<sup>1,2)</sup>, Wang Liyun<sup>1)</sup>, 林 仁美<sup>1,2)</sup>, 谷合 枝里子<sup>1,2)</sup>, 蓮見 恵司<sup>3)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京農工大学 獣医病理学教室, <sup>2)</sup>岐阜大学大学院 連合獣医学研究科, <sup>3)</sup>東京農工大学 農学部 発酵学

我々は、ラット甲状腺二段階発がんモデルにおいて、スルファジメトキシシン (SDM) のプロモーションによって高率に誘発される被膜内浸潤濾胞上皮がんの形成に、PTEN/ Akt 経路の活性化の関与を見出した。このがんの形成に被膜の肥厚を伴う炎症反応の関与が知られている。一方、カイガラムシ由来の赤色色素である既存添加物ラック色素とコチニール色素には、血漿ヒアルロナン結合蛋白質 (PHBP) の活性化を阻害して組織プロテオリシスを制御するラッカイン酸ないしカルミン酸が含まれている。本研究では、SDM 誘発甲状腺浸潤がんに対する両色素の有効性の有無とその分子標的を検討した。まず、この発がんモデルで、1500 ppm SDM 飲水投与開始と同時に、5%ラック色素ないし3%コチニール色素を8週ないし13週間混餌投与し、被膜内浸潤がん形成初期及び浸潤がん進展期における修飾作用を検討した。ラック色素投与では、8・13週時ともに被膜内浸潤がんの数が減少し、そのメカニズムとして浸潤がん形成初期での血管新生を含む炎症抑制によるがん形成阻害が示唆された。コチニール投与では、がん進展相において、血管新生促進作用を介した腫瘍促進作用を示す可能性が示唆された。いずれの投与実験でも動物に明瞭な色素沈着が見られなかったため、ラック色素で認められた抑制効果に対する薬効成分の主薬理作用である PHBP 阻害作用の有無を検討するため、13週間の投与実験例で浸潤がんでの PHBP 及び関連分子の発現解析を行った。免疫組織化学的には、PHBP は被膜内浸潤がんに強い局在性を示すことが判明し、ラック色素投与により PHBP 陽性被膜内浸潤がん数が低下した。mRNA 発現解析では、ラック色素投与により PHBP 及びその下流にある *Plau*, *Plat*, *MMP9* 等の組織線溶関連分子の発現低下が認められた。以上より、ラック色素の浸潤がん形成初期への抑制効果には、ラッカイン酸の主薬理である PHBP 自己活性化及び活性型 PHBP の阻害による組織プロテオリシス誘発作用の抑制に起因した、被膜炎抑制作用が示唆された。

O-06

## 卵巣摘除ラットにおける DMBA 誘発乳腺発がんに対する血中アディポカインの影響

Modifying effects of serum adipokines on DMBA-induced mammary carcinogenesis in ovariectomized rats

○今井 俊夫<sup>1)</sup>, 亘理 堯<sup>1)</sup>, 菅野 和夫<sup>1)</sup>, 早川 拓也<sup>2)</sup>, 北橋 宗<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>国立がん研究センター研究所 実験動物管理室, <sup>2)</sup>国立がん研究センター研究所 がん予防基礎研究プロジェクト

【目的】我々は乳腺発がんに関与する肥満や糖尿病の影響を実験的に検討している。一昨年の本学会では、Zucker(*fa*/+) ラットを用いた7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン (DMBA) 誘発乳腺発がんモデルにおいて、高レプチン血症が発がんを促進する可能性について報告した。今回、卵巣摘除ラットを用いて DMBA 乳腺発がんに対する血中アディポカインの影響を解析した。【方法】[実験1]8週齢のSD系雌ラット40匹に卵巣摘除 (OVX) または偽手術 (Sham) を施し、1週後より基礎食または高脂肪食 (QF) を4週間与えた。[実験2]7週齢の96匹に DMBA を投与し、1週後より実験1と同様の処置を施した。実験期間は Sham 群では13週、OVX 群では44週間とした。実験終了時、エーテル麻酔下で腹大動脈より採血後、脱血により安楽殺した。【結果】[実験1] OVX-QF 群の血清レプチン値が他群に比し高値を示した ( $p < 0.05$ )。OVX 群では総コレステロール、インシュリン、IGF-I 値が Sham 群に比し高値または高値傾向を示したが、QF の影響はみられなかった。[実験2] OVX 群では乳腺腫瘍の発生が Sham 群に比し遅延した。剖検時、OVX 群の血清レプチン、インシュリン値が Sham 群に比し高値 ( $p < 0.01$ ) を示したが、QF の影響はみられなかった。腺がんの発生頻度は、Sham 群で41/48例 (85%)、OVX 群では12/44例 (27%) であり、QF の影響はなかった。Sham 群の腺がんは全て高分化型であったが、OVX 群の5/44例 (11%) には低・中分化腺がんがみられた。腺がん組織における estrogen receptor  $\alpha$  の発現およびレプチンシグナル伝達系に関与する STAT3 の活性化に Sham 群と OVX 群の違いはみられなかったが、インシュリンシグナル伝達系の関与を示す ERK1/2 については OVX 群の腺がんにて活性化を示した。【考察】DMBA 乳腺発がん実験に OVX ラットを用いることで、高分化腺がんのほか、低・中分化腺がんが発生した。血中アディポカインと発生した腺がん組織の生化学的解析により、OVX ラットにおける腫瘍の悪性化に高インシュリン血症が関与する可能性が示された。

O-07

フェノバルビタール投与によるラット肝臓における  
エピジェネティクスの変化

Epigenetic alterations in the liver induced by phenobarbital sodium

○武田 真記夫, 大塚 亮一, 山口 悟, 小嶋 五百合, 富田 真理子, 大沼 彩, 高橋 尚史, 桑原 真紀, 吉田 敏則,  
中島 信明, 原田 孝則

(財)残留農薬研究所

フェノバルビタール (PB) の反復投与により肝発癌が誘発されることはよく知られているが, その発癌メカニズムには不明な点がある. エピジェネティクスが遺伝子の発現ならびにゲノムの安定性に関与していることから, エピジェネティクスの変化が肝発癌に関連している可能性が考えられる. 今回は, F344 ラットに PB を 4 週間にわたり強制経口投与し, 肝臓におけるエピジェネティクス関連因子を解析した. 酸化ストレスと Dnmt の発現との関連性を考慮に入れ, 酸化ストレスマーカーである過酸化脂質を測定したところ, 投与群において有意な増加が認められた. しかしながら, 予想に反して Dnmt1 および Dnmt3a の発現は有意に減少していた. ラットゲノムの Dnmt1 領域には E2f 結合配列が存在し, また, Dnmt3a 領域には Creb 結合配列が存在することから, ChIP assay を実施した結果, 前者の領域では E2f-1 の結合が, また, 後者の領域ではリン酸化 Creb および Jun の結合が投与群において有意に減少していた. さらに, 免疫沈降を実施したところ投与群では E2f-1 と Rb の結合が増加していた. また, RT-PCR を実施したところ投与群では Hif1 の有意な減少が認められた. 次に, エピジェネティクスへの影響を検索するためにヒストン修飾を検索したところ, 投与群で Hdac1 および Hdac3 が有意に減少していた. ラットゲノムの PcnA プロモーター領域には CpG island が存在することから, MeDIP および ChIP assay を実施したところ, DNA メチル化の変化は認められなかったが, アセチル化ヒストン H3 は投与群で有意に増加していた. 以上の結果から, Dnmt1 発現抑制には Rb との結合による E2f-1 の不活化が, また, Dnmt3a 発現抑制には Hif1 の発現抑制による oxygen homeostasis の異常が関与している可能性が示唆された. また, 投与群ではヒストンが高アセチル化状態にあることが考えられ, ゲノムが不安定な状態にある可能性も併せて示唆された.

\*  
O-08

## IQ の低用量域における発がん性：閾値の存在

A practical threshold for 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline carcinogenesis in the liver and colon of male F344 rats

○魏 民<sup>1)</sup>, 梯 アンナ<sup>1)</sup>, 石井 真美<sup>1)</sup>, 北野 光昭<sup>1)</sup>, 福島 昭治<sup>2)</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>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

【目的】 遺伝毒性発がん物質は閾値がないとの仮説に基づいて発がんリスク評価されている. 我々はこの無閾値説の妥当性を weight of evidence の観点からこれまで追究してきた. 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ) は肉や魚の焼け焦げに含まれている遺伝毒性発がん物質で, 300 ppm という高用量でラットの肝および大腸に発がん性を示す. 本研究では, IQ の低用量域における発がん性およびそのメカニズムを検討した. 【方法】 21 日齢の雄性 F344 ラット (1595 匹) に IQ を 0, 0.001, 0.01, 0.1, 1, 10 および 100 ppm の用量で 16 週間混餌投与した. 16 週で肝臓における前がん病変の指標である GST-P 陽性細胞巣および大腸における前がん病変の指標である変異腺窩巣 (ACF) の発生を検討した. また, 肝臓における DNA 修復, 細胞周期および増殖に関係する遺伝子の発現量を検討した. 【結果】 肝臓における GST-P 陽性細胞巣および大腸における ACF の発生はともに 1 ppm までは対照群 (0 ppm) と差がなく, 10 および 100 ppm では有意な増加が認められた. したがって, IQ の肝および大腸発がん性に無作用量の存在が強く示唆された. 肝臓における細胞増殖は 100 ppm 群でのみ有意に増加した. がん関連遺伝子の発現量を調べたところ, がん抑制遺伝子である p21<sup>Cip/WAF1</sup> は, GST-P 陽性細胞巣の増加が認められなかった 0.01 ppm 群から, 用量依存性をもって有意に増加した. また, 塩基除去修復遺伝子 APE-1 および G1 期停止を起こす GADD45 の発現量が 100 ppm 群でもっとも高値を示したことから, 低用量の IQ に誘発された遺伝子損傷は修復できる範囲内であることが示唆された. 【考察】 IQ の発がん性には閾値, 少なくとも実質的な閾値の存在が明らかとなった. p21<sup>Cip/WAF1</sup> の誘導が無作用量域の存在するメカニズムの一つと考えられた.

O-09

## ナノサイズ酸化亜鉛の吸入曝露による間質性肺炎の発生

## Induction of interstitial pneumonia by intra tracheal spray of nano size ZnO

○二口 充<sup>1)</sup>, 徐 結苟<sup>2)</sup>, 深町 勝巳<sup>1)</sup>, 酒々井 眞澄<sup>1)</sup>, 津田 洋幸<sup>2)</sup><sup>1)</sup>名古屋市立大学大学院 医学研究科 分子毒理学, <sup>2)</sup>名古屋市立大学 津田特任研究室

ナノ材料は工学や医療などにおいて革新的な素材として期待されるが、製造から包装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。我々はナノサイズ二酸化チタン ( $n\text{TiO}_2$ ) の吸入曝露による肺発がんプロモーション作用を見だし、その機序に  $n\text{TiO}_2$  を貪食した肺胞マクロファージが関与することを明らかにした。本研究では、 $n\text{TiO}_2$  と同様に化粧品に用いられているナノサイズ酸化亜鉛粒子 ( $n\text{ZnO}$ ) の吸入曝露による肺における毒性病理学的変化を、我々の開発したナノ粒子短期リスク評価モデルを用いて検索した。【方法と結果】6週齢の雌の c-Ha-ras TG ラットに肺発がん物質 DHPN を2週間飲水投与し、 $n\text{ZnO}$  を 250 ppm, 500 ppm の濃度で第4から16週まで計7回気管内噴霧し屠殺剖検した。溶媒群の肺には、肺胞過形成および肺腺腫がみられたが、 $n\text{ZnO}$  噴霧群ではこれらの腫瘍性病変に加え、索状の線維化を伴う間質性肺炎が観察された。肺胞上皮過形成の平均発生個数は減少傾向が見られたが、腺腫を合わせた腫瘍性病変の平均発生個数は有意な差は見られなかった。次に Azan 染色を行い、線維化の程度を定量的に解析した結果、肺の  $1\text{ cm}^2$  あたりの線維化巣の面積は、対照群の  $1.7\text{ mm}^2$  に対し、250 ppm 群で  $5.6\text{ mm}^2$ , 500 ppm 群で  $8.0\text{ mm}^2$  と有意に上昇し、濃度依存性も見られた。また、DHPN の投与にかかわらず  $n\text{ZnO}$  単独噴霧群でも線維化巣が観察された。【まとめ】以上の結果から、酸化亜鉛の吸入曝露により、肺発がん促進作用はほとんどみられず、間質性肺炎が発生することが明らかとなった。我々のナノ粒子吸入曝露短期リスク評価法は、発がん性のみならず、肺線維症のリスクも評価できることが明らかとなった。現在、発生メカニズムについて検索を進めている。

O-10

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

## Pulmonary effect of SWCNT by intratracheal instillation to rats.

○大神 明, 森本 泰夫

産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学

【目的】ナノ工業材料として今後の応用が期待されているカーボンナノチューブの生体影響について、昨年の本学会にて多層カーボンナノチューブ (MWCNT) のラット肺への影響を報告した。今回我々は単層カーボンナノチューブ (SWCNT) のラット肺における気管内注入後の影響を検討したので報告する。

【方法】単層カーボンナノチューブ (個数基準 50% 長さ  $0.72\ \mu\text{m}$ ) 0.2 mg (低用量) または 0.4 mg (高用量) を蒸留水 (Triton を 0.1% 含む) に懸濁して、Wistar 雄性ラットに単回気管内注入し、注入後3日目、1週間、1ヶ月、3ヶ月の時点で解剖を行った。

【結果】ラットの肺湿重量は、SWCNT 低用量群、高用量群とも1週間後に増加した。肺組織所見では、肺胞内の繊維貪食マクロファージ出現と細気管支・肺胞上皮細胞の増生が認められ、間質における炎症細胞出現が散見された。低用量 (0.2 mg/rat) 群においては、SWCNT を貪食したマクロファージの集簇が認められたが、マクロファージは正常であり、また肺胞壁の変化も認められなかった。一方、高用量 (0.4 mg/rat) 群においては、注入後1ヶ月までに SWCNT を貪食したマクロファージの崩壊とその残骸が肺胞内に認められた。また、3ヶ月時点においても、肺胞腔に泡沫状マクロファージの出現やマクロファージの崩壊像、肺胞壁の肥厚などが見られたことから、より長期の観察が必要と考えられた。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、1ヶ月で低用量群、高用量群ともに対照群に比べ有意な炎症エリアの増加を認めた。高用量群では3ヶ月の時点においても有意差が見られた。エラスチカワンギーソン染色によるポイントカウントでは線維性変化として肺胞道部、胸膜部ともに対照群に比べ有意な差は見られなかった。

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-11

## ラットにおける多層カーボンナノチューブ (MWCNT) による 中皮腫の誘発の用量相関性と血清 N-ERC/mesothelin レベルの増加

Dose-dependent induction of mesothelioma by multi-wall carbon nanotube in male F344 rats with elevated serum N-ERC/mesothelin

○坂本 義光<sup>1)</sup>, 小縣 昭夫<sup>1)</sup>, 佐藤 かな子<sup>1)</sup>, 西村 哲治<sup>2)</sup>, 広瀬 明彦<sup>4)</sup>, 大山 謙一<sup>1)</sup>, 中江 大<sup>1,4)</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> 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部,

<sup>3)</sup> 国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室, <sup>4)</sup> 東京農業大学

MWCNT は陰嚢腔内投与によってラットに中皮腫を誘発し, 分泌型メソテリンである血清 N-ERC/mesothelin レベルが増加するものと報告した. 本研究は MWCNT によるラット中皮腫誘発における用量相関性と投与部位の影響及び中皮細胞非腫瘍性増殖性病変から中皮腫への進展に伴う血清 N-ERC/mesothelin レベルの変動について検討した. 実験は F344 ラット (雄, 12 週齢) に MWCNT (0.1, 0.3, 1.0 mg/kg 体重, 各 12 匹: MWCNT 群), クロシドライト (1 mg/kg 体重, 10 匹: Cro 群) 及び 2% CMC (5 匹: 対照群) を陰嚢腔または腹腔内に単回投与し, 52 週間を目処に飼育した. 投与開始後 41 週目までに, 血性腹水の貯留及び腹腔内の腫瘍結節の発現を伴う死亡又は瀕死例が MWCNT 0.1 mg 腹腔群で 1 例, 0.3 mg 群で 4 例, 1.0 mg 群で 6 例を認めたため, 投与後 42 週間で実験を終了した. MWCNT-腹腔群以外の群では, すべての動物が終了時まで生存した. 各群の生存例については血清 N-ERC/mesothelin を ELISA キット (IBL, No.27765) を用いて測定した. 病理組織学的に中皮細胞の肥大, 過形成及び中皮腫の発現は MWCNT 群のみで認められた. 中皮腫は MWCNT-陰嚢群で 0.3mg 群から, MWCNT-腹腔群で 0.1mg 群から認められ, 用量に伴って増加した. 中皮腫の進展の程度は, 腹腔群が陰嚢群に比べて強かった. N-ERC/mesothelin レベルは, MWCNT -陰嚢腔及び腹腔群ともに 0.1 mg 群から用量に比例して増加し, 腹腔群では陰嚢群に比べ高値を示した. Cro 群では増加しなかった. MWCNT 両群の血清 ERC/mesothelin レベルは中皮過形成の発生に伴って増加し, 中皮腫の発生と進展に伴いさらに増加した.

O-12

## 放射線照射によって生成する 2- テトラデシルシクロブタノンの安全性

Lack of tumor promoting potential of 2-tetradecylcyclobutanone in azoxymethane-induced carcinogenesis in F344 rats

○泉 啓介, 上原 久典

徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 環境病理学分野

我が国では食品に対する電離放射線の照射は限定的であるが, 欧米やアジア諸国では 1980 年代から殺菌・殺虫目的でコバルト 60 やセシウム 137 によるガンマ線照射が行われている. 電離放射線照射により脂肪酸の分解産物として 2-アルキルシクロブタノン類が生じることが知られている. いずれの生成物も変異原性試験は陰性であると報告されている. ラットを用いてステアリン酸に由来する 2-tetradecylcyclobutanone (2-TCB) の 90 日間経口毒性試験および azoxymethane (AOM) 誘発二段階発がん試験を実施し, 2-TCB の安全性を検討した. 【材料と方法】 実験 1: 雄 F344 ラット (n=12) に 6 週齢から 0, 0.001, 0.005, 0.01% 2-TCB (純度: 99.3-99.6%) を 13 週間混餌投与し, 屠殺して血清検査, 主要臓器の組織学的検査を行った. 実験 2: 雄 F344 ラット (n=30) に 6 週齢から 15 mg/kg AOM を 3 回皮下注射し, 9 週齢から 0, 0.001, 0.005, 0.025% 2-TCB を混餌投与し, 28 週で屠殺して消化管を中心に組織学的検査を行った. 【結果】 実験 1: 実験期間を通して摂餌量, 体重の群間差はなく, 血清総ビリルビン, 尿素窒素, クレアチニン, AST 及び ALT 値にも差はみられなかった. 肝, 腎, 脾重量の差もなかった. なお, 投与用粉末食は週 2 回投与前に調製したが, 混じた 2-TCB は室温で少なくとも 72 時間は安定であった. 実験 2: 実験期間を通して摂餌量, 体重の群間差はなかった. 0, 0.001, 0.005, 0.025% 2-TCB 群の小腸腫瘍の頻度はそれぞれ 14, 7, 0, 17%, 大腸腫瘍の頻度はそれぞれ 31, 34, 37, 37% で, 有意差はなかった. 個体あたりの腫瘍数にも有意差はなかった. 【考察】 少数の Wistar ラットを用いて行われた Raul, F らの報告 (2002 年) とは異なり, 今回の実験条件下では 2-TCB は毒性及び下部消化管発がん促進作用を示さなかった. なお, なお, 最高投与濃度 (0.025%) の 2-TCB 摂取量はヒト一日摂取推定量の 800 倍以上であった.

\*  
O-13Osborne-Mendel ラットの腎糸球体足細胞障害における  
レニン・アンジオテンシン系阻害の効果

Effects of renin-angiotensin system blockade on podocyte injury in Osborne-Mendel rats

○安野 恭平<sup>1)</sup>, 坂下 悠<sup>1)</sup>, 荒木 さおり<sup>1)</sup>, 大瀧 みなみ<sup>1)</sup>, 石原 晶子<sup>1)</sup>, 小林 亮介<sup>1)</sup>, 馬場 智成<sup>1)</sup>, 萩原 喜久美<sup>2)</sup>, 上家 潤一<sup>3)</sup>, 代田 欣二<sup>1,3)</sup><sup>1)</sup>麻布大学 生物科学総合研究所, <sup>2)</sup>麻布大学 生命・環境科学部 病理学研究室, <sup>3)</sup>麻布大学 獣医学部 病理学研究室

【背景】Osborne-Mendel (OM) ラットは、若齢から高血圧とタンパク尿を伴う腎障害を生じ、その病態は慢性腎不全へと移行する。腎障害の病理発生には糸球体足細胞の傷害が重要であると考えられるが、詳細は明らかでない。本実験ではOMラットの足細胞障害にレニン・アンジオテンシン系 (RAS) が関与していると仮定し、以下の実験を行った。【材料と方法】オスのOMラットに3週齢からアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEi) の lisinopril (75 mg/L) あるいはアンジオテンシン II 受容体ブロッカー (ARB) の losartan (400 mg/L) を飲水に混ぜて投与した (RAS 阻害群)。また、RAS に関与しない降圧剤 hydralazine (HYD) (0.02 mmol/L) を飲水に混ぜて投与し、対照群には水道水を飲水させた。以上の4群のラットを13, 20週齢で解剖し、糸球体と足細胞の障害について形態学的、免疫組織化学的検索を行った。【結果】RAS 阻害群およびHYD群では、対照群と比較して収縮期血圧が有意に低下したが、タンパク尿の抑制はRAS 阻害群のみでみられた。対照群では加齢性に糸球体硬化の進行が認められたが、RAS 阻害およびHYD群では糸球体の硬化病変の形成が抑制された。足細胞の足突起間のスリット膜 (SD) 構成タンパク質である nephrin は、対照群では加齢性に減少し、RAS 阻害およびHYD群では発現の減少は抑制されたが、HYD群での効果はRAS 阻害群と比較して低かった。また、足細胞障害マーカーである desmin の発現率は、RAS 阻害群と比較してHYD群で有意に高い値を示した。電顕観察では、RAS 阻害薬の投与によりSDの消失が抑制されたが、HYD群ではSDの消失が観察された。【まとめ】HYD群ではACEi群、ARB群と比較して十分な足細胞障害抑制効果が認められなかったことから、OMラットの糸球体傷害は血圧非依存性であり、足細胞障害にRASが関与していることが示唆された。また、ARB群でも足細胞障害抑制効果が得られたことから、アンジオテンシン II が足細胞障害の病理発生に関与していることが示唆された。

\*  
O-14Ethylene Glycol Monomethyl Ether (EGME), Sulpiride および Atrazine の  
ラット黄体に及ぼす影響

Luteal effects of ethylene glycol monomethyl ether (EGME), sulpiride, and atrazine in female rats

○武田 賢和<sup>1,2)</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>, 林 清吾<sup>1)</sup>, 渡辺 元<sup>3)</sup>, 田谷 一善<sup>3)</sup>, 山手 丈至<sup>2)</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>大阪府立大学大学院 獣医病理学教室, <sup>3)</sup>東京農工大学大学院 獣医生理学教室

【目的】卵巣毒性物質である Ethylene glycol monomethyl ether (EGME), Sulpiride および Atrazine は、ラットにおいて黄体細胞の肥大を招くと共に、血中 Progesterone (P4) 値の上昇をもたらすが、その詳細な毒性発現メカニズムは不明である。本研究では、黄体に共通の標的性を有するこれら3つの化学物質について、毒性発現機序を解析し、比較を行った。

【方法】4日間の性周期を示す成熟SDラットに、発情前期から発情休止期までの3日間、EGME (300 mg/kg), Sulpiride (100 mg/kg) または Atrazine (300 mg/kg) を強制経口投与し、血中ホルモン濃度を測定するとともに、Laser Microdissection (LMD) 法を用いて卵巣組織から新旧黄体をそれぞれ回収し、ステロイド合成因子 (SR-BI, StAR, P450scc, 3β-HSD) ならびに黄体退行因子 (20α-HSD) の mRNA 発現変動を解析した。また、これらのステロイド合成因子については免疫組織化学染色を実施し、新旧黄体での染色強度の変化を、ImageJ を用いて解析した。

【結果・考察】EGME, Sulpiride, Atrazine いずれの投与においても、血中 P4 値が有意に上昇し、EGME 群と Sulpiride 群では血中 Prolactin 値が上昇した。全ての投与群において、3日間の投与による病理組織学的な黄体細胞の肥大は観察されなかったものの、LMD を用いた遺伝子発現解析ならびに免疫組織化学染色の結果、全ての投与群の黄体において、ステロイド合成因子の発現上昇ならびに黄体退行因子の発現低下が認められた。また、EGME 投与群の旧黄体では、3β-HSD の発現上昇が見られた。以上の結果より、EGME ならびに Sulpiride による黄体からの P4 分泌促進は、Prolactin 分泌の上昇を介した新黄体の活性化に起因し、EGME では旧黄体のステロイド合成も促進される可能性が示された。一方、Atrazine は、新黄体のステロイド合成の直接的な刺激により、P4 分泌を促進することが示唆され、黄体への影響はそれぞれ異なっていることが明らかとなった。

\*  
O-15MPTP 誘発 subventricular zone (SVZ) 神経芽細胞アポトーシスは MAO-B による代謝産物 MPP<sup>+</sup> の毒性により実行されるMPTP-induced neuroblastic apoptosis in the subventricular zone (SVZ) is executed by MPP<sup>+</sup> converted from MPTP through MAO-B

○伊藤 強, 鈴木 和彦, 内田 和幸, 中山 裕之

東京大学 農学生命科学研究科 獣医病理学教室

【目的】 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) を腹腔内投与したマウスでは, subventricular zone (SVZ) における doublecortin (Dcx) 陽性神経芽細胞 (migrating neuroblast, A cell) のアポトーシスが誘導される. このアポトーシスには, MPTP が monoamine oxidase B (MAO-B) により代謝され生成される 1-methyl-4-phenylpyridium (MPP<sup>+</sup>) が関与すると考えられている. 本研究では MPP<sup>+</sup> による A cell のアポトーシス誘導を確認する目的で MPTP あるいは MPP<sup>+</sup> を脳内に投与し, 病変を調べた. 【方法】 8 週齢の C57BL/6J 雄マウスに MPTP (36 または 162  $\mu\text{g}/\text{head}$ ) あるいは MPP<sup>+</sup> (18  $\mu\text{g}/\text{head}$ ) を脳室内に投与した. 採取した脳組織について TUNEL 染色, Dcx あるいは EGFR 免疫染色を行った. また, MAO-B 阻害剤 (R(-)-deprenyl: 18  $\mu\text{g}/\text{head}$ ) を脳室内投与後, MPTP (36 または 162  $\mu\text{g}/\text{head}$ ) あるいは MPP<sup>+</sup> (18  $\mu\text{g}/\text{head}$ ) を脳室内投与し, 脳について TUNEL 染色を行った. さらに, 抗 MAO-B および抗 GFAP 抗体を用いた蛍光二重免疫染色を行った. 【結果】 MPTP, MPP<sup>+</sup> 投与群いずれも SVZ で TUNEL 陽性細胞の増加および Dcx 陽性細胞の減少を認めた. また, deprenyl の前投与により MPTP によるアポトーシスは抑制されたが, MPP<sup>+</sup> によるアポトーシスは抑制されなかった. 蛍光二重免疫染色では, すべてのマウスの上衣および SVZ に GFAP と MAO-B の二重陽性細胞を認めた. 【考察】 MPTP を脳室内に投与すると, その代謝産物 MPP<sup>+</sup> により SVZ の A cell アポトーシスが誘導されることが明らかになった. さらに, MPTP から MPP<sup>+</sup> への変換には, 上衣および SVZ の GFAP 陽性細胞に存在する MAO-B が関与することが示された.

O-16

## タモキシフェンによるラット胎盤・間膜腺の低形成

The impairment of metrial gland development in tamoxifen exposed rats

○古川 賢, 林 清吾, 臼田 浩二, 阿部 正義, 小川 いづみ

日産化学工業(株) 生物科学研究所 安全性研究部

【目的】 タモキシフェンは非ステロイド性の抗エストロゲン剤である. 本発表ではタモキシフェンのラット胎盤発生に対する影響を経時的に検索した. 【材料及び方法】 試験には Wistar Hannover 妊娠ラット 40 匹を供試した. タモキシフェンはカルボキシメチルセルロースに懸濁し, 0 及び 2 mg/kg の用量にて妊娠 8, 9 及び 10 日に腹腔内投与し, 妊娠 11, 13, 15, 17 及び 21 日に胎盤及び胚子/胎児を摘出した. 重量測定, ホルマリン固定後, 組織病理検査を実施した. 【結果】 胎児死亡率はタモキシフェン投与群において妊娠 13 日では 27%, 妊娠 15 日以降, 56% と有意に増加したが, 生存した胎児及びその胎盤重量には著変は認められなかった. 組織学的にはタモキシフェン投与群の間膜腺において, 妊娠 11 及び 13 日では子宮 NK 細胞の有糸分裂は減少し, 妊娠 13 日以降, 子宮 NK 細胞は減少していた. ラセン動脈の発達不全及び間膜腺の低形成は妊娠 11 日以降, 試験期間を通して認められた. 一方, 迷路層, 基底層及び脱落膜では著変は認められなかった. 【考察】 間膜腺は子宮内膜細胞由来の間質細胞及び子宮 NK 細胞より構成される. さらに, 妊娠中期以降, 基底層より栄養膜細胞が浸潤し, これら栄養膜細胞と子宮 NK 細胞が, 間膜腺のラセン動脈の新生及び再構築と密接に関係している. タモキシフェン投与群では, 抗エストロゲン作用によって間膜腺における間質細胞の増殖が抑制されたことにより, 子宮 NK 細胞の分化及び増殖が阻害され, ラセン動脈の発達は不全となり, 間膜腺の低形成が誘発されたものと推察した. さらに, 胎児死亡については, 子宮 NK 細胞減少による胎児に対する免疫寛容の低下及び間膜腺の低形成による胎盤への血流減少が密接に関与しているものと推察した.

# ポスター要旨

P-001 ~ 128



P-001

## ラット胎生期 BrdU 曝露脳発達障害モデルにおける嗅球の発生について

The effects of development on olfactory system in the BrdU-induced developmental disorder model.

○桑形 麻樹子<sup>1,2)</sup>, 小川 哲郎<sup>3)</sup>, 塩田 清二<sup>2)</sup>, 永田 伴子<sup>1)</sup><sup>1)</sup>(財)食品薬品安全センター 秦野研究所 毒性部 病理学研究室, <sup>2)</sup>昭和大学医学部 第一解剖,<sup>3)</sup>昭和大学医学部 アンチエイジング医学寄付講座

5-ブromo-2'-デオキシウリジン (BrdU) はチミジンアナログであり, 細胞増殖マーカーとして汎用されているが, 妊娠ラット (妊娠 9-15 日) に BrdU を腹腔内投与 (50 mg/kg) すると児に多動性, 学習記憶障害, 低不安等の発達神経毒性を誘発することが知られている. 我々は, BrdU 投与後 (妊娠 16 日) の胎児脳で領域特異的な細胞死の誘発を検出したが, 最も早く発達する領域であるにもかかわらず嗅球への影響は明確にできなかった. 今回, さらに脳の発生が進んだ妊娠 20 日 (GD20) および生後 11 日 (PD11) の脳を用いて BrdU 投与による嗅球への影響を形態学的に観察した. GD20 での胎児脳観察では, BrdU 群の僧帽細胞層の厚さは対照群よりも薄く, 嗅糸球体層領域に分布する Tyrosine Hydroxylase (TH) 陽性細胞も少なかった. PD11 での新生児脳観察では, BrdU 群の僧帽細胞層の層構造に乱れがあった. 嗅糸球体付近の TH 陽性細胞の分布に両群との間で顕著な差はなかったが, BrdU 群での TH 陽性細胞の神経突起は対照群では認められないようなスピンドル型を示した. さらに, 外網状層に認められた Parvalbumine (PV, Ca 結合蛋白で GABA 作動性神経に存在) 陽性細胞が対照群と比較して少なく, PV 陽性細胞の神経突起は対照群と比較すると伸張せず分岐もしていなかった. これらの結果から, BrdU は嗅球の発生に作用し, TH 陽性細胞の神経突起の発達がスピンドル型を示したことからシナプス形成に影響を及ぼす可能性が唆された. また外網状層の PV 陽性細胞数の分布が少なく神経突起の発達もよくないことから嗅球の GABA 作動性神経回路の発達が悪いことが明らかになった. 我々は, すでに大脳皮質および辺縁系 (海馬, 扁桃体および嗅内野皮質) における PV 陽性細胞の分布密度が減少していたことを報告しており, 今回の結果から, BrdU 誘発発達障害において, GABA 作動性神経回路の異常の関与が大きいと考えられた.

P-002

## SATRATOXIN G 誘発のマウス嗅上皮細胞のアポトーシス

Satratoxin G - induced apoptosis in mouse olfactory sensory neurons

○篠塚 淳子<sup>1)</sup>, Kim J.<sup>2)</sup>, Hegg C.C.<sup>2)</sup>, Pestka J.J.<sup>2)</sup>, 藤原 利久<sup>1)</sup>, 高木 司郎<sup>1)</sup><sup>1)</sup>田辺三菱製薬(株) 安全性研究所, <sup>2)</sup>ミシガン州立大学

Satratoxins produced by *Stachybotrys chartarum* are suspected to contribute etiologically to damp building-related illnesses. Acute intranasal exposure of mice to satratoxin G (SG) specifically induces apoptosis in olfactory sensory neurons (OSNs) of the nose. While the onset of OSN apoptosis and atrophy corresponds with increases of proapoptotic gene expression in the nasal turbinates, the upstream mechanisms remain unclear. In this study, to apoptotic mechanisms of SG, the development of apoptosis were investigated up to 24 h after treatment of SG (3 to 25 ng/ml) in the OP6 cell line, derived from the E10 mouse olfactory placode and differentiated to OSN-like cells. In addition, we also examined expression of apoptosis-related genes in SG-treated differentiated OP6 cells by real time PCR method. Cell viability significantly decreased in OP6 cells treated with 10 to 25 ng/ml of SG. SG was found to induce cytotoxicity in OP6 cells as revealed by a cell death detection ELISA at 6 h and by MTT assay at 24 h. In SG-treated OP6 cells, dead cells were observed and were characterized by pyknosis or karyorrhexis. The nuclei of OP6 cells, which showed pyknosis or karyorrhexis, were stained by the modified TUNEL method. In addition, DNA ladder was detected from OP6 cell samples. These suggested that SG induced apoptosis in OP6 cells as well as in vivo. SG induced robust apoptosis-related genes at 1 to 6 h in SG-treated differentiated OP6 cells prior to the development of apoptosis after SG treatment. Taken together, these data suggested SG induced robust apoptosis on OP6 cells as well as the OSN of the mouse olfactory epithelium.

\*  
P-003

## クプリゾン投与マウスの脳病変における TLR4 の役割 ～ 1. 神経行動学的検査～

Role of TLR4 in brain lesions of cuprizone-treated mice - 1. Neurobehavioral study -

○高橋 尚史, 相馬 克実, 富田 真理子, 嶋田 悠子, 大沼 彩, 首藤 康文, 荒木 雅行, 青山 博昭, 原田 孝則, 吉田 敏則

(財)残留農薬研究所

近年、統合失調症をはじめとする様々な精神疾患では脳白質の異常が報告され、またその病変の進行にミクログリアの関与が示唆されている。Toll-like receptor 4 (TLR4) は大腸菌内毒素 LPS による細胞内シグナル伝達を介在するが、LPS 以外の生体内因子にも反応することが知られ、中枢神経系では主にミクログリアに発現する。今回、脱髄誘発物質であるクプリゾン (CPZ) を C3H/HeN (野生型) と C3H/HeJ (TLR4 の mutant) マウスに混餌投与し、誘発された行動異常と TLR4 を介するミクログリアの反応との関係について検索した。両系統マウスに CPZ を 0 または 2000 ppm の濃度で 6 週間投与後、6 週間の回復期間を設け、経時的に行動検査を実施した。オープンフィールド検査では C3H/HeN の CPZ 投与群で同系統の対照群に比較し、行動量および立ち上がり回数の増加がみられ、そのピークは投与 3 週であった。また投与 6 週では振戦および軽度の挙尾がみられ、回復期間中も継続して観察された。一方 C3H/HeJ の CPZ 投与群では、行動量および立ち上がりの増加がみられたものの、そのピークは投与 5 週と遅く、また振戦および挙尾は観察されなかった。明暗箱試験では投与 6 週に C3H/HeN の CPZ 投与群で明箱滞在時間の増加傾向がみられ、低不安状態を示した。Y 字迷路試験では明らかな自発的交替行動の異常、すなわち短期記憶障害はみられなかった。以上のように C3H/HeJ の CPZ 投与群では C3H/HeN の投与群と比較し、行動異常が明らかに抑制された。この結果と対応して、本学会における相馬らの発表で示されるように C3H/HeJ では C3H/HeN に比較し、ミクログリアの増加を伴う脱髄性病変が抑制された。以上のことから、TLR4 を介したミクログリアの反応は CPZ により誘発される行動異常の発現に重要な役割を担うことが示唆された。

\*  
P-004

## クプリゾン投与マウスの脳病変における TLR4 の役割 ～ 2. 病理組織学的検査～

Role of TLR4 in brain lesions of cuprizone-treated mice - 2. Histopathological study -

○相馬 克実, 高橋 尚史, 富田 真理子, 嶋田 悠子, 大沼 彩, 地引 雪絵, 千葉 裕子, 荒木 雅行, 青山 博昭, 原田 孝則, 吉田 敏則

(財)残留農薬研究所

Toll-like receptor 4 (TLR4) は大腸菌内毒素 LPS による細胞内シグナル伝達を介在するが、LPS 以外の生体内因子 (Heat Shock Protein や細胞外基質など) にも反応することが知られている。中枢神経系ではミクログリアに主として発現し、種々の脳疾患モデルにおける TLR4 の役割が検討されているが、脱髄性病変における関与は明らかとなっていない。今回、脱髄誘発物質であるクプリゾン (CPZ) を C3H/HeN (野生型) と C3H/HeJ (TLR 4 の mutant) マウスに混餌投与し、病変の進行期 (demyelination) と回復期 (remyelination) を経時的に観察し、TLR4 やそれを発現するミクログリアの関与について検討した。両系統マウスに CPZ を 0 または 2000 ppm の濃度で 3 または 6 週間混餌投与し、6 週間投与後、1 または 6 週間の回復期間を設けた。パラホルムアルデヒドにより脳を灌流固定し、病理組織学的検査を行なった。病変は脱髄 (MBP 染色, クリューバー・バレラ染色) とそれに伴うミクログリア (Iba1 染色) およびアストロサイト (GFAP 染色) の増加からなっており、投与 3 週では脳梁に、投与 6 週では脳梁を中心に視床、小脳白質などにも観察された。これらの病変は C3H/HeN においてより顕著であり、C3H/HeJ ではその程度が明らかに抑制されていた。以上のことから、TLR4 は CPZ 誘発性の脱髄性病変の形成に重要な役割を担っていることが明らかとなった。

\*  
P-005

## 胎子および新生子マウスの脳における MPTP および MPP+ の急性毒性

Acute toxicity of MPTP and MPP+ in the brain of embryo and newborn mice

○才 貴史<sup>1,2)</sup>, 内田 和幸<sup>1)</sup>, 中山 裕之<sup>1)</sup><sup>1)</sup> 東京大学 農学生命科学研究科 獣医病理学教室, <sup>2)</sup> 東レ(株) 医薬研究所 安全性研究室

【目的】 1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) は黒質のドーパミンニューロンの細胞死を引き起こす。成熟 C57BL/6J マウスでは MPTP の中枢神経毒性に関する研究が多数実施されているのに対し、胎子あるいは新生子の毒性についてはほとんど解明されていない。本研究では、MPTP およびその代謝産物である MPP+ がマウスの胎子および新生子に与える急性の影響を病理学的に評価した。【方法】 妊娠マウスまたは新生子マウス (C57BL/6J) に MPTP hydrochloride (25.0 mg/kg) あるいは MPP+ iodide (妊娠マウスには 17.0 mg/kg, 新生子マウスには 10.0 mg/kg) を腹腔内に単回投与し、投与 12 時間後に胎子と新生子の脳を採取した。黒質、線条体および側脳室周囲 (SVZ) を含む連続切片を作製し、チロシン水酸化酵素 (TH) に対する免疫組織化学染色およびアポトーシス細胞を検出する TUNEL 染色を実施した。【結果】 MPTP あるいは MPP+ の投与により、胎子では、黒質および線条体の TH 陽性細胞は減少し、アポトーシス細胞はわずかに増加した。一方、SVZ および終板ではアポトーシス細胞が顕著に増加した。新生子では、黒質および線条体で TH 陽性細胞の減少傾向と、アポトーシス細胞の増加傾向が認められ、SVZ ではアポトーシス細胞の増加が顕著であった。【考察】 MPTP は胎子および新生子の黒質、線条体および SVZ に対しても成熟マウスと同様の急性毒性を発揮すると考えられた。また、MPP+ 投与マウスで MPTP 投与マウスと同様の結果が得られたことから、MPP+ が胎盤および新生子の血液脳関門を容易に透過し、脳実質に急性の毒性を示すことが明らかになった。なお、MPTP あるいは MPP+ 投与によるアポトーシス細胞数が、黒質-線条体と SVZ で大きく異なっていたことから、両部位で毒性発現の機序が異なると考えられた。

\*  
P-006

## バルプロ酸曝露後のラット胎児大脳皮質の微細構造

The ultrastructural observation of the cerebral cortex after valproic acid exposure in rat fetuses

○熊谷 文明, 臼見 憲司, 丸茂 秀樹, 斉藤 義明, 永田 伴子, 桑形 麻樹子

(財)食品薬品安全センター 秦野研究所 毒性部 病理学研究室

これまでに、800 mg/kg のバルプロ酸 (VPA) を妊娠 11 日ラットに経口投与し、妊娠 16 日の胎児脳 (約 45 μm 切片) の組織学検査の結果、VPA 投与により大脳皮質皮質板 (CP) の厚さが対照群より薄く、サブプレート層も不明瞭であった。今回は透過型電子顕微鏡 (TEM) を用いて同領域の細胞微細構造を調べた。

【方法】 妊娠 11 日ラットに VPA を 0 (対照) および 800 mg/kg 投与後、妊娠 16 日に帝王切開し摘出した胎児脳を使用した。胎児脳は樹脂包埋後、TEM 観察を実施した。

【結果】 対照群の脳室帯 (VZ) では細胞分裂像が多く観察され、脳室壁を構成する細胞はデスモソームにより接合し脳室面に対して垂直な方向性を示した。また、中等度のクロマチンを有する楕円形核を有した細胞と、不定形核を有した電子密度の高い細胞から構成されていた。VPA 投与群のそれらの細胞は N/C 比が高く小型であった。対照群の中間体 (IZ) では脳室面に対して平行方向に核および細胞質が伸長して突起を形成している細胞およびその突起が観察され、細胞突起には微小管や細線維状構造物が認められた。VPA 投与群では IZ の細胞走行に乱れがみられた。対照群のサブプレートでは細胞間隙が明瞭にみられ、その間を走行する細胞突起が豊富に認められたが、VPA 投与群では細胞間隙が少なく、IZ との境界が不明瞭であった。対照群の CP では脳室面に対して垂直な方向性を示す核小体が明瞭な大型核を有する細胞で構成されていた。VPA 投与群では CP の厚みが薄かった。対照群、VPA 群ともに各層の細胞内小器官は、ポリソーム、ミトコンドリアおよび小胞体等が観察され、VZ および IZ に比べ CP では細胞内小器官が豊富であった。

【結論】 以上の結果から、各層を構成する細胞は特徴的な形態を示し、VPA 投与により細胞の配置、走行に差がみられたが、細胞内小器官の構造、分布には差はなかった。

\*  
P-007マンガンの発達期暴露によるラット海馬歯状回における  
ニューロン及びグリアへの影響Effect of developmental exposure to manganese on the neuron and glia of the  
hippocampal dentate gyrus in rats○大石 巧<sup>1,2)</sup>, Wang Liyun<sup>1)</sup>, 小川 文一郎<sup>1)</sup>, 井上 彩子<sup>1)</sup>, 佐藤 彬<sup>2)</sup>, 五十嵐 良明<sup>3)</sup>, 三森 国敏<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup><sup>1)</sup>東京農工大学 獣医病理学教室, <sup>2)</sup>(株)ボゾリサーチセンター, <sup>3)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 環境衛生化学部

【目的】 マンガン (Mn) はパーキンソン病様の神経毒性を有する物質として知られる。今回、Mn の発達期暴露を行い、ニューロン発達パラメーターの変動及びグリアへの影響を検討した。【方法】 雌性 SD ラットに妊娠 10 日から分娩後 21 日 (離乳時) まで塩化マンガン (MnCl<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O) を 0, 32, 160 及び 800 ppm の濃度で混餌投与し、生後 21 及び 77 日の児動物について、免疫染色により海馬歯状回における Reelin, NeuN, Tbr2, PCNA, Iba1, TUNEL 陽性細胞数の検索を行った。また、生後 21 日では GAD67 及び GFAP についても検索を行った。【結果】 児動物の体重、摂餌量は対照群と同様であり、一般状態にも影響はなかった。小脳内の Mn 濃度は、生後 21 日において 160 及び 800 ppm の児動物で用量反応性に乏しい有意な高値を示したが、生後 77 日では差はなかった。なお、母動物の脳内 Mn 濃度には影響はなかった。免疫染色では、生後 21 日に、歯状回門において介在ニューロンで発現する神経発達分子である Reelin の陽性細胞数の有意な増加が 800 ppm で認められ、ミクログリア特異抗体 Iba1 の有意な増加が用量依存性はないものの全投与群で認められた。その他の分子の発現細胞分布に変動はなく、顆粒細胞層下帯における細胞増殖及び分化とアポトーシスのインデックスにも変動を認めなかった。生後 77 日にはいずれの変化も認めなかった。【考察】 生後 21 日の 800 ppm の児動物にみられた Reelin 陽性細胞の増加は、Reelin の分子機能から判断すると、Mn による顆粒細胞の発達段階での移動及び位置決定への影響が示唆された。一方、Mn のミクログリアへの影響として、*in vitro* で Mn による直接的なミクログリアの活性化が報告されている。本実験では用量反応性に乏しい脳内 Mn 濃度の上昇と共にミクログリアの増数が認められたことから、脳内 Mn 濃度に応じた Mn の直接的な影響と考えられ、今後、脳内免疫機能に関する検討が必要と考えられた。

\*  
P-008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希突起膠細胞前駆細胞の挙動Chronological changes of oligodendrocyte precursor cells in spongy change of central  
nervous system induced by hexachlorophene (HCP) and cuprizone (CPZ) in rats

○高橋 一彰, 菅野 剛, 佐々木 啓, 友成 由紀, 山田 直明, 土谷 稔

三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部

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、この変化は投与を中止すると回復する。今回、病変の回復機序解明のため希突起膠細胞前駆細胞に着目し、HCP あるいは CPZ 投与後の同細胞の動態を検索した。【材料と方法】 実験 1: 25 日齢の Crj:WI(Wistar) ラット雌 18 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。Day 2, 3, 5, 12 に各 3 匹 (Day 5, 12 は各 2 匹) の投与群動物を解剖し、そのうち Day 2, 12 には各 3 匹の対照群を設けた。実験 2: 21 日齢の Crj:(CD)SD ラット雄 24 匹を用いた。投与群には CPZ 1% 含有餌を 8 日間与え、16 日間の回復期間を設けた。Day 3, 6, 8, 24 に各 4 匹 (Day 8, 24 は各 2 匹) の投与群動物を解剖し、それぞれ各 2 匹の対照群を設けた。4% paraformaldehyde で全身灌流固定後、脳を採取し、凍結切片を作製して希突起膠細胞前駆細胞に特異的な抗 NG2 抗体を用いた免疫染色を行った。【結果】 実験 1: 脳梁および前交連の海綿状変化領域 (病変部) では、NG2 陽性細胞が Day 3 から出現し、Day 5 でより多く認められたが、Day 12 では減少した。尾状核 / 被殻の病変部では、脳梁および前交連と比較して少ないながらも、NG2 陽性細胞が Day 3, 5, 12 でみられた。実験 2: 内側前脳束の病変部では Day 3 から陽性反応がみられ、特に Day 8 では NG2 陽性細胞が多くみられた。外側中隔核では Day 6, 8 で NG2 陽性細胞の出現が確認できた。両部位において、Day 24 では細胞が減少した。【まとめ】 HCP 投与では、脳梁、前交連および尾状核 / 被殻、CPZ 投与では内側前脳束と外側中隔核において、希突起膠細胞前駆細胞は海綿状変化に伴い出現し、海綿状変化の修復に関与していることが示唆された。

\*  
P-009

## 一過性全脳虚血を施したカニクイザル海馬における遅発性神経細胞死後の神経細胞新生

Neurogenesis after delayed neuronal death (DND) by global brain ischemia in the cynomolgus monkey's hippocampus

○児玉 倫哉, 岡崎 孝信, 榎 秀幸, 手塚 芽生, 高木 公平, 内村 美恵, 岩重 秀一郎, 谷川 洋平, 藤島 純子, 笹木 祐司, 吉川 剛, 上村 裕洋, 前田 博

(株)新日本科学 安全性研究所

【緒言】 一過性の大脳虚血により、海馬 CA1 領域では神経細胞の選択的遅発性神経細胞死 (DND) が起こり、その数日後、歯状回において神経細胞が新生することがラットやカニクイザルで報告されている。しかし、海馬における神経細胞の新生については不明な点が多い。

【方法】 幼若 (0 ~ 1 歳) 及び成熟 (5 ~ 7 歳) カニクイザルの両側椎骨動脈及び頸動脈を 20 分間結紮後再還流させ、一過性の虚血を施した。比較対照として各年齢群 1 匹ずつ偽手術を施した。虚血術後 3 ~ 10 日に BrdU を連日静脈内投与し、虚血後 3, 6, 15 及び 22 日に脳を 4% パラホルムアルデヒドで還流固定した。抗 NeuN, BrdU, Reelin, S100B, GFAP 及び Musashi 1 抗体を用い免疫染色を施し、海馬 CA1, 歯状回, 歯状回下帯及び側脳室下帯の経時的な変化を観察した。

【結果】 神経細胞死及び脱落が虚血後 3 日より CA1 で幼若, 成熟サル共に同程度認められた。歯状回下帯では、神経細胞の新生は幼若, 成熟サル共に虚血後 15 日以降認められたが、幼若サルの方が数が多かった。CA1 では、虚血後 15 及び 22 日に BrdU 陽性の神経前駆細胞数の増加が幼若, 成熟サル共にみられたが、幼若サルの方が数が多かった。さらに幼若サルでは CA1 近傍の側脳室下帯にも BrdU 陽性神経幹細胞がみられ、虚血後 22 日では CA1 に BrdU 陽性の成熟神経細胞が少数みられた。

【考察】 幼若, 成熟共に歯状回においては虚血後 15 日以降神経細胞の新生が確認されたものの、成熟サルでは損傷部位である CA1 に神経細胞新生は認められなかった。対照的に、幼若サルでは損傷部位である CA1 に近傍側脳室下帯から増殖・遊走してきたと思われる神経前駆細胞から成熟神経細胞への分化が示された。以上の結果より、海馬における内在性幹細胞からの虚血傷害後再生は、部位及び年齢によって差があることが示唆された。

\*  
P-010

## FLS マウスの眼 coloboma における眼杯裂閉鎖不全の発生機序：正常胎児眼杯裂縁におけるコラゲナーゼ活性の in situ zymography による検討

Pathogenesis of failed closure of optic fissure in FLS mice with ocular coloboma: zymographic analyses of collagenase activity in normal optic fissure margin

○辻 菜穂, 松浦 哲郎, 尾崎 清和, 奈良間 功

摂南大学 薬学部 病理学研究室

【目的】 眼 coloboma は主に胎児期の眼杯裂の閉鎖不全を原因として発生する。我々は FLS 胎児の 70% に眼杯裂閉鎖不全が生じ、電顕的な所見から閉鎖不全には両側の眼杯裂縁における基底膜崩壊機構の異常が関与する可能性を報告した。今回、in situ zymography による酵素化学的手法を用い、眼杯裂縁近傍のコラゲナーゼ活性の変動について正常胎児を用いて検討した。

【方法】 FLS と CBA から作製した F1 胎児の頭部について眼球断面を含む凍結切片を作製した。眼球を冠状断にした約 10  $\mu$ m の凍結切片を作製し、fluorescein-conjugated DQ ゼラチン含有した in situ zymography 反応液を切片上に滴下し、室温で 24 時間酵素反応させた後、溶出した蛍光を顕微鏡下で観察した。蛍光写真撮影後、同一切片について基底膜を明瞭にするために PAS 反応を観察した。

【結果】 眼杯裂閉鎖期の F1 胎児において網膜原基の腹側部にドット状のコラゲナーゼ活性領域を検出した。コラゲナーゼ活性は網膜原基の概ね眼杯裂縁に近い領域で陽性傾向を示したが、PAS 反応陽性となる眼杯裂縁の基底膜とは必ずしも一致していなかった。本活性は胎生 12.0 日と 12.5 日にピークに達し、13.5 日ではほとんど検出不能となった。

【結論】 正常な基底膜崩壊機構を有する F1 胎児の眼杯裂縁近傍の網膜原基腹側部では、概ねその閉鎖時期に一致して明らかなコラゲナーゼ活性が認められ、その後急速に消失することが in situ zymography により確認できた。

P-011

## RCS (Royal Collage of Surgeons) ラットの網膜萎縮に伴う マクロファージの動向

Macrophagic cellular-transition associating with the retinal atrophy in RCS (Royal Collage of Surgeons) rat

○勝田 修<sup>1)</sup>, 吉見 美和<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) 研究開発センター, <sup>2)</sup> 摂南大学 薬学部

RCS ラットは遺伝的に網膜色素上皮細胞の機能不全を来たしており, 加齢と共に視細胞が障害され網膜萎縮を起こす。私達は, RCS ラット網膜の変化について検索を続けている。今回は網膜内に浸潤してくるマクロファージ (MΦ) 系細胞に着目し, それらの動向を免疫組織化学的に検索したので報告する。

【材料と方法】 RCS ラットの眼球パラフィン包埋サンプルの中で, 免疫染色に適した材料のうち2週齢から18週齢までの9眼球を使用した。網膜の免疫染色は, 一次抗体として抗 ED-1 抗体 (Chemicon), 抗 Iba1 抗体 (Wako) および抗 GFAP 抗体 (DAKO) を用い, Polymer 法にて実施した。

【結果】 杆体錐体層 (RCL) の崩壊が始まる2~3週齢では, ED-1 陽性の単球由来 MΦ は, 強膜から脈絡膜にかけて多数認められたが, 網膜内ではほとんど検出できなかった。一方, Iba1 陽性のミクログリアは網膜全層にわたって散在していた。RCL が崩壊し視細胞の変性・減数が起こる6週齢では, ED-1 陽性細胞は網膜外, 網膜内とも同程度に認められた。Iba1 陽性細胞は視細胞層から RCL で増数しており, 視神経内でも目立っていた。網膜萎縮が顕著となる10週齢では, ED-1 陽性細胞は網膜内で増数し視神経内にも浸潤していた。Iba1 陽性細胞は, 視細胞層や RCL および視神経内でさらに増数していた。網膜萎縮がより一層進行し層構造が消失する18週齢では, ED-1 陽性細胞, Iba1 陽性細胞とも10週齢時より減数していた。GFAP は星状膠細胞とミューラー細胞の突起で陽性であり, 10週齢時から RCL と視神経で発現が増強され, 18週齢では内網状層でも顕著に発現していた。視神経には肥満膠細胞が出現していた。

【まとめ】 RCS ラットの網膜萎縮過程では, 初期からミクログリアが関与することが知られている<sup>1)</sup>。さらに今回の検索によって, 初期には脈絡膜側に浸潤していた単球由来 MΦ が, 経過と共に網膜内に浸潤してくることが判明した。すなわち, 網膜萎縮の過程で脈絡膜と網膜間のバリアが消失していることが示唆された。

1) Thanos S. (1992) *Brain Res* 588, 21-28.

P-012

## 水頭症ミュータント hhy マウスの眼球病変の免疫組織化学的解析

Immunohistochemical analyses of ocular lesions in the hhy hydrocephalus mutant mouse

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

<sup>1)</sup> 大阪府立大学大学院 獣医病理学教室, <sup>2)</sup> 大阪府立大学大学院 理学研究科

【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理解する上で, 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, 生後まもなく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。組織学的には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。これまでに原因遺伝子 hhy が12番染色体上に同定されている。hhy ホモ型マウスの眼球において網膜異形成と hhy たんぱく発現の欠損が認められた。本研究は, hhy マウスの眼球病変の病理発生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3週齢までの hhy ホモ型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, 原因遺伝子がコードする hhy たんぱくに対する特異抗体および細胞接着マーカー, 増殖マーカーなどに対する各種抗体を用いた免疫組織化学を行った。【結果・考察】 対照マウス網膜において, hhy たんぱくは N-cadherin と共局在を示し, 発達中の網膜神経層の最外層に線状に発現することが明らかとなった。また, ホモ型マウスにおいて N-cadherin が部分的に欠損しており, 特にこのような部分に網膜の層構造の乱れが生じていることが明らかとなった。また, 胎齢18日の hhy ホモ型マウス網膜において, PCNA 陽性, Pax6 陽性の神経芽細胞の分布異常が認められた。以上より, hhy たんぱくを欠くホモ型マウスでは, 網膜神経芽細胞の分布異常が先行し, 網膜異形成となる可能性が示唆された。

P-013

## 新生児ラットにおける Busulfan 誘発眼毒性

Busulfan-induced ocular toxicity in neonatal rats.

○斎藤 翼, 安藤 亮, 大平 東子, 西原 香織, 藤田 麻里子, 山川 誠己, 鈴木 勇, 池崎 信一郎, 田村 一利

(株)ボゾリサーチセンター 病理部

【緒言】我々はアルキル化抗がん剤である Busulfan (BUS) を用いて胎児及び新生児中枢毒性について研究してきた。今回は、本剤の副作用の一つとして知られている白内障について、新生児ラットを用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 Crl:CD(SD) 新生児ラットを用いた。BUSはオリブ油に懸濁し、0及び20 mg/kgの用量で背部皮下に単回投与した。動物は、投与後1, 2, 4, 7及び12日に安楽死させ、眼球を摘出、固定後、常法に従いパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色及び免疫組織化学的染色を施し検索した。

【結果と考察】対照群では、網膜の内顆粒層に核濃縮や核崩壊が僅かにみられる以外、特記すべき組織学的変化はみられなかった。BUS群では、網膜の辺縁側、すなわち Ciliary Marginal Zone (CMZ) 及び水晶体上皮に核濃縮や核崩壊を特徴とする細胞死が出現した。これらの細胞は、その形態的特徴に加えて、Cleaved Caspase-3免疫組織化学染色に陽性を示したことからアポトーシスと考えられた。CMZにおけるアポトーシスは、主に外顆粒層におけるものであり、投与1日では少数みられ、投与2日にピークを迎え、投与後4日以降ではほとんど観察されなかった。なお一部の例では、投与後4日以降に杆・錐状体層や外顆粒層が不整に湾曲する網膜の形成異常がCMZに確認された。一方、水晶体では上皮細胞のアポトーシスが投与後2, 4日に少数みられ、投与7日以降では減少した。しかし、投与後7日に水晶体上皮細胞の部分的欠失が一部の個体にみられ、投与12日では全例で観察されると共に欠損領域が拡大した。更に水晶体の赤道部から後極にかけて水晶体線維の膨化や空洞化が出現した。

【結語】6日齢の新生児ラットにBUSを単回投与することにより、眼球のCMZ及び水晶体上皮細胞にアポトーシスが惹起されることが明らかとなった。また、投与後短期間にCMZでの網膜の形成異常及び水晶体変性（白内障）が惹起されることが明らかとなった。

P-014

## 1- ブロモ -3- クロロプロパンの 13 週間吸入曝露によるラットとマウスの鼻腔病変

Nasal lesions of rats and mice by 13-weeks inhalation exposure to 1-bromo-3-chloropropane

○妹尾 英樹, 高信 健司, 梅田 ゆみ, 片桐 卓, 相磯 成敏, 長野 嘉介, 福島 昭治

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

1-ブロモ-3-クロロプロパン (BCP) は、医薬・農薬・工業用等の有機合成原料、有機合成の中間体であり、日本では年間2000トン（平成16年推定）生産されている。BCPは毒性情報が少なく、特に鼻腔に対する毒性情報はほとんどない。BCPの13週間の吸入曝露によって発生したラットとマウスの鼻腔病変について比較を行った。

【方法】F344/DuCrjラットとB6D2F1/Crjマウス（雌雄各群10匹）に、0, 25, 50, 100, 200, 400 ppmの濃度のBCPを6時間/日、5日/週、13週間全身吸入曝露した。鼻腔は脱灰・切り出しを行い、病理組織学的に検索した。

【結果】ラットでは、鼻腔に呼吸上皮の過形成、杯細胞過形成、嗅上皮の剥離と配列不整、また、鼻咽頭管に杯細胞過形成が認められた。マウスでは、鼻腔に呼吸上皮のエオジン好性変化、嗅上皮のエオジン好性変化、剥離および呼吸上皮化生、また、鼻咽頭管にエオジン好性変化が認められた。鼻腔に変化が認められた濃度は、ラットでは50 ppm以上、マウスでは400 ppmであった。また、マウスでは、これらの変化は雌に強く認められる傾向があった。

【まとめ】ラットとマウスともに鼻腔と鼻咽頭管に病変がみられた。これらの病変はラットとマウスで若干異なり、特に、ラットでは鼻腔と鼻咽頭管に杯細胞の過形成がみられ、マウスでは鼻腔の嗅上皮と呼吸上皮および鼻咽頭管の上皮にエオジン好性変化の増加がみられた。また、ラットはマウスと比較して、より低濃度の曝露でも鼻腔病変が誘発された。BCPは刺激性があることから、鼻腔や鼻咽頭管の病変はBCPの刺激による影響と考えられた。本研究は、厚生労働省の委託により実施した。

\*  
P-015

## ラット気管内投与による nicotine の毒性作用の検討

The toxicity of nicotine by intratracheal instillation to the F344 rats

○中野 裕子<sup>1)</sup>, 横平 政直<sup>1)</sup>, 橋本 希<sup>1)</sup>, 山川 けいこ<sup>1)</sup>, 井上 達史<sup>1)</sup>, 二宮 美生子<sup>1)</sup>, 竿尾 光祐<sup>1,2)</sup>, 今井田 克己<sup>1)</sup><sup>1)</sup>香川大学 医学部 腫瘍病理学, <sup>2)</sup>回生病院 病理診療科

タバコ喫煙中には発がん物質を含めさまざまな化学物質が含まれているが、その主な構成成分の一つに nicotine がある。nicotine は喫煙によって肺から血流に取り込まれ、中枢神経及び末梢神経に存在するニコチン性アセチルコリン受容体に作用する。そして生体において呼吸器系だけでなく、中枢、末梢神経系、心血管系、消化器系に対しても複雑な作用をもたらす。さらに、非神経細胞に対する細胞増殖作用も報告されており、肺腫瘍の促進作用の可能性もある。しかしながら、生体における nicotine 単独の呼吸器曝露による毒性を含めた変化について検討した報告は少ない。そこで我々は、気管内投与による nicotine の生体への毒性作用、ならびに肺への細胞増殖作用についての検討を行った。

6週齢雄 F344 ラットを用い、実験開始4週目から3週間ごとに nicotine を計9回気管内投与し、30週目に屠殺剖検し、肺の病理学的検討を行った。nicotine濃度は人体での nicotine の致死量(成人: 50~60 mg)を目安に換算し、0.05, 0.1, 0.2 mg nicotine in 0.2 ml saline/rat とした。投与時に死亡例が発生した0.1及び0.2 mg nicotine/rat の高濃度群では3回または4回目で投与を打ち切った。最終的な投与回数は、0.05 mg nicotine/rat; 9回(5匹)及び4回(5匹), 0.1 mg nicotine/rat; 3回(5匹)及び4回(3匹), 0.2 mg nicotine/rat; 3回(3匹)となった。また、対照群として saline 0.2 ml/rat, 9回投与群(5匹)を設けた。

0.1及び0.2 mg nicotine/rat 投与群では、投与直後に痙攣を起こし、死亡例も発生したが、急性期症状から回復した個体はその後生存した。病理組織像では、肺胞の増殖性変化は明らかではなかったが、nicotine 投与により肺野の炎症性変化が誘発されており、今回検討した群では0.05 mg nicotine/rat, 9回投与群における炎症が最も強い印象であった。nicotine の気管内投与により、急性期には神経症状、慢性期では低用量でも nicotine を長期間摂取すると肺に強い炎症反応を誘発することが判明した。

\*  
P-016

## カビ毒素 Fusarenon X による胃粘膜障害とその回復過程に関する病理組織学的検討

Gastric mucosal injury and its recovery after treatment with mycotoxin Fusarenon X in rat

○山内 啓史, 粟崎 奈緒子, 山本 慎治, 神田 一男, 山崎 秀樹, 渡辺 武志, 原 陽子, 石村 美祐, 神鳥 仁志, 永井 博文, 福田 良

武田薬品工業(株) 開発研究センター

【緒言】種々の薬物あるいはストレスにより胃粘膜障害が誘発される。その回復に関して、広範あるいは複数タイプの胃底腺構成細胞が障害される胃潰瘍に比べ、特定の胃底腺構成細胞が障害を受けたときの回復過程の組織学知見はあまり多くない。今回、我々は主細胞及び頸部粘液細胞を特異的に障害することが知られているカビ毒素の一種である Fusarenon X (FX) を用い、FX の 1.5 mg/kg を単回経口投与した6週齢雄性 Crl:CD(SD) ラットの胃粘膜の組織変化を経時的に観察した(投与1, 2, 3, 10, 17及び29日後)。その結果、初期障害像からの回復過程において、興味ある知見が得られたので報告する。【結果】FX 投与1~3日後に主細胞の小型化、胃底腺上皮細胞(主に主細胞及び頸部粘液細胞)の単細胞壊死及び同細胞の Cleaved caspase-3 免疫染色陽性所見がみられた。これらの変化は投与2及び/あるいは3日後により顕著であった。その後、投与3~17日後に主細胞が減少し、腺底部は主細胞マーカーである Mist1 陰性細胞が優勢となり、Intrinsic factor の染色性も低下した。投与10~17日後に腺底部の一部の上皮細胞で好酸性化がみられ、これらの細胞は Trypsinogen 免疫染色に陽性を示した。Ki67 免疫染色の経時変化として、投与1日後に増殖帯での陽性細胞数減少、投与3及び10日後に腺底部で限局的な陽性細胞数の増加が認められた。以上の諸変化はすべて投与29日後に回復した。【考察】FX による主細胞及び頸部粘液細胞を標的とする胃粘膜障害の回復過程において、腺底部増殖帯以外に病変の主座となる腺底部に異所性に出現する増殖細胞が回復に関与する可能性が示された。また、好酸性胃底腺上皮細胞の一過性の出現は、回復過程において局所的な分化誘導因子の不均衡が存在していることを示唆している。

P-017

## Bacterial translocation model mice を用いた *Lactobacillus casei* シロタ株の安全性評価

Safety assessment of *Lactobacillus casei* strain Shirota as probiotics strain in an animal model of bacterial translocation.

○角 将一, 永田 百合子, 畑 千恵, 安藤 稔, 鈴木 倫, 福原 裕司, 小林 稔秀, 加藤 幾雄, 内田 和美  
(株)ヤクルト本社 安全性研究部

【緒言】 Probiotics は「人体に有益な影響を与える生きて微生物」と定義されている。Probiotics の一つ *Lactobacillus casei* シロタ株 (LcS) は、宿主の整腸作用、種々の免疫調節作用を有し、70年以上もの食経験がある。近年では、Probiotics は癌治療における抗腫瘍薬の副作用軽減や炎症性大腸炎を含めた消化器疾患の治療に使用されている。一方、免疫不全や種々の疾患を持った患者において Probiotics の bacterial translocation (BT) が報告されている。そこで我々は、抗腫瘍薬により誘発された腸管粘膜傷害および免疫抑制を伴う BT model mice を用いて、BT を指標とした LcS の安全性の評価を行った。【方法】7週齢の雄性 BALB/c マウスを Saline 群、5-fluorouracil(5-FU)群、5-FU+LcS 群に群分けした (各群 23 匹)。Saline 群には、Saline (10 mL/kg) を7日間経口投与した。5-FU 群には、5-FU (400 mg/kg) を1回経口投与後、Saline を7日間経口投与した。5-FU+LcS 群には、5-FU 投与後、LcS 菌液 ( $2.0 \times 10^{10}$  CFU/kg) を7日間経口投与した。5-FU 投与3日後に、腸管粘膜傷害および骨髄障害の評価のために組織学的検査、7日後に各臓器の BT の確認のために細菌検査および組織学的検査を実施した。【結果】5-FU 群および 5-FU+LcS 群において腸管粘膜傷害および骨髄障害を示唆する組織所見が観察された。さらに、これら両群の血液、腸間膜リンパ節および肝臓から腸内細菌と考えられる細菌が検出された。細菌の検出頻度および数には、両群間に差はなかった。一方、5-FU+LcS 群において LcS の BT は1例も認められなかった。【総括】常在する腸内細菌が BT する状態下において、LcS ( $2.0 \times 10^{10}$  CFU/kg) を経口投与しても、LcS の BT は認められず、他の細菌の BT に対しても増悪作用を示さないことが明らかになった。

\*  
P-018

## Wistar Hannover GALAS ラットを用いた慢性毒性ならびに長期発がん性評価 (キダチアロエ)

The usage of Wistar Hannover GALAS rats for chronic toxicity and carcinogenicity studies (toxicity assessment of *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger)

○横平 政直<sup>1)</sup>, 山川 けいこ<sup>1)</sup>, 二宮 美美子<sup>1)</sup>, 中野 裕子<sup>1)</sup>, 井上 達史<sup>1)</sup>, 竿尾 光祐<sup>1,2)</sup>, 今井田 克己<sup>1)</sup>  
<sup>1)</sup>香川大学 医学部 腫瘍病理学, <sup>2)</sup>回生病院 病理診断科

ラットのがん原性試験の系統として広く用いられている F344 ラットは、自然発生腫瘍として精巣間細胞腫と LGL (Large granular lymphocyte) 白血病の多発が知られており、発がん性評価の障害となる場合がある。このため、近年、Wistar Hannover ラットの有用性が注目されている。我々は、雌雄の Br/Han:WIST@Jcl(GALAS) ラット (日本クレア (株)) を用いて、1年間の慢性毒性試験および2年間の慢性毒性発がん性試験を行った。評価対象物質はユリ科の植物であるキダチアロエであり、生体に対する多くの有益な生理作用が報告されているが、長期動物実験に基づく安全性は確立されていない。

2年間の長期発がん性試験の中で、基礎飼料として MF 粉末飼料を自由摂取させた対照群雌雄それぞれ50匹のラットに認められた自然発生病変をまとめた。その結果、104週での生存率は雄 67%、雌 59%、最終体重は雄  $600.5 \pm 111.9$ g、雌  $400.1 \pm 88.4$ g であった。病理組織学的解析では腫瘍性病変として、下垂体腫瘍、甲状腺腫瘍、乳腺腫瘍、子宮腫瘍などが観察された。

1年間および2年間のキダチアロエ反復経口投与群では、雌雄共にキダチアロエ抽出物の 4.0% 群で軟便～下痢便、軽度の体重減少が見られた。病理組織学的には、1年間で回盲部リンパ節の著明な類洞拡張と色素沈着の増加、尿管の色素沈着増加を認めた。2年間の発がん性試験の結果、キダチアロエ投与により下痢を起こす投与量で雄の大腸における腫瘍性病変発生の有意な増加が見られ、これは下痢に伴う病変と考えられたが、この件に関してはさらに検討が必要と思われる。

Wistar Hannover ラットは長期発がん性試験で、F344 ラットと比べて2年後の生存率が高く、自然発生腫瘍も比較的少なく、被験物質の有害性評価に有用なラットの系と考えられた。

P-019

カフェイン酸と亜硝酸ナトリウムの *in vitro* 及び *in vivo* における複合影響Combined effects of caffeic acid and sodium nitrite in *in vivo* and *in vitro*○石井 雄二<sup>1)</sup>, 岩崎 雄介<sup>2)</sup>, 鈴木 裕太<sup>1)</sup>, 日比 大介<sup>1)</sup>, 金 美蘭<sup>1)</sup>, 北澤 隆宏<sup>1)</sup>, 梅村 隆志<sup>1)</sup>, 中澤 裕之<sup>2)</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>星薬科大学

【目的】 コーヒーなどに含まれるカフェイン酸 (CA) は、強力な抗酸化力を有し、本剤及びその誘導体はがんに対する化学予防効果も期待されている。しかし、我々はこれまで、CA と亜硝酸ナトリウム (NaNO<sub>2</sub>) を酸性条件下で反応させると活性酸素種 (ROS) が生成することを明らかにしている。さらに二剤を併用投与したラット肝臓で複合反応生成物である benzoxazine (BZX) 誘導体が検出されている。本研究では、CA と NaNO<sub>2</sub> の複合影響を明らかにするため、*in vitro* における複合反応生成物の ROS 生成能を検討し、さらに、ラットを用いて二剤併用投与による酸化ストレスを介した複合影響を検索した。【方法】 *in vitro* において蛍光プローブ DCFH-DA を用い、CA と NaNO<sub>2</sub> の酸性条件下の反応で生成する BZX 及び oxaziazole (OXZ) 誘導体の ROS 生成能を検討した。また、6 週齢の雄性 F344 ラット 35 匹を、0.6% と 2.0% CA 及び 0.1% と 0.3% NaNO<sub>2</sub> を組みあわせた併用投与群の 4 群、2.0% CA 及び 0.3% NaNO<sub>2</sub> 単独群ならびに対照群を合わせた計 7 群に配し、CA は粉末飼料に、NaNO<sub>2</sub> は飲水に混じり、4 週間自由に摂取させた。投与終了後、肝臓及び前胃について、病理組織学的に検索し、脂質過酸化の指標である TBARS レベルならびに DNA 中 8-OHdG レベルを測定した。【結果】 CA に比べ BZX 及び OXZ 誘導体は DCFH-DA の蛍光強度を増加させた。2.0% CA と 0.3% NaNO<sub>2</sub> の併用投与群で肝臓の相対重量が対照群に比べ有意に上昇し、前胃では過角化を伴う粘膜上皮の過形成が軽度認められた。一方、前胃粘膜及び肝臓の 8-OHdG レベルならびに肝臓の TBARS レベルに変化は認められなかった。【考察】 CA と NaNO<sub>2</sub> の複合反応生成物は ROS 生成能を有していたが、二剤の併用投与はラット肝臓及び前胃において酸化ストレスを介した複合影響を引き起こさなかった。さらに肝臓中の複合反応生成物の検索結果を加えて報告する。

P-020

## Diphenylarsinic acid のラットにおける慢性毒性および発がん性の検討

Carcinogenicity and chronic toxicity study of diphenylarsinic acid in rat

○田尻 正喜, 魏 民, 梯 アンナ, 山野 荘太郎, 加藤 実, 鰐淵 英機

大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学

【目的】 有機ヒ素化合物である Diphenylarsinic acid (DPAA) がヒトに対して神経毒性を有することがよく知られているが、その発がん性に関する知見はまだ報告されていない。我々はこれまでに、ラット肝臓中期発がん性試験において、DPAA がラット肝臓発がん促進作用を有することを明らかにしてきた。本研究では DPAA の有害性を評価することを目的とし、ラットを用いた飲水投与による慢性毒性・発がん性合併試験を行った。【方法】 8 週齢の雌雄 F344 ラットに DPAA を 0, 5, 10 および 20 ppm の濃度で飲水投与した。動物数は、1 年間慢性毒性試験では雌雄各 10 匹、2 年間発がん性試験では雌雄各 51 匹を用いた。【結果】 1 年間慢性毒性試験の結果、最終体重は雌雄とも対照群と DPAA 投与群の間に雄の 10 および 20 ppm 群、また雌の 20 ppm 群で増加抑制傾向がみられた。肝臓の絶対重量および相対重量が対照群と比較して雌の 20 ppm 群で有意に増加した。肝臓においては、DPAA 投与による胆管増生が雌雄とも 20 ppm 群で認められた。また、ファーター乳頭部における総胆管上皮過形成およびそれによる開口部の狭窄、さらに総胆管の拡張が雌雄とも 20 ppm 群の全例に認められた。2 年間発がん性試験では、生存率は対照群と比較して雌の 20 ppm 群で有意に低下した。その原因としては DPAA による高度な胆道系障害であると考えられた。対照群と 20 ppm 群において肝細胞腫瘍の発生に差を認めなかった。他の臓器については現在検討中である。なお、いずれの試験においても DPAA 投与に関与する神経症状はみられなかった。【考察】 DPAA はラットにおいては胆道系に毒性を示すが、肝臓を誘発しないことが明らかとなった。

\*  
P-021 **$\alpha$ -naphthyl isothiocyanate (ANIT) 誘発肝内胆管線維症ラットモデル  
におけるマクロファージと筋線維芽細胞の関与**Involvement of macrophages and myofibroblasts in chronic alpha-naphthyl  
isothiocyanate (ANIT)-induced peribiliary fibrosis in rat model○ Hossain Md. Golbar<sup>1)</sup>, 井澤 武史<sup>1)</sup>, 矢野 遼<sup>1)</sup>, 澤本 修<sup>2)</sup>, 桑村 充<sup>1)</sup>, 山手 丈至<sup>1)</sup><sup>1)</sup>大阪府立大学大学院 獣医病理学教室, <sup>2)</sup>(株)大塚製薬工場 鳴門研究所

To investigate the pathogenesis of post-bile duct (BD) injury fibrosis, BD epithelial injury was induced in 6-week-old male F344 rats by intraperitoneal injections of ANIT (75 mg/kg BW/week) for 19 weeks (W). Macrophages reacting to ED1 (CD68) and OX6 (MHC II) increased during almost entire experimental period (W3-19), whereas ED2 (CD163) and SRA-E5 (CD204)-positive macrophages increased at late stages (W16-19).  $\alpha$ -smooth muscle actin-positive myofibroblasts began to be seen from W10, being associated with peribiliary fibrogenesis. Myofibroblasts were also positive for vimentin and desmin. Real-time PCR analysis revealed that mRNAs of MCP-1 and TGF- $\beta$ 1 were significantly increased at W10-19. This study shows that different macrophage populations and myofibroblasts showing various cytoskeletons participate in post-BD injury fibrosis. More detailed investigations are in progress.

P-022

**水素水による TAA 誘発ラット肝線維化の抑制効果**

Inhibitory effect of hydrogen-rich water on a rat TAA-induced hepatic fibrosis

○多胡 善幸<sup>1)</sup>, 仲谷 和記<sup>2)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>, 山田 貴宣<sup>1)</sup>, 太田 成男<sup>3)</sup>, 中島 裕司<sup>2)</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 器官構築形態学,<sup>3)</sup>日本医科大学大学院 医学研究科 加齢科学系専攻 細胞生物学

【目的および背景】C型慢性肝炎を始めとする様々なヒト肝障害で、肝細胞内の遊離鉄から生じるOHラジカル(・OH)が増悪因子として問題となっている。酸化ストレスによるDNA障害や脂質過酸化などは、主にこの・OHが引き起こす。実験動物を用いた様々な肝障害モデルにおいても酸化ストレスが病態に関与することが報告されており、チオアセトアミド(thioacetamide: TAA)による急性および慢性肝障害は鉄制限食によって抑制されることが明らかとなっている。今回我々は、選択的OHラジカルスカベンジャーである水素分子のTAA誘発肝障害モデルにおける抑制効果を検討した。【方法】8週齢のWistar雄性ラットにTAAまたは生理食塩水を実験開始から4日間隔で6回腹腔内投与し、最後の投与の1週間後に全動物を屠殺した。水素水または水道水は実験開始の2日前から与えた。肝線維化の評価はダイレクトレッド染色で行い、DNA酸化障害マーカーである8-ヒドロキシ-デオキシグアノシン(8-OHdG)を測定して酸化ストレスを評価した。【結果】TAA-水道水投与群では、肝臓においてグリソン鞘間のbridging fibrosisを含む線維化および小結節が認められたが、TAA-水素水投与群ではこれらの病変が明らかに軽減した。生理食塩水-水素水投与群では組織学的変化はみられなかった。肝臓における8-OHdGの形成レベルはTAA-水道水投与群で生理食塩水-水道水群と比較して上昇が認められ、TAA-水素水投与群でこの上昇が抑制された。【結論】TAA投与によって発生する酸化ストレスを水素分子が除去することにより、肝線維化を抑制することが明らかとなった。

\*  
P-023**D-galactosamine HCl のラットにおける単回腹腔内投与後の  
肝臓 ALT1, 2 の変動に関する研究**

Altered expression and distribution of ALT isozymes during D-galactosamine-induced liver injury in rats

○高井 有一, 須藤 雄介, 平井 加津子, 青木 正美, 高見 健治, 福田 良

武田薬品工業(株) 開発研究センター

生理食塩水あるいは D-galactosamine HCl (D-gal) の 400 mg/kg を単回腹腔内投与した雄性 Crl:CD(SD) ラットの肝臓を経時的に観察した (6 時間, 1 日, 3 日及び 1 週間後, 対照群: n=3/ 時点, D-gal: n=5/ 時点). 正常肝臓では小葉辺縁部肝細胞が ALT1 陽性を示し, ALT2 陽性肝細胞は少数かつ明瞭な小葉内組織分布を示さなかった. 胆管上皮細胞は ALT1 及び ALT2 に陽性を示した. D-gal 投与により, 血漿中 ALT は 1 日をピークに 6 時間~3 日にかけて上昇した. HE 染色では投薬 6 時間~1 日後に肝細胞単細胞壊死 (1 日後に増悪傾向) が観察され, 3 日後に肝細胞分裂像の増加がみられた. 1 週間後, 諸変化はすべて回復した. ALT1 及び 2 の免疫染色では, 投与 6 時間及び 1 日後に小葉辺縁部肝細胞の ALT1 染色強度の増加及び小葉辺縁部から中間帯肝細胞の ALT2 陽性細胞数及び染色強度の増加がみられた. 壊死肝細胞は ALT1 及び 2 ともに陰性であった. 投与 3 日及び 1 週間後に特筆すべき変化はみられなかった. 正常肝臓は ALT1 が優勢な組織であるが, ALT1 は主に小葉辺縁部の肝細胞で高発現し, D-gal 投与後, 血中 ALT 値上昇関連所見として単細胞壊死肝細胞での ALT1 及び 2 の消失像が確認された. また, 残存肝細胞で ALT1 及び 2 の組織分布変化が免疫組織学的に示され, ALT 値上昇との関わりを含め, その毒性学的意義解明が今後の検討課題と考えられた.

\*  
P-024**四塩化炭素誘発肝病変における Heat shock protein 25 と  
Adipophilin の発現動態**Expression patterns of heat shock protein 25 and adipophilin in CCl<sub>4</sub>-induced rat hepatic failure○藤澤 可恵<sup>1)</sup>, 山本 絵美<sup>1)</sup>, 増野 功一<sup>1)</sup>, 土屋 紀子<sup>1)</sup>, 松嶋 周一<sup>1)</sup>, 高須 伸夫<sup>1)</sup>, 井澤 武史<sup>2)</sup>, 桑村 充<sup>2)</sup>, 鳥井 幹則<sup>1)</sup>, 山手 丈至<sup>2)</sup><sup>1)</sup>塩野義製薬(株) 創薬・開発研究所, <sup>2)</sup>大阪府立大学大学院 獣医病理学教室

肝臓は化合物により最も障害を受けやすい器官の 1 つである. その細胞傷害と回復のメカニズムを解析する上で, 指標となるマーカーの探索は重要である. そこで本研究では, 四塩化炭素 (CCl<sub>4</sub>) 誘発肝障害時における Heat shock protein (Hsp) 25 と Adipophilin (Adp) の発現動態について検討した. Hsp25 については, 昨年本学会で発表した Thioacetamide 投与肝障害ラットでの検討から, その抗炎症性作用が示されている. 一方, Adp については脂肪滴形成と関連するとの報告があるものの, 肝障害との関連性を追究した報告はない. CCl<sub>4</sub> をラットに単回投与することにより, Thioacetamide 投与実験と同様に, 傷害初期において Hsp25 mRNA の発現上昇が観察された. 免疫組織化学染色の結果, 肝細胞傷害及びそれに続く回復に伴い, Hsp25 の発現部位に変化が認められた. すなわち, CCl<sub>4</sub> 投与 1 日後では凝固壊死した肝細胞に, 投与 3 日後には傷害部に浸潤したマクロファージ周囲の肝細胞に, 発現が認められた. 以上の発現部位の違いより, 投与 1 日後では Hsp25 の抗細胞障害作用が, 投与 3 日後には抗炎症性作用が示唆された. Adp の発現部位及び mRNA の発現動態は, Hsp25 と一致していることが示された. その Adp 免疫陽性所見は, CCl<sub>4</sub> 投与に起因する脂肪変性を示す肝細胞の一部は一致した. しかし, 脂肪滴を含有しない肝細胞にも認められた. 以上の結果より, Adp は脂肪滴形成に関連した作用以外に, 肝細胞傷害時において Hsp25 と同様の作用 (抗細胞障害 / 抗炎症性作用) を有する可能性が示唆された.

\*  
P-025マイクロダイセクション法およびシービング法による  
イヌ腎糸球体足細胞関連分子の定性的、定量的解析

Qualitative and quantitative analyses of podocyte-associated molecules in canine renal glomeruli sampled by microdissection or sieving methods.

○小林 亮介<sup>1)</sup>, 安野 恭平<sup>1)</sup>, 上家 潤一<sup>2)</sup>, 代田 欣二<sup>1,2)</sup><sup>1)</sup>麻布大学 生物科学総合研究所, <sup>2)</sup>麻布大学 獣医学部 病理学教室

【背景と目的】足細胞は腎糸球体の選択的濾過機能に重要な役割を果たす終末分化上皮細胞で、再生能がほとんどないことからその傷害は糸球体障害の発症、あるいは進行に重大な影響を与えられている。足細胞の構成分子である足細胞関連分子は、足細胞傷害および糸球体傷害に伴い発現が低下し、ヒトでは糸球体傷害のマーカーとしての可能性が示されており、実験モデルでは種々の化学物質などにより引き起こされる初期の足細胞傷害の評価に有用と考えられる。イヌを用いた毒性試験における足細胞傷害は電顕により形態学的に評価されてきたが、機能的に重要な役割を果たす分子の変化は明らかにされておらず、今回その基礎的研究としてそれらの局在と発現を定性および定量的に検索した。【材料と方法】5頭の正常ビーグル犬より腎皮質および皮質よりシービング法を用いて単離糸球体を採材した。今回検索したのは、蛋白の漏出に直接的に関与するスリット膜と、足突起の形態の維持および基底膜との接着に関連する分子である nephrin, podocin,  $\alpha$ -actinin-4,  $\alpha$ 3-integrin である。定性的解析として、ウエスタンブロット法と蛍光抗体法にて蛋白発現と局在を、RT-PCR にて遺伝子発現を確認した。抗体は合成ペプチドを用いて作製したウサギ抗イヌ nephrin ポリクローナル抗体と、市販の抗ヒト podocin,  $\alpha$ -actinin-4,  $\alpha$ 3-integrin 抗体を使用した。さらに定量的解析として、Laser Microdissection (LMD) 法にて凍結切片から糸球体を切り抜き、Real-time RT-PCR による nephrin mRNA の検出を試みた。【結果】イヌにおいて、検索した4分子の蛋白発現と正常な局在パターンおよび遺伝子発現を確認した。LMD 法では、糸球体100個から nephrin mRNA 量の測定をおこなうことが可能であった。【結論】イヌの足細胞において、機能的に重要な4分子の発現および局在を確認した。シービング法やLMD法にて採取した糸球体を用いた足細胞関連分子の検索は、足細胞のごく初期の機能異常を検出するのに有用であると考えられる。

P-026

Nrf2-ARE signaling pathway の活性化を通じた tBHQ の  
糖尿病マウス糸球体 ROS 障害への軽減効果

tBHQ attenuates glomerular ROS injury of diabetic mice via activating Nrf2-dependent antioxidant genes

○張 連珊<sup>1)</sup>, 李 航<sup>1,2)</sup>, 史 永紅<sup>1)</sup>, 任 うん卓<sup>1)</sup>, 劉 青絹<sup>1)</sup>, 段 惠軍<sup>1)</sup><sup>1)</sup>中国河北医科大学 病理学教室, <sup>2)</sup>中国河北医科大学 組織学教室

【Objective】Tert-butylhydroquinone (tBHQ) has been used as a synthetic food antioxidant. As an effective inducer of antioxidant, it mediates the antioxidant gene expressions by promoting ROS-mediated dissociation of Nuclear factor erythroid 2-related factor 2(Nrf2) and Keap1, and improving its conjugation with ARE. In order to investigate the effects of tBHQ on Nrf2-antioxidant responsive element (ARE) signaling pathway, Nrf2 and its target genes Heme oxygenase-1(HO-1) and  $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase ( $\gamma$ -GCS) were observed in the mice diabetic nephropathy.

【Methods】The uninephrectomized streptozotocin(STZ)-induced diabetic CD1 mice were treated with 1% tBHQ in food, the uninephrectomized diabetic mice induced by STZ were used as disease control. Urinary albumin, malondialdehyde(MDA) contents of serum and the glomeruli, renal extracellular matrix(ECM) and expressions of Nrf2, HO-1,  $\gamma$ -GCS were determined.

【Results】1. Administration of tBHQ resulted in the increased accumulation of Nrf2 into the nucleus and up-regulation the expressions of Nrf2, HO-1,  $\gamma$ -GCS at levels of protein and mRNA than those of diabetic mice. 2. There were significant increased quantifications of urinary albumin /24h, increased contents of MDA of serum and the glomeruli in diabetic mice compared with control mice at the corresponding time, and these parameters were markedly improved treated with 1% tBHQ.3. Reduced glomerular ECM deposition in diabetic mice treated with 1% tBHQ were observed.

【Conclusion】tBHQ may activate Nrf2-ARE pathway, up-regulate the expressions of protein HO-1 and  $\gamma$ -GCS, attenuate the ROS injury to the glomeruli and reduce ECM deposition.

\*  
P-027

## 糖尿病ラットの糸球体における細胞骨格関連蛋白の検討

Expression analysis of actin cytoskeleton-related proteins in glomeruli of diabetic rats.

○仲谷 慎也<sup>1,2)</sup>, 山野 莊太郎<sup>1)</sup>, 梯 アンナ<sup>1)</sup>, 金川 明裕<sup>1)</sup>, 花田 庄司<sup>1)</sup>, 石村 栄治<sup>2)</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 代謝内分泌・腎臓病態内科学

【緒言】糖尿病は透析導入疾患の第一位であり、その患者数は年々増加の一方をたどるが、その腎障害の進行機序・分子機構は依然不明な点が多い。また、ヒト腎生検試料も乏しく、ヒトの検体を用いた研究は困難な現状である。そこで、糖尿病性腎症の進展に関わる蛋白質を網羅的に解析するために、自然発症 2 型糖尿病モデルの OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) ラットの糸球体を単離し、プロテオーム解析を行った。

【方法】27 週齢 (早期腎症期)、38 週齢 (顕性腎症前期) の OLETF ラット及び、対照の LETO ラット各 10 匹を用い、Sieving 法により糸球体を単離してプロテオーム解析を行った。更に、免疫学的染色にて検出された蛋白質の、糸球体での発現を確認した。また、PAS 染色にてメサンギウム基質の増加を半定量化し、糸球体障害度を評価した。

【結果】QSTAR Elite LC - MS/MS 並びに Protein Pilot™ 2.0 Software を用いた解析では、27 週齢で 192 種類、38 週齢で 218 種類の蛋白質が同定された。両週齢で共通して発現が有意に変化していた蛋白質は、細胞骨格関連蛋白質が 27 種類と最多であり、それらに注目した。アクチンの重合に関わる複数の連蛋白質の両週齢を通じた発現の低下、Vimentin, Nestin などの中間系フィラメントや微小管関連蛋白質の低下などが見られた。またストレスファイバーを制御する Rho GDP dissociation inhibitor  $\alpha$  (ARHGDI) が 27 週齢では発現が低下しているが、38 週齢では逆に発現が増加していた。

【総括】本研究で得られた細胞骨格関連蛋白質、ストレスファイバー関連蛋白質の変化は早期腎症期における細胞骨格の崩壊、顕性腎症期における足突起の癒合・消失形成過程を反映していると推測される。また、現在 60 週齢 (顕性腎症腎症後期) の、更に進行した糖尿病性腎症での研究も継続しており、併せて結果を報告する。

\*  
P-028

## シスプラチン誘発ラット腎傷害における内因性プロスタグランジン (PG) の影響

The effects of endogenous prostaglandin in cisplatin-induced rat renal failure

○山本 絵美<sup>1)</sup>, 増野 功一<sup>1)</sup>, 藤澤 可恵<sup>1)</sup>, 土屋 紀子<sup>1)</sup>, 松嶋 周一<sup>1)</sup>, 高須 伸夫<sup>1)</sup>, 鳥井 幹則<sup>1)</sup>, 井澤 武史<sup>2)</sup>, Juniantito Vetrizah<sup>2)</sup>, 桑村 充<sup>2)</sup>, 杉浦 喜久弥<sup>3)</sup>, 竹内 正吉<sup>4)</sup>, 山手 丈至<sup>2)</sup><sup>1)</sup>塩野義製薬(株) 創薬・開発研究所, <sup>2)</sup>大阪府立大学大学院 獣医病理学教室, <sup>3)</sup>大阪府立大学 細胞病態学教室,<sup>4)</sup>大阪府立大学 応用薬理学教室

【背景・目的】PGE<sub>2</sub> は、シクロオキシゲナーゼ (COX) と PGE 合成酵素 (PGES) により産生され、4 種類の PGE<sub>2</sub> レセプター (EP) を介して作用を発揮する。PGE<sub>2</sub> は腎の恒常性の維持に重要であるが、腎病変形成時における役割はよくわかっていない。本研究ではシスプラチン (CDDP) 誘発ラット腎傷害モデルにおける PGE<sub>2</sub> の役割を明らかにすることを目的とした。【材料・方法】*In vivo* 実験; F344 ラット (6 週齢・雄) に CDDP (6 mg/kg 体重) を腹腔内に単回投与した。投与後 1, 3, 5, 7, 9, 12, 15 日に安楽殺し、腎を採材した。腎は固定後、HE 染色、免疫染色 (BrdU, cyclin D1,  $\alpha$ -SMA, COX-1, -2, microsomal-PGES-1(mPGES-1), EP2, EP4) 及び real-time RT-PCR (p21, cyclin D1, COX-1, -2) を行い、病理学的変化と PGE<sub>2</sub> に関わる因子の発現を確認した。*In vitro* 実験; ラット近位尿管上皮細胞株 NRK-52E を用い、細胞増殖に対する PGE<sub>2</sub> の影響と、アポトーシスや細胞周期に対する 11-deoxy-PGE<sub>1</sub> の影響を解析した。さらに、上皮-間葉転換 (EMT) に対する 11-deoxy-PGE<sub>1</sub> の影響を、TGF- $\beta$ 1(EMT 促進因子) 処理した NRK-52E を用いて、半定量 RT-PCR 法 (E-cadherin,  $\alpha$ -SMA) により解析した。【結果】*In vivo* 実験; 傷害は主に皮髄境界部の近位尿管に認められ、尿管上皮細胞の壊死・アポトーシス・G<sub>1</sub> アレスト・再生及び間質の線維化が確認できた。CDDP 投与後、COX-2 の発現は減少したのに対し、COX-1 と mPGES-1 は傷害部位での発現が徐々に増加した。2 種類の EP のうち EP4 は傷害部位に 7 日目より認められた。*In vitro* 実験; 11-deoxy-PGE<sub>1</sub> の添加によりアポトーシスの抑制と G<sub>1</sub> 期にある細胞の割合の増加が、EMT 誘発細胞における  $\alpha$ -SMA 発現の抑制が認められた。【まとめ】CDDP 誘発ラット腎傷害モデルでは、COX-1 により産生された PGE<sub>2</sub> が EP4 を介して、様々な病理学的変化に影響を与えることが示された。また、産生された PGE<sub>2</sub> は尿管上皮細胞のアポトーシスや細胞周期及び EMT に影響を与え、腎傷害を軽減している可能性が示唆された。

\*  
P-029

## シスプラチン誘発ラット腎尿細管障害における酸化障害マーカー発現に関する検討

Expressions of oxidative damage markers in cisplatin induced nephrotoxicity in rats

○杉山 晶彦<sup>1)</sup>, 木本 有美<sup>1)</sup>, 西之原 将彰<sup>1)</sup>, 増田 愛乃<sup>2)</sup>, 越智 大倫<sup>2)</sup>, 竹内 崇<sup>1)</sup><sup>1)</sup>鳥取大学 農学部 獣医学科, <sup>2)</sup>日研ザイル(株) 日本老化制御研究所

【目的】シスプラチンは悪性腫瘍に対して幅広く使用されている白金製剤である。シスプラチンはその副作用として腎尿細管障害を誘発し、当該病変の病理発生機序に酸化障害が大きく関与することが既に明らかにされている。本研究は、シスプラチン誘発腎尿細管障害の進展における酸化障害マーカー、dityrosine, advanced oxidation protein products (AOPP), Nε-hexanoyl lysine (HEL) および acrolein 蛋白の発現動態を解明することを目的とした。【方法】Wistar 系雄性ラットにシスプラチンを単回腹腔内投与し、投与後1～4日後に腎、血液および尿を採材した。腎のパラフィン包埋切片を作製し、HE染色および抗dityrosine, HEL, acrolein抗体を用いた免疫組織化学染色を実施した。また、血漿中AOPP濃度、尿中HELおよびacrolein濃度をELISA法にて測定した。【結果】シスプラチン投与後2日目より皮髄境界領域の近位尿細管上皮において変性および壊死性病変が出現し、当該病変は経時的に重篤化した。また、当該動物の血漿BUNおよびcreatininも投与後2日目より経時的な増大を示した。dityrosine, HELおよびacrolein蛋白はいずれもシスプラチン投与後2日目より腎尿細管病変領域に発現し、その発現強度は経時的に増大する傾向を示した。血漿中AOPP濃度、尿中HELおよびacrolein濃度も同様に経時的に増大する傾向を示した。【考察】腎組織におけるdityrosine, HEL, acrolein蛋白の発現は腎尿細管病変の重篤度とともに増大したことから、当該病変の進展に大きく関与することが示された。また、血漿中AOPP濃度、尿中HELおよびacrolein濃度はシスプラチン誘発腎尿細管障害の病態把握のためのバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。

P-030

## トリメチル錫によるラット腎乳頭管の形態学的変化について

Morphological changes in papillary ducts of rat kidney induced by trimethyltin chloride

○笠原 健一郎, 安藤 利恵, 工藤 佳代子, 枝元 洋, 松島 圭太, 中村 厚, 星谷 達, 田村 一利

(株)ポゾリサーチセンター 病理部

【目的】トリメチル錫は、ポリ塩化ビニルを製造する際の塩酸の捕捉剤や熱的安定化剤、あるいは殺生物剤として利用される有機錫の一つである。トリメチル錫の毒性標的としては、中枢神経、免疫系組織、脾臓、肺及び腎臓などが知られており、特に神経毒性に関しては広く研究されているが、腎臓に対する影響についての報告は比較的少ない。今回、塩化トリメチル錫をラットに単回投与することにより惹起される腎乳頭管上皮細胞の変化について微細形態を中心に検索したので報告する。【方法】注射用水に懸濁した塩化トリメチル錫10 mg/kgを9週齢の雄性Crl:CD(SD)ラットに単回投与した。動物は、投与後1及び2日に剖検し腎臓を摘出後、片側をリン酸緩衝10%ホルマリンで固定し、常法に従ってヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を施し病理組織学検査を行った。また、反対側の腎臓は乳頭部をリン酸緩衝2.5%グルタルアルデヒド・2%パラホルムアルデヒド混合液にて前固定後、1%四酸化オスミウムで後固定し、エポキシ樹脂に包埋後、超薄切標本を作製し、微細形態学的に検索した。【結果及びまとめ】光顕では、腎乳頭部の先端部を中心として、乳頭管上皮細胞の細胞質内に好酸性を呈する微細～小顆粒状物が散在あるいは密発して観察された。このような変化は、投与後1日に比べ2日目やや強く発現したが、本変化を除けば、尿細管上皮細胞の変性・壊死は明らかでなかった。また、乳頭管上皮細胞を微細形態学的に観察した結果、光顕でみられた細胞質内顆粒は、細胞内小器官に由来すると考えられる種々の電子密度を示す構造物を二重膜が取り囲んだいわゆるオートファゴソームであった。塩化トリメチル錫によりラットの腎乳頭管上皮細胞に出現する好酸性顆粒は、一般形態学的特徴よりタンパク再吸収を反映する硝子滴と推察されているが、本実験の結果より、オートファゴソームであることが明らかとなった。なお、本変化の発生メカニズムや毒性学的意義については今後の検討が必要である。

\*  
P-031**p-Cresidine を経口投与した TSG-p53 ノックアウトマウスに認められた腎乳頭壊死に関する病理組織学的検索**

Histopathologic examination of renal papillary necrosis in oral gavage study of p-cresidine in TSG-p53 knockout mice

○川迫 一史, 土居 卓也, 爰島 洋子, 友成 由紀, 橋本 知水, 土谷 稔

三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部

【背景】 p53 ノックアウト (p53KO) マウスは短期発癌性試験として遺伝子障害性発癌物質の検索に有用とされている。p-Cresidine (p-Cre) は代表的な遺伝子障害性発癌物質の1つであり、膀胱における発癌性を有していることが知られている。今回、p-Cre を6ヵ月間経口投与した p53KO マウスに腎乳頭壊死を認めたので、その発現状況と関連病変を明らかにするために、病理組織学的検索を行った。【材料と方法】 p-Cre (200 mg/kg, 400 mg/kg) をそれぞれ TSG-p53KO マウス (heterozygote) の雌雄各16匹に6ヵ月間1日1回経口投与した。対照群および投与群全例の腎臓の10%中性緩衝ホルマリン固定、パラフィン包埋、HE 標本を用いて、病理組織学的検索を行った。【結果】 腎乳頭壊死は200 mg/kg 群の雄1例、400 mg/kg 群の雄10例、雌3例に認められた。乳頭部の尿細管内には、色素嫌性の球状物やそれらの融合物が、腎乳頭壊死が見られた全例を含む200 mg/kg 群の雄6例、400 mg/kg 群の雄全例、雌13例に認められた。この色素嫌性物質には鉍質沈着が見られるものもあった。また、乳頭部の尿細管内には、好酸性顆粒が200 mg/kg 群の雄5例、400 mg/kg 群の雄14例、雌9例に認められた。なお、400mg/kg 群の雌雄各1例では、この好酸性顆粒は見られず、色素嫌性物質と腎乳頭壊死が認められた。これらの所見は対照群の腎臓には認められなかった。【考察】 乳頭部で見られた色素嫌性物質や好酸性物質は投与群のみに認められた変化であることから、これらの物質は p-Cre またはその代謝産物であることが示唆された。腎乳頭壊死は色素嫌性物質だけが見られた例でも認められたことから、この色素嫌性物質の乳頭部の尿細管内での蓄積や上皮、間質への沈着が、p-Cre 経口投与 p-53KO マウスで認められた腎乳頭壊死の機序の1つである可能性が考えられた。

\*  
P-032**ラット腎間質線維化における Thy-1 免疫陽性細胞の動態、特に筋線維芽細胞との関連について**

Thy-1 expressing cells in rat renal interstitial fibrosis, in correlation with myofibroblasts

○湯浅 隆宏, 井澤 武史, 桑村 充, 山手 丈至

大阪府立大学大学院 獣医病理学教室

【目的】 筋線維芽細胞は細胞外基質を異常に産生することで線維化に深く係わる。腎間質線維化での筋線維芽細胞は、間質の線維芽細胞、血管周囲の未分化間葉系細胞に由来する他に、傷害後の再生尿細管上皮の上皮-間葉転換 (EMT) により誘導されると考えられている。しかし、その詳細な機序は不明である。膜タンパク質である Thy-1 が筋線維芽細胞の形成に関与するとされる。そこで、今回、ラット腎線維化病変における 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細胞骨格マーカーである vimentin, desmin,  $\alpha$ -平滑筋アクチン (SMA) の発現動態との関連性を調べた。【方法】 成熟 F344 雄ラットを用い、シスプラチン (6 mg/kg BW) 単回投与と片側尿管結紮による腎間質線維化病変を作製した。腎を採材し、PLP-AMeX 法により固定・包埋を施し、連続切片を作製した。Thy-1, vimentin, desmin,  $\alpha$ -SMA に対する抗体を用い免疫組織化学的に解析した。【結果】 シスプラチン誘発モデルでは、傷害を受け拡張した皮髄境界部尿細管周囲に Thy-1 発現細胞が出現し、その後の線維化の進行に伴い Thy-1 発現細胞は減少した。その際に、Thy-1 発現細胞は、desmin や vimentin 発現細胞の分布と一致したが、一方、線維化に伴い増加した  $\alpha$ -SMA 発現細胞とは一致しなかった。腎組織全体に線維化が徐々に進行する片側尿管結紮モデルでは、皮質では Thy-1 と desmin, vimentin 発現細胞の分布は一致したが、 $\alpha$ -SMA 発現細胞とは一致しなかった。一方、髄質では Thy-1 発現細胞は  $\alpha$ -SMA, desmin, vimentin の発現分布と一致した。なお、両モデルでの再生尿細管上皮には Thy-1 の発現はみられなかった。【まとめ】 Thy-1 の発現は、間質細胞からの筋線維芽細胞の形成に係るとともに、その形成過程における細胞骨格マーカーとの共発現は、皮質と髄質で異なる可能性が示された。

P-033

## ラットにおけるキサンチン酸化還元酵素阻害薬 FYX-051 による結晶析出性腎毒性の毒性学的特徴

Study on toxicological aspects of crystal-mediated nephrotoxicity induced by FYX-051, a xanthine oxidoreductase inhibitor, in rats

○下 武男, 本 光喜, 芦澤 直樹, 大庭 和彦, 永田 治

(株)富士薬品 第二研究所

【目的】キサンチン酸化還元酵素阻害薬 FYX-051 の投与によって、げっ歯類では腎内キサンチン結晶析出に伴う腎毒性が強く発現することを報告してきた (Ashizawa et al., Toxicol Appl Pharmacol, 217, 260-265, 2006; Shimo et al., Toxicol Sci, 87, 267-276, 2005; Shimo et al., Toxicol Pathol, 37, 438-445, 2009). そこで今回、結晶析出性腎毒性の毒性学的特徴を究明するために、SD 及び F344 ラットでの 4 週間毒性試験データを用いて、腎臓関連パラメータと腎組織変化との関連性について解析した. 【方法】解析には、腎変化が認められた、SD ラットでは 1 及び 3 mg/kg 群 (雄 8 匹/群), F344 ラットでは 3 及び 10 mg/kg 群 (雄 10 匹/群) の個別データを用い、体重増加量、尿量、尿浸透圧、血清 BUN、クレアチニン、腎相対重量と腎組織変化 (間質性腎炎と診断し、程度を半定量化) との相関係数を算出し評価した. 【結果】SD ラットにおいて、腎組織変化の左右間の相関係数は 0.7826 であり、強度相関性を示した (範囲:  $\pm 0.7 \sim \pm 0.9$ ). 腎組織変化に対する、体重増加量、尿量、尿浸透圧、血清 BUN、クレアチニン、腎相対重量の相関係数はそれぞれ -0.6648, 0.7896, -0.7751, 0.8195, 0.8479 及び 0.8969 であり、体重増加量での中等度相関性 (範囲:  $\pm 0.4 \sim \pm 0.7$ ) 以外、強度相関性を示した. F344 においては、腎組織変化の左右間の相関係数は 0.8637 であり、強度相関性の上限値内のものであった. 腎組織変化と上記腎臓関連パラメータとの相関係数は、それぞれ -0.8175, 0.8616, -0.9045, 0.9010, 0.8991 及び 0.9524 であり、尿浸透圧、血清 BUN 及び腎相対重量では極めて強度な相関性がみられた (範囲:  $\pm 0.9 \sim \pm 1.0$ ). 【考察】以上の結果より、両ラットとも腎臓関連パラメータと腎組織所見との相関性は概ね良好と考えられたものの、FYX-051 誘発性腎毒性はその程度において左右腎間で必ずしも同じではなく、SD ラットでは F344 ラットと比べてその差異が大きいことが示唆された.

P-034

## Sulfonylurea によって生じるラット膵島細胞の空胞化に関する検討

Pathological changes of the islet induced by high-dose sulfonylurea in rats

○緒方 聖也<sup>1)</sup>, 片岡 広子<sup>1)</sup>, 安部 尚子<sup>1)</sup>, 服部 千春<sup>1)</sup>, 廣内 幹和<sup>2)</sup>, 石井 良和<sup>3)</sup>, 岡戸 恵子<sup>3)</sup>, 谷 吉朗<sup>1)</sup>, 三分一 厚司<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>第一三共(株) 安全性研究所, <sup>2)</sup>第一三共(株) 薬物動態研究所, <sup>3)</sup>第一三共 RD アソシエ(株)

スルフォニルウレア剤 (SU 剤) は、経口血糖低下薬として臨床で半世紀以上も使用されている薬物である。高用量の SU 剤を実験動物に連投することによって、膵島β細胞の脱顆粒など、インスリンの放出に伴う変化を引き起こすことがよく知られている。しかし、糖尿病薬の SU 剤がラットの膵島に空胞化を引き起こすことは、我々が調べた限り報告されていない。我々は、SU 剤を単回投与することによって、膵島に病理組織学的に単細胞性の空胞化が生じることを確認し、その微細形態を観察するとともに、病変の回復性を調べた。グリベンクラミド、グリメピリド、トルブタミド (用量: 1000 mg/kg) の雄性 F344 ラットへの単回経口投与によって、いずれも投与の 24 時間後に、膵島の単細胞性の空胞化が生じた。グリベンクラミドを投与したラットの膵臓の電顕観察では、単細胞性の空胞化に相当する変化として、大型の拡張した粗面小胞体が一部の膵島細胞で核に隣接して認められた。グリベンクラミドをラットに単回経口投与 (1000 mg/kg) したときの、1 日後の病変の回復性を調べた。投与 1 日後に認められた単細胞性の空胞化は、4 日後には認められず、本病変は回復性を有することが示唆された。なお、 $C_{max}$  は  $6.3 \mu\text{g/mL}$  であり、臨床報告 ( $C_{max}$  は  $0.082 \mu\text{g/mL}$ ) と比べて著しく高い血中濃度での回復性が確認された。高用量の SU 剤を実験動物に長期間連投した報告は多数存在するが、単細胞性の空胞化は報告されていない。SU 剤をラットに単回投与したとき、膵島β細胞に生じた単細胞性の空胞化は、一過性の変化であり、毒性学的な意義は低い変化であると考えられる。現在、反復投与による本病変の有無を確認中である。

\*  
P-035

## ACAT 阻害薬投与によるサル副腎機能と病理組織像との関連について

Relationship between adrenal functions and histopathological changes in monkeys treated with ACAT inhibitor

○朝日山 壮登, 西村 次平, 高嶋 和巳, 加藤 直樹, 香川 雅孝, 天野 幸紀

興和(株) 富士研究所 安全性研究部

コレステロールを遊離型からエステル型に変換させる酵素 (ACAT: acyl coenzyme A cholesterol acyltransferase) の阻害薬 (ACAT 阻害薬) は各種動物に副腎毒性を惹起させることがよく知られているが, サルの副腎機能と病理組織像の関連に関する詳細な報告はほとんどない. そこで我々は, 副腎毒性を評価する目的で新規 ACAT 阻害薬をカニクイザルに 13 週間経口反復投与し, 副腎関連ホルモン測定 (ACTH, コルチゾール, DHEA), ACTH 負荷試験 (コルチゾール, アルドステロン) 及び病理組織学的検査を実施した. その結果, 副腎の病理組織学的検査において, 束状帯細胞の空胞化, 好酸性化, 壊死及び線維隔壁が認められた. これらの変化のうち, 束状帯細胞の空胞化, 好酸性化のみが認められた個体では, 血中ホルモン検査及び ACTH 負荷試験に異常は認められなかった. 一方, 束状帯細胞の壊死, 線維隔壁が認められた個体の中には, ACTH 濃度の高値及び ACTH 負荷後コルチゾール濃度の低値を伴うものが認められた. なお, 血中ホルモン検査のコルチゾール濃度, DHEA 濃度, ACTH 負荷試験のアルドステロン濃度に異常は認められなかった. 以上より, ACAT 阻害薬のカニクイザルに投与した際に認められる束状帯細胞の空胞化及び好酸性化の変化では副腎皮質機能に影響はなく, 壊死, 線維隔壁等の変化では影響を及ぼすことが示唆された.

P-036

## 食用油投与によるミニブタの病理組織学的変化

Histological changes observed in miniature pigs with vegetable oil administration

○齊藤 義明<sup>1)</sup>, 白見 憲司<sup>1)</sup>, 古谷 真美<sup>1)</sup>, 立花 滋博<sup>1)</sup>, 内藤 由紀子<sup>1)</sup>, 永田 伴子<sup>1)</sup>, 宮澤 大介<sup>2)</sup>, 安井 裕子<sup>2)</sup>, 山田 和代<sup>2)</sup>, 大原 直樹<sup>2)</sup>, 奥山 治美<sup>2)</sup><sup>1)</sup>(財)食品薬品安全センター 秦野研究所, <sup>2)</sup>金城学院大学薬学部 脂質栄養研究 ORC

【目的】食用油を脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) に混餌投与すると短命化, 内分泌かく乱作用などが生じ, 心筋線維の壊死, 腎臓の再生性尿管, 脳内出血などの変化が観察される. これら食用油投与により生じた変化が, 生理学的にラットに比較して, よりヒトに近いブタにおいても認められるか否かを明らかにする目的で, ミニブタを用いて検討した. 【方法】雄のミニブタ 24 匹 (NIBS, 日生研) を 6 匹ずつの 4 群に分け, 3 群は油投与群として A 群には 9% キャノーラ油 + 1% 大豆油を, B 群は 9% 水素添加大豆油 + 1% 大豆油を, C 群には大豆油 10% をブタ用基礎飼料 (w/w) に添加した飼料を離乳期 (4 週齢) より与え, D 群は組織比較対照として基礎飼料 (NS, 日生研) のみを飼料として 18 箇月飼育した. 動物は麻酔下に剖検し, 血液, 生化学検査, 器官重量測定し, 組織をホルマリン固定 (精巣はブアン固定), HE 染色標本を作製した. 精巣および睪臓の一部はグルタル固定し, 電子顕微鏡による観察を実施した. 【結果】体重は投与 25 週以降, C 群が A, B 群の平均体重を上まわったが, 剖検時体重は群間で有意差はなかった. 血液学的検査, 生化学測定項目にも群間で有意差のある項目はなかった. 器官重量では精巣が, B > A > C 群の順に重く (p < 0.05), 組織所見では, 精細管の萎縮が C 群では中等度の変化が 4 例, B 群では軽度の変化が 1 例に, A 群では軽~中等度の変化が 6 例と, 変化の程度にばらつきが観察され, 精細管の萎縮と共に Leydig 細胞の肥大過形成, Sertoli 細胞の空胞化も観察された. また, 精細管の萎縮は D 群の 5 例にも認められ, 変化の程度, 発生頻度は C 群と同等であった. 睪臓では, B 群で腺房細胞の壊死が, 他群より高頻度, 程度も強く認められた. 【まとめ】離乳期からミニブタに食用油投与することにより, SHRSP の場合と異なる変化が観察され, ミニブタでは精巣, 睪臓に病理組織学的変化が生じ, 精巣精細管萎縮の程度は投与した油種により異なることが明らかになった. 電顕観察結果も合わせ報告する.

## ラット前立腺における DNA メチル化の過齢性変化

P-037

## Dysregulated maintenance of CpG methylation in rat prostate correlated with aging

○中島 信明, 武田 真記夫, 大塚 亮一, 林 宏一, 山口 悟, 高橋 尚史, 檜本 幸子, 桑原 真紀, 小坂 忠司, 吉田 敏則, 青山 博昭, 原田 孝則

(財)残留農薬研究所

演者らは第 25 回本学会において、SD ラットに対するメトキシクロルの周産期高用量暴露により遅延型の前立腺肥大が誘発されることを報告した。その遅延型発現に関わるメカニズムの解明を目指し、10 および 52 週齢の対照動物間で前立腺肥大関連因子および DNA メチル化関連因子を比較して関わる加齢性要因を検索した。遺伝子発現の定量解析の結果、前立腺肥大に関与する遺伝子では *Clu*, *Plau*, *Srd5a2* の発現が 52 週齢で有意に増加しており、また、DNA メチル化に関与する遺伝子では *Uhrfl* の発現が 52 週齢で有意に減少していた。DNA メチル化解析の結果、グローバルな DNA のメチル化が 52 週齢で有意に減少しており、*Clu*, *Plau*, *Srd5a2* の転写開始部位の CpG アイランドは 52 週齢で有意な低メチル化を示した。ラットゲノムの *Uhrfl* のコード領域近辺にはアンドロゲン受容体に対する enhancer element が 7ヶ所存在するため ChIP assay を試みた結果、52 週齢では 3' 側の 3ヶ所でアンドロゲン受容体との結合が有意に減少していた。アンドロゲン受容体の遺伝子発現には有意な差は認められなかった。*Uhrfl* は DNA メチル化維持に関わる *Dnmt1* を DNA 複製部位にリクルートする極めて重要な因子であることから、加齢による *Uhrfl* 発現低下に基づいてグローバルな DNA の低メチル化がもたらされること、ならびに、前立腺における *Uhrfl* の発現はアンドロゲン受容体に支配されることが今回の実験結果から示唆された。詳細は不明であるが、加齢による DNA メチル化維持の不全がメトキシクロルによる遅延型前立腺肥大に関与している可能性が考えられた。

\*  
P-038

## Piperonyl butoxide (PBO) は抗エストロゲン作用によりラットの雌性生殖器官に毒性影響を与える

## Piperonyl butoxide (PBO) exerts adverse effects on female reproductive organ of rats by anti-estrogenic action

○林 清吾<sup>1,3)</sup>, 吉田 緑<sup>1)</sup>, 武田 賢和<sup>1)</sup>, 井上 薫<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>, 松尾 沙織里<sup>1)</sup>, 渡辺 元<sup>2)</sup>, 田谷 一善<sup>2)</sup>, 鈴木 浩悦<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>東京農工大学 獣医生理学教室, <sup>3)</sup>日本獣医生命科学大学 獣医生理学教室

【目的】殺虫剤の共力剤である PBO は子宮の萎縮を引き起こすことが報告されている。PBO の雌性生殖器官に対する影響と抗エストロゲン作用の有無について検討するために以下の実験を実施した。

【方法】＜実験 1＞6 週齢の Donryu 雌ラットに PBO を 5000, 10000 及び 20000 ppm の濃度で 4 週間混餌投与した。予備試験で体重増加抑制が認められたことから、PBO 投与群と同様の体重推移を示すように給餌量を調整した群を設け、体重増加抑制による影響の有無も同時に検討した。＜実験 2＞投与開始 2 週間前に卵巣摘出した Donryu 雌ラット (17 週齢) に PBO を 5000, 10000 及び 20000 ppm の濃度で 2 週間混餌投与した。同時に 17β-estradiol (E2) を 1 μg/kg の用量で 2 週間皮下投与した。投与終了後に剖検し、子宮重量を測定した。子宮は病理組織検査に供し、子宮粘膜上皮の高さを測定した。＜実験 3＞ヒトエストロゲンレセプター α (ERα) アンタゴニスト活性の有無についてレポーター遺伝子アッセイによる検討を行った。

【結果・考察】＜実験 1＞20000 ppm 投与群で投与後 1 週間は体重減少が認められたが、その後は僅かな増加を示した。また、同群で性周期の停止、閉鎖卵胞の増加、新黄体の減少、間質細胞の空胞化、子宮萎縮、膈上皮の粘液変性が認められた。20000 ppm 投与群と同様の体重推移を示すように調整した群では、体重減少後に性周期の停止が認められたが、その後は正常な性周期に復した。その他の群では、体重増加抑制は認められたが雌性生殖器官に影響は認められなかった。＜実験 2＞PBO 投与群で投与開始日と比較して体重減少が認められた。10000 ppm 以上投与群で子宮絶対重量が有意に低下したが、相対重量では有意差が認められなかった。子宮粘膜上皮の高さは 20000 ppm 投与群で有意に低下した。＜実験 3＞PBO は陽性対照物質である 4-hydroxytamoxifen と比較して弱い ERα アンタゴニスト活性があることが示された。以上より、PBO は弱い抗エストロゲン作用を有するだけでなく、卵巣等に毒性影響を及ぼす可能性が示唆された。

## 異なるペルオキシゾーム増殖剤による卵胞への毒性影響の比較

P-039

## A comparison among effects of PPARs on ovarian follicles in rats

○吉田 緑<sup>1)</sup>, 武田 賢和<sup>1)</sup>, 林 清吾<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>, 井上 薫<sup>1)</sup>, 松尾 沙織里<sup>2)</sup>, 渡辺 元<sup>2)</sup>, 田谷 一善<sup>2)</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>東京農工大学 獣医生理学教室

ペルオキシゾーム (PPAR) 増殖剤であるジエチルヘキシルフタル酸 (DEHP) は、ラットの卵胞発育を阻害し E2 レベルを低下させ、閉鎖卵胞を増加する。一方、PPAR $\alpha$ / $\gamma$ のラットへの投与では、グラーフ卵胞が非破裂黄体化する特徴的な形態像が報告されている (Sato et al., 2009)。我々は、3種類の PPAR 剤、DEHP、ジエチルヘキシルアジピン酸 (DEHA) およびクロフィブラート (CF) の卵胞への影響を比較した。7週齢の Donryu ラットに DEHP 3000 mg/kg bw/day, DEHA 2000 mg/kg bw/day を強制経口投与、CF 2500 ppm は混餌にて約 2 および 4 週間投与し、卵巣の形態学的変化および卵巣関連ホルモンを検索した。対照群は各性周期を示す時期に、投与群は発情前期および発情期の膣スメア像を示す時期に解剖した。その結果、DEHP および DEHA 群の性周期は、投与開始約 1 週間後より異常が観察されたが、CF 群では規則正しい性周期であった。また 2 週間投与後の DEHP 群で卵巣重量の有意な低下が観察された。投与による形態への影響は、DEHP と DEHA 群のみで観察された。これらの投与群の卵巣では、形態学的に大型閉鎖卵胞の増加、グラーフ卵胞数の減少、非破裂大型卵胞の黄体化、黄体化のう胞が、低頻度ではあるが観察され、対照群にはこれらの変化は認められなかった。投与期間による増悪化は認められなかった。ホルモン測定では、発情前期の E2 値が DEHP および DEHA 群で低下した。以上の結果より、PPAR 剤は、大型卵胞の発育および排卵時の卵胞破裂に影響することが確認された。卵胞発育には E2 の低下が、破裂への阻害にはプロスタグランジンが関与していると考えられた。CF 群で影響が認められなかったことから、検索した化学物質の卵胞への影響は PPAR $\gamma$ による作用と推察した。

\*  
P-040

## Hedgehog シグナルの関与が示唆された表皮及び皮膚付属腺過形成

## Epidermal and skin appendages hyperplasia through the activation of hedgehog signaling

○大村 功<sup>1)</sup>, 松本 正博<sup>2)</sup>, 宇波 明<sup>1)</sup>, 大石 裕司<sup>3)</sup>, 渡部 浩治<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>アステラス製薬(株) 安全性研究所 分子毒性研究室, <sup>2)</sup>アステラス製薬(株) 安全性研究所 毒性病理研究室,  
<sup>3)</sup>アステラス製薬(株) 安全性研究所

【目的】化合物 A および B のラット反復投与毒性試験で認められた表皮及び皮膚付属腺過形成のメカニズムをトキシコゲノミクスアプローチによって解析したので結果を報告する。【方法】化合物 A および B を雄性 CrI:CD(SD) ラット (6 週齢) に 4 週間反復静脈内投与し、その動物の皮膚組織から抽出した total RNA を GeneChip (Rat 230 2.0, Affymetrix) に供し網羅的遺伝子発現解析を行った。また、マウス胎児皮膚由来の NIH3T3 細胞に対して化合物を暴露し、TaqMan プローブを用いた real time-PCR によって遺伝子発現の変動を調べた。【結果】網羅的遺伝子発現解析により、過形成が認められたラット皮膚において hedgehog シグナル経路に関連する遺伝子群が発現亢進していることが明らかとなった。NIH3T3 細胞に対してこれらの化合物を暴露し、Hedgehog シグナル経路の構成因子の一つである転写因子 *Gli1* の mRNA 発現量を調べたところ、過形成を惹起した化合物はこの遺伝子の発現を誘導したが、同様の薬効を有する他の化合物の暴露では誘導は認められなかった。また、Hedgehog シグナル経路の特異的阻害剤 cyclopamine の共暴露により、*Gli1* 遺伝子の発現は抑制された。【考察】Hedgehog シグナル経路では、受容体に Hedgehog が結合すると細胞内にシグナルが伝達される。その結果、転写因子 *Gli1* を介して標的遺伝子の転写が活性化されるが、*Gli1* 自身も Hedgehog シグナルの標的遺伝子の一つであり、その発現誘導はシグナル経路活性化の指標となる。in vitro の検討において *Gli1* 遺伝子の発現誘導は化合物 A, B の暴露でのみ認められたことに加え、Hedgehog シグナル経路の特異的阻害剤 cyclopamine の共暴露によってその誘導は阻害された。Hedgehog シグナル経路は、毛包や皮脂腺、乳腺などの発生に関与し、その経路の制御異常は基底細胞癌など皮膚の増殖性病変の一因となることが知られていることから、これら二つの毒性化合物は hedgehog シグナル経路を直接活性化することによって表皮・皮膚付属腺の過形成を惹起したと考えられた。

\*  
P-041

## 若齢および成熟ラットにおける塩酸セミカルバジド誘発骨・軟骨および血管病変の比較

Age-related susceptibility to induction of osteochondral and vascular lesions by semicarbazide hydrochloride in rats

○高橋 美和, 吉田 緑, 井上 薫, 森川 朋美, 林 清吾, 松尾 沙織里, 入江 かをる, 西川 秋佳

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

【背景】セミカルバジド (SEM) は、ガラス容器のパッキン製造過程において発泡剤として使用されるアゾジカルボンアミドの熱分解物質で、ベビーフードなどの瓶詰食品中から検出されている。一方、SEM はコラーゲンやエラスチンの架橋反応を阻害するラチロゲンの一種として知られ、骨・軟骨の形成異常や動脈中膜障害を引き起こすことが知られている。体重当たりの SEM 摂取量は成人よりも乳幼児で高いことが報告されていることから、若齢動物における SEM の毒性影響を検討した。【方法】3 および 20 週齢の雌性 SD ラットに塩酸 SEM 0, 500, 1000 ppm あるいは 0, 1000 ppm をそれぞれ 4 週間混餌投与した。半数の動物はさらに 2 週間基礎飼料を与え、回復群とした。剖検により全身諸臓器を観察、採取し、骨・血管病変を中心に組織学的検索を行った。【結果】若齢動物では 500 および 1000 ppm 群において、肉眼的に膝関節、胸骨、尾の変形が観察された。組織学的には骨端軟骨の肥厚、配列不整や関節軟骨の変形など重度の骨・軟骨病変が認められたが、回復群では病変の減弱が明らかであった。また、4 週間投与および回復群ともに、胸部大動脈において弾性板の粗造化や弾性線維の形状変化を認めた。一方、成熟動物では骨・軟骨病変は比較的軽度であった。組織学的には腓骨骨端軟骨の亀裂が特徴的であり、回復群においても同様の病変が認められた。成熟動物では 4 週間投与および回復群ともに胸部大動脈の変化は認められなかった。【考察】若齢動物における体重当たりの塩酸 SEM 摂取量は成熟動物の約 2 倍であったが、若齢動物では 500 ppm 以上で、成熟動物の 1000 ppm 群に比べ重度の骨・軟骨および血管病変が認められたことから、塩酸 SEM に対しより高い感受性を有すると考えられた。また、病変の程度や回復の有無は、標的組織の発育過程により異なることが示された。

\*  
P-042

## 成長期ラットにおける Dexamethasone 投与時の大腿骨と胸骨の病理組織学的相違

The histopathological difference between femur and sternum in young rats with dexamethasone treatment

○野口 ちひろ, 松江 健太, 山下 晴洋, 石原 朋子, 石井 愛子, 中西 豊, 櫻井 孝信, 佐藤 靖

大正製薬(株) 安全性・動態研究所

【目的】反復毒性試験において骨の病理組織学的検査を行う際には、通常、評価部位として、大腿骨及び胸骨が選択されている。一方、骨はその部位により種々に異なった形態や成熟過程から成り、それらの相違を考慮して評価を行うべき器官であることが報告されている (第 25 回毒性病理学会 野口ら)。本研究では、若齢動物における薬物誘発性骨毒性の検出感度の向上を目的とし、成長期動物の骨において成長阻害を起こすことが報告されている Dexamethasone (DEX) を若齢ラットに投与し、大腿骨及び胸骨への影響の相違について病理組織学的変化を検索した。

【方法】6 週齢の雄性 CrI:CD(SD) ラット (各群 6 匹) を用い、0.5% メチルセルロース水溶液に懸濁した DEX の 0 (対照), 0.3, 1, 3 mg/kg を 14 日間反復経口投与後、安楽殺を行い、大腿骨遠位部及び胸骨を 10% 中性緩衝ホルマリン液にて固定後、Plank-Rychlo 法にて脱灰、パラフィン切片を作製し、HE 染色標本等を用いて病理組織学的変化を検索した。

【結果及び考察】全ての DEX 投与群の大腿骨には、成長板の増殖帯、成熟帯、肥大及び石灰化帯の菲薄化、軟骨変性帯及び骨形成帯の肥厚が顕著に観察され、これらの所見は、成長期の動物への DEX 投与時に報告されている変化と同様であった。一方、胸骨では成長板の肥大及び石灰化帯における軟骨細胞の肥大が観察され、大腿骨とは異なる組織変化が得られたが、これらの大腿骨及び胸骨の変化は、共に軟骨内骨化の遅延を示唆する一連の変化であると考えられた。本試験の結果から、骨への薬物の影響は部位による特異性があり、骨の毒性病理組織学的評価を行う際には、評価部位による病理組織所見の相違を考慮して実施すべきと考えられた。

P-043

## ジェランガム K3B646 のラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験

28-day repeated dose toxicity study of gellan gum K3B646 in rats.

○小川 三由紀<sup>1)</sup>, 萩原 昭裕<sup>1)</sup>, 土井 悠子<sup>1)</sup>, 今井 則夫<sup>1)</sup>, 中島 弘尚<sup>1)</sup>, 大本 俊郎<sup>2)</sup>, 浅井 似和夫<sup>2)</sup>,  
安原 加壽雄<sup>2)</sup>, 林 新茂<sup>2)</sup>

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

【はじめに】ジェランガムは *Sphingomonas elodea* が産生する直鎖状のヘテロ多糖類で、グルコース、グルクロン酸、グルコース、ラムノースの4つの糖の繰返し単位から構成される。食品添加物の増粘安定剤として幅広い食品に使用されているが、従来株 (*S. elodea* S60 株) が産生するジェランガムは、食品にわずかな異臭を発生させていた。今回、異臭の原因であったアリルスルファターゼ活性と  $\beta$ -グルクロナダーゼ活性を欠失した GBAD-1 株により産生されたジェランガム K3B646 をラットに 28 日間反復投与し、その毒性影響を検討した。【方法】1 群雌雄各 6 例の 5 週齢 Crl:CD(SD) 系ラットにジェランガム K3B646 の 0, 0.5, 1.5 および 5.0% を混餌投与し、一般状態の観察、体重、摂餌量および摂水量測定、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定および全身諸器官の病理組織学的検査を実施した。【結果と考察】投与期間中、いずれの群にも死亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検および病理組織学的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。器官重量の測定では、雌雄の 5.0% 群および雌の 1.5% 群に盲腸重量の高値がみられたが、繊維成分などの炭水化物の高用量摂取でみられる生理的な適応反応と考えられた。【結論】本試験条件下におけるジェランガム K3B646 の無毒性量 (NOAEL) は 5.0% (雄 4,074 mg/kg/日、雌 3,687 mg/kg/日) 群であると考えられた。

\*  
P-044

## 水溶性高分子を反復静脈内投与した際の動物への影響

Effects of repeated intravenous dose of water-soluble large molecules in animals

○北澤 郁恵, 伊東 志野, 香川 雄輔, 末廣 美紀, 橋詰 修人, 南澤 由佳, 川上 詔夫, 中島 真一

生化学工業(株) 中央研究所 安全性代謝研究室

【目的】本研究は水溶性高分子を反復静脈内投与した際の動物への非特異的な影響について検討し、同様な物性を有する薬剤の毒性評価に必要な背景情報を得ることを目的として実施した。

【方法】薬物送達系のキャリアーや代用血漿剤として古くから静脈内投与で用いられるデキストラン (DEX) を代用血漿剤の規格 (デキストラン 40, 分子量 40 000, 低分子 DEX 投与群) と高分子量の DEX (分子量 200 000 - 300 000, 高分子 DEX 投与群) を代用血漿剤と同濃度の 10%, 5 mL/kg の容量で雄性 SD ラット (投与開始時 7 週齢), 各群 6 例に 28 日間反復静脈内投与した。陰性対照物質として生理食塩液を同様に投与した。

【結果】低分子、高分子 DEX 投与群の全例で、肺、脾臓、肝臓に器官重量増加、マクロファージによる異物貪食像、肝細胞質の空胞等の組織所見が認められた。肝細胞質の空胞は鉄ヘマトキシリン染色で青色に染まり、被験物質の肝細胞への蓄積が示唆された。上記所見の程度は高分子 DEX の方が低分子 DEX に比べ、高度だった。高分子 DEX 投与群全例で、腎糸球体内に PAS 陽性に染まる顆粒状沈着物、ならびに皮質内尿管周囲毛細血管の拡張が認められた。拡張した毛細血管は糸球体内の沈着物に類似した PAS 陽性の顆粒状物を容れていた。

\*  
P-045

## ブタ冠動脈の薬剤溶出ステント重複留置部位の病理組織

## Histopathology of porcine coronary artery implanted with overlapping of drug-eluting stent

○坂岡 篤<sup>1)</sup>, 寺尾 壽子<sup>1)</sup>, 田崎 雅子<sup>1)</sup>, 磯部 厚志<sup>1)</sup>, 井上 知紀<sup>1)</sup>, 蟹澤 成好<sup>2)</sup>, 萩原 仁美<sup>1)</sup><sup>1)</sup>テルモ(株) 研究開発本部評価センター, <sup>2)</sup>(財)食品薬品安全センター 秦野研究所

【背景】虚血性心疾患に対する治療法として、冠動脈狭窄部をステントにより拡張する治療法が汎用されている。金属ステント(BMS)では20%前後の症例で再狭窄が起こり、再治療が必要となるため、最近、狭窄抑制薬剤をコーティングした薬剤溶出ステント(DES)の使用が主流で、長い狭窄部では2本のステントを一部重ねて留置する手技が汎用されるが、DES重複部では薬剤量が倍増するため、その影響を病理組織学的に検索する必要がある。今回、2種のDESと1種のBMSをブタの冠動脈に1ヵ月間重複留置し、組織変化を比較観察した。

【方法】Sirolimus溶出ステント、Biolimus A9(BA9)溶出ステントまたはBMSを、ブタの右冠動脈にそれぞれ約50%重複させて留置し、2週、4週あるいは12週後に剖検した。ステント留置血管を樹脂包埋し、HE染色標本を顕微鏡観察した(各ステント留置4週後、BA9溶出ステント留置12週後)。また、ステント留置血管内腔面を各ステント留置2週あるいは4週後に走査型電子顕微鏡で観察した。

【結果】留置4週後のBMS留置血管は良好な内皮被覆を示し、新生内膜層は平滑筋細胞増生が主体であった。一方、DES留置血管内皮部の細胞被覆はBMSと比べ不完全で、新生内膜にはフィブリンの沈着、炎症細胞の浸潤を伴う肉芽様の反応が認められた。DES留置12週後では平滑筋細胞が主体の内膜新生であった。2種のDESを比較したところ、BA9溶出ステント留置血管では炎症は軽度で、内皮細胞被覆も良好であった。

【まとめ】留置4週後までの早期ではDES留置血管で治癒遅延が認められ、ステント重複部ではその傾向が顕著であったが、留置12週後には治癒していた。2種のDESはともにリムス系薬剤を搭載しているにも関わらず、炎症反応と内皮細胞被覆に差異が認められた。このことから、薬剤の薬理作用だけでなく、ステントの設計全体が組織反応に影響することが示唆された。

\*  
P-046

## 生体組織接着剤の視神経に対する安全性評価

## The safety evaluation of tissue adhesive to the optic nerve in rabbits

○原野 里美<sup>1)</sup>, 藤本 美穂<sup>1)</sup>, 石澤 由希<sup>1)</sup>, 新屋 希子<sup>1)</sup>, 清川 見香<sup>1)</sup>, 宮柱 澄香<sup>2)</sup>, 松井 元<sup>1)</sup>, 志垣 隆通<sup>1)</sup><sup>1)</sup>(財)化学及血清療法研究所 病理部, <sup>2)</sup>(財)化学及血清療法研究所 蛋白質製剤研究部

【はじめに】脳外科手術で生体組織接着剤(以下、接着剤)が使用される際に、術部から滴下した接着剤が視神経に付着することがある。このような場合の安全性に関する情報を求める臨床現場からの声も少なくなかったことから、今回、ウサギの視神経に対する接着剤の安全性について評価した。

【方法】麻酔下で、ウサギ(日本白色種、雄、15週齢)の頭蓋骨を露出させた。左冠状縫合上に直径1cmの穿孔孔を作製した。硬膜を切開し、脳底にサーフローの外筒を挿入し、接着剤もしくは生理食塩液を投与し、閉頭した。視神経と接着剤が接触することを確認するため、投与直後に一部の動物を剖検した。生存させた動物は、処置前後で一般状態観察及び眼科的検査を実施した。処置後7日目に剖検し、視神経、眼球に加え、脳、動眼神経も採材した。定法に従い、ヘマトキシリン・エオジン染色、ボディアン染色及びブルクソールファストブルー染色を施し、病理組織検査を実施した。

【結果】一般状態観察及び眼科的検査では、いずれの群でも、観察期間中に異常は認められなかった。剖検では、接着剤を投与した群では、視神経と接着剤の接触が確認されたが、異常はみられなかった。病理組織検査において、接着剤を投与した群では、接着剤投与に起因する視神経鞘または脳髄膜の炎症性変化が認められる例もあったが、視神経、動眼神経ともに神経線維自体に変化は認められなかった。

【まとめ】いずれの検査においても接着剤投与による異常は見られなかった。病理組織検査において、接着剤が接触する視神経鞘及び髄膜に軽い炎症性変化が認められたが、その組織刺激性は軽微であり、内部の神経組織に炎症並びに変性壊死等の変化を起こして視力障害をきたす可能性は低いと考察された。

\*  
P-047

## フィブリン糊とポリグリコール酸不織布の被覆が創傷治癒に及ぼす効果に関する病理組織学的検討

Histopathological study concerning the effect of covering of fibrin glue combined with polyglycolic acid felt on wound healing

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

<sup>1)</sup>(財)化学及血清療法研究所 病理部, <sup>2)</sup>京都医療センター 頭頸部外科

**【緒言】**口腔癌の手術で、癌を切除した部分をフィブリン糊とポリグリコール酸不織布 (PGA シート) で被覆すると、疼痛の軽減効果、創部の癒傷収縮抑制効果がみられるとの臨床報告がある。今回、このフィブリン糊と PGA シートの被覆が創傷治癒に及ぼす効果を動物モデルを用いて病理組織学的に検討した。

**【方法】**モルモット (Hartley, 雄, 5 週齢) の背部に全層皮膚欠損創 (1.5cm 四方) を 2 箇所作製し、ここに検体としてフィブリン糊 + PGA シート, 無処置, コラーゲン使用人工皮膚を用いて皮膚欠損創に被覆処置を施した。処置後 8 日目及び 2 週目に処置部の写真撮影ならびに解剖を実施し、検体被覆率の算出と画像解析ソフトを用いて創傷面積の計測を行い創傷面積の温存率を算出した。採材した組織は常法に従い組織標本を作製し、病理組織学的検査を行って治癒経過を観察した。

**【結果】**処置後 2 週目の検体被覆率及び創傷面積の温存率において顕著な差が認められた。フィブリン糊 + PGA シート群では、処置後 2 週間経過しても高い検体被覆率を保ち、8 割の動物で検体が剥がれずに創面を被覆していた。そのため、処置後 2 週目でも他群と比較して、高い創傷面積を保っていた。他群では、7 割以上の動物で、検体毎あるいは検体の一部を創面に残して剥離していた。フィブリン糊 + PGA シート群の病理組織検査では、PGA シートの繊維間に自己組織 (線維, 新生血管) が増生し、組織欠損部を置換していた。

**【まとめ】**組織欠損部をフィブリン糊と PGA シートで被覆することにより、欠損部に自己組織増生のスペースが保持されるとともに、フィブリン糊と PGA シートを足場として繊維間に自己組織が入り込んで増生し、検体を剥がれにくくしていると考えられた。以上より、臨床で認められている疼痛緩和及び創傷収縮抑制の効果は、創傷部が検体によって長期間被覆されることによって生じている可能性が示唆された。

\*  
P-048

## ラットの経皮投与毒性試験における投与部位皮膚の組織学的変化

Histopathological changes of the skin (treated site) in repeated dose dermal toxicity studies in rats

○押方 孝文, 隈部 志野, 満石 三喜男, 可徳 小四郎, 菅野 剛, 小林 梓, 浜村 政夫

三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部

**【目的】**医薬品 (外用剤) や化粧品の毒性評価として、経皮投与による毒性試験を行うが、投与部位皮膚の病理組織学的評価を正しく行うために、外用剤や化粧品の物理的・化学的性状に起因する組織反応の差を知っておくことは大変重要である。そこで、過去に当研究所で実施した反復経皮投与試験の投与部位皮膚を再評価したので報告する。

**【方法】**CrI:CD (SD) ラットを用いた反復経皮投与試験の偽処置対照群, 媒体対照群 (0.5% CMC-Na 溶液, オリーブ油等), 基剤対照群 [塗布剤 (ローション剤, 軟膏剤), 貼付剤] の HE 病理組織標本について再評価を行った。なお、すべての試験において、投与は、動物に首枷を常時装着するとともに、除毛部位をリント布等で覆い、その周囲を伸縮性包帯で巻いて固定する閉塞投与により行われている。

**【結果】**投与部位皮膚の主な変化として、炎症性細胞浸潤と表皮肥厚が認められた。炎症性細胞浸潤については、偽処置群と比べて、雌雄共にオリーブ油, ローション剤, 軟膏剤および貼付剤で増強する傾向を示した。表皮肥厚については、偽処置群と比較して、雄では軟膏剤および貼付剤で、雌ではオリーブ油, ローション剤, 軟膏剤および貼付剤で増強する傾向を示した。

**【考察】**オリーブ油や塗布剤の様な疎水性の剤については、拭き取り難いため、日々の拭き取りでも取り切れずに表皮に残存したものが酸化したか、細菌により分解されるなどして皮膚への刺激となった可能性が考えられた。また、貼付剤については、粘着性があるため、毎日の貼り替えが物理的刺激となったものと推察された。経皮投与毒性試験では、薬物の物理的・化学的性状によって、投与部位皮膚の変化が修飾されることが考えられるため、その点に十分注意して病理組織学的評価を行うことが大切である。

P-049

## ビーグル犬の経皮投与毒性試験における投与部位皮膚の組織学的変化

Histopathological changes of the skin (treated site) in percutaneous toxicity studies in dogs

○満石 三喜男, 隈部 志野, 押方 孝文, 小林 梓, 菅野 剛, 可徳 小四郎, 浜村 政夫

三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部

【目的】近年、外用剤は副作用が少なく、血中薬物濃度の維持や投薬が容易などの理由から、既存医薬品の外用剤への剤形変更が進んでいる。しかし、安全性試験における投与部位皮膚の背景病変の報告はほとんどない。今回、当研究所において過去に実施したイヌの反復経皮投与毒性試験由来の投与部位皮膚を組織学的に再評価したので報告する。【方法】安全性試験の偽処置対照群（背部を除毛し、首枷及びジャケットを装着）及び基剤対照群〔前述の操作に加えて、塗布剤（ローション剤、クリーム剤、軟膏剤）または貼付剤（テープ剤）を投与〕として用いられた7-11ヶ月齢の雌雄各82頭の投与部位皮膚のHE染色標本を観察した。【結果】偽処置対照群では軽微な表皮肥厚がみられたのみであった。また、ローション剤では変化はみられなかった。その他の基剤対照群（クリーム剤、軟膏剤及びテープ剤）では、表皮肥厚に加えて、真皮表層および毛嚢周囲の好中球を主体とした炎症性細胞浸潤がみられ、クリーム剤に比べ軟膏剤及びテープ剤で表皮肥厚及び真皮表層の炎症性細胞浸潤の発生頻度及び程度は強く、更に、軟膏剤では毛嚢周囲の炎症性細胞浸潤の発生頻度が高かった。【まとめ】ビーグル犬の経皮投与毒性試験における投与部位皮膚の変化の程度は、ローション剤≦偽処置群<クリーム剤<テープ剤<軟膏剤の順であった。特に軟膏剤で毛嚢周囲の炎症性細胞浸潤が強くみられたが、軟膏剤はクリーム剤に比べ粘性が高いため、日々の拭き取りでも取り切れずに残存し、それが酸化したか、細菌によって分解されるなどして皮膚への刺激となった可能性が考えられた。テープ剤においても真皮表層の炎症性細胞浸潤がみられたが、粘着性のあるテープ剤の貼り換えが刺激となったものと推測された。経皮投与毒性試験では、薬物の剤形、投与方法によって投与部位皮膚の変化が修飾されることが考えられるため、その点に十分注意して病理組織学的検査を行うことが大切である。

\*  
P-050

## ウサギ皮膚累積刺激性試験でみられた投与部位皮膚の組織学的変化

Histopathological changes of the skin (treated site) in cumulative skin irritation studies in rabbits

○隈部 志野, 小林 梓, 押方 孝文, 菅野 剛, 可徳 小四郎, 満石 三喜男, 浜村 政夫

三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部

【背景】ウサギを用いた皮膚累積刺激性試験は、医薬品や化粧品などの物質が連続的に皮膚に接触した場合に生じる局所的な毒性変化を確認するため行われる。被験物質の影響を正しく評価するためには、剤形の違いや投与方法による修飾の有無を把握することが重要である。今回、当研究所にて過去に実施した皮膚累積刺激性試験の標本を用いて、これらの要因の影響を病理組織学的に検討したので報告する。【方法】14または28日間の皮膚累積刺激性試験にて作製された、無処置対照群（背部皮膚の除毛のみ）、比較対照群（生理食塩水または注射用水の開放投与）および基剤対照群（ローション剤または軟膏剤の開放投与、テープ剤またはパップ剤の閉塞投与）の投与部位皮膚のHE染色標本（計87匹）を再評価した。【結果】基剤投与による影響が、ローション剤の1/2剤、軟膏剤の1/2剤、テープ剤の4/5剤およびパップ剤の1/2剤でみられた。主な変化は、表皮肥厚、真皮の炎症性細胞浸潤および角化亢進であった。表皮肥厚および真皮の炎症性細胞浸潤は、開放より閉塞投与で強く、また、開放投与ではローション剤より軟膏剤で、閉塞投与ではテープ剤よりパップ剤で強い傾向にあった。【考察】同じ剤形であっても、試験ごとに組織変化の程度に著しい差がみられたことから、基剤に含まれる成分の違いによって組織反応が大きく異なると考えられた。また、閉塞投与では、基剤成分以外に貼付処置による物理的な刺激が加わって、開放投与よりも変化の程度が強まったと考えられた。以上より、被験物質の投与部位皮膚への局所的な作用を判断する際には、基剤成分や投与処置による影響の有無を慎重に見極める必要があると考えられた。

\*  
P-051

## 免疫毒性試験における病理組織学的検査と免疫フェノタイピングの重要性

Combination of histopathological examination and immunophenotyping is important in immunotoxicological study

〇一ツ町 裕子, 藤枝 光博, 岡 宏昭, 鈴木 智, 河内 泰英, 箱井 加津男

大鵬薬品工業(株) 安全性研究所

【目的】近年、免疫毒性評価はガイドライン化されるなど注目されている。標準的毒性試験である病理組織学的検査とフローサイトメトリー法を用いた免疫フェノタイピングを組み合わせることで、より正確に免疫毒性プロファイルが評価できることを確認し、その重要性を示すことを目的に実験を行った。【方法】Cyclosporin A(CsA)を雄性 Crl:CD(SD) ラットに4週間反復経口投与を行った。投与開始後2週間及び投与終了時に採血及び剖検を行い、一般血液学的検査、フローサイトメトリー(FACS)による末梢血とリンパ・造血器系組織のリンパ球のフェノタイプ分類及び病理組織学的検査を行った。【結果及び考察】CsA投与により、末梢血では総リンパ球数はコントロール群と比べ差異を認めないものの、フェノタイプ分類ではT細胞数の割合が著減した。胸腺では、組織学的に髄質領域の減少が全例で認められ、フェノタイプ分類によりCD4陽性T細胞であることが示唆された。一方、脾臓ではCsA投与によりPALS領域のリンパ球の減少を認め、主にCD8陽性のCytotoxic T細胞である可能性が示唆された。下顎リンパ節では、組織学的には、投与終了時のみで傍皮質領域のリンパ球の減少を認めたが、フェノタイプ分類より、投与後2週間時でもT細胞の割合に減少傾向が認められたことから、器質の変化に先立ち、CsAによる障害が検出できることが確認された。以上の結果より、CsAは末梢血のT細胞、脾臓PALSのCD8陽性T細胞、リンパ節傍皮質T細胞、そして胸腺髄質領域のCD4陽性T細胞を障害することが確認された。FACSによる免疫フェノタイピングは血液学的検査で捉えられる末梢血のマーカーの前に変動すること、病理組織学的検査ではフェノタイプの同定がやや困難なこと、毒性変化の定量的評価や感度の点を考慮すると、これら複数の検査を組み合わせることでより詳細な免疫毒性プロファイルを提示することが出来た。なお、他の薬剤でも同様の実験を行ったので、その結果も併せて報告する。

P-052

## Cyclosporin A, Prednisolone 及び Ibuprofen の免疫毒性変化の検討

Immunotoxicity evaluation of cyclosporine A, prednisolone and ibuprofen

〇江田 景, 小松 弘幸, 久保田 貴之, 高尾 みゆき, 鈴木 慶幸, 橘田 久美子, 小林 吉彦, 楯野 恵美子, 田口 和博, 秋江 靖樹, 齋藤 明美, 岡田 啓

スギ生物科学研究所(株)

ラットを用いて、血液検査、病理検査及びリンパ球サブセット検査を実施し、Cyclosporin A (以下 CyA), Prednisolone (Pred) 及び Ibuprofen (Ibu) の免疫毒性変化について比較検討したのでその結果を報告する。【材料及び方法】6週齢の Crl:CD(SD) 系雄性ラットを用いて、対照群, CyA 25 mg/kg, Pred 100 mg/kg 及び Ibu 100 mg/kg 投与群を設け、4週間反復経口投与した。また、体重、血液学的検査、器官重量、病理組織学的検査及びリンパ球サブセット測定を実施した。【結果】血液検査では Pred 群で白血球、リンパ球数及び血清 gamma globulin の低下が認められた。CyA 及び Ibu 群では異常が認められなかった。病理学的検査では、CyA 群で胸腺の絶対及び相対重量の減少、皮質領域の増加及び髄質領域の減少、脾臓の PALS 領域及びリンパ球数及び濾胞胚中心の減少、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節及び小腸 Peyer's patches の濾胞胚中心萎縮、傍皮質領域 T 細胞の減少、Pred 群では胸腺及び脾臓の絶対及び相対重量の減少、脾臓、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節及び小腸 Peyer's patches の濾胞萎縮が認められた。Ibu 群では異常が認められなかった。リンパ球サブセット解析では、CyA 群で血液のリンパ球数、CD3+T 細胞数、CD4 + 細胞、CD8 + 細胞、胸腺及び脾臓の CD4 + 細胞、CD8 + 細胞数の低値、Pred 群で血液のリンパ球数、T 細胞数、CD45RA+B 細胞数、胸腺及び脾臓の CD3 + T 細胞数、CD4 + 及び CD8 + 細胞の減少が認められた。一方、Ibu 群では異常が認められなかった。【結論】以上、血液及び病理検査、リンパ球サブセット検査結果から、CyA 群と Pred 群では免疫毒性に関連した変化がみられたが、Ibu 群では同種の変化はみられなかった。

\*  
P-053

## マウスにおける薬剤性リン脂質症の免疫組織化学的評価法

Immunohistochemical evaluation method for drug-induced phospholipidosis in mice

○浅岡 由次, 井村 奈緒子, 才 貴史, 三好 智也, 富樫 裕子, 宮本 庸平

東レ(株) 医薬研究所 安全性研究室

【目的】 薬剤誘発性リン脂質症 (PLP) では、細胞内のライソゾームにカチオン性両親媒性薬剤とリン脂質の複合体が異常に蓄積し、病理組織学的に細胞質の空胞化が観察される。しかし、細胞内に脂肪が蓄積した場合も細胞質の空胞化が観察されるため、光学顕微鏡下での病理組織学的観察では両者の判別は困難である。そこで、PLP を誘発するケトコナゾールを投与したマウスの肝臓および腎臓を用いて、ライソゾームの膜蛋白である lysosomal associated membrane protein-2 (LAMP-2) および細胞内の脂肪の膜蛋白である adipophilin を免疫染色することで、PLP と細胞内の脂肪の蓄積を判別することが可能か否かについて検討した。

【方法】 雄 7 週齢の Crlj:CD1(ICR) マウスに 300 mg/kg/day のケトコナゾールを 7 日間反復経口投与した。溶媒対照として 0.25% トラガカントゴム溶液を用いた。最終投与の翌日に肝臓および腎臓を摘出した後、H.E. 染色標本ならびに LAMP-2 および adipophilin の免疫染色標本を作製し、光学顕微鏡下で観察した。また、電子顕微鏡による超微形態観察も実施した。

【結果およびまとめ】 ケトコナゾール投与群において、小葉中心性の肝細胞の空胞化および尿細管上皮細胞の空胞化が見られ、電子顕微鏡検査で PLP に特徴的な lamellar bodies が確認された。これらの空胞は LAMP-2 免疫染色陽性および adipophilin 免疫染色陰性を示した。一方、溶媒対照群およびケトコナゾール投与群で見られた小葉辺縁部の肝細胞および尿細管上皮細胞の空胞は、電子顕微鏡検査で脂肪滴であると確認され、LAMP-2 免疫染色陰性および adipophilin 免疫染色陽性を示した。以上より、マウスの肝臓および腎臓において、異常にリン脂質が蓄積したライソゾームと細胞内の脂肪滴は、LAMP-2 および adipophilin の免疫染色によって判別できることから、免疫組織化学的手法による PLP の評価は有用と考えられた。

P-054

## NASH-HCC 発症 STAM マウスにおける病理組織学的解析

Histopathological analysis of STAM mice

○武下 正憲, 山野 荘太郎, 梯 アンナ, 石井 真美, 蟹江 尚平, 魏 民, 鰐淵 英機

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】 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は、肝臓におけるメタボリックシンドロームの表現系として近年増加している疾患の一つであり、肝細胞癌 (HCC) の原因肝疾患としても注目されている。今回、肝炎の発症後、線維化を経て肝硬変、さらには HCC へと病態が短期間に進行する新規 NASH-HCC モデルが開発されたため、増殖性病変を中心に病理組織学的解析を行った。【方法】 実験動物として、STAM Mice C57BL/6N-NASH を用いた。生後 2 日齢で、糖尿病誘発薬であるストレプトゾトシン (STZ) を単回腹腔内投与した後、NASH 誘発群では、生後 4 週目より高脂肪食を与えた。一方対照群には、同様に基礎食である AIN-93G を与えた。各群とも生後 10 週及び 18 週にて剖検を行い、肝臓の病理組織学的解析を行った。【結果】 背景病変である NASH は、NASH 誘発群においては 10 週より全例において小葉中心性炎症細胞浸潤, ballooning, mallory body 等の所見を認めた (NAS :5)。一方対照群においては、これらの病変を認めなかった。NASH 誘発群では、10 週における foci, adenoma 及び HCC の発生頻度がそれぞれ 40, 40 及び 20%, 発生個数が  $1.8 \pm 3.0$ ,  $0.4 \pm 0.5$  及び  $0.2 \pm 0.4$  個であり、10 週より既に腫瘍性病変の発生を認めた。18 週においては、foci, adenoma 及び HCC の発生頻度がそれぞれ 100, 100 及び 71%, 発生個数が  $6.9 \pm 2.0$ ,  $4.9 \pm 4.3$  及び  $1.0 \pm 0.8$  個であり、高頻度に腫瘍性病変を認めた。一方対照群では、10 週において foci の発生、18 週においては foci 及び adenoma の発生を認めた。【結論】 今回の実験より、STAM マウスにおいて NASH を背景病変として foci 及び肝腫瘍性病変が高頻度に認められた。このモデルは、NASH を背景とした肝発癌研究の有益なツールに成り得ると考えられた。

\*  
P-055**SKG/Jcl マウスを用いた関節炎モデルの確立  
—特に病理組織学的変化に着目して**

A preliminary study on establishment of rheumatoid arthritis model using SKG/Jcl mice with a special reference to histopathological alterations

○榎本 幸子, 大沼 彩, 藤江 秀彰, 配島 淳子, 首藤 康文, 林 宏一, 富田 真理子, 千葉 裕子, 高橋 尚史,  
桑原 真紀, 原田 孝則

(財)残留農薬研究所

【目的】免疫毒性を有する化学物質は急性の免疫抑制に加え、慢性的な作用として自己免疫疾患にも影響を及ぼすことが懸念されているが、化学物質による自己免疫疾患の評価法はいまだ確立されていない。ヒトの慢性関節リウマチ (RA) は原因不明の慢性炎症性自己免疫疾患で、これに類似した症状を示す多くのモデル動物が確立されているが、その多くは重篤な急性関節炎を誘発することから、主として関節炎の抑制評価に使用されている。しかし、化学物質の慢性関節炎に対する影響を調べるためには、炎症が緩やかに持続する関節炎モデルが必要となる。そこで、本研究は RA と酷似した病変を自然発症する SKG マウスを用いて、緩やかな関節炎を誘発することを目的として実施した。【方法】5 週齢の雌 SKG/Jcl マウスに PBS または Curdlan (免疫賦活剤) を 1 回腹腔内に投与し、関節炎スコアと後肢の厚さを経時的に測定した。10 週齢時に全動物を剖検し、血液学的検査および末梢血のフローサイトメトリーを実施した。また、全身の病理組織学的検査に加え、指関節、手関節、足関節および膝関節について滑膜肥厚、炎症細胞浸潤および骨びらんの程度をスコア化し、その合計を Histological score として関節炎の評価を行なった。【結果】対照群ではごく軽微な自然発症性関節炎がみられた。Curdlan 投与群では関節炎の増強がみられ、関節炎スコアと後肢の厚さが経時的に増加し、Histological score も増加した。さらに、末梢血のリンパ球数、B 細胞および CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 制御性 T 細胞数が減少した。【結論】本モデルでは関節炎の進行が他モデルに比べ緩徐であることから、化学物質による増強・抑制のいずれの効果に対しても検索可能であると考えられた。また、Curdlan 投与群における慢性関節炎の増強には末梢血の CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 制御性 T 細胞の働きが関与している可能性が示唆された。

\*  
P-056**消化管 CYP の誘導と局在性の解析**

Analysis for induction and localization of intestinal cytochrome P450

○福原 裕司, 安藤 稔, 角 将一, 鈴木 勝也, 小松 加代子, 鈴木 倫, 小林 稔秀, 金子 公幸, 加藤 幾雄,  
内田 和美

(株)ヤクルト本社 中央研究所 安全性研究部

【緒言】CytochromeP450 (CYP) は肝臓・消化管、腎および脳などに分布する水酸化酵素ファミリーの総称で、薬物代謝などの反応に広く関与する。特に消化管 CYP については、食品-薬物相互作用の観点から近年多くの報告がなされている。肝臓 CYP に対してはこれまでに定量的評価および組織学的 (定性的) 評価がなされているが、消化管 CYP の組織学的評価については十分な報告がない。そこで我々は、CYP 誘導薬剤 (Dexamethasone) または食品 (St. John's wort) を投与したラットの小腸について、肝臓と同様な変化がみられることを検証し、さらに小腸における CYP の局在性を確認した。【方法】7 週齢の雄性 CrI:CD(SD) ラットに、蒸留水 (10 mL/kg)、Dexamethasone (DEX : 30 mg/kg)、St. John's wort (SJW : 1,000 mg/kg) をそれぞれ 14 日間 (DEX は 4 日間) 経口投与した。投与終了日の翌日 (DEX 群は翌々日)、小腸および肝臓を摘出し、H-E 染色、免疫組織化学染色 (抗 CYP3A1/3A2, 抗 CYP2B1/2B2)、および電子顕微鏡による観察を行った。また、小腸および肝臓の CYP3A1/3A2 について Western blotting を行い、CYP の発現量を確認した。【結果】DEX 群については CYP3A および CYP2B の誘導が小腸および肝臓で同程度に認められた。一方、SJW 群については CYP3A についてのみ誘導が認められ、誘導の程度は肝臓よりも小腸の方がやや高度であった。各群の小腸における抗 CYP 陽性細胞は空腸上部で最も多くみられ、CYP の発現に局在性が認められた。【総括】消化管においては、空腸上部をみることで、CYP への影響を組織学的に評価できると考えられた。また、薬物と比べて誘導能が弱い食品による CYP への影響を評価する場合、肝臓よりも小腸の方が反応性が高い可能性が示唆された。

\*  
P-057

## 2種の異なる皮膚線維化ラットモデル間のマクロファージと筋線維芽細胞の特性の比較

Comparisons of properties of macrophages and myofibroblasts between two different cutaneous fibrosis rat models

○ Juniantito Vetrizah, 井澤 武史, 矢野 遼, 桑村 充, 山手 丈至

大阪府立大学大学院 獣医病理学教室

Interaction of macrophages with myofibroblasts play central roles in fibrogenesis. Characteristics of macrophages and myofibroblasts were investigated in punch-made wound healing (WH) and bleomycin-induced scleroderma (BS) models in rats. In both models, ED1+ and ED2+ macrophages were predominant at early and mid stages, whereas OX6+ macrophage appeared later. Galectin-3 (fibrogenic factor) in WH was expressed exclusively in ED1+ macrophages; conversely, the expression in BS was highly correlated with ED1+, ED2+ and OX6+ macrophages. In BS, macrophage appearance was correlated closely to myofibroblast formation, of which appearance patterns were similar to those in granulation tissue phase of WH. In both models, the immunohistochemical marker expression analyses showed that pericytes and hair follicle dermal sheath cells might be possible precursors of myofibroblasts. In BS, particularly, hair follicle loss due to apoptosis appeared to be associated intimately with macrophage recruitment and subsequent fibrosis in perifollicular areas; the perifollicular fibrosis was characteristic of BS, resulting in greater cutaneous fibrosis in BS than WH. This study showed similarities and differences in properties of macrophages and myofibroblasts between WH and BS models. More detailed comparisons are under way.

P-058

脂肪組織器官培養系を用いた前駆脂肪細胞の局在と分化に関する研究  
—脂肪 Progenitor 細胞は成熟脂肪細胞の表面に存在する—

Research for distribution and differentiation of preadipocytes using organotypic culture system - Adipose progenitor cells on surface of mature adipocytes -

○穴山 久志<sup>1,2)</sup>, 前田 恵美子<sup>1)</sup>, 福田 良<sup>1)</sup>, 山手 丈至<sup>2)</sup><sup>1)</sup>武田薬品工業(株) 開発研究センター, <sup>2)</sup>大阪府立大学大学院 獣医病理学教室

【背景】生活習慣病のリスクファクターである肥満は、脂肪細胞の増数及び個々の脂肪細胞の肥大により生じる。脂肪細胞増数時の供給源となる脂肪 progenitor 細胞については、由来や所在について未だ議論の対象となっており、その分化についても不明な点が多い。本研究では、脂肪組織の新規 in vitro 実験系を用いて、脂肪 progenitor 細胞の局在及び progenitor 細胞から前駆脂肪細胞への分化について観察を行った。【方法】6週齢の雄性 Crl:CD(SD) ラットを安楽殺後、鼠径部皮下白色脂肪組織を採取し、McIlwain 型 tissue chopper を用いて、脂肪組織スライス標本作製した。スライス標本は Millicell-CM 上に静置し、通常培地あるいは insulin, dexamethasone 及び 3-isobutyl-1-methylxanthine を含む脂肪分化培地にて CO<sub>2</sub> インキュベータ内で培養した。Days 0, 2 及び 5 に、脂肪酸及び血管内皮細胞を BODIPY 及び *Griffonia simplicifolia* isolectin で標識し、Hoechst 33342 による核染色後、共焦点レーザー顕微鏡で脂肪組織構造の形態学的観察を実施した。【結果】Day 0 の標本観察からは、成熟脂肪細胞、複雑に分岐しながら脂肪細胞を囲むように走行する血管に加えて、小型の核及び非常に乏しい細胞質を有する細胞が多数認められた。脂肪分化培地 Day 2 標本では、細胞質に微細な脂肪滴を豊富に有する紡錘形あるいは多角形の前駆脂肪細胞が、血管周囲及び成熟脂肪細胞表面において多数認められた。Day 5 では、成熟脂肪細胞間に小型脂肪滴を有する数多くの前駆脂肪細胞が認められ、そのほとんどが lectin 陽性細胞と複雑な構造を形成していた。【考察】スライス標本を用いた脂肪組織器官培養系は、簡便かつ in vivo の状態を再現した有用な実験系であると考えられた。また今回の成績は、近年盛んに研究されている血管周囲細胞に加えて、成熟脂肪細胞表面に存在する脂肪 progenitor 細胞の意義を証明するものと考えられた。

\*  
P-059

## 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 (Pituitary specific transcription factor 1 の検討)

Investigation of a new pituitary tumor classification marker in rat - pituitary specific transcription factor 1 -

○安野 弘修, 宮本 由美子, 山崎 秀樹, 渡辺 武志, 穴山 久志, 村井 文, 佐野 智弥, 福田 良

武田薬品工業(株) 開発研究センター

【背景】 毒性病理分野では、前葉ホルモン産生に加え、前葉細胞の発生/分化及び各種ホルモンの産生/分泌に関わる転写因子の発現も精査した下垂体腫瘍の報告は少ない。我々は、第26回本学会において、Steroidogenic factor 1 (SF-1: LH/FSH 産生細胞系転写因子) がラット下垂体腫瘍の分類において、LH 産生細胞由来を示唆する有用な鑑別マーカー候補であることを示した。本検討では、さらにラット下垂体腫瘍での PRL/GH/TSH 産生細胞系転写因子である Pituitary specific transcription factor 1 (Pit-1) の発現を調べ、LH, PRL 等の前葉ホルモン産生及び SF-1 発現との関連を検討した。【方法】 正常下垂体: 7 週齢雄性 Crl:CD (SD) ラットの PRL/Pit-1, LH/Pit-1 及び LH/SF-1 の二重免疫染色を実施した (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 PRL 免疫染色により産生ホルモンを確認した過形成 5 例及び腺腫 44 例 (計 49 例) について SF-1 及び Pit-1 の免疫染色を行った。【結果】 正常下垂体では、Pit-1 が PRL 陽性細胞で陽性を示し、LH 陽性細胞で陰性であること、また、SF-1 陽性を示す PRL 陽性細胞が存在しないことが確認された。下垂体増殖性病変では、PRL 単独陽性増殖性病変並びに LH 及び PRL 両陽性増殖性病変の全例が Pit-1 陽性を示し、LH 単独陽性増殖性病変は、全て Pit-1 陰性であった。また、LH, PRL 及びその他下垂体ホルモンに陰性であった増殖性病変 (null cell adenoma) は、全て SF-1 に陽性で Pit-1 陰性であった。【考察】 Pit-1 はラット正常下垂体及び下垂体前葉増殖性病変において、PRL の産生と強く関連していることが示唆された。また、SF-1 陽性の null cell adenoma は Pit-1 に陰性であり、その増殖細胞が LH 及び FSH 産生細胞系譜に由来すると判断しうるさらなる証拠が得られた。多様性の高いラット下垂体腫瘍は発現ホルモンのみならず複数の転写因子 (Pit-1 及び SF-1) を組み合わせた分類精査を実施することにより、毒性評価上有用な情報が得られるものと考えられる。

\*  
P-060

## N-ethyl-N-nitrosourea (ENU) 誘発ラット中枢神経腫瘍の免疫組織化学的検討

Immunohistochemical analysis of rat central nervous system tumors induced by N-ethyl-N-nitrosourea

○大波 冴子, Cho Young-Man, 豊田 武士, 小川 久美子, 西川 秋佳

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

ヒトにおいて、中枢神経腫瘍は比較的発生頻度は低いものの、高悪性度の腫瘍では生命予後が悪く、正確なグレード分類が必要とされている。1980 年代からは、脳腫瘍の組織学的分類に免疫組織化学的手法が広く導入され、1990 年代からは、特に、Ki-67 抗原に対する MIB-1 抗体を用いた増殖能の測定は、腫瘍悪性度を推定するための重要な手段と考えられるようになってきている。実験動物においては、N-ethyl-N-nitrosourea (ENU) を妊娠ラットの尾静脈に投与する胎児期暴露により、ヒトの症例に類似した中枢神経腫瘍が誘発され、有用なモデルと考えられている。一方で、組織型やグレードについて免疫組織化学的手法を用いた詳細な検討は、あまりなされていない。今回我々は、妊娠 17 日目の F344 ラットに対し、ENU を 20 mg/kg b.w. 暴露し、生後 35 週目に計画解剖を行い、ラットに発生した複数の中枢神経腫瘍について、HE 標本下での細胞密度、細胞分裂像、血管内皮増殖巣および壊死巣の有無と、免疫染色による GFAP (glial fibrillary acidic protein), S-100, NFP (neurofilament protein) および Ki-67 などについて評価した。その結果、ラットにおいても、血管内皮増殖巣や壊死を示すグレード IV に分類される glioblastoma では、Ki-67 標識率は  $6.9 \pm 1.4\%$  であり、異型性の弱いグレード I あるいは II に分類される astrocytoma では、Ki-67 標識率は  $3.5 \pm 1.3\%$  であり、glioblastoma と astrocytoma では、Ki-67 標識率に有意 ( $p < 0.001$ ) な差があることが明らかとなった。以上より、Ki-67 を用いた増殖能の検討は、ラット中枢神経腫瘍においても、有用な検索法と考えられた。さらに、現在、他の免疫染色においても、ラット中枢神経腫瘍の組織型を推定するための有効な手段となりうるか、詳細な検討を行っている。

\*  
P-061

## 細胞極性に与える酸化ストレスの作用とその分子機構の解析

Oxidative stress induced a disturbance in cell polarity

○土屋 翔太郎, 堀越 洋輔, 竹腰 進

東海大学 医学部 基盤診療学系病理診断学

【目的】酸化ストレスは、炎症性疾患や癌などの病態発生あるいは重篤化に関与すると考えられている。これら病変部位では細胞極性の異常が観察されている。我々はこの細胞極性の異常を基盤として病態発生・重篤化を誘導する因子として酸化ストレスに着目した。本研究では、「酸化ストレス刺激が細胞極性にどのような作用を与えるか検証すると共に、その分子機構を明らかとすること」を目的とした。【方法】哺乳類培養上皮細胞であるMDCK(腎臓遠位尿管由来)を用いて酸化ストレス刺激を加え細胞極性に対する作用を以下の項目に着目し検討した。(1)上皮細胞のタイトジャンクションへ(TJ)の作用(2)極性を持った蛋白質輸送に関わるゴルジ体への作用(3)細胞極性制御因子であるaPKC, Par3への作用。これら(1)(2)(3)について免疫組織化学を用いて検討した。さらに、四塩化炭素による酸化ストレス傷害モデルラット(ウイスター系)の肝組織形態に対する作用を検討した【結果】極性化したMDCK細胞にH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を処理した結果、aPKC, Par3のTJへの局在化が阻害された。また、ゴルジ体マーカーであるGM130の核周囲へ局在化が阻害された。一方、TJ形成に関わるZO-1のTJへの局在化や細胞間接着分子E-cadherinの局在化は一見、正常であった。さらに、免疫共沈降法を用いた解析からPar3と共沈降されるaPKCの量が酸化ストレス刺激により減少する事が明らかとなった。これら結果は、酸化ストレス傷害モデルラット肝臓でも同様の異常が観察された。【考察】Par3-aPKC複合体の形成は上皮細胞の極性制御に必須である事が報告されている。今回の解析から酸化ストレスによる細胞傷害は、極性制御因子であるaPKC, Par3に作用しそれら複合体の形成を阻害(機能異常)した結果、細胞極性の異常が誘導されたと考えられる。

P-062

## 抗体医薬品開発における組織交差反応性試験成績の位置づけ

Implication of the results of tissue cross reactivity study in therapeutic antibody development

○加藤 淳彦, 藤井 悦子, 松尾 沙織里, 三好 昌夫, 林 修次, 足立 健児, 鈴木 雅実

中外製薬(株) 安全性研究部

抗体医薬品等のバイオ製剤開発ガイドラインであるICH S6 addendum作成にあたって、ヒト組織ならびに非臨床評価動物種組織パネルを用いた組織交差反応性(tissue cross reactivity TCR)試験の位置づけについて、活発な議論が現在も続いている。これまでに我々は、ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体(アクテムラ®)の開発の過程で、このTCR試験を、当該抗体製剤の特性を勘案しながら実施し、そのうちいくつかの成績について公表してきた<sup>1,2)</sup>。今回は、これらの成績をまとめ、抗体医薬品開発におけるTCR試験成績の取得と、その評価時に考慮すべき点を、以下の通り整理・検討した。(1)開発抗体が、免疫組織化学染色に適さない場合、当該抗体に化学修飾による標識を施し検出することは可能であるが、結合活性等への化学修飾の影響を考慮する必要がある。(2)開発抗体以外の、より高感度な免疫染色用抗体が使用可能な場合、広範な抗原分布に関する情報を得ることができる。(3)上記の抗原分布の成績のみを根拠としたリスクアセスメントは、過大・過小評価のいずれをも招く危険があるが、他の非臨床・臨床試験の成績と組み合わせることで、有用な情報となることがある。以上のような観点に留意することで、抗体医薬品開発の過程でTCR試験成績を有効に活用できるものと考えられる。

1) A.Kato et al, Regul Toxicol Pharmacol. 2009 53:46-51. IL-6R distribution in normal human and cynomolgus monkey tissues.

2) H.Takai et al, Acta histochemica. In press. The importance of characterization of FITC-labeled antibodies used in tissue cross-reactivity studies.

\*  
P-063**妊娠末期および哺育初期における母動物の組織学的変化と  
血液学的・血液生化学的变化**

Histopathology, hematology, and blood chemistry on pregnancy and lactation in rat

○爰島 洋子, 川迫 一史, 友成 由紀, 土居 卓也, 涌生 ゆみ, 土谷 稔

三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部

反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を実施する上で、毒性変化と妊娠・分娩・授乳に関連する変化の鑑別は重要である。しかしながら、妊娠末期および哺育初期における組織学的変化についての報告は少ない。そこで、妊娠末期（妊娠 17, 20 日）および哺育初期（哺育 1 日, 4 日）の母動物について病理組織学的検査を行い、妊娠・分娩・授乳との関連を調べた。また、同時に血液学的・血液生化学的検査を実施し、それらとの関連性についても検討した。当社で実施した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（28 試験）の対照群（哺育 4 日）についても回顧的検索を実施した。経時的観察において、卵巣の黄体および子宮内膜では妊娠、出産、哺育に伴う生理学的変化が認められた。このほか、副腎皮質球状帯細胞の脂肪滴増加（妊娠 20 日～哺育期）が認められ、総蛋白・アルブミンの低値や電解質の低値との関連が疑われた。また、脾臓の赤血球系髄外造血および大腿骨髄の赤血球系造血細胞の増加と血液学的検査における貧血傾向が認められ（全検査期間）、出産前後に特に強く認められた。回顧的検索においては、多数例に脾臓の赤血球系髄外造血増加、少数例に腎臓近位尿管上皮および胃の壁細胞に変性・壊死が認められた。哺育 4 日目では血中尿素窒素（BUN）、クレアチニンの軽微な増加が認められており、軽微な腎障害が発現していることが疑われた。このほか、白血球百分率においてリンパ球率の低下と好中球率の増加、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長、血小板数の増加および血中カルシウムの低値（全検査期間）および ALP の高値（妊娠 17 日および哺育 4 日目）が認められたが、関連が疑われる組織変化は認められなかった。以上のことから、妊娠・分娩・哺育は母動物に大きな影響を与え、種々の検査項目や組織に変化が認められる。母動物への毒性変化を正しく判断するためにはこれらの変化を把握することが必要不可欠である。

\*  
P-064**ニトロソ化合物によるラット肺・肝がん発生における  
LPA 受容体遺伝子異常の関与**

Possible involvement of lysophosphatidic acid receptor-5 gene in the development of lung and liver tumors of rats

○岡部 恭子, 福嶋 伸之, 辻内 俊文

近畿大学 理工学部 生命科学科

【研究の目的】 リゾフォスファチジン酸（LPA）は、細胞の増殖・分化・形態形成など様々な生物学的作用を示す生理活性脂質である。LPA は膜貫通型タンパク質である G タンパク質共役型受容体（LPA 受容体）に結合し作用を示す。現在までに、LPA1～6 の LPA 受容体が同定されている。近年、がん細胞において LPA 受容体の発現異常が報告されているものの、がん発生・増殖における LPA 受容体の役割については未だ不明な点が多い。今回我々は、ニトロソ化合物で誘発したラット肺腺癌及び肝細胞癌発生・増殖における LPA5 遺伝子異常の関与について検索した。また、LPA5 遺伝子発現細胞を用いて LPA に対する反応性を解析した。【材料と方法】 動物は 6 週齢雄 Wistar 及び F344 ラットを用い、ニトロソ化合物によって誘発した肺腺癌 6 例と肝細胞癌 6 例について遺伝子解析を行った。LPA5 遺伝子発現はリアルタイム RT-PCR 法、DNA メチル化解析には Methylation Specific PCR 法にて検索した。対照群としてラット正常肺・肝組織を用いた。また、RH7777（肝細胞癌由来）及び RLCNR（肺腺癌由来）細胞に LPA 処理を行い細胞増殖能、運動・浸潤能の解析も行った。【結果と考察】 LPA5 遺伝子発現は、正常肺・肝組織に比して肺腺癌 6 例中 5 例、肝細胞癌 6 例中 4 例で増加が見られた。LPA5 遺伝子 5' 上流領域における DNA メチル化状態は、正常肺・肝組織では高メチル化であるのに対し、発現増加の見られた肺腺癌・肝細胞癌では低メチル化であった。一方、RH7777 及び RLCNR 細胞では LPA 処理により細胞増殖能、運動・浸潤能の上昇がみられた。以上の結果から、ニトロソ化合物による肺腺癌・肝細胞癌の発生・増殖に LPA5 遺伝子異常が重要な役割を演じる事が示唆された。

\*  
P-065

## マウスでの薬物誘発性肝発癌における Constitutive Androstane Receptor の関与

Involvement of constitutive androstane receptor in the process of chemical-inducible hepatocarcinogenesis in mice

○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>, 林 清吾<sup>1)</sup>, 小澤 正吾<sup>2)</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

【背景】 Constitutive Androstane Receptor (CAR) はげっ歯類での phenobarbital (PB) による肝肥大及び肝発癌において重要な役割を担っていることが知られている。しかし、他の CYP2B を誘導する非遺伝毒性肝発癌物質による肝肥大/肝発癌過程における CAR の関与には不明な点が多い。我々は昨年度の本学会において、CYP2B 誘導剤である piperonyl butoxide (PBO), decabromodiphenyl ether (DBDE), PB を Wild 及び CAR knock-out (KO) マウスに短期間投与し、DBDE では CAR 依存性の、PBO では CAR 非依存的な肝肥大誘発経路が存在することを報告した。今回は同じ化合物を用いて、肝発癌と CAR の関与について検討した。

【方法】 5 週齢の雄 Wild 及び CARKO マウスに diethylnitrosamine (DEN, 90 mg/kg) を腹腔内投与し、その 1 週間後から PBO (5000 ppm), DBDE (50000 ppm) または PB (500 ppm) を 27 週間混餌投与する 2 段階肝発癌実験を実施した。対照群には DEN 処置後、基礎食を 27 週間与えた。剖検後、肝臓 HE 標本を作製し、病理組織学的な検索を行った。

【結果及び考察】 PBO と PB は Wild マウスに主として好酸性変異肝細胞巣及び好酸性肝細胞腺腫を誘発したが、これらの発生個数は PBO, PB を投与した CARKO マウスでは顕著に減少し、PB では観察されなかった。一方、DBDE 投与は Wild, CARKO マウスともに好塩基性の変異肝細胞巣/肝細胞腺腫の発生個数を有意に増加させた。この 2 段階肝発癌実験の結果より、PBO と PB は CAR 依存的に好酸性の肝増殖性病変を誘発し、DBDE は CAR 非依存的に好塩基性の肝増殖性病変を増加させることが明らかとなった。本実験の結論として、CAR 非依存的な肝肥大を示す PBO が CAR 依存的な肝発癌を誘発する一方で、DBDE はその逆であったことから、CYP2B 誘導を伴う肝肥大誘導は、必ずしも CAR を介した肝発癌過程とは関連しないことが示唆された。

\*  
P-066

## げっ歯類における Constitutive androstane receptor (CAR) を介した肝発がんメカニズム：肝前がん病変・腫瘍における細胞増殖関連因子の発現

Hepatocarcinogenesis through constitutive androstane receptor in rodents: Expression of proliferation-related factors in liver preneoplastic/neoplastic lesions.

○井上 薫<sup>1)</sup>, 吉田 緑<sup>1)</sup>, 坂本 洋平<sup>1)</sup>, 高橋 美和<sup>1)</sup>, 林 清吾<sup>1)</sup>, 武田 賢和<sup>1)</sup>, 入江 かをる<sup>1)</sup>, 松尾 沙織里<sup>1)</sup>, 小澤 正吾<sup>2)</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

CAR ノックアウト (KO) マウスを用いた研究より、phenobarbital (PB) あるいは piperonyl butoxide (PBO) 投与により C3H 系 Wild マウスにおいて誘発された変異肝細胞巣/腺腫の多くは好酸性で、これら好酸性病変の発生には CAR の関与が、また decabromodiphenyl ether (DBDE) 投与により多く発生する好塩基性変異肝細胞巣/腺腫は CAR 以外の機序で発生する可能性が示唆されている。本研究では、CAR が関与するげっ歯類の肝発がん機序の解明を目的に、好酸性増殖性病変における細胞増殖関連因子 Cyclin D1 と TGF $\beta$  ファミリー (TGF $\beta$  receptor1, 2, Smad 3) の発現について検索した。6 週齢の雄性 CARKO マウスあるいは Wild マウス (C3H 系) に diethylnitrosamine (DEN) を 90 mg/kg 単回腹腔内投与し、1 週間後から 5000 ppm PBO, 50,000 ppm DBDE, 500 ppm PB を 13 週間あるいは 27 週間反復混餌投与した。対照群には DEN 投与後基礎飼料を与えた。13 週目における PCNA 陽性肝細胞数には、Wild マウスの全投与群とも有意な増加は見られず、CARKO マウスの各投与群とも差はなかった。real-time PCR 法により検索した肝臓の Cyclin D1, TGF $\beta$  receptors 及び Smad3 mRNA 発現レベルには、CAR 特異的と考えられる変動は認められなかった。27 週目に見られた変異肝細胞巣/腺腫について Cyclin D1, TGF $\beta$  receptor 1, 2 及びリン酸化 Smad3 (p-Smad3) の局在を免疫組織化学的に検索した結果、Cyclin D1 は変異肝細胞巣、腺腫とも好酸性病変では核内に、好塩基性病変では細胞質内に認められた。p-Smad3 は両タイプの病変とも陽性であったが、好塩基性病変の方が強陽性であった。TGF $\beta$  receptors は、変異肝細胞巣、腺腫とも陽性を示したが、両タイプの病変における染色性に差はなかった。以上より、CAR が発生に関与する好酸性病変で見られた Cyclin D1 の核内移行は本病変の細胞増殖に関与するが、TGF $\beta$  ファミリーはげっ歯類の肝腫瘍に発現するものの、好酸性病変に特異的ではないことが示唆された。

\*  
P-067

## オメプラゾールのラット肝発がん促進作用機序に関する分子病理学的解析

Molecular pathological analysis on the mechanism of the liver tumor promotion by omeprazole in rats

○林 仁美<sup>1,2)</sup>, 剣持 明<sup>1,2)</sup>, 嶋本 敬介<sup>1,2)</sup>, 谷合 枝里子<sup>1,2)</sup>, 盛田 怜子<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>3)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>, 三森 国敏<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

【目的】オメプラゾール (OPZ) は、ラット用いた発がん性試験において、肝に腫瘍性結節を誘発することは知られているが、その発がん機序については明確にされていない。一方、CYP1A を誘導するβナフトフラボンやペロニルブトキサイドなどは、肝発がん性を示すことが知られており、その発がん機序には活性酸素 (ROS) の産生による酸化ストレスの関与が示唆されている。OPZ も CYP1A を誘導することが知られ、その肝腫瘍誘発性に ROS 産生の関与が推察されることから、ラット肝二段階発がんモデルを用いて OPZ による発がん促進時の分子機序の解析を行った。【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 週間後から OPZ を 276 mg/kg の割合で 6 週間にわたり連日 1 回強制経口投与した。OPZ 投与開始 1 週間後に 2/3 部分肝切除を行った。【結果】OPZ 投与群では、体重増加抑制が実験開始 3 週から観察され、肝重量の有意な増加が認められた。組織学的には、OPZ 投与群で肝細胞の肥大が認められ、ラット肝発がん前がん病変指標の glutathione S-transferase placental form (GST-P) 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、AhR gene battery である *Cyp1a1*, *1a2*, *Ugt1a6*, *Ald1a1* 及び NF-E2-related factor 2 に制御される *Gstm1*, *Gpx2*, *Yc2* の増加が認められた。さらに脂質過酸化の指標である TBARS 測定において有意な増加が認められた。【考察】OPZ による発がん促進の機序に CYP1A の誘導を介した ROS 産生に伴う酸化ストレスの関与が示唆された。現在、酸化ストレスの指標である 8OHdG の解析を行っている。

P-068

## Indole-3-carbinol (I3C) のラット肝発がんプロモーションに対する N-acetyl-L-cysteine (NAC) による抑制作用の分子機序解析

Molecular analysis of the mechanism of N-acetyl-L-cysteine-induced suppression against the liver tumor promotion by indole-3-carbinol in rats

○嶋本 敬介<sup>1,2)</sup>, 剣持 明<sup>1,2)</sup>, 林 仁美<sup>1,2)</sup>, 谷合 枝里子<sup>1,2)</sup>, 北条 友理<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>3)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</sup>, 渋谷 淳<sup>1)</sup>, 三森 国敏<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 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

【緒言】第 26 回日本毒性病理学会で、我々は I3C が肝腫瘍促進作用を有し、その機序に CYP1A 誘導による活性酸素 (ROS) 産生が関与することを報告した。その ROS 産生を抑制すれば、I3C の肝腫瘍促進作用は軽減されるという想定の下に、抗酸化剤の NAC を用いて、以下の実験を実施した。【方法】6 週齢の雄性 F344 ラットに diethylnitrosamine (DEN) によるイニシエーション後 2 週目より、DEN 単独群、0.5% I3C 混餌投与群 (I3C 群) 及び 0.5% I3C 混餌投与に加え 0.3% NAC の飲水投与群 (I3C+NAC 群) を設定し、それぞれの処置を 8 週間継続した。イニシエーション後 3 週目に 2/3 部分肝切除を実施した。【結果】I3C 群及び I3C+NAC 群は、DEN 単独群と比較して、摂餌量減少、体重増加抑制及び肝重量増加を示したが、I3C 群と I3C+NAC 群間では有意な変化はなかった。I3C 群及び I3C+NAC 群では、DEN 単独群に比べ、glutathione S-transferase placental form (GST-P) 陽性細胞巢の数と面積が増加したが、I3C+NAC 群では I3C 群に比し、その数及び面積は有意に減少した。肝の real-time RT-PCR 解析では、I3C+NAC 群は I3C 群に比べて *Cyp1a1* の mRNA 発現は変動しなかったが、*AhR* や第二相酵素関連遺伝子である *Nrf2*, *Nqo1* 及び *Gpx2* の発現が有意に減少した。また、抽出肝ミクロソーム画分における試験管内の総 ROS の産生反応では、2 mM 以上の NAC の添加により産生量が減少した。【考察】I3C 投与により生じた GST-P 陽性細胞巢の誘発増強は NAC 投与により抑制され、ROS を駆逐する第 2 相酵素遺伝子は発現抑制されていたことから、その変異細胞巢の抑制には NAC による ROS の直接除去の可能性が推察された。現在、酸化ストレスの指標である 8OHdG の解析を行っている。

\*  
P-069

## マウス二段階肝発がんモデルを用いた IQ の肝発がん性の検討

Promotion effects of 2-amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinoline in a two-stage hepatocarcinogenesis model of B6C3F1 mice

○謝 曉利, 魏 民, 梯 アンナ, 山田 貴宣, 大保 ゆみ, 林 修次, 鯉淵 英機

大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学

2-amino-3-methylimidazo [4,5-f] quinoline (IQ) is one of the genotoxic and carcinogenic heterocyclic amines (HCAs) produced during the cooking of meat and fish. This study was designed to study effect of IQ in a two-stage hepatocarcinogenesis model of B6C3F1 mice. 6-week-old male mice were subjected to two-thirds partial hepatectomy, followed by N-diethylnitrosamine (DEN) intraperitoneal injection and given a diet containing of 0, 30, 100 or 300 ppm IQ for 8 or 40 weeks. At 8 weeks, no obvious pathologic lesion was observed in all groups, although immunohistochemistry study of ki-67 revealed that proliferation of liver cells was significantly increased in DEN+300 ppm IQ group compared with DEN alone group. No cytokeratin (CK) 8/18-positive foci, which is a biomarker of mouse liver preneoplastic lesions, was detected in livers of all groups at 8 weeks. At 40 weeks, incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) and CK8/18-positive HCC were significantly increased in DEN+100 ppm IQ and DEN+300 ppm IQ groups compared with DEN alone group. These results demonstrated that IQ exerts promotion effects at week 40 in this two-stage hepatocarcinogenesis model.

\*  
P-070

## 離乳後 C57BL マウスを用いた Diethylnitrosamine 誘発肝発癌モデルの確立

Establishment of diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis model in postweaning C57BL/6 mice

○串田 昌彦<sup>1,2)</sup>, Stacy M Corthals<sup>1)</sup>, Lisa M Kamendulis<sup>1)</sup>, Tyler J Peat<sup>1)</sup>, Thomas D Baird<sup>1)</sup>, James E Klaunig<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Center for Environmental Health, Department of Pharmacology and Toxicology, Indiana University School of Medicine,<sup>2)</sup>住友化学(株) 生物環境科学研究所

【目的】C57BL系マウスは遺伝子改変マウスの系統として重要な系統であるが、肝発癌性に対しては抵抗性の系統であるため、通常は高感受性である離乳前の時期にDiethylnitrosamine (DEN)を投与することにより肝発癌を誘導する。しかしながらこの離乳前DEN投与モデルでは、誘発されるのは好塩基性前癌病変のみであり(Lee GH. Toxicol Pathol. 2000)、二段階発癌モデルなどへの利用は限定的である。そこで我々はDENの投与条件を検討することで、C57BL系マウスにおいて広く利用できる肝発癌モデルの確立を目指した。【方法】4週齢のC57BL/6マウスにDENを0,25,50,75mg/kgの用量でそれぞれ週1回、4もしくは8週間腹腔内投与し、投与後33週目にて肝臓の前癌病変について検討した。【結果】好塩基性変異肝細胞巢のみならず、好酸性及び明細胞性変異肝細胞巢についても用量相関性をもって誘導された。またそれらの前癌病変の内、一部はCytokeratin8/18、およびCytokeratin19に陽性を示し、これらの陽性細胞巢の発現にも用量相関性が認められた。毒性を考慮すると、至適投与法は50mg/kgを8週間投与であると考えられた。【結論】C57BL系マウスのDEN誘発肝発癌モデルの確立ができた。同モデルは今後C57BL系マウスのみならず、同系統を背景とする遺伝子改変マウスを用いた肝発癌研究に有用であると考えられる。また、前癌病変の解析としてCytokeratin8/18、19が有用であることが示された。

\*  
P-071

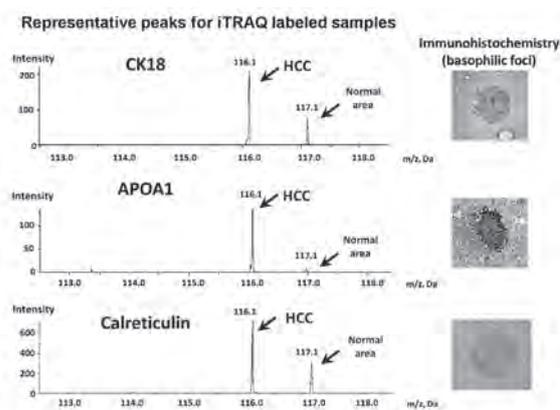
## マウス肝発がんにおける新規バイオマーカー候補分子の検討

## Identification of novel biomarker candidates in mice hepatocarcinogenesis

○梯 アンナ, 石井 真美, 山野 荘太郎, 魏 民, 神吉 将之, 鰐淵 英機

大阪市立大学大学院 医学研究科 都市環境病理学

【緒言】本研究では、マウス肝発がんにおけるプロテオミクスの視点から、肝臓組織より切り出した腫瘍性病変及び前がん病変（好塩基性細胞巣）による肝発がんに至る要因を解明した。【方法】動物は、C57BL/6J マウス（38 匹）及び B6C3F1 マウス（30 匹）を用い、14 日齢に肝発がん誘発剤である diethylnitrosamine (DEN; 10 mg/kg b.w.) の腹腔内投与を行い、27 及び 38 週目（C57BL/6J）または 18 及び 38 週目（B6C3F1）に動物を屠殺し、プロテオーム解析及び免疫染色を行った。【結果】ProteinPilot 2.0 Software を用いた解析では、109 個（C57BL/6J）及び 61 個（B6C3F1）の蛋白質が同定された。発現が有意に変化していた蛋白質の解析を行ったところ、細胞骨格系（cytokeratin (CK)18, apolipoprotein A-1 (APOA1), calreticulin (CALR), cingulin など）と急性期反応蛋白質の発現上昇及び代謝酵素の発現低下などが認められた。また、尿素代謝酵素の発現減少がみられた。マウス肝細胞癌、肝腺腫及び肝前がん病変において、CK8/18 complex, prohibitin 1 (PHB1), prohibitin 2 (PHB2), septin 9 (SEPT9) 及び CALR 蛋白質の発現上昇が免疫組織学的に確認された。【総括】今回の結果より、CK8/18, APOA1, CALR, PHB, PHB2 及び SEPT9 はマウス肝発がんにおいて、新たなバイオマーカーの一つになる可能性が示された。

\*  
P-072

## Estragole マウス肝発がん機序への遺伝子障害性メカニズムの関与

## Possible involvement of genotoxic mechanisms in estragole-induced carcinogenesis in the mouse liver.

○鈴木 裕太<sup>1)</sup>, 石井 雄二<sup>1)</sup>, 木島 綾希<sup>1)</sup>, 日比 大介<sup>1)</sup>, 金 美蘭<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】ハーブに含まれる有機化合物である Estragole (ES) はマウスにおいて肝発がん性が報告されている。Ames 試験は陰性であるが、ES 特異的 DNA 付加体 (ES-DNA) 形成が認められており、その発がん機序は不明である。そこで、ES の *in vivo* 変異原性について *gpt* delta マウスを用いて検討するとともに、ES-DNA の定量解析を行った。【方法】6 週齢の雌雄 B6C3F<sub>1</sub> *gpt* delta マウスに、ES (37.5, 75, 150 および 300 mg/kg b.w.) を週 5 日、13 週間強制経口投与した。雌の最高用量群において死亡がみられたことから、投与 8 日目より雌の最高用量を 250 mg/kg b.w. に変更した。投与 13 週目に動物を解剖し、大腿骨および肝臓を採取した。大腿骨からは骨髓を採取し、小核試験を行った。肝臓においてはレポーター遺伝子の *gpt* および *red/gam* (Spi) の変異頻度解析ならびに ES-DNA の定量解析を LC-MS/MS を用いて実施した。【結果】肝重量は、雄の全投与群および雌の最高用量群で有意な高値を示した。小核発現頻度は雌雄ともに対照群との間に有意差は認められなかった。雄の最高用量群および雌の 75 mg/kg b.w. 以上の投与群で *gpt* 遺伝子変異頻度の有意な高値が認められた。雌雄の最高用量群と対照群の変異スペクトラム解析の結果、雄では GC:TA transversion, 雌では GC:CG transversion および GC:AT transition 変異の発現頻度が対照群と比較して有意な高値を示した。また、雌の最高用量群で Spi 変異頻度の有意な高値が認められた。ES-DNA として、ES-3'-N<sup>2</sup>-dG, 3'-8-dG および 3'-N<sup>6</sup>-dA が雌雄ともに検出された。【考察】骨髓小核試験の結果は陰性であったが、発がん標的臓器である肝臓における *in vivo* 変異原性が明らかとなった。ES-DNA 生成量も雌雄ともに投与量依存的に増加したことから、ES のマウス肝発がん機序への遺伝子障害性メカニズムの関与が強く示唆された。

\*  
P-073

## エタノールはラット diethylnitrosamine 肝発がん感受性を促進する

Ethanol promotes diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats

○加藤 寛之, 内木 綾, 朝元 誠人, 高橋 智, 鈴木 周五, 白井 智之

名古屋市立大学大学院 医学研究科 実験病態病理学

【概要】 アルコールの成分であるエタノールは肝炎の原因となると共に、肝発がんのリスクファクターとしても重要である。これまでに肝において主要なギャップ結合タンパクである Connexin 32 (Cx32) の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) ラットを用いた研究から、Cx32 機能抑制による肝細胞間連絡能低下は、肝障害発現を抑制したり肝発がん物質に対する感受性を亢進することを明らかにし、Cx32 が個体レベルで肝発がん抑制的に作用する事を報告してきた。今回我々は、Cx32 正常機能時および非機能時におけるエタノールの肝障害の影響を検討すると共に、Diethylnitrosamine (DEN) 誘発肝発がん感受性に与える影響について追究した。【方法】

8 週齢雄 Tg および同腹の野生型 (Wild) ラットに、エタノール (EtOH 3.75g/kg/day, i. g.) を 2 週間投与した。対照としてそれぞれ無処置群を設けた。その後、全ての群に DEN 50ppm を飲水投与し、12 週間後に屠殺解剖を行った。それぞれ、Tg-EtOH 群、Tg-対照群、Wild-EtOH 群、Wild-対照群とし、EtOH による肝障害を、血清肝逸脱酵素値、HE 染色、脂肪染色およびエタノール代謝酵素である CYP2E1 の発現により比較検討した。また、DEN 肝発がん感受性を GST-P 陽性細胞巢の定量解析にて評価した。【結果と考察】 EtOH 投与は Tg、Wild いずれにおいても対照群に比較し著明に CYP2E1 を上昇させたが、本投与量では肝逸脱酵素の上昇や組織的な変化は認めず、Tg と Wild の間に差は認めなかった。しかし、DEN 投与後の GST-P 陽性細胞巢は、Tg と Wild 共に EtOH 群で対照群と比較し多く認めた。EtOH による GST-P 陽性細胞巢増加の程度に、Tg と Wild 間で明らかな差を認めなかった。以上より、エタノールは組織的な肝障害が起きなくても、その後の DEN 肝発がん感受性を上昇させる作用がある事が示唆された。今回の投与量では、エタノールの肝障害および肝発がん促進作用における Cx32 の機能は明らかではなかったが、エタノールの投与量や方法を変えたさらなる検討が必要と考えられる。

\*  
P-074

## Acetaminophen 誘発肝障害はラット diethylnitrosamine 肝発がん感受性を促進する

Preexistence of acetaminophen hepatic damage promotes diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats

○内木 綾, 朝元 誠人, 加藤 寛之, 佐藤 慎哉, 高橋 智, 白井 智之

名古屋市立大学大学院 医学研究科 実験病態病理学

肝において、慢性肝障害は肝発がんのリスクファクターの一つとして極めて重要である。Acetaminophen (APAP) は、非ステロイド性解熱鎮痛薬としてヒトで広く汎用されており、しばしば肝障害を引き起こす。我々はこれまでに、肝において主要なギャップ結合タンパクである Connexin 32 (Cx32) の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) ラットを作製し、Cx32 機能抑制による肝細胞間連絡能低下は、複数の肝障害物質による肝障害に対し抵抗性に働き、肝発がん物質に対する感受性を上昇をさせることを明らかにし、Cx32 が肝発がん抑制的に作用することを報告してきた。今回我々は、APAP 肝障害が、Diethylnitrosamine (DEN) 誘発肝発がん感受性に与える影響を Cx32 正常機能時および非機能時について明らかにするため、7 週齢雄 Tg および同腹の野生型 (Wild) ラットに、APAP (500 mg/kg, i. g.) を 5 週間、10 回 (2 回 / 週) 投与した。対照としてそれぞれ無処置群を設けた。その後、DEN50ppm を飲水投与し、6、および 12 週間後に屠殺解剖を行った。肝組織ホルマリン固定標本において、APAP による肝障害発現の評価と GST-P 免疫染色における陽性細胞巢の解析を行った。その結果、APAP 投与群では、小葉中心性の肝細胞死が観察され、Wild ラットと比較して Tg ラットでは肝障害発現が弱い傾向を認めた。Tg および Wild ラットいずれにおいても、DEN 投与による GSTP 陽性領域形成は、無処置群と比較し APAP 投与群で増大を認め、Tg によりその傾向が顕著であった。また、いずれの群でも Adenoma の形成を認めたが、APAP による有意な Adenoma 発生率の変化は見られなかった。しかし、Tg における APAP 投与群では、Ki67 陽性異型細胞巢の増加を認めた。以上より、APAP による肝障害の存在は、DEN 肝発がん感受性を上昇させ、その作用は Cx32 非機能時により強いことが示唆された。

P-075

## コネキシン 43 siRNA 導入によるラット肝細胞癌細胞株の転移・浸潤能の抑制

The suppression of metastasis and invasion ability of rat hepatoma cells by connexin 43-siRNA transfection

○小川 久美子<sup>1)</sup>, Pitchakarn Pornsiri<sup>2)</sup>, 鈴木 周五<sup>2)</sup>, Cho Young-Man<sup>1)</sup>, 西川 秋佳<sup>1)</sup>, 白井 智之<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部, <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

【はじめに】がんによる死亡を減少させるため、転移の機序の解明とその抑制方法の開発は最も重要な課題の1つである。我々は、これまでにラット自然肺転移肝細胞癌モデルから、ヌードマウス尾静脈内投与後の肺への転移能が異なる肝細胞癌細胞株を複数樹立した。高転移株と低転移株間での cDNA アレイ解析より、高転移株では低転移株やラット正常肝組織と比較して、コネキシン 43 (Cx43) の発現が高いことが示された。本実験では、siRNA を用いて、高転移株での Cx43 の発現を抑制し、浸潤および転移への影響を検討した。【方法】ラット肝細胞癌高転移株にリポフェクション法によって Cx43 siRNA あるいは control siRNA を導入した。まず in vitro において、WST-1 アッセイにて細胞増殖能を評価した。フィブロネクチンを化学誘因物質として用い、ボイデンチャンバーでの移動、浸潤能を検討すると共に、培養上清中の MMP 2 および MMP 9 をゼイモグラフィーで検討した。また、導入 24 時間後の細胞を 1x10<sup>6</sup> 個ヌードマウス尾静脈から投与し、3 週後の肺転移巣を病理組織標本上で定量的に解析した。【結果】siRNA によって Cx43 の発現は 50% 以下に抑制された。Cx43 siRNA 導入は control siRNA 導入細胞と比較し、1) 細胞増殖には変化は示さなかった。2) 細胞の移動能および浸潤能は、それぞれ 36% (P<0.05) および 68% (P<0.001) 抑制された。3) 活性型 MMP 9 の分泌は、40% (P<0.05) 抑制された。4) ヌードマウスの肺転移巣は、単位面積あたりの数および面積において、それぞれ 66% (P<0.01) および 68% (P<0.05) 減少した。5) 転移巣での Ki67 陽性率および cleaved caspase 3 陽性率は減少傾向にあるものの、有意差を認めなかった。【結論】以上より、肝細胞癌の細胞浸潤および血中循環腫瘍細胞の肺への生着における、Cx43 の治療標的としての可能性が示唆された。

P-076

## Cx32 欠損マウスにおける自然発生病変の検索

Investigation of spontaneous lesions in Cx32KO mice

○牧野 俊彦, 五十嵐 功, 前嶋 孝典, 甲斐 清徳, 寺西 宗広, 三分一所 厚司

第一三共(株) 安全性研究所

【目的】Cx32 は、肝臓をはじめ各種器官・組織に存在する Gap Junction (GJ) の構成タンパクであり、隣接する細胞同士のコミュニケーションを介して細胞のホメオスタシスの維持に関与することが知られている。Cx32 は細胞の分化や増殖、癌化に関与していると考えられており、癌組織中でその発現が低下していることが知られている。本試験では、Cx32 遺伝子をノックアウトしたマウス (Cx32KO) と野生型マウスを約 24 箇月間飼育し、Cx32 欠損による各種器官・組織の腫瘍性病変および非腫瘍性病変の発生を検索した。

【材料と方法】Cx32KO マウス (雄: Cx32Y<sup>-/-</sup>, 雌: Cx32<sup>-/-</sup>) および野生型マウス (C57BL/6, 雄: Cx32Y<sup>+/+</sup>, 雌: Cx32<sup>+/+</sup>), 雌雄各 50 例を約 24 箇月間飼育した。飼育期間終了後、全動物をエーテル麻酔下にて安楽殺し、全身の臓器を採取し、病理組織学的検査を実施した。

【結果および考察】雄の肝臓で有意な hepatocellular carcinoma の発現増加 (wild type: 0/50, Cx32KO: 9/50, p<0.01) が認められ、統計学的に有意ではないが、雄の hepatocellular adenoma (wild type: 0/50, Cx32KO: 4/50), 雌の hepatocellular adenoma (wild type: 1/50, Cx32KO: 5/50) および hepatocellular carcinoma (wild type: 0/50, Cx32KO: 2/50) の増加傾向が認められた。また、肝臓以外の組織に明らかな違いは認められなかった。これまでの報告では Cx32KO マウスを 18 箇月飼育しても自然発症性肝腫瘍の発現増加は認められていないが、24 箇月間飼育では自然発症性肝腫瘍の発生が促進されることが示唆された。

\*  
P-077***gpt delta rat* を用いたダンマル樹脂の *in vivo* 変異原性および  
発がん修飾作用の検討**Examination of *in vivo* mutagenicity and carcinogenicity in the *gpt delta rat* with  
dammar resin○大保 ゆみ<sup>1)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>, 田尻 正喜<sup>1)</sup>, 謝 暁利<sup>1)</sup>, 増村 健一<sup>2)</sup>, 能美 健彦<sup>2)</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>国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部

【はじめに】ダンマル樹脂は、増粘安定剤として食品に使用されている。本研究では、*gpt delta* ラットを用いて *in vivo* 変異原性の有無と発がん修飾作用の検討を同時に行った。【方法】6週齢の雄性 *gpt delta* ラットを5群に分け、1～3群に実験開始日から4週間に diethylnitrosamine (DEN; 100 mg/kg, 実験開始日単回, 腹腔内投与), N-methyl-N-nitrosourea (MNU; 20 mg/kg, 週2回, 腹腔内投与), 1,2-dimethylhydrazine (DMH; 40 mg/kg, 週2回, 皮下投与), N-butyl-N-(4-hydroxypropyl)nitrosamine (BBN; 0.05% 飲水投与, 1週～2週) および dihydroxybutyl-di-N-propylnitrosamine (DHPN; 0.1% 飲水投与, 3週～4週) の投与を行い (DMBDD 処置), 1週間の休薬期間の後, 1群には13週間0.03%ダンマル樹脂混餌投与, 2群には13週間2%ダンマル樹脂混餌投与, 3群には基礎食を投与した。4, 5群は実験開始6週目より13週間, それぞれ2%ダンマル樹脂混餌投与および基礎食投与とした。実験開始後18週に屠殺剖検し, 標的臓器の病理組織学的検索および変異原性試験を行った。【結果と考察】肝臓の GST-P 陽性細胞巢の発生個数および面積の結果, DMBDD + 2%ダンマル樹脂群において, DMBDD 単独群に比較して GST-P 陽性細胞巢の面積の有意な増加が見られた。また, 4, 5群の肝臓における変異原性を検討した結果 *gpt* 遺伝子および *red/gam* 遺伝子の突然変異体頻度に有意な変化は見られなかった。他臓器においては現在検討中である。以上より, ダンマル樹脂は変異原性を示さないことが明らかとなった。また, 肝臓がん促進作用を有する可能性が示唆された。

\*  
P-078**食品中の CYP1A2 誘導剤の複合投与による estragole の *in vivo* 変異原性への影響**Combined effects of food-derived CYP1A2 inducers on *in vivo* mutagenicity of  
estragole○北澤 隆宏<sup>1)</sup>, 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>, 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】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。また、ESは薬物代謝酵素 CYP1A2 および sulfotransferase により代謝されることによって、DNA 付加体を形成することが知られている。β-naphthoflavone (β-NF) および thiabendazole (TBZ) は食品に含まれる化学物質であり、CYP1A2 を誘導することが知られている。これまでに β-NF および TBZ をそれぞれ単独では CYP1A2 を誘導しない投与量 (200 ppm および 100 ppm) で複合投与した時、加算的に CYP1A2 が誘導されることを明らかにしている。本研究では、食品中から同時摂取する可能性のあるこれら化学物質の複合影響を検討する目的で、ラットにおける ES と CYP 誘導剤の複合投与による *in vivo* 変異原性への影響を遺伝子改変動物 F344 *gpt delta* ラットを用いて検討した。【方法】F344 *gpt delta* ラットを用いて ES (200 mg/kg/b.w.) を経口投与, β-NF (200 ppm) および TBZ (100 ppm) を混餌投与した。群構成は ES 単独投与群, ES+β-NF 投与群, ES+TBZ 投与群, ES+β-NF+TBZ 投与群に対照群を加えた5群構成とし, 4週間の投与を行い, 投与終了後解剖し, 肝臓を採取した。【結果】ES 単独投与群では体重への影響はみられなかったが, ES と CYP 誘導剤との複合投与群では, 対照群または ES 単独投与群と比べ有意な低値がみられた。摂餌量は群間に差はみられなかった。肝臓重量は ES 単独および ES+β-NF+TBZ, ES+β-NF 複合投与群で対照群と比べ相対重量の有意な高値がみられたが, ES 単独投与群の間に差はみられなかった。【考察】ES および CYP 誘導剤の複合投与群で体重の低値と肝相対重量の高値がみられた。*in vivo* 変異原性への影響を *gpt* アッセイを用いて検討し, その結果を併せて報告する予定である。

\*  
P-079F344 *gpt delta* ラットを用いた包括的試験法によるサフロールの  
*in vivo* 遺伝毒性と酸化的 DNA 損傷の検索*In vivo* genotoxicity and oxidative DNA damage of safrole in comprehensive toxicity studies using *gpt delta* rats○金 美蘭<sup>1)</sup>, 鈴木 裕太<sup>1)</sup>, 日比 大介<sup>1)</sup>, 井上 智紀<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】 ササツラスオイル, スパイスやエッセンシャルオイルの主成分であるサフロールはげっ歯類の肝臓に発がん性を有することが知られている。特異的 DNA 付加体の形成や高用量投与による酸化的 DNA 損傷の報告はあるが, その発がん過程に遺伝毒性メカニズムが関与しているか否かはまだ不明である。また, 一般毒性に関しても十分な情報がないことから, 今回, 13 週間反復投与毒性試験を *gpt delta* ラットを用いて実施する包括的試験法により, サフロールの一般毒性ならびに *in vivo* 変異原性を検索した。【方法】 F344 *gpt delta* ラットに発がん用量の 0.5 または 0.1% のサフロールを 13 週間混餌投与した。対照群には基礎飼料を同様に投与した。実験終了後, 一般毒性評価に加え, 肝臓については PCNA ならびに GST-P 陽性肝細胞の定量的解析, 肝 DNA 中の 8-OHdG レベルの測定と *gpt* と Spi 変異頻度解析を行った。【結果】 投与 2 週目からサフロール投与群で有意な体重増加抑制が見られ, 雄の 0.5% 投与群と雌の投与群の絶対肝重量, 雌の 0.5% 投与群の相対肝重量が対照群に比べ有意に増加し, 病理組織学的にも雌雄の投与群で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。一方, 臓器重量, 血液学的検査と血清生化学的検査において毒性学的意義がある変化は認められなかった。GST-P 陽性細胞の数, 面積ならびに PCNA 陽性細胞率と 8-OHdG レベルには雌雄の投与群で有意な増加が見られた。また, 雄の 0.5% 投与群で *gpt* 遺伝子突然変異頻度が対照群に比べ有意に増加した。【考察】 発がん用量のサフロールを 13 週間ラットに混餌投与したが重篤な毒性は認められなかった。一方, 発がん標的臓器の肝臓において, レポーター遺伝子 *gpt* の変異頻度が上昇し, また 8-OHdG レベルの上昇が認められたことから, サフロールの肝発がん機序には酸化的 DNA 損傷を含めた遺伝毒性機序の関与の可能性が示された。今後, 雌の肝臓における *in vivo* 変異原性試験結果を加えて報告する予定である。

\*  
P-080*gpt delta* transgenic rat におけるシリマリンの化学予防効果Chemopreventive effects of silymarin in *gpt delta* transgenic rats○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>, 高宗 万希子<sup>1)</sup>, 山田 雅巳<sup>1)</sup>, 田中 卓二<sup>3,4)</sup>, 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, <sup>2)</sup>酪農学園大学 獣医栄養生理学, <sup>3)</sup>東海細胞研究所,<sup>4)</sup>金沢医科大学 腫瘍病理学

【目的】 オオアザミに含まれるシリマリンは 3 種のフラバノリグナン (silybin, silychrystin, silydianin) を含有する抽出精製物で, その化学予防効果が期待されている。ラットの大腸発がんモデルにおいても, その抗腫瘍効果が報告されているが, 発がん抑制のメカニズムは未だ解明されていない。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。我々は *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い, ラットの大腸発がんモデルに対するシリマリンの化学予防効果を検討すると共に, バクテリアを用いて *in vitro* におけるシリマリンの突然変異誘発抑制効果を検索した。【実験】 (実験 1) 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。実験開始 4 週目で前がん病変解析と *gpt* アッセイを行い, 32 週目でがんの発生について検索した。(実験 2) アルキル化剤に高い感受性を示すサルモネラ YG7108 を用いて DMH 誘発突然変異に対するシリマリンの抑制効果を検討した。【結果】 (実験 1) DMH/DSS 複合投与群において観察された前がん病変と腫瘍の発生は, シリマリンの投与により有意に抑制された。*In vivo* での *gpt* 遺伝子突然変異頻度はシリマリンの投与で 3 割ほど抑制された。(実験 2) シリマリンは DMH による突然変異誘発を 8 割以上抑制した。【結論】 これらの結果は, シリマリンが DMH/DSS 複合投与によって誘発される大腸がんに対して予防効果を示すこと, そしてその抑制効果の少なくとも一部は DMH の遺伝毒性を抑制することによって示唆されていると考えられた。

P-081

## 大腸陰窩の単クローン性獲得過程：キメラマウスを用いた解析

Development of colonic crypts from polyclonal to monoclonal: Analysis in chimeric mice

○塚本 徹哉<sup>1,2)</sup>, 山本 昌美<sup>3)</sup>, 高須 伸二<sup>4)</sup>, 日下部 守昭<sup>5)</sup>, 立松 正衛<sup>6)</sup><sup>1)</sup>三重大学大学院 医学系研究科 修復再生病理学分野,<sup>2)</sup>藤田保健衛生大学 医学部 病理学, <sup>3)</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>4)</sup>国立がん研究センター研究所 がん予防基礎研究プロジェクト, <sup>5)</sup>東京大学大学院 農学研究科 食品安全研究センター,<sup>6)</sup>日本バイオアッセイ研究センター

近年、癌幹細胞は癌組織の維持に重要な役割を果たしている事が明らかになってきたが、組織内での役割は明らかにされていない。一方、正常大腸陰窩では、腺底部に1個ないし複数個の幹細胞が存在すると言われているが、陰窩の形成過程は不明のままである。今回、C3H ⇄ C57BL/6 Green mouse 凝集キメラマウスを作製し、大腸陰窩の clonality を経時的に検索した。生後4, 7, 14, 28, 56日(D)のキメラマウスをそれぞれ2, 3, 3, 3, 2匹屠殺し、大腸粘膜を粘膜面と平行に薄切し、両系統の由来をCSA (C3H 特異抗原) に対して免疫組織学的に解析した。異なる系統由来の陰窩が境するところを patch boundary と呼び、その判定が可能だった4, 7, 28, 56Dのそれぞれ2, 1, 3, 2匹を解析し、その陰窩1個1個が1種類の系統由来の細胞から構成されているか、2種類の細胞から成っているかを解析した。その結果、2種類の細胞から混在する mixed crypt の割合は、4, 7, 28, 56Dでそれぞれ、19.1, 10.4, 0.38, 0%で、指数関数的に減少した。片対数グラフ上では、ほぼ直線的な減少が見られ、日齢と有意(P<0.05)な逆相関が見られた。従来は、mixed crypt は直線的に減少し、生後14日までにほぼ消失すると言われていたが、指数関数的に早期に急激に減少するが、生後28日においても一部は残存することが明らかとなった。大腸陰窩内においては、細胞は腺底部から中部にかけて増殖しており、同時に腺底部から開口部方向に移動するが、その増殖あるいは移動が遅い腺管がある事が示唆された。今後、そのような腺管の発癌感受性についての検討が必要であると考えられた。

\*  
P-082

## 漢方薬オウゴンの成分 Baicalin の AOM/DSS 誘発マウス大腸発癌モデルへの影響

Effects by baicalin on AOM/DSS-induced mouse colon carcinogenesis model.

○堂口 裕士, 崔 長旭, 高松 玲佳, 林 昭伸, 富田 真理子, 齊尾 征直, 吉見 直己

琉球大学 大学院 腫瘍病理学講座

【目的】オウゴンはコガネバナ (*Scutellaria baicalensis*) の乾燥した根から得られる漢方薬である。その主成分である baicalin は抗炎症作用を主体に有効性が考えられている。今回、我々は baicalin によるマウス炎症性大腸発癌モデルに対する影響を検討した。【方法】4週齢のマウス(ICR)150匹に、導入後1週目に Azoxymethane (AOM) (10 mg/kg) を腹腔内投与し、投与1週間後に1% Dextran Sulphate Sodium (DSS) を1週間飲水投与した。実験群として100 ppmと500 ppm濃度の baicalin 投与群を作成し、それらを baicalin 全期間投与、AOM/DSS 投与時、またはDSS投与後2週間から投与した群の6群作成した。対照群として baicalin 無投与群及び baicalin (500 ppm) のみ投与群をおいた。全群は15週目に解剖された。腫瘍発生率測定と共に組織学的にPCNA及び survivin に対して免疫組織化学染色を行い検討した。【結果】AOM/DSS 誘発による大腸癌の発生率は baicalin 投与群と無投与群とでは有為な差が認められなかった。免疫組織化学的検索にてPCNA および survivin 陽性率は baicalin 無投与群(11.45%, 24.29%)に対し、全期間投与群(5.4%, 2.92%)で有為な抑制を認めた。また、Baicalin 投与群は無投与群に比べて陽性率が明らかに減少した。【考察】我々はヒト大腸癌細胞株での in vitro 実験で baicalin が濃度依存的に増殖抑制を示し、survivin の発現の低下を見出している。今回の結果は腫瘍発生率への影響は見られなかったものの、in vivo での同様の影響を示しているものと考えられる。より詳細な報告を予定している。

\*  
P-083**Dextran sulfate sodium マウス大腸炎モデルにおける Benzo[a]pyrene による大腸発がん**

Colorectal tumors induced by benzo[a]pyrene and dextran sulfate sodium in mice.

○桃澤 由妃, 園田 二郎, 羽倉 昌志, 細川 暁, 河田 英司, 後藤 彩, 太田 恵津子, 中野 今日子, 猪又 晃, 早川 和宏, 菅沼 彰純, 青木 豊彦, 築館 一男

エーザイ(株) 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

【背景・目的】我々は、MutaMouse を用いた Benzo[a]pyrene (BP) の発がん性試験において、BP の発がん標的臓器は前胃・脾・肺であったが、非標的臓器である大腸において最も高頻度の変異誘発が認められたことから、発がん性と変異頻度の強さは必ずしも相関しないことを既に報告した。今回、Azoxy methane (AOM) の大腸発がんに対して促進作用を示すことが知られているマウス Dextran sulfate sodium (DSS) モデルを用いて、BP 投与による大腸腫瘍発生の有無を検索した。

【材料・方法】7週齢の CD2F<sub>1</sub> 雄マウス（各群 6-12 例）に BP 125 mg/kg を 5 日間経口投与した後、4% DSS の 7 日間飲水投与を 2 週間隔で 2 回実施した。さらに AOM 10 mg/kg を単回腹腔内投与後同様に 4% DSS 処理群、及び 4% DSS のみ処理した群を設定した。いずれの群についても、投与開始 14 週後及び 17 週後に剖検し、結腸及び直腸を摘出し病理組織学的検索を行った。

【結果・考察】14 週及び 17 週いずれの時点においても、BP/DSS 処理により全例の大腸に多発性の腫瘍発生 (adenoma, carcinoma) が認められた。AOM/DSS 処理においても全例に BP/DSS 処理と同程度の多発性の腫瘍発生が認められた。一方、DSS 単独処理群においては、3/14 例に adenoma, carcinoma が単発性に認められたが、他の個体では腫瘍性病変は認められなかった。以上の結果から、DSS 処理は BP の発がん非標的臓器である大腸に腫瘍を誘発させる事が明らかとなった。また、BP による大腸腫瘍の発生過程においては、DNA 損傷のみならず炎症などのエピジェネティクスな要因が関与している可能性があると考えられた。

P-084

**Benzo[a]pyrene/Dextran sulfate sodium マウスモデルで誘発される大腸の腫瘍性病変についての経時的検討**

Time-course changes in a murine colon carcinogenesis model induced by benzo[a]pyrene and dextran sulfate sodium.

○園田 二郎, 桃澤 由妃, 羽倉 昌志, 細川 暁, 河田 英司, 後藤 彩, 太田 恵津子, 中野 今日子, 猪又 晃, 早川 和宏, 菅沼 彰純, 青木 豊彦, 築館 一男

エーザイ(株) 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】我々は、Dextran sulfate sodium (DSS) を用いるマウス大腸炎モデルに Benzo[a]pyrene (BP) を投与する BP/DSS 大腸発がんモデルを開発した。本モデルにより、BP の非標的臓器であった大腸に、腫瘍を発生させることができた。本研究では、BP/DSS マウス大腸発がんモデルにおいて誘発される増殖性及び腫瘍性病変について、それらの発生時期および経時的な病理組織学的変化を詳細に検索した。

【方法】7週齢の CD2F<sub>1</sub> 雄マウス（各群 6-8 例）に BP 125 mg/kg を 5 日間経口投与した後、4% DSS の 7 日間飲水投与を 1 回 (4 週剖検) あるいは 2 週間隔で 2 回 (7 週, 9 週及び 11 週剖検) 実施した。さらに無処置群, 4% DSS 単独処理群及び BP 単独投与群を設定した。いずれの群も、投与開始後 4 週, 7 週, 9 週及び 11 週後に剖検し、結腸及び直腸を摘出し病理組織学的検索を行うとともに、一標本当りの腫瘍性病変の個数を計測した。

【結果及び考察】BP/DSS 処理群では、BP 投与開始から 4 週で全例の大腸に腫瘍発生 (adenoma : 5.9/head, carcinoma : 1.5/head) が認められ、7 週ではさらに多数の腫瘍 (adenoma : 3.2/head, carcinoma : 16.0/head) が認められた。一方、DSS 単独処理群においても 7 週以降に少数例ながら腫瘍 (adenoma : 0.1/head, carcinoma : 0.4/head) が認められた。無処置群及び BP 単独投与群では、いずれの時点においても増殖性病変及び腫瘍性病変は認められなかった。以上の結果から、BP/DSS マウスモデルでは、BP 投与開始 4 週、即ち初回の DSS 処理後、わずか 1 週間で腫瘍性病変が発現することが確認された。BP/DSS マウス大腸発がんモデルは、極めて短期間で、かつ高頻度に腫瘍を誘発させるモデルであり、大腸の発がん過程の解明に非常に有用である。

\*  
P-085ヘテロサイクリックアミン暴露による microRNA の発現変動と  
大腸がん早期段階における意義MicroRNA changes induced by heterocyclic amine and its significance in the early  
stages of colon carcinogenesis○今井 海<sup>1,2)</sup>, 落合 雅子<sup>2,3)</sup>, 筆宝 義隆<sup>2)</sup>, 五十嵐 麻希<sup>2,3)</sup>, 和久井 信<sup>1)</sup>, 中釜 斉<sup>2,3)</sup><sup>1)</sup>麻布大学獣医学部 比較毒性学研究室, <sup>2)</sup>国立がん研究センター研究所 早期がん研究プロジェクト,<sup>3)</sup>国立がん研究センター研究所 生化学部

加熱魚肉食品に含まれる変異原・がん原生物質 Heterocyclic amine (HCA) 中、最も多量に含まれている 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine (PhIP) によるラット大腸発がん誘発機構として、我々は、遺伝子変異の誘発以外の非遺伝的作用の重要性に注目して研究を進めている。microRNA (miRNA) は 18 ~ 25 ヌクレオチドの小さな RNA 配列であり、標的 mRNA の 3' 領域に結合し、翻訳阻害と mRNA の切断という 2 つのメカニズムで標的となる複数の遺伝子を制御すると考えられている。近年、miRNA は、種々の生命現象に関与していると考えられており、がんの発生や進展にも重要な役割を果たしていると考えられている。本研究では miRNA の発現変動が、HCA による発がん、特に早期段階においてどのように関連するかを検討した。大腸発がん性の異なる HCA [発がん性 HCA4 種類 (PhIP), (Glu - P - 1), (IQ), (MeIQx), 非発がん性 HCA2 種類 (MeA αC), (Trp - P - 2)] を雄 F344 ラット (8 週令) に 3 日間胃内投与後 (25 mg/kg), 大腸上皮に誘導される miRNA の発現プロファイルを解析・比較した。興味深いことに、クラスター解析により HCA 投与群は発がん性の有無により二群に分類された。二群間で発現に差のあった miRNA を多変量解析の 1 種である判別分析に適用したところ、わずか 5 種の miRNA を用いたスコアリングシステムにより発がん性の有無の判別が可能であることが示された。これらの結果より、発がん性 HCA で誘発されるこれら 5 種の miRNA の発現変動が発がんに関与すること、また、発がん性 HCA の簡便な判別法となる可能性が示唆された。現在、これら 5 種の miRNA の機能的な解析を細胞レベルで進めており、大腸発がんの早期段階における意義についても併せて報告したい。

P-086

Molecular mechanisms of the combination treatment of cetuximab and  
dasatinib in Kras mutant colorectal tumors

○飯田 麻里, Dunn Emily, Myers Rebecca, Campbell David, Li Chunrong, Wheeler Deric

University of Wisconsin School of Medicine and Public Health Department of Human Oncology

KRAS mutation is a predictive biomarker for resistance to cetuximab (Erbix, CTX) in metastatic colorectal cancer (mCRC). This study sought to determine if KRAS mutant (MT) CRC lines could be sensitized to CTX using dasatinib (Sprycel, DSB). *In vitro*, KRAS MT cell lines were resistant to CTX, whereas KRAS wild-type lines showed sensitivity to CTX. Treatment with CTX and DSB showed a greater antiproliferative effect on KRAS MT lines when compared with either agent alone *in vitro* and *in vivo*. To investigate potential mechanisms for this antiproliferative response in the combinatorial therapy, we performed Human Phospho-Kinase Antibody Array analysis in untreated, CTX, DSB or the combinatorial treatment in the KRAS MT lines. The results of this experiment showed a decrease B-catenin, MAPK, AKT/mTOR pathways and STATs family when compared with the untreated or monotherapy treatments. Next, we analyzed tumor growth with CTX, DSB or their combination *in vivo*. KRAS MT xenografts showed resistance to CTX therapy, whereas KRAS WT demonstrated an antitumor response when treated with CTX. KRAS MT tumors exhibited minimal response to DSB monotherapy. However, as *in vitro*, KRAS MT lines exhibited a response to the combination of CTX and DSB. Combinatorial treatment of KRAS MT xenografts resulted in decreased cell proliferation, and higher rates of apoptosis. The data presented in this study indicate that DSB can sensitize KRAS MT CRC tumors to CTX and may do so by altering the activity of several key signaling pathways. These data strengthen the rationale for clinical trials combining CTX and DSB in the KRAS MT CRC genetic setting.

\*  
P-087

## 香辛料主成分によるヘリコバクター・ピロリ感染スナネズミ慢性胃炎に対する抑制効果

Inhibitory effects of major component of spices on chronic gastritis in *Helicobacter pylori*-infected mongolian gerbils○豊田 武士<sup>1)</sup>, 塚本 徹哉<sup>2)</sup>, 高須 伸二<sup>3)</sup>, 時 亮<sup>4)</sup>, 齋藤 典子<sup>5)</sup>, 齋藤 亜弓<sup>2)</sup>, 立松 正衛<sup>6)</sup>, Cho Young-Man<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>三重大学 医学系研究科 修復再生病理,<sup>3)</sup>国立がん研究センター研究所 がん予防基礎研究プロジェクト, <sup>4)</sup>三井化学(株) 製品安全センター,<sup>5)</sup>愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理, <sup>6)</sup>日本バイオアッセイ研究センター

【背景および目的】ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）感染による慢性胃炎は胃癌の重要なリスク要因である。アジア諸国におけるピロリ菌感染率は概して高いが、日本・中国・韓国では胃癌発生頻度が顕著に高い一方、インド・タイ・ベトナムなどでは胃癌罹患率が低く、食生活を含めた環境要因の差異がその原因の一つと考えられている。本研究では、ピロリ菌感染スナネズミモデルを用いて、アジア地域で汎用される香辛料（ウコン、トウガラシ、コショウ）の主成分による慢性胃炎抑制効果について検討した。

【方法】6週齢雄SPFスナネズミにピロリ菌を胃内接種し、感染後2週よりクルクミン（0.5%）、カプサイシン（100 ppm）およびピペリン（100 ppm）を混餌投与した。実験開始後12週で解剖し、腺胃における慢性胃炎抑制効果を検索した。また、*in vitro*でのピロリ菌増殖抑制効果についても検討した。

【結果】カプサイシンあるいはピペリン投与群の胃粘膜では、幽門腺・胃底腺における好中球浸潤と、胃底腺での単核細胞浸潤が対照群と比較して有意に抑制された。これに加えて、カプサイシン投与群では胃底腺での異所性増殖性腺管の減少が、ピペリン投与群では幽門腺での単核細胞浸潤の軽減が認められた。クルクミン投与群では、全体的に抑制傾向はみられたものの、有意な効果は認められなかった。次に、幽門腺粘膜における炎症関連因子（IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , iNOS, IL-6）のmRNA発現について調べたところ、ピペリン投与群ではこれら4項目すべて、カプサイシン投与群ではTNF- $\alpha$ の有意な発現低下が認められた。*in vitro*の検討では、いずれの成分も100  $\mu$ Mの濃度でピロリ菌増殖抑制効果を示したが、クルクミンは最も効果が高く、10  $\mu$ Mでも有意な抑制がみられた。

【考察】以上の結果から、カプサイシンおよびピペリンはスナネズミのピロリ菌誘発胃炎に対し抑制効果を示すことが明らかとなった。ピロリ菌に対する直接的な増殖抑制よりも、抗炎症作用がより重要である可能性が示唆された。

\*  
P-088

## 新規野菜ラファノブラシカによるピロリ菌誘発胃炎の抑制

The effect of raphanobrassica for *H. pylori*-induced gastritis in mongolian gerbils○山田 貴宣<sup>1)</sup>, 魏 民<sup>1)</sup>, 豊田 武士<sup>2)</sup>, 金川 明裕<sup>1)</sup>, 仲谷 慎也<sup>1)</sup>, 星 学<sup>3)</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>国立医薬品食品衛生研究所 病理部,<sup>3)</sup>大阪市立大学大学院 医学研究科 整形外科

【背景及び目的】ピロリ菌感染は、慢性胃炎の主な原因であり、それによる慢性胃炎と胃癌発生は密接な関係があることが報告されている。現在、抗生物質耐性ピロリ菌が確認されており、新規抗生物質の探索及び同定が急務であると考えられている。ラファノブラシカは、大根とキャベツを融合させた新規野菜であり、グルコラファニン（GR）及びGRと類似した化学構造を持つグルコラフェニン（GR e）を豊富に含んでいる。GRはスルフォラファンへ加水分解されることにより、抗菌作用、抗炎症作用、抗酸化作用、さらに抗腫瘍作用を示すことが報告されている。本研究は、以上の作用が期待できるラファノブラシカのピロリ菌誘発胃炎における修飾作用を検討した。

【方法】実験開始日において、6週齢雄性スナネズミにピロリ菌を感染させた。2週目から異なるフリーズドライ法により得た3種類のラファノブラシカ（RB1; GR+GR e含有, RB2; GR含有, RB3; 未知）をそれぞれ2%の濃度で混餌投与し、12週目で解剖、そして胃を摘出した。検討項目は、シドニー分類を参考にした胃炎の病理組織学的評価、リアルタイムRT-PCRを用いた炎症関連遺伝子発現量の検討、HPLCを用いた酸化的DNA障害（8-OHdG）の測定、そしてKi-67を指標とした細胞増殖能を評価した。【結果】胃炎の病理組織学的評価による単核球浸潤のスコア、炎症関連遺伝子であるIL-6の発現量、そして細胞増殖は、RB1摂取により有意に減少した。また、酸化的DNA障害は、RB2及びRB3の摂取により有意に抑制された。

【考察】ラファノブラシカは、慢性炎症及び炎症関連遺伝子発現の抑制を介してピロリ菌誘発胃炎を抑制した。さらに胃炎抑制において、GRだけではなくGR eも重要であることが示唆された。また、ラファノブラシカは発がん関連因子である慢性炎症、酸化的DNA障害、そして細胞増殖を抑制するため、ピロリ菌感染による胃がんを予防できる可能性を示唆した。

\*  
P-089

## アンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株 PC3 に対するニガウリの葉より抽出した Kuguacin J の効果

Effects of kuguacin J, triterpenoid from momordica charantia leaf on androgen-independent human prostate cancer cell line, PC-3

○ Pitchakarn Pornsiri<sup>1,2)</sup>, 鈴木 周五<sup>1)</sup>, 小川 久美子<sup>1,3)</sup>, 高橋 智<sup>1)</sup>, 朝元 誠人<sup>1)</sup>, Limtrakul Pornngarm<sup>2)</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>チェンマイ大学 医学部 生化学,<sup>3)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部

We previously have shown that bitter melon (*Momordica charantia*) leaf extract (BMLE) inhibited invasion and migration of rat androgen-independent prostate cancer cell line (PLS10) in vitro and decreased lung metastasis in vivo. In this study, we examined the effects of kuguacin J (KuJ), one of the triterpenoids in BMLE, against the androgen-independent human prostate cancer, PC-3, in vitro. KuJ treatment resulted in growth inhibition together with G-1 arrest in the cells. KuJ markedly decreased the levels of cyclins (D1 and E), cyclin-dependent kinases (Cdk2 and Cdk4) and proliferating cell nuclear antigen (PCNA). Moreover, treatment of KuJ with non-toxic dose significantly reduced PC-3 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 KuJ. These results suggest that KuJ exerts anti-invasion effects on PC-3 cells through the inhibitions of cancer cell motility and extracellular-matrix degradation enzyme secretion. Together, KuJ could be a candidate promising agent, which has potential against androgen-independent prostate cancer. 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; Prostate cancer, Bitter melon, Kuguacin J, Cell growth, Invasion

\*  
P-090

## 紫トウモロコシ色素、紫イモ色素による前立腺がん化学予防の検討

Chemopreventive effect of purple corn color and purple sweet potato color on prostate cancer cell line

○ 龍 訥, 高橋 智, Pitchakarn Pornsiri, 佐藤 慎哉, 鈴木 周五, 白井 智之

名古屋市立大学大学院 医学研究科 実験病態病理学

Development of clinically manifested prostate cancer (PCa) usually requires an extremely long time. Consequently, PCa is an ideal target for chemoprevention. Purple corn and purple sweet potato have long histories as food products. Nowadays the purple colors extracted from these products are widely used as food colorants. Previous studies reported that purple corn color (PCC) and purple sweet potato color (PSPC) have anti-cancer effects on colon and breast cancer. This study is an initial investigation on their effects on PCa. The PCa cell line LNCaP was treated with PCC and PSPC in vitro. After treatment, Guava Flow Cytometry was employed to count cell number, analyse cell cycle status and detect apoptosis; and Western blotting analysis was conducted to determine the expression of key proteins. Both PCC and PSPC dose-dependently inhibited the growth of LNCaP cells. PCC-treated cells were arrested in the G1 stage of the cell cycle, and PSPC arrested cells in G2/M. Neither apoptosis nor necrosis was induced by PCC or PSPC. In PCC-treated cells, expression of PSA and cyclin D1 decreased, suggesting that PCC treatment inhibited the growth of LNCaP cells by decreasing expression of cyclin D1. In PSPC-treated cells, AR expression increased slightly while CDC25c expression decreased, suggesting that PSPC treatment inhibited the growth of LNCaP cell by decreasing expression of CDC25c. In our next study, the TRAP (Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate) model will be employed to study the anti-PCa effects of PCC and PSPC.

\*  
P-091

## HDAC 阻害剤が前立腺癌の増殖・分化に与える影響の検討

Differential effects of HDAC inhibitors on prostate cancer proliferation and differentiation.

○佐藤 慎哉, 高橋 智, 朝元 誠人, 鈴木 周五, 内木 綾, 龍 訥, 白井 智之

名古屋市立大学大学院 医学研究科 実験病態病理学

ヒストンアセチル化は、ヒストン蛋白中のリジンにアセチル基が付与されることで生ずる。ヒストンアセチル化の役割として、DNA 損傷部位のヒストンがアセチル化されることにより除去され、クロマチン構造が変換し DNA 修復が促進されることが知られている。またもう一つの役割として、クロマチン構造の変換により転写が促進し細胞分化を誘導することが分かっている。Histone deacetylase (HDAC) 阻害剤は脱アセチル化酵素 HDAC を阻害することにより細胞のアセチル化を促進し、細胞の DNA 修復、分化誘導を起こす。HDAC 阻害剤は悪性リンパ腫を始めとするいくつかの悪性腫瘍に抗腫瘍活性を有することが報告されている。我々は HDAC 阻害剤が前立腺癌の増殖・分化に与える影響を、前立腺癌細胞株を用いて検討した。ヒトアンドロゲン依存性前立腺癌細胞株 LNCaP, ヒトアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株 PC3 に対して HDAC 阻害剤 Trichostatin A (TSA), Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), MS275 を投与した。その結果、TSA は LNCaP, PC3 両者に対して 100nM 以上の濃度で有意な細胞増殖の抑制を認めた。一方 SAHA, MS275 は LNCaP, PC3 に対し 1 $\mu$ M 以上の濃度で細胞増殖の抑制が観察された。また Western blot により LNCaP, PC3 共に TSA5 $\mu$ M 以上でアセチル化ヒストン H3 の発現上昇が見られた。次に、最も細胞増殖抑制効果のあった TSA を用いて、HDAC 阻害剤の癌細胞の分化に与える影響を観察した。LNCaP は TSA 曝露により細胞形態の変化は見られなかったが、PC3 細胞は TSA 曝露により細胞形態が大型化した。また TSA 投与により H3K9 のアセチル化が亢進した。さらに上皮で発現する Keratin 8 の上昇が見られた。以上より、HDAC 阻害剤は前立腺癌の細胞増殖、および分化状態に一定の影響を与えることが示唆された。今後 HDAC 阻害剤の前立腺癌に与える影響を詳細に検討していく。

P-092

## N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine 誘発ラット膀胱発がんの分子機構の検討：過形成上皮細胞の核形態 instability 評価の試み

Quantitation nuclear image analysis on hyperplastic progression in BBN induced rat bladder carcinogenesis

○和久井 信<sup>1)</sup>, 今井 海<sup>1)</sup>, 本橋 昌也<sup>1)</sup>, 小林 康子<sup>1)</sup>, 田中 勲<sup>1)</sup>, 西元 俊恵<sup>1)</sup>, 武藤 朋子<sup>2)</sup><sup>1)</sup>麻布大学 獣医学部 比較毒性学, <sup>2)</sup>(財)化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

近年、遺伝子発現制御を含め核内の種々の細胞生物学的特徴が明らかとされてきたことから、従来形態学的な概念として捉えられてきた細胞核異形は、核内の細胞生物・分子生物学的変化の総和を表現していることが再認識されてきた。しかし、これら分子生物学変化がいかに細胞核形態に反映しているかについての検討は十分とはいえない。我々は過去、N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (以下 BBN) 誘発膀胱移行上皮癌細胞で vascular endothelial cell growth factor (以下 VEGF) が強発現することを細胞生物・分子生物学的に報告した。さらに、VEGF 発現細胞は前癌病変とされる過形成でも認められることから Phenotype 上皮細胞で構成されることが想定された。本検討では、BBN 誘発ラット膀胱発がんの初期段階として考えられる膀胱過形成上皮を対象として VEGF 発現を細胞生物・分子生物学的 parameter として細胞分析システムを用いて比較検討を行った。解析には CAS200 Quantitative Cell Analysis System (Bacus Lab., Inc.IL) で上皮細胞核形態の定量解析を行った後、各情報を CAS200 QDA v3.0 Image List Mode file として Cell Sheet v2.0 software program (Bacus Lab., Inc.IL) で分析した。本検討から、BBN 誘発膀胱過形成上皮組織では、VEGF 非発現上皮細胞と比較して、VEGF 発現上皮細胞の形態学的核異形度が高いことが定量的に評価された。

\*  
P-093

## 巨大核出現を伴う腎発がん物質の 28 日間投与時でのラット腎尿細管における細胞周期関連分子の発現挙動

Expression analysis of cell cycle-related molecules in the renal tubules of rats treated for 28 days with karyomegaly-inducing renal carcinogens

○谷合 枝里子<sup>1,2)</sup>, 土屋 卓磨<sup>1)</sup>, 黒岩 有一<sup>3)</sup>, 林 仁美<sup>1,2)</sup>, 鈴木 和彦<sup>1)</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>(株)ボゾリサーチセンター

【目的】腎発がん物質の反復投与により、投与早期から腎尿細管上皮細胞に巨大核がしばしば出現するが、最近、巨大核出現に細胞周期関連分子の発現異常が見出され、染色体の不安定性増加による発がんへの関与が想定されている。そこで我々は、巨大核出現を伴う腎発がん物質をラットに短期間投与し、以下の解析を行った。【方法】6週齢の雄性 F344 ラットに、巨大核を誘発する発がん物質の ferric nitrilotriacetate, ochratoxin A (OTA), monuron, 巨大核を誘発するが非発がん性の p-nitrobenzoic acid, 巨大核を誘発しない非発がん性の腎毒性物質 acetaminophen のそれぞれについて、巨大核誘発用量ないし腎毒性用量を 28 日間投与した。免疫染色には、増殖指標の Ki-67 と、細胞周期の各ステージで機能する分子を選択し、巨大核が出現し、腎腫瘍の好発部位でもある髄質外帯に分布する尿細管上皮細胞での陽性細胞率を定量解析した。【結果】Ki-67 は発がん物質群で他の群に比して高い陽性率を示した。細胞周期関連分子では、主に M 期に機能する分子のうち、Aurora B, p-Histone H3 が無処置対照群に比して発がん性を問わず巨大核誘発物質に高い陽性率を示し、HP1 $\alpha$  も同様に高い傾向を示したが、Separase や MKLP-1 は巨大核誘発物質に特異的でなかった。一方、S 期後期から G2/M 期に機能する Topo II $\alpha$  は発がん物質群で陽性率が高いものの、OTA のみで無処置対照群に比して有意に増加した。【考察】細胞増殖性の検討では、今回検索した腎発がん物質と他の群を分離できたが、増殖性と各周期関連分子の発現挙動に明らかな関連はなかった。巨大核誘発物質で発がん性を問わずに M 期関連分子が反応性を示したことから、巨大核誘発性と関連した G2/M 期チェックポイントの破綻した細胞の増加が示唆された。一方、より早期から機能する Topo II $\alpha$  は発がん物質で陽性率が高いことから、巨大核誘発性関連分子から発がん性に関わる分子を抽出するには G2/M 期チェックポイント以前のステージ分子の検討が必要と考えられた。

P-094

マンゴスチン果皮抽出物の  $\alpha$ -mangostin はマウス転移性乳癌に対してリンパ節転移を抑制する

alpha-Mangostin isolated from pericarp of mangosteen reduces lymph node metastasis in a mouse metastatic mammary cancer model

○柴田 雅朗<sup>1,2)</sup>, 黒瀬 仁美<sup>2)</sup>, 森本 純司<sup>3)</sup>, 飯沼 宗和<sup>4)</sup>, 大槻 勝紀<sup>2)</sup><sup>1)</sup>大阪保健医療大学 保健医療学部, <sup>2)</sup>大阪医科大学 医学部 生命科学講座解剖学, <sup>3)</sup>大阪医科大学 実験動物センター, <sup>4)</sup>岐阜薬科大学大学院 生薬学

【目的】マンゴスチン果皮抽出物の  $\alpha$ -mangostin は、種々の癌細胞株に対してアポトーシスを誘導する。今回、転移性マウス乳癌モデルを用いて、 $\alpha$ -mangostin の抗腫瘍効果の有無、特に転移抑制効果について検討した。【方法】マウス乳癌細胞 BJMC3879Luc2 を BALB/c マウス雌に移植し、腫瘍径が 0.4-0.6cm の時点でミニ浸透圧ポンプにて、 $\alpha$ -mangostin を 0, 10 および 20 mg/kg/day の用量で実験終了の 6 週まで投与し、病理組織学的に転移の有無を検索した。【結果】20 mg/kg 投与群において、腫瘍体積の抑制と生存率の有意な延長を認めた。リンパ節転移では、20 mg/kg 群で有意な抑制が観察され、肺転移では抑制傾向のみが示された。また、腫瘍細胞のアポトーシスは 20mg/kg 群で有意な増加を示し、活性型カスパーゼ-3 および 9 の過剰発現も観察された。腫瘍内の微小血管数や癌細胞侵襲を受けたリンパ管の数は、20 mg/kg 群で有意に抑制されていた。抗腫瘍効果の作用機序の一端を見るために、腫瘍の進展や転移に関わっている Akt のリン酸化について解析した。その結果、 $\alpha$ -mangostin を処置した乳癌細胞では in vitro および in vivo とともに、Akt (Thr308) のリン酸化の抑制が観察された。【結語】高転移性マウス乳癌モデルにおいて、 $\alpha$ -mangostin は延命効果やリンパ節転移抑制を発揮し、臨床的意義の高い所見と考えられた。また、その作用機序として Akt のリン酸化の抑制が強く関与していることが示唆された。

P-095

## DAG 食用油とグリシドール脂肪酸エステルのラット乳腺発がんへの影響

Effects of DAG edible oil and glycidol fatty acid ester on rat mammary carcinogenesis

○酒々井 眞澄<sup>1)</sup>, 深町 勝巳<sup>1)</sup>, 二口 充<sup>1)</sup>, 飯郷 正明<sup>2)</sup>, 津田 洋幸<sup>2)</sup><sup>1)</sup>名古屋市立大学大学院 医学研究科 分子毒性学, <sup>2)</sup>名古屋市立大学 津田特任研究室

ジアシルグリセロール (DAG) 食用油の発がん性評価では, DAG 油成分の 1, 2-DAG が発がんプロモーターである点と夾雑物グリシドール脂肪酸エステル (GLE) の発がん性が問題になっている. GLE は体内で, IARC が「ヒト発がん物質である可能性が高い群 (2A)」に分類しているグリシドール (GL) に代謝変換される可能性がある. DAG の発がん性評価には DAG, GLE, GL の体内動態と標的分子への結合性についての解析が必要である. 我々は発がん高感受性 Hras128 トランスジェニックラットに DAG 食用油を口腔内滴下投与することにより乳腺腫瘍を誘発し, 発がんに対する protein kinase C (PKC) の関与を明らかにするため腫瘍の PKC 発現を解析した. さらに, GLE, GL の PKC タンパクへの親和性をインシリコトキシコゲノミクスの手法にて解析した. Hras128 ラットを 4 群に分け DAG と対象群としてトリアシルグリセロール (TAG) を口腔内滴下投与した. 第 1 群: 0.5 mL TAG を週 2 回滴下投与. 第 2 群: 0.5 mL DAG を週 2 回滴下投与. 第 3 群: 0.5 mL DAG と 0.5 mL TAG を週 1 回ずつ滴下投与. 第 4 群: 0.5 mL DAG を 2 週に 1 回, 0.5 mL TAG を 2 週に 3 回滴下投与. 実験開始後 15 週目に剖検し, 発生した腫瘍数, 組織所見および PKCmRNA 発現解析を行った. 化合物と PKC との親和性をみるために CDOCKER 解析を行った. 誘発された腫瘍は全て腺癌であり, 第 1 群 (22%) に比べて第 2 群 (77%) および第 3 群 (77%) の腫瘍 incidence は有意に増加した. 腫瘍の multiplicity (腫瘍数/ラット) は各群でそれぞれ 0.4, 1.3, 0.9, 0.7 であり, 第 2 群において有意に増加した. 腫瘍組織では非腫瘍組織と比較して, 6 isoform の PKCmRNA 発現が増加していた. DAG を投与された群の乳腺組織における 5 isoform の PKCmRNA 発現は TAG を投与された群に比べて有意に増加していた. Hras128 ラットにおいて DAG の口腔内滴下暴露は, 乳腺発がんを促進する. インシリコ解析では, GLE と GL の PKC タンパクへの親和性が予測された. 体内動態把握とウエットシステムでの検証が必要である.

\*  
P-096

## マウス肺扁平上皮癌の早期発癌過程における気管支肺胞幹細胞の関与

Involvement of bronchioalveolar stem cell for early stage of carcinogenic process in mice lung SCC

○山野 荘太郎, 魏 民, 梯 アンナ, 多胡 善幸, 丁 奎光, 陳 慶義, 鰐淵 英機

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】近年, 肺発癌研究において肺末梢部における幹細胞である気管支肺胞幹細胞 (BASC) の関与が注目されている. BASC は終末細気管支-肺胞接合部に局在する Scalpos CD45neg PecanegCD34pos 細胞群中に存在し, 自己複製能, クララ細胞及び 2 型肺胞上皮細胞への分化能を持つ細胞であり, マウス肺腺癌における癌幹細胞としての可能性が示唆されている. 一方, 他の組織型を呈する肺癌組織における BASC の関与は未だ報告されていない. そこで今回の実験では, 当研究室で開発したマウス肺扁平上皮癌モデルを用いて早期発癌過程における BASC の関与を検討した. 【方法】実験動物として, 雌性 A/J マウス 6 週齢 12 匹を 2 群に別けて用いた. Group 1 では, 早期病変誘発群として N-nitroso-tris-chloroethylurea, NTCU を週 2 回, 4 週間にわたり投与した. Group 2 では, 溶媒対照群として Acetone を同様に投与し, 投与開始後 8 週目に全匹の剖検を行い, 肺を摘出後, 病理組織学的解析に興じた. 【結果】Group 1 の終末細気管支では, 全匹においてカリオメガリー, 多核及び核内好酸性小体の特徴とする異型上皮細胞を認めた. 一方扁平上皮系の病変を認めなかった. 次に, クララ細胞マーカーである CCSP 及び 2 型肺胞上皮細胞マーカーである SPC の二重蛍光染色を行い, BASC の形態計測を行ったところ, 細気管支当たりの BASC 数が対照群と比較し有意に増加しており, 細気管支当たりに存在する BASC 数の割合も増加していた. この領域における細胞増殖能及びアポトーシスを検討するため, Ki-67 及び TUNEL 染色を行ったが, 2 群に差を認めなかった. 【考察】これらの結果より, NTCU 誘発肺扁平上皮癌の早期発癌過程において, BASC が増加することが明らかとなった.

\*  
P-097

## 中枢神経発がんモデルにおけるマンガンの幼若期曝露による発がん修飾の検索

Study on modification of tumorigenesis in the central nervous system by early-life exposure to manganese

○ Cho Young-Man, 高見 成昭, 豊田 武士, 大波 冴子, 小川 久美子, 西川 秋佳

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

【目的】発がん物質の幼若期曝露は成熟期曝露に比べ発がん感受性が高いことが示唆されている。しかし、それに関連して検討された物質の数は少なく、特に中枢神経発がんに関する情報は乏しい。今回我々は幼若期に被験物質を曝露可能な中枢神経発がんモデルを確立し、マンガンを用いて中枢神経発がん修飾作用を検討した。マンガンは発がん性は示さないものの、神経毒性及び遺伝毒性を示すことから幼若期曝露による発がん修飾作用の可能性が懸念される。【材料と方法】妊娠17日目のF344ラットに*N*-ethyl-*N*-nitrosourea (ENU)を20 mg/kg体重の濃度で尾静脈内に投与し、経胎盤曝露を行った。出生直後より授乳期間中は親動物に、離乳後は仔動物にMnCl<sub>2</sub>・4H<sub>2</sub>Oを0, 0.002%, 0.01%及び0.05%濃度で34週間混餌投与を行った。投与終了後、仔動物を屠殺解剖し、腫瘍性病変の発生を病理組織学的に検討した。【結果】マンガンの投与による親動物及び仔動物の一般状態、体重及び摂餌量に対する影響は認められなかった。また34週目までの生存率もマンガン投与による有意な変化はみられなかった。対照群において、ENUの経胎盤投与により34週まで各々62% (雄)及び74% (雌)の動物に星状膠細胞腫、乏突起膠細胞腫、悪性星状膠細胞腫及び多形性膠芽腫等の中枢神経腫瘍が認められた。しかし、マンガンによる中枢神経腫瘍の発生率、発生数及び体積に対する影響は認められなかった。また、全群で三叉神経での神経鞘腫等の末梢神経腫瘍及び肺がん等の非神経腫瘍が認められたが、いずれもマンガンによる発生率の変化は認められなかった。【結論】ENUの経胎盤曝露による中枢神経発がんモデルは被験物質の幼若期投与が可能で、34週間の観察で発がん修飾物質の検索が出来る有用なモデルであると考えられた。本モデルにおいてマンガンの幼若期曝露は中枢神経発がん修飾作用を示さなかった。

\*  
P-098

## ラット sulfadimethoxine 誘発甲状腺被膜内浸潤がん に近接して集積するマクロファージでの matrix metalloprotease 活性

Distribution of MMP activity in macrophages aggregated adjacent to the thyroid capsular invasive carcinomas induced by promotion with sulfadimethoxine in rats

○恩田 伸彦<sup>1)</sup>, 剣持 明<sup>2)</sup>, 堀 邦夫<sup>1)</sup>, 三森 国敏<sup>2)</sup>, 渋谷 淳<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>オリンパス(株), <sup>2)</sup>東京農工大学 獣医病理学教室

【目的】近年、matrix metalloprotease (MMP)は、癌細胞だけでなく、その間質細胞からも産生されることが報告され、癌の進展への作用が注目されている。本研究では、癌浸潤におけるMMPと間質細胞の関連を調べるために、ラットで抗甲状腺作用を示すsulfadimethoxine (SDM)のプロモーションにより誘発される甲状腺被膜内浸潤がんにおいて、MMPの発現及び活性状態と間質細胞の分布を検討した。【方法】ラット甲状腺二段階発がんモデルによる腫瘍は、甲状腺発がん物質である*N*-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine (DHPN)をイニシエーターとして用い、SDMをプロモーターとして用いることで誘発させた。具体的には、6週齢の雄性F344ラットに*N*-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine (DHPN)を2800 mg/kg体重の割合で単回皮下投与し、その1週間後から1500 ppmのSDMを飲水投与した。被膜浸潤癌が形成される投与開始11-23週後に、MMPの酵素活性を受けることで蛍光を発する活性型蛍光試薬MMPsense680を用い、観察前日に静脈投与して、生体イメージング法によりMMP活性を観察し、病理組織学的に活性出現部位を検証した。次いで*in situ* ザイモグラフィー及び免疫組織化学検索によりMMP-2, -9の分布を調べ、マクロファージ(CD68)、筋線維芽細胞(SMA)の分布と共に、MMPと間質細胞の関係を検討した。【結果】被膜内浸潤がん部位においてセラチナーゼ活性が高く、MMP-2は発現の特異性が低いものの、MMP-9の発現が亢進していた。このMMP-9の発現は、浸潤部位の腫瘍細胞だけでなく、癌浸潤フロントに集積しているCD68陽性マクロファージでも観察され、このようなMMP-9陽性マクロファージの集積は、SDM投与開始後11-23週にわたって認められた。SMA陽性筋線維芽細胞には明らかな分布を認めなかった。【考察】ラット甲状腺二段階発がんモデルで形成される被膜内浸潤がんの進展において、浸潤フロントのがん細胞だけでなく、近接して集積するマクロファージから産生されるMMP-9も協調して作用している可能性が示唆された。

P-099

## カプサイシンによるがん細胞増殖促進とがん幹細胞様細胞顕在化効果

Capsaicin propagate cancer cells and cancer stem like cells.

○朝元 誠人, 内木 綾, 佐藤 慎哉, 白井 智之

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、その作用とメカニズムはまだ不明な点が数多く見られる。今回我々はカプサイシンのがん細胞増殖抑制作用を確認するとともに、世界的で懸念されている低濃度でのがん細胞増殖促進効果が存在するかを検索した。また、カプサイシンの高濃度投与により、がん細胞のほとんどに細胞死を起こすが、わずかな細胞ががん幹細胞として生存する可能性を解析した。今回の実験には、ヒト肝癌細胞 HepG2 を用い様々な容量でカプサイシンを1日間投与し、細胞の形態変化、増殖促進、増殖抑制、蛋白発現変化を解析した。その結果、HepG2細胞はカプサイシンが低濃度暴露では細胞増殖促進作用が存在する事が明らかになった。また、高濃度ではほとんどのがん細胞は死滅するが、生き残った細胞はがん幹細胞様の性格を持つ事が見いだされた。さらに、この細胞はカプサイシン投与に対し、通常の細胞より抵抗性である事が確認された。以上の結果より、カプサイシンには濃度によりがん細胞増殖促進作用が存在する事が確認された。また、がん幹細胞様細胞の存在が、がん予防物質の作用に抵抗性となる1要因である可能性を見いだした。

\*  
P-100

## rasH2 マウスを用いた発がん物質及び非発がん物質の超短期皮膚二段階発がん性試験

Two-step ultra-short-term carcinogenicity test of carcinogen and non-carcinogen using rasH2 mice

○勝呂 繭子<sup>1)</sup>, 河部 真弓<sup>1)</sup>, 沼野 琢旬<sup>1)</sup>, 原 智美<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】我々は昨年の本学会において、rasH2マウスの背部皮膚にDMBAでイニシエーション後、TPAを経皮投与することにより8週間で皮膚発がんプロモーション作用の評価が可能であることを報告した。今回はさらに皮膚発がん物質及び非発がん物質を用いた検討、また昨年の報告での検討事項であるOleic acid diethanolamine condensate (OADC)について再検討を行った。【方法】雌のrasH2マウス(7週齢、各群10匹)の背部皮膚にDMBA(50 µg/100 µL)を1回経皮投与し、その1週間後より既知の皮膚発がん物質である4-vinyl-cyclohexane diepoxide (4VCD, 2.5または0.5 mg/200 µL)、非発がん物質であるDiisopropylcarbodiimide (DC, 40 mg/kg b.w.)及びBenzethonium chloride (BC, 1.5 mg/kg b.w.)とその溶媒の無水エタノールをそれぞれ週5回、またOADC(30 mg/kg b.w.)及びその溶媒である99.5%エタノールを週7回の頻度で経皮投与した。さらにDMBA無処置で各被験物質の高用量を経皮投与する群を設けた。実験12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99.5%エタノール投与群を除くすべてのDMBA処置群で腫瘍の発生が認められたものの、その後顕著な増加はみられず、剖検時の腫瘍発生率及び平均発生個数は各群20~30%及び0.2~0.4個であった。99.5%エタノール投与群及びDMBA非処置群では腫瘍の発生は認められなかった。病理組織学的には各投与群で発生した腫瘍は扁平上皮過形成、扁平上皮乳頭腫または扁平上皮癌であった。【まとめ】rasH2マウスの皮膚にDMBAと種々の被験物質を投与した結果、皮膚発がん物質である4VCD投与による皮膚腫瘍の発生は少数であり、用いた投与量が低かったことが考えられた。一方、非発がん物質や溶媒でも同様に腫瘍の発生が認められ、OADCでも前回と同様の結果が得られた。今後、従来のがん原性試験に準じた用量での再検討や、溶媒及び非発がん物質の更なる検討が必要と考える。

P-101

## 多層カーボンナノチューブで処理した培養細胞（CHL/IU 細胞、BALB/c3T3 細胞）の走査型電子顕微鏡による観察

Scanning electron microscopic observations of cultured mammalian cells treated with multi-wall carbon nanotubes

○片桐 卓, 妹尾 英樹, 高信 健司, 梅田 ゆみ, 相磯 成敏, 長野 嘉介, 福島 昭治

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

【目的】近年、種々のナノマテリアルが開発され、用途が急速に拡大しつつある。当センターではナノマテリアルの一種である多層カーボンナノチューブ（MWCNT）の有害性をスクリーニングするための培養細胞を用いる試験系の開発を行ってきた。その結果、針状型（Straight）MWCNT が CHL 細胞に対して倍数体、2 核および多核を誘発し、BALB 細胞に対して形質転換を起こすことが分かった。そこで、両細胞への MWCNT の取り込みを調べるため、走査型電子顕微鏡を用いて観察したので報告する。【方法】CHL/IU 細胞、BALB/c3T3 細胞の 2 種類の培養細胞を用いた。各培養細胞に針状型 MWCNT（MWNT-7、三井物産（株）より提供、直径：88 ± 5 nm、長さ：5.0 ± 4.5 μm、5.0 μm 以上が 39.8%）を培養液に懸濁し、2 日間処理した。この培養細胞を 1% グルタル含有 PBS で固定し、エタノールで脱水後、トブタノールに置き換え、凍結真空乾燥、白金を蒸着後、走査型電子顕微鏡（FE-SEM Hitachi:SU-8000）で観察した。【結果・考察】(1) 両細胞共に、針状型 MWCNT が細胞内に取り込まれることが確認された。(2) 両細胞共に、細胞内に取り込まれた針状型 MWCNT が 2 細胞間をブリッジ状に結ぶ像が観察された。これらの走査型電子顕微鏡の観察から、針状型 MWCNT は細胞内に取り込まれ、細胞分裂過程に影響を与えることにより、CHL/IU 細胞に倍数体、2 核および多核を誘発し、また、BALB/c3T3 細胞に形質転換を起こすと考えられた。（本試験は厚生労働省の科学研究費により実施したものである。）

P-102

## ラットにおける FITC 封入ポリ乳酸グリコール酸ナノ粒子の経肺投与後の動態

Sequential distribution of FITC conjugated PLGA nanoparticles after intratracheal administration

○安藤 利恵<sup>1)</sup>, 原 香織<sup>2)</sup>, 辻本 広行<sup>2)</sup>, 楠岡 修<sup>1)</sup>, 阪本 晃佳<sup>1)</sup>, 田村 一利<sup>1)</sup>, 堤 雅裕<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>(株)ボゾリサーチセンター 病理部, <sup>2)</sup>ホソカワミクロン(株), <sup>3)</sup>済生会中和病院

【目的】演者らは、ポリ乳酸グリコール酸（PLGA）ナノ粒子を肺組織ないし肺から全身循環系に送達させる薬物キャリアについて研究している。しかし、経肺投与されたナノ粒子の肺組織内及び体内動態については不明な点が多い。本研究では PLGA ナノ粒子の肺組織内及び体内動態の追跡を目的として、同粒子に FITC を封入し経肺投与し、その動態を追跡したので報告する。

【方法】PLGA ナノ粒子群（PLGA 群）と無処置群にラット各 2 匹を用いた。PLGA 群には PLGA ナノ粒子を均一に分散させた投与液を気管内投与し、5,30 及び 60 分後に肺及び腎臓を採取した。肺及び腎臓には抗 FITC モノクローナル抗体を用いて免疫組織化学染色を行い、肺組織の一部は、透過型電子顕微鏡にて PLGA ナノ粒子の探索に供した。

【結果と考察】電子顕微鏡による観察では、PLGA 群において扁平肺胞上皮細胞及び血管内皮細胞に飲み込み小胞がみられた。この小胞は無処置群にもみられ、経約 60nm で電子密度が極めて低い特徴をもち、形態的には両群に差は認められなかったが、無処置群と比べて、PLGA 群でやや多くみられた。時間による相関性は明確ではなかった。また、PLGA 群の肺胞マクロファージのライソゾーム内にナノ粒子と思われる小胞が認められた。この小胞は上記の小胞と同様の形態であったが、大きさは様々で、大きいもので 150nm 以上のものも散見された。免疫組織化学染色により肺の肺胞壁及び肺胞マクロファージ、並びに腎臓の尿細管上皮細胞に陽性反応がみられており、おそらく、PLGA 群の飲み込み小胞の一部に PLGA ナノ粒子が含まれていると思われる。腎臓では投与後尿細管上皮細胞に陽性所見がみられ、その強さは投与後 30 分をピークとして投与後 60 分でもみられた。以上の結果より、経肺投与されたナノ粒子は速やかに肺組織より血流を介して腎臓に達することが示され、また、肺では塊状に凝集したナノ粒子がマクロファージにより貪食・処理されることが判明した。

\*  
P-103

## 気管内投与された多層カーボンナノチューブの脳内移行

Translocation of intratracheal administered multiwall carbon nanotubes to brain

○高信 健司, 相磯 成敏, 梅田 ゆみ, 妹尾 英樹, 片桐 卓, 長野 嘉介, 福島 昭治

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

【目的】 ナノマテリアルは、衣料品、電池、電子材料等多方面に活用されているが、その安全性には十分な知見が蓄積されていない。近年、フラーレンや酸化チタンナノ粒子が魚類、げっ歯類の脳に移行することが報告され、その生体影響が危惧されている。今回、多層カーボンナノチューブ（MWCNT）を単回気管内投与したラットの脳内に認められたMWCNTの沈着について報告する。

【方法】 被験物質のMWCNTにはMWNT-7（三井物産（株））、繊維径平均88 nm、繊維長平均5.0 μm）を使用し、Tween80を0.1%添加したPBSに懸濁した。13週齢の雄F344ラットに160 μg/匹、単回気管内投与し、1、7、28および90日後に剖検した。剖検後、脳を10%緩衝ホルマリンで灌流固定し、薄切片を作製、kernechtrot染色後、光学顕微鏡で脳内におけるMWCNTの（1）分布、（2）沈着繊維量の時間的推移、（3）沈着部位の組織学的変化を検索した。また、光顕でみられた繊維状物質を透過型電子顕微鏡で検索した。電顕試料は、光顕検索に供試したkernechtrot染色切片を用い、1）光顕で電顕検索の標的となるMWCNT繊維を選定、2）その染色切片をスライドガラス上でオスmium固定後、エポキシ樹脂を滴下し包埋、3）フィルム状になったエポキシ樹脂包埋切片から標的部位を切出し、超薄切片を作製した。

【結果及び考察】 光顕検索で以下の結果を得た。MWCNTは（1）脳全域に認められた。（2）投与1日後から脳内に認められ、沈着繊維数は経時的に増加した。（3）糸状の単繊維であり、毛玉状のものは認められなかった。また、MWCNT周囲の脳組織には炎症反応等の変化を認めなかった。Oberdörsterらは、炭素同位体<sup>13</sup>C graphiteのナノ粒子を、ラットに吸入曝露した結果、脳内沈着を認め、鼻腔から嗅神経を介して脳に移行する経路を提唱している。気管内投与は鼻腔を介さない経路であることから、今回の実験においてMWCNTの脳内移行には嗅神経を介さない経路の存在が明らかになった。（厚生労働省科学研究補助金による）

P-104

## ナノ磁性粒子マグネタイトの気管内反復スプレー投与によるFischer 344系ラット肺への影響

Effects of magnetite nanoparticles on lungs of Fischer 344 rats after repeated intratracheal instillation

○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>, 大山 謙一<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, <sup>2)</sup>東京農業大学

【背景】 ナノマテリアルは画期的な新素材として積極的な研究開発が進められているが、近年、ナノマテリアルの健康影響が注目されている。磁性ナノ粒子マグネタイトは、化学的に安定で磁性を有することから、磁気記録媒体、磁性トナーなど様々な用途に利用され、医療やバイオテクノロジー分野への応用展開が注目されている。しかしながら、その安全性に関する情報は限られており、早急な安全性評価が求められている。我々は今回、マグネタイトの慢性影響を検討する目的で、Fischer344系ラットによる経気道反復投与試験を実施した。

【方法】 F344/DuCrIjラット雌雄各80匹を8週齢で購入し、2週間基礎飼料（日本クレアCE-2）により馴化飼育した後10週齢で試験に供した。体重別層化無作為抽出法によりそれぞれ4群に分け、0（コントロール）・0.2・1.0・5.0 mg/kg体重のマグネタイトを、1 mL/kg体重の投与容量で、スプレー投与器を用いて経気道的に4週間に1度、1年間にわたり繰り返し投与した。投与期間終了後採血し、血液・血清生化学的検査及び病理学的検査を行った。

【結果】 試験期間中の体重及び摂餌量の推移は、全投与群において対照群との比較で有意な差が認められず、また一般症状、尿検査においても、マグネタイト投与による影響は認められなかった。病理学的検査では、雌雄の高濃度群（5.0 mg/kg体重）で肺の重量に有意な増加が認められた。解剖時の肉眼観察では、雌雄の中濃度及び高濃度群ラットの肺にマグネタイトの広汎な沈着がみられ、高濃度群においては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。学術集会では、検索中の組織標本観察結果を合わせ、マグネタイトの慢性影響を報告する。

\*  
P-105

## 単層および多層カーボンナノチューブの肺発がん短期リスク評価

## Risk evaluation of carbon nanotube on rat lung carcinogenesis

○深町 勝巳<sup>1)</sup>, 二口 充<sup>1)</sup>, 酒々井 眞澄<sup>1)</sup>, 徐 結荷<sup>2)</sup>, 津田 洋幸<sup>2)</sup><sup>1)</sup>名古屋市立大学大学院 医学研究科 分子毒性学, <sup>2)</sup>名古屋市立大学 津田特任研究室

カーボンナノチューブ (CNT) はその針状の形態が、アスベストと酷似しており、CNT を大量に吸入するとアスベストと同様に肺がん、肺線維症、中皮腫を発症するのではないかと危惧されている。我々は、ナノ粒子二酸化チタン (TiO<sub>2</sub>) の吸入曝露の際に、TiO<sub>2</sub> を貪食したマクロファージから分泌される MIP1 $\alpha$  が細胞の増殖を促進することを報告している。したがって、吸入曝露による肺発がん促進機構には、ナノマテリアルを貪食したマクロファージからの因子が、肺胞上皮の細胞増殖を促進すると考えられた。本研究においては、アスベスト、単層カーボンナノチューブ (SWCNT)、多層カーボンナノチューブ (MWCNT) がマクロファージを介する肺癌細胞増殖促進作用を有するか検討した。陽性対照としてアスベストであるクロシドライトをラットに8日間に5回の気管内噴霧を行なった検討では、肺内に吸入されたクロシドライトはマクロファージに貪食されていた。また、クロシドライトを貪食したマクロファージの培養上清が、肺癌細胞株である A549 細胞の増殖を促進した。同様に SWCNT、MWCNT を肺内に噴霧すると、いずれも肺の炎症がみられ、マクロファージに貪食されていた。酸化ストレスの指標である 8OHdG レベルは、SWCNT、MWCNT により有意に上昇した。SWCNT、MWCNT に曝露されたマクロファージの培養上清は、A549 細胞の有意な細胞増殖促進作用を示した。したがって、SWCNT、MWCNT は TiO<sub>2</sub> やクロシドライトと同様に肺胞マクロファージにより貪食され、SWCNT、MWCNT を貪食したマクロファージの産生する因子が細胞増殖促進作用を示したことから、SWCNT、MWCNT が肺発がんを促進する可能性が考えられた。

P-106

## ナノ二酸化チタン粒子の皮膚発がん性修飾作用の欠如—ラットとマウスを用いた検討

## Lack of promoting effect of titanium dioxide particles on skin carcinogenesis in rats and mice

○徐 結荷<sup>1)</sup>, 佐川 容子<sup>2)</sup>, 二口 充<sup>3)</sup>, 深町 勝巳<sup>3)</sup>, 五十嵐 良明<sup>4)</sup>, 西村 哲治<sup>4)</sup>, 古川 文夫<sup>5)</sup>, 内野 正<sup>4)</sup>, 酒々井 眞澄<sup>3)</sup>, 森田 明理<sup>2)</sup>, 津田 洋幸<sup>1)</sup>, アレクサンダー ダビッド<sup>1)</sup><sup>1)</sup>名古屋市立大学 津田特任研究室, <sup>2)</sup>名古屋市立大学大学院 医学研究科 加齢・環境皮膚科,<sup>3)</sup>名古屋市立大学大学院 医学研究科 分子毒性学, <sup>4)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部,<sup>5)</sup>大雄会医科学研究所

【目的】化粧品等の皮膚に塗布されることも多いナノ粒子二酸化チタン (nTD) は、その大きさから皮膚を透過し、皮膚発がん性を惹起する可能性が指摘されているが、詳細な検討は未だなされていない。本研究では nTD の in vivo 経皮吸収慢性評価法の確立を目的として皮膚発がん性に着目し、皮膚発がん高感受性トランスジェニックラットおよびマウスを用いた nTD の皮膚発がん促進作用を検討した。さらに、人工皮膚を用いた nTD の in vitro 表皮透過性について追究した。【方法と結果】実験 1: 10 週齢の皮膚および乳腺発がん好感受性の雄ヒトプロト型 c-Hras トランスジェニックラット (Hras128 ラット) を用いて、剃毛した背部皮膚を、週に 2 回で 10 週間 UV B (20 mJ, 7 min) 照射した後、無コーティングルチル型 nTD (20 nm) を 50 mg/0.5 ml Pentalan に懸濁し、週に 2 回塗布し、第 52 週で屠殺剖検した。実験 2: 6 週齢雄 Hras128 ラットの剃毛した背部皮膚に DMBA (2.5 mg/0.5 ml acetone) を塗布し、1 週間後、50 mg または 100 mg 無コーティングルチル型 nTD (20 nm)/0.5 ml Pentalan を、第 2 週から週に 2 回で塗布し、第 28 週で屠殺剖検した。実験 3: 6 週齢雌 H2 マウスを用いて、剃毛した背部皮膚に 0.2 mg DMBA を塗布した。1 週間後、10 mg または 20 mg シリコンコーティングしたルチル型 nTD (35 nm)/0.2 ml silicon を、週に 5 回で第 2 週から 20 週までに塗布した。以上の 3 種類の皮膚発がん実験では、いずれも nTD を塗布した群での皮膚腫瘍の平均発生個数は、コントロール群に比べ、有意な増加が認められなかった。実験 4: ヒト人工表皮モデルの上層に、nTD を乗せ、48 時間後、透過した nTD を回収し、定量的にチタンを分析した。透過したチタンの量は、コントロール群に比べ、有意な増加が見られなかった。【結論】ラットおよびマウスを用いた比較的短い期間に評価できる系を開発し、nTD を塗布した皮膚発がんの促進作用を検索したが、nTD による発がん修飾作用は観察できなかった。その原因は皮膚に塗布した nTD が表皮に通過できないと考えられた。

\*  
P-107若齢 BALB/c マウスにみられた  
Intracranial Lipomatous Hamartoma の 1 例

A case of intracranial lipomatous hamartoma in a young BALB/c mouse

○佐々木 朋<sup>1,2)</sup>, 義澤 克彦<sup>2)</sup>, 川中 彩子<sup>2)</sup>, 桑田 満喜<sup>2)</sup>, 兼松 清果<sup>2)</sup>, 頼 彦長<sup>2)</sup>, 三城 弥範<sup>2)</sup>, 垓 貴司<sup>2)</sup>,  
上原 範久<sup>2)</sup>, 螺良 愛郎<sup>2)</sup><sup>1)</sup>マルホ(株) 研究部 安全性研究グループ, <sup>2)</sup>関西医科大学 病理学第二講座

【背景】 Lipomatous hamartoma は、脳正中部あるいは脳室に正常な成熟脂肪細胞の増殖が認められる病変であり、組織奇形の一つと考えられている。これまで、ヒト、げっ歯類、イヌ等で報告されてきたが、その発生頻度は極めて低く、BALB/c マウスでは 0.03% に過ぎないと報告されている<sup>1)</sup>。今回、我々は若齢 BALB/c マウスの Lipomatous hamartoma 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。

【材料及び方法】 本症例は、ある化学物質を単回腹腔内投与後、計画殺された 7 週齢の BALB/cAnNCrIj 雌マウスの 1 例である。一般状態には本病変に関連すると思われる異常は認められなかった。イソフルラン吸入麻酔後放血し、全身解剖を行ない、脳を含めた全身諸臓器をホルマリン固定した。大脳 2 か所および小脳について、常法によりパラフィン切片を作製後、HE 染色を施し病理組織学的検査を行った。

【結果】 第三脳室内に、大きな脂肪滴を含む成熟した白色脂肪細胞の増殖巣が観察された。増殖脂肪細胞に、異型性は認められなかった。大脳前頭皮質から海馬体にかけて脳実質が軽度に圧排され、脈絡叢は下方に偏在していた。正常周囲組織から毛細血管が侵入し、病巣内に毛細血管が散見された。他例で異常を認めなかったため、本病変は投与との関連性はなく、自然発生性病変と考えられた。

【考察】 上記の結果より、本症例を Lipomatous hamartoma と診断した。その局在より脳室背側から発生したものと考えられた。BALB/c マウスは毒性試験で使用することは少なく、その背景病変が乏しいのが現状である。本症例は BALB/c マウスの背景病変として貴重な症例であると考えられた。

【参考文献】

1) Morgan KT. et al, 1984, J Natl Cancer Inst 72: 151-160

\*  
P-108

## Wistar Hannover ラットの顎下腺腫瘍と考えられた 1 例

A malignant mixed tumor suspected to be submandibular gland origin in a Wistar Hannover rat

○松尾 沙織里, 井上 薫, 吉田 緑, 高橋 美和, 入江 かをる, 林 清吾, 西川 秋佳

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

【はじめに】 ラットの唾液腺腫瘍の発生はまれであり、報告されているラットの唾液腺腫瘍の多くは上皮細胞由来である。今回我々はラットの唾液腺に由来し上皮と筋上皮から成る腫瘍に遭遇したため、その病理学的特徴について報告する。【方法】 症例はカテキンを 0.3% の濃度で 2 年間混餌投与した後、110 週齢時に計画殺した Wistar Hannover ラットの雄である。剖検時に認められた腫瘍について、HE 染色や抗 Pan-keratin, 抗 Cytokeratin7, 抗 Vimentin, 抗  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ SMA) 抗体を用いた免疫組織化学染色を実施した。【結果】 剖検時に、顎下腺部に直径 2 cm の白色腫瘍が認められ、顎下腺との境界は不明瞭であった。肉眼的に同様の 1 ~ 5 mm の腫瘍は肺に密発してただけでなく、さらに前立腺等腹腔内にも広がっていた。いずれの臓器においても腫瘍の病理組織像は共通しており、中央部の壊死巣を取り巻くように異型性の強い細胞が増殖していた。腫瘍細胞は、顎下腺との境界や肺の一部では明らかな単層の腺管様構造を呈したが、大部分は多角形から紡錘形を呈し不規則あるいは束状・波状に配列し増殖していた。免疫染色において、腺管様構造を形成する腫瘍細胞、および紡錘形を示す一部の腫瘍細胞は Pan-keratin に陽性、一部は Cytokeratin7 にも陽性を示した。また、正常の唾液腺線条部や導管は Cytokeratin7 に陽性を示した。多角形から紡錘形の腫瘍細胞は Vimentin,  $\alpha$ SMA に陽性を示した。【考察】 本腫瘍は、顎下腺部の組織像、Cytokeratin7 の染色結果から顎下腺由来が示唆された。また、本腫瘍は上皮系の細胞と Vimentin 及び  $\alpha$ SMA に陽性を示す筋上皮由来細胞の両者の腫瘍性増殖が認められることから悪性混合腫瘍が疑われた。なお、腹腔内への播種経路については不明であった。

\*  
P-109

## ラットの胸腔内にみられた嚢胞状胆管腫の1例

Cystic cholangioma in the thoracic cavity of a rat

○道前 喜子<sup>1)</sup>, 沖本 一夫<sup>2)</sup>, 豊沢 かおる<sup>1)</sup>, 松本 泉美<sup>1)</sup>, 河内 眞美<sup>1)</sup>, 栃谷 智秋<sup>1)</sup>, 梶谷 高敏<sup>1)</sup>, 船橋 斉<sup>1)</sup>, 関 高樹<sup>1)</sup><sup>1)</sup>大日本住友製薬(株) 安全性研究所, <sup>2)</sup>大日本住友製薬(株) 研究管理部

今回、ラットの胸腔内にみられた嚢胞状胆管腫の一例に遭遇したので報告する。

【症例】動物は、Nihon ラット (*Bhd* 遺伝子の germline mutation により若齢より腎癌を発症する遺伝性腎癌モデル) を Brown Norway ラットに戻し交配して作製したコンジュニク Nihon ラットで、24 ヶ月齢で計画剖検を実施した。一般状態に特記すべき変化は認められなかった。

【剖検】直径約 1cm 大の白色腫瘍が胸腔内に認められた。腫瘍の一部は食道及び横隔膜と癒着し、癒着部より頭側で重度の食道拡張が認められた。その他の胸腔内器官に肉眼的異常は認められなかった。肝臓では外側右葉及び尾状突起の一部が横隔膜と癒着し、その部位に間膜の肥厚が認められた。

【病理組織学的検査】胸腔内腫瘍は結合組織により明瞭に被包化され、その大部分が一層の立方上皮細胞による嚢胞状あるいは管状の腫瘍性増殖から成っていた。腫瘍辺縁には異型性のない肝細胞塊が散在して認められた。肝臓では、間膜の肥厚が認められた部位で腫瘍と同様の組織像が認められた。外側左葉及び内側右葉については腫瘍を疑う所見は認められなかった。免疫組織化学的には、腫瘍細胞は抗 cytokeratin 抗体に強陽性、抗 vimentin 抗体に一部陽性、抗 Factor VIII 抗体及び抗 mesothelin 抗体に陰性を示した。抗 Ki-67 抗体の陽性率は 24%であった。以上の所見から、本腫瘍を嚢胞状胆管腫と診断した。ヒトでは先天性あるいは創傷によりヘルニアが形成された肝臓に腫瘍発生が認められた報告がある。一方、ラットにおいては、我々の知る限り胸腔内で胆管腫が発見された報告はなく、本症例は稀な一例であると思われた。

\*  
P-110

## ラット肝に自然発生性に認められた細胞質内好酸性封入体の1例

Intracytoplasmic eosinophilic inclusion bodies spontaneously occurred in a rat liver

○栃谷 智秋, 豊沢 かおる, 松本 泉美, 河内 眞美, 道前 喜子, 梶谷 高敏, 船橋 斉, 関 高樹

大日本住友製薬(株) 安全性研究所

ラットの肝細胞質内好酸性封入体について、詳細な検討を行った報告はほとんどない。今回我々は、毒性試験に用いたラットの一例において、肝臓における自然発生性の顕著な細胞質内好酸性封入体形成を認め、その詳細な検討を行ったので報告する。

【症例】本例は2週間反復経口投与毒性試験に用いられ、8週齢時に計画解剖された雌の CrI:CD (SD) ラットで、一般状態に異常は認められず、体重、摂餌量、血液学的検査においても変化は認められなかった。血液生化学的検査では AST の軽微な増加 (161 U/L) が認められたが、剖検時、肉眼的な異常はみられず、器官重量にも変化は認められなかった。

【病理学的特徴】肝臓において、肝細胞の細胞質内に好酸性封入体の形成が認められ、同変化は特に壁側被膜下の小葉中心部において顕著にみられた。封入体は PAS 染色に強陽性 (ジアスターゼ抵抗性) を示し、Oil red O 染色には陰性であった。超微形態学的に封入体は限界膜により被包されており、内部は均質無構造で一部は残渣様の構造物を含んでいた。他の全身諸臓器に異常は認められなかった。

【まとめ】病理学的特徴から、本症例の封入体形成はライソゾーム内への血漿成分の蓄積によることが疑われた。これを証明するため、現在抗アルブミン抗体や抗ライソゾームマーカー抗体を用いた免疫染色について検討中である。

\*  
P-111ラット膵臓における死後変化・アーティファクトに対する  
病理組織学的検討

Histopathological features of postmortem changes and artifacts in rat pancreas

○緒方 敬子<sup>1)</sup>, 宮田 かおり<sup>1)</sup>, 串田 昌彦<sup>1)</sup>, 尾崎 圭介<sup>1)</sup>, 須方 督夫<sup>1)</sup>, 宇和川 賢<sup>2)</sup>, 奥野 泰由<sup>1)</sup>, 川村 聡<sup>1)</sup><sup>1)</sup>住友化学(株) 生物環境科学研究所, <sup>2)</sup>(社)日本化学工業協会

【目的】膵臓は、消化酵素を多く含むため、死後の時間経過やアーティファクトなどの影響で自己融解の起こりやすい組織であり、時に病変との区別が困難になる。死後変化、アーティファクトの影響を認識しておくことは毒性評価上重要である。今回、死後変化について検討した結果、特に死亡動物に認められた病理組織学的特徴について報告する。【材料・方法】死後約1時間から1日経過したラット（主にSD）の膵臓について、HE標本を作製し、光学顕微鏡観察を行った。アーティファクトの影響を調べるため、安楽殺後に摘出し、圧迫挫滅後1時間放置した膵臓について、同様に観察し、無処置1時間経過後の膵臓と比較した。また、一部の膵臓については、PCNA免疫染色およびTUNEL法、電子顕微鏡観察を行った。【結果・考察】安楽殺後1時間経過した無処置膵臓において、明らかな変化は見られなかった。一方、圧迫挫滅した膵臓において、腺房細胞の核濃縮様像が散見され、小葉間膵管周囲の腺房細胞の巣状融解が見られた。よって、機械的ダメージにより、細胞内チモーゲン顆粒の影響よりもむしろ、傷害された導管からの膵液の漏出により自己融解が生じたと考えられた。また、斃死後数時間経過した例では、腺房細胞のチモーゲン顆粒が減少し、融解が進み、広範囲の腺房細胞の構造が不明瞭であった。残存腺房細胞の中には極性を失い卵円形を呈する二核腺房細胞が多く存在した。また、急性膵壊死を疑う例においても、壊死した腺房細胞の中に同様の二核腺房細胞が多く見られた。電子顕微鏡観察の結果、この細胞は、一つの細胞体に二つの核をもつ真性二核細胞であり、周囲の崩壊した細胞の残屑に接して存在した。また、PCNA免疫染色およびTUNEL法において、特に変化が見られなかったことより、増殖性変化または変性および細胞死に向う変化ではないと考えられた。二核腺房細胞は、正常である程度存在することが知られており、単核より自己融解や傷害に対する耐久性が高いため、多く残存して見られたと考えられた。

P-112

## C3H マウスに認められた副甲状腺癌の2例

Two cases of parathyroid carcinoma in C3H mice

○大町 康<sup>1)</sup>, 吉田 緑<sup>2)</sup>, 荻生 俊昭<sup>1)</sup><sup>1)</sup>(独)放射線医学総合研究所, <sup>2)</sup>国立医薬品食品衛生研究所 病理部

【はじめに】マウスでの副甲状腺腫瘍の発生は稀であり、その中でも癌の報告は殆どない。今回我々は、副甲状腺癌の2例を経験したので報告する。【材料・方法】症例は放射線照射終生飼育実験(2660匹)の中性子1Gy群と0.1Gy群に供された雄性C3H/HeNrsマウスである。1Gy群の1例(症例1)は照射637日後に消瘦、貧血により瀕死期殺し、肉眼的に左甲状腺、肺、肝臓、腎臓、脾臓の大小白色結節、肝臓の暗赤色結節、副腎の小白色結節が認められ、0.1Gy群の1例(症例2)は照射798日後に呼吸促拍等の一般状態の悪化により瀕死期殺し、肉眼的に右甲状腺の白色結節、肝臓の暗赤色結節、右ハーダー腺の白色結節が認められた。全身諸臓器組織を10%中性緩衝ホルマリン液で固定後、パラフィン包埋し、HE染色を施し組織学的検査を行った。【結果及び考察】甲状腺の結節部位では、結合組織で被包された腫瘍が認められ、甲状腺は圧迫されていた。腫瘍は小型卵円形の核で細胞質は乏しい腫瘍細胞からなり細胞境界は不明瞭で、比較的発達した結合織を伴う充実性の腺管構造を呈し、核分裂像や核濃縮像が散見され、さらに特徴的な所見として、腺管基底側に腫瘍細胞核が一行に並ぶ像が認められた。また、腺管構造中心部では壊死、細胞の脱落や血液貯留像も認められた。全身諸臓器組織の検索により、症例1では腎臓皮質、肝臓、脾臓、肺、心臓心内膜、大腿骨骨髓、副生殖器官周囲間質等に、症例2では腎臓皮質に、腫瘍の転移が認められた。消化管には特に異常はみとめられなかった。以上、本症例について発生部位ならびに腫瘍の組織学的特徴から副甲状腺癌と診断した。現在検討中の免疫組織学的解析結果も合わせて報告する。

P-113

## Wistar Hannover ラットの副腎髄質にみられた 自然発生性増殖性病変の1例

A case of spontaneous adrenal medullary proliferative lesion in Wistar Hannover rat

○白井 真人, 甲斐 清徳, 谷本 友恵, 熊谷 和善, 前嶋 孝典, 牧野 俊彦, 寺西 宗広, 三分一 厚司

第一三共(株) 安全性研究所

Wistar Hannover ラットの雄1例 (RccHan<sup>TM</sup>:WIST, 媒体投与群, 20週齢) において副腎髄質に Ganglioneuroma と思われる増殖性病変がみられたので報告する。【結果】本症例は解剖時に副腎を含め異常は観察されなかった。HE染色では、副腎髄質に皮質網状帯を軽度に圧排する異型細胞の増殖巣がみられた。増殖巣では、主に類円形の核、大型で明瞭な核仁および大型で好酸性細胞質を有する神経節細胞とシュワン細胞が混在して増殖していた。細胞異型および核異型は軽度であり、壊死像や周囲への浸潤像は認められなかった。増殖巣辺縁には異型副腎髄質細胞の増殖も認められた。間質に好酸性漿液様物の貯留している部分もみられた。なお、他の器官には同様の組織像を呈する病変は認められなかった。PCNA免疫染色では、間質の細胞および異型副腎髄質細胞の核に弱陽性～陽性像が散見された。S-100免疫染色では、間質の細胞や衛星細胞に陽性像が多見された。Chromogranin A免疫染色では、異型副腎髄質細胞の細胞質に陽性像が認められた。いずれの免疫染色でも神経節細胞には陽性像は認められなかった。【まとめ】WHO分類によると副腎髄質原発腫瘍は、Pheochromocytoma type, Complex pheochromocytoma type, Ganglioneuroma type および NOS に分けられる。本症例は副腎髄質原発腫瘍であり、構成する細胞に強い増殖活性や細胞異型はみられず、周囲への浸潤もないことから良性腫瘍と判断した。神経節細胞とシュワン細胞が混在する増殖形態を示し、異型副腎髄質細胞の増殖はわずかであったことから Ganglioneuroma と診断した。Ganglioneuroma は2年間のがん原性試験においても発生率が非常に低く、本症例は20週齢でみられた極めて稀な症例であると考えられる。

P-114

## 若齢 RccHan<sup>TM</sup>:WIST ラットの下腹部皮下に自然発生した 基底細胞癌の1例

A spontaneous basal cell carcinoma observed at lower abdomen subcutaneous in a female RccHan<sup>TM</sup>:WIST rat.

○土屋 成一郎, 永池 美香, 酒井 祈美枝, 嶋田 芙弥, 乾 公正

石原産業(株)

【目的】18週齢の RccHan<sup>TM</sup>:WIST 雌ラットにおいて、自然発生性の皮下腫瘍を経験したので報告する。【材料および方法】本症例は、背景対照データ取得のために無処置で飼育された雌の RccHan<sup>TM</sup>:WIST ラットである。18週齢時、臨床観察にて貧血、消瘦及び右大腿部皮下腫瘍を認め、予後不良と判断し切迫殺した。下腹部の皮下腫瘍は直径1.5 cm、表面自壊、剖面は白色充実性で、一部出血巣が認められた。皮膚との分離は容易であり、筋肉との癒着は認められなかった。その他の剖検所見としては、全身蒼白、脾臓の軽度腫大を認めた。【組織検査結果】腫瘍組織は未分化な上皮様細胞が充実性に増殖しており、核は大型の類円形から楕円形で明瞭な核小体を有し、有糸分裂像が散見された。細胞境界は不明瞭、弱好酸性の細胞質を有していた。マッソントリクローム染色にて膠原線維の積極的な産生は認められず、渡辺式鍍銀法では細網線維による胞巣状の取り囲み像が認められた。PAS反応では粘液産生像は認められなかった。免疫染色を実施したところ、腫瘍細胞はPan-Cytokeratin に対し強陽性を示した。また Cytokeratin14, p63, PCNA に陽性を示した。一方、vimentin, estrogen receptor に対し腫瘍細胞は陰性であった。【考察】以上の結果より、本腫瘍を基底細胞癌と判断した。

P-115

## A spontaneous histiocytic sarcoma of a male Sprague-Dawley rat

○ Jang Hosong<sup>1)</sup>, Kim Hak-Soo<sup>1,2)</sup>, Kang Jin Seok<sup>3)</sup>, Kang Sang-Chul<sup>4)</sup>, Kang Min-Soo<sup>1,5)</sup>, Kang Boo-Hyon<sup>1)</sup>, Yoon Byung-II<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Preclinical Research Center, Chemon Inc., Korea,

<sup>2)</sup>College of Veterinary Medicine, Kangwon National University, Korea, <sup>3)</sup>Department of Biomedical Laboratory Science, Namseoul University, Korea, <sup>4)</sup>College of Veterinary Medicine, Jeju National University, Korea,

<sup>5)</sup>College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Korea

In the present study, we report a case of spontaneous histiocytic sarcoma developed in the liver and metastasize other organs including regional lymph nodes, lung, heart, spleen, and skeletal muscle. A male Sprague-Dawley rat was found dead with rough hair coat and emaciation. Grossly, the animal had multiple gray nodules which were randomly scattered through the swollen liver. Also, nodular gray spots were randomly found in the pulmonary parenchyma and the pleural surface which was adhered to the heart and thymus. Histopathologically, the hepatic nodules were characterized by neoplastic foci composed of oval to spindle cells resembling macrophages with central area of necrosis. The neoplastic cells had foamy cytoplasm, indistinct cell boundaries, and often contained phagocytized cellular debris and erythrocytes. The multiple nodules around blood vessels were noted in the lung and the neoplastic cells infiltrated into the overlying serosal surface. Multinucleated giant cells were often found in the neoplastic foci. The morphology and growing patterns of neoplastic cells were similar to those in other organs such as heart, lymph node, spleen, and skeletal muscle. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for vimentin and lysozyme but negative CD3 and CD79  $\alpha$ . Based on the histopathological and immunohistochemical features, this case was diagnosed as histiocytic sarcoma in the rat; it presumably developed in the liver and metastasized to other organs, although we absolutely could not rule out multicentric origin.

\*  
P-116

## ビーグル犬の腎臓に認められた中胚葉性腎腫の1例

## Histopathological, immunohistochemical and ultrastructural studies of congenital mesoblastic nephroma in a young beagle dog

○ 眞部 唯<sup>1)</sup>, 名生 賢介<sup>1)</sup>, 今泉 美波<sup>1)</sup>, 高田 千絵<sup>1)</sup>, 池上 仁<sup>1)</sup>, 木本 直哉<sup>1)</sup>, 山口 格<sup>1)</sup>, 眞田 裕子<sup>1)</sup>, 柏木 豊子<sup>1)</sup>, 住田 浩之<sup>2)</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) 研究推進部

【はじめに】腎臓に発生する間葉系腫瘍は稀であり、実験犬での報告例は数少ない。今回、我々はイヌにおいて中胚葉性腎腫と考えられる間葉系腫瘍に遭遇したので、その病理組織学的特徴を報告する。

【材料及び方法】動物は、14日間反復経口投与毒性試験の溶媒対照群に供された14ヶ月齢の雄のビーグル犬(Marshall BioResources, 米国)であり、試験期間中の一般状態及び臨床検査で異常は認められなかった。剖検により、右腎の皮髄接合部に、境界明瞭な黄白色腫瘍(直径約10mm)が認められた。10%リン酸緩衝中性ホルマリン液で固定後パラフィン包埋し病理組織学的、免疫組織化学的及び微細構造学的に検討した。

【結果】病理組織学的に、腫瘍組織は境界不明瞭で、円形から楕円形核を有する紡錘形の腫瘍細胞が交錯状、束状及び渦巻状に増殖しており、間質には豊富な膠原線維と細胞外粘液基質が産生されていた。特殊染色の結果、腫瘍細胞はオイルレッドO染色陰性であり、間質はマッソン・トリクローム染色陽性の膠原線維と、アルシアン青陽性の細胞外粘液基質で構成されていた。免疫組織化学的に、ほとんどの腫瘍細胞はビメンチン陽性、一部の細胞はフィブロネクチン陽性を示し、また、ごく少数の細胞がS-100陽性を示した。サイトケラチン、デスミン、 $\alpha$ SMA, MBP (Myelin basic protein) 及びCOX-2は陰性であった。微細構造学的に、腫瘍細胞は細胞小器官に乏しく、間質には豊富なコラーゲン細線維が認められた。

【考察】本症例は、MBP陰性により神経由来が否定され、ビメンチン陽性並びにサイトケラチン、デスミン及び $\alpha$ SMA陰性により間葉系腫瘍と考えられた。アルシアン青陽性間質基質により腎髄質間質細胞腫の可能性が示唆されたが、オイルレッドO染色陰性及びCOX-2陰性により否定的と考えた。以上の結果及びフィブロネクチン陽性から中胚葉性腎腫と判断した。本症例は、犬において中胚葉性腎腫が発生した稀な報告である。

\*  
P-117

## 犬の骨盤腔内にみられた先天性嚢胞の病理学的特徴

## Pathological features of congenital cyst in the pelvic cavity of a dog

○井澤 武史<sup>1)</sup>, Juniantito Vetrizah<sup>1)</sup>, 福井 仁美<sup>2)</sup>, 秋吉 秀保<sup>2)</sup>, 杉浦 喜久弥<sup>2)</sup>, 山手 丈至<sup>1)</sup>, 桑村 充<sup>1)</sup><sup>1)</sup>大阪府立大学大学院 獣医病理学教室, <sup>2)</sup>大阪府立大学 獣医臨床センター

ヒトでは後直腸腔において、様々な胎生組織に由来する先天性嚢胞が発生する。今回、犬の骨盤腔内に発生した先天性嚢胞の病理所見を報告する。【症例】犬、ウェルシュコーギー、去勢雄、8歳【臨床経過】肛門周囲の腫脹を主訴に近医を来院。会陰ヘルニアを疑い切開したところ、内壁が石灰化した嚢胞が認められ、摘出困難と判断し閉創した。その後、嚢胞内の膿汁貯留と破裂を繰り返し、抗生剤と嚢胞内貯留液の吸引を行うが、改善されなかった。7ヶ月後に本学を来院。X線およびCT検査では、嚢胞は肛門付近から骨盤腔にかけて存在し、直腸を右背側に変位していた。外科摘出を行ったところ、骨様の硬度を示す嚢胞が、直腸および尿道と癒着していたが、直接連続していなかった。肛門嚢、前立腺および膀胱は正常に認められた。【病理所見・考察】嚢胞内腔面では、好酸性から淡明顆粒状の細胞質を有する、立方状ないし多角形の上皮細胞の結節性増殖が認められた。増殖細胞は胞巣状または腺管状の配列を示し、核および細胞異型が強く、しばしば有糸分裂像が観察された。増殖細胞は移行上皮マーカーの uroplakin III に陽性を示した。また、嚢胞内腔が異型性のない単層ないし偽重層立方上皮細胞で内張りされる像が認められた。嚢胞壁は、豊富な血管を有する線維性結合組織、類骨および成熟骨組織、およびリンパ球・形質細胞の小集簇巣で構成され、時折不規則な平滑筋束が認められた。本症例は、移行上皮由来と考えられる腫瘍細胞増殖および骨形成を特徴とし、膀胱や尿道とは連続性が認められないことから、胎生組織（総排泄腔あるいは尿生殖洞）の遺残に由来する先天性嚢胞と考えられた。

\*  
P-118

## クラウン系ミニブタの飼育長期化に伴う組織学的変化の検索

## Histopathological changes associated with the long-term breeding using Clawm miniature pigs

○磯部 厚志<sup>1)</sup>, 寺尾 壽子<sup>1)</sup>, 田崎 雅子<sup>1)</sup>, 井上 知紀<sup>1)</sup>, 坂岡 篤<sup>1)</sup>, 蟹澤 成好<sup>2)</sup>, 萩原 仁美<sup>1)</sup><sup>1)</sup>テルモ(株) 研究開発本部評価センター, <sup>2)</sup>(財)食品薬品安全センター 秦野研究所

【目的】クラウン系ミニブタは生理・解剖学的なヒト類似性から、近年、医療機器開発などの医用動物として利用されている。一方、これまでクラウン系ミニブタの病理組織学的データの報告は少なく、長期飼育時の病理組織学的所見についての報告はほとんどない。今回、クラウン系ミニブタの長期飼育による病理組織学的変化を把握する目的で、3ヶ月ならびに9ヶ月飼育後のクラウン系ミニブタを病理組織学的に検索した。【方法】医療機器の性能試験に用いた動物を本検討に供した。雌雄クラウン系ミニブタの冠動脈にステントを埋植後、3ヶ月ならびに9ヶ月間飼育した。飼育期間終了時に冠動脈造影検査を行った後、動物を屠殺した。心臓を除いた全身の各種臓器および組織を採取後、常法に従ってパラフィン包埋切片を作製し、HE染色を施して組織所見につき観察した。剖検時の月齢は3ヶ月群で16～24ヶ月、9ヶ月群で22～42ヶ月であった。【結果】3ヶ月群で高頻度に認められた所見は、消化管、気管、肺、眼瞼および腸間膜リンパ節におけるリンパ球もしくは好酸球を主体とした細胞浸潤、ならびに脾臓における脂肪浸潤などであった。9ヶ月群で高頻度に認められた所見は3ヶ月群とほぼ同様であったが、その程度が重度化する傾向があった。9ヶ月群でのみ認められた所見は、膀胱粘膜下の単核球浸潤、精巣の間細胞過形成および精細管の萎縮、卵巣の黄褐色色素の沈着などが比較的高頻度に観察され、3ヶ月群に比して所見の多様化が認められた。卵巣の卵胞嚢腫および顆粒膜細胞の増殖が両群とも全例で認められた。両群ともに腫瘍性病変は観察されなかった。【まとめ】3ヶ月群に比して9ヶ月群で所見の多様化ならびに重度化の傾向が認められたことから、さらなる長期飼育により病理組織学的背景が変化する可能性が示唆された。以上の結果から、クラウン系ミニブタを用いた試験では、これらの病理組織学的特長を理解した使用が重要と考えられた。

\*  
P-119

## カニクイザルにみられた自然発生性黄斑部および視神経病変

## Spontaneous changes of the macula lutea and optic nerve in cynomolgus monkeys

○島山 洋文<sup>1)</sup>, 渡辺 純<sup>1)</sup>, 三好 征司<sup>2)</sup>, 武井 由弘<sup>1)</sup>, 小泉 治子<sup>1)</sup>, 渡辺 満利<sup>1)</sup>, 下井 昭仁<sup>2)</sup>, 佐藤 洋<sup>1)</sup><sup>1)</sup>(株)イナリサーチ 病理部, <sup>2)</sup>(株)イナリサーチ 試験研究センター

【背景】実験動物の中でカニクイザルは黄斑の構造が明瞭で、黄斑を含めた詳細な検査は、ヒトへの眼毒性を外挿する上で重要と考えられる。今回、我々は過去に実施された毒性試験の中でカニクイザルに自然発生性にみられた黄斑及び視神経病変について病理組織学的な背景データを集計したので、その結果を報告する。

【材料・方法】2007～2010年の間に毒性試験に供した媒体投与対照動物ならびに被験物質投与動物を含むカニクイザル（2～6歳、フィリピン、ベトナム及び中国産、雄875例、雌803例）について集計をおこなった。眼及び視神経は、ヘマトキシリン・エオジン染色切片について病理組織学的検査が実施されており、その中で黄斑部及び視神経部に着目し所見データの調査を行った。

【結果】網膜の黄斑部神経細胞層及び視神経の萎縮が、雌雄各17例（発生率：雄1.94%、雌2.11%）に両側性に軽度から中等度に認められた。さらに、同変化に一致して、視神経の正中側に軽度なグリオシス（神経膠細胞浸潤）及び泡沫マクロファージの浸潤を伴う例もみられた。これらの黄斑部及び視神経病変は、ベトナム産カニクイザルにみられ、フィリピン産及び中国産カニクイザルでは観察されなかった。また、眼科学的検査では上記病変を示唆するような変化は認められなかった。

【考察】今回観察された変化は、形態学的特徴からアカゲザルで報告されている idiopathic bilateral optic atrophy あるいはヒトで報告されている Leber hereditary optic neuropathy (LHON) 及び dominant optic atrophy (DOA) に類似していると考えられ、その発生原因に遺伝的背景が疑われる。

\*  
P-120

## カニクイザルの心臓にみられる自然発生性変化

## Spontaneous cardiac changes seen in cynomolgus monkeys

○渡辺 純<sup>1)</sup>, 三好 征司<sup>2)</sup>, 島山 洋文<sup>1)</sup>, 武井 由弘<sup>1)</sup>, 小泉 治子<sup>1)</sup>, 渡辺 満利<sup>1)</sup>, 下井 昭仁<sup>2)</sup>, 佐藤 洋<sup>1)</sup><sup>1)</sup>(株)イナリサーチ 病理部, <sup>2)</sup>(株)イナリサーチ 試験研究センター

【背景・目的】霊長類であるカニクイザルを用いた毒性評価がヒトにおける毒性変化を予測するのに優れている試験系と一般的に考えられている。試験に用いる動物数が少ないカニクイザルでは、偶発病変と被験物質に起因した変化を区別するのが困難な場合が多い。そこで今回、カニクイザルの心臓における自然発生性病変を再解析して毒性評価に重要と思われる変化について報告する。

【材料・方法】2006年から2008年にイナリサーチで実施されたカニクイザル（フィリピン、ベトナム、中国生産F1）を用いた毒性試験より、無処置対照及び溶媒対照動物の2.5歳から4歳の雄117匹、雌112匹の心臓にみられた組織学的変化を再評価した。

【結果・考察】背景病変としてみられた変化として、巣状単核細胞または炎症細胞浸潤、心筋線維の変性/壊死、線維化、鉍質沈着、巨大核及び出血があり、巣状単核細胞浸潤が比較的高い頻度で観察された。産地及び性による背景病変の大きな差は認められなかった。カニクイザルの心臓にみられる自然発生性変化のうちで、最も注意を要する変化としては、心筋線維の変性/壊死があげられる。毒性試験において被験物質投与動物に心筋の変性/壊死が観察された場合、背景病変との区別が非常に重要であると思われる。なお、今回の発表では、2009年に収集された結果も合わせて報告する。

P-121

## ニホンザルにおけるリンパ性白血病の1例

## Lymphoma in a Japanese macaque

○柳井 徳磨<sup>1)</sup>, 立川 佳晴<sup>1)</sup>, 酒井 洋樹<sup>1)</sup>, 平田 暁大<sup>1)</sup>, 兼子 明久<sup>2)</sup>, 鈴木 樹理<sup>2)</sup><sup>1)</sup>岐阜大学 応用生物科学部 獣医病理, <sup>2)</sup>京都大学 霊長類研究所

ニホンザルの実験および繁殖群における背景病変の検索でリンパ性白血病の1例が認められたので症例報告する。症例は雌の成獣で、左側頬部の腫脹、ふらつき歩行を示したため捕獲し診察。左側前臼歯周囲の歯肉に化膿巣がみられたため、敗血症の治療をするも貧血が進行。2日後に輸血を行うも改善が認められず、5日後に安楽死された。剖検では、脾腫およびリンパ節の腫大が認められた。組織学的には、脾臓では白脾髄を中心にリンパ球様腫瘍細胞が高度な浸潤増殖を示し、脾濾胞ではしばしば硝子化が認められた。腫瘍細胞はリンパ球様で円形の核と乏しい細胞質を有し、しばしば分裂像が認められた。リンパ節では、傍皮質域を中心にリンパ球様細胞の浸潤増殖し、皮質のリンパ濾胞は圧迫され、中心部では広範囲な壊死が認められた。肝臓では、グリソン氏鞘や血管周囲に腫瘍細胞の巣状浸潤が認められた。その他、腎臓の間質、肺胞壁および腸管の粘膜固有層において腫瘍細胞の浸潤が認められた。免疫組織学的に、腫瘍細胞はT細胞マーカーであるCD3に陽性、B細胞マーカーであるCD20およびCD79aに陰性を示したことから、T細胞由来と考えられた。本研究は京都大学共同利用により行った。

\*  
P-122

## カニクイザルにおける両眼黄斑変性症の1例

## Bilateral macular degeneration in a cynomolgus monkey

○岡崎 孝信, 佐藤 民雄, 岩重 秀一郎, 谷川 洋平, 石丸 啓介, 四本 尚, 東 亜里沙, 荒木 智陽, 笹木 祐司, 児玉 倫哉, 吉川 剛, 上村 裕洋, 前田 博

(株)新日本科学 安全性研究所

【緒言】黄斑変性は色素上皮細胞の色素沈着などの異常や網膜色素上皮下の沈着物を特徴とする疾患で、成人の失明の主要な原因の一つである。カニクイザルにおいても、ヒトにみられるような眼底所見の形態と類似した黄斑変性がみられると報告されている。今回、カニクイザルの黄斑変性の症例を経験したので報告する。

【方法】症例は無処置の4歳のカニクイザル（雌、中国産）である。眼底検査の結果、両眼に黄斑変性を疑う所見がみられたため、1ヵ月後に眼底検査、網膜電位（ERG）、光干渉断層計（OCT）測定を行った後、剖検を行った。放血安楽死後、左眼を3%グルタルアルデヒドおよび2.5%ホルマリン混合液で固定後、光学顕微鏡的検査（HE）および透過型電子顕微鏡検査を実施し、右眼を4%パラホルムアルデヒド液で固定後、特殊染色（PAM, マッソン・トリクローム）、免疫染色（ケラチン、β-アミロイド、CD34）を実施した。

【結果】眼科的検査では、ERGは正常値を示したものの、OCT画像診断の結果、両眼共に黄斑周辺底部の網膜色素上皮層に顕著な隆起がみられた。病理組織学的検査では、両眼とも黄斑底部500μmの範囲において、網膜色素上皮細胞により取り囲まれる厚さ40μmの長楕円形の肉芽組織様病巣（ドルーゼン）が形成されていた。ドルーゼンには、豊富な線維（膠原線維）及び単離する紡錘形の細胞や、2～3個連なる立方状の細胞がみられた。これらの細胞は、ケラチン陽性、CD34陰性で時折メラニン色素を含有していたことから網膜色素上皮細胞と考えられた。アミロイドの沈着および血管の新生はみられなかった。

【考察】今回若齢カニクイザルにみられたドルーゼンは、網膜色素上皮細胞間に網膜色素上皮細胞と膠原線維がみられ、ヒト加齢性黄斑変性前駆病変でみられる軟性ドルーゼン（basal laminar deposit, basal linear deposit）の形態とは異なった組織像を呈していた。

\*  
P-123

## カニクイザルにおける両眼緑内障の1例

## Bilateral glaucoma in a cynomolgus monkey

○佐藤 民雄, 岡崎 孝信, 岩重 秀一郎, 谷川 洋平, 東 亜里沙, 荒木 智陽, 笹木 祐司, 児玉 倫哉, 四本 尚, 石丸 啓介, 吉川 剛, 上村 裕洋, 前田 博

(株)新日本科学 安全性研究所

【緒言】カニクイザルにおいて自然発生性の緑内障を疑う眼球を病理組織学的に検索した報告はない。我々は、カニクイザルの両眼における視神経乳頭の顕著な陥凹および網膜組織の変性を示す症例を経験したので報告する。

【方法】症例は4歳の無処置カニクイザル（雌，中国産）である。剖検1ヵ月前より視神経乳頭周辺の網膜の褪色を主とする眼底の異常を呈していたため、剖検前に眼底検査、眼圧、網膜電位（ERG）、光干渉断層計（OCT）測定を行い、放血安楽死させた。右眼を3%グルタルアルデヒドおよび2.5%ホルマリン混合液で固定しHE染色を実施、左眼を4%パラホルムアルデヒド液で固定し免疫染色（GFAP）を実施した。

【結果】眼科的検査において、眼圧およびERGは両眼とも正常値を示した。OCT画像診断の結果、両眼における視神経乳頭の顕著な陥凹および周辺網膜の層構造の乱れが認められた。病理組織学的検査において、視神経乳頭は顕著に陥凹し、網膜中心動脈の拡張を伴っていた。視神経乳頭周辺の網膜では、神経細胞層、内/外顆粒層の局所的な細胞数の減少あるいは脱落によって層構造が乱れていた。また、視神経では神経膠細胞のびまん性の増加が認められた。強膜、角膜、隅角、虹彩に異常所見は認められなかった。免疫染色では、網膜および視神経でGFAP陽性反応が増強し、特に網膜層構造の乱れた部位で顕著であった。

【考察】今回カニクイザルにみられた視神経乳頭の顕著な陥凹および網膜の変性を主とする本症例は、ヒトおよび実験的に誘発したげっ歯類の原発開放隅角緑内障（正常眼圧緑内障を含む）に類似した組織学的特徴を示した。

\*  
P-124

## カニクイザルの鼻腔関連リンパ組織（NALT）

## Nasal-associated lymphoid tissue (NALT) of cynomolgus monkey

○笹木 祐司<sup>1)</sup>, 谷川 洋平<sup>1)</sup>, 前田 新也<sup>1)</sup>, 児玉 倫哉<sup>1)</sup>, 吉川 剛<sup>1)</sup>, 宗岡 篤信<sup>1)</sup>, 伊勢 良太<sup>1,2)</sup>, 治田 俊志<sup>2)</sup>, 前田 博<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>(株)新日本科学 安全性研究所, <sup>2)</sup>(株)新日本科学 TR事業カンパニー TR事業部

【緒言】近年、鼻腔・咽頭のリンパ組織はワクチン経鼻投与の標的組織として注目されている。サル類の鼻粘膜にはヒトと同様にリンパ組織が存在することが知られているが、その詳細はわかっていない。我々はカニクイザルにおける鼻腔関連リンパ組織（nasal-associated lymphoid tissue, NALT）の分布を確認し、NALT及び扁桃の形態及び免疫組織化学的特徴の比較を行った。

【方法】無処置の中国産カニクイザル（雌雄，3～5歳）の鼻粘膜、咽頭扁桃、耳管扁桃、口蓋扁桃、舌扁桃を10%中性緩衝ホルマリン固定液で固定し、鼻粘膜のNALT数及び分布をハリスヘマトキシリン染色により肉眼的に観察した。また、鼻粘膜及び扁桃についてはパラフィン切片を作製し、HE染色及びT細胞（CD3, CD4, CD8）、B細胞（CD20）、マクロファージ（CD68）、樹状細胞（CD83）について免疫染色を施し、光学顕微鏡下で観察した。

【結果】肉眼的及び組織学的観察において、鼻粘膜呼吸部、特に腹鼻道底面の咽頭側に多くのリンパ組織（NALT）がみられたが、その数には顕著な個体差がみられた。組織学的にNALTは種々の大きさのリンパ濾胞よりなっており、リンパ濾胞を覆う上皮にはリンパ球を主体とする単核細胞浸潤がみられた。免疫組織化学ではNALT、扁桃ともに濾胞中心部にはB細胞が、濾胞辺縁部にはT細胞が多数みられた。リンパ組織内にはマクロファージが散在し、樹状細胞も少数みられた。NALTの上皮層にみられた単核細胞の大多数はT細胞であり、少数のマクロファージ及び樹状細胞を混じていたが、B細胞は少数であった。一方、扁桃の陰窩上皮層にも多数の単核細胞浸潤がみられたが、そのほとんどがB細胞であった。

【考察】今回の結果より、カニクイザルNALTの分布及び形態が明らかとなった。また、NALT上皮層のT細胞・B細胞の比率は、扁桃陰窩上皮層のものと大きく異なることが示された。

\*  
P-125

## カニクイザルの副腎皮質結節について

## Cortical nodule in the adrenal in cynomolgus monkeys

○砂川 達見, 吉川 剛, 上村 裕洋, 前田 博

(株)新日本科学 安全性研究所

【緒言】カニクイザルの副腎皮質に、周囲と形態の異なる細胞集団（副腎皮質結節：Cortical nodule (CN)）が自然発生的にみられることはカニクイザルの病理組織学的検査を行っている施設ではよく知られたことである。その本態については先に不二ら（2002年本学会）が報告したが、今回、更に検索例数を増やし、年齢ごとの発生率の差、皮質内での発生部位など検討を加えたので報告する。

【方法】カニクイザル（マカク属）7,248匹（雄3,912匹、雌3,336匹）の副腎を用いて、HE染色及び免疫染色（Cytochrome P450の6分子種（CYP1A1, 2B1, 2C11, 2E1, 3A2及び4A1）、Proliferating cell nuclear antigen (PCNA)、Ki-67、c-erbB-2、Insulin-like growth factor II (IGF-II) 及びp53）による観察を行った。

【結果】CNの発生は加齢性が増加していた。形態学的にCNは好酸性型、明細胞型、混合型の3型に分類された。明細胞型は束状帯のみでみられ、好酸性型は網状帯及び深部束状帯にみられた。また、混合型では表層側に明細胞型、髄質側に好酸性型が位置していた。免疫組織学的検査でCNと周囲正常組織とのCYPsの染色性の差異がみられた。CN、周囲正常組織ともPCNA、Ki-67、c-erbB-2、p53及びIGF-2は陰性であった。

【考察】細胞の染色性、局在性から明細胞型は束状帯の副腎皮質細胞が起源であり、好酸性型は網状帯の副腎皮質細胞が起源と考えられた。CYPsの染色性の差異からCNは発現酵素に変異を持つ細胞集団であると考えられた。また免疫組織学的に増殖性が低く、ヒトの副腎皮質腫瘍に発現すると報告されている癌遺伝子及び癌抑制遺伝子はいずれも陰性であったこと、及びカニクイザルでは副腎皮質腫瘍の発生頻度が極めて低いと考えられることから、カニクイザルのCNは前癌病変である可能性が低いことを示している。

\*  
P-126コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) における自然発生性糸球体及び尿細管間質性病変Spontaneous glomerular and tubulointerstitial lesions in common marmosets (*Callithrix jacchus*)○磯部 香里<sup>1)</sup>, 足立 健児<sup>1)</sup>, 林 修次<sup>1)</sup>, 伊藤 恒夫<sup>2)</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(株) 安全性研究部, <sup>2)</sup>(株)中外医学研究所 薬理・病態研究センター

コモンマーモセットの腎臓では、背景病変として糸球体病変を主体とする進行性腎症（progressive nephropathy; Brack M 1988, 1995）が報告されているが、糸球体病変と尿細管間質性病変との関連を含む詳細な病理組織学的特徴に関する報告はない。今回、コモンマーモセット腎臓の背景病変として、その病理組織学的特徴について報告する。【材料・方法】コモンマーモセット12例（雄3例、雌9例；3～8歳）を剖検し、腎臓をホルマリン固定後、常法に従いパラフィン包埋し、HE染色、PAS反応及び抗PCNA抗体を用いた免疫組織化学染色を実施し、組織学的に検索した。糸球体病変の程度はグレードI（病変なし）、II（メサンギウム細胞・基質のsegmental/focalな増加）及びIII（メサンギウム細胞・基質のglobal/diffuseな増加）に分類した。糸球体単位面積当りのメサンギウム基質の量は、画像解析装置を用いて測定した。尿細管間質性病変（間質の炎症及び線維化、尿細管の再生及び核密度増加）は、その面積によりスコア0（0%）、1（1～20%）、2（21～40%）、3（41%以上）に分類した。【結果・考察】糸球体の大型化、メサンギウム細胞の増加を伴うメサンギウム領域の拡大（PAS陽性基質の増加）、間質の炎症細胞浸潤及び線維化、尿細管上皮の再生及び核密度増加が種々の程度でみられた。糸球体病変はメサンギウム基質の増加に伴って重症化し、年齢と正の相関を示すと共に、尿細管間質性病変の増悪とも一致する傾向がみられた。また、尿細管上皮の核密度増加は単層～多層様、限局的～全周性、好酸性～好塩基性細胞質、刷子縁・基底膜肥厚あり～なし、PCNA陽性～陰性を示し、これらの特徴により4型に分類された。以上より、コモンマーモセットの腎臓における背景病変は、加齢性に進行するメサンギウム増殖性糸球体腎炎と、それに続発する尿細管上皮核密度増加を伴う尿細管間質性病変として特徴付けられた。

\*  
P-127

## コモンマーモセットにおける自然発生性腎病変 ～糸球体変化の詳細～

Spontaneous renal lesion in *Callithrix jacchus*; details of glomerular change.

○山田 直明, 佐藤 順子, 涌生 ゆみ, 佐々木 啓, 川迫 一史, 土谷 稔

三菱化学メディエンス(株) 試験研究センター 病理研究部

コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) は自然発生性に腎病変を形成することが知られているが、病態の進行や加齢との関連性についての詳細な報告は乏しい。そこで我々は、2～11歳のコモンマーモセット 21例(雄9例、雌12例)の腎臓についてHE, PAS, PAM, マッソントリクローム(MT)染色標本および透過型電子顕微鏡を用いて詳細に検討した。【結果】病変の程度は加齢に伴い強くなる傾向が見られた。初期病変は間質への炎症細胞浸潤、好塩基性尿細管と硝子円柱で、糸球体の変化は明らかではなかった。光顕的に認識可能な初めの糸球体病変は門部メサンギウム細胞・基質の増加であった。進行例ではtuftに沿ってメサンギウム細胞と基質が増加し、同部位にはMT染色で赤染される沈着物が散見され、メサンギウム増殖性糸球体腎炎に類似していた。一方、これら糸球体係蹄壁の上皮側の一部に凹凸が見られた。さらに進行した例では、毛細血管が拡張し、係蹄壁の上皮側への突出が明らかとなり、MT染色に赤染される沈着物が突出部に認められた。沈着部位の一部はWash outし、虫食い状の基底膜として観察された。電顕的には病変初期から足細胞突起の癒合が認められ、蛋白漏出が示唆された。進行例では、増加したメサンギウム基質内に高電子密度領域が認められた。また、毛細血管基底膜は著しく肥厚し上皮側の凹凸が顕著で、Humpの形成も見られた。さらに進行した例では、これら沈着物がWash outした領域が多く認められた。【考察】本研究で見られた変化は過去にCallitrichid IgM-nephropathyとしてマーモセットで報告されている。今回の検索により、この腎症は足細胞の癒合や毛細血管基底膜の病変から始まり、加齢に伴いメサンギウム増生と基底膜病変が同時に進行する糸球体腎炎であることが示唆された。

P-128

## 加齢マーモセットに認められた尿細管上皮過形成および腺腫様増殖を伴うラット慢性腎症類似病変

Rat chronic nephropathy-like lesion with tubular hyperplasia and adenomatous proliferation in the ageing common marmoset (*Callithrix jacchus*)

○松本 泉美, 豊沢 かおる, 河内 眞美, 道前 喜子, 栃谷 智秋, 星野 耕平, 福岡 俊文, 糀谷 高敏, 船橋 斉, 関 高樹

大日本住友製薬(株) 安全性研究所

コモンマーモセット(以下マーモセット)は、小型で取り扱いが比較的容易であり、優れた繁殖効率を持つことから、近年、実験動物としての有用性が注目され、薬理学あるいは毒性学的研究に用いられている。しかしながら、マーモセットの病理学的背景データは十分ではない。今回我々は、長期飼育されたマーモセットにおいて、尿細管の過形成および腺腫様増殖を伴うラットの慢性腎症に類似した病変を認めたので報告する。

動物は自家繁殖目的で飼育されていたマーモセットの雌3例で、飼育期間中に一般状態の悪化を示し、死亡あるいは瀕死により安楽死させた後、剖検した。剖検時の月齢は74-105ヶ月齢であった。全身臓器を肉眼的に観察した後、腎臓を含む一部の臓器・組織を10%中性緩衝ホルマリン液に固定し、常法によりH.E.染色標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

肉眼的に腎臓は軽度から高度に退色し、2例では表面顆粒状のうち1例では暗赤色シストが認められた。病理組織学的に尿細管の拡張、変性、萎縮、再生および尿細管内の硝子円柱、糸球体硬化、間質の線維化、細胞浸潤が全例に認められ、これらの変化はラットの加齢性病変として認められる慢性腎症に類似していた。また、心臓左心室の線維化が2例に、大動脈壁の石灰沈着および上皮小体の過形成が各1例に認められた。さらに、尿細管上皮の過形成(好酸性、好塩基性あるいは空胞性細胞)が3例全例に認められ、1例では好酸性細胞の腺腫様増殖も認められた。

マーモセットでは4歳を過ぎるころから微小な糸球体病変が巣状に現れ、10歳近くになると尿細管の変性・脱落や間質の炎症性細胞浸潤、線維化を伴う糸球体腎炎へと発展することが報告されているが、本症例で認められたようなラット慢性腎症類似病変ならびに過形成性変化について報告はなく、加齢マーモセットの背景病変として有用な知見と考えられた。

## IATP からのお知らせ

### The International Academy of Toxicologic Pathology

○ Robert R. Maronpot

President, IATP

The International Academy of Toxicologic Pathology (IATP) is a global, diverse organization of highly trained, experienced, and accomplished toxicologic pathologists. The objectives of the IATP are to establish standards of excellence in education, training and experience essential for competency in toxicologic pathology, to support the education of scientists and other members of society with evolving, relevant knowledge important to the health of society, to advise governmental policy leaders on issues of toxicology and pathology, and to develop expert opinions on issues relevant to product safety. The mission of the IATP is to recognize and accredit exemplary professionals throughout the world who, in their practice of toxicologic pathology have demonstrated that their level of training, professional experience and scientific contributions can assist in achieving the objectives of the IATP. A brief summary of proposed future activities of the IATP will be presented.

# 発表者索引

(数字は演題番号)

<b>A</b>		<b>E</b>			
安部 尚子	P-034	江田 景	P-052	原野 里美	P-055, P-046, P-047
阿部 正義	O-16	枝元 洋	P-030	治田 俊志	P-124
足立 健児	P-062, P-126	圓藤 吟史	O-01	橋本 希	P-015
相磯 成敏	WSII-2, P-014, P-101, P-103	榎本 眞	特別講演 II	橋本 知水	WSI-5, P-031
秋江 靖樹	P-052			橋詰 修人	P-044
秋吉 秀保	P-117			蓮見 恵司	O-05
アレクサンダー ダビッド	P-106			畑 千恵	P-017
天野 幸紀	P-035	藤枝 光博	P-051	畠山 洋文	WSI-2, P-119, P-120
穴山 久志	P-058, P-059	藤井 悦子	P-062	服部 千春	P-034
安藤 弘	P-104	藤本 美穂	P-046, P-047	早川 和宏	P-083, P-084
安藤 稔	P-017, P-056	藤澤 可恵	P-024, P-028	早川 拓也	O-06
安藤 利恵	P-030, P-102	藤島 純子	P-009	林 昭伸	P-082
安藤 亮	P-013	藤田 麻里子	P-013	林 宏一	P-037
青木 正美	P-023	藤原 利久	P-002	林 仁美	O-05, P-067, P-068, P-093
青木 豊彦	P-083, P-084	深町 勝巳	O-09, P-095, P-105, P-106	林 宏一	P-055
青山 博昭	P-003, P-004, P-037	福田 良	WSI-1, P-016, P-023, P-058, P-059	林 清吾	O-14, O-16, P-038, P-039, P-041, P-065, P-066, P-108
荒木 雅行	P-003, P-004	福原 裕司	P-017, P-056	林 新茂	P-043
荒木 さおり	O-13	福井 仁美	P-117	林 修次	P-062, P-069, P-126
荒木 智陽	P-122, P-123	福岡 俊文	P-128	林 裕造	特別講演 II
朝日山 壮登	P-035	福嶋 伸之	P-064	Hegg C.C.	P-002
浅井 似和夫	P-043	福島 昭治	O-08, P-014, P-101, P-103	日比 大介	O-02, P-019, P-072, P-078, P-079
朝元 誠人	P-073, P-074, P-089, P-091, P-099	船橋 斉	P-109, P-110, P-128	東 亜里沙	P-122, P-123
浅岡 由次	P-053	古川 文夫	P-100, P-106	筆宝 義隆	P-085
安里 亮	P-047	古川 賢	O-16	平井 加津子	P-023
芦澤 直樹	P-033	古谷 真美	P-036	平川 公昭	WSI-4
粟崎 奈緒子	P-016	二口 充	O-09, P-095, P-105, P-106	平田 暁大	O-04, P-121
<b>B</b>		<b>G</b>			
馬場 智成	O-13	後藤 彩	P-083, P-084	広瀬 明彦	O-11
<b>C</b>		<b>H</b>			
Campbell David	P-086	萩原 昭裕	P-043	廣内 幹和	P-034
千葉 裕子	P-004, P-055	萩原 仁美	P-045, P-118	一ツ町 裕子	P-051
千早 豊	WSI-4	配島 淳子	P-055	北条 友理	P-068
陳 慶義	P-096	箱井 加津男	P-051	堀 邦夫	P-098
Cho Young-Man	P-060, P-075, P-087, P-097	羽倉 昌志	P-083, P-084	堀越 洋輔	P-061
崔 長旭	P-082	浜村 政夫	P-048, P-049, P-050	星 学	P-088
<b>D</b>		花田 庄司	P-027	星野 耕平	P-128
堂口 裕士	P-082	原 明	O-04	星谷 達	WSI-6, P-030
土居 卓也	WSI-5, P-031, P-063	原 香織	P-102	細川 暁	P-083, P-084
土井 悠子	P-043	原 智美	P-100	Hossain Md. Golbar	P-021
段 恵軍	P-026	原 陽子	P-016	藤江 秀彰	P-055
Dunn Emily	P-086	原田 孝則	WSII-1, WSII-3, O-07, P-003, P-004, P-037,		
				<b>I</b>	
				五十嵐 功	P-076
				五十嵐 麻希	P-085
				五十嵐 良明	P-007, P-106
				飯田 麻里	P-086
				飯郷 正明	P-095

飯沼 宗和 P-094  
池上 仁 P-116  
池崎 信一郎 P-013  
今井 海 P-085, P-092  
今井 則夫 P-043  
今井 俊夫 O-06  
今井田 克己 WSII-2, P-015,  
P-018,  
P-018  
今泉 美波 P-116  
井村 奈緒子 P-053  
猪又 晃 P-083, P-084  
井上 彩子 P-007  
井上 薫 O-14, P-038,  
P-039, P-041,  
P-065, P-066,  
P-108  
井上 達史 P-015, P-018  
井上 知紀 P-045, P-118  
井上 智紀 P-079  
乾 公正 P-114  
入江 かをる P-041, P-066,  
P-108  
伊勢 良太 P-124  
石原 晶子 O-13  
石原 朋子 P-042  
石井 愛子 P-042  
石井 真美 O-08, P-054,  
P-071  
石井 良和 P-034  
石井 雄二 O-02, P-019,  
P-067, P-068,  
P-072, P-078,  
P-079  
石丸 啓介 P-122, P-123  
石村 栄治 P-027  
石村 美祐 P-016  
石澤 由希 P-046, P-047  
磯部 厚志 P-045, P-118  
磯部 香里 P-126  
伊東 志野 P-044  
伊藤 恒夫 P-126  
伊藤 強 O-15  
岩崎 雄介 P-019  
岩重 秀一郎 P-009, P-122,  
P-123  
井澤 武史 P-012, P-021,  
P-024, P-028,  
P-032, P-057,  
P-117  
泉 啓介 O-12

## J

James E Klaunig P-070  
Jang Hosong P-115  
地引 雪絵 P-004  
金 美蘭 O-02, P-019,  
P-072, P-078,  
P-079  
Juniantito Vetnizah P-028, P-057,  
P-117

## K

角 将一 P-017, P-056  
香川 雅孝 P-035  
香川 雄輔 P-044  
甲斐 清徳 P-076, P-113  
楫野 恵美子 P-052  
梯 アンナ O-08, P-020,  
P-027, P-054,  
P-069, P-071,  
P-096  
上家 潤一 O-13, P-025  
上村 裕洋 P-009, P-122,  
P-123, P-125  
金川 明裕 O-01, P-027,  
P-088  
神田 一男 P-016  
神鳥 仁志 P-016  
兼子 明久 P-121  
金子 公幸 P-056  
兼松 清果 P-107  
Kang Boo-Hyon P-115  
Kang Jin Seok P-115  
Kang Min-Soo P-115  
Kang Sang-Chul P-115  
蟹江 尚平 P-054  
蟹澤 成好 P-045, P-118  
神吉 将之 P-071  
菅野 和夫 O-06  
菅野 剛 WSI-5, P-008,  
P-048, P-049,  
P-050  
笠原 健一郎 P-030  
檉本 幸子 P-037, P-055  
柏木 豊子 P-116  
片桐 卓 P-014, P-101,  
P-103  
片岡 広子 P-034  
加藤 淳彦 P-062, P-126  
加藤 寛之 P-073, P-074  
加藤 幾雄 P-017, P-056  
加藤 実 P-020  
加藤 直樹 P-035  
可徳 小四郎 P-048, P-049,  
P-050  
勝田 修 P-011  
河部 真弓 P-100  
河田 英司 P-083, P-084  
川上 詔夫 P-044  
川村 聡 P-111  
川中 彩子 P-107  
川迫 一史 P-031, P-063,  
P-127  
剣持 明 O-05, P-067,  
P-068, P-098  
木島 綾希 O-02, P-072,  
P-078  
吉川 千奈美 P-011  
Kim Hak-Soo P-115  
Kim J. P-002  
木本 直哉 P-116  
木本 有美 P-029

北橋 宗 O-06  
北野 光昭 O-08  
北澤 郁恵 P-044  
北澤 隆宏 O-02, P-019,  
P-078  
橘田 久美子 P-052  
清川 見香 P-046, P-047  
Klaus Weber 教育講演Ⅱ  
小林 梓 P-048, P-049,  
P-050  
小林 亮介 O-13, P-025  
小林 稔秀 P-017, P-056  
小林 康子 P-092  
小林 吉彦 P-052  
児玉 倫哉 P-009, P-122,  
P-123, P-124  
児玉 幸夫 P-072  
小泉 治子 WSI-2, P-119,  
P-120  
小嶋 五百合 O-07  
爰島 洋子 WSI-5, P-031,  
P-063  
小松 弘幸 P-052  
小松 加代子 P-056  
小西 良子 O-02  
小西 陽一 特別講演Ⅱ  
小坂 忠司 P-037  
河内 眞美 P-109, P-110,  
P-128  
河内 泰英 P-051  
糞谷 高敏 P-109, P-110,  
P-128  
久保 喜一 P-104  
久保田 貴之 P-052  
工藤 佳代子 P-030  
隈部 志野 P-048, P-049,  
P-050  
熊谷 文明 P-006  
熊谷 和善 P-113  
黒岩 有一 P-093  
黒川 知香 WSI-4  
黒瀬 仁美 P-094  
日下部 守昭 P-081  
串田 昌彦 P-070, P-111  
楠岡 修 WSI-6, P-102  
桑形 麻樹子 P-001, P-006  
桑原 真紀 O-07, P-037,  
P-055  
桑村 充 P-012, P-021,  
P-024, P-028,  
P-032, P-057,  
P-117  
桑村 有規 WSI-4  
桑田 満喜 P-107

## L

頼 彦長 P-107  
Li Chunrong P-086  
李 航 P-026  
Limtrakul Pornngarm P-089

Lisa M Kamendulis  
P-070  
劉 青絹 P-026  
龍 訥 P-090, P-091

## M

前田 恵美子 P-058  
前田 博 WSI-4, P-009,  
P-122, P-123,  
P-124, P-125  
前田 新也 P-124  
前嶋 孝典 P-076, P-113  
牧野 俊彦 P-076, P-113  
真部 唯 P-116  
丸茂 秀樹 P-006  
増田 愛乃 P-029  
増井 則夫 O-02  
増村 健一 P-077, P-080  
増野 功一 P-024, P-028  
松江 健太 P-042  
松井 元 P-046, P-047  
松本 泉美 P-109, P-110,  
P-128  
松本 正博 WSI-3, P-040  
松尾 沙織里 P-038, P-039,  
P-041, P-062,  
P-066, P-108  
松島 圭太 P-030  
松嶋 周一 P-024, P-028  
松浦 哲郎 P-010  
道前 喜子 P-109, P-110,  
P-128  
三城 弥範 P-107  
南澤 由佳 P-044  
満石 三喜男 P-048, P-049,  
P-050  
三森 国敏 O-05, P-007,  
P-067, P-068,  
P-093, P-098  
宮柱 澄香 P-046  
宮本 庸平 P-053  
宮本 由美子 P-059  
宮田 かおり P-111  
宮澤 大介 P-036  
三好 昌夫 P-062, P-126  
三好 征司 WSI-2, P-119,  
P-120  
三好 智也 P-053  
桃澤 由妃 P-083, P-084  
森 和俊 特別講演 I  
森 展子 P-012  
森川 朋美 P-041  
森本 純司 P-094  
森本 泰夫 O-10  
森田 明理 P-106  
盛田 怜子 P-067  
本 光喜 P-033  
本橋 昌也 P-092  
宗岡 篤信 P-124  
村井 文 P-059  
村上 雄一 WSI-3

村松 美那 P-080  
武藤 朋子 P-092  
Myers Rebecca P-086  
名生 賢介 P-116

## N

永井 博文 WSII-4, P-016  
永池 美香 P-114  
長野 嘉介 WSII-2, P-014,  
P-101, P-103  
永岡 隆晴 WSI-4  
長澤 明道 P-104  
永田 治 P-033  
永田 伴子 P-001, P-006,  
P-036  
永田 百合子 P-017  
永谷 真理子 WSI-6  
内木 綾 O-03, P-073,  
P-074, P-091,  
P-099  
内藤 由紀子 P-036  
中江 大 WSII-3, O-11,  
P-104  
中釜 斉 P-085  
中島 真一 P-044  
中島 裕司 P-022  
中村 厚 P-030  
中西 豊 P-042  
中野 今日子 P-083, P-084  
中野 裕子 P-015, P-018  
中島 弘尚 P-043  
中島 信明 O-07, P-037  
仲谷 和記 P-022  
仲谷 慎也 P-027, P-088  
中山 裕之 O-15, P-005  
中澤 裕之 P-019  
中澤 朋美 WSI-6  
奈良間 功 P-010, P-011  
二宮 芙美子 P-015, P-018  
西原 香織 P-013  
西川 秋佳 O-02, O-14,  
P-019, P-038,  
P-039, P-041,  
P-060, P-065,  
P-066, P-072,  
P-075, P-078,  
P-079, P-087,  
P-097, P-108  
西元 俊恵 P-092  
西村 次平 P-035  
西村 哲治 O-11, P-106  
西之原 将彰 P-029  
野口 ちひろ P-042  
能美 健彦 O-02, P-072,  
P-077, P-078,  
P-079, P-080  
能登 貴久 WSI-3  
沼野 琢旬 P-100

## O

大庭 和彦 P-033  
大保 ゆみ P-069, P-077  
越智 大倫 P-029  
落合 雅子 P-085  
大神 明 O-10  
小縣 昭夫 O-11, P-104  
緒方 敬子 P-111  
緒方 聖也 P-034  
緒形 倫子 P-012  
小川 文一郎 P-007  
小川 いづみ O-16  
小川 久美子 O-03, P-060,  
P-075, P-087,  
P-089, P-097  
小川 三由紀 P-043  
小川 哲郎 P-001  
荻原 喜久美 O-13  
荻生 俊昭 P-112  
大原 直樹 P-036  
大平 東子 P-013  
大石 巧 P-007  
大町 康 P-112  
大沼 彩 O-07, P-003,  
P-004, P-055  
太田 恵津子 P-083, P-084  
太田 成男 P-022  
大石 久仁彦 WSI-2  
大石 裕司 WSI-1, WSI-3,  
P-040  
岡 宏昭 P-051  
岡部 恭子 P-064  
岡田 啓 P-052  
岡戸 恵子 P-034  
岡村 俊也 WSI-6  
岡崎 修三 WSI-6  
岡崎 孝信 P-009, P-122,  
P-123  
岡崎 欣正 WSI-3, WSII-4  
沖本 一夫 P-109  
奥野 泰由 P-111  
奥山 治美 P-036  
大本 俊郎 P-043  
大村 功 P-040  
大波 冴子 P-060, P-097  
恩田 伸彦 P-098  
小野 美穂子 WSI-3  
大山 謙一 O-11, P-104  
押方 孝文 P-048, P-049,  
P-050  
大瀧 みなみ O-13  
大塚 亮一 O-07, P-037  
大槻 勝紀 P-094  
尾崎 圭介 P-111  
尾崎 清和 P-010  
小澤 正吾 P-065, P-066

## P

Pestka J. J. P-002  
Peter Sagelsdorff 教育講演 II

Pitchakarn Pornsiri  
O-03, P-075,  
P-089, P-090

## R

任 うん卓 P-026  
Robert R. Maronpot  
教育講演 I

## S

佐川 容子 P-106  
才 貴史 P-005, P-053  
齊尾 征直 P-082  
齋藤 明美 P-052  
齋藤 亜弓 P-087  
齋藤 典子 P-087  
斎藤 翼 P-013  
齊藤 義明 P-006, P-036  
酒井 洋樹 P-121  
酒井 祈美枝 P-114  
榊 秀幸 P-009  
阪本 晃佳 P-102  
坂本 洋平 O-14, P-065,  
P-066  
坂本 義光 O-11  
坂岡 篤 P-045, P-118  
坂下 悠 O-13  
櫻井 孝信 P-042  
真田 裕子 P-116  
三分一所 厚司 P-034, P-076,  
P-113  
佐野 智弥 P-059  
竿尾 光祐 P-015, P-018  
佐々木 啓 P-008, P-127  
佐々木 朋 P-107  
笹木 祐司 P-009, P-122,  
P-123, P-124  
佐藤 彬 P-007  
佐藤 順子 P-127  
佐藤 慎哉 P-074, P-090,  
P-091, P-099  
佐藤 民雄 P-122, P-123  
佐藤 靖 P-042  
佐藤 洋 WSI-2, P-119,  
P-120  
佐藤 かな子 O-11  
澤本 修 P-021  
関 高樹 P-109, P-110,  
P-128  
妹尾 英樹 P-014, P-101,  
P-103  
時 亮 P-087  
史 永紅 P-026  
柴野 隆司 WSI-2  
柴田 雅朗 P-094  
渋谷 淳 O-05, P-007,  
P-067, P-068,  
P-093, P-098  
志垣 隆通 P-046, P-047  
嶋田 美弥 P-114

嶋田 悠子 P-003, P-004  
嶋本 敬介 O-05, P-067,  
P-068  
下 武男 P-033  
下井 昭仁 WSI-2, P-119,  
P-120  
霜山 奈津美 WSI-6  
篠塚 淳子 P-002  
新屋 希子 P-046, P-047  
塩田 清二 P-001  
白井 真人 P-113  
白井 智之 O-03, P-073,  
P-074, P-075,  
P-089, P-090,  
P-091, P-099  
白木 克尚 WSI-3  
代田 欣二 O-13, P-025  
首藤 康文 P-003, P-055  
相馬 克実 P-003, P-004  
園田 二郎 P-083, P-084  
Stacy M Corthals P-070  
須藤 雄介 P-023  
末廣 美紀 P-044  
菅沼 彰純 P-083, P-084  
杉浦 喜久弥 P-028, P-117  
杉山 晶彦 P-029  
勝呂 繭子 P-100  
須方 督夫 P-111  
住田 浩之 P-116  
砂川 達見 P-125  
酒々井 眞澄 O-09, P-095,  
P-105, P-106  
鈴木 浩悦 P-038  
鈴木 勇 P-013  
鈴木 樹理 P-121  
鈴木 勝也 P-056  
鈴木 和彦 O-15, P-067,  
P-068, P-093  
鈴木 雅実 P-062, P-126  
鈴木 智 P-051  
鈴木 周五 O-03, P-073,  
P-075, P-089,  
P-090, P-091  
鈴木 倫 P-017, P-056  
鈴木 慶幸 P-052  
鈴木 裕太 O-02, P-019,  
P-072, P-078,  
P-079  
立花 滋博 P-036  
多田 幸恵 P-104  
多胡 善幸 P-022, P-096  
田口 和博 P-052  
田尻 正喜 O-01, P-020,  
P-077  
高場 克己 P-116  
高田 千絵 P-116  
高木 みづほ WSI-6  
高木 司郎 P-002  
高橋 博 P-104

## T

高橋 一彰 WSI-5, P-008  
高橋 美和 O-14, P-038,  
P-039, P-041,  
P-065, P-066,  
P-108  
高橋 尚史 O-07, P-003,  
P-004, P-037,  
P-055  
高橋 智 O-03, P-073,  
P-074, P-089,  
P-090, P-091  
高井 有一 P-023  
高木 公平 P-009  
高松 玲佳 P-082  
高見 健治 P-023  
高見 成昭 P-097  
高宗 万希子 P-080  
高信 健司 P-014, P-101,  
P-103  
高尾 みゆき P-052  
高嶋 和巳 P-035  
高須 伸夫 P-024, P-028  
高須 伸二 P-081, P-087  
武田 真記夫 O-07, P-037  
武井 由弘 WSI-2, P-119,  
P-120  
竹腰 進 P-061  
武下 正憲 P-054  
武田 賢和 O-14, P-038,  
P-039, P-066  
竹内 文乃 WSI-3  
竹内 正吉 P-028  
竹内 崇 P-029  
田村 一利 WSI-6, P-013,  
P-030, P-102  
田中 勲 P-092  
田中 卓二 WSI-1, P-080  
谷 吉朗 P-034  
谷合 枝里子 O-05, P-067,  
P-068, P-093  
谷川 洋平 P-009, P-122,  
P-123, P-124  
谷本 友恵 P-113  
田崎 雅子 P-045, P-118  
立松 正衛 P-081, P-087  
立川 佳晴 P-121  
田谷 一善 O-14, P-038,  
P-039  
丁 奎光 P-096  
寺西 宗広 WSI-1, P-076,  
P-113  
寺尾 壽子 P-045, P-118  
手塚 芽生 P-009  
Thomas D Baird P-070  
栃谷 智秋 P-109, P-128,  
P-110  
富樫 裕子 P-053  
富田 真理子 O-07, P-003,  
P-004, P-055,  
P-082  
友成 由紀 P-008, P-031,  
P-063

鳥井 幹則 P-024, P-028  
 豊田 尚美 P-080  
 豊田 武士 P-060, P-087, P-088, P-097  
 豊沢 かおる P-109, P-110, P-128  
 坪田 健次郎 WSI-3  
 螺良 愛郎 P-107  
 土谷 稔 WSI-5, P-008, P-031, P-063, P-127  
 土屋 紀子 P-024, P-028  
 土屋 成一郎 P-114  
 土屋 翔太郎 P-061  
 土屋 卓磨 P-093  
 津田 洋幸 O-09, P-095, P-105, P-106  
 辻 菜穂 P-010  
 辻本 広行 P-102  
 辻内 俊文 P-064  
 塚本 徹哉 P-081, P-087  
 築館 一男 P-083, P-084  
 堤 秀樹 P-100  
 堤 雅裕 P-102  
 Tyler J Peat P-070

## U

内田 和美 P-017, P-056  
 内田 和幸 O-15, P-005  
 内村 美恵 P-009  
 内野 正 P-106  
 上原 久典 O-12  
 上原 範久 P-107  
 梅田 ゆみ P-014, P-101, P-103  
 梅村 隆志 O-02, P-019, P-072, P-078, P-079  
 宇波 明 P-040  
 浦野 浩司 P-100  
 白田 浩二 O-16  
 白見 憲司 P-006, P-036  
 宇和川 賢 P-111

## W

涌生 ゆみ WSI-5, P-063, P-127  
 和久井 信 P-085, P-092  
 Wang Liyun O-05, P-007  
 鰐淵 英機 O-01, O-08, P-020, P-022, P-027, P-054, P-069, P-071, P-077, P-088, P-096  
 渡辺 亮 O-04  
 渡辺 元 O-14, P-038, P-039  
 渡辺 純 WSI-2, P-119, P-120

渡部 浩治 P-040  
 渡辺 満利 WSI-2, P-119, P-120  
 渡辺 武志 P-016, P-059  
 亘理 堯 O-06  
 魏 民 O-01, O-08, P-020, P-022, P-054, P-069, P-071, P-077, P-088, P-096  
 Wheeler Deric P-086

## X

謝 暁利 P-069, P-077  
 徐 結苟 O-09, P-105, P-106

## Y

藪内 かおり WSI-4  
 山田 篤 WSI-3  
 山田 和代 P-036  
 山田 雅巳 P-080  
 山田 直明 P-008, P-127  
 山田 貴宣 P-022, P-069, P-088  
 山田 泰広 O-04  
 山口 格 P-116  
 山口 悟 O-07, P-037  
 山口 裕子 WSI-6  
 山川 けいこ P-015, P-018  
 山川 誠己 P-013  
 山本 絵美 P-024, P-028  
 山本 昌美 P-081  
 山本 慎治 P-016  
 山野 荘太郎 P-020, P-027, P-054, P-071, P-096  
 山崎 秀樹 P-016, P-059  
 山下 晴洋 P-042  
 山手 丈至 O-14, P-012, P-021, P-024, P-028, P-032, P-057, P-058, P-117  
 山内 啓史 P-016  
 柳井 徳磨 P-121  
 矢野 範男 P-104  
 矢野 遼 P-021, P-057  
 安原 加壽雄 P-043  
 安井 裕子 P-036  
 安井 由美子 P-080  
 安野 弘修 P-059  
 安野 恭平 O-13, P-025  
 横平 政直 P-015, P-018  
 Yoon Byung-Il P-115  
 吉田 香 O-01  
 吉田 緑 O-14, P-038, P-039, P-041, P-065, P-066, P-108, P-112

吉田 敏則 O-07, P-003, P-004, P-037  
 吉川 剛 P-009, P-122, P-123, P-124, P-125, WSI-4  
 吉見 美和 P-011  
 吉見 直己 P-082  
 義澤 克彦 WSI-5, P-107  
 四本 尚 P-122, P-123  
 湯浅 隆宏 P-032  
 塚 貴司 P-107  
 湯澤 勝廣 P-104

## Z

張 連珊 P-026

– MEMO –

# 非臨床から臨床分野をサポートする プロフェッショナル集団

医薬品開発をサポートする  
**Three S Japan**

医薬品、農薬、医薬部外品等の開発における非臨床・臨床試験の業務に精通し、  
評論家としてのコンサルティングではなく、  
クライアントと同じ立場に立って業務を遂行させていただいております。  
非臨床試験・臨床試験及びその関連作業のアウトソーシングにお応えしています。

## 主なサポート分野

### 申請資料サポート

治験薬概要書の作成 海外治験資料の翻訳、日本語での治験薬概要書の作成及び改訂、オリジナル治験薬概要書と試験報告書の整合性の確認など

申請資料(CTD)作成 海外CTDの和訳、日本語によるCTDの作成、オリジナルCTDと試験報告書の整合性の確認

### 開発サポート

治験または申請に向けて、CMC、非臨床試験全般について専門家がサポートします。  
試験計画の立案、試験計画書作成支援、外部委託機関の調査・選定と施設調査サポート、試験報告書の確認、申請時照会事項の対応

## 株式会社スリーエス・ジャパン

〒171-0022

東京都豊島区南池袋2-47-14 セキネビル3F

TEL03-5911-7022 FAX03-5911-7028

### 大阪事務所

〒541-0045

大阪市中央区道修町4-7-1

グランドタワー淀屋橋4F

<http://www.3sjapan.com>



# 新日本科学グループ

新薬の創生から評価まで

<http://www.snbl.com>

基礎研究

## トランスレーショナル リサーチ事業

### ■TR 事業カンパニー

〒891-1394 鹿児島市宮之浦町2438 TEL 099-294-2600 FAX 099-294-3619

前臨床試験

## 前臨床試験実施施設

### ■株式会社 新日本科学

- ・安全性研究所  
〒891-1394 鹿児島市宮之浦町2438  
TEL 099-294-2600 FAX 099-294-3619
- ・薬物代謝分析センター  
〒642-0017 和歌山県海南市南赤坂16-1  
海南インテリジェントパーク内  
TEL 073-483-8881 FAX 073-483-7377

### ■ SNBL U.S.A., Ltd.

- 6605 Merrill Creek Parkway, Everett,  
WA 98203, USA  
TEL+1-425-407-0121  
FAX +1-425-407-8601
- ・東京本社(営業統括本部)  
TEL 03-5565-6140  
FAX 03-5565-6141
- ・大阪支社(営業統括本部)  
TEL 06-6233-8432  
FAX 06-6233-8433

臨床試験

## 臨床試験実施施設

### ■SNBL Clinical Pharmacology Center, Inc.

800 West Baltimore Street, 5<sup>th</sup> Floor, Baltimore, Maryland 21201, USA  
TEL +1-800-690-9110 FAX +1-410-706-8963

承認審査

## CRO事業

### ■株式会社 新日本科学

- ・臨床事業部 東京本社  
〒104-0044 東京都中央区明石町8番1号  
聖路加タワー12階  
TEL 03-5565-3311 FAX 03-5565-3312
- ・臨床事業部 大阪支社  
〒541-0044 大阪市中央区伏見町2-1-1  
三井住友銀行高麗橋ビル3階  
TEL 06-6233-8411 FAX 06-6233-8412
- ・臨床事業部 生物統計部  
〒891-1394 鹿児島市宮之浦町2438  
TEL 099-294-2600 FAX 099-294-3619

## SMO事業

### ■株式会社 新日本科学臨床薬理研究所

- ・大阪本社  
〒541-0044 大阪市中央区伏見町2-1-1  
三井住友銀行高麗橋ビル9階  
TEL 06-4706-7630 FAX 06-4706-7640
- ・福岡支社  
〒812-0038 福岡市博多区祇園町 7-20  
博多祇園センタープレイス 10 階  
TEL 092-283-3310 FAX 092-283-3301
- ・鹿児島支社  
〒890-0081 鹿児島市唐湊 4-18-38  
TEL 099-813-1088 FAX 099-813-1080
- ・宮崎分室  
〒880-0032 宮崎市霧島3-111-1  
TEL 0985-35-2561 FAX 0985-22-6011

製造販売後  
調査等



安全性研究所



SNBL U.S.A., Ltd

日立ハイテック  
HITACHI

# 明るい環境でみる 新世代透過電子顕微鏡

HT7700は、バイオメディカル分野から、ナノテクノロジー分野、ソフトマテリアル分野まで幅広い分野で使用いただくために開発された透過電子顕微鏡です。操作卓・モニタをTEM本体と切り離した新デザインを採用し、優れた操作性を実現しました。ルーペの代わりにリアルタイムスクリーンカメラを使用、顕微鏡本体と操作を統合することで、モニタ画面上でのシンプルな操作を可能にし、通常の明るい部屋で観察が行えるようになりました。

Transmission Electron Microscope

# HT7700

特長

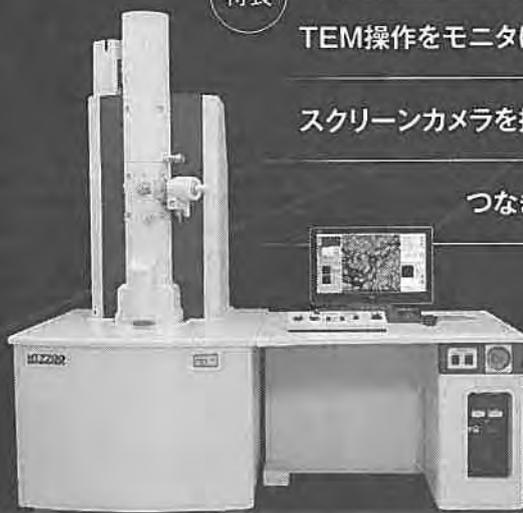
TEM操作をモニタに一元化し、明るい部屋で観察可能。

スクリーンカメラを採用し、コントラストの低い試料もモニタ上で観察可能。

つなぎ写真機能を標準搭載。連続撮影から写真完成までフルオート。

ターボ分子ポンプを標準搭載し、クリーンな真空排気と30%のCO<sub>2</sub>排出量削減（従来機比）を実現。

日立120kV-TEMの基本コンセプトである低倍率・広視野観察、高コントラスト観察、高分解能観察、ロードス観察を継承。



最先端を、最前線へ。

 株式会社日立ハイテクノロジーズ

本社 〒105-8717 東京都港区西新橋一丁目24番14号 電話 ダイヤルイン (03) 3504-6111  
インターネットでも製品紹介しております。以下のURLへアクセスしてください。

URL <http://www.hitachi-hitec.com/em/>

北海道(札幌) (011) 707-3200 東北(仙台) (022) 264-2218 筑波(土浦) (029) 825-4811 中部(名古屋) (052) 219-1670 関西(大阪) (06) 4807-2552  
四国(高松) (087) 814-9911 中国(広島) (082) 221-4514 九州(福岡) (092) 778-3015 沖縄 (098) 863-8295



即戦力のオールインワン顕微鏡デジタルカメラ  
**DIGITAL SIGHT**  
**DS-FI1-L2**

パソコン接続不要で、表示・測定・撮影・保存まで、  
 すべてマウスクリックだけの簡単操作。  
 ニコンならではの、手軽な高機能です。



■ 高精細・大型ディスプレイで  
 すぐに顕微鏡観察が始められます。

- 8.4型/XGA液晶ディスプレイ体型。
- 500万画素のカメラヘッド「DS-FI1」は、12fpsの高フレームレートで画面上でのピント合わせもスムーズ。

■ ワンクリックで最適撮影、シーンモード。

- 明視野・暗視野などのさまざまな観察方法や、サンプルの種類ごとに最適な撮影パターンをプリセット。マウスのワンクリックだけで、簡単・スピーディに撮影。
- 従来の観察方法ごとのモードに加え、医療分野で広く使われるHEとELIZA (酵素抗体法) 染色標本に最適化したモードを追加。



シーンモード

■ 多彩な測定・計測ツールをご用意。

- スケールの写し込み、2点間測定、グリッド線の表示など、豊富な測定ツールを標準装備。
- テキスト入力機能、線・図形描画機能、スーパーインポーズ機能などの便利なツールもサポート。
- 測定データは、CSV形式での保存も可能。他のパソコンソフトでのレポート作成もスムーズ。

■ パソコンなしで、手軽にデータ保存できます。

- USBメモリ ● CFカード
- マスストレージクラス: PCから、DS-L2に挿入されたCFカードの読み出し/書き込みと撮影画像の取り込み。
- ネットワーク: FTPクライアント機能により、画像ファイルを任意のサーバに高速転送 (保存)。



エクリプス80iとの組み合わせ

■ さまざまな観察・研究・検査分野に対応します。

- 新IRカットフィルタによる赤感度の向上で、微妙な色の表現が求められる医療用サンプルにも対応。
- 500万画素の高解像度と、動画をスムーズに表示できる高フレームレートを同時に実現。

■ 豊かな拡張性で、高機能がさらに広がります。

- **ダイレクトプリント (PICT Bridge対応):**  
 パソコンを介さずにボタン1つでプリントアウトが可能。
- **大画面出力: DVI規格1.0デジタル出力ポートを装備。**

# 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抗体、TUNEL、8-OHdG、AINE、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

URL : http://www.biopathology.jp

## 病理組織検査のことなら

札幌総合病理 検索

病理検査専門の医薬品GLP・医療機器GLP適合施設として、高い技術と豊富な経験で皆様の実験をサポート致します。

是非一度、お問い合わせ下さい。

## (株)札幌総合病理研究所

〒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

医薬品開発のベストパートナーとして  
クオリティにこだわり、そして進化する・・・  
それがイナリサーチのビジョンです

□毒性試験

- ・一般毒性試験
- ・生殖発生毒性試験
- ・遺伝毒性試験

□安全性薬理試験

- ・コアバッテリー試験
- ・フォローアップ試験
- ・補足的安全性薬理試験
- ・サル催不整脈モデル
- ・サル依存性試験

□薬理試験

- ・パーキンソンモデル
- ・眼科関連試験

□その他

- ・食品試験
- ・Thorough QT/QTc 試験
- ・研究所環境設備機器

お問い合わせ



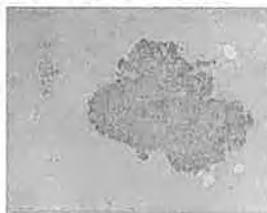
www.ina-research.co.jp



- |                            |           |                  |                  |                              |
|----------------------------|-----------|------------------|------------------|------------------------------|
| □本社・研究所：長野県伊那市西箕輪2148番地188 | 〒399-4501 | TEL 0265-72-6616 | FAX 0265-72-6657 | marketing@ina-research.co.jp |
| □東京支所：東京都千代田区外神田六丁目16番9号   | 〒101-0021 | TEL 03-5846-3525 | FAX 03-5846-3526 | tokyo@ina-research.co.jp     |
| □大阪支所：大阪府中央区道修町二丁目2番6号     | 〒541-0045 | TEL 06-6223-1752 | FAX 06-6233-1758 | osaka@ina-research.co.jp     |

DIMS医科学研究所は

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



GST-P陽性細胞集



中期発がん性試験開発ラボ

**DIMS**

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

〒491-0113 愛知県一宮市浅井町西浅井郷裏64番地  
PHONE 0586-51-1201(代) FAX 0586-51-5634  
E-mail : query@dims.co.jp  
URL : http://www.dims.co.jp

【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

◎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・営業部 〒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 〒604-8423  
東京都台東区上野1-4-4 藤井ビル3F
- 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>

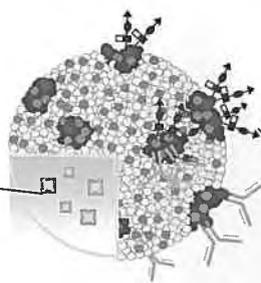
標的指向性ナノリポソームを用いた  
生体分子イメージングと薬物送達

# GLYCOLIPO™

リポソームの内部に 様々な物質を  
内包できます

リポソームの表面に  
糖鎖や抗体を  
修飾できます

造影剤や治療薬を封入



糖鎖・抗体など標的指向性を  
持った分子を表面に修飾

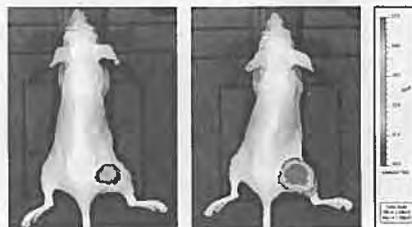
特長

- ・ステルス性処理  
アニオン性リポソーム(表面電荷-30~-70mV)  
低分子化合物による親水性化処理
- ・指向性  
多様な認識プローブの修飾による標的指向性
- ・多様性  
様々な物質を内包可能
- ・均一な粒子径  
80~200nm

- ・高品質  
使用成分はすべて化学合成品
- ・高い安全性  
組成は、すべて生体成分を使用
- ・高い安定性  
溶液保存(4℃)で12ヶ月以上安定
- ・インビボ/インビトロの  
実験系に使用可能

表面未修飾  
リポソーム

糖鎖修飾  
リポソーム



担癌モデルマウスにおける腫瘍部位のイメージング  
IVIS LUMINA II (住商ファーマインターナショナル)  
を用いて撮影

片山化学工業株式会社

本社 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町2-5-10  
Tel. 06-6203-3441 / Fax. 06-6222-3804  
URL: <http://www.katayamakagaku.co.jp>  
Mail: info-kchemical@katayamakagaku.co.jp

お問い合わせ先  
営業企画室

〒563-0024 大阪府池田市鉢塚1-9-14  
Tel. 072-763-1920 / Fax. 072-763-1926

Webシステム開発 ←

iPhone / iPad開発 ←

システム運用 / アウトソーシング ←

技術者人材派遣 ←

# Dsystem

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

## 株式会社 ディーシステム

OPERATION SUPPORT BUSINESS DEVELOPMENT SUPPORT BUSINESS TEMPORARY STAFFING BUSINESS

東京本社 / ☎108-0014 東京都港区芝5-32-9 芝虎ハビル3F

TEL:03-5427-3166 FAX:03-5427-3167

大阪支社 / ☎540-0012 大阪市中央区谷町2-9-3 ガレリア大手前ビル10F

TEL:06-6940-2180 FAX:06-6940-2190

ディーシステム

検索

## Slc:Wistar Hannover/Rec

毛色:アルビノ

性質温順、発育良好

長期毒性試験・生殖試験・薬理・薬効試験・各種研究に使用されております。

## Slc:Wistar Hannover/Rec-Tg (gpt delta)

毛色:アルビノ

性質温順、発育良好

短期および中期発がん試験に使用されております。

日本エスエルシー(株)は、2001年に

HanRec:WIST(SPF)をRCC Ltd.から

導入し、生産、供給を開始いたしました。

このSlc:Wistar Hannover/Recのオリジン

であるHanRec:WIST(SPF)は、RCC Ltd.

で豊富な背景データが蓄積されており、

欧州での使用実績がある系統です。



日本エス エル シー株式会社

〒431-1103 静岡県浜松市西区湖東町3371番地の8  
TEL(053)486-3178(代) FAX(053)486-3156

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

(Slc:Wistar Hannover/Rec)に関する注文・お問い合わせは▼

営業専用

関東エリア(053)486-3155(代)

関西エリア(053)486-3157(代)

TEL

九州エリア(0942)41-1656(代)

# 豊富な経験と業務知識を活用し、 医療／介護分野のソリューションを提供します。

## 院内情報システム構築

- 院内基幹系システムの導入
- 電子カルテ、オーダーリング、医事会計、レセプト電算の導入
- 管理会計導入や医事会計データ分析による経営支援サービス
- 看護／介護部門の業務全体を支援するシステムの提供
- 院内ネットワークシステム構築（機器導入から運用保守まで）

## 医療機器組込開発

- 医療機器の制御、通信、画像処理に必要なシステムの開発

## 研究機関情報システム構築

## ジェネリック医薬品利用促進サービス



**YASKAWA**

安川情報システム株式会社

本社 福岡県北九州市八幡西区東王子町 5-15 〒806-0037  
TEL (093) 622-6111  
URL <http://www.ysknet.co.jp>

## 世界に類を見ない大規模な吸入試験施設

- 吸入毒性試験
- 経口毒性試験
- がん原性試験
- 生殖発生毒性試験

### 安全性試験の内容

- 微生物変異原性試験  
(ガス・揮発性物質、可)
- 培養細胞染色体異常試験  
(ガス・揮発性物質、可)
- 培養細胞を用いる小核試験
- 哺乳動物を用いる小核試験

- その他被験物質の特性により、特殊な検査の追加や試験方法についてもご相談に応じます。

## 日本バイオアッセイ研究センター

【連絡先】 企画調整部 企画課  
〒257-0015 神奈川県秦野市平沢2445

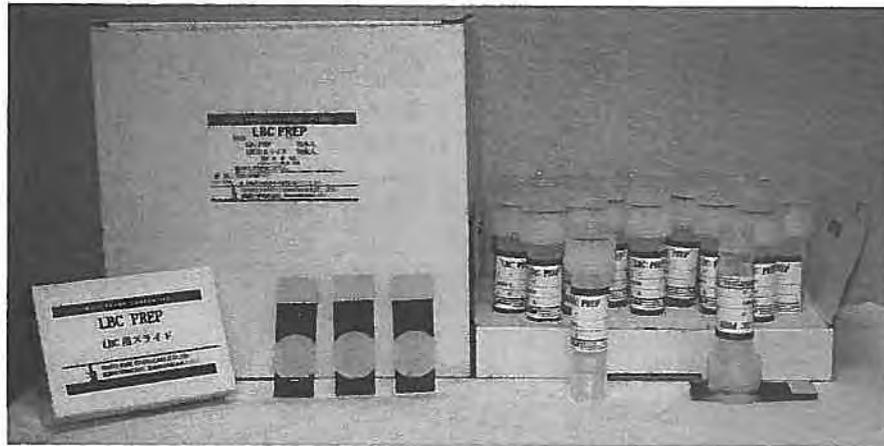
電話 0463-82-3911

FAX 0463-82-3860

E-mail: [baio@jisha.or.jp](mailto:baio@jisha.or.jp)

新発売

# LBC PREP



- ・ 簡便
- ・ 低価格

ホームページがリニューアルしました。

<http://www.mutokagaku.com>

東京: 〒113-0033 東京都文京区本郷 2-10-7 TEL(03)3814-5511(代表)  
大阪: 〒531-0076 大阪市北区大淀中 3-5-25 TEL(06)6453-0007(代表)  
福岡: 〒812-0053 福岡市東区箱崎 4-22-1-303 TEL(092)632-3122(代表)  
<http://www.mutokagaku.com> [mutopop@mutokagaku.com](mailto:mutopop@mutokagaku.com)

## 時代の先端を目指す研究者へのサポート

NAFO  
VANNY



ベトナム・中国産 カニクイザル

中国・米国産 アカゲザル

harlan™



Hannover Wistar Rat

RocHan™ : WIST

COVANCE.

THE DEVELOPMENT SERVICES COMPANY

Covance Research Products Inc.  
Cumberland, VA



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)

## 第 27 回日本毒性病理学会講演要旨集

編 集 第 27 回日本毒性病理学会事務局  
〒 532-8514  
大阪市淀川区加島 2-1-6  
アステラス製薬(株) 安全性研究所

責任者 大石 裕司

製 作 日本コンベンションサービス(株)

# 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ジャパン株式会社



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 27 回日本毒性病理学会総会及び学術集会

2011年1月27日（木）、28日（金）：大阪国際交流センター

【ランチョンセミナー】

1月27日（木）12：10～13：10 大阪国際交流センター・小ホール

演題：発癌試験に用いるマウス系統の選択—病理組織背景データの側面から— 岩田聖  
Strain Selection for Mouse Carcinogenicity Study - Consideration of Pathological Historical Control Data -

お問い合わせ

harlan™

ハーランラボラトリーズジャパン株式会社

〒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