

ジアシルグリセロール (DAG) の舌発がんプロモーション作用 に関する追加試験について

【試験 1】

(試験目的)

舌、乳腺などの発がん高感受性ヒト正常型 c-Ha-ras (Hras128) トランスジェニックラットを用いて、DAG が代謝分解されることなく直接暴露されると考えられる舌に注目し、発がんプロモーション作用について検討する。

なお、「平成 15 年度厚生労働科学特別研究 ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究」(主任研究者 飯郷正明)においては、4NQO 投与と同時に DAG を含む基礎飼料を摂取させていることから、今回の試験では、完全な二段階発がん試験として実施する。

(試験方法)

雄の Hras128 トランスジェニックラットとその同腹の野生型ラットに、10ppm4NQO を 10 週間投与する。11 週目から、第 1 群には総重量の 11% の DAG を含む基礎飼料、第 2 群には 5.5% の DAG と 5.5% のトリアシルグリセロール (TAG) を含む基礎飼料、第 3 群には 11% の TAG を含む基礎飼料を摂取させる。第 4 群には 4NQO を投与せず、11 週目から 11% の DAG を含む基礎飼料を与える。各群 40 匹ずつとする。なお、TAG については、大豆油及び菜種油を用いて DAG の脂肪酸組成とほぼ同等に調整して使用する。

(試験期間)

11 月から試験を開始し、Hras128 トランスジェニックラットについては 31 週を目途に、また、野生型ラットについては 51 週を目途に実施する予定。

【試験 2】

第 1 案

(試験目的)

「平成 15 年度厚生労働科学特別研究 ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究」(主任研究者 飯郷正明)について、さらに高用量、長期間の試験を行い、その結果を確認する。

(試験方法)

雄の Hras128 トランスジェニックラットとその同腹の野生型ラットに、10ppm4NQO を 10 週間投与し、同時に第 1 週目から、第 1 群には総重量の 11%

の DAG を含む基礎飼料、第 2 群には 5.5% の DAG と 5.5% の TAG を含む基礎飼料、第 3 群には 2.75% の DAG と 8.25% の TAG を含む基礎飼料、第 4 群には 11% の TAG を含む基礎飼料を与える。各群 20 匹ずつとする。

(試験期間)

平成 18 年 1 月を目途に試験を開始し、Hras128 トランスジェニックラットについては 31 週を目途に、また、野生型ラットについては 51 週を目途に実施する予定。

第 2 案

(試験目的)

試験 1 の追加試験として、一般に大腸の発がんプロモーション作用が懸念されているリノール酸含有量の多い 11% の TAG を含む基礎飼料を摂取させた群との比較を行う。

(試験方法)

雄の Hras128 トランスジェニックラットとその同腹の野生型ラットに、10ppm4NQO を 10 週間投与する。11 週目から、第 1 群には総重量の 11% の DAG を含む基礎飼料、第 2 群には 11% の TAG を含む基礎飼料、第 3 群にはリノール酸含有量の多い 11% の TAG を含む基礎飼料を与える。各群 27 匹ずつとする。

(試験期間)

第 1 案と同様。

【試験 3】

第 1 案

(試験目的)

試験 1 及び 2 と同種の野生型ラット (SD 系統) を用いて、DAG が代謝分解されることなく直接暴露されると考えられる舌に注目し、発がんプロモーション作用について、試験 1 及び 2 と比較しつつ検討する。

(試験方法)

雄の野生型ラット (SD 系統) に、10ppm4NQO を 10 週間投与する。11 週目から、第 1 群には総重量の 11% の DAG を含む基礎飼料、第 2 群には 5.5% の DAG と 5.5% の TAG を含む基礎飼料、第 3 群には 2.75% の DAG と 8.25% の TAG を含む基礎飼料、第 4 群には 1.38% の DAG と 9.62% の TAG を含む基礎

飼料、第5群には11%のTAGを含む基礎飼料、第6群にはリノール酸含有量の多い11%のTAGを含む基礎飼料を摂取させる。第7～9群には4NQOを投与せず、11週目から第7群には11%のDAGを含む基礎飼料、第8群には11%のTAGを含む基礎飼料、第9群にはリノール酸含有量の多い11%のTAGを含む基礎飼料を摂取させる。各群30匹ずつとする。

(試験期間)

12月を目途に試験を開始し、51週を目途に実施する予定。

第2案

(試験目的)

第1案に加え、5.5%DAGを含む基礎飼料と2.75%DAGを含む基礎飼料を摂取させる群を設け、総脂質量の差による影響も観察する。

(試験方法)

第1案に加え、第10群として5.5%DAGを含む基礎飼料、第11群として2.75%のDAGを含む基礎飼料を摂取させる群を設ける。4NQOを投与しない第7～9群は各15匹、その他の群は各30匹ずつとする。

(試験期間)

第1案と同様。

第3案

(試験目的)

第1案と同様であるが、基礎飼料の総脂質量をすべて22%で統一することにより、より高用量のDAGによる発がんプロモーション作用を観察する。なお、22%のDAGを含む基礎飼料を作成することの可否、及び、これらの基礎飼料の摂食状況の把握、高脂肪食の与える影響等について、あらかじめ検討が必要となる。

(試験方法)

雄の野生型ラット(SD系統)に、10ppm4NQOを10週間投与する。11週目から、第1群には総重量の22%のDAGを含む基礎飼料、第2群には11%のDAGと11%のTAGを含む基礎飼料、第3群には5.5%のDAGと16.5%のTAGを含む基礎飼料、第4群には2.75%のDAGと19.25%のTAGを含む基礎飼料、第5群には1.38%のDAGと20.62%のTAGを含む基礎飼料、第6群には22%

の TAG を含む基礎飼料、第 7 群にはリノール酸含有量の多い 22% の TAG を含む基礎飼料を摂取させる。第 8 ~ 10 群には 4NQO を投与せず、11 週目から第 8 群には 22% の DAG を含む基礎飼料、第 9 群には 22% の TAG を含む基礎飼料、第 9 群にはリノール酸含有量の多い 22% の TAG を含む基礎飼料を摂取させる。第 1 ~ 7 群は各群 30 匹ずつ、第 8 ~ 10 群は各 15 匹ずつとする。

(試験期間)

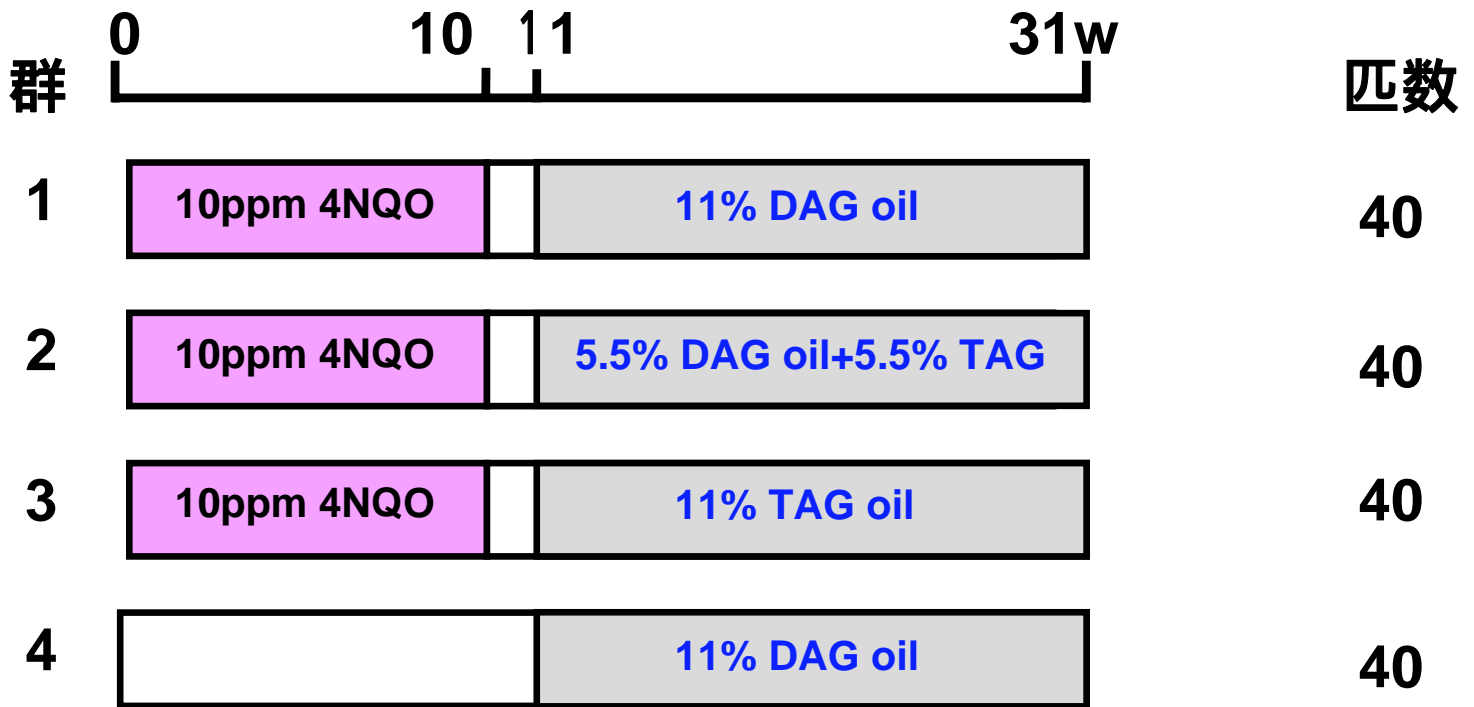
第 1 案と同様。

【その他】

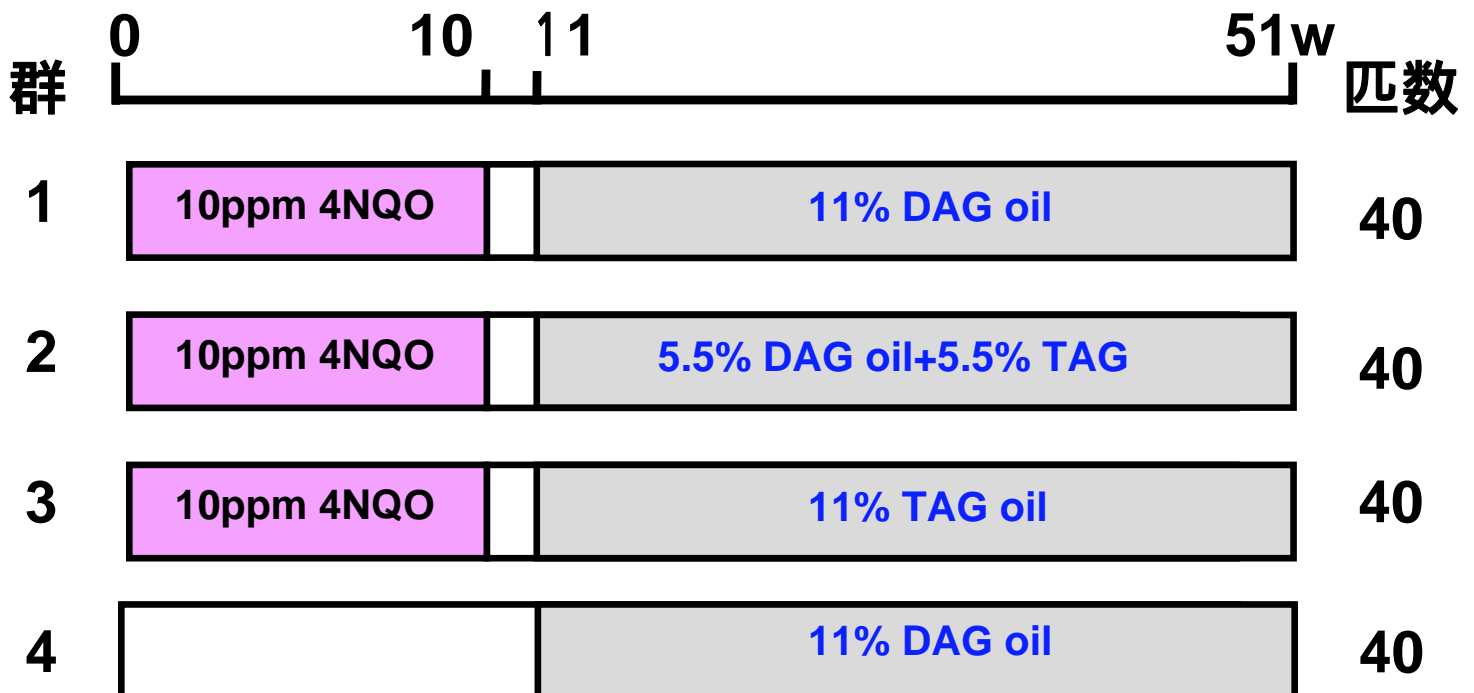
試験 1 及び 2 においては、雌の Hras128 トランスジェニックラットと同腹の野生型ラットにより乳腺発がんについても観察する予定。

試験1

Hras128 Transgenic Rats (male)



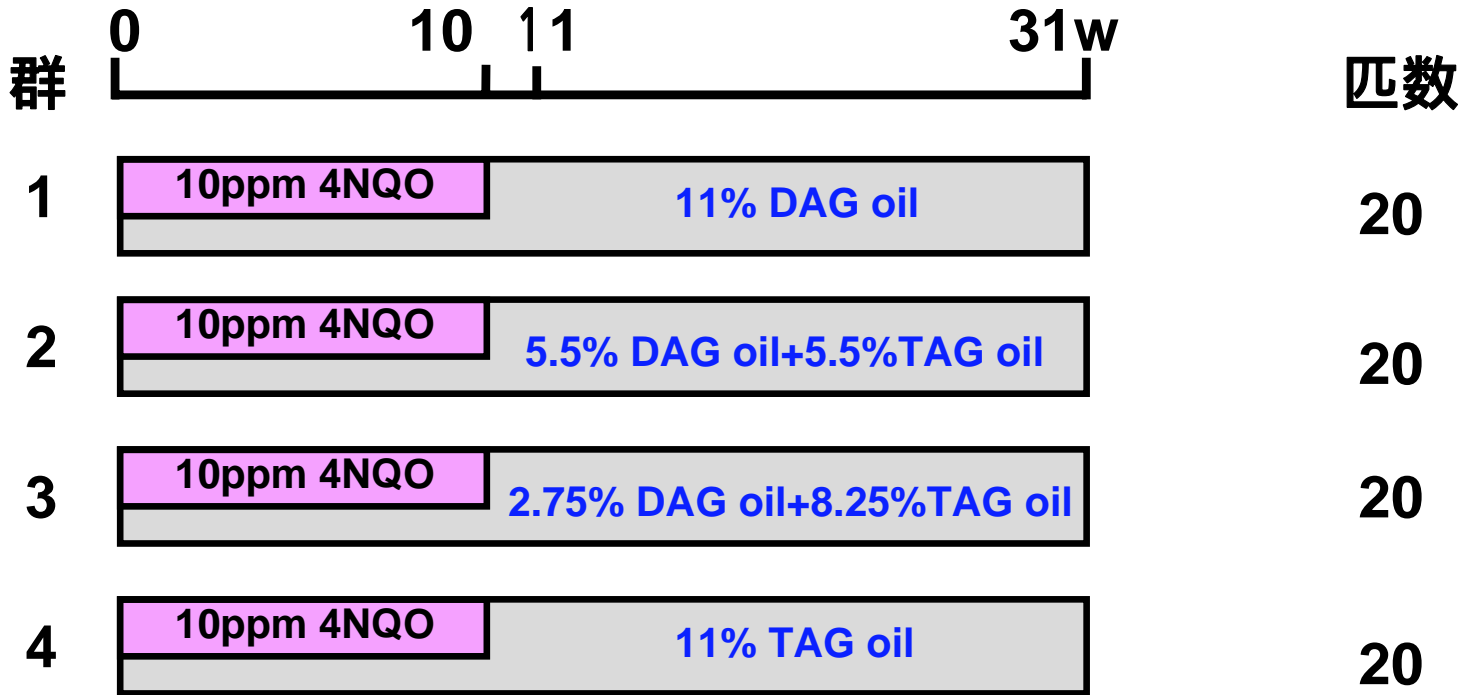
Wild type Rats (male)



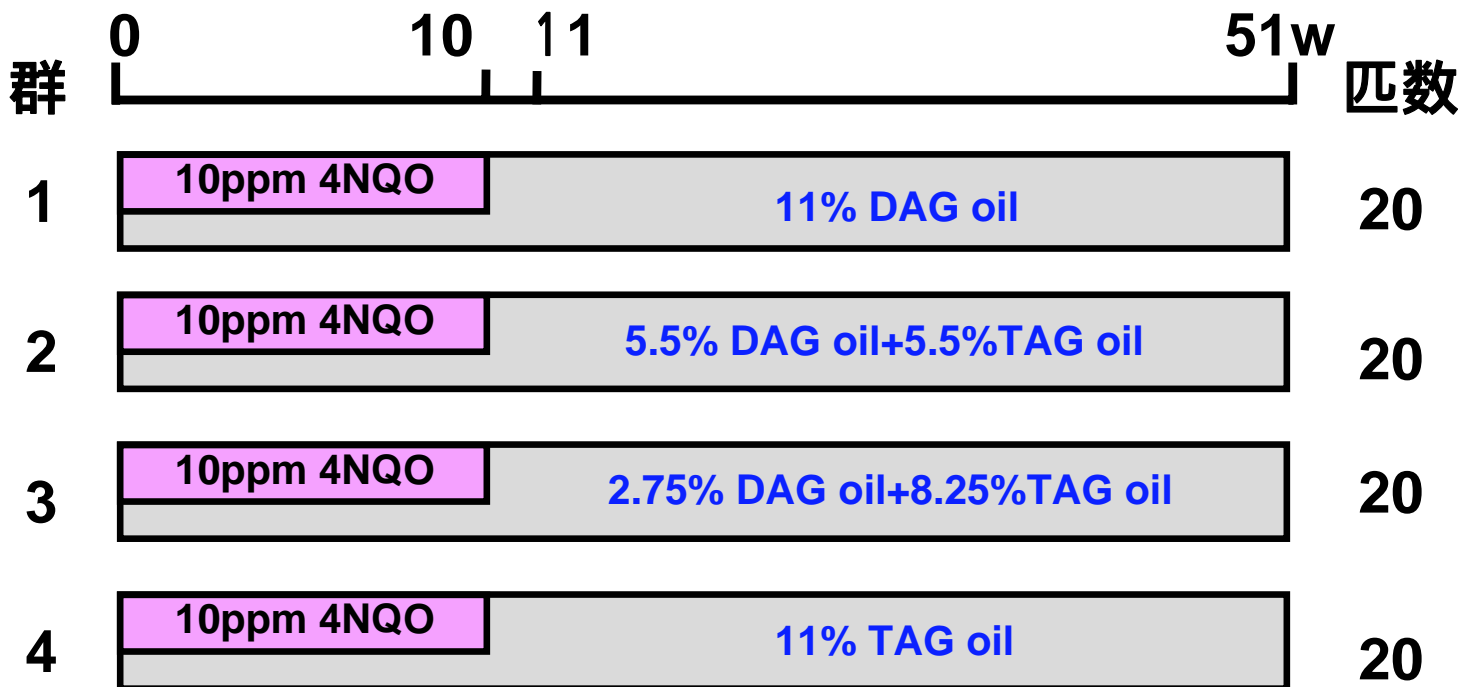
なお、試験1, 2においては、別途、メスのラットの乳腺発がんを観察することとしている

試験2 (第1案)

Hras128 Transgenic Rats (male)

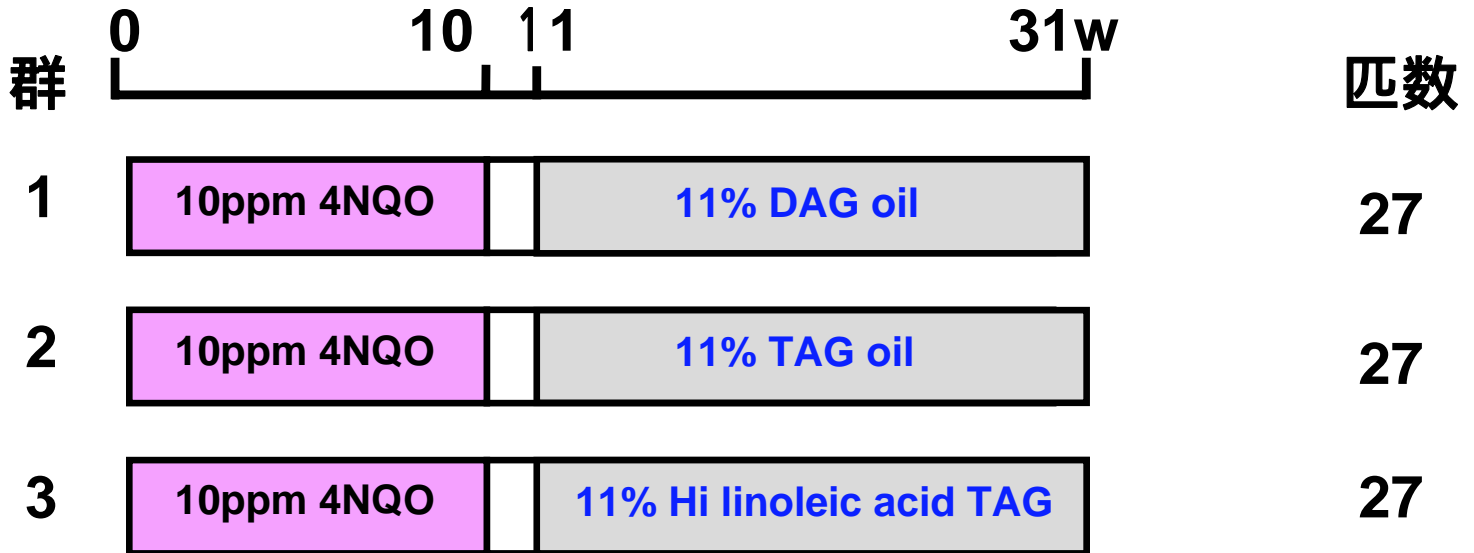


Wild type Rats (male)

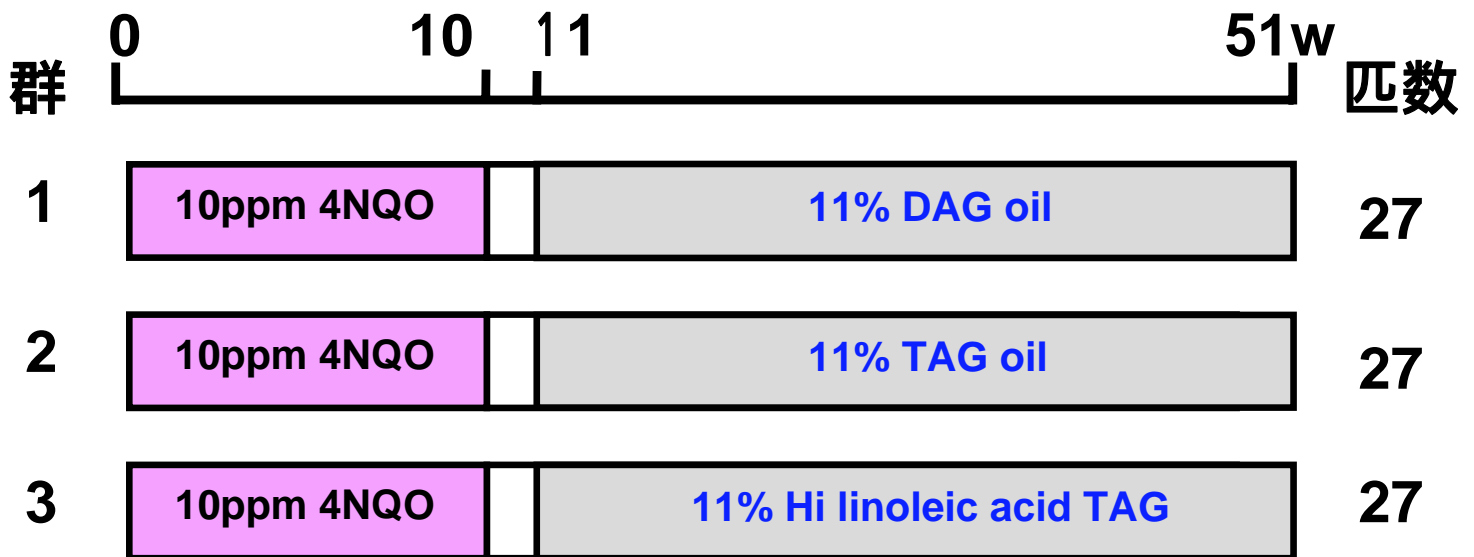


試験2 (第2案)

Hras128 Transgenic Rats (male)

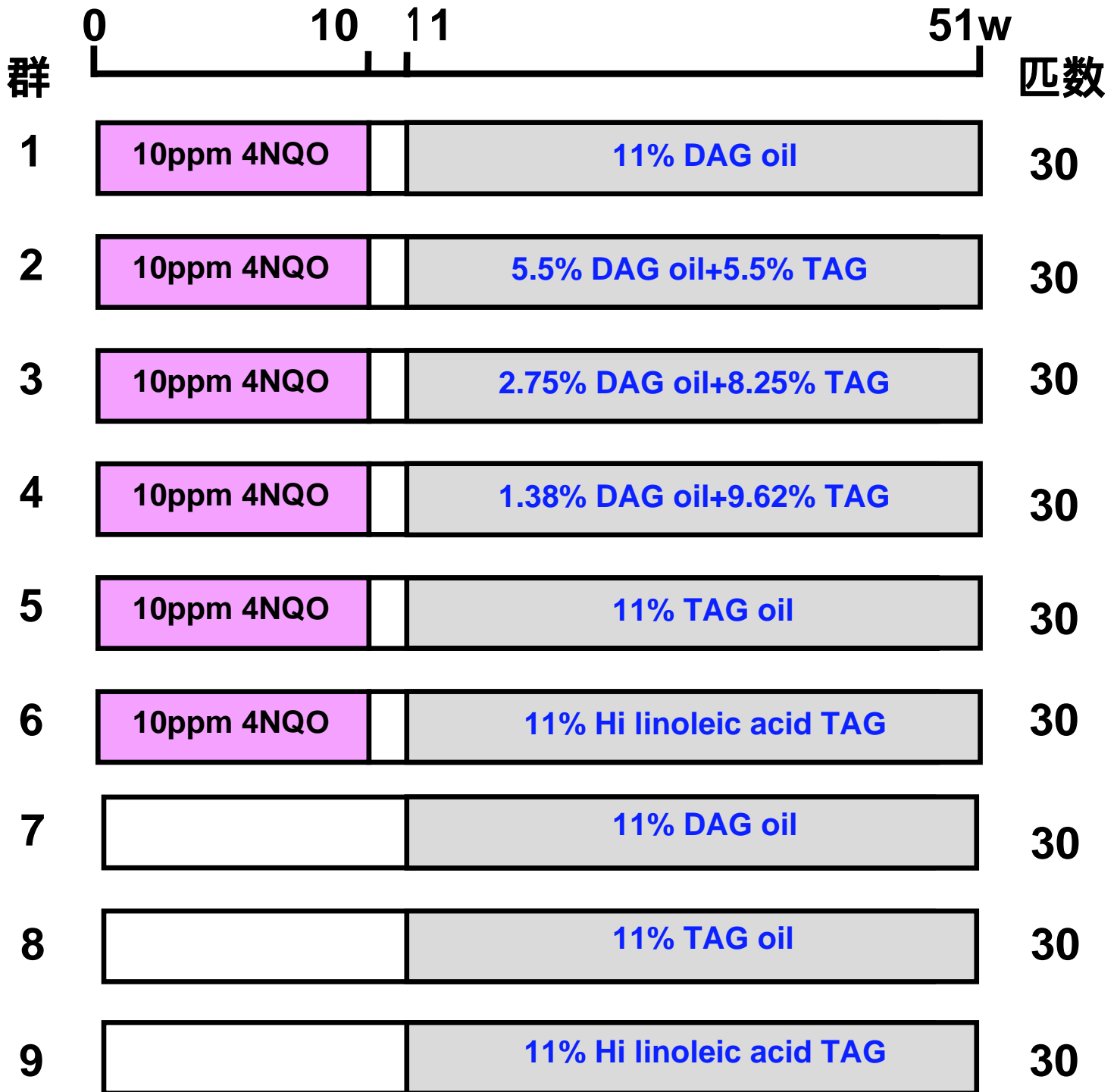


Wild type Rats (male)



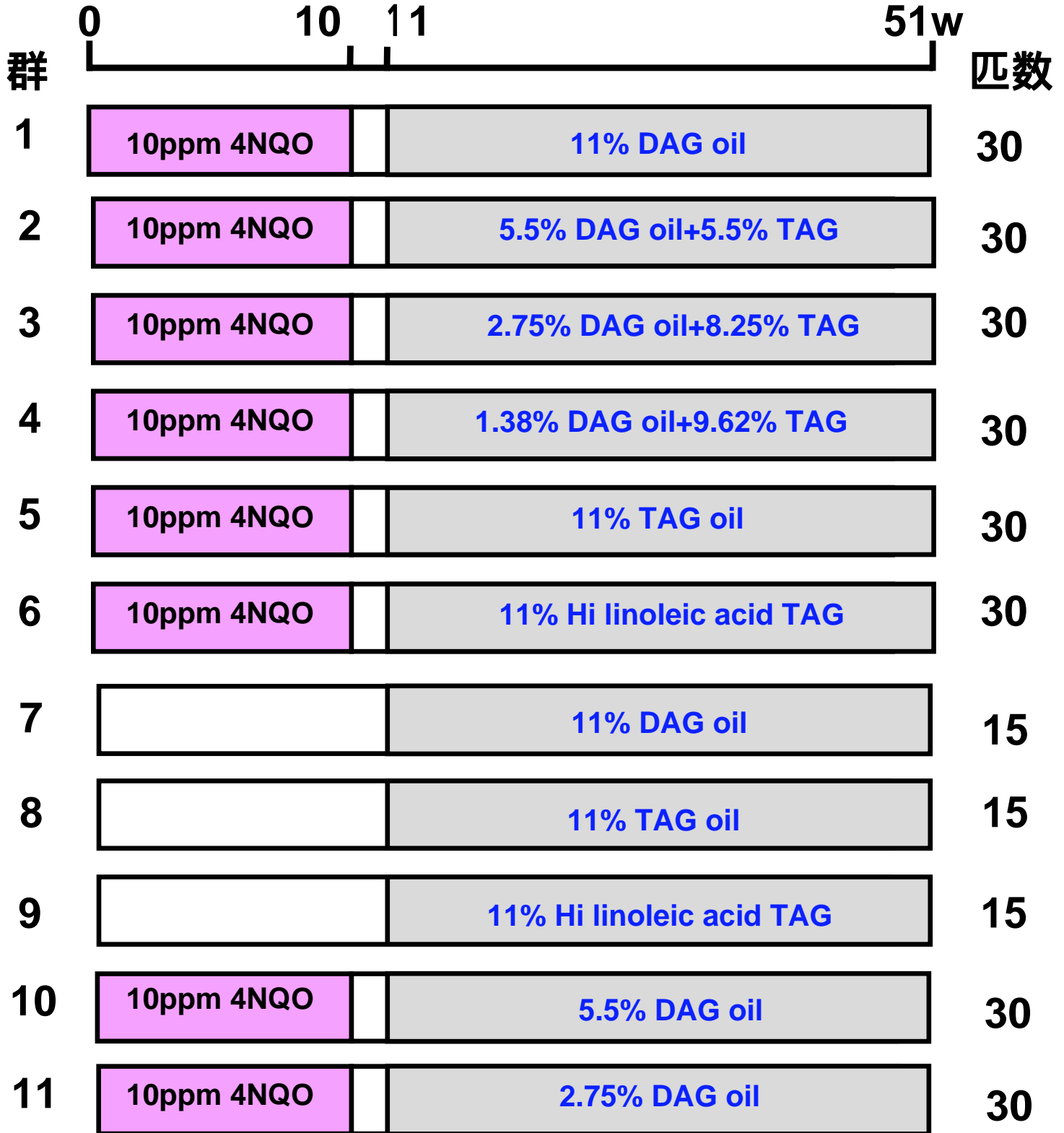
試験3 (第1案)

Wild type (SD) Rats (male)



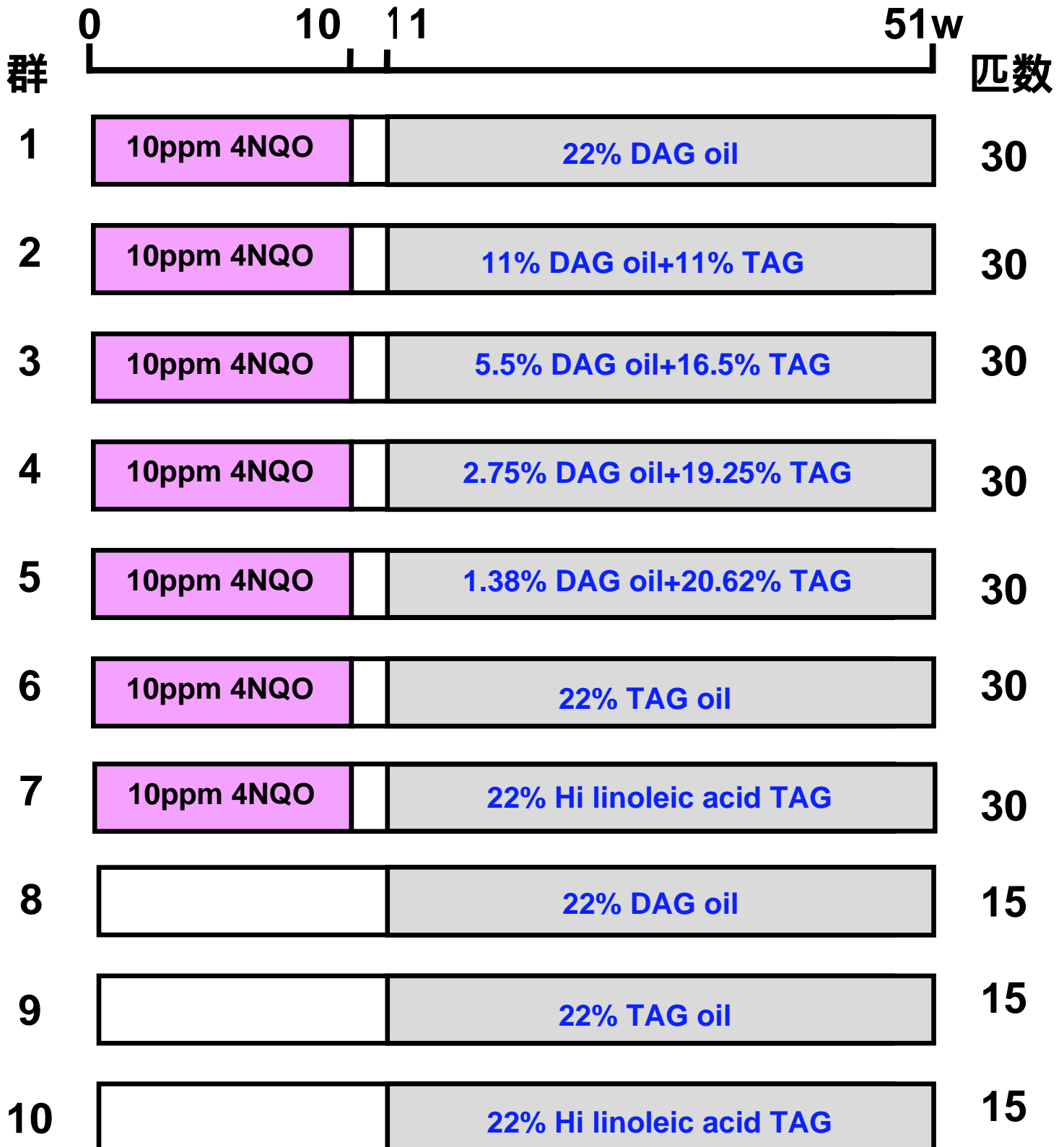
試験3 (第2案)

Wild type (SD) Rats (male)

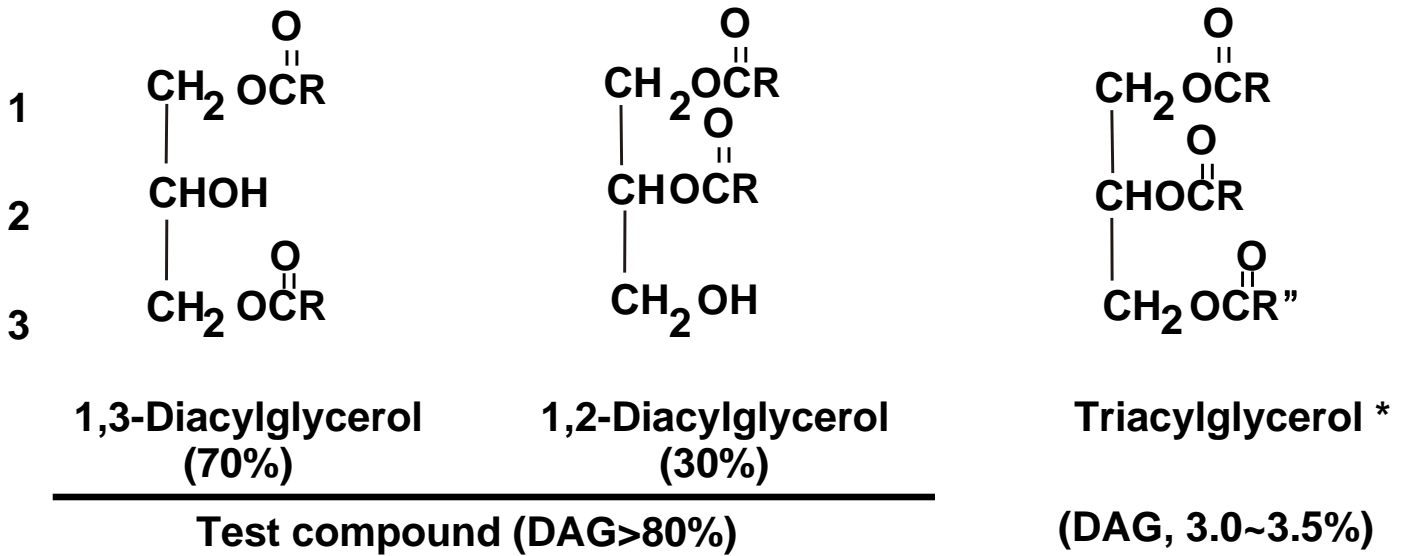


試験3 (第3案)

Wild type (SD) Rats (male)



被検物質



DAG, TAG = Oleic : **Linoleic** : Linolenic acids, 39 : **45~46** : 8%

High linoleic TAG = Oleic : **Linoleic** : Linolenic acids, 14 : **76%** : 0.2%

前回の実験デザイン

Group	Number of rats			
	Male		Female	
	Tg	Wild	Tg	Wild
1	16	16	16	16
2	15	15	15	15
3	14	16	14	16
4	16	16	16	16
5	16	16	16	16
6	16	16	16	16

10 12

↓

Sacrifice
Female, Tg

20w

↓

Sacrifice
Male, Tg and Wild
Female, Wild