

＜ジアシルグリセロールの健康影響に関する追加試験について＞

名古屋市立大学大学院医学系研究科教授 津田洋幸

I. Diacylglycerol のヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子導入ラットを用いた上部消化管の二段階発がん修飾試験（混餌投与）

主任研究者・実施機関

玉野静光・DIMS 医科学研究所（実験プロトコール：若林敬二、飯郷正明、田中卓二、広瀬雅雄、津田洋幸）

試験目的

雌雄のヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子導入（Tg ラット）とその同腹野生型ラット、7 週齢を用いて、ジアシルグリセロール（DAG）が代謝分解されることなく直接暴露されと考えられる舌に注目し、発がんプロモーション期に投与した場合の発がん修飾作用について DAG とトリアシルグリセロール（TAG）を比較検討した。

試験方法

雌雄の Tg ラットとその同腹の野生型ラット（SD、7 週齢）に、10ppm 4-NQO を雄は 10 週間、雌は 6 週間飲水投与した。1 週休薬し、11 週目（雌は 7 週目）から、

- ① 第 1 群には総重量の 11% の TAG を含む調製飼料
- ② 第 2 群には 5.5% の DAG と 5.5% の TAG を含む調製飼料
- ③ 第 3 群には 11% の DAG を含む調製飼料
- ④ 第 4 群には 4-NQO を投与せず、11 週目から 11% の DAG を含む調製飼料

※各群雌雄 40 匹

※なお、TAG については、大豆油：菜種油（7：3）を用いて DAG の脂肪酸組成とほぼ同等に調製して使用した。

試験期間（動物実験 2005 年 11 月～2006 年 7 月）

		イニシエーション期間	休薬期間	暴露期間	実験期間
♂	Tg 群	10 週	1 週	17 週	28 週
	野生型群	10 週	1 週	25 週	36 週
♀	Tg 群	6 週	1 週	8 週	15 週
	野生型群	6 週	1 週	12 週	19 週

最終報告（予定）時期

2007 年 12 月

結果の概要

- ・ 生存率：Tg 群および野生型群で特記事項なし
- ・ 病理組織学的検査（＜、＞は有意差）：

（♂）Tg 群：

前胃の扁平上皮がんの発生率；①＞②（③は①とほぼ同じ）

硬口蓋（上顎）の扁平上皮がんの発生率；①<②（③は②とほぼ同じ）硬口蓋（上顎）の乳頭腫と扁平上皮がんの合計の発生率；①<②（③は②とほぼ同じ）
口腔内（舌+硬口蓋+下顎）の増殖性病変（過形成性・腫瘍性病変）の発生率；統計学的に有意差なし
口腔内（舌+硬口蓋+下顎）の増殖性病変（過形成性・腫瘍性病変）の発生個数；①<②（③は②とほぼ同じ）
口腔内（硬口蓋+下顎）の腫瘍性病変の発生率；①<②（③は②とほぼ同じ）
口腔内（硬口蓋+下顎）の腫瘍性病変の発生個数；①<②、③（♂）野生型群：統計学的に有意差なし

（♀）Tg 群：統計学的に有意差なし

（♀）野生型群：統計学的に有意差なし

・まとめ

舌を含む口腔内腫瘍発生への影響を DAG と TAG とを比較すると、雄野生型群では共に同等であった。一方、雄 Tg 群においては、硬口蓋腫瘍と下顎腫瘍の個数の合計を DAG は TAG より増加させた。従って、舌を含む口腔内腫瘍発生への DAG の影響として、腫瘍発生の増強作用に雄野生型群と雄 Tg 群との間で一貫性が見られなかったものの、雄 Tg 群において、TAG と比較して、DAG は増強作用を示す可能性を示唆した。雌では舌を含む口腔内腫瘍発生への DAG の影響は認められなかった。ポストイニシエーション作用については、対応する対照群（4-NQO→5.5%TAG 投与群）が含まれていないため評価できなかった。

II. ヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子導入ラットを用いた高用量（11%混餌）

Diacylglycerol の上部消化管の発がん増強・促進試験（混餌投与）

主任研究者・実施機関

津田洋幸・名古屋市立大学（実験プロトコール：若林敬二、飯郷正明、田中卓二、広瀬雅雄、津田洋幸）

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）における結果に基づき、さらに高用量、長期間の試験を行い、その結果を確認した。

試験方法

雌雄のヒトプロト型 c-Ha-ras 遺伝子導入ラット（Tg ラット）とその同腹野生型ラット7週齢に、10ppm 4-NQO を雄は10週間、雌は6週間飲水投与し、4-NQO 投与開始と同時に第1週目から、

- ① 第1群には11%のトリアシルグリセロール（TAG）を含む調製飼料
- ② 第2群には2.75%のジアシルグリセロール（DAG）と8.25%のTAGを含む調製飼料
- ③ 第3群には5.5%のDAGと5.5%のTAGを含む調製飼料
- ④ 第4群には11%のDAGを含む調製飼料

※各群雌雄20匹

試験期間（動物実験2006年1月～2007年2月）

		イニシエーション期の同時暴露期間＋ （ポストイニシエーション期の暴露期間）	実験期間
♂	Tg 群	10 週＋（14 週）	24 週
	野生型群	10 週＋（26 週）	36 週
♀	Tg 群	6 週＋（5 週）	11 週
	野生型群	6 週＋（46 週）	52 週

最終報告（予定）時期

2007年12月

結果の概要

- ・ 生存率：Tg 群および野生型群で特記事項なし
- ・ 病理組織学的検査（＜、＞は有意差）：

（♂）Tg 群：

舌；統計学的に有意差なし

硬口蓋の扁平上皮がんの発生率；①＞④

硬口蓋の扁平上皮乳頭腫と扁平上皮がんの合計の発生率；①＞④

口腔（舌+硬口蓋+下顎）の増殖性病変（過形成性・腫瘍性病変）の発生率および発生個数；統計学的に有意差なし

口腔（硬口蓋+下顎）の腫瘍性病変の発生率および発生個数；①>④

（♂）野生型群：

舌の扁平上皮がんの発生率および発生個数；①<④

口腔（舌+硬口蓋+下顎）の増殖性病変（過形成性・腫瘍性病変）の発生率および発生個数；統計学的に有意差なし

（♀）Tg 群：統計学的に有意差なし

（♀）野生型群：統計学的に有意差なし

・まとめ

雄 Tg ラットでは、硬口蓋の扁平上皮腫瘍の発生率は DAG が TAG より減少させた。口腔（硬口蓋+下顎）の扁平上皮腫瘍の発生率および発生個数は、DAG が TAG より減少させた。一方、雄野生型ラットでは、舌の扁平上皮がんの発生率および発生個数は DAG が TAG より増加させた。雌 Tg ラットおよび野生型ラットとも、舌を含む口腔内腫瘍発生に DAG と TAG の間で差は見られなかった。従って、雄ラットの舌を含む口腔内発がんに対して、Tg ラットと野生型ラットとの間で一貫性が見られず、DAG の発がん増強・促進作用を明確に結論づけることはできなかった。

ポストイニシエーション作用については、対応する対照群（4-NQO→5.5%TAG 投与群）が含まれていないために評価できなかった。