

## ＜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る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。