

Table 7 Organ weights of F344 female rats given *Agaricus blazei* Murill for 90 days

Item	Dose level (%)				
	0	0.63	1.25	2.5	5
Body weight (g)	167±7 <sup>a)</sup>	169±9	167±9	163±6	167±9
Absolute (g)					
Brain	1.77±0.05	1.80±0.05	1.77±0.04	1.78±0.04	1.78±0.03
Thymus	0.15±0.01	0.18±0.03	0.16±0.03	0.17±0.03	0.17±0.03
Lung	0.69±0.04	0.68±0.04	0.68±0.08	0.69±0.05	0.68±0.06
Heart	0.55±0.02	0.55±0.02	0.53±0.03	0.54±0.03	0.54±0.04
Spleen	0.40±0.03	0.41±0.02	0.41±0.02	0.40±0.03	0.41±0.04
Liver	3.69±0.32	3.61±0.25	3.69±0.32	3.62±0.28	3.57±0.29
Adrenals	0.040±0.004	0.037±0.006	0.037±0.005	0.038±0.006	0.042±0.007
Kidneys	1.03±0.06	1.06±0.05	1.06±0.06	1.03±0.05	1.05±0.07
Relative (g/100 g B. W.)					
Brain	1.06±0.03	1.07±0.04	1.06±0.05	1.10±0.04*	1.07±0.05
Thymus	0.09±0.01	0.11±0.02	0.10±0.02	0.10±0.02	0.10±0.02
Lung	0.42±0.02	0.40±0.03	0.41±0.04	0.42±0.02	0.41±0.02
Heart	0.33±0.01	0.33±0.01	0.32±0.02	0.33±0.01	0.32±0.02
Spleen	0.24±0.01	0.24±0.01	0.25±0.02	0.25±0.02	0.24±0.02
Liver	2.21±0.17	2.14±0.08	2.21±0.13	2.22±0.14	2.13±0.09
Adrenals	0.024±0.002	0.022±0.004	0.023±0.02	0.024±0.02	0.025±0.05
Kidneys	0.62±0.02	0.63±0.02	0.64±0.04	0.63±0.02	0.63±0.02

a): Mean ± S.D.

\*: Significantly different from the control group at P<0.05.

厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）  
平成14年度分担研究報告書

ガムベースの安全性評価に関する研究  
分担研究者 田中卓二 金沢医科大学病理学第一講座教授

研究要旨： 本分担研究では、ガムベースの既存添加物で JECFA で安全性評価がなされていないコーパル樹脂（Copal Resin、既存添加物名簿番号 186）とホホバロウ（別名ホホバワックス、Jojoba Wax、既存添加物名簿番号 415）について、その安全性を評価する目的でラットを用いた 90 日間の反復投与試験を実施した。ナンヨウスギ科アガティクスロランティフォリア（*Agathis loranthifolia* SALISB.）の幹の分泌液から得られたコーパル樹脂およびツゲ科ホホバ（*Simmondsia californica* NUTT.）の果実から採油したホホバ脂より分離して得られたホホバロウを被験物質とし、予備実験に基づき、最高用量を混餌投与の上限とされる 5%とし、以下公比 2 で除して 2.5、1.25、および 0.625%の用量を設定した。各用量の CRF-1 粉末飼料を 90 日間自由に摂取させ、対照群には CRF-1 粉末飼料のみを同様に摂取させた。飼料は 2 日に 1 回交換し、同時に摂餌量を測定した。体重測定は週 1 回行った。投与期間中、毎日一般状態の観察を実施した。動物は剖検日前日より絶食させ、翌日エーテル麻酔下で腹部大動脈から採血後、屠殺・剖検し、血液学的検査、血清生化学的検査および病理学的検査を実施した。その結果、コーパル樹脂の無影響量と無毒性量は、雄ではそれぞれ 0.625%未満、2.5%未満であり、雌ではそれぞれ 0.625%未満、5%未満と考えられた。一方、ホホバロウの無影響量とは無毒性量は、雄ではそれぞれ 0.625%未満、5%未満、雌ではそれぞれ 0.625%未満、2.5%未満であると考えられた。

#### A. 研究目的

食品添加物をはじめ各種の用途に用いられている添加物が数多く環境中に存在するが、その安全性評価に関する情報はヒトの健康保持の観点から極めて重要である。既存食品添加物の安全性評価に関しては、国連が食糧農業機関（FAO）および世界保健機関（WHO）による合同食品添加物専門家会議（JECFA）を設置し、各国の添加物規格に関わる専門家や毒性学者により各国で実施された添加物の安全性試験結果の検討を行い、その安全性を評価している。食品添加物を含む添加物は化学的合成品と天然添加物に大別されるが、食品衛生法の改正により、それまで自由に使用されていた天然添加物は既存添加物（約 489 品目）として登録された。しかし、これらの多くは安全性評価が十分なされておらず、その実施が望まれているところである。

本分担研究では、そのような既存添加物のうち、ガムベースの既存添加物で JECFA で安全性評価がなされていないコーパル樹脂（既存添加物名簿番号 186）とホホバロウ（別名ホホバワックス、

既存添加物名簿番号 415）について、その安全性を評価する目的で 90 日間反復投与試験をラットを用いて実施した。コーパル樹脂 copal resin は、ナンヨウスギ科アガティクスロランティフォリア（*Agathis loranthifolia* SALISB.）の幹の分泌液から、低沸点部を蒸留により除去後、室温にてエタノールで抽出し、ろ液からエタノールを留去して得られたもので、アガテンジカルボン酸を主構成成分とする。なお、ナンヨウナギ

（*Agathis*）属樹木の樹脂は一般にコーパルと称される。コーパル樹脂の性状は、黄～黄褐色の貝殻状断面を呈する塊状固体で、芳香があり、水に不溶で、一部エタノールに可溶である。その主な使用対象食品にはチューインガムがあり、米国では接着剤に使用されている。また、速乾性で、硬質の塗膜を作る油絵具のペインティングオイルの原料や箔下バニスの原料として使用されている。一方、ホホバロウはツゲ科ホホバ（*Simmondsia californica* NUTT.）の果実から採油したホホバ脂より分離して得られる高融点ロウ物質で、その主成分はイコセン酸イコセニルである。その性状

は無色～淡金色の粘性液体で、わずかに特有のにおいを発する。水に不溶、冷エタノールに難溶、熱エタノールに可溶、油脂に可溶で、その主な使用対象食品はチューインガムである。また、化粧品（口紅）、クレヨン、美容、医薬品等にも使用されている。

## B. 研究方法

### <動物並びに飼育条件>

5週齢のF344ラット(F344/DuCrj)雌雄各200匹(雌100匹、雄100匹)を日本チャールス・リバー社(横浜)より購入し、1週間の馴化飼育の後、雌雄とも各群10匹ずつ5群に配し、実験に供した。動物の飼育はバリエーションシステムの動物室にて行い、室内の環境条件は温度 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50\pm 10\%$ 、換気回数18回/時間、12時間蛍光灯照明、12時間消灯の条件下で行った。動物は、ポリカーボネート製箱形ケージに5匹ずつ収容し、床敷は三協ラボサービス社(東京)のソフトチップを用い、週1回交換した。また、飲料水として水道水を自由に摂取させた。

### <被験物質並びに投与量>

コーパル樹脂は日本シエラック工業株式会社(大阪)から提供された原体(Lot No. 020729)を、またホホバロウはミツバ貿易株式会社(商品名ホホパール、東京)から提供された原体(Lot No. 115310)をそれぞれ基礎粉末飼料CRF-1(オリエンタル酵母工業株式会社、名古屋)に規定量混じたものを検体として使用した。コーパル樹脂は黄～黄褐色の貝殻状断面を呈する塊状固体であり、ホホバロウは無色～淡金色の粘性液体である。予備試験の7日間反復投与試験結果から、検体の最高用量を混餌投与の上限とされる5%とし、以下公比2で除して2.5、1.25および0.625%の用量に設定した。それぞれの濃度のCRF-1粉末飼料を90日間自由に摂取させ、対照群にはCRF-1粉末飼料のみを同様に摂取させた。飼料は2日に1回交換し、同時に摂餌量の測定を行った。体重測定は週1回行った。被験物質の粉末CRF-1基礎飼料への添加はオリエンタル酵母工業株式会社に依頼し、冷暗所( $< 4^{\circ}\text{C}$ )に保存して試験に供した。両検体とも冷暗所保存で2年間ほとんど変化しないとされている。

### <観察並びに検索方法>

投与期間中、一般状態の観察を連日(3回/日)

実施し、体重は週1回、摂餌量は2日に1回測定した。動物は剖検日前日より絶食させ、翌日エーテル麻酔下で腹部大動脈から採血後、屠殺・剖検した。

血液学的検査は、白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)および血小板数(PLT)について(株)SRL社(東京)に依頼し測定した。さらに、白血球の型別分類も行った。

血清生化学的検査は、分離した血清を、総蛋白(TP)、アルブミン(A1b)、A/G比、アスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)、アラニントランスアミナーゼ(ALT)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ( $\gamma$ -GTP)、総ビリルビン(T. Bil)、総コレステロール(TC)、中性脂肪(TG)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン(Cr)、ナトリウム(Na)、塩素(Cl)、カリウム(K)、カルシウム(Ca)および無機リン(IP)について(株)SRL社(東京)に依頼し測定した。

諸臓器は肉眼的に観察後摘出し、脳、肺、心臓、脾臓、膵臓、肝臓、副腎、腎臓、精巣、卵巣、子宮の重量を測定した。上記の臓器に加え、鼻腔を含む頭蓋、下垂体、眼球、ハーダー腺、脊髄、唾液腺、胸腺、胃、小腸、大腸、盲腸、膵臓、膀胱、皮膚、乳腺、リンパ節、胸骨、大腿骨、気管、食道、甲状腺、舌、精巣上体、精囊、前立腺、凝固腺、子宮、卵巣および膈を10%中性緩衝ホルマリン液にて固定した。臓器は常法に従い、パラフィン包埋後、薄切切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。病理組織学的検索は両検体とも雌雄の最高用量群で全例を、その他の用量群と対照群で各1匹で実施した。

### <統計学的処理法>

血液学的検査、血清生化学的検査、臓器重量および臓器の相対重量についてはStudent's-t検定あるいはWelch's-t検定を用いて対照群と各被験物質投与群との間で有意差検定を行い、 $P < 0.05$ を統計学的有意差とした。

## C. 研究結果

### 1. コーパル樹脂の90日間反復投与試験

#### <一般状態および死亡動物>

試験期間中の動物の一般状態については、いずれの群においても特記すべき変化は認められず、全ての動物が試験終了時まで生存した。

#### <体重および摂餌量>

試験期間中の各群の体重推移をFig. 1に示す。雌雄とも被験物質投与群と対照群との間に差は認められなかった。試験期間中の摂餌量をTable 1に示す。ラット一日当りの平均摂餌量は、雄では各群とも約15g前後、雌では各群とも約9g前後で、雌雄ともに摂餌量の有意な群間差は認められなかった。コーパル樹脂のラット当たりの日平均摂取量(mg/rat/day)は、雄の0.625%、1.25%、2.5%および5%投与群でそれぞれ93、188、382および782、雌ではそれぞれ59、119、246および492であった。また、コーパル樹脂の体重当たりの日平均摂取量(mg/kg/day)は雄の0.625%、1.25%、2.5%および5%投与群でそれぞれ296、596、1272および2596、雌ではそれぞれ371、760、1572および3223であった。コーパル樹脂の90日間の総摂取量は、雄の0.625%、1.25%、2.5%および5%投与群でそれぞれ8.3g、16.9g、34.3gおよび70.3g、雌ではそれぞれ5.3g、10.7g、22.2gおよび44.3gであり、雌雄ともに用量にほぼ依存していた。

#### <血液学的検査>

血液学的検査の結果をTable 2および3に示す。雄では対照群と比較してMCVが2.5%投与群および5%投与群で有意な増加を、MCHCが5%投与群で有意な低下を示したが、他の項目では有意差は認められなかった。雌ではWBCが2.5%投与群で、RBCが1.25%投与群で、Hbが1.25%投与群および2.5%投与群で、Htが1.25%投与群で、MCVが5%投与群で、MCHが1.25%以上の投与群で、MCHCが1.25%投与群および5%投与群で、PLTが5%投与群でいずれも有意な低下を認めた。白血球の型別分類では、2.5%投与群で好酸球および単球の比率が対照群と比較して有意に減少していた。

#### <血清生化学的検査>

血清生化学的検査の結果をTable 4および5に示す。雄では対照群と比較してTPが2.5%投与群および5%投与群で、Albが2.5%投与群および5%投与群で、A/G比が2.5%投与群で、TCが2.5%

投与群および5%投与群で、Naが2.5%投与群で、Caが2.5%投与群それぞれ有意な増加を示した。一方、ALPは5%投与群で対照群と比較して有意な減少を示した。雌では対照群と比較してTPが2.5%投与群および5%投与群で、Albが5%投与群で、A/G比が5%投与群で、TCが2.5%投与群および5%投与群で、Kが2.5%投与群でそれぞれ有意な増加を示した。一方、NaおよびClは2.5%投与群で対照群と比較して有意な減少を示したが、他の項目では有意差は認められなかった。

#### <臓器重量>

最終体重、臓器の実重量および相対重量の結果をTable 6および7に示す。雄では対照群と比較して肝重量が0.625%、1.25%、2.5%および5%投与群で有意な増加を示し、脳重量が5%投与群で有意な低下を示した。雌では対照群と比較して最終体重が2.5%投与群および5%投与群で有意な低下を示し、肝重量が1.25%、2.5%および5%投与群で有意な増加を示した。一方、心重量は2.5%および5%投与群で、腎重量は5%投与群で、卵巣重量は0.625%および2.5%投与群で対照群に比べ有意な低下を示した。相対重量においては雄では肝重量が0.625%、1.25%、2.5%および5%投与群で、脾重量および精巣重量が5%投与群でいずれも対照群と比較して有意な増加を示した。雌では対照群と比較して肝重量が1.25%、2.5%および5%投与群で有意に増加し、卵巣重量は0.625%投与群および5%投与群で有意な低下を示した。

#### <病理組織学的検査>

病理組織学的検査の結果、雌雄ともに肝に軽度の脂肪変性が散見されたが、対照群およびコーパル樹脂投与群に同程度に観察された。その他の臓器では雌雄とも腎尿細管上皮細胞に軽度の硝子滴沈着や腎髄質の鉍質沈着が散見されたが、対照群およびコーパル樹脂投与群に同程度であり、雌雄差も認められなかった。雌雄ともにコーパル樹脂投与に起因すると思われる病変は認められなかった。

#### 2. ホホバロウの90日間反復投与試験

##### <一般状態および死亡動物>

試験期間中の動物の一般状態に関しては、いずれの群においても特記すべき変化は認められず、全ての動物が試験終了時まで生存した。

#### <体重および摂餌量>

試験期間中の各群の体重推移を Fig. 2 に示す。雄では対照群と比較して 0.625% 投与群および 1.25% 投与群で体重増加増強傾向が、2.5% 投与群および 5% 投与群で体重増加抑制傾向がみられた。雌では被験物質投与群と対照群との間に差は認められなかった。試験期間中の摂餌量を Table 8 に示す。ラット一日当りの平均摂餌量は、雄では各群とも約 14 g 前後、雌では各群とも約 9 g 前後で、雌雄ともに摂餌量の有意な群間差は認められなかった。ホホバロウのラット当たり一日平均摂取量 (mg/rat/day) は、雄の 0.625%、1.25%、2.5% および 5% 投与群でそれぞれ 93、183、340 および 657、雌ではそれぞれ 59、119、217 および 414 であった。また、ホホバロウの体重当たり一日平均摂取量 (mg/kg/day) は雄の 0.625%、1.25%、2.5% および 5% 投与群でそれぞれ 294、581、1176 および 2351、雌ではそれぞれ 361、722、1401 および 2741 であった。ホホバロウの 90 日間の総摂取量は、雄 0.625%、1.25%、2.5% および 5% 投与群でそれぞれ 8.4 g、16.4 g、30.6 g および 59.1 g、雌ではそれぞれ 5.3 g、10.7 g、19.5 g および 37.2 g であり、雌雄ともに用量にほぼ依存していた。

#### <血液学的検査>

血液学的検査の結果を Table 9 および 10 に示す。雄では対照群と比較して RBC が 0.625% 投与群、1.25% 投与群および 2.5% 投与群で有意な増加を、Ht が 0.625% 投与群および 5% 投与群で有意な増加を、MCV が 1.25% 投与群で有意な低下と 5% 投与群で有意な増加を、MCH が 0.625% 投与群、1.25% 投与群および 2.5% 投与群で有意な低下を、MCHC が 5% 投与群で有意な低下を、PLT が 5% 投与群で有意な増加を示した。また、白血球の型別分類では、対照群と比較して好中球が 0.625% 投与群および 5% 投与群で有意な低下を、リンパ球が 5% 投与群で有意な増加を、単球が 0.625% 投与群で有意な増加を認めた。雌では RBC が 2.5% 投与群で、Hb が 2.5% 投与群で、Ht が 2.5% 投与群で、MCV が 2.5% 投与群および 5% 投与群で対照群と比較して有意な低下を示し、MCH が 1.25% 投与群で、MCHC が 2.5% 投与群で有意な増加を示したが、他の項目に差はなかった。

#### <血清生化学的検査>

血清生化学的検査の結果を Table 11 および 12 に示す。雄では対照群と比較して TP が 0.625% 投与群で、ALP が 5% 投与群で、TC が 0.625% 投与群、2.5% 投与群および 5% 投与群で、Cr が 5% 投与群で、Na が 2.5% 投与群でそれぞれ有意な増加を示した。一方、A/G は 0.625% 投与群で、BUN は 1.25% 投与群および 2.5% 投与群で対照群と比較して有意な減少を示した。雌では対照群と比較して AST が 5% 投与群で、ALT が 5% 投与群で、ALP が 5% 投与群で、BUN が 2.5% 投与群および 5% 投与群で、Cr が 1.25% 投与群および 2.5% 投与群でそれぞれ有意な増加を示した。一方、A/G および IP は 1.25% 投与群で対照群と比較して有意な減少を示し、0.625% 投与群の ALT は有意な低下を示した。

#### <臓器重量>

最終体重、臓器の実重量および相対重量の結果を Table 13 および 14 に示す。雄では対照群と比較して最終体重が 2.5% 投与群及び 5% 投与群で低値であったが、有意差はなかった。脾重量は 0.625% および 1.25% 投与群で、腎重量は 0.625% 投与群で有意な増加を示した。雌では対照群と比較して最終体重が 5% 投与群で有意な低下を示し、腎重量が 5% 投与群で有意な低下を示した。相対重量においては雄では脳重量、肺重量、脾重量、腎重量、精巣重量が 5% 投与群でいずれも対照群と比較して有意な増加を示したが、脳重量は 0.625% 投与群で有意な低下を示した。雌では対照群と比較して脳重量が 5% 投与群で有意な増加を示した。

#### <病理組織学的検索>

病理組織学的検索の結果、雌雄ともに肝においては極く軽度の脂肪変性が、腎尿細管上皮細胞に極く軽度の硝子滴沈着や腎髄質の鉍質沈着を散見したが、対照群およびホホバロウ投与群に同程度に観察され、雌雄差もみられなかった。雌雄ともにホホバロウ投与に起因すると思われる病変は認められなかった。

#### D. 考察

本分担研究では、ガムベースの既存添加物で JECFA で安全性評価がなされていないコーパル樹脂 (既存添加物名簿番号 186) とホホバロウ (別名ホホバワックス、既存添加物名簿番号 415) に

ついて、その安全性を評価する目的で90日間反復投与試験をラットを用いて実施した。

コーパル樹脂に関しては、実験期間を通じ死亡動物および披験物質投与に起因すると思われる異常な一般所見は認められなかった。実験期間中の体重増加では雌雄とも群間に差がなかった。実験終了時の体重は、雄では2.5%投与群および5%投与群で、雌では0.625%、1.25%投与群、2.5%投与群および5%投与群で減少する傾向を認めたが、雄では群間の差がなく、用量との関連性はみられなかった。一方、雌では2.5%投与群および5%投与群で有意な減少をみ、用量相関がうかがえた。なお、コーパル樹脂投与による摂餌量の減少はみられなかった。

血液学的検査では、雄の2.5%投与群および5%投与群でMCVの増加、5%投与群でMCHCの低下がみられたが、いずれも軽度な変化であった。雌では1.25%以上の投与群で貧血傾向を示す変化、0.625%以上の投与群でWBCの減少傾向、2.5%投与群で好酸球と単球の減少がみられたが、用量相関はみられなかった。

血清の生化学検査では、雄の5%投与群でALPの減少がみられたがAST、ALT、 $\gamma$ -GTPに変化はなかった。雌ではこれらの項目に変化はなかった。また、雌雄とも2.5%投与群と5%投与群でTP、Alb、TCの増加が、2.5%投与群でNa、Ca、ClあるいはKの変化がみられた。臓器重量においても雄の0.625%以上の投与群で、雌の1.25%以上の投与群でいずれも肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられ、5%投与群で腎の絶対重量の低下を認めたが、肝や腎などにおける有意な形態学的変化は認めなかった。

臓器重量では、その他、雄の5%投与群で脳の絶対重量の減少と脾と精巣の相対重量の増加が認められ、雌では2.5%投与群および5%投与群で心臓の絶対重量の低下が、0.625%、2.5%投与群で卵巣の絶対重量の低下が、0.625%、5%投与群で卵巣の相対重量の低下がみられたが、病理組織学的にこれらの臓器に異常は認められなかった。他にも病理組織学的にいくつかの変化が散見されたが、雌雄共通して認められた病変や用量依存的なものは認められず、毒性学的異議は乏しいものと考えられた。

は乏しいものと考えられた。

今回の実験では特に肝の臓器重量が増加する所見が認められた。しかし、それらに対応する組

織学的変化が伴わないことから適応と考えられるが、その詳細に関しては本実験結果からだけでは不明である。肝に対する影響に関しては今後の更なる詳細な検討が必要と考える。本実験条件下でのコーパル樹脂の無影響量(NOEL)と無毒性量(NOAL)は、雄では肝重量増加とTPやAlbの上昇から、それぞれ0.625%(296 mg/kg/day)未満、2.5%(1272 mg/kg/day)未満であり、雌では肝重量増加とA/Gの増加から、それぞれ0.625%(371 mg/kg/day)未満、5%(3223 mg/kg/day)未満であると考えられた。

一方、ホホバロウに関しては、実験期間を通じ死亡動物および披験物質投与に起因すると思われる異常な一般所見は認められなかった。実験期間中の体重増加では雄では0.625%および1.25%投与群で増加傾向が2.5%および5%投与群で抑制傾向がみられたが、雌では群間に差がなかった。実験終了時の体重は、雌雄とも2.5%投与群および5%投与群で、減少する傾向を認め、用量相関がうかがえた。摂餌量は、雄で2.5%以上の投与群で、雌では0.625%以上の投与群で減少傾向がみられ、観察された体重減少は摂餌量の減少に起因するものと考えられた。

血液学的検査では、雄の0.625%以上の投与群でWBCの減少傾向やRBCの増加傾向、Htの増加傾向、MCHの減少傾向、PLTの増加傾向などがみられたが、いずれも軽度な変化であった。雌では1.25%以上の投与群でRBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHCに増加傾向や減少傾向がみられたが、用量相関は見られずそれらの毒性学的意義は乏しいと考えられた。

血清の生化学検査では、雄の0.625%投与群でTpとTCに増加傾向とA/Gに減少傾向が、1.25%投与群でBUNの減少傾向が、2.5%投与群でTCとNaに増加傾向とBUNに減少傾向が、5%投与群でALP、TC、Crの増加傾向がみられたが、ASTやALTに変化はなかった。雌では、0.625%投与群でALTの減少傾向が、1.25%投与群でA/GとIPの減少傾向およびCrの増加傾向が、2.5%投与群でBUNとCrに増加傾向が、5%投与群でAST、ALT、ALP、BUNの増加傾向がみられた。しかし、雌雄とも肝臓の絶対重量や相対重量に変化はなく、雄では0.625%投与群に腎の絶対重量の増加、5%投与群で腎の相対重量の増加が、雌では5%投与群で腎の絶対重量の減少がみられたのみで、用量相関はなかった。また、肝や腎などにおける病理組織学的

変化も認めなかった。

その他の臓器重量では、雄の 0.625%投与群で脳<sup>1</sup>の絶対重量および相対重量の低下傾向と脾の絶対重量の増加が、1.25%投与群で脾の絶対重量の増加が、5%投与群で脳、肺、脾、腎、精巣の相対重量の増加が認められ、雌では 5%投与群で脳<sup>1</sup>の相対重量の増加がみられたが、いずれも軽微な変化であった。病理組織学的にもこれらの臓器に何ら異常は認められなかった。

今回の実験では雌雄とも摂餌量の減少による<sup>1</sup>と考えられる体重増加抑制傾向が認められた、しかし、組織学的変化が伴わないことから、その詳細に関しては本実験結果からだけでは不明である。本実験条件下でのホホバロウの無影響量 (NOEL) と無毒性量 (NOAEL) は、雄では摂餌量の減少や TC と PLT の上昇とから、それぞれ 0.625% (294 mg/kg/day) 未満、5% (2351 mg/kg/day) 未満、雌では摂餌量の減少と BUN の上昇から、それぞれ 0.625% (361 mg/kg/day) 未満、2.5% (1401 mg/kg/day) 未満であると考えられた。

#### E. 結論

コーパル樹脂を 90 日間雌雄のラットに混餌投与したところ、その無影響量 (NOEL) と無毒性量 (NOAEL) は、雄ではそれぞれ 0.625% (296 mg/kg/day) 未満、2.5% (1272 mg/kg/day) 未満であり、雌ではそれぞれ 0.625% (371 mg/kg/day) 未満、5% (3223 mg/kg/day) 未満と考えられた。

また、ホホバロウを 90 日間雌雄のラットに混餌投与した結果、その無影響量 (NOEL) と無毒性量 (NOAEL) は、雄ではそれぞれ 0.625% (294 mg/kg/day) 未満、5% (2351 mg/kg/day) 未満、雌ではそれぞれ 0.625% (361 mg/kg/day) 未満、2.5% (1401 mg/kg/day) 未満であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

本実験を遂行するに当り、実験者の健康に特に問題はなかった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Vinh, P. Q., Sugie, S., Tanaka, T., Hara, A., Yamada, Y., Katayama, M., Deguchi, T. and Mori, H. Chemopreventive effects of a flavonoid antioxidant silymarin on

*N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice. Jpn. J. Cancer Res., 93: 42-49, 2002.

- 2) Sasaki, K., Hatta, S., Wada, K., Ueda, N., Yoshimura, T., Endo, T., Sakata, M., Tanaka, T. and Haga, M. Effects of extract of *Ginkgo biloba* leaves and its constituents on carcinogen-metabolizing enzyme activities and glutathione levels in mouse liver. Life Sci., 70: 1657-1667, 2002.
- 3) Yanaida, Y., Kohno, H., Yoshida, K., Hirose, Y., Yamada, Y., Mori, H. and Tanaka, T. Dietary silymarin suppresses 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue carcinogenesis in male F344 rats. Carcinogenesis, 23: 787-794, 2002.
- 4) Kohno, H., Suzuki, R., Noguchi, R., Hosokawa, M., Miyashita, K. and Tanaka, T. Dietary conjugated linolenic acid inhibits azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. Jpn. J. Cancer Res., 93: 133-142, 2002.
- 5) Kohno, H., Maeda, M., Tanino, M., Tsukio, Y., Ueda, N., Wada, K., Sugie, S., Mori, H. and Tanaka, T. A bitter diterpenoid furanolactone columbin from *Calumbae Radix* inhibits azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis. Cancer Lett., 183: 131-139, 2002.
- 6) Kohno, H., Tsukio, Y., Yanaida, Y., Tanino, M. and Tanaka, T. Lack of modifying effects of 4-*n*-octylphenol on 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced prostate carcinogenesis in rats. Ecotoxicol. Environ. Safety, 51: 210-215, 2002.
- 7) Tanaka, T., Kohno, H., Tanino, M. and Yanaida, Y. Inhibitory effects of estrogenic compounds, 4-nonylphenol and genistein, on 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene-induced ovarian carcinogenesis in rats. Ecotoxicol. Environ. Safety, 52: 38-45, 2002.
- 8) Suzui, M., Okuno, M., Tanaka, T., Nakagama, H. and Moriwaki, H. Enhanced colon

- carcinogenesis induced by azoxymethane in min mice occurs via a mechanism independent of  $\beta$ -catenin mutation. *Cancer Lett.*, 183: 31-41, 2002.
- 9) Tanaka, T., Kohno, H., Yamada, Y., Hirose, Y., Sugie, S. and Mori, H. Modifying effects of dietary capsaicin and rotenone on 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 23: 1361-1367, 2002.
- 10) Kohno, H., Tanaka, T., Kawabata, K., Hirose, Y., Sugie, S., Tsuda, H. and Mori, H. Silymarin, a naturally occurring polyphenolic antioxidant flavonoid, inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Int. J. Cancer*, 101: 461-468, 2002.
- 11) Yamada, Y., Hata, K., Hirose, Y., Hara, A., Sugie, S., Kuno, T., Yoshimi, N., Tanaka, T. and Mori, H. Microadenomatous lesions involving loss of *Apc* heterozygosity in the colon of adult *Apc<sup>Min/+</sup>* mice. *Cancer Res.*, 62: 6367-6370, (2002).
- 12) Kohno, H., Yamaguchi, K., Taima, M. and Tanaka, T. Prevention of colonic aberrant crypt foci by dietary feeding of chalcone and 2-hydroxychalcone in male F344 rats. *J. Toxicol. Pathol.*, 15: 137-143, 2002.
- 13) Yoshida, K., Tanaka, T., Kohno, H., Yanaida, Y., Yamada, Y., Hirose, Y., Sugie, S., Kawamori, T., Wakabayashi, K. and Mori, H. A COX-2 inhibitor, nimesulide, inhibits chemically-induced rat tongue carcinogenesis through suppression of cell proliferation activity and COX-2 and iNOS expression. *Histol. Histopathol.*, 18: 39-48, 2003.
- 14) Tanaka, T., Kohno, H., Nomura, E., Taniguchi, H., Tsuno, T. and Tsuda, H. A novel geranylated derivative, ethyl 3(4'-geranyloxy-3'-methoxyphenyl)-2-propenoate, synthesized from ferulic acid suppresses carcinogenesis and inducible nitric oxide synthase in rat tongue. *Oncology*, 64: 166-175, 2003.
- 15) Kohno, H., Sugie, S., Vinh, P. Q., Mori, H., Tanaka, T.: Cancer chemoprevention by silymarin. *Res. Adv. Cancer*, 3: 55-66, 2003.
- 16) Yoshida, K., Hirose, Y., Tanaka, T., Yamada, Y., Kuno, T., Kohno, H., Katayama, M., Qiao, Z., Sakata, K., Sugie, S., Shibata, T., Mori, H.: Inhibitory effects of troglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  ligand, in rat tongue carcinogenesis initiated with 4-nitroquinoline 1-oxide. *Cancer Sci.*, 94: 365-371, 2003.
2. 学会発表
- 1) 甲野裕之、隅田孝司、小川浩史、田中卓二:  $\beta$ -クリプトキサンチン(Crp)、ヘスペリジン(Hpd)高含有蜜柑ジュースによるNNK誘発マウス肺発がんの抑制、第18回日本毒性病理学会(2002. 1)
- 2) 吉谷慎一郎、甲野裕之、高島茂樹、田中卓二: Rotenone、capsaicinの4-NQO誘発ラット舌発がん修飾効果。第18回日本毒性病理学会、東京、(2002年1月)
- 3) 細川雅史、甲野裕之、宮下和夫、田中卓二: ニガウリ種子由来共役リノレン酸によるAOM誘発ラット大腸ACFの抑制。第18回日本毒性病理学会(2002. 1)
- 4) 田中卓二、甲野裕之、津田洋幸: フェルラ酸誘導体EGMPの4-NQO誘発ラット舌発がん抑制効果。第18回日本毒性病理学会(2002. 1)
- 5) 泰間美紀、甲野裕之、谷野幹夫、田中卓二: Silymarinの4-nitroquinoline 1-oxide誘発ラット舌発がん修飾効果。第18回日本毒性病理学会(2002. 1)
- 6) Sugie, S., Okamoto, K., Tanaka, T., Hara, A., Hirose, Y., Yamada, Y., Mori, H.: Suppressive effect of irsogladine maleate on N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)-initiated and glyoxal-promoted gastric carcinogenesis in rats. 93rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (2002. 4)
- 7) Tanaka, T., Taima, M., Kohno, H.: A naturally occurring polyphenolic



- antioxidant flavonoid silymarin inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. 93rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (April 2002. 4)
- 8) Kohno, H., Taima, M., Sumida, T., Azuma, Y., Ogawa, H., Tanaka, T.: Inhibitory effect of mandarin juice rich in  $\beta$ -cryptoxanthin and hesperidin on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced pulmonary tumorigenesis in mice. 93rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (April 2002. 4)
- 9) 田中卓二、甲野裕之、山口典男: Garcinol による azoxymethane (AOM) 誘発ラット大腸発がんの抑制。第 6 1 回日本癌学会総会、東京、(2002 年 10 月)
- 10) 吉田浩二郎、田中卓二、廣瀬義信、山田泰広、甲野裕之、久野尋也、Zheng Qiao、杉江茂幸、柴田敏之、森 秀樹: 4-NQO 誘発ラット舌発がんにおけるペロキシゾーム増殖活性受容体  $\gamma$  リガンドの影響。第 6 1 回日本癌学会総会 (2002. 10)
- 11) 加藤恵三、田中卓二、廣瀬義信、吉田浩二郎、甲野裕之、柴田敏之、原 明、山口典男、森 秀樹: 4-NQO 誘発ラット舌発がんにおける garcinol の発がん抑制効果。第 6 1 回日本癌学会総会 (2002. 10)
- 12) 甲野裕之、村上 明、小清水弘一、大東 肇、矢野昌充、徳田春邦、西野輔翼、田中卓二: Nobiletin の azoxymethane (AOM) 誘発ラット大腸発がん抑制作用。第 6 1 回日本癌学会総会 (2002. 10)
- 13) 中村理絵子、佐々木啓子、吉村昭毅、田中卓二、和田啓爾: 食用および薬用植物成分の研究 (第 49 報) Limonoid 類のチトクローム P450 に対する阻害効果。日本薬学会第 123 年会 (2003. 3)
- 14) 牧野えりか、佐々木啓子、吉村昭毅、田中卓二、和田啓爾: 食用および薬用植物成分の研究 (第 50 報) コロンボ中苦味成分コロンビンの薬物代謝酵素に及ぼす影響。日本薬学会第 123 年会 (2003. 3)
- 15) 甲野裕之、鈴木里加子、山口かずえ、米谷俊、田中卓二: 酵素処理 hesperidin (glycosyl hesperidin) の 4-nitroquinoline 1-oxide 誘発ラット舌発がん修飾効果。第 9 2 回日本病理学会総会 (2003. 4)
- 16) 田中卓二: がんの化学予防。第 9 2 回日本病理学会総会ワークショップ (2003. 4)
- 17) 甲野裕之、鈴木里加子、山口かずえ、田中卓二: 4-nitroquinoline 1-oxide 誘発ラット舌発がんに対する酵素処理 hesperidin (glycosyl hesperidin) の修飾効果。第 10 回日本がん予防研究会 (2003. 6)
- 18) Tanaka, T., Yoshida, K., Kohno, H., Suzuki, R., Yamaguchi, K., Kawamori, T., Mori, H., Wakabayashi, K.: A COX-2 inhibitor, nimesulide, inhibits chemically-induced rat tongue carcinogenesis through suppression of cell proliferation activity and COX-2 and iNOS expression. 94th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Minisymposium (2003. 7)
- 19) Kohno, H., Tanaka, T., Suzuki, R., Yamaguchi, L., Nomura, E., Taniguchi, H., Tsuno, T., Tsuda, H.: A novel geranylated derivative, ethyl 3(4'-geranyloxy-3'-methoxyphenyl)-2-propenoate, synthesized from ferulic acid suppresses carcinogenesis and iNOS expression in rat tongue. 94th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Poster Discussion (2003. 7)
- H. 知的財産権の出願登録状況
1. 特許取得  
該当なし。
  2. 実用新案登録  
該当なし。
  3. その他  
該当なし。

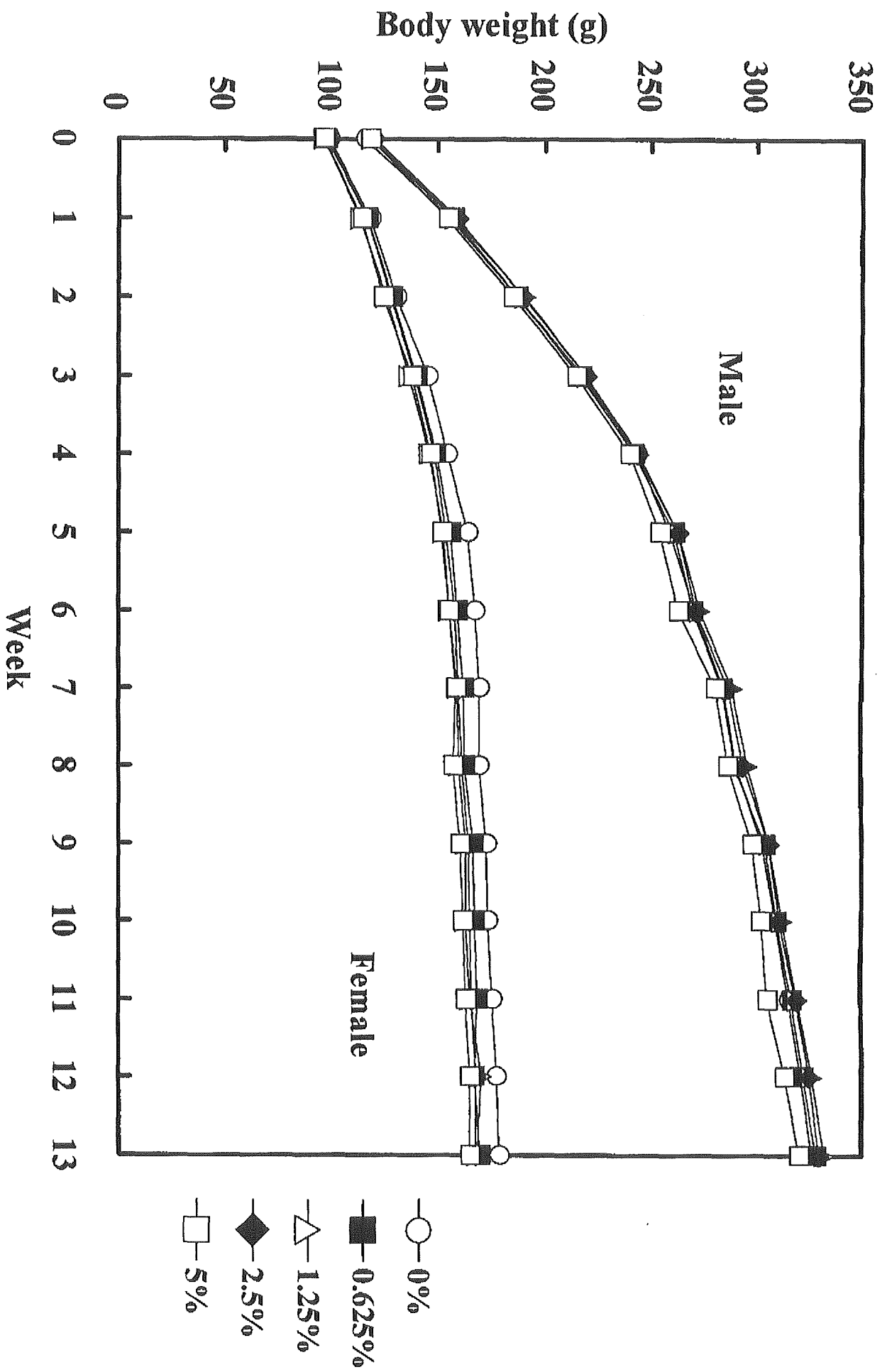


Fig. 1 Body weight curves for male and female F344 rats treated with Copal Resin for 90 days.

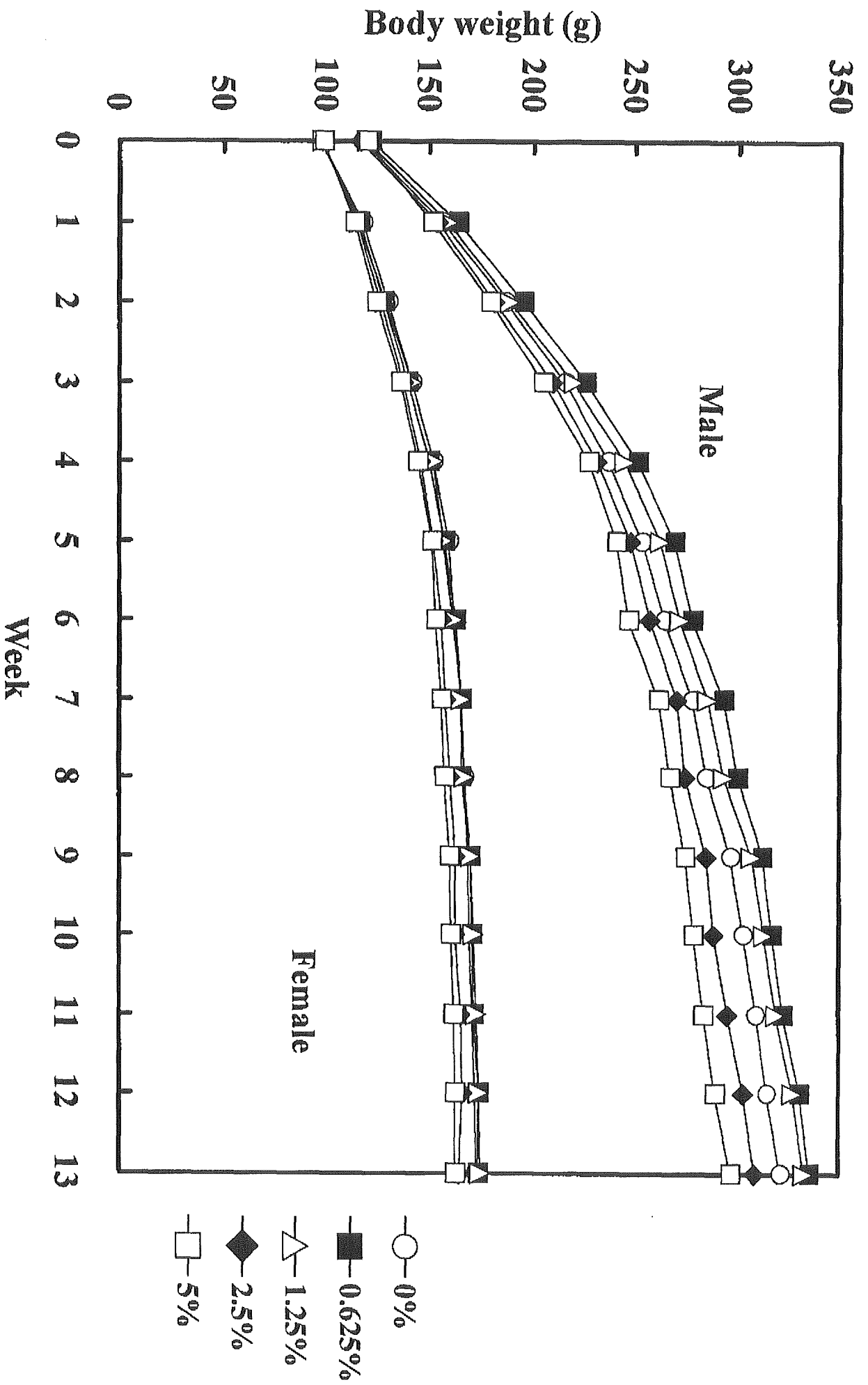


Fig. 2 Body weight curves for male and female F344 rats treated with Jojoba Wax for 90 days.

Table 1 Food consumption and intake of Copal Resin.

Group	Food consumption (g/rat/day)		Intake of Copal Resin (mg/rat/day)		Intake of Copal Resin (mg/kg/day)		Total intake of Copal Resin (g/rat)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
0%	14.5	9.8	-	-	-	-	-	-
0.625%	14.8	9.5	93	59	296	371	8.3	5.3
1.25%	15.1	9.6	188	119	596	760	16.9	10.7
2.5%	15.3	9.9	382	246	1272	1572	34.3	22.2
5%	15.6	9.8	782	492	2596	3223	70.3	44.3

Table 2 Hematological data for F344 male rats given Copal Resin for 90 days.

Item	Dose level (%)				
	0	0.625	1.25	2.5	5
WBC ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	71.8 $\pm$ 14.9 <sup>a)</sup>	62.6 $\pm$ 10.9	59.4 $\pm$ 12.3	64.8 $\pm$ 13.0	71.4 $\pm$ 17.8
RBC ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	931 $\pm$ 48	952 $\pm$ 31	959 $\pm$ 40	934 $\pm$ 25	905 $\pm$ 28
Hb (g/dL)	15.8 $\pm$ 0.8	16.0 $\pm$ 0.6	16.3 $\pm$ 0.7	16.0 $\pm$ 0.5	15.4 $\pm$ 0.6
Ht (%)	47.2 $\pm$ 3.0	48.2 $\pm$ 1.8	49.1 $\pm$ 2.3	48.4 $\pm$ 1.2	46.9 $\pm$ 1.8
MCV (fL)	50.7 $\pm$ 0.9	50.7 $\pm$ 0.8	51.2 $\pm$ 0.5	52.0 $\pm$ 0.3 <sup>b)</sup>	51.9 $\pm$ 0.5 <sup>c)</sup>
MCH (pg)	17.0 $\pm$ 0.2	16.8 $\pm$ 0.2	17.0 $\pm$ 0.1	17.2 $\pm$ 0.1	17.0 $\pm$ 0.2
MCHC (g/dL)	33.5 $\pm$ 0.5	33.1 $\pm$ 0.2	33.2 $\pm$ 0.3	33.2 $\pm$ 0.2	32.7 $\pm$ 0.5 <sup>c)</sup>
PLT ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	77.2 $\pm$ 8.1	80.9 $\pm$ 6.7	81.2 $\pm$ 4.9	85.3 $\pm$ 8.2	71.8 $\pm$ 23.3
Differential cell counts (%)					
Neutro	73.9 $\pm$ 5.6	72.1 $\pm$ 2.3	71.5 $\pm$ 2.7	72.6 $\pm$ 6.1	70.0 $\pm$ 5.2
Eosino	1.0 $\pm$ 0.4	1.0 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.1
Baso	0.20 $\pm$ 0.40	0.10 $\pm$ 0.10	0.02 $\pm$ 0.04	0.04 $\pm$ 0.09	0.06 $\pm$ 0.09
Lymph	20.6 $\pm$ 5.3	22.8 $\pm$ 4.2	23.9 $\pm$ 3.5	23.0 $\pm$ 5.6	22.8 $\pm$ 4.7
Mono	4.2 $\pm$ 2.9	4.0 $\pm$ 2.3	3.6 $\pm$ 2.9	3.5 $\pm$ 3.0	2.2 $\pm$ 2.4

a) Mean  $\pm$  SD.

b) Significantly different from the control group at  $p < 0.05$  (Welch's t-test).

c) Significantly different from the control group at  $p < 0.05$  (Student's t-test).

Table 3 Hematological data for F344 female rats given Copal Resin for 90 days.

Item	Dose level (%)				
	0	0.625	1.25	2.5	5
WBC ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	53.4 $\pm$ 8.4 <sup>a)</sup>	43.4 $\pm$ 7.7	46.6 $\pm$ 7.4	40.8 $\pm$ 5.2 <sup>b)</sup>	44.4 $\pm$ 11.6
RBC ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	947 $\pm$ 36	929 $\pm$ 22	889 $\pm$ 37 <sup>b)</sup>	888 $\pm$ 55	901 $\pm$ 53
Hb (g/dL)	17.4 $\pm$ 0.6	17.0 $\pm$ 0.4	16.2 $\pm$ 0.6 <sup>c)</sup>	16.1 $\pm$ 1.1 <sup>b)</sup>	16.2 $\pm$ 1.1
Ht (%)	55.1 $\pm$ 2.0	53.8 $\pm$ 1.5	51.8 $\pm$ 2.1 <sup>b)</sup>	51.3 $\pm$ 3.1	51.6 $\pm$ 3.2
MCV (fL)	58.2 $\pm$ 0.5	57.9 $\pm$ 0.6	58.3 $\pm$ 0.4	57.8 $\pm$ 1.1	57.2 $\pm$ 0.4 <sup>d)</sup>
MCH (pg)	18.4 $\pm$ 0.1	18.3 $\pm$ 0.1	18.2 $\pm$ 0.1 <sup>c)</sup>	18.1 $\pm$ 0.2 <sup>c)</sup>	17.9 $\pm$ 0.1 <sup>e)</sup>
MCHC (g/dL)	31.7 $\pm$ 0.2	35.8 $\pm$ 9.6	31.2 $\pm$ 0.2 <sup>f)</sup>	31.4 $\pm$ 0.6	31.3 $\pm$ 0.2 <sup>c)</sup>
PLT ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	91.6 $\pm$ 6.7	86.7 $\pm$ 9.0	82.7 $\pm$ 6.2	83.0 $\pm$ 10.2	80.4 $\pm$ 3.4 <sup>e)</sup>
Differential cell counts (%)					
Neutro	75.1 $\pm$ 3.8	77.4 $\pm$ 8.4	78.0 $\pm$ 5.6	78.0 $\pm$ 6.6	79.0 $\pm$ 3.5
Eosino	1.8 $\pm$ 0.6	3.0 $\pm$ 3.0	3.3 $\pm$ 2.4	1.1 $\pm$ 0.3 <sup>b)</sup>	1.6 $\pm$ 0.6
Baso	0.20 $\pm$ 0.10	0.30 $\pm$ 0.20	0.30 $\pm$ 0.40	0.20 $\pm$ 0.05	0.20 $\pm$ 0.20
Lymph	17.9 $\pm$ 5.0	16.1 $\pm$ 5.7	14.1 $\pm$ 6.7	18.4 $\pm$ 6.0	16.2 $\pm$ 2.0
Mono	5.1 $\pm$ 2.1	3.3 $\pm$ 2.0	4.3 $\pm$ 2.4	2.3 $\pm$ 1.2 <sup>b)</sup>	2.9 $\pm$ 1.3

a) Mean  $\pm$  SD.

b-f) Significantly different from the control group by Student's t-test (<sup>b</sup>P<0.05, <sup>c</sup>P<0.02, <sup>d</sup>P<0.01, <sup>e</sup>P<0.001, <sup>f</sup>P<0.005).

Table 4 Serum biochemical data for F344 male rats given Copal Resin for 90 days.

Item	Dose level (%)				
	0	0.625	1.25	2.5	5
TP (g/dL)	6.3 ± 0.3 <sup>a)</sup>	6.7 ± 0.4	6.7 ± 0.3	6.9 ± 0.2 <sup>b)</sup>	6.9 ± 0.4 <sup>c)</sup>
Alb (g/dL)	2.9 ± 0.2	3.0 ± 0.2	3.1 ± 0.2	3.2 ± 0.1 <sup>d)</sup>	3.2 ± 0.2 <sup>e)</sup>
A/G	0.83 ± 0.02	0.83 ± 0.03	0.85 ± 0.01	0.87 ± 0.02 <sup>d)</sup>	0.87 ± 0.05
AST (IU/L)	92 ± 26	89 ± 21	90 ± 42	70 ± 6	87 ± 21
ALT (IU/L)	70 ± 19	62 ± 7	63 ± 5	54 ± 4	60 ± 6
ALP (IU/L)	429 ± 23	459 ± 36	451 ± 24	444 ± 17	379 ± 27 <sup>d)</sup>
γ-GTP (IU/L)	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1
T.Bil (mg/dL)	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1
TC (mg/dL)	66 ± 7	74 ± 6	74 ± 8	83 ± 5 <sup>e)</sup>	82 ± 5 <sup>e)</sup>
TG (mg/dL)	46 ± 4	49 ± 9	47 ± 16	46 ± 14	46 ± 13
BUN (mg/dL)	24.5 ± 3.2	24.6 ± 1.8	24.7 ± 1.4	25.6 ± 1.6	26.7 ± 2.8
Cr (mg/dL)	0.41 ± 0.04	0.42 ± 0.04	0.39 ± 0.03	0.41 ± 0.03	0.40 ± 0.04
Na (mEq/dL)	139 ± 3	142 ± 2	142 ± 1	143 ± 1 <sup>f)</sup>	142 ± 1
Cl (mEq/dL)	99 ± 2	97 ± 1	98 ± 1	97 ± 1	98 ± 2
K (mEq/dL)	8.6 ± 1.0	8.6 ± 1.2	8.3 ± 1.1	8.1 ± 1.1	7.9 ± 1.3
Ca (mg/dL)	10.7 ± 1.0	11.8 ± 0.4	11.8 ± 0.8	12.0 ± 0.4 <sup>e)</sup>	11.6 ± 0.9
IP (mg/dL)	7.6 ± 1.1	7.9 ± 0.6	7.9 ± 1.4	7.9 ± 0.9	8.5 ± 2.3

a) Mean ± SD.

b-e) Significantly different from the control group by Student's t-test (<sup>b</sup>P<0.01, <sup>c</sup>P<0.05, <sup>d</sup>P<0.02, <sup>e</sup>P<0.005).

f) Significantly different from the control group at P<0.05 (Welch's t-test).

TABLE 3 SERUM BIOCHEMICAL DATA FOR F344 FEMALE RATS GIVEN UPPAI RESIN FOR 90 DAYS.

Item	Dose level (%)				
	0	0.625	1.25	2.5	5
TP (g/dL)	6.1 ± 0.3 <sup>a)</sup>	6.3 ± 0.2	6.2 ± 0.2	6.6 ± 0.3 <sup>b)</sup>	6.6 ± 0.3 <sup>b)</sup>
Alb (g/dL)	2.9 ± 0.2	3.0 ± 0.1	2.9 ± 0.1	3.1 ± 0.1	3.2 ± 0.2 <sup>b)</sup>
A/G	0.89 ± 0.04	0.89 ± 0.01	0.88 ± 0.02	0.91 ± 0.04	0.95 ± 0.03 <sup>b)</sup>
AST (IU/L)	88 ± 43	103 ± 7	107 ± 19	129 ± 77	112 ± 35
ALT (IU/L)	49 ± 5	55 ± 7	56 ± 8	50 ± 15	49 ± 4
ALP (IU/L)	279 ± 19	277 ± 52	297 ± 29	260 ± 18	267 ± 33
γ-GTP (IU/L)	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1
T.Bil (mg/dL)	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1	≤0.1
TC (mg/dL)	103 ± 8	110 ± 12	109 ± 24	135 ± 9 <sup>c)</sup>	142 ± 13 <sup>c)</sup>
TG (mg/dL)	67 ± 16	75 ± 21	75 ± 19	74 ± 15	52 ± 15
BUN (mg/dL)	23.1 ± 2.4	24.0 ± 2.9	25.7 ± 3.5	25.4 ± 2.3	26.8 ± 3.6
Cr (mg/dL)	0.46 ± 0.01	0.47 ± 0.01	0.47 ± 0.03	0.47 ± 0.02	0.49 ± 0.03
Na (mEq/dL)	142 ± 1	143 ± 2	142 ± 1	139 ± 2 <sup>b)</sup>	141 ± 3
Cl (mEq/dL)	98 ± 1	97 ± 1	98 ± 2	96 ± 1 <sup>d)</sup>	98 ± 2
K (mEq/dL)	9.2 ± 1.4	10.0 ± 1.1	9.3 ± 1.7	12.3 ± 0.9 <sup>e)</sup>	9.8 ± 1.9
Ca (mg/dL)	11.1 ± 0.5	11.4 ± 0.3	11.2 ± 0.7	11.7 ± 0.3	11.1 ± 0.5
IP (mg/dL)	7.7 ± 1.4	7.9 ± 1.1	7.8 ± 1.6	8.6 ± 0.6	7.8 ± 1.7

a) Mean ± SD.

b-e) Significantly different from the control group by Student's t-test (<sup>a)</sup>P<0.05, <sup>b)</sup>P<0.001, <sup>c)</sup>P<0.02, <sup>d)</sup>P<0.005).

f) Significantly different from the control group at P<0.05 (Welch's t-test).



Table 6 Organ weights of F344 male rats given Copal Resin for 90 days.

Item	Dose level (%)				
	0	0.625	1.25	2.5	5
Body weight(g)	313 ± 11 <sup>a)</sup>	313 ± 17	316 ± 11	300 ± 38	301 ± 4
Absolute (g)					
Brain	2.10 ± 0.17	1.94 ± 0.12	2.16 ± 0.13	2.16 ± 0.07	1.84 ± 0.14 <sup>b)</sup>
Lung	1.62 ± 0.24	1.74 ± 0.28	1.78 ± 0.27	1.57 ± 0.51	1.47 ± 0.17
Heart	0.94 ± 0.22	0.88 ± 0.05	0.93 ± 0.08	0.87 ± 0.05	0.86 ± 0.05
Spleen	0.61 ± 0.02	0.62 ± 0.05	0.62 ± 0.04	0.59 ± 0.03	0.62 ± 0.02
Pancreas	1.05 ± 0.30	1.25 ± 0.31	1.40 ± 0.42	1.20 ± 0.31	1.34 ± 0.32
Liver	8.12 ± 0.64	9.72 ± 0.84 <sup>c)</sup>	10.52 ± 1.41 <sup>c)</sup>	10.62 ± 0.55 <sup>d)</sup>	11.07 ± 1.09 <sup>d)</sup>
Adrenals	0.076 ± 0.017	0.071 ± 0.010	0.066 ± 0.006	0.064 ± 0.007	0.060 ± 0.006
Kidneys	2.14 ± 0.09	2.26 ± 0.10	2.25 ± 0.15	2.24 ± 0.14	2.08 ± 0.07
Testes	3.11 ± 0.10	3.12 ± 0.11	3.18 ± 0.10	3.08 ± 0.40	3.13 ± 0.06
Relative (g/100g B.W.)					
Brain	0.67 ± 0.04	0.62 ± 0.04	0.68 ± 0.04	0.74 ± 0.14	0.61 ± 0.05
Lung	0.52 ± 0.08	0.55 ± 0.08	0.56 ± 0.07	0.54 ± 0.20	0.49 ± 0.06
Heart	0.30 ± 0.07	0.28 ± 0.03	0.29 ± 0.02	0.30 ± 0.05	0.28 ± 0.01
Spleen	0.19 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.04	0.21 ± 0.01 <sup>c)</sup>
Pancreas	0.33 ± 0.09	0.40 ± 0.12	0.44 ± 0.14	0.42 ± 0.17	0.45 ± 0.11
Liver	2.59 ± 0.18	3.12 ± 0.31 <sup>e)</sup>	3.33 ± 0.40 <sup>e)</sup>	3.62 ± 0.75 <sup>d)</sup>	3.68 ± 0.35 <sup>d)</sup>
Adrenals	0.024 ± 0.006	0.023 ± 0.003	0.021 ± 0.002	0.022 ± 0.005	0.020 ± 0.002
Kidneys	0.68 ± 0.03	0.72 ± 0.03	0.71 ± 0.04	0.76 ± 0.11	0.69 ± 0.02
Testes	0.99 ± 0.03	1.00 ± 0.08	1.01 ± 0.03	1.05 ± 0.21	1.04 ± 0.03 <sup>b)</sup>

a) Mean ± SD.

b-e) Significantly different from the control group by Student's t-test (<sup>b</sup>P<0.05, <sup>c</sup>P<0.01, <sup>d</sup>P<0.001, <sup>e</sup>P<0.02).

f) Significantly different from the control group at P<0.05 (Welch's t-test).

Table 7 Organ weights of F344 female rats given Copal Resin for 90 days.

Item	Dose level (%)				
	0	0.625	1.25	2.5	5
Body weight(g)	167 ± 8 <sup>a)</sup>	159 ± 4	157 ± 6	157 ± 5 <sup>b)</sup>	153 ± 3 <sup>c)</sup>
Absolute (g)					
Brain	1.86 ± 0.14	1.84 ± 0.14	1.86 ± 0.12	1.80 ± 0.19	1.83 ± 0.10
Lung	1.23 ± 0.19	1.23 ± 0.13	1.11 ± 0.12	1.17 ± 0.11	1.20 ± 0.27
Heart	0.56 ± 0.05	0.53 ± 0.04	0.50 ± 0.03	0.49 ± 0.04 <sup>b)</sup>	0.47 ± 0.02 <sup>d)</sup>
Spleen	0.38 ± 0.04	0.36 ± 0.02	0.35 ± 0.02	0.36 ± 0.03	0.34 ± 0.02
Pancreas	0.90 ± 0.20	0.95 ± 0.10	0.91 ± 0.11	0.96 ± 0.14	1.00 ± 0.26
Liver	4.31 ± 0.38	4.57 ± 0.40	4.87 ± 0.36 <sup>b)</sup>	5.14 ± 0.34 <sup>d)</sup>	5.33 ± 0.40 <sup>e)</sup>
Adrenals	0.066 ± 0.013	0.059 ± 0.008	0.061 ± 0.010	0.053 ± 0.006	0.051 ± 0.005
Kidneys	1.28 ± 0.08	1.28 ± 0.07	1.27 ± 0.09	1.24 ± 0.06	1.15 ± 0.07 <sup>b)</sup>
Ovary	0.11 ± 0.01	0.09 ± 0.01 <sup>f)</sup>	0.09 ± 0.02	0.09 ± 0.01 <sup>f)</sup>	0.08 ± 0.04
Uterus	0.60 ± 0.13	0.51 ± 0.10	0.58 ± 0.14	0.59 ± 0.15	0.48 ± 0.09
Relative (g/100g B.W.)					
Brain	1.12 ± 0.08	1.15 ± 0.09	1.19 ± 0.07	1.15 ± 0.13	1.20 ± 0.08
Lung	0.73 ± 0.10	0.78 ± 0.09	0.70 ± 0.06	0.75 ± 0.07	0.78 ± 0.19
Heart	0.33 ± 0.03	0.33 ± 0.03	0.32 ± 0.02	0.31 ± 0.02	0.31 ± 0.01
Spleen	0.23 ± 0.02	0.23 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.23 ± 0.02	0.23 ± 0.01
Pancreas	0.54 ± 0.11	0.60 ± 0.07	0.58 ± 0.08	0.61 ± 0.10	0.65 ± 0.17
Liver	2.58 ± 0.19	2.87 ± 0.22	3.10 ± 0.22 <sup>e)</sup>	3.28 ± 0.19 <sup>e)</sup>	3.49 ± 0.26 <sup>g)</sup>
Adrenals	0.039 ± 0.007	0.037 ± 0.004	0.039 ± 0.006	0.034 ± 0.004	0.033 ± 0.004
Kidneys	0.76 ± 0.02	0.80 ± 0.04	0.81 ± 0.06	0.79 ± 0.03	0.76 ± 0.05
Ovary	0.07 ± 0.01	0.05 ± 0.00 <sup>e)</sup>	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.05 ± 0.01 <sup>f)</sup>
Uterus	0.36 ± 0.08	0.32 ± 0.06	0.37 ± 0.10	0.37 ± 0.09	0.31 ± 0.06

a) Mean ± SD.

b,d-g) Significantly different from the control group by Student's t-test (<sup>b</sup>P<0.05, <sup>d</sup>P<0.01, <sup>e</sup>P<0.005, <sup>f</sup>P<0.02, <sup>g</sup>P<0.001).

c) Significantly different from the control group at P&lt;0.02 (Welch's t-test).

Table 8 Food consumption and intake of Jojoba Wax

Group	Food consumption (g/rat/day)		Intake of Jojoba Wax (mg/rat/day)		Intake of Jojoba Wax (mg/kg/day)		Total intake of Jojoba Wax (g/rat)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
0%	14.4	9.6	-	-	-	-	-	-
0.625%	14.9	9.4	93	59	294	361	8.4	5.3
1.25%	14.6	9.5	183	119	581	722	16.4	10.7
2.5%	13.6	8.7	340	217	1176	1401	30.6	19.5
5%	13.1	8.3	657	414	2351	2741	59.1	37.2

Table 9 Hematological data for F344 male rats given Jojoba Wax for 90 days.

Item	Dose level (%)				
	0	0.625	1.25	2.5	5
WBC ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	68.2 $\pm$ 18.9 <sup>a)</sup>	65.4 $\pm$ 14.4	67.6 $\pm$ 14.6	63.0 $\pm$ 15.3	49.0 $\pm$ 36.1
RBC ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	958 $\pm$ 18	1005 $\pm$ 30 <sup>b)</sup>	994 $\pm$ 8 <sup>c)</sup>	1037 $\pm$ 65 <sup>d)</sup>	1001 $\pm$ 40
Hb (g/dL)	16.3 $\pm$ 0.4	16.9 $\pm$ 0.6	16.5 $\pm$ 0.2	17.4 $\pm$ 1.2	17.0 $\pm$ 0.7
Ht (%)	48.6 $\pm$ 1.1	50.9 $\pm$ 1.4 <sup>e)</sup>	49.2 $\pm$ 0.8	51.6 $\pm$ 2.9	52.1 $\pm$ 2.5 <sup>e)</sup>
MCV (fL)	50.7 $\pm$ 0.5	50.6 $\pm$ 0.4	49.5 $\pm$ 0.8 <sup>e)</sup>	50.7 $\pm$ 0.4	52.0 $\pm$ 0.9 <sup>e)</sup>
MCH (pg)	17.0 $\pm$ 0.1	16.8 $\pm$ 0.1 <sup>b)</sup>	16.6 $\pm$ 0.2 <sup>c)</sup>	16.7 $\pm$ 0.1 <sup>f)</sup>	16.9 $\pm$ 0.1
MCHC (g/dL)	33.5 $\pm$ 0.4	33.2 $\pm$ 0.3	33.5 $\pm$ 0.3	33.0 $\pm$ 0.3	32.6 $\pm$ 0.5 <sup>b)</sup>
PLT ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	70.6 $\pm$ 16.1	89.0 $\pm$ 8.5	84.7 $\pm$ 7.4	91.1 $\pm$ 11.7	94.9 $\pm$ 8.3 <sup>b)</sup>
Differential cell counts (%)					
Neutro	70.2 $\pm$ 2.2	66.4 $\pm$ 0.8 <sup>g)</sup>	68.0 $\pm$ 2.4	70.7 $\pm$ 2.2	62.6 $\pm$ 2.5 <sup>h)</sup>
Eosino	1.1 $\pm$ 0.3	0.8 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.2
Baso	0.00 $\pm$ 0.00	0.10 $\pm$ 0.30	0.04 $\pm$ 0.10	0.13 $\pm$ 0.10	0.20 $\pm$ 0.10
Lymph	24.4 $\pm$ 4.5	24.0 $\pm$ 2.3	24.7 $\pm$ 4.5	24.4 $\pm$ 1.4	32.7 $\pm$ 1.9 <sup>i)</sup>
Mono	4.3 $\pm$ 2.5	8.7 $\pm$ 2.9 <sup>e)</sup>	10.5 $\pm$ 8.5	4.0 $\pm$ 1.9	3.7 $\pm$ 1.5

a) Mean  $\pm$  SD.

b,c,e,f,h,i) Significantly different from the control group by Student's t-test (<sup>b)</sup>P<0.02, <sup>c)</sup>P<0.005, <sup>e)</sup>P<0.05, <sup>f)</sup>P<0.002, <sup>h)</sup>P<0.001, <sup>i)</sup>P<0.01).

d,g) Significantly different from the control group by Welch's t-test (<sup>d)</sup>P<0.05, <sup>g)</sup>P<0.02).