

Fig. 4 Relative weight of various organs (ratio to gBW, female)

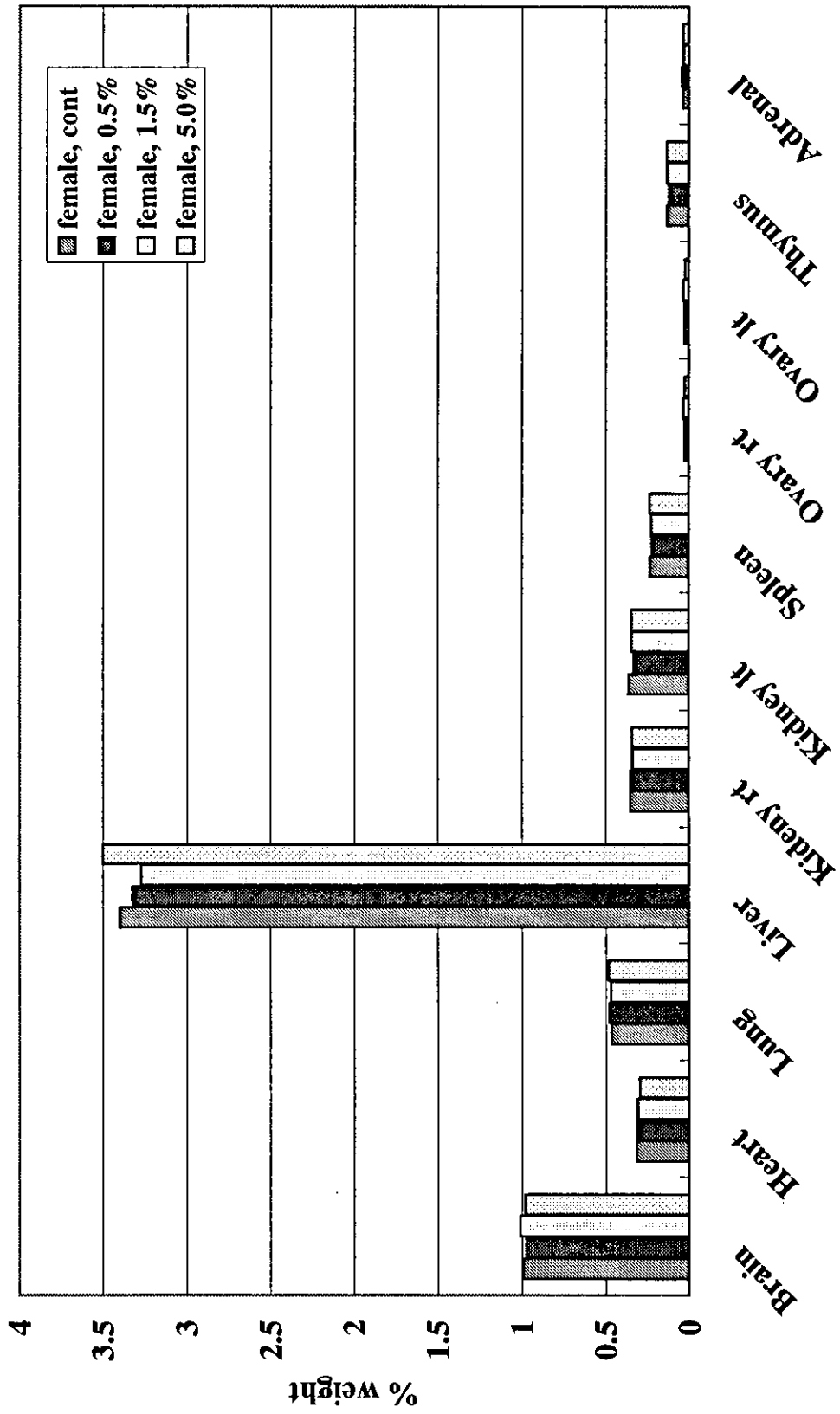


Table 1. Body weight of F344 rats fed with succinoglycan containing diet

Sex	Groups	Experimental weeks										
		1	3	5	7	9	11	13				
Male	Control	157.5±10.7	212.0±12.9	246.0±14.0	274.0±14.4	295.4±16.0	311.0±16.5	330.8±17.7				
	0.5%	159.9±8.0	214.6±9.7	250.0±12.5	278.6±16.6	303.2±17.4	317.5±22.7	333.6±23.0				
	1.5%	159.4±10.0	210.7±13.8	245.9±15.0	271.0±15.6	291.9±14.4	308.0±17.6	329.5±17.2				
	5.0%	159.9±12.1	211.7±13.9	245.5±13.0	266.6±14.3	288.5±15.4	301.6±17.0	314.5±17.2				
Female	Control	118.1±8.5	137.8±10.1	151.1±9.7	160.7±11.2	168.8±11.7	168.9±7.3	174.0±7.2				
	0.5%	117.5±4.5	139.2±5.1	154.3±6.6	163.2±7.3	169.9±7.9	172.6±9.3	178.8±7.0				
	1.5%	117.9±5.4	138.2±7.3	152.4±7.1	161.8±8.8	167.9±8.2	168.4±7.6	173.7±7.4				
	5.0%	120.9±4.1	140.7±5.7	156.0±6.3	163.9±7.8	170.7±8.0	170.7±5.0	178.7±4.4				

Table 2. Daily diet intake of F344 rats fed with succinoglycan containing diet (g/rat/day)

Sex	Groups	No. of rats Examined	Weeks												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Male	Control	10	13.9	17.6	18.1	18.7	19.8	23.1	24.7	24.2	24.2	25.3	27.1	30.7	32.5
	0.5%	10	12.6	14.8	18.1	17.0	19.2	19.2	20.9	17.6	22.5	22.0	22.9	27.1	30.0
	1.5%	10	14.3	15.9	17.0	17.6	18.1	19.2	20.3	18.1	22.5	23.1	21.4	25.0	28.3
	5.0%	10	13.7	16.5	18.7	17.6	17.6	19.8	20.0	20.0	20.3	19.8	20.0	25.0	25.8
Female	Control	10	11.7	13.2	12.1	10.5	9.9	9.3	11.0	8.2	10.4	9.9	10.0	8.6	10.8
	0.5%	10	10.4	11.5	12.6	9.9	11.0	8.2	11.5	8.2	10.4	9.2	9.3	8.6	10.8
	1.5%	10	9.9	12.6	10.4	10.4	10.4	9.9	11.0	8.2	10.4	9.3	9.3	8.6	10.0
	5.0%	10	11.0	12.6	14.3	12.1	11.0	10.4	11.5	9.9	10.4	10.4	10.0	9.3	12.5

Table 3 Average intake of diet and succinoglycan

Sex	Groups	No. of rat	Diet intake		Daily and total succinoglycan intake	
			(g/rat/day)	(g/kg b.w./day)	(g/kg b.w./day)	(g/kg b.w./90days)
Male	Control	10	23.1±5.3	87.4±5.8	0	0
	0.5%	10	20.3±4.7	76.0±7.3	0.380±0.037	34.2
	1.5%	10	20.1±3.9	77.4±6.9	1.162±0.103	104.6
	5.0%	10	19.6±3.2	77.0±7.6	3.850±0.378	346.5
Female	Control	10	10.4±1.4	69.6±18.0	0	0
	0.5%	10	10.1±1.4	65.9±15.3	0.329±0.076	29.6
	1.5%	10	10.0±1.1	66.0±14.0	0.990±0.210	89.1
	5.0%	10	11.2±1.4	72.8±15.5	3.637±0.772	327.3

Table 4. Hematological findings of F344 rats fed with succinoglycan containing diet for 90 days

		Groups of male rats			
		Control (10)	0.5%(10)	1.5%(10)	5%(10)
RBC	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	892.0 \pm 20.0	886.2 \pm 13.8	875.5 \pm 29.6	875.2 \pm 31.4
Hb	(g/dl)	15.5 \pm 0.3	15.4 \pm 0.3	15.4 \pm 0.4	15.2 \pm 0.4
Ht	(%)	52.6 \pm 1.0	51.7 \pm 0.8	50.3 \pm 1.9	50.6 \pm 2.1
MCV	(fl)	59.0 \pm 0.7	58.6 \pm 0.5	57.5 \pm 0.5	57.7 \pm 0.8
MCH	(pg)	17.2 \pm 0.4	17.2 \pm 0.4	17.6 \pm 0.5	17.3 \pm 0.5
MCHC	(%)	29.3 \pm 0.5	29.7 \pm 0.5	30.5 \pm 0.8	30.0 \pm 0.7
WBC	($/\text{mm}^3$)	9211 \pm 978	8240 \pm 1062	8660 \pm 1736	7933 \pm 831
Lymphocytes	(%)	83.1 \pm 5.4	80.6 \pm 5.5	75.2 \pm 5.2	76.9 \pm 6.4
Monocytes	(%)	0.7 \pm 0.0	0.3 \pm 0.0	3.1 \pm 0.0	0.6 \pm 0.0
Eosinophils	(%)	0.8 \pm 0.0	1.2 \pm 0.0	1.6 \pm 0.0	0.7 \pm 0.0
Neutrophils	(%)	15.3 \pm 5.3	17.9 \pm 5.2	20.1 \pm 5.0	21.7 \pm 6.8
Platelets	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	66.7 \pm 4.2	68.5 \pm 4.5	68.8 \pm 5.6	70.7 \pm 2.7

		Groups of female rats			
		Control (10)	0.5%(10)	1.5%(10)	5%(10)
RBC	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	810.3 \pm 15.7	793.0 \pm 19.1	778.6 \pm 24.9	784.6 \pm 23.7
Hb	(g/dl)	15.7 \pm 0.4	15.5 \pm 0.4	15.0 \pm 0.5	15.2 \pm 0.4
Ht	(%)	51.3 \pm 1.5	49.4 \pm 1.6	48.0 \pm 1.8	48.2 \pm 1.7
MCV	(fl)	63.5 \pm 0.9	62.4 \pm 1.0	61.5 \pm 1.0	61.4 \pm 0.5
MCH	(pg)	19.5 \pm 0.5	19.6 \pm 0.5	19.1 \pm 0.3	19.2 \pm 0.4
MCHC	(%)	30.5 \pm 0.5	31.4 \pm 1.0	31.4 \pm 0.5	31.3 \pm 0.5
WBC	($/\text{mm}^3$)	7650 \pm 1498	6863 \pm 1040	6510 \pm 1806	6689 \pm 448
Lymphocytes	(%)	79.1 \pm 5.3	79.6 \pm 4.2	80.7 \pm 7.6	81.9 \pm 3.9
Monocytes	(%)	1.5 \pm 0.0	2.3 \pm 0.0	1.7 \pm 0.0	2.6 \pm 0.0
Eosinophils	(%)	1.1 \pm 0.0	2.0 \pm 0.0	1.7 \pm 0.0	1.1 \pm 0.0
Neutrophils	(%)	18.3 \pm 5.2	16.0 \pm 3.7	15.9 \pm 7.5	14.3 \pm 4.5
Platelets	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	67.8 \pm 6.7	69.2 \pm 2.6	68.6 \pm 4.8	66.7 \pm 4.8

Table 5. Blood biochemical findings of F344 rats fed with succinoglycan containing diet for 90 days

		Groups of male rats			
		Control (n=10)	0.5% (n=10)	1.5% (n=10)	5.0% (n=10)
Total protein	(g/dl)	6.95±0.08	6.82±0.11	6.57±0.36	6.38±0.23
Albumin	(g/dl)	4.55±0.09	4.57±0.09	4.40±0.25	4.38±0.16
A/G		1.89±0.07	2.03±0.06	2.03±0.13	2.21±0.08
GOT (Ast)	(iu/l)	177.2±59.6	146.9±41.8	140.7±53.4	158.6±54.4
GPT (Alt)	(iu/l)	48.0±3.9	50.2±3.6	49.4±5.2	67.4±4.9
ALP	(iu/l)	706.2±44.5	690.8±47.0	650.1±55.0	467.8±15.7
γ-GTP	(iu/l)	2.0以下	2.0以下	2.0以下	2.0以下
CRE	(mg/dl)	0.262±0.019	0.297±0.017	0.282±0.024	0.255±0.012
BUN	(mg/dl)	21.2±1.5	20.5±1.8	18.2±1.2	22.1±1.7
Glucose	(mg/dl)	128.7±8.4	128.5±9.1	154.4±18.8**	154.7±15.9*
Triglyceride	(mg/dl)	225.4±22.9	178.8±27.2	179.2±22.4	120.9±10.8*
T-CHO	(mg/dl)	69.0±4.7	63.2±3.5	62.9±4.1	54.9±3.7
Na	(mEq/l)	142.2±1.3	143.0±1.1	143.0±1.5	142.0±1.4
K	(mEq/l)	4.35±0.38	4.02±0.30	4.07±0.32	4.26±0.38
Cl	(mEq/l)	95.8±0.7	97.7±0.9	97.5±1.1	98.2±0.6
Ca	(mg/dl)	10.7±0.13	10.7±0.17	10.8±0.25	10.3±0.19

		Groups of female rats			
		Control (n=10)	0.5% (n=10)	1.5% (n=10)	5.0% (n=10)
Total protein	(g/dl)	6.68±0.24	6.73±0.24	6.52±0.20	6.76±0.40
Albumin	(g/dl)	4.70±0.23	4.83±0.21	4.70±0.15	4.72±0.21
A/G		2.38±0.16	2.55±0.22	2.60±0.19	2.34±0.17
GOT (Ast)	(iu/l)	151.5±34.4	191.2±110.0	133.0±49.7	163.9±66.0
GPT (Alt)	(iu/l)	45.0±4.2	47.7±15.6	47.6±4.3	54.3±6.4
ALP	(iu/l)	651.2±66.7	610.5±73.5	566.1±68.7	572.7±74.2
γ-GTP	(iu/l)	2.0以下	2.0以下	2.0以下	2.0以下
CRE	(mg/dl)	0.238±0.021	0.256±0.017	0.233±0.019	0.245±0.031
BUN	(mg/dl)	18.7±1.3	17.5±0.9	17.3±1.8	18.0±2.2
Glucose	(mg/dl)	118.3±9.3	142.0±24.8*	124.7±32.1	138.5±11.8
Triglyceride	(mg/dl)	85.8±27.5	91.6±36.1	93.7±53.2	130.6±40.5*
T-CHO	(mg/dl)	85.5±5.5	90.4±13.3	88.6±6.7	84.0±5.5
Na	(mEq/l)	144.0±1.2	144.1±2.0	143.0±2.4	142.5±1.6
K	(mEq/l)	3.96±0.23	4.02±0.37	4.03±0.21	4.27±0.50
Cl	(mEq/l)	97.2±0.9	98.2±1.0	98.0±2.6	98.6±1.5
Ca	(mg/dl)	10.7±0.2	10.8±0.2	10.6±0.2	10.9±0.4

A/G; albumin/globulin rat GOT (Ast); aspartate aminotransferase, GPT (Alt); alanine aminotransferase, ALP; alkaline phosphatase, γ-GTP; γ-glutamyl transpeptidase, CRE; creatinine, BUN; blood urea nitrogen, T-CHO; total cholesterol

*: significant difference from the value of control (p<0.05), **: (p<0.01)

Table 6. Absolute organ weight of F344 rat fed with succinoglycan containing diet for 90days

Organs	Groups of male rats			
	Control (10)	0.5% (10)	1.5% (10)	5.0% (10)
Body weight (g)				
at start	157.5±10.7	159.9±8.0	159.4±10.0	159.9±12.1
at end	330.8±17.7	333.6±23.0	329.5±17.2	314.5±17.2
Brain (g)	1.86±0.05	1.88±0.06	1.91±0.06	1.83±0.05
Heart (g)	0.87±0.09	0.89±0.11	0.90±0.05	0.87±0.06
Lung (g)	1.20±0.19	1.30±0.20	1.19±0.06	1.19±0.11
Liver (g)	12.74±1.06	13.11±1.24	11.86±0.87	11.09±0.61
Kidney rt. (g)	1.20±0.11	1.20±0.09	1.05±0.07	1.06±0.07
lt. (g)	1.12±0.11	1.16±0.10	1.05±0.07	1.06±0.07
Spleen (g)	0.66±0.03	0.67±0.09	0.67±0.02	0.67±0.09
Thymus (mg)	334.0±34.4	294.0±104.4	299.0±32.7	281.7±93.9
Adrenal (mg)	53.0±26.1	66.0±31.7	58.0±10.8	76.0±26.9
Testis rt. (g)	1.44±0.26	1.40±0.09	1.47±0.07	1.38±0.08
lt. (g)	1.45±0.23	14.1±0.08	1.12±0.09	1.39±0.10

Organs	Groups of female rats			
	Control (10)	0.5% (10)	1.5% (10)	5.0% (10)
Body weight (g)				
at start	118.1±8.5	117.5±4.5	117.9±5.4	120.9±4.1
at end	171.3±7.0	174.8±6.5	168.5±6.9	173.4±4.8
Brain (g)	1.70±0.08	1.70±0.07	1.70±0.07	1.70±0.05
Heart (g)	0.54±0.06	0.54±0.04	0.52±0.03	0.51±0.02
Lung (g)	0.80±0.05	0.84±0.09	0.79±0.08	0.84±0.05
Liver (g)	5.82±0.41	5.81±0.35	5.51±0.47	6.06±0.29
Kidney rt. (g)	0.60±0.04	0.61±0.06	0.57±0.07	0.59±0.08
lt. (g)	0.62±0.06	0.58±0.05	0.58±0.03	0.60±0.03
Spleen (g)	0.40±0.02	0.39±0.02	0.38±0.03	0.41±0.09
Thymus (mg)	222.0±57.2	215.0±29.7	219.0±38.3	234.0±33.5
Adrenal (mg)	63.0±19.5	74.0±30.4	57.0±11.9	63.0±14.9
Ovary rt. (mg)	46.0±18.5	48.0±17.2	62.0±33.1	45.0± 8.1
lt. (mg)	48.0±22.3	54.0±14.3	61.0±31.4	44.0±10.2

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）
分担研究報告書

苦味料等の安全性に関する研究
－サンダラック樹脂のラットによる 90 日間反復投与毒性試験－

分担研究者 関田清司 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター
毒性部室長

研究協力者 小川幸男 同 毒性部室長
菅野 純 同 毒性部部長

研究要旨 サンダラック樹脂を 0、0.2、1.0、5.0%含有する飼料をラットに 90 日間反復投与する毒性試験を行った。著しい影響は認められなかったが、雄では 1.0 および 5.0%群で用量に依存した肝相対重量増大がみられ、雌では 5.0%群で肝相対重量が増大した。無毒性量は肝臓の相対重量の変化を指標に、雄では 0.2% (123.6 mg/kg/day)，雌では 1.0% (686.6 mg/kg/day) であると推察した。

A. 研究目的

既存添加物の安全性に関して、一部の既存添加物については安全性の評価に必要な資料そのものがないことから、これらの添加物の基本的な安全性を確認するには反復投与毒性試験などの実施による安全性の検討が必要とされている。その中の一つであるサンダラック樹脂のラットによる 90 日間反復投与毒性試験を実施し、当該添加物の安全性および毒性に関する情報を得ることを目的とする。

B. 研究方法

本試験は、業務委託契約「サンダラック樹脂の 90 日間反復投与毒性試験：試験番号 C-02-002」に基づき、財団法人食品薬品安全センター秦野研究所で実施した。

1. 被験物質

サンダラック樹脂は、日本食品添加物協会を通じて提供されたヒノキ科サンダラック (*Tetraclinis articulata*) の分泌液を、室温でエタノール抽出により精製したものをを用いた。既存添加物名簿では、主成分はサンダラコピマール酸とされており、連携して行われた成分研究において、サンダラコピマール酸が同定され、その含量は 11.6%であった。用途はガムベースで主な使用対象食品はチューインガムとされている。

2. 動物および飼育条件

5 週齢の雌雄 F344 系ラット (F344/DuCrj、SPF、日本チャールス・リバー (株)) それぞれ 45 匹搬入し、検疫と飼育環境への馴化を兼ねて 7 日間飼育した。試験には、検疫・馴化期間中、外観および一般状態に異常が認められなかった雌雄各 40 匹を使用した。動物は、基準温度

22~25 °C、湿度 50~65 %、換気約 15 回/時間、照明 12 時間 (照明 7:00~19:00 時) に環境制御された飼育室で、金属製金網床ケージ(アルミニウムおよびステンレス製、220w×270d×190h mm) に個別収容し、飼育した。飲料水として、水道水 (秦野市水道局給水) を自動給水した。

3. 投与方法、用量設定および群構成

被験物質の投与は粉末飼料 (CRF-1 粉末飼料、オリエンタル酵母工業株) による混餌投与で行った。

用量設定は、予備試験でサンダラック樹脂 5.0% 添加飼料を忌避することなく摂取することが確認されたことと、「食品添加物の指定および使用基準改正に関する指針」を参考に、最高用量を 5.0% 添加飼料投与 (5.0% 群) とし、以下公比 5 で減じた 1.0% (1.0% 群) および 0.2% 添加飼料投与 (0.2% 群) を設けた。試験は上記 3 群に基礎飼料だけを投与する対照群を加えた 4 群で行った。各群の動物数は雌雄各 10 匹とし、検疫終了時の体重に基づき、体重別層化無作為抽出法により、群分けを行った。試験開始後は、それぞれの飼料を自由に摂取させた。

添加飼料調製はオリエンタル酵母工業株において実施し、使用まで冷暗所で密封保存した。

1) 一般状態、体重、摂餌量および被験物質摂取量

動物の生死、一般状態を毎日観察した。体重は投与開始日に測定し、以降、投与期間中は週 1 回の頻度で測定した。また、臓器の相対重量算出のため、剖検日にも絶食後の体重を測定した。摂餌量は、投与開始日の給餌量および翌日の残餌量を測定して 1 日摂餌量を算出した。以降、投与期間中は週 1 回の頻度で同様に 1 日摂

餌量の算出を行った。体重 1kg に対する 1 日当たりの被験物質摂取量 (mg/kg/日) は、各週の平均体重、平均摂餌量および被験物質添加濃度から、計算により週ごとに求めた。

2) 血液学的検査

90 日間の投与終了後、18 時間絶食を施した動物より、ペントバルビタールナトリウム腹腔内投与麻酔下で開腹して、EDTA-3K を抗凝固剤として用い、後大静脈から採血した。この血液を用いて赤血球数 (RBC)、血色素量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、白血球数 (WBC)、白血球分類および血小板数 (Plt) を血液自動分析装置 (Cell-Dyn3500SL、ダイナボット) で測定した。また、網状赤血球の増減を観察する必要がある場合に備え、塗沫標本を作製した。

3) 血液生化学的検査

血液学的検査用の採血に引き続き、ヘパリンを抗凝固剤として採取した血液の血漿を用いて、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グルコース (Glc)、総コレステロール (T-Chol)、トリグリセリド (TG)、総ビリルビン (T-Bil)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (CRN)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AsT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)、アルカリホスファターゼ (ALP)、カルシウム (Ca) およびリン (P) の項目を遠心方式生化学自動分析装置 (COBAS-FARA、ロシュ) で、およびナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl) の項目を全自動電解質分析装置 (EA05、A&T) で測定した。また

アルブミン/グロブリン比 (A/G) を TP と Alb の測定値から算出した。

4) 剖検、臓器重量測定および病理組織学的検査

採血後、必要に応じて瀉血し動物を屠殺した後、臓器、組織を肉眼的に観察した。続いて、脳、心臓、肺、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣あるいは卵巣、および副腎については重量測定を行った。これらの臓器に加え、下垂体、舌、眼球、唾液腺、甲状腺、骨髄 (大腿骨)、気管、大動脈、膵臓、食道、胃、小腸 (十二指腸、空腸、回腸)、大腸 (盲腸、結腸、直腸)、リンパ節 (腸間膜)、膀胱、大腿骨、骨格筋、脊髄、坐骨神経、精巣上体、精囊、前立腺および子宮を 0.1 M リン酸緩衝 10%ホルマリン液中に浸漬して固定保存した (精巣および精巣上体はブアン液を用いて固定)。その後、常法に従いヘマトキシリン・エオジン染色病理標本作製し、検査を行った。観察は食品添加物の 90 日間反復投与毒性試験ガイドラインに準じて対照群と高用量群の観察を行い、被験物質投与による変化が認められた場合に中間用量群を行うこととした。

5) 統計解析法

体重、摂餌量および血液学的検査、血液生化学的検査結果の数値ならびに臓器重量について、群毎に平均値および標準偏差を求めた。また平均値の差の有意性を検定した。検定は最初に Bartlett の方法で分散を検定し、分散が一様な場合は、分散分析に続き対照群との間で Dunnett の多重比較で検定し、分散が一様でない場合は Kruskal-Wallis の順位検定を行い、群間に有意差が認められた場合に Dunnett の多重比較で、対照群と被験物質投与群を比較した。

いずれも有意水準は 5%とした。

(倫理面の配慮: 試験実施機関の動物倫理規定に基づき、動物への苦痛等を避けるため解剖などは麻酔下で実施した)

C. 研究結果

1. 一般状態

投与期間中にいずれの群においても死亡例は認められなかった。一般状態の観察では、雌の対照群および 5.0%群の 1 匹に、それぞれ左および右眼周囲の腫れが投与第 82~89 日および 81~87 日に認められたが、その他の変化は認められなかった。

2. 体重および摂餌量

雌雄の体重および摂餌量の推移を図 1 に示した。体重では群間の差は認められなかった。摂餌量は、雄の 1.0%群で投与開始後 21 日に、5.0%群で 14、21 および 89 日に有意な増加が認められた。しかし、全投与期間を通じて平均した平均摂餌量では、群間の差は認められなかった (表 1)。雌では差は認められなかった。

3. 被験物質摂取量

各週で求めた被験物質摂取量をさらに全投与期間を通じて平均した平均被験物質摂取量を表 1 に示した。用量設定に対応した摂取が認められ、最高用量群である 5.0%群での平均被験物質摂取量は雄で 3294.4 mg/kg/日、雌で 3564.7 mg/kg/日であった。

4. 血液学的検査

雄の結果を表 2 に、雌の結果を表 3 に示した。Ht の減少が雌雄 5.0%群で、また MCHC の増加が雄 5.0%群で認められた。白血球百分比の観察では、雌の 0.5%群で単球の増加およびリ

ンパ球の減少が、また 5.0%群でリンパ球の減少が認められた。

5. 血液生化学的検査

雄の結果を表4に、雌の結果を表5に示した。雄では、ALT の減少が 1.0 および 5.0%群で認められた。これに加え、5.0%群では、TG の減少と BUN の増加が認められた。その他の項目では有意差は認められなかった。雌では、全ての項目で変化は認められなかった。

6. 臓器重量

雄の結果を表6に、雌の結果を表7に示した。

雌雄いずれにおいても、測定臓器の絶対重量に群間差は認められなかった。相対重量では、肝臓に有意な増加が雄の 1.0 および雌雄の 5.0%群で認められた。その他の臓器の相対重量に変化は認められなかった。

7. 剖検所見

5.0%群の 1 例に、両側精巣および精巣上体の小型化が認められたが、それ以外には雌雄いずれにおいても特記すべき変化は認められなかった。

8. 病理組織学的検査

結果を表 8、9 に示した。

肉眼的に小型化が見られた 5.0%群 1 例の精巣では、間質の水腫および巨細胞形成が見られる精細管萎縮が両側性に観察され、精巣上体には細胞残屑と精子減少が認められた。

相対重量で有意な増加が見られた肝臓では、雄の 5.0%群 2 例で軽微な小葉中心性の肝細胞肥大が観察された。単細胞壊死は雌雄の対照群および 5.0%群の各群 5～6 例に、門脈周囲性肝細胞の脂肪化は雌の対照群全例と高用量群 8

例、小肉芽腫は雌の対照群 1 例と 5.0%群 2 例に認められたが、変化の程度はいずれも軽微であり、発生頻度においても群間差は見られなかった。雄の小葉性の肝細胞肥大は、高用量群にのみ認められたことから、雄の 0.2%群および 1.0%群の肝臓の組織学的検査を追加実施した。その結果（表・8）、小葉性の肝細胞肥大はいずれの群でも認められなかった。また、軽微な単細胞壊死が両群でそれぞれ 6 例観察されたが、頻度および程度において、対照群と差が認められなかった。

このほか、表 7 に示した器官・組織に自然発生性あるいは偶発的と考えられる所見が観察されたが、いずれの器官・組織においても対照群との間の発生頻度および程度に統計学的な差は見られなかった。

D. 考 察

一般状態観察、体重および摂餌量では、投与最終週に、雌の 5.0%群 1 匹で片眼周囲の腫れが認められたが、対照群でも同様の症状が見られたことから、被験物質投与によるものではなく、粉末飼料が眼に入ったためと考えられた。

体重は雌雄各群とも漸次増加し、群間の差は認められなかった。また摂餌量においても、被験物質投与による影響を示唆するような低下や増加は認められなかった。以上の結果から、被験物質は混餌投与試験での最大投与量である 5.0%投与においても体重や一般状態に影響を及ぼさないものと考えられた。

血液学的検査で認められた、雌雄の 5.0%群での Ht の減少や雄の MCHC の増加は、対照群に対して 1.8～3.6%程度の極軽度の減少あるいは増加であり、また RBC や Hb などの赤血球系の項目では差が認められなかった。これらのことより、統計学的な有意差は認められるもの

の、毒性学的意義のない変化と考えられた。その他には、考察を加えるような変化は認められなかった。

血液生化学的検査では、雄のみに有意差が認められた。1.0%および5.0%群でAITの低下および5.0%群でBUNの増加が認められたが、測定値のばらつきが小さかったためについた統計学上の有意差で、毒性学的な意義はない変化と考えられた。5.0%群のTG減少は、比較的大きな変化ではあったが、AITおよびAsTの増加が認められなかったことから、少なくとも肝臓障害に基づくものではないと考えられたが、その原因については明らかにできなかった。

臓器重量では、主要臓器の絶対重量に群間差は認められなかった。相対重量は、雄の1.0%、5.0%群および雌の5.0%群で肝臓の有意な増加が認められたが、血液生化学的検査では、肝機能障害を示す結果は得られず、また、組織学的検査において雌雄の5.0%群でみられた単細胞壊死、門脈周囲性肝細胞の脂肪化および小肉芽腫は対照群でも散見され、その変化の程度はいずれも軽微であり、発生頻度においても差は認められなかったことから、肝臓の相対重量増加の原因は明らかとならなかった。しかし、雄の5.0%群中2例に、軽微ではあるが小葉中心性の肝細胞肥大は、頻度および程度において対照群と有意差はなかったが、対照群、0.2%群および1.0%群では認められなかったことから、これが肝臓の相対重量の増加に関与している可能性がある。

剖検時の肉眼的観察で、5.0%群の1例に、両側精巣および精巣上体の小型化が認められたが、5.0%群のその他の動物で、肉眼的および組織学的観察で変化がみられなかったこと、および当研究所ではこれまでに、本試験で用いた動物と同系統でほぼ同週齢のラットで21例中1例で

精巣および精巣上体の小型化がみられたことから、両側精巣および精巣上体の小型化は、5.0%群のこの1例に限って認められた個体特異的な変化であり、被験物質投与による影響ではないと考えられた。

組織学的検査では、軽微な小葉中心性の肝細胞肥大の所見を除けば、5.0%群で観察された変化は対照群でも散見され、発生頻度および程度に統計学的有意差はみられなかったことから、被験物質投与による影響ではないと考えられた。

E. 結論

精製サンダラック樹脂を0.2、1.0および5.0%含有した飼料を雌雄のF344系ラットに90日間混餌投与した結果、著しい影響は認められなかったが、雄では1.0および5.0%群で用量に依存した肝相対重量増大がみられ、雌では5.0%群で肝相対重量が増大した。無毒性量は肝臓の相対重量の変化を指標に、雄では0.2% (123.6 mg/kg/day)、雌では1.0% (686.6 mg/kg/day) であると推察した。

F. 健康危機情報

ラットへの大量投与により、肝臓相対重量の増加が示唆された。

G. 研究発表（関連のものがあれば）

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

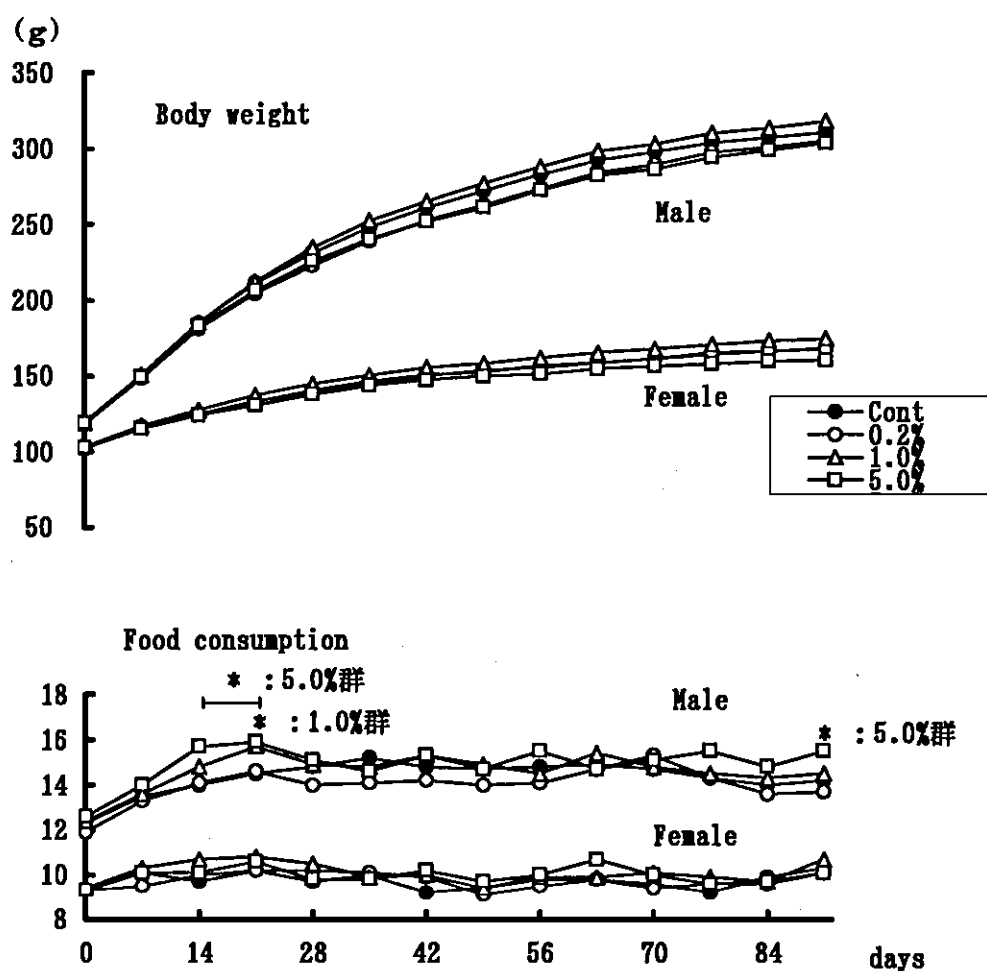


図1 投与期間中の体重及び摂餌量の推移(サンダラック樹脂のラットによる90日間反復投与毒性試験)
 * 対照群と比較してP<0.05で有意差あり

表1 平均摂餌量及び平均被験物質摂取量(サンダラック樹脂のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group	Cont	0.2%	1.0%	5.0%
Male				
Mean food intake (g/rat/day)	14.3 ± 0.7	14.0 ± 0.8	14.6 ± 0.8	14.9 ± 0.8
Mean sandarac resin intake (mg/kg b.w. /day)	0.0 ± 0.0	123.6 ± 34.0	622.3 ± 182.6	3294.4 ± 893.4
Female				
Mean food intake (g/rat/day)	9.7 ± 0.4	9.7 ± 0.4	10.1 ± 0.5	10.0 ± 0.4
Mean sandarac resin intake (mg/kg b.w. /day)	0.0 ± 0.0	136.2 ± 21.3	686.6 ± 119.5	3564.7 ± 492.9

Values are mean ± SD.

表2 雄の血液学的検査値(サンダラック樹脂のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group		Cont	0.2 %	1.0 %	5.0 %
No. of animals		10	10	10	10
RBC	10 ⁴ /μl	983 ± 35	974 ± 21	968 ± 22	959 ± 27
Hb	g/dl	16.3 ± 0.5	16.3 ± 0.3	16.1 ± 0.4	16.0 ± 0.3
Ht	%	49.2 ± 1.3	48.8 ± 0.8	48.1 ± 1.4	47.5 ± 1.3 *
MCV	fl	50.0 ± 0.6	50.1 ± 0.6	49.7 ± 0.5	49.5 ± 0.3
MCH	pg	16.6 ± 0.2	16.7 ± 0.2	16.6 ± 0.1	16.7 ± 0.2
MCHC	g/dl	33.1 ± 0.4	33.3 ± 0.3	33.4 ± 0.3	33.7 ± 0.4 **
Plt	10 ⁴ /μl	75.6 ± 9.3	78.1 ± 5.4	78.3 ± 5.9	82.1 ± 6.4
WBC	10 ² /μl	58.0 ± 8.4	53.3 ± 10.4	52.2 ± 14.5	46.3 ± 7.7
Differential counts (%)					
Baso.		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Eosino.		1.0 ± 0.0	1.0 ± 1.0	1.0 ± 1.0	1.0 ± 1.0
Neut-B		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Neut-S		21.0 ± 4.0	24.0 ± 6.0	24.0 ± 7.0	24.0 ± 5.0
Lympho.		75.0 ± 4.0	71.0 ± 8.0	71.0 ± 7.0	71.0 ± 6.0
Mono.		3.0 ± 1.0	4.0 ± 1.0	3.0 ± 2.0	5.0 ± 1.0

Each value represents mean ±SD.

Significantly different from the control : * P<0.05. ** P<0.01.

RBC: red blood cell count, Hb: hemoglobin, Ht: hematocrit, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, Plt: platelet count, WBC: white blood cell count, Baso: basophil, Eosino: eosinophil, Neut-B: band neutrophil, Neut-S: segmented neutrophil, Lympho: lymphocyte, Mono: monocyte.

表3 雌の血液学的検査値(サンダラック樹脂のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group		Cont	0.2 %	1.0 %	5.0 %
No. of animals		10	10	10	10
RBC	10 ⁴ /μl	901 ± 35	898 ± 19	882 ± 25	872 ± 33
Hb	g/dl	16.0 ± 0.5	15.9 ± 0.4	15.8 ± 0.4	15.5 ± 0.5
Ht	%	47.8 ± 1.6	47.8 ± 0.9	47.0 ± 1.4	46.1 ± 1.5 *
MCV	fl	53.0 ± 0.7	53.2 ± 0.3	53.3 ± 0.4	52.8 ± 0.6
MCH	pg	17.8 ± 0.2	17.7 ± 0.3	17.9 ± 0.1	17.8 ± 0.2
MCHC	g/dl	33.5 ± 0.4	33.3 ± 0.5	33.6 ± 0.4	33.7 ± 0.4
Plt	10 ⁴ /μl	75.7 ± 4.1	76.0 ± 6.0	72.2 ± 4.2	74.8 ± 5.0
WBC	10 ² /μl	44.8 ± 7.9	41.1 ± 8.7	42.6 ± 7.5	37.3 ± 6.2
Differential counts (%)					
Baso.		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Eosino.		1.0 ± 0.0	1.0 ± 1.0	1.0 ± 0.0	1.0 ± 1.0
Neut-B		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Neut-S		14.0 ± 5.0	16.0 ± 3.0	15.0 ± 4.0	18.0 ± 4.0
Lympho.		82.0 ± 4.0	77.0 ± 4.0 *	79.0 ± 3.0	77.0 ± 4.0 *
Mono.		3.0 ± 1.0	6.0 ± 1.0 **	5.0 ± 2.0	5.0 ± 2.0

Each value represents mean ±SD.

Significantly different from the control : * P<0.05. ** P<0.01.

RBC: red blood cell count, Hb: hemoglobin, Ht: hematocrit, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, Plt: platelet count, WBC: white blood cell count, Baso: basophil, Eosino: eosinophil, Neut-B: band neutrophil, Neut-S: segmented neutrophil, Lympho: lymphocyte, Mono: monocyte.

表4 雄の血液生化学的検査値(サンダラック樹脂のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group		Cont	0.2 %	1.0 %	5.0 %
No. of Animals		10	10	10	10
TP	g/dl	5.6 ± 0.2	5.5 ± 0.3	5.6 ± 0.2	5.5 ± 0.2
Alb	g/dl	3.0 ± 0.1	3.0 ± 0.1	2.9 ± 0.1	2.9 ± 0.1
A/G		1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1
BUN	mg/dl	20.0 ± 3.0	21.0 ± 1.0	23.0 ± 3.0	24.0 ± 3.0 *
CRN	mg/dl	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.0
Glc	mg/dl	172 ± 21	169 ± 15	172 ± 21	158 ± 15
TG	mg/dl	52 ± 17	46 ± 17	44 ± 20	25 ± 11 **
T-Cho	mg/dl	56 ± 5	54 ± 5	58 ± 5	59 ± 6
T-Bil	mg/dl	0.09 ± 0.03	0.08 ± 0.02	0.09 ± 0.03	0.07 ± 0.02
AIP	mu/ml	250 ± 18	252 ± 15	248 ± 16	258 ± 20
AIT	mu/ml	45 ± 8	45 ± 10	39 ± 4 *	39 ± 4 *
AsT	mu/ml	80 ± 21	81 ± 16	70 ± 12	66 ± 6
γ-GTP	mu/ml	0.0 ± 0.0	1.0 ± 1.0	1.0 ± 1.0	1.0 ± 0.0
Ca	mg/dl	9.2 ± 0.2	9.3 ± 0.3	9.3 ± 0.4	9.3 ± 0.2
P	mg/dl	6.3 ± 0.5	6.6 ± 0.4	6.5 ± 0.4	6.5 ± 0.3
Na	mEq/l	144.3 ± 1.0	144.0 ± 1.1	144.3 ± 0.9	143.7 ± 0.9
K	mEq/l	4.1 ± 0.3	4.1 ± 0.2	4.1 ± 0.2	4.1 ± 0.2
Cl	mEq/l	105.5 ± 2.0	105.9 ± 1.5	106.1 ± 1.1	106.2 ± 1.8

Each value represents mean ± SD.

Significantly different from the control : * P<0.05, ** P<0.01.

TP: total protein, Alb: albumin, A/G: albumin-globulin ratio, BUN: blood urea nitrogen, CRN: creatinine, Glc: glucose, TG: triglyceride, T-Cho: total cholesterol, T-Bil: total bilirubin, ALP: alkaline phosphatase, AIT: alanine aminotransferase, AsT: aspartate aminotransferase, γ-GTP: γ-glutamyltranspeptidase, Ca: calcium, P: inorganic phosphorus, Na: sodium, K: potassium, Cl: chloride.

表5 雌の血液生化学的検査値(サンダラック樹脂のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group		Cont	0.2 %	1.0 %	5.0 %
No. of Animals		10	10	10	10
TP	g/dl	5.3 ± 0.2	5.1 ± 0.2	5.1 ± 0.2	5.2 ± 0.2
Alb	g/dl	2.8 ± 0.2	2.7 ± 0.1	2.7 ± 0.2	2.8 ± 0.1
A/G		1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1
BUN	mg/dl	21.0 ± 2.0	21.0 ± 4.0	22.0 ± 2.0	24.0 ± 4.0
CRN	mg/dl	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1
Glc	mg/dl	148 ± 7	145 ± 11	148 ± 15	145 ± 18
TG	mg/dl	11 ± 5	11 ± 4	9 ± 4	8 ± 3
T-Cho	mg/dl	58 ± 4	59 ± 9	63 ± 12	65 ± 7
T-Bil	mg/dl	0.09 ± 0.02	0.08 ± 0.03	0.09 ± 0.02	0.08 ± 0.03
AIP	mu/ml	199 ± 20	184 ± 22	186 ± 15	202 ± 27
AIT	mu/ml	33 ± 5	35 ± 7	31 ± 2	31 ± 3
AsT	mu/ml	78 ± 14	75 ± 18	66 ± 8	68 ± 10
γ-GTP	mu/ml	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0
Ca	mg/dl	9.0 ± 0.4	8.8 ± 0.3	8.7 ± 0.3	8.8 ± 0.3
P	mg/dl	6.5 ± 1.0	6.4 ± 0.8	6.3 ± 0.7	5.9 ± 0.9
Na	mEq/l	146.3 ± 1.2	146.3 ± 1.0	145.8 ± 0.5	146.0 ± 1.1
K	mEq/l	3.9 ± 0.2	3.8 ± 0.3	3.9 ± 0.3	3.8 ± 0.4
Cl	mEq/l	108.0 ± 1.7	108.5 ± 1.6	108.8 ± 1.0	109.3 ± 2.1

Each value represents mean ± SD.

TP: total protein, Alb: albumin, A/G: albumin-globulin ratio, BUN: blood urea nitrogen, CRN: creatinine, Glc: glucose, TG: triglyceride, T-Cho: total cholesterol, T-Bil: total bilirubin, ALP: alkaline phosphatase, AIT: alanine aminotransferase, AsT: aspartate aminotransferase, γ-GTP: γ-glutamyltranspeptidase, Ca: calcium, P: inorganic phosphorus, Na: sodium, K: potassium, Cl: chloride.

表6 雄の臓器重量(サンダラック樹脂のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group	Cont	0.2 %	1.0 %	5.0 %
No. of Animals	10	10	10	10
Body weight (g)	288.9 ± 17.7	282.6 ± 14.3	294.9 ± 10.7	280.4 ± 13.4
Absolute organ weight				
Brain (g)	1.84 ± 0.03	1.84 ± 0.05	1.86 ± 0.03	1.83 ± 0.05
Heart (g)	0.82 ± 0.06	0.81 ± 0.04	0.84 ± 0.04	0.78 ± 0.05
Lung (g)	0.84 ± 0.05	0.83 ± 0.03	0.87 ± 0.03	0.85 ± 0.06
Liver (g)	7.09 ± 0.65	6.93 ± 0.41	7.55 ± 0.26	7.67 ± 0.67
Kidney (g)	1.85 ± 0.14	1.81 ± 0.06	1.86 ± 0.07	1.80 ± 0.12
Spleen (g)	0.57 ± 0.05	0.56 ± 0.04	0.59 ± 0.06	0.55 ± 0.05
Testis (g)	2.94 ± 0.10	2.91 ± 0.09	2.93 ± 0.11	2.78 ± 0.43
Adrenal (mg)	35.9 ± 4.3 (9)	37.0 ± 1.7	36.8 ± 3.2	35.3 ± 3.5
Thymus (g)	0.15 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.15 ± 0.01
Relative organ weight (100g body weight)				
Brain (g)	0.64 ± 0.04	0.65 ± 0.02	0.63 ± 0.02	0.65 ± 0.03
Heart (g)	0.28 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.28 ± 0.01
Lung (g)	0.29 ± 0.02	0.30 ± 0.01	0.30 ± 0.01	0.30 ± 0.01
Liver (g)	2.45 ± 0.11	2.45 ± 0.06	2.56 ± 0.11 *	2.73 ± 0.13 **
Kidney (g)	0.64 ± 0.03	0.64 ± 0.02	0.63 ± 0.02	0.64 ± 0.03
Spleen (g)	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.02	0.20 ± 0.01
Testis (g)	1.02 ± 0.05	1.03 ± 0.03	0.99 ± 0.05	0.99 ± 0.17
Adrenal (mg)	12.5 ± 1.7 (9)	13.1 ± 0.6	12.5 ± 1.2	12.6 ± 1.0
Thymus (g)	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.00

Each value represents mean ±SD.

Significantly different from the control : * P<0.05. ** P<0.01.

表7 雌の臓器重量(サンダラック樹脂のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group	Cont	0.2 %	1.0 %	5.0 %
No. of Animals	10	10	10	10
Body weight (g)	153.8 ± 9.3	152.8 ± 14.9	160.2 ± 10.9	145.8 ± 11.0
Absolute organ weight				
Brain (g)	1.71 ± 0.04	1.70 ± 0.04	1.72 ± 0.03	1.69 ± 0.02
Heart (g)	0.52 ± 0.03	0.54 ± 0.05	0.54 ± 0.03	0.51 ± 0.03
Lung (g)	0.65 ± 0.03	0.64 ± 0.02	0.67 ± 0.02	0.63 ± 0.03
Liver (g)	3.82 ± 0.29	3.71 ± 0.29	4.01 ± 0.29	3.95 ± 0.30
Kidney (g)	1.12 ± 0.08	1.09 ± 0.06	1.13 ± 0.07	1.06 ± 0.07
Spleen (g)	0.38 ± 0.05	0.38 ± 0.04	0.40 ± 0.03	0.35 ± 0.03
Ovary (mg)	51.1 ± 4.1	46.5 ± 7.3	52.8 ± 5.4	46.5 ± 5.9
Adrenal (mg)	42.7 ± 2.7	42.7 ± 2.8	41.4 ± 5.1	39.5 ± 2.5
Thymus (g)	0.13 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.13 ± 0.01
Relative organ weight (100g body weight)				
Brain (g)	1.12 ± 0.07	1.12 ± 0.10	1.08 ± 0.07	1.16 ± 0.08
Heart (g)	0.34 ± 0.02	0.35 ± 0.03	0.34 ± 0.01	0.35 ± 0.01
Lung (g)	0.43 ± 0.03	0.42 ± 0.03	0.42 ± 0.03	0.43 ± 0.02
Liver (g)	2.49 ± 0.10	2.44 ± 0.16	2.50 ± 0.11	2.71 ± 0.09 **
Kidney (g)	0.73 ± 0.04	0.72 ± 0.07	0.71 ± 0.04	0.73 ± 0.04
Spleen (g)	0.25 ± 0.02	0.25 ± 0.02	0.25 ± 0.02	0.24 ± 0.01
Ovary (mg)	33.2 ± 2.4	30.4 ± 3.9	33.0 ± 3.2	32.0 ± 3.7
Adrenal (mg)	27.8 ± 1.9	28.2 ± 3.4	25.9 ± 3.2	27.2 ± 2.7
Thymus (g)	0.09 ± 0.01	0.08 ± 0.00	0.09 ± 0.01	0.09 ± 0.01

Each value represents mean ±SD.

Significantly different from the control : ** P<0.01.

表8 病理組織学的検査結果(サンダラック樹脂のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group	Male		Female	
	Cont	5.0 %	Cont	5.0 %
<u>No. of animals</u>	10	10	10	10
Organs/Findings				
Heart				
Myocardial degeneration/fibrosis	2 ^{a)}	1	0	0
Lung				
Osseous metaplasia	2	1	0	0
Mineralization, pulmonary artery	2	1	1	1
Liver				
Fatty change, periportal	0	0	10	8
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	0	2	0	0
Microgranuloma	0	0	1	2
Single cell necrosis, hepatocyte	6	6	5	5
Kidney				
Eosinophilic body, proximal tubule	10	10	0	0
Basophilic tubule	6	6	1	1
Cellular infiltration, lymphocyte, interstitium	2	2	2	1
Mineralization, cortico-medullary junction	0	0	2	3
Spleen				
Hematopoiesis, extramedullary	10	10	10	10
Deposit, pigment, yellow	10	10	10	10
Edema, subcapsular	1	1	0	0
Pancreas				
Cellular infiltration, lymphocyte	1	0	0	0
Atrophy, focal	1	0	0	0
Testis				
Atrophy, seminiferous tubule, bilateral	0	1	-	-
Edema, interstitium	0	1	-	-
Multinucleated giant cell	0	1	-	-
Epididymis				
Decrease, sperm, bilateral	0	1	-	-
Cell debris, bilateral	0	1	-	-
Pituitary gland				
Cyst, anterior lobe	0	1	0	0
Stomach				
Erosion, glandular stomach	0	0	1	0
Harderian gland				
Cellular infiltration, lymphocyte			1	0

^{a)} Number of animals with lesion

表9 肝臓の病理組織学的検査結果(サンダラック樹脂のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group	Cont	0.2%	1.0%	5.0 %
No. of animals	10	10	10	10
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	0	0	0	2
Single cell necrosis, hepatocyte	6	6	6	6

^{a)} Number of animals with lesion

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）
分担研究報告書

苦味料等の安全性に関する研究

—ジャマイカカッシア抽出物のラットによる 90 日間反復投与毒性試験—

分担研究者 関田清司 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター
毒性部室長

研究協力者 小川幸男 同 毒性部室長
菅野 純 同 毒性部部長

研究要旨 ジャマイカカッシア抽出物を 0、0.005、0.05 および 0.5%含有する飼料をラットに 90 日間反復投与する毒性試験を行った。0.005 および 0.05%群では雌雄ともに、毒性的に意味のある変化は認められなかった。0.5%群では肝臓への響を示唆する変化として、肝臓の絶対および相対重量増加、病理組織学的検査において肝細胞の肥大および肝臓の酵素誘導を介した二次的变化と考えられる甲状腺濾胞細胞の過形成が雌雄で認められた。また、雌の血液生化学的検査では、 γ -GTP や T-CHO の増加も認められた。

これらのことから、本試験条件下でのジャマイカカッシア抽出物の無毒性量は雌雄とも 0.05%（雄：27.9 mg、雌 30.1 mg/kg/day）と推察された。

A. 研究目的

既存添加物の安全性に関して、一部の既存添加物については安全性の評価に必要な資料そのものがないことから、これらの添加物の基本的な安全性を確認するには反復投与毒性試験などの実施による安全性の検討が必要とされている。その中の一つであるジャマイカカッシア抽出物(苦味料)のラットによる 90 日間反復投与毒性試験を実施し、当該添加物の安全性および毒性に関する情報を得ることを目的とする。

B. 研究方法

1. 被験物質

ジャマイカカッシア抽出物は、日本食品添加物協会を通じて提供されたジャマイカカッシア

(*Picrasma excelsa* (SW.) Planch) 原木の幹、枝を乾燥し、粉碎して苦味成分を熱湯で抽出、沈殿、ろ過を繰返して濃縮精製したものを用いた。形状は淡黄色微粉末で、有効成分としてクワシン(quassin)とネオクワシン(neo-quassin)をそれぞれ 15.8%および 40.6%含有していた(HPLC 分析、Stan Chem International Ltd)。用途は苦味料でキニーネに良く似た約 60 倍の苦味を有すると言われている。

2. 動物および飼育条件

5 週齢の F344/DuCrj ラット (SPF)、雌雄各 47 匹を日本チャールス・リバー (株) より購入し、基礎飼料 (CRF-1 粉末飼料、オリエンタル酵母工業 (株)) と水道水で 1 週間馴化飼育後、健康な雌雄各 40 匹を実験に供した。飼育は