

90 ppm 群間での有意差の有無を調べた。死亡率ならびに一般状態の観察所見、担皮膚腫瘍動物数、剖検所見および病理組織学的所見の発生頻度については、Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて解析した。

無処置対照群と CCA 90 ppm 群間および無処置対照群と UVB+CCA 0 ppm 群間の有意差検定は、体重、摂餌量、血液学的検査項目、血液生化学的検査項目、臓器重量、過酸化脂質量および 8-OHdG 量のデータについては、まず F 検定によって 2 群の等分散性を評価し、分散が等しい場合には Student の *t* 検定、等しくない場合は Aspin-Welch の検定を行なった。死亡率ならびに一般状態の観察所見、剖検所見および病理組織学的所見の発生頻度については、Fisher の直接確率計算法（片側検定）を用いて解析した。

C. 研究結果

1. 死亡率および臨床症状（表 1、2）

投与 19 週時に CCA 90 ppm 群の 1 例が死亡したが、他の群において死亡例は認められなかった。

臨床症状に関しては UVB+CCA 0 ppm 群で、無処置対照群と比較し、皮膚のびらん／潰瘍の発生頻度が統計学的に有意に増加した。また、眼球混濁の発生頻度に増加傾向が認められた。

UVB 照射群内では、UVB+CCA 90 ppm 群で、UVB+CCA 0 ppm 群に比較し、皮膚のびらん／潰瘍の発生頻度の統計学的に有意な減少が認められた。

2. 皮膚腫瘍の観察（図 1、2 および表 3 - 5）

全 UVB 照射群で、皮膚腫瘍の発生が観察

された。皮膚腫瘍の数は UVB+CCA 10 ppm 群において、投与 18 週に統計学的に有意な増加が認められた。また投与 20 週を過ぎたあたりから、UVB+CCA 1、10 および 90 ppm 群において、UVB+CCA 0 ppm 群に比較し、統計学的に有意ではないものの用量に伴って増加傾向が観察された。担皮膚腫瘍動物数は UVB+CCA 10 および 90 ppm 群において、それぞれ投与 18 および 17 週時に統計学的に有意な増加が認められた。しかし試験期間全体として、UVB+CCA 1、10 および 90 ppm 群において、UVB+CCA 0 ppm 群に比較し、皮膚腫瘍の発生に明らかな早期化は認められなかった。投与 28 週時の皮膚腫瘍の大きさ（直径）は、UVB+CCA 10 および 90 ppm 群において、UVB+CCA 0 ppm 群に比較し、統計学的に有意に増加した。無処置対照群および CCA 90 ppm 群には皮膚腫瘍の発生は認められなかった。

3. 体重変化（表 6）

いずれの用量群においても無処置対照群と比較し、明らかな差は認められなかった。

4. 摂餌量および被験物質摂取量（表 7、8）

UVB+CCA 0 ppm 群において、無処置対照群と比較し、摂餌量の統計学的に有意な増加が投与 3、10、13、24 および 28 週時に認められた。

UVB 照射群内においては、明らかな差は認められなかった。

平均体重、平均摂餌量および被験物質の設定濃度より算出した CCA の摂取量を表 8 に、投与期間を通じた総平均被験物質摂取量を以下に示す。

総平均被験物質摂取量 (単位: mg/kg/日)

用量 (ppm)	総平均被験物質摂取量
90	11.10
UVB + 1	0.134
UVB + 10	1.30
UVB + 90	12.0

5. 血液学的検査成績 (表 9)

UVB+CCA 0 ppm 群では、無処置対照群と比較し、ヘマトクリット値 (Ht)、血色素量 (Hb)、赤血球数 (RBC) および平均赤血球血色素濃度 (MCHC) が統計学的に有意に減少し、網赤血球数 (Retics) および白血球数 (WBC) が有意に増加した。白血球のディファレンシャルカウントでは、リンパ球数 (L)、好中球数 (N) および好塩基球数 (B) の有意な増加が認められた。

UVB 照射群内では、UVB+CCA 90 ppm 群において、UVB+CCA 0 ppm 群に比較して Hb、RBC の有意な減少が認められ、CCA 投与により UVB 照射による貧血の増強が観察された。

6. 血液生化学的検査成績 (表 10)

UVB+CCA 0 ppm 群では、無処置対照群と比較し、アルカリホスファターゼ (ALP)、クレアチニン (Creat) および血糖 (Gluc) の統計学的に有意な減少がみられ、尿素窒素 (BUN) およびカルシウム (Ca) の有意な増加が認められた。

UVB 照射群内においては、明らかな差は認められなかった。

7. 剖検所見 (表 11)

UVB+CCA 0 ppm 群では、投与 28 週後の計画殺動物において、無処置対照群と比

較し、皮膚のびらん/潰瘍、脾臓およびリンパ節 (主に腋窩および単径) の腫大の発生頻度が統計学的に有意に増加した。また肝臓の硬化および眼球混濁の発生頻度に増加傾向が認められた。

UVB 照射群内においては、UVB+CCA 90 ppm 群で、UVB+CCA 0 ppm 群に比較し、皮膚のびらん/潰瘍の発生頻度が有意に減少した。

CCA 90 ppm 群で死亡した 1 例には、胸腺の腫大および縦隔リンパ節の腫大が観察された。

8. 臓器重量 (表 12)

UVB+CCA 0 ppm 群では、無処置対照群と比較し、脾臓の絶対重量・相対重量 (比体重値) ならびに肺および腎臓の相対重量の統計学的に有意な増加が認められた。

UVB 照射群内では、UVB+CCA 1、10 および 90 ppm 群において、統計学的有意差は認められないが、脾臓の絶対および相対重量の用量に依存した増加傾向が観察された。

9. 病理組織学的検査成績 (表 13)

UVB+CCA 0 ppm 群では、投与 28 週後の計画殺動物において、無処置対照群と比較し、腰背部皮膚の表皮過形成および脾臓の髄外造血亢進の発生頻度が統計学的に有意に増加した。またリンパ節炎、肝臓の髄外造血亢進、眼球の角膜上皮過形成および角膜炎の発生頻度に増加傾向が認められた。

UVB 照射群内においては、発生頻度および程度に明らかな差は認められなかった。

CCA 90 ppm 群で死亡した 1 例は、悪性リンパ腫と診断された。

10. 皮膚腫瘍の病理組織学的検査 (表 14)

UVB+CCA 0 および 90 ppm 群に観察された皮膚腫瘍について、組織学的検査を実施したところ、大部分の腫瘍が扁平上皮癌と診断された。そこで、扁平上皮癌の分化の程度により 3 型に分類した結果、UVB+CCA 90 ppm 群において統計学的に有意な低、中分化型扁平上皮癌の増加および高分化型扁平上皮癌の減少が認められ、悪性度の増強が示された。

11. 酸化ストレス測定成績 (表 15、16)

肝臓において、UVB+CCA 0 ppm 群では、無処置対照群と比較し、過酸化脂質の統計学的に有意な減少が認められた。一方、8-OHdG 量には変化はみられなかった。

UVB 照射群内においては、過酸化脂質および 8-OHdG 量ともに変化は認められなかった。

背側皮膚において、UVB+CCA 0 ppm 群では、無処置対照群と比較し、8-OHdG 量の統計学的に有意な減少が認められた。一方、過酸化脂質には変化はみられなかった。

UVB 照射群内では、UVB+CCA 10 および 90 ppm 群において、UVB+CCA 0 ppm 群に比較し、8-OHdG 量の統計学的に有意な増加が認められた。一方、過酸化脂質には変化はみられなかった。

D. 考察

クロム・銅・ヒ素化合物系木材防腐剤 (CCA) は、疫学的に皮膚発がん性が指摘されているヒ素を含有することから CCA 暴露による皮膚発がんリスクが危惧される。そこで本研究では、雌性 SKH-1 ヘア

レスマウスに週 3 回 UVB を照射するとともに CCA を 0、1、10 および 90 ppm の用量で 28 週間混餌投与し、UVB による皮膚発がんに対する CCA の増強作用の有無について検索した。

CCA 90 ppm 群では、1 例の死亡が認められた。病理組織学的検査の結果、この個体の死因は悪性リンパ腫と診断された。この腫瘍の発生は同群でこの個体のみであり、認められた死亡は、被験物質投与によらない偶発的な変化であると考えられた。その他の検査において、被験物質投与の影響は認められなかった。

UVB+CCA 0 ppm 群では、UVB を照射したことによる様々な変化が観察された。臨床症状では皮膚のびらん/潰瘍および眼球混濁の発生頻度が増加し、組織学的に扁平上皮癌と診断された皮膚腫瘍が多数発生した。摂餌量は一時的に増加した週がみられたが、継続的な変化ではなかった。血液学的検査では、貧血がみられ、これに伴い網赤血球数の増加が認められた。またリンパ球、好中球および好塩基球の増加を伴う白血球数の増加が認められた。これらの変化は、多数認められた皮膚腫瘍の自壊による出血ならびに炎症反応に伴う変化であると考えられた。血液生化学的变化では、アルカリホスファターゼ、クレアチニンおよび血糖の減少がみられ、尿素窒素およびカルシウムの有意な増加が認められた。臓器重量では脾臓の絶対および相対重量の増加がみられ、これは以下に述べる剖検時の腫大および組織学的検査における髓外造血亢進に相当した。また肺および腎臓の相対重量の増加が認められた。剖検では、皮膚腫瘍の発生に伴い皮膚のびらん/潰瘍がみられた。また皮膚腫瘍の自壊による出血な

らびに炎症反応に伴う変化として、組織学的に髓外造血亢進像を示す脾臓の腫大、リンパ節炎を示すリンパ節の腫大、好中球の浸潤を伴う壊死を示す肝臓の硬化が認められた。眼球混濁は組織学的には眼球の角膜上皮過形成および角膜炎に相当した。以上に述べた変化に加え病理組織学的検査では、皮膚腫瘍の認められない部分の腰背部皮膚において表皮過形成がみられ、肝臓では髓外造血亢進の発生頻度が増加した。酸化ストレスの測定では肝臓において過酸化脂質の減少がみられ、背側皮膚においては 8-OHdG 量の減少が認められた。

UVB 照射群内の比較において、CCA 投与の影響と考えられる以下の変化が観察された。UVB 照射によりみられた皮膚腫瘍について、その数は被験物質投与 20 週を過ぎたあたりから、CCA の用量に伴って増加傾向が観察された。担皮膚腫瘍動物数は UVB + CCA 10 および 90 ppm 群において、一時的な増加が認められたが、試験期間全体としては、CCA 投与による皮膚腫瘍の発生の明らかな早期化は認められなかった。投与 28 週時の皮膚腫瘍の大きさ（直径）は CCA の用量相関性に増加が認められた。以上の結果より CCA は UVB による皮膚発がんを増強することが示された。

血液学的検査では CCA 投与により UVB 照射による貧血の増強が観察された。臓器重量測定においては、脾臓の絶対および相対重量の用量に依存した増加傾向が観察された。UVB + CCA 0 ppm 群でみられた貧血およびこれに伴う脾臓の重量増加は、皮膚腫瘍の発生に伴ってみられた所見であると考えられた。よって CCA 投与群にみられたこれらの増強変化は、CCA 投与により皮膚

腫瘍の発生数および大きさが増加したことに起因する 2 次的変化であると考えられた。

UVB + CCA 90 ppm 群に観察された皮膚腫瘍は病理組織学的検査の結果、大部分が扁平上皮癌と診断されたが、詳細な検索により低、中分化型扁平上皮癌の増加および高分化型扁平上皮癌の減少が認められた。すなわち CCA 投与による発生腫瘍の悪性度の増強が示された。このことは UVB + CCA 90 ppm 群に皮膚腫瘍の大きさの増加がみられることと関連すると考えられた。

背部皮膚における酸化ストレスの測定では、CCA 投与群において用量相関性に 8-OHdG 量の増加が認められた。このことから CCA による皮膚発がん増強効果には酸化的 DNA 傷害が関与する可能性が示唆された。

その他の変化として UVB + CCA 90 ppm 群では、臨床症状および剖検所見において、皮膚のびらん／潰瘍の発生頻度の減少が認められた。本所見は、皮膚腫瘍の発生に伴って観察された所見であるが、前述したように皮膚腫瘍は UVB + CCA 90 ppm 群で増加している。よってびらん／潰瘍の発生頻度の減少は偶発的な変化であると考えられた。

E. 結論

本実験条件下では、CCA は UVB による皮膚発がんを増強し、その増強効果には酸化的 DNA 傷害が関与する可能性が示唆された。

F. 引用文献

- 1) Burns FJ, Uddin AN, Wu F, Nadas A, and Rossman TG: Arsenic-induced enhancement of ultraviolet radiation carcinogenesis in mouse skin: a dose-response study. Environ Health

- Perspect, 112(5): 599-603, 2004.
- 2) Davidson T, Kluz T, Burns F, Rossman T, Zhang Q, Uddin A, Nadas A, and Costa M: Exposure to chromium (VI) in the drinking water increases susceptibility to UV-induced skin tumors in hairless mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 196(3): 431-437, 2004.
- 3) Penha J, Catilu V, and Tolaymat T: Generation, use, disposal, and management options for CCA-treated wood. Florida Center for Solid and Hazardous Waste Management, Florida, USA, Report #98-1, pp. 1-54, 1998.
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 高橋尚史、石塚勝美、川勝尚夫、小坂忠司、山口悟、大塚亮一、武田眞記夫、竹内幸子、桑原真紀、榎本秋子、中島信明、原田孝則：紫外線による皮膚発がんに対するクロム・銅・ヒ素化合物系木材防腐剤（CCA）暴露の増強効果、第22回日本毒性病理学会学術集会、鹿児島、2006年。

H. 知的財産権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

Fig. 1 Mean number of masses on the external surface of skin in female mice



(JET 04-0158)

Ratio(%) of animals bearing masses on the external surface of skin in female mice

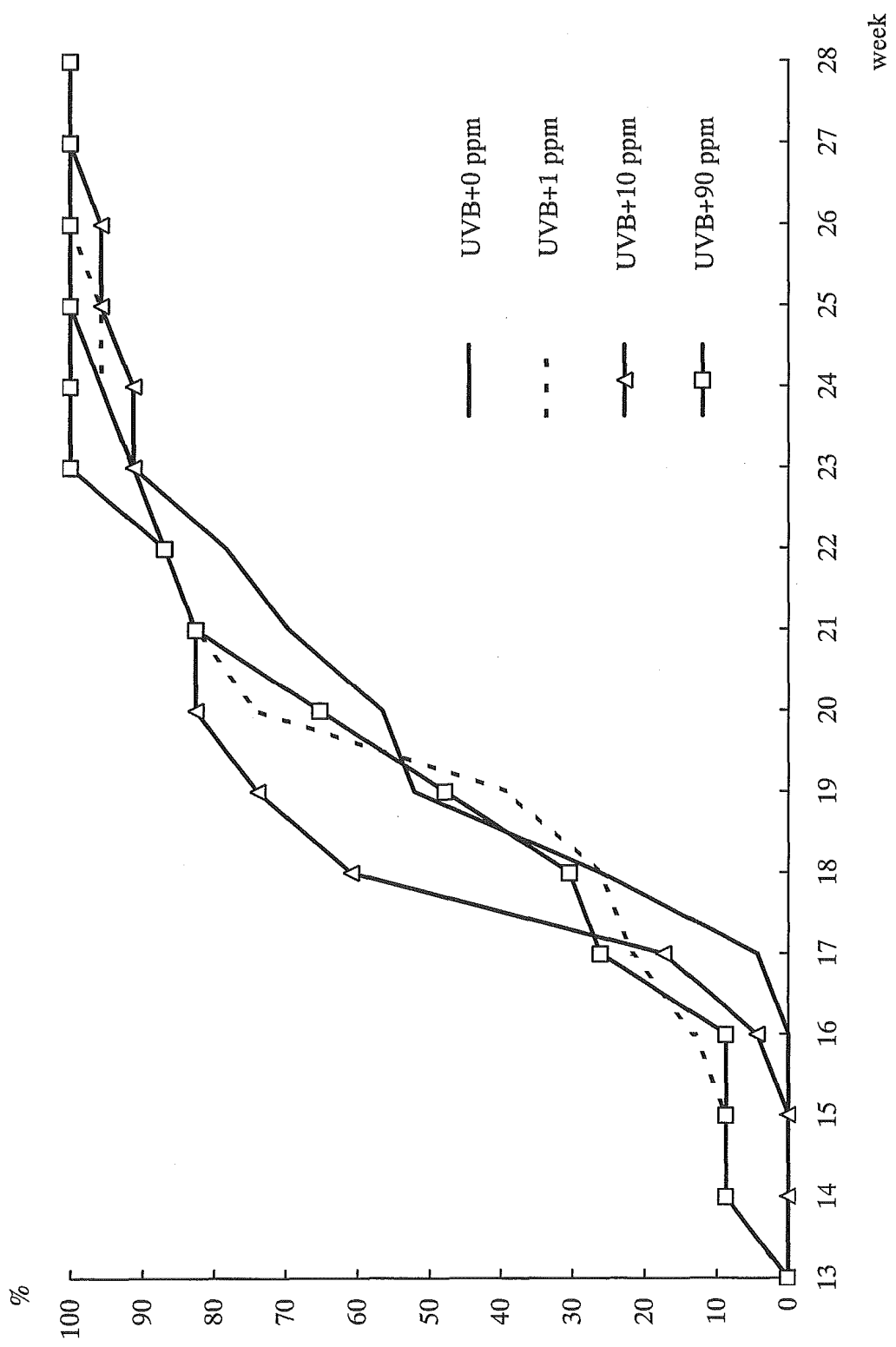


Table 1 - 1 Mortality - Cumulative death rates in female mice

Dose (ppm)	Week													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0	0a/23b	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23
90	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23
UVB+0	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23
UVB+1	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23
UVB+10	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23
UVB+90	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23

a: Cumulative number of animals found dead or killed *in extremis* during the treatment period.

b: Effective number of animals at each week.

Table 1 - 2 Mortality - Cumulative death rates in female mice

Dose (ppm)	Week																												
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
0	0a/23b	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23
90	0/23	0/23	0/23	0/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23	1/23
UVB+0	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23
UVB+1	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23
UVB+10	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23
UVB+90	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23

a: Cumulative number of animals found dead or killed *in extremis* during the treatment period.

b: Effective number of animals at each week.

Table 2 General clinical observation - Incidence of signs in female mice

Clinical sign	Dose (ppm)	0	90	UVB+0	UVB+1	UVB+10	UVB+90
	No. of animals examined	23	23	23	23	23	23
No abnormalities detected		18	16	4	7	5	7
Appearance:							
Emaciation		0	1	0	0	0	0
Behavior:							
Decreased spontaneous motor activity		0	1	0	0	0	0
Circling		0	1	0	0	0	0
Respiration:							
Bradypnea		0	1	0	0	0	0
Skin(#):							
Erosion/ulcer		0	0	15 **	9	10	7 +
Scab		0	0	1	3	1	5
Swelling		0	1	0	0	0	0
Subcutaneous mass(es)		2	2	2	4	2	2
Eye/Eyelid:							
Opacity		3	3	7	6	12	9
Exophthalmos		0	0	0	1	1	0
Enlargement		0	1	0	0	0	0
Extremities:							
Contracture		0	0	0	0	0	1
Tail:							
Bending		0	1	0	1	0	1
Partial loss		1	0	0	0	0	0

#: Masses that observed on the external surface of skin were not contained.

Significantly different from 0 ppm group (Fisher's exact probability test): *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$.

Significantly different from UVB+0 ppm group (Fisher's exact probability test): +, $p \leq 0.05$; ++, $p \leq 0.01$.

Table 3 Number of masses on the external surface of skin - Group mean values in female mice

Dose (ppm)	Week	(number)																											
		1-13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28												
UVB+0	Mean	0.00	0.00	0.00	0.00	0.13	0.35	0.87	1.26	1.65	2.09	3.26	4.17	5.78	8.04	10.09	13.39												
	S.D.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.63	0.71	1.22	1.63	1.67	1.88	2.26	2.72	3.29	4.19	5.42	7.03												
	N	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23												
UVB+1	Mean	0.00	0.09	0.09	0.17	0.26	0.43	0.65	1.83	2.26	2.78	4.00	4.48	6.00	8.43	10.70	12.39												
	S.D.	0.00	0.29	0.29	0.49	0.54	0.95	1.03	2.67	2.75	2.86	3.19	3.09	3.91	4.78	5.76	4.87												
	N	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23												
UVB+10	Mean	0.00	0.00	0.00	0.04	0.17	0.91*	1.43	2.17	2.39	2.87	3.91	4.87	6.78	9.39	12.65	14.17												
	S.D.	0.00	0.00	0.00	0.21	0.39	1.04	1.31	1.77	2.35	2.90	3.07	3.24	4.00	4.40	6.14	5.97												
	N	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23												
UVB+90	Mean	0.00	0.09	0.09	0.09	0.30	0.43	0.87	1.78	2.26	2.96	4.61	6.13	7.96	10.61	13.57	15.26												
	S.D.	0.00	0.29	0.29	0.29	0.56	0.73	1.06	1.81	1.94	2.65	4.00	4.56	5.71	6.22	6.71	7.26												
	N	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23												

S.D.: Standard deviation.

N: Number of animals.

Significantly different from UVB+0 ppm group (Dunnnett-type nonparametric test): *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$.

Table 4 Number of animals bearing masses on the external surface of skin - Values in female mice

Dose (ppm)	Week																																
	1-13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	1-13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
UVB+0	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	1/23 (4.3)	6/23 (26.1)	12/23 (52.2)	13/23 (56.5)	16/23 (69.6)	18/23 (78.3)	21/23 (91.3)	22/23 (95.7)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	1/23 (4.3)	6/23 (26.1)	12/23 (52.2)	13/23 (56.5)	16/23 (69.6)	18/23 (78.3)	21/23 (91.3)	22/23 (95.7)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)		
UVB+1	0/23 (0.0)	2/23 (8.7)	2/23 (8.7)	3/23 (13.0)	5/23 (21.7)	6/23 (26.1)	9/23 (39.1)	17/23 (73.9)	19/23 (82.6)	20/23 (87.0)	21/23 (91.3)	22/23 (95.7)	22/23 (95.7)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	0/23 (0.0)	2/23 (8.7)	2/23 (8.7)	3/23 (13.0)	5/23 (21.7)	6/23 (26.1)	9/23 (39.1)	17/23 (73.9)	19/23 (82.6)	20/23 (87.0)	21/23 (91.3)	22/23 (95.7)	22/23 (95.7)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	
UVB+10	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	1/23 (4.3)	4/23 (17.4)	14/23 * (60.9)	17/23 (73.9)	19/23 (82.6)	19/23 (82.6)	20/23 (87.0)	21/23 (91.3)	21/23 (91.3)	22/23 (95.7)	22/23 (95.7)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	0/23 (0.0)	1/23 (4.3)	4/23 (17.4)	14/23 * (60.9)	17/23 (73.9)	19/23 (82.6)	19/23 (82.6)	20/23 (87.0)	21/23 (91.3)	21/23 (91.3)	22/23 (95.7)	22/23 (95.7)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)
UVB+90	0/23 (0.0)	2/23 (8.7)	2/23 (8.7)	2/23 (8.7)	6/23 * (26.1)	7/23 (30.4)	11/23 (47.8)	15/23 (65.2)	19/23 (82.6)	20/23 (87.0)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	0/23 (0.0)	2/23 (8.7)	2/23 (8.7)	2/23 (8.7)	6/23 * (26.1)	7/23 (30.4)	11/23 (47.8)	15/23 (65.2)	19/23 (82.6)	20/23 (87.0)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)	23/23 (100.0)

Figure in parenthesis represents percentage.
Significantly different from UVB+0 ppm group (Fisher's exact probability test): *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$.

Table 5 Diameter of masses on the external surface of skin - Group mean values in female mice
At 28 weeks of treatment

Dose (ppm)		Diameter (mm)
UVB+0	Mean	3.4
	S.D.	0.8
	N	23
UVB+1	Mean	3.8
	S.D.	0.7
	N	23
UVB+10	Mean	4.1 **
	S.D.	0.9
	N	23
UVB+90	Mean	4.4 **
	S.D.	1.1
	N	23

S.D.: Standard deviation.

N: Number of animals.

Significantly different from UVB+0 ppm group (Dunnett-type nonparametric test): *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$.

Table 6 - 1 Body weight - Group mean values in female mice

Dose (ppm)	Week											
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
0	Mean	27.0	27.9	28.5	29.2	29.3	28.8	30.2	30.8	31.3	32.0	32.1
	S.D.	2.5	2.4	2.5	2.7	3.1	3.7	2.9	3.1	3.2	3.3	3.4
	N	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
90	Mean	27.0	28.0	28.4	28.8	29.5	30.0	30.7	31.2	31.6	32.2	32.2
	S.D.	2.7	2.8	2.7	2.9	2.9	3.0	3.3	3.1	3.5	4.0	3.8
	N	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
UVB+0	Mean	27.0	27.9	28.6	28.9	29.3	30.4	30.6	31.5	31.6	32.1	32.4
	S.D.	2.6	2.5	2.7	2.8	2.7	3.2	3.3	3.4	3.4	3.4	3.6
	N	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
UVB+1	Mean	27.0	27.0	28.6	28.6	29.4	29.8	29.4	31.2	31.7	32.5	32.6
	S.D.	2.7	2.7	3.1	2.6	3.2	3.2	3.4	3.5	3.5	4.1	4.1
	N	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
UVB+10	Mean	27.0	27.9	28.9	29.7	30.4	30.8	31.2	31.6	32.3	32.9	33.1
	S.D.	2.5	2.8	3.4	3.2	3.5	3.8	3.5	4.0	4.2	4.3	4.6
	N	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
UVB+90	Mean	27.0	27.5	28.1	29.0	30.0	30.1	30.9	31.2	31.9	32.1	32.6
	S.D.	2.6	2.7	2.3	2.4	2.5	2.8	2.8	2.9	3.1	3.3	3.3
	N	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23

S.D.: Standard deviation.

N: Number of animals.

Table 6 - 2 Body weight - Group mean values in female mice

Dose (ppm)	Week	Body weight - Group mean values in female mice							
		11	12	13	16	20	24	28	
0	Mean	32.8	33.0	33.6	34.7	35.8	37.0	38.4	
	S.D.	3.8	3.5	3.7	4.0	4.7	4.8	5.1	
	N	23	23	23	23	23	23	23	
90	Mean	33.1	33.4	34.3	35.0	36.4	36.9	38.5	
	S.D.	4.0	4.0	4.2	4.4	4.6	5.0	5.0	
	N	23	23	23	23	22	22	22	
UVB+0	Mean	33.0	33.0	33.5	34.6	36.1	36.7	36.3	
	S.D.	3.8	3.9	3.7	4.2	4.2	4.1	3.2	
	N	23	23	23	23	23	23	23	
UVB+1	Mean	33.5	33.3	33.8	34.9	36.4	36.8	36.7	
	S.D.	4.3	4.4	4.8	5.3	5.5	5.0	4.4	
	N	23	23	23	23	23	23	23	
UVB+10	Mean	33.6	34.0	34.2	35.6	37.1	37.5	37.4	
	S.D.	4.2	4.6	4.6	5.1	5.2	5.5	5.1	
	N	23	23	23	23	23	23	23	
UVB+90	Mean	32.9	33.3	33.4	34.3	35.9	36.6	36.8	
	S.D.	3.6	3.5	3.5	3.5	3.7	3.1	3.1	
	N	23	23	23	23	23	23	23	

S.D.: Standard deviation.

N: Number of animals.

Table 7 - 1 Food consumption - Group mean values in female mice

Dose (ppm)	Week														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			
0	Mean	4.4	4.1	4.2	4.1	4.5	4.4	4.5	4.1	4.2	4.1	4.1	4.2	3.8	4.0
	S.D.	0.4	0.4	0.2	0.5	0.5	0.9	0.6	0.2	0.4	0.2	0.3	0.4	0.3	0.3
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
90	Mean	4.1	4.0	4.2	4.2	4.4	4.1	4.3	4.1	4.0	4.1	4.0	4.0	4.0	4.0
	S.D.	0.2	0.2	0.1	0.1	0.3	0.7	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
UVB+0	Mean	4.5	4.1	4.7 **	4.4	4.4	4.2	4.3	4.0	4.2	4.0	4.3 *	4.2	4.3 *	4.2
	S.D.	0.5	0.2	0.2	0.6	0.3	0.4	0.3	0.3	0.4	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
UVB+1	Mean	4.3	4.2	4.5	4.2	4.2	4.3	4.6	4.3	4.2	4.3	4.6	4.2	4.1	4.0
	S.D.	0.3	0.5	0.4	0.3	0.3	0.1	0.8	0.2	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
UVB+10	Mean	4.4	4.2	4.6	4.4	4.4	4.2	4.3	4.4	4.2	4.4	4.3	4.3	4.2	4.3
	S.D.	0.5	0.4	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
UVB+90	Mean	4.3	4.2	4.8	4.4	4.3	4.2	4.2	4.1	4.2	4.2	4.2	4.2	4.4	4.2
	S.D.	0.2	0.1	0.1	0.2	0.6	0.3	0.3	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

S.D.: Standard deviation.

N: Number of cages.

Significantly different from 0 ppm group (Student's t test or Aspin-Welch test): *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$.

Table 7 - 2 Food consumption - Group mean values in female mice

Dose (ppm)	Week	(g)						
		12	13	16	20	24	28	
0	Mean	4.1	3.9	4.0	4.2	4.2	3.9	
	S.D.	0.4	0.2	0.4	0.4	0.4	0.2	
	N	5	5	5	5	5	5	
90	Mean	4.2	4.1	4.1	4.2	4.4	4.1	
	S.D.	0.3	0.2	0.2	0.2	0.1	0.3	
	N	5	5	5	5	5	5	
UVB+0	Mean	4.2	4.6 **	4.4	4.7	4.6 *	5.2 **	
	S.D.	0.4	0.4	0.3	0.4	0.2	0.3	
	N	5	5	5	5	5	5	
UVB+1	Mean	4.1	4.4	4.4	4.7	4.7	4.9	
	S.D.	0.3	0.3	0.2	0.2	0.3	0.3	
	N	5	5	5	5	5	5	
UVB+10	Mean	4.1	4.3	4.2	4.5	4.7	4.9	
	S.D.	0.3	0.4	0.3	0.2	0.4	0.2	
	N	5	5	5	5	5	5	
UVB+90	Mean	4.1	4.3	4.3	4.6	4.6	5.0	
	S.D.	0.3	0.1	0.2	0.2	0.2	0.4	
	N	5	5	5	5	5	5	

S.D.: Standard deviation.

N: Number of cages.

Significantly different from 0 ppm group (Student's t test or Aspin-Welch test): *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$.

Table 8 Test substance intake - Group mean values in female mice

Dose (ppm)	Week																				Average
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	16	20						
90	13.18	12.68	13.13	12.81	13.20	12.02	12.40	11.68	11.18	11.18	10.88	11.32	10.76	10.54	10.38						
UVB+1	0.159	0.147	0.157	0.143	0.141	0.146	0.147	0.136	0.129	0.126	0.119	0.123	0.130	0.126	0.129						
UVB+10	1.58	1.45	1.55	1.45	1.43	1.35	1.36	1.36	1.31	1.27	1.28	1.21	1.26	1.18	1.21						
UVB+90	14.1	13.5	14.9	13.2	12.9	12.2	12.1	11.6	11.8	12.1	11.5	11.1	11.6	11.3	11.5						
Dose (ppm)	24	28															Average				
90	10.73	9.58															11.10				
UVB+1	0.128	0.134															0.134				
UVB+10	1.25	1.31															1.30				
UVB+90	11.3	12.2															12.0				

Key to Table 9
Standard key to hematology data

Hematology:

Ht	Hematocrit
Hb	Hemoglobin concentration
RBC	Erythrocyte count
MCV	Mean corpuscular volume
MCH	Mean corpuscular hemoglobin
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration
PLT	Platelet count
Retics	Reticulocyte count
WBC	Total leukocyte count
<u>Differential leukocyte count</u>	
L	Lymphocyte
N	Neutrophil
M	Monocyte
E	Eosinophil
B	Basophil
LUC	Large unstained cell

Table 9 - 1 Hematology - Group mean values in female mice
After 28 weeks of treatment

Dose (ppm)	No. of animals examined	Ht (%)	Hb (g/dL)	RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	Retics ($10^9/\text{L}$)
0	10 Mean	41.4	13.2	8.69	47.7	15.2	31.9	1194	294.8
	S.D.	1.4	0.5	0.42	2.0	0.7	0.8	214	51.5
90	10 Mean	41.9	13.5	8.69	48.3	15.5	32.1	1208	302.5
	S.D.	0.9	0.4	0.31	1.7	0.7	0.9	160	83.9
UVB+0	10 Mean	38.0 *	11.7 **	7.83 *	48.8	15.0	30.7 **	1207	584.9 **
	S.D.	4.1	1.4	0.84	4.8	1.3	1.1	364	223.7
UVB+1	10 Mean	37.1	11.5	7.60	48.5	15.0	31.0	1250	648.3
	S.D.	6.8	2.0	1.03	4.4	1.3	0.9	230	187.8
UVB+10	10 Mean	35.2	10.5	7.32	48.3	14.4	29.9	1266	695.7
	S.D.	4.2	1.3	0.89	3.0	0.8	1.0	201	207.6
UVB+90	10 Mean	30.9	9.4 +	6.36 ++	47.9	14.8	31.3	1293	854.4
	S.D.	8.3 (9)	2.0 (9)	1.06 (9)	8.4 (9)	1.6 (9)	4.3 (9)	281 (9)	412.5 (9)

S.D. : Standard deviation.

() : Available number of animals for the parameter.

Significantly different from 0 ppm group (Student's t test or Aspin-Welch test): *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$.

Significantly different from UVB+0 ppm group (Dunnnett's test following one-way ANOVA or Dunnnett-type test following Kruskal-Wallis test): +, $p \leq 0.05$; ++, $p \leq 0.01$.