

Table 4

Data on hematology (1-year toxicity study)

Sex	Treatment	No. of animal	WBC (/μl)	RBC (x10 ⁴ /l)	Hb (g/dl)	Platelet (x10 ⁴ /μl)	Ht (%)
Male	Control	10	3190 ± 606	902 ± 14	15.0 ± 0.4	60.3 ± 3.8	45.3 ± 0.6
	0.03%	10	2790 ± 559	921 ± 15*	14.9 ± 0.2	63.1 ± 2.6	45.8 ± 1.2
	0.125%	10	2610 ± 415*	912 ± 12	14.8 ± 0.2	59.9 ± 3.0	45.6 ± 0.6
	0.5%	10	2250 ± 350*	888 ± 15	14.5 ± 0.4*	67.9 ± 3.2*	44.8 ± 0.9
	2%	10	2630 ± 432*	869 ± 24*	14.1 ± 0.5*	71.6 ± 3.5*	44.7 ± 1.4
Female	Control	10	2360 ± 832	867 ± 39	15.7 ± 0.7	48.0 ± 8.4	48.2 ± 2.7
	0.03%	10	2150 ± 327	863 ± 40	15.6 ± 0.8	51.1 ± 3.0	48.9 ± 2.7
	0.125%	10	1930 ± 386	856 ± 16	15.3 ± 0.4	52.1 ± 3.5	48.7 ± 1.5
	0.5%	10	2400 ± 476	865 ± 45	15.3 ± 1.3*	58.6 ± 5.3*	49.6 ± 2.6
	2%	10	2470 ± 371	833 ± 43	14.3 ± 0.8*	69.7 ± 17.7*	49.0 ± 2.5

* Significantly different from control group.

Table 4 (Continued)

Data on hematology (1-year toxicity study)

Sex	Treatment	No. of animal	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)
Male					
	Control	10	50.23 ± 0.71	16.63 ± 0.35	33.11 ± 0.61
	0.03%	10	49.71 ± 1.30	16.16 ± 0.20*	32.52 ± 0.63*
	0.125%	10	49.96 ± 0.56	16.19 ± 0.19*	32.41 ± 0.29*
	0.5%	10	50.42 ± 0.57	16.32 ± 0.27*	32.38 ± 0.53*
	2%	10	51.41 ± 0.83*	16.20 ± 0.17*	31.51 ± 0.46*
Female					
	Control	10	55.64 ± 1.41	18.12 ± 0.16	32.59 ± 0.94
	0.03%	10	56.62 ± 1.18	18.09 ± 0.18	31.97 ± 0.55
	0.125%	10	56.83 ± 1.28	17.86 ± 0.17*	31.43 ± 0.66*
	0.5%	10	57.40 ± 1.51*	17.64 ± 0.59*	30.75 ± 1.48*
	2%	10	58.91 ± 1.71*	17.18 ± 0.28*	29.17 ± 0.66*

* Significantly different from control group.

Table 5

Data on blood chemistry (1-year toxicity study)

Sex	Treatment	Dammar resin	No. of animal	AST (IU/l)	ALT (IU/l)	ALP (IU/l)	̢-GTP (IU/l)	T-BiL (mg/dl)
Male	Control		10	176.80 ± 40.94	107.40 ± 26.31	376.20 ± 29.53	3.10 ± 1.85	0.10 ± 0.00
	0.03%		10	177.00 ± 50.47	110.30 ± 22.72	369.90 ± 49.75	3.00 ± 1.05	0.10 ± 0.00
	0.125%		10	148.50 ± 21.37	89.50 ± 11.44	332.90 ± 47.04	3.70 ± 2.16	0.10 ± 0.00
	0.5%		10	117.70 ± 27.68	62.50 ± 12.74	290.90 ± 38.99	2.50 ± 1.27	0.10 ± 0.00
	2%		10	66.00 ± 7.32	49.00 ± 4.74	284.40 ± 14.29	2.20 ± 0.63	0.10 ± 0.00
	Female	Control		10	125.10 ± 35.71	52.50 ± 11.94	234.10 ± 56.30	1.10 ± 0.32
0.03%			10	103.30 ± 19.40	47.80 ± 10.22	205.00 ± 46.10	1.20 ± 0.63	0.10 ± 0.00
0.125%			10	107.70 ± 23.37	45.50 ± 4.88	189.40 ± 32.07	1.40 ± 0.52	0.10 ± 0.00
0.5%			10	87.10 ± 16.00	40.70 ± 4.85	148.00 ± 25.58	2.50 ± 0.53	0.10 ± 0.00
2%			10	68.60 ± 14.77	43.20 ± 4.59	183.60 ± 38.20	15.60 ± 3.92	0.10 ± 0.00

* Significantly different from control group.

Table 5 (Continued)
Data on blood chemistry (1-year toxicity study)

Sex	Treatment	No. of animal	TP (g/dl)	ALB (g/dl)	A/G	TG (mg/dl)	T-Cho (mg/dl)
Male	Control	10	6.75 ± 0.24	4.52 ± 0.13	2.02 ± 0.13	92.10 ± 17.65	81.70 ± 7.20
	0.03%	10	6.73 ± 0.16	4.52 ± 0.08	2.04 ± 0.10	91.20 ± 29.07	86.30 ± 7.48
	0.125%	10	6.63 ± 0.18	4.45 ± 0.10	2.04 ± 0.14	69.60 ± 17.88	84.10 ± 9.12
	0.5%	10	6.82 ± 0.19	4.51 ± 0.10	1.95 ± 0.14	61.60 ± 19.79	83.10 ± 8.09
	2%	10	6.88 ± 0.20	4.70 ± 0.21	2.15 ± 0.19	61.50 ± 14.80	94.00 ± 9.65
Female	Control	10	6.91 ± 0.60	5.23 ± 0.50	3.16 ± 0.44	84.50 ± 33.22	106.80 ± 16.89
	0.03%	10	7.18 ± 0.35	5.40 ± 0.23	3.06 ± 0.34	119.50 ± 45.25	110.90 ± 12.40
	0.125%	10	7.39 ± 0.38	5.54 ± 0.32	3.00 ± 0.12	131.00 ± 54.32	119.30 ± 19.07
	0.5%	10	7.71 ± 0.29	5.72 ± 0.18	2.90 ± 0.22	138.90 ± 34.47	139.50 ± 16.53
	2%	10	7.37 ± 0.29	5.31 ± 0.21	2.59 ± 0.14	97.20 ± 49.64	162.00 ± 21.98

* Significantly different from control group.

Table 5 (Continued)
Data on blood chemistry (1-year toxicity study)

Sex	Treatment	No. of animal	Creatine (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	
Male	Control	10	0.31 ± 0.04	20.30 ± 4.50	144.70 ± 1.25	4.54 ± 0.32	103.50 ± 1.27	
	0.03%	10	0.32 ± 0.05	19.90 ± 3.07	144.50 ± 1.65	4.57 ± 0.22	103.50 ± 1.96	
	0.125%	10	0.30 ± 0.05	19.40 ± 2.84	144.00 ± 1.76	4.57 ± 0.42	102.40 ± 1.84	
	0.5%	10	0.27 ± 0.03	17.50 ± 2.46	144.70 ± 1.16	4.64 ± 0.35	101.30 ± 1.83	
	2%	10	0.28 ± 0.05	22.30 ± 4.74	145.20 ± 0.79	4.27 ± 0.39	102.10 ± 1.10	
	Female	Control	10	0.28 ± 0.05	26.30 ± 4.42	144.20 ± 1.69	4.48 ± 0.34	100.90 ± 1.29
		0.03%	10	0.30 ± 0.04	20.80 ± 4.08	144.60 ± 2.01	4.43 ± 0.53	101.60 ± 1.07
		0.125%	10	0.29 ± 0.04	22.30 ± 3.53	144.30 ± 1.64	4.26 ± 0.24	101.60 ± 1.51
		0.5%	10	0.28 ± 0.03	23.70 ± 4.37	144.90 ± 1.29	4.22 ± 0.38	100.30 ± 1.42
		2%	10	0.26 ± 0.03	26.30 ± 5.79	143.80 ± 1.55	4.48 ± 0.38	100.60 ± 1.07

* Significantly different from control group.

Table 5 (Continued)
Data on blood chemistry (1-year toxicity study)

Sex	Treatment	No. of animal	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	
Male	Control	10	10.31 ± 0.20	5.08 ± 0.75	
	0.03%	10	10.39 ± 0.26	5.41 ± 0.56	
	0.125%	10	10.21 ± 0.09	5.27 ± 0.61	
	0.5%	10	10.35 ± 0.25	5.46 ± 0.45	
	2%	10	10.68 ± 0.15	5.33 ± 0.47	
	Female	Control	10	10.34 ± 0.49	4.44 ± 0.83
		0.03%	10	10.47 ± 0.36	3.99 ± 1.34
		0.125%	10	10.53 ± 0.53	4.14 ± 0.71
		0.5%	10	10.86 ± 0.32	4.56 ± 0.86
		2%	10	10.40 ± 0.38	5.15 ± 0.76

* Significantly different from control group.

Table 6
Data on organ weights (1-year toxicity study)

Sex	Treatment	No. of animal	Liver		Kidney		Spleen		Thymus	
			Absolute (g)	Relative (%)	Absolute (g)	Relative (g)	Absolute (g)	Relative (%)	Absolute (g)	Relative (%)
Male	Control	10	9.33 ± 0.54	2.08 ± 0.17	2.36 ± 0.28	0.53 ± 0.07	0.75 ± 0.04	0.17 ± 0.01	0.048 ± 0.010	0.011 ± 0.002
	0.03%	10	9.92 ± 0.60	2.08 ± 0.09	2.49 ± 0.13	0.52 ± 0.04	0.78 ± 0.06	0.16 ± 0.01	0.050 ± 0.012	0.011 ± 0.002
	0.125%	10	9.82 ± 0.61	2.13 ± 0.06	2.36 ± 0.13	0.51 ± 0.01	0.73 ± 0.04	0.16 ± 0.01	0.049 ± 0.011	0.011 ± 0.003
	0.5%	10	10.40 ± 0.96*	2.25 ± 0.09*	2.46 ± 0.21	0.53 ± 0.03	0.75 ± 0.04	0.16 ± 0.01	0.049 ± 0.009	0.011 ± 0.002
	2%	10	10.68 ± 0.82*	2.66 ± 0.09*	2.43 ± 0.24	0.61 ± 0.06	0.69 ± 0.06*	0.17 ± 0.01	0.047 ± 0.006	0.012 ± 0.002
Female	Control	10	4.72 ± 0.36	2.11 ± 0.16	1.48 ± 0.07	0.66 ± 0.05	0.43 ± 0.04	0.19 ± 0.02	0.053 ± 0.010	0.024 ± 0.004
	0.03%	10	5.04 ± 0.26	2.10 ± 0.12	1.46 ± 0.10	0.61 ± 0.04*	0.44 ± 0.04	0.18 ± 0.02	0.055 ± 0.007	0.023 ± 0.003
	0.125%	10	5.01 ± 0.51	2.10 ± 0.16	1.39 ± 0.10	0.58 ± 0.04*	0.42 ± 0.04	0.18 ± 0.01	0.049 ± 0.015	0.020 ± 0.006
	0.5%	10	6.08 ± 0.77*	2.61 ± 0.15*	1.43 ± 0.13	0.61 ± 0.03*	0.42 ± 0.04	0.18 ± 0.01	0.047 ± 0.012	0.020 ± 0.005
	2%	10	6.74 ± 0.49*	3.25 ± 0.21*	1.44 ± 0.06	0.70 ± 0.03	0.37 ± 0.04*	0.18 ± 0.02	0.054 ± 0.008	0.026 ± 0.004

* Significantly different from control group.

Table 6 (Continued)
Data on organ weights (1-year toxicity study)

Sex	Treatment	No. of animal	Heart		Brain		Adrenal		Testis	
			Absolute (g)	Relative (%)	Absolute (g)	Relative (%)	Absolute (g)	Relative (%)	Absolute (g)	Relative (%)
female	Control	10	1.10 ± 0.04	0.25 ± 0.01	2.10 ± 0.05	0.47 ± 0.02	0.043 ± 0.006	0.010 ± 0.001	3.38 ± 0.17	0.75 ± 0.04
	0.03%	10	1.18 ± 0.07*	0.25 ± 0.01	2.15 ± 0.08	0.45 ± 0.02	0.048 ± 0.004	0.010 ± 0.001	3.53 ± 0.46	0.74 ± 0.11
	0.125%	10	1.15 ± 0.07	0.25 ± 0.01	2.04 ± 0.06	0.44 ± 0.03	0.039 ± 0.004	0.008 ± 0.001	3.35 ± 0.36	0.73 ± 0.08
	0.5%	10	1.17 ± 0.08	0.25 ± 0.02	2.09 ± 0.04	0.46 ± 0.03	0.063 ± 0.067	0.014 ± 0.015	3.35 ± 0.25	0.73 ± 0.05
	2%	10	1.09 ± 0.09	0.27 ± 0.01*	2.04 ± 0.07	0.51 ± 0.02*	0.043 ± 0.006	0.011 ± 0.002	3.42 ± 0.18	0.85 ± 0.05*
	Control	10	0.70 ± 0.04	0.31 ± 0.01	1.88 ± 0.06	0.84 ± 0.04	0.049 ± 0.004	0.022 ± 0.002	---	---
	0.03%	10	0.71 ± 0.04	0.30 ± 0.02	1.86 ± 0.04	0.78 ± 0.03*	0.051 ± 0.007	0.021 ± 0.003	---	---
	0.125%	10	0.69 ± 0.05	0.29 ± 0.01*	1.88 ± 0.04	0.79 ± 0.05	0.054 ± 0.007	0.022 ± 0.003	---	---
	0.5%	10	0.73 ± 0.06	0.31 ± 0.03	1.83 ± 0.09	0.79 ± 0.08	0.049 ± 0.005	0.021 ± 0.003	---	---
	2%	10	0.65 ± 0.21	0.31 ± 0.10	1.66 ± 0.40	0.80 ± 0.21	0.044 ± 0.008	0.021 ± 0.003	---	---

Significantly different from control group.

Table 7

Histopathological finding in rat livers (1-year toxicity study)

Sex	Treatment	Dammar resin	No. of animal	Bile duct hyperplasia			Inflammatory cell infiltration		Microgranuloma		
				0	1	2	3	-	+	-	+
Male											
	Control		10	0	0	7	3	6	4	7	3
	0.03%		10	0	0	7	3	8	2	9	1
	0.125%		10	0	0	8	2	6	4	8	2
	0.5%		10	0	1	9	0	7	3	10	0
	2%		10	8*	2	0	0	5	5	10	0
Female											
	Control		10	7	3	0	0	7	3	6	4
	0.03%		10	8	2	0	0	6	4	6	4
	0.125%		10	7	2	1	0	8	2	6	4
	0.5%		10	9	1	0	0	8	2	9	1
	2%		10	10	0	0	0	6	4	9	1

0, negative; 1, slight; 2, moderate; 3, extensive.

* Significantly different from control group.

Table 8

Development of GST-P positive foci in livers of male rats (1-year toxicity study)

Treatment	No. of animal	No. of GST-P positive foci/cm ² (no. of rat)			Total
		Diameter ≥ 0.1 mm, <0.2 mm	Diameter ≥ 0.2 mm, <0.4 mm	Diameter ≥ 0.4 mm	
Control	10	1.6 \pm 1.4 (9)	0.4 \pm 0.5 (6)	0 (0)	2.1 \pm 1.8 (9)
0.03%	10	0.8 \pm 0.6 (9)	0.1 \pm 0.5 (1)	0 (0)	0.9 \pm 0.8 (9)
0.125%	10	1.0 \pm 0.9 (8)	0.3 \pm 0.4 (4)	0 (0)	1.2 \pm 0.9 (9)
0.5%	10	0.9 \pm 0.5 (9)	0.4 \pm 0.9 (5)	0 (0)	1.4 \pm 1.3 (9)
2%	10	1.2 \pm 0.8 (9)	0.5 \pm 0.3 (9)	0.1 \pm 0.2 (2)	1.8 \pm 0.9 (10)

Table 9

Expression of GST-P in livers of female rats (1-year toxicity study)

Treatment	No. of animal	GST-P positive foci classification			
		0	1	2	3
Control	10	3	7	0	0
0.03%	10	0	10	0	0
0.125%	10	0	9	1	0
0.5%	10	0	2	3	5*
2%	10	0	0	0	10*

0, negative; 1, slight; 2, moderate; 3, extensive

* Number of class-3 liver significantly different from control group.

Table 10

途中死亡動物数および死因

処置	死亡期間 (週)	死亡数	死因	累積死亡数
雄				
対照群				0 (現在)
0.03%群	38	1	皮下繊維肉腫 (肺、甲状腺、腎転移)	1
	67	1	ジンバル腺癌腫	2 (現在)
0.5%群	44	1	腎芽腫 (肺転移)	1 (現在)
2%群	65	1	不明	1
	70	1	標本作成中	2 (現在)
雌				
対照群	16	1	不明	1
	67	1	膀胱血管腫 (出血)	2 (現在)
0.03%群	57	1	乳腺腺癌	1
	60	1	悪性上皮腫	2
	66	1	不明	3
	70	2	標本作成中	5 (現在)
0.5%群				0 (現在)
2%群	56	1	乳腺腺癌	1 (現在)

Table 11

Effect of dietary treatment with dammar resin on body weights (g) in 2-year carcinogenicity study

Sex	Treatment	Week													
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Male	Control	112.7	162.1	195.5	222.3	241.1	260.9	275.7	288.4	299.2	308.8	315.9	323.1	329.6	334.5
	0.03%	113	163.5	198.7	227.7*	246.1*	267.4*	284.3*	298.5*	309.9*	321*	328.9*	338.2*	345.8*	352.6*
	0.5%	113.2	164.1	200	228.4*	248.6*	269.8*	287*	300.4*	312.9*	323.3*	330.7*	339*	344.9*	351.1*
	2%	113.2	156.3*	189.8*	216.7*	235.4	254.2*	268.6*	282	292.2*	302.1	308*	315.4*	321.1*	327.9*
Female	Control	94.1	117.5	132.1	141.1	146.4	158.6	165.1	169.2	172.5	176.9	181.3	183.5	185.8	185.4
	0.03%	93.5	117.5	133	142.5	149	160.6	167.6	171.7	176.5*	181.3*	185.2*	187*	190*	190.7*
	0.5%	93.8	118.3	133.6	144.1*	150.6*	161	167.8	172.5*	175.7	179.7	183.3	185.9	188.6	188
	2%	93.9	114.8*	131.2	141	146.1	155.7*	161.6*	166.5	169.1	173.4*	175.8*	178.5*	181.5*	181.8*

* Significantly different from corresponding control group.

Table 11 (Continued)

Effect of dietary treatment with dammar resin on body weights (g) in 2-year carcinogenicity study

Sex	Treatment	Week													
		17	21	25	29	33	37	41	45	49	53	58	61	65	69
Male	Control	354.5	371.4	387.8	399.8	409.3	418.6	425.8	433.5	439.9	446.5	450.4	452.8	457.1	465.1
	0.03%	376.8*	395.8*	412.5*	426.2*	437.6*	449.1*	458.3*	462.5*	470.3*	475.4*	480.2*	483.6*	486*	495.2*
	0.5%	373.7*	390.9*	405.9*	418.5*	429*	437.8*	447*	451.6*	457.8*	460.5*	465.7*	468.2*	469.8	477.2*
	2%	346.6	360.1*	371.7*	378.2*	387.1*	393.2*	399.5*	404.9*	409.9*	412.6*	416*	418.9*	420.7*	427.4*
Female	Control	191.7	194.8	200.7	204	205.3	210.6	215.1	219.1	222.3	226.6	232.3	234.2	237.4	243.6
	0.03%	199.2*	201.8*	209.5*	213.6*	216.2*	221.9*	228.5*	233*	236.9*	241.3*	248.9*	251.5*	254.7*	264.1*
	0.5%	195.2	198.4	204.4	208.2*	212.3*	215.8*	221.2*	225.5*	231.4*	235.6*	242.3*	244.3*	246.9*	254.3*
	2%	187.5*	190*	195.4*	198*	201.1	204.6*	207.5*	210.8*	213.4*	216.9*	220.2*	221.6*	222.7*	227.5*

* Significantly different from corresponding control group.

Table 12

Food intake (g/day/rat) in 2-year carcinogenicity study

Sex	Treatment	Week													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Male	Dammar resin	12.6	14.0	15.0	14.9	15.3	14.5	14.3	14.2	13.9	13.2	13.7	13.1	13.0	12.9
	Control	12.6	14.0	15.0	14.9	15.3	14.5	14.3	14.2	13.9	13.2	13.7	13.1	13.0	12.9
	0.03%	13.2*	14.6*	15.5	15.7*	16.3*	15.4*	15.3*	15.1*	14.8*	14.2*	14.5*	13.8*	14.0*	13.7*
	0.5%	13.6*	15.1*	16.1	16.1*	16.6*	15.6*	15.7*	15.5*	15.0*	14.4*	14.6*	14.0*	14.0*	13.6*
Female	2%	12.9	14.6*	15.5	15.4	15.9*	15.2*	14.7	14.9*	14.3*	13.7	14.0	13.2	13.7*	13.0*
	Control	9.7	7.1	10.1	9.3	10.1	9.8	9.3	9.1	10.2	8.7	9.0	8.6	8.5	8.0
	0.03%	10.2*	9.4*	10.5*	10.2*	10.5	10.0	9.7*	9.7*	9.5	9.1*	9.3*	8.9	9.1*	8.4*
	0.5%	10.5*	10.2*	10.3	10.3*	10.5*	9.9	9.7*	9.6*	9.2	8.9	9.0	8.8	9.1*	7.9
	2%	10.2*	9.9*	10.2	9.7	9.9	9.9	9.2	9.2	9.0	8.4	9.1	8.6	8.7	7.8

* Significantly different from corresponding control group.

Table 12 (Continued)
 Food intake (g/day/rat) in 2-year carcinogenicity study

Sex	Treatment	Week													
		18	22	26	30	34	38	42	46	50	54	59	62	66	70
Male	Control	13.7	13.6	13.9	13.5	13.3	13.3	13.3	13.7	13.7	13.5	13.3	13.2	13.3	14.2
	0.03%	15.0*	14.8*	15.0*	14.5*	14.5*	14.3*	14.5*	14.6*	14.7*	14.4*	14.2*	14.2*	13.8*	14.8*
	0.5%	15.2*	14.4*	14.8*	15.2*	14.2*	14.3*	14.4*	14.2*	14.6*	14.1*	13.9*	13.9*	13.8*	15.0*
	2%	14.8*	13.4	14.9*	14.3*	13.7*	14.3*	14.2*	14.5*	14.4*	14.0*	14.1*	13.6*	13.3	13.7
Female	Control	8.4	8.2	8.2	8.3	7.8	8.2	8.5	8.4	8.8	8.8	8.5	8.5	8.6	8.9
	0.03%	9*	8.7*	9.1*	8.5	8.5*	8.8*	8.9*	8.7	9.2*	9.1	8.3	8.3	8.5	9.0
	0.5%	8.8*	8.2	8.7*	8.6*	8.2*	8.4	8.8	8.6	9.4*	9.2*	8.7	8.7	8.9	9.4
	2%	8.5	8.2	8.5	8.4	8.19*	8.5	8.5	8.4	8.7	9.0	8.3	8.3	8.5	8.9

* Significantly different from corresponding control group.

厚生労働科学研究費補助金「食品の安心安全確保推進研究事業」
既存添加物等の安全性評価に関する研究
平成 19 年度分担研究報告書

ダンマル樹脂の発がん促進作用に関する研究

分担研究者 今井田克己 香川大学医学部腫瘍病理学 教授

研究要旨

ラット多臓器中期発がん性試験法を用いて、食品添加物で既存添加物として登録されているダンマル樹脂の発がん修飾作用を検討している。ダンマル樹脂は天然の食品添加物として、厚生労働省の既存添加物名簿収載品目リストに掲載されており、ラワン属の樹脂から採取される軟質の現存樹脂であり、主成分は多糖類である。増粘安定剤としてガムなどの食品に用いられている。今回、ダンマル樹脂の発がん修飾作用の有無を検討する目的で、多臓器中期発がん性試験を開始した。現在、動物実験は順調に進行している。

A. 研究目的

食品添加物で既存添加物として登録されている、ダンマル樹脂の主要な臓器における発がん修飾作用について、ラット多臓器中期発がん性試験法を用いて検討する。化学物質の発がんリスクに対する評価は一臓器に対するのみでは不十分で、一個体での主要な臓器に対して同時に評価する必要がある。ラット多臓器中期発がん性試験法を用いると、多種類の発がん物質によるイニシエーションの後、被験物質を投与することにより、主要臓器に対する発がん修飾作用を中期間で検討でき、発がんリスク評価として有用である。ダンマル樹脂は天然の食品添加物として、厚生労働省の既存添加物名簿収載品目リストに掲載されている。マレーシアなど東南アジアで、ラワン属の樹木から採取される軟質の現存樹脂であり、フタバガキ科 (*Shorea wiesneri* SCHRFF.) 又はナンヨウスギ科 (*Agathis dammara* L. C. RICHARD, *Agathis lanceolata* PANCH.) の分泌液より、熱時エタノール又は酢酸エチルで抽出し、ろ液から溶媒を留去し、乾燥して得られたもので、主成分は多糖類である。従来油絵の保護ワニスとして使用されているが、現在増粘安定剤としてガムなどの食品に用いられている。しかし、その発がんリスクに関してはいまだ詳細な検討が行われていないのが現状である。そこで、ラット多臓器中期発がん性試験法を用いて、ダンマル樹脂を経口投与させ、主要臓器における発がん修飾作用を検討した。

B. 研究方法

5 週齢の F344 ラット (F344/DuCrI Crj) 雄 110 匹を日本チャールス・リバー社 (神奈川) より購入し、約 1 週間の馴化飼育の後、各群 22 匹ずつ 5 群に配

し、Fig. 1 に示す実験デザインで動物実験を施行した。動物の飼育はバリヤーステムの動物室にて行い、室内の環境条件は温度 24 ± 2 度、湿度 $60 \pm 10\%$ 、12 時間蛍光灯照明、12 時間消灯の条件下で行った。各群に実験開始日に 100mg/kg b.w. diethylnitrosamine (DEN, 東京化成, Cas No. 55-18-5) の腹腔内投与、第 2、5、8、11 日に 20mg/kg b.w. N-methylnitrosourea (MNU, Sigima, Cas No. 684-93-5) の腹腔内投与、第 14、17、20、23 日に 40mg/kg b.w. dimethylhydrazine (DMH, Aldrich, Cas No. 306-37-6) を皮下投与した。さらに、それらと並行して第 1~2 週に 0.05% N-butyl-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN, 東京化成, Cas No. 3817-11-6) を、第 3~4 週に 0.1% N-Bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine (DHPN, ナカライ, Cas No. 53609-64-6) をそれぞれ飲料水投与し (DMBDD 処置)、イニシエーション処置とした。実験開始第 5 週目から 1~5 群にそれぞれ 27 週間、ダンマル樹脂をオリエンタル MF 飼料中に 0%、0.03%、0.125%、0.5%、2% の濃度で混じて、それを自由に摂取させた。被験物質の飼料への添加および固形化をオリエンタル酵母工業株式会社に依頼し、試験に供した。投与期間中、一般状態の観察を連日実施し、体重および摂餌量は毎週 1 回測定している。摂餌量は、毎週 1 回 3 日間の摂取量をケージ単位で測定し、ケージの収容動物数と日数から 1 匹あたりの 1 日平均摂餌量を計算した。実験開始後 32 週間後に全生存例を麻酔下で、腹部大動脈から採血後に脱血致死させ、屠殺・剖検を行い、主要臓器を摘出し病理組織学的に検討する予定である。

C. 研究結果

<一般状態および死亡動物>

現在、実験は DMBDD 処置を終了し、各用量のダンマル樹脂の経口投与を開始している。第4群の1例が第5週目に死亡した。また、1群で5匹、2群で9匹、3群で9匹、4群で8匹、5群で5匹、DMH投与開始後の第3~4週において、皮下投与穿刺部に潰瘍を形成したが、いずれも第6週で癒痕治癒傾向となった。これは DMH の皮下投与に伴う変化であり、病変の発生において群間に有意な差は見られていない。

<体重および摂餌・飲水量>

試験期間中の各群の体重推移を Fig. 2 に示す。第6週目の体重において、被験物質投与群の第5群 (2% 投与群) では、2群 (0.03% 投与群)、3群 (0.125% 投与群) および4群 (0.5% 投与群) と比べて、有意な減少が認められた ($p < 0.05$) が、対照群と比較すると有意差は見られなかった。また、各群の摂餌・飲水量を Table. 1 に示す。摂餌・飲水量では被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

現在、動物実験は進行中であり、実験開始後から6週目の段階で、動物実験は順調に進行している。

D. 考察

今回、既存添加物であるダンマル樹脂の発がん修飾作用についてラット多臓器中期発がん試験法を用いて検討している。第4群の1例が第5週目に死亡した。死亡後剖検を行ったが、肉眼的に腫瘍形成などは認めず、死因はイニシエーション目的の DMBDD 処置による急性毒性と考えられた。現在、動物実験は進行中であり、ダンマル樹脂の発がん修飾作用の有無については、すべての実験結果により最終的に判定する予定である。

E. 結論

ダンマル樹脂による発がん修飾作用の有無についてラット多臓器中期発がん試験法を用いて検討している。動物は6週齢の F344 ラットを用い、それを5群に分け、全群に発がんイニシエーション目的に DMBDD 処置を行った。実験開始第5週目より、1群~5群にダンマル樹脂をそれぞれ 0%, 0.03%, 0.125%, 0.5%, 2% の濃度で基礎飼料中に混じて経口投与させている。いずれの群も実験開始後32週目で屠殺剖検し、血液生化学的検査および各臓器の病理組織学的検索を行い、ダンマル樹脂の発がん修飾作用の検討を行う予定である。動物実験は現在まで順調に進行している。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsuda Y, Saoo K, Hosokawa K, Yamakawa K, Yokohira M, Zeng Y, Takeuchi H, Imaida K. Post-initiation chemopreventive effects of dietary bovine lactoferrin on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis in female A/J mice. *Cancer Letters*, 246:41-46, 2007.
2. Yokohira M, Takeuchi H, Yamakawa K, Saoo K, Matsuda Y, Zeng Y, Hosokawa K, Imaida K. Bioassay by intratracheal instillation for detection of lung toxicity due to fine particles in F344 male rats. *Exp Toxicol Pathol*. 58: 211-221, 2007.
3. Imaida K, Yokohira Y, Kuno T. Detection of Carcinogenic and Modifying Potentials by Test Compounds Using a Mouse Lung Carcinogenesis Bioassay: *J. Toxicol. Pathol.*, 20: 117-123, 2007.
4. Matsuda Y, Saoo K, Yamakawa K, Yokohira M, Suzuki S, Kuno T, Kamataki T, Imaida K. Overexpression of CYP2A6 in Human Colorectal Tumors. *Cancer Sci.*, 98: 1582-1585, 2007.
5. Matsuda Y, Yamakawa K, Saoo K, Hosokawa K, Yokohira M, Kuno T, Iwai J, Shirai T, Obika K, Kamataki T, Imaida K. CYP2A6 overexpression in human lung cancers correlates with a high malignant status. *Oncol Rep*. 18:53-57, 2007.
6. Matsuda Y, Saoo K, Hosokawa K, Yamakawa K, Yokohira M, Zeng Y, Takeuchi H, Imaida K. Post-initiation chemopreventive effects of dietary bovine lactoferrin on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis in female A/J mice. *Cancer*

- Letters, 246:41-46, 2007.
7. Yokohira M, Takeuchi H, Yamakawa K, Saoo K, Matsuda Y, Zeng Y, Hosokawa K, Imaida K. Bioassay by intratracheal instillation for detection of lung toxicity due to fine particles in F344 male rats. *Exp Toxicol Pathol.* 58: 211-221, 2007.
 8. Yokohira M, Kuno T, Yamakawa K, Hosokawa K, Matsuda Y, Hashimoto N, Suzuki S, Saoo K, Imaida K. Lung toxicity of 16 fine particles on intratracheal instillation in a bioassay model using F344 male rats. *Toxicol. Pathol.*, 2008. in press.
 9. Yokohira M, Hosokawa K, Yamakawa K, Saoo K, Matsuda Y, Zeng Y, Kuno T, Imaida K. Potential inhibitory effects of D-allose, a rare sugar, on liver preneoplastic lesion development in a F344 rat medium-term bioassay. *J. Biosci. Bioeng.*, 2008. in press.
 10. Yokohira M, Yamakawa K, Hosokawa K, Matsuda Y, Kuno T, Saoo K, Imaida K. Promotion potential of madder color in a medium-term multi-organ carcinogenesis bioassay model in F344 rats. *J. Food Sci.*, 2008. in press.
 11. Ikeda M, Yamakawa K, Saoo K, Matsuda U, Hosokawa K, Takeuchi H, Li J-Q, Zeng Y, Yokohira M, Imaida K. Induction of multiple granulomas in the liver with severe hepatocyte damage by montan wax, a natural food additive, in a 90-day toxicity study in F344 rats. *Food Chem. Toxicol.*, 46: 654-661, 2008.
 12. Matsuda Y, Yokohira M, Suzuki S, Hosokawa K, Yamakawa K, Zeng Y, Ninomiya F, Saoo K, Kuno T, Imaida K. One-year chronic toxicity study of *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger in Wistar Hannover rats. A pilot study. *Food Chem. Toxicol.*, 46:733-739, 2008.
 13. Goto R, Hoshikawa H, Fujii T, Indo K, Yoshino K, Imaida K, and Mori N. Clinicopathological significance of cyclooxygenase-2 expression in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep.*, 19: 645-650, 2008.
 14. Tsukasa Kitahashi, Mami Takahashi, Yutaka Yamada, Yoichi Oghiso, Masanao Yokohira, Katsumi Imaida, Masahiro Tsutsumi, Nobuo Takasuka, Takashi Sugimura, and Keiji Wakabayashi. Occurrence of mutations in the epidermal growth factor receptor gene in X-ray-induced rat lung tumors. *Cancer Sci.*, 99:241-245, 2008
2. 学会発表
1. Toshiya Kuno, Masanao Yokohira, Yoko Matsuda, Hideki Mori, Yukio Mori, Katsumi Imaida, Chemoprevention of 1,2-dimethylhydrazine-induced colonic preneoplastic lesion development in Fischer rats by a Wasabi derivative, 6-methylsulfinylhexylisothiocyanate, 第7回日本癌学会・米国癌学会合同会議, U. S. A. (2007. 1)
 2. 横平政直、山川けいこ、細川京子、松田陽子、竿尾光祐、久野壽也、今井田克己, 経気管内各種微粒子の肺に対する毒性評価～投与量および投与方法の検討, 第23回日本毒性病理学会, 東京 (2007. 1)
 3. 松田陽子、横平政直、鈴木智、細川京子、山川けいこ、久野壽也、今井田克己, キダチアロエ抽出物の1年間慢性毒性試験, 第23回日本毒性病理学会, 東京 (2007. 1)
 4. 松田陽子、横平政直、竿尾光祐、久野壽也、今井田克己, A/J 雌マウスに NNK を投与した際に見られる遺伝子発現の経時的変化と 8-MOP が与える影響, 第96回日本病理学会総会, 大阪 (2007. 3)
 5. 竿尾光祐、松田陽子、横平政直、久野壽也、中野正行、今井田克己, Hep-per 1 に陽性反応を示した細胆管細胞癌の1例, 第96回日本病理学会総会, 大阪 (2007. 3)
 6. 久野壽也、横平政直、松田陽子、今井田克己, タバコ由来ニトロサミン暴露マウスの気道及び上部消化管における性ホルモンの影響, 第96回日本病理学会総会, 大阪 (2007. 3)
 7. 横平政直; 細川京子; 山川けいこ; 松田陽子; 久野壽也; 竿尾光祐; 今井田克己, ラット肝中期発癌性試験 (伊東法) を用いた酔

- 素処理イソクエルシトリンによる肝発癌の修飾作用, がん予防大会 in Tokyo 2007, 東京 (2007. 7)
8. Toshiya Kuno, Kousuke Saoo, Masanao Yokohira, Keiko Yamakawa, Nozomi Hashimoto, Kyoko Hosokawa, Yoko Matsuda, Katsumi Imaida, Modulation effects of NNK-induced lung tumor by CYP2A inhibitor, 8-MOP administrated during promotion or progression phase, 第66回日本癌学会学術総会、横浜 (2007. 10)
 9. Kyoko Hosokawa, Masanao Yokohira, Keiko Yamakawa, Kousuke Saoo, Yoko Matsuda, Satoshi Suzuki, Toshiya Kuno, Katsumi Imaida, Enzymatically modified isoquercitrin and isoquercitorin, in a rat medium-term liver carcinogenesis bioassay. 第66回日本癌学会学術総会、横浜 (2007. 10)
 10. Keiko Yamakawa, Masanao Yokohira, Toshiya Kuno, Yoko Matsuda, Nozomi Hashimoto, Kyoko Hosokawa, Kousuke Saoo, Katsumi Imaida, Potential of inhibitory effects by D-allose, a rare sugar, on liver carcinogenesis in a rat medium-term bioassay, 第66回日本癌学会学術総会、横浜 (2007. 10)
 11. Masanao Yokohira, Toshiya Kuno, Kousuke Saoo, Keiko Yamakawa, Satoshi Suzuki, Kyoko Hosokawa, Yoko Matsuda, Shigemi Kinouchi, Katsumi Imaida, Establishment of a bioassay for lung tumorigenesis due to fine particles instilled intratracheally in F344 rats, 第66回日本癌学会学術総会、横浜 (2007. 10)
 12. Nozomi Hashimoto, Shinichi Yachida, Keiichi Okano, Hisao Wakabayashi, Katsumi Imaida, Yasuyuki Suzuki, Expression of p27 Skp2 predicts postoperative survival for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma, 第66回日本癌学会学術総会、横浜 (2007. 10)
 13. Yoko Matsuda, Keiko Yamakawa, Kousuke Saoo, Masanao Yokohira, Kyoko Hosokawa, Toshiya Kuno, Zenya Naito, Katsumi Imaida, Short-Term Effect of Various Chemicals on NNK-Induced Lung Tumorigenesis in A/J Female Mice, 第66回日本癌学会学術総会、横浜 (2007. 10)
 14. Satoshi Suzuki, Masanao Yokohira, Toshiya Kuno, Keiko Yamakawa, Kyoko Hosokawa, Yoko Matsuda, Tadao Shiooka, Katsumi Imaida, A study on threshold for 2-Amino-3, 8-dimethylimidazo [4, 5-f] quinoxaline (MeIQx) carcinogenesis in lung using A/J mice, 第66回日本癌学会学術総会、横浜 (2007. 10)
 15. 横平政直; 橋本希; 久野壽也; 今井田克己, ラット気管内投与法による微粒子の肺毒性評価への挑戦, 第24回日本毒性病理学会, 名古屋 (2008. 02)
 16. 橋本 希, 横平 政直, 山川 けいこ, 細川京子, 鈴木 智, 久野 壽也, 今井田 克己, L-asparagine のラット 90 日間反復経口投与毒性試験, 第24回日本毒性病理学会, 名古屋 (2008. 02)
- 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