

Table 17 A (Continued)
Hematology data (2-year carcinogenicity study)

Treatment	No. of rats rat examined	MCV fl	MCH pg	MCHC %	WBC / μ l
Male					
Control	17	56 \pm 3	16.8 \pm 0.7	30.1 \pm 1.5	3400 \pm 1320
0.03%	10	57 \pm 2	16.8 \pm 0.5	29.6 \pm 1.0	3580 \pm 605
0.5%	9	57 \pm 3	16.6 \pm 0.6	29.3 \pm 0.7	2744 \pm 600
2%	17	57 \pm 2	15.9 \pm 0.5 *	28.2 \pm 1.0 *	2956 \pm 715
Female					
Control	10	56 \pm 3	18.1 \pm 1.0	32.0 \pm 1.1	2790 \pm 1343
0.03%	10	57 \pm 2	18.0 \pm 0.5	31.6 \pm 0.7	2150 \pm 725
0.5%	10	57 \pm 4	17.8 \pm 1.4	31.0 \pm 0.8	2600 \pm 1265
2%	10	58 \pm 2	17.3 \pm 0.4 *	29.9 \pm 0.7 *	2240 \pm 458

* Significantly different from control group.

Table 17 B
Hematology data (2-year carcinogenicity study)

Treatment	No. of rats rat examined	PT(s) sec.	Fibrinogen mg/dl	APTT (sec.)	
				<20	□20, <25 □25
Male					
Control	8	8.3 ± 0.1	259 ± 22	8	0
0.03%	8	8.3 ± 0.2	273 ± 40	8	0
0.5%	7	11.2 ± 2.4 *	313 ± 48 *	3	4*
2%	-				
Female					
Control	8	9.1 ± 0.5	204 ± 46	0	4
0.03%	8	8.4 ± 0.5	211 ± 14	3	3
0.5%	8	8.2 ± 0.2 *	220 ± 18	2	4
2%	8	16.0 ± 9.6	256 ± 18 *	0	3

* Significantly different from control group.

□, no examined.

Table 18
Serum chemistry data (2-year carcinogenicity study)

Treatment	No. of rats	T-BIL mg/dl	AST IU/l	ALT IU/l	r-GTP IU/l	ALP IU/l	TP g/dl
Male							
Control	17	0.11 ± 0.03	140 ± 35	48 ± 19	3.2 ± 2.2	282 ± 58	6.7 ± 0.5
0.03%	10	0.11 ± 0.03	118 ± 19	47 ± 12	3.8 ± 2.0	291 ± 76	6.9 ± 0.2
0.5%	9	0.10 ± 0.00	101 ± 12*	36 ± 5	5.3 ± 2.1	255 ± 31	6.9 ± 0.2
2%	17	0.10 ± 0.00	58 ± 8*	33 ± 7	5.2 ± 2.4*	229 ± 38*	6.3 ± 0.5*
Female							
Control	10	0.10 ± 0.00	186 ± 57	65 ± 19	1.2 ± 0.6	224 ± 98	7.4 ± 0.5
0.03%	10	0.10 ± 0.00	167 ± 90	51 ± 24	1.2 ± 0.4	167 ± 55	7.3 ± 0.6
0.5%	10	0.10 ± 0.00	103 ± 36*	38 ± 11*	3.5 ± 1.1*	158 ± 34	7.7 ± 0.5
2%	10	0.10 ± 0.00	71 ± 9*	37 ± 3*	10.5 ± 2.6*	142 ± 37	7.7 ± 0.4

* Significantly different from control group.

Table 18 (Continued)
Serum chemistry data (2-year carcinogenicity study)

Treatment	No. of rats	ALB g/dl	A/G	Cre mg/dl	BUN mg/dl	T-Cho mg/dl	TG mg/dl
Male							
Control	17	4.0 ± 0.4	1.5 ± 0.3	0.31 ± 0.04	19.3 ± 4.4	159 ± 44	104 ± 45
0.03%	10	4.2 ± 0.3	1.6 ± 0.2	0.33 ± 0.05	17.9 ± 2.3	174 ± 30	157 ± 66*
0.5%	9	4.0 ± 0.3	1.4 ± 0.2	0.34 ± 0.06	20.4 ± 1.9	196 ± 45	153 ± 69
2%	17	3.7 ± 0.3	1.5 ± 0.2	0.29 ± 0.04	23.0 ± 5.3	171 ± 41	107 ± 46
Female							
Control	10	4.9 ± 0.4	2.1 ± 0.3	0.27 ± 0.05	21.0 ± 3.4	121 ± 14	88 ± 23
0.03%	10	4.9 ± 0.3	2.1 ± 0.3	0.27 ± 0.05	18.3 ± 3.6	124 ± 19	122 ± 54
0.5%	10	5.0 ± 0.3	2.0 ± 0.3	0.26 ± 0.05	18.4 ± 3.5	142 ± 19	127 ± 42
2%	10	5.2 ± 0.3	2.0 ± 0.0	0.26 ± 0.02	21.8 ± 4.1	191 ± 34*	114 ± 40

* Significantly different from control group.

Table 18 (Continued)
Serum chemistry data (2-year carcinogenicity study)

Treatment	No. of rats	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	IP mg/dl
Male						
Control	17	144 ± 1	4.8 ± 0.4	101 ± 2	10.49 ± 0.29	5.8 ± 1.1
0.03%	10	143 ± 1	4.6 ± 0.2	101 ± 1	10.69 ± 0.20	5.6 ± 0.6
0.5%	9	143 ± 1	4.7 ± 0.1	100 ± 1	10.76 ± 0.13*	5.8 ± 0.6
2%	17	143 ± 1	4.1 ± 0.4	102 ± 1	10.71 ± 0.27*	5.1 ± 0.4
Female						
Control	10	144 ± 1	4.3 ± 0.3	103 ± 2	10.33 ± 0.23	4.1 ± 0.7
0.03%	10	144 ± 2	4.3 ± 0.3	102 ± 1	10.46 ± 0.20	4.2 ± 0.7
0.5%	10	144 ± 1	4.5 ± 0.3	102 ± 1	10.60 ± 0.24*	4.2 ± 0.6
2%	10	142 ± 1	4.4 ± 0.5	102 ± 1	10.77 ± 0.29*	4.4 ± 0.3

* Significantly different from control group.

Table 19
Urinalysis data (2-year carcinogenicity study)

Treatment	No. of animal	Protein				Glucose		Ketone				
		-	+/-	30mg/dl	100mg/dl	≥300mg/dl	-	100mg/dl	-	+/-	1+	2+
Male												
Control	11	0	0	0	0	11	0	0	0	3	8	0
0.03%	11	0	0	0	0	11	0	0	1	5	5	0
0.5%	12	0	0	0	0	12	0	0	1	5	6	0
2%	11	0	0	0	0	11	0	0	0	11	0	0
Female												
Control	14	0	1	4	3	6	0	0	7	5	2	0
0.03%	10	0	0	3	4	3	9	1	0	4	6	0
0.5%	12	0	0	0	5	7	12	0	3	5	4	0
2%	11	0	0	0	2	9	11	0	3	8	0	0

Table 19 (Continued)
Urinalysis data (2-year carcinogenicity study)

Treatment	No. of animal	Specific gravity				Occult blood				Bilirubin				
		1.015	1.020	1.025	≥ 1.030	-	+/-	1+	2+	3+	-	1+	2+	
Male														
Control	11	0	3	7	1	10	0	0	0	0	1	1	10	0
0.03%	11	0	1	9	1	10	0	0	0	1	1	4	7	0
0.5%	12	0	0	10	2	12	0	0	0	0	0	5	7	0
2%	11	0	6	5	0	10	1	0	0	0	0	8	3	0
Female														
Control	14	0	2	6	6	12	1	0	0	1	1	6	8	0
0.03%	10	0	3	4	3	9	0	0	0	1	1	1	8	1
0.5%	12	0	3	5	4	12	0	0	0	0	0	4	8	0
2%	11	0	4	7	0	11	0	0	0	0	0	1	10	0

Table 19 (Continued)
 Urinalysis data (2-year carcinogenicity study)

Treatment	No. of animal	pH				Urobilinogen		Nitrite	
		7.0	7.5	8.0	8.5	0.1 E.U./dl	1.0 E.U./dl		
Male									
Control	11	1	8	1	1	3	8	11	0
0.03%	11	4	5	1	1	4	7	11	0
0.5%	12	5	6	0	0	4	8	12	0
2%	11	1	2	4	4	8	3	11	0
Female									
Control	14	3	9	2	0	8	6	14	0
0.03%	10	3	4	2	1	1	9	10	0
0.5%	12	3	6	3	0	4	8	12	0
2%	11	0	8	3	0	4	7	11	0

Table 20
Organ weights (2-year carcinogenicity study)

Treatment	No. of animal	Liver		Kidney		Spleen	
		Absolute (g)	Relative (%)	Absolute (g)	Relative (g)	Absolute (g)	Relative (%)
Male							
Control	43	11.0 ± 1.1	2.3 ± 0.2	2.75 ± 0.29	0.59 ± 0.08	1.07 ± 0.18	0.2 ± 0.0
0.03%	41	12.1 ± 1.0 *	2.5 ± 0.3 *	2.87 ± 0.19 *	0.60 ± 0.07	1.36 ± 0.97	0.3 ± 0.3
0.5%	40	13.4 ± 1.6 *	2.9 ± 0.3 *	2.90 ± 0.28 *	0.64 ± 0.07 *	1.38 ± 1.77	0.3 ± 0.4
2%	22	14.7 ± 3.1 *	3.6 ± 1.0 *	2.78 ± 0.11	0.67 ± 0.04 *	1.44 ± 1.48 *	0.3 ± 0.3
Female							
Control	37	6.2 ± 1.0	2.2 ± 0.3	1.76 ± 0.17	0.63 ± 0.09	0.72 ± 0.53	0.3 ± 0.2
0.03%	43	6.7 ± 1.0 *	2.1 ± 0.2	1.81 ± 0.11	0.58 ± 0.05 *	0.59 ± 0.18	0.2 ± 0.1
0.5%	46	7.8 ± 1.5 *	2.7 ± 0.4 *	1.85 ± 0.21 *	0.64 ± 0.11	0.76 ± 0.96	0.3 ± 0.3
2%	42	8.8 ± 1.4 *	3.4 ± 0.4 *	1.78 ± 0.12	0.68 ± 0.06 *	0.73 ± 0.93 *	0.3 ± 0.4

* Significantly different from control group.

Table 20 (Continued)
Organ weights (2-year carcinogenicity study)

Treatment	No. of animal	Heart		Brain		Adrenal	
		Absolute (g)	Relative (%)	Absolute (g)	Relative (%)	Absolute (g)	Relative (%)
Male							
Control	10	1.23 ± 0.15	0.26 ± 0.03	2.12 ± 0.06	0.45 ± 0.03	0.12 ± 0.33	0.027 ± 0.081
0.03%	10	1.26 ± 0.13	0.26 ± 0.03	2.13 ± 0.06	0.45 ± 0.04	0.07 ± 0.02	0.014 ± 0.003
0.5%	10	1.25 ± 0.09	0.27 ± 0.03	2.10 ± 0.06	0.46 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0.014 ± 0.005
2%	10	1.19 ± 0.06	0.29 ± 0.03 *	2.09 ± 0.05	0.50 ± 0.03 *	0.07 ± 0.03	0.014 ± 0.003
Female							
Control	10	0.80 ± 0.06	0.29 ± 0.03	1.90 ± 0.06	0.68 ± 0.07	0.07 ± 0.01	0.024 ± 0.005
0.03%	10	0.84 ± 0.06 *	0.27 ± 0.03 *	1.92 ± 0.05	0.62 ± 0.06 *	0.08 ± 0.12	0.027 ± 0.042
0.5%	10	0.84 ± 0.06 *	0.29 ± 0.03	1.91 ± 0.06	0.66 ± 0.08	0.06 ± 0.01	0.020 ± 0.004
2%	10	0.81 ± 0.05	0.31 ± 0.02 *	1.90 ± 0.06	0.73 ± 0.06 *	0.05 ± 0.01 *	0.019 ± 0.003

* Significantly different from control group.

Table 20 (Continued)
Organ weights (2-year carcinogenicity study)

Treatment	No. of animal	Thymus		Testis	
		Absolute (g)	Relative (%)	Absolute (g)	Relative (%)
Male					
Control	10	0.07 ± 0.04	0.45 ± 0.03	3.3 ± 1.0	0.8 ± 0.2
0.03%	10	0.07 ± 0.05	0.45 ± 0.04	3.4 ± 0.9	0.7 ± 0.2
0.5%	10	0.06 ± 0.03	0.46 ± 0.03	3.5 ± 0.9	0.7 ± 0.2
2%	10	0.07 ± 0.03	0.50 ± 0.03	3.4 ± 0.7	0.9 ± 0.2
Female					
Control	10	0.05 ± 0.02	0.68 ± 0.07	---	---
0.03%	10	0.05 ± 0.02	0.62 ± 0.06	---	---
0.5%	10	0.05 ± 0.02	0.66 ± 0.08	---	---
2%	10	0.05 ± 0.02	0.73 ± 0.06	---	---

Table 21

Incidence of gross gastrointestinal hemorrhage in 2-year carcinogenicity study

ダンマル樹脂 用量	肉眼的消化管出血 (途中死亡動物数)	肉眼的消化管出血 (終了時における生存動物数)	合計
雄			
0	0(7)	0(43)	0(50)
0.03%	0(9)	0(41)	0(50)
0.5%	2(10)	2(40)	4(50)
2%	13(28)	20(22)	33(50)** **
雌			
0	0(13)	0(37)	0(50)
0.03%	0(7)	0(43)	0(50)
0.5%	3(14)	0(46)	3(50)
2%	4(8)	4(42)	8(50)*

* Significantly different from 0 % group.

** Significantly different from 2 % female group.

Table 22

Incidence and number of neoplastic lesions in the liver

Dammar resin	No. of rats	Adenoma, hepatocellular			Carcinoma, hepatocellular			Tumor (adenoma+carcinoma)	
		Incidence (%)	Total No.	Multiplicity ^a	Incidence (%)	Total No.	Multiplicity ^a	Incidence (%)	Multiplicity ^a
Male									
Control	50	2 (4)	3	0.1 ± 0.3	0 (0)	0	0	2 (4)	0.1 ± 0.3
0.03%	50 ^b								
0.5%	50 ^b								
2%	50	6 (12)	8	0.2 ± 0.5	18 (36)*	34	0.7 ± 1.2*	21 (42)*	0.8 ± 1.3*
Female									
Control	49 ^b								
0.03%	50 ^b								
0.5%	50 ^b								
2%	50 ^b								

^a Average number of lesions ± S.D.^b Under examination.

* Significantly different from control group at P<0.01.

Table 23

MEDIUM-TERM MULTI-ORGAN CARCINOGENESIS BIOASSAY OF DAMMAR RESIN IN RATS
 BODY WEIGHT DATA (G, MEAN \pm S.D.) - PROMOTION PERIOD

GROUP	TREATMENT		LEVEL	WEEKS										
	DMBDD	CHEMICAL		TEST	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	+	Dammarresin	0	167.0 \pm 12.0	199.4 \pm 11.3	221.7 \pm 10.4	238.0 \pm 11.8	248.2 \pm 12.0	258.5 \pm 12.2					
2	+	Dammarresin	0.03	166.3 \pm 12.3	199.7 \pm 11.3	220.1 \pm 10.8	236.8 \pm 11.0	247.2 \pm 11.5	257.0 \pm 12.0					
3	+	Dammarresin	0.125	165.6 \pm 11.8	197.7 \pm 11.1	220.4 \pm 9.0	236.5 \pm 8.6	247.1 \pm 8.6	257.0 \pm 8.6					
4	+	Dammarresin	0.5	166.5 \pm 12.4	197.0 \pm 11.2	218.8 \pm 11.4	234.8 \pm 12.2	245.5 \pm 12.1	254.1 \pm 11.5					
5	+	Dammarresin	2.0	166.9 \pm 12.0	187.0 \pm 12.0 **	206.0 \pm 12.7 **	220.4 \pm 12.4 **	231.7 \pm 13.0 **	240.7 \pm 12.1 **					

** : Significantly different from control group at P<0.01.

b : After re-allocation

GROUP	TREATMENT		LEVEL	WEEKS					
	DMBDD	CHEMICAL		TEST	1	2	3	4	5
1	+	Dammarresin	0	261.7 \pm 11.8	266.0 \pm 12.2	271.6 \pm 12.7	275.2 \pm 12.8	279.7 \pm 12.9	284.0 \pm 13.4
2	+	Dammarresin	0.03	260.9 \pm 11.7	265.8 \pm 13.0	271.2 \pm 14.0	274.8 \pm 14.2	279.6 \pm 15.1	284.5 \pm 16.3
3	+	Dammarresin	0.125	261.2 \pm 9.2	266.0 \pm 10.3	271.7 \pm 10.6	274.4 \pm 9.9	279.3 \pm 10.6	283.3 \pm 12.3
4	+	Dammarresin	0.5	258.5 \pm 12.1	263.0 \pm 12.0	268.9 \pm 12.5	272.3 \pm 13.6	277.8 \pm 14.4	283.5 \pm 15.5
5	+	Dammarresin	2.0	244.4 \pm 12.9 **	247.2 \pm 14.1 **	252.7 \pm 13.2 **	254.7 \pm 13.8 **	260.2 \pm 14.6 **	265.4 \pm 14.7 **

** : Significantly different from control group at P<0.01.

Table 24

MEDIUM-TERM MULTI-ORGAN CARCINOGENESIS BIOASSAY OF DAMMAR RESIN IN RATS
ORGAN WEIGHT DATA (G. MEAN \pm S.D.) - PROMOTION PERIOD

GROUP NO.	DMBDD	TREATMENT	TEST CHEMICAL	LEVEL (%)	NO. OF EXAMINED	Body ^a weight	Brain		Pituitary		Thyroids		Heart	
							g	%	g	%	g	%	g	%
1	+	Dammar resin		0	20	268.9 \pm 12.8	1.8930 \pm 0.0564	0.0073 \pm 0.0011	0.0162 \pm 0.0022	0.7993 \pm 0.0353				
2	+	Dammar resin		0.03	20	270.6 \pm 15.8	1.9106 \pm 0.0231	0.0073 \pm 0.0011	0.0155 \pm 0.0014	0.8124 \pm 0.0759				
3	+	Dammar resin		0.125	20	270.6 \pm 11.0	1.8919 \pm 0.0280	0.0069 \pm 0.0010	0.0155 \pm 0.0018	0.8199 \pm 0.0366				
4	+	Dammar resin		0.5	20	268.8 \pm 14.6	1.8961 \pm 0.0437	0.0082 \pm 0.0009 *	0.0184 \pm 0.0038 *	0.8110 \pm 0.0570				
5	+	Dammar resin		2.0	19	251.3 \pm 13.9 **	1.8544 \pm 0.0627 *	0.0071 \pm 0.0010	0.0166 \pm 0.0017	0.7808 \pm 0.0468				

GROUP NO.	DMBDD	TREATMENT	TEST CHEMICAL	LEVEL (%)	NO. OF EXAMINED	Thymus		Liver		Kidneys		Spleen	
						g	%	g	%	g	%	g	%
1	+	Dammar resin		0	20	0.1353 \pm 0.0218	6.1394 \pm 0.3184	1.7370 \pm 0.0864	0.7419 \pm 0.0814				
2	+	Dammar resin		0.03	20	0.1307 \pm 0.0164	6.2441 \pm 0.4899	1.7390 \pm 0.1221	0.7972 \pm 0.2235				
3	+	Dammar resin		0.125	20	0.1403 \pm 0.0129	6.3831 \pm 0.4245	1.7433 \pm 0.1110	0.7669 \pm 0.0896				
4	+	Dammar resin		0.5	20	0.1391 \pm 0.0155	6.7107 \pm 0.4158 **	1.7511 \pm 0.1124	0.7498 \pm 0.0777				
5	+	Dammar resin		2.0	19	0.1259 \pm 0.0133	7.3861 \pm 0.4649 **	1.6726 \pm 0.1173	0.7241 \pm 0.0574				

GROUP NO.	DMBDD	TREATMENT	TEST CHEMICAL	LEVEL (%)	NO. OF EXAMINED	Adrenals		Testes	
						g	%	g	%
1	+	Dammar resin		0	20	0.0334 \pm 0.0029	2.5020 \pm 0.1081		
2	+	Dammar resin		0.03	20	0.0341 \pm 0.0033	2.4954 \pm 0.1125		
3	+	Dammar resin		0.125	20	0.0340 \pm 0.0026	2.4659 \pm 0.1845		
4	+	Dammar resin		0.5	20	0.0340 \pm 0.0033	2.4637 \pm 0.1473		
5	+	Dammar resin		2.0	19	0.0345 \pm 0.0035	2.4723 \pm 0.1201		

a : The value presented were obtained after the animals were fasted overnight.

* ** : Significantly different from control group at P<0.05, 0.01, respectively.

** : Significantly different from control group at P<0.01.

Table 25

MEDIUM-TERM MULTI-ORGAN CARCINOGENESIS BIOASSAY OF DAMMARR RESIN IN RATS
ORGAN TO BODY WEIGHT RATIO DATA (G/100G BW, MEAN \pm S.D.) - PROMOTION PERIOD

GROUP	TREATMENT	LEVEL	NO. OF EXAMINE	Brain	Pituitary	Thyroids	Heart
NO.	DMBDD	CHEMICAL (%)	D				
1	+	Dammarr resin	20	0.7052 \pm 0.0305	0.0028 \pm 0.0006	0.0060 \pm 0.0010	0.2978 \pm 0.0149
2	+	Dammarr resin	20	0.7084 \pm 0.0406	0.0027 \pm 0.0005	0.0057 \pm 0.0007	0.3009 \pm 0.0304
3	+	Dammarr resin	20	0.7004 \pm 0.0309	0.0025 \pm 0.0005	0.0057 \pm 0.0008	0.3032 \pm 0.0149
4	+	Dammarr resin	20	0.7070 \pm 0.0308	0.0031 \pm 0.0003 *	0.0069 \pm 0.0016 *	0.3020 \pm 0.0195
5	+	Dammarr resin	19	0.7392 \pm 0.0319 **	0.0028 \pm 0.0006	0.0068 \pm 0.0009 *	0.3110 \pm 0.0164 *
* , ** : Significantly different from control group at P<0.05, 0.01, respectively.							
GROUP	TREATMENT	LEVEL	NO. OF EXAMINE	Thymus	Liver	Kidneys	Spleen
NO.	DMBDD	CHEMICAL (%)	D				
1	+	Dammarr resin	20	0.0505 \pm 0.0089	2.2844 \pm 0.0755	0.6465 \pm 0.0277	0.2767 \pm 0.0341
2	+	Dammarr resin	20	0.0483 \pm 0.0054	2.3089 \pm 0.1416	0.6432 \pm 0.0351	0.2972 \pm 0.0932
3	+	Dammarr resin	20	0.0520 \pm 0.0057	2.3579 \pm 0.0931 *	0.6443 \pm 0.0289	0.2844 \pm 0.0397
4	+	Dammarr resin	20	0.0518 \pm 0.0054	2.4976 \pm 0.0922 **	0.6520 \pm 0.0321	0.2798 \pm 0.0335
5	+	Dammarr resin	19	0.0503 \pm 0.0057	2.9392 \pm 0.0983 **	0.6654 \pm 0.0267	0.2888 \pm 0.0267
* , ** : Significantly different from control group at P<0.05, 0.01, respectively.							
GROUP	TREATMENT	LEVEL	NO. OF EXAMINE	Adrenals	Testes		
NO.	DMBDD	CHEMICAL (%)	D				
1	+	Dammarr resin	20	0.0125 \pm 0.0013	0.9316 \pm 0.0402		
2	+	Dammarr resin	20	0.0127 \pm 0.0015	0.9247 \pm 0.0586		
3	+	Dammarr resin	20	0.0127 \pm 0.0011	0.9132 \pm 0.0805		
4	+	Dammarr resin	20	0.0127 \pm 0.0013	0.9184 \pm 0.0611		
5	+	Dammarr resin	19	0.0138 \pm 0.0014 **	0.9865 \pm 0.0728 *		
* , ** : Significantly different from control group at P<0.05, 0.01, respectively.							

Table 26

MEDIUM-TERM MULTI-ORGAN CARCINOGENESIS BIOASSAY OF DAMMAR RESIN IN RATS
ABERRANT CRYPT FOCI (ACF) DATA

GROUP	TREATMENT	LEVEL	NO. OF TEST	NO. OF EXAMINED	ACF					TOTAL
					1	2	3	4 ≤ ACF	TOTAL	
1	+	Dammarresin	0	20	4.6 ± 4.0	25.9 ± 15.7	34.7 ± 18.7	58.9 ± 33.8	124.0 ± 63.8	
2	+	Dammarresin	0.03	20	6.1 ± 4.1	26.0 ± 13.2	37.0 ± 18.6	61.7 ± 43.7	130.7 ± 73.5	
3	+	Dammarresin	0.125	20	4.0 ± 2.9	21.4 ± 13.1	31.0 ± 16.3	52.4 ± 44.6	108.7 ± 70.8	
4	+	Dammarresin	0.5	20	5.0 ± 3.1	23.0 ± 11.9	33.9 ± 16.8	68.4 ± 32.1	130.3 ± 58.6	
5	+	Dammarresin	2.0	19a	5.8 ± 3.0	28.4 ± 15.6	41.1 ± 20.4	73.0 ± 41.0	148.3 ± 74.7	

MEDIUM-TERM MULTI-ORGAN CARCINOGENESIS BIOASSAY OF DAMMAR RESIN IN RATS
ABERRANT CRYPT FOCI (ACF) DATA

GROUP	TREATMENT	LEVEL	NO. OF TEST	NO. OF EXAMINED	TOTAL	
					AC	AC/ACF
1	+	Dammarresin	0	20	438.0 ± 238.6	3.46 ± 0.34
2	+	Dammarresin	0.03	20	465.1 ± 291.3	3.40 ± 0.44
3	+	Dammarresin	0.125	20	392.6 ± 291.4	3.52 ± 0.49
4	+	Dammarresin	0.5	20	483.6 ± 229.3	3.76 ± 0.49*
5	+	Dammarresin	2.0	19a	547.3 ± 291.1	3.63 ± 0.25

Table 27

MEDIUM-TERM MULTI-ORGAN CARCINOGENESIS BIOASSAY OF DAMMAR RESIN IN RATS
MUCIN-DEPLETED FOCI (MDF) DATA

GROUP NO.	TREATMENT		LEVEL (%)	NO. OF EXAMINED	MDF				TOTAL
	DMBDD	TEST CHEMICAL			1	2	3	4	
1	+	Dammar resin	0	20	2.2 ± 2.0	2.6 ± 1.7	1.7 ± 1.3	1.2 ± 1.8	7.6 ± 4.1
2	+	Dammar resin	0.03	20	2.7 ± 1.9	2.7 ± 2.1	1.5 ± 1.5	1.1 ± 1.5	8.0 ± 4.3
3	+	Dammar resin	0.125	20	3.2 ± 2.3	2.5 ± 1.4	1.3 ± 1.2	1.1 ± 1.4	8.1 ± 4.1
4	+	Dammar resin	0.5	20	2.5 ± 2.1	2.4 ± 1.8	1.4 ± 1.3	1.6 ± 1.8	7.8 ± 4.2
5	+	Dammar resin	2.0	19a	2.6 ± 1.8	3.7 ± 2.4	1.9 ± 1.8	1.4 ± 1.5	9.6 ± 4.6

a : One animal died during the course of study.

MEDIUM-TERM MULTI-ORGAN CARCINOGENESIS BIOASSAY OF DAMMAR RESIN IN RATS
MUCIN-DEPLETED FOCI (MDF) DATA

GROUP NO.	TREATMENT		LEVEL (%)	NO. OF EXAMINED	TOTAL	
	DMBDD	TEST CHEMICAL			MD	MD/MDF
1	+	Dammar resin	0	20	17.8 ± 12.9	2.28 ± 0.62
2	+	Dammar resin	0.03	20	17.6 ± 13.4	2.12 ± 0.41
3	+	Dammar resin	0.125	20	17.1 ± 10.2	2.04 ± 0.59
4	+	Dammar resin	0.5	20	18.3 ± 10.9	2.31 ± 0.75
5	+	Dammar resin	2.0	19a	22.1 ± 11.7	2.29 ± 0.55

a : One animal died during the course of study.

Table 28

MEDIUM-TERM MULTI-ORGAN CARCINOGENESIS BIOASSAY OF DAMMAR RESIN IN RATS

QUANTITATIVE DATA FOR GST-P POSITIVE FOCI (MEAN \pm S.D.)

GROUP NO.	TREATMENT		LEVEL (%)	NO.OF EXAMINED	NO./cm ²	GST-P POSITIVE FOCI AREA(mm ² /cm ²)
	DMBD	D				
1	+	Dammar resin	0	20	2.837 \pm 1.735	0.201 \pm 0.162
2	+	Dammar resin	0.03	20	2.741 \pm 1.446	0.158 \pm 0.111
3	+	Dammar resin	0.125	20	4.310 \pm 2.079	0.308 \pm 0.159 *
4	+	Dammar resin	0.5	20	4.937 \pm 1.476 **	0.377 \pm 0.157 **
5	+	Dammar resin	2.0	19	6.598 \pm 2.716 **	0.488 \pm 0.243 **

*, ** : Significantly different from control group at P<0.05, 0.01, respectively.

ダンマル樹脂 (Dammar resin) の安全性評価に関する研究

研究分担者 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た。雄 F344 ラットに 5 種類の発がん物質によるイニシエーションを行った後、ダンマル樹脂を 0%, 0.03%, 0.125%, 0.5%, 2% の濃度で混じた飼料を経口投与した。その結果、0.5% 投与群および 2% 投与群において、肝臓の絶対重量の増加が、また 2% 投与群において、肝臓の相対重量にも増加が見られた。2% 投与群では TP、 γ -GTP の有意な高値および T-Bil、AST、ALT の有意な低値が観察された。さらに、0.5% 投与群 2% 投与群において、肝の前癌病変である胎盤型 glutathione S - transferase (GST-P) 陽性細胞巢の面積の有意な増加が見られた。現在、病理組織学的所見の解析が進行中であり、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し、近日中に最終報告として提出予定である。

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、5 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記載されている。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/DuCr1Crj) 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シ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) を腹腔内投与、第 2、5、8、11 日に 20mg/kg b.w. N-methylnitrosourea (MNU, Sigma, Cas No. 684-93-5) を腹腔内投与、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、これらの投与と並行して第 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 回測定した。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