

ラック色素の F344 ラットによる長期投与試験

坂本 義光*, 多田 幸恵*, 田山 邦昭*, 長澤 明道*,
福森 信隆*, 矢野 範男*, 湯澤 勝廣*, 高橋 博*,
池田 虎雄*, 青木 直人*

Long Term Toxicity Studies of Lac Color in F344 Rats

YOSHIMITSU SAKAMOTO*, YUKIE TADA*, KUNIAKI TAYAMA*, AKEMICHI NAGASAWA*,
NOBUTAKA FUKUMORI*, NORIO YANO*, KATSUHIRO YUZAWA*, HIROSHI TAKAHASHI*,
TORAO IKEDA* and NAOTO AOKI*

Groups of F344 rats, each consisted of 20 males and 20 females, were fed a pelleted diet containing lac color at concentrations of 0 (control), 0.313, 1.25, 5.0% for 78 weeks. An increase in the absolute and relative organ weight of parotid gland, a major salivary gland, was observed in both sexes of the 5.0% group. In the female 5.0% group, absolute and relative weight of the submaxillary gland was also increased. Dose-related histological changes were observed in the parotid gland and kidney. Histological examination of the parotid gland revealed diffuse hypertrophy of acinar cells. These changes were observed in both males and females of the groups given doses of 1.25% or more. Although mineralization at the cortico-medullary junction in kidney is a spontaneous lesion, increased incidence and enhancement of this lesion by lac color administration were observed. Incidence and severity of this lesion in females were higher than those in males. There were no dose-related changes in clinical signs, mortality, body weights, and food and water consumption in either male or female rats. Except for the salivary glands, changes indicating obvious toxicity of lac color were not observed in organ weights, hematological and serum biochemical examination.

Keywords : ラック色素 lac color, 食品添加物 food additive, F344 ラット F344 rats, 78 週間投与試験 78 - week feed study

はじめに

ラック色素 (Lac Color) はカイガラムシ科ラックカイガラムシ (*Laccifer lacca* KERR) の分泌する樹脂状物質から得られる赤色色素で小豆餡, 練り製品等の着色料として用いられている。毒性情報に関してはラットによる反復投与試験例の報告は少なく, 安全性評価のための十分な知見が得られていない。著者らはすでにラットを用いラック色素の短期間大量投与での作用を観察する目的で最高用量を混餌投与での上限とされる5.0%とした13週間毒性試験の結果を報告した¹⁾。13週間投与試験では体重, 摂餌・摂水量, 各臨床検査結果及び主要臓器に投与に関連した障害性の変化は認められなかった。しかし

組織学的に投与群で耳下腺の肥大及び自然発生病変である腎鉍質沈着の程度が増強される傾向が認められた。今回はこれら組織変化の長期投与における経過に注目し, また13週間試験で体重変化のなかった5.0%を最高濃度とした78週間長期投与試験を行った。

実験材料及び方法

被験物質及び動物 : ラック色素は(株)アイゼン製の抽出物として純度100% (Lot No. 950718) のものを使用した。動物は F344/DuCrj (日本チャールスリバ社), 雌雄, 4 週齢を購入し, 1 週間予備飼育後実験に用いた。

飼育方法 : 動物はバリヤ-飼育施設内で飼育し, ベルト式飼育架台の懸下式ステンレス製ケージに個別に収容し

* 東京都立衛生研究所毒性部病理研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3 - 24 - 1

* The Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health
3 - 24 - 1, Hyakunincho, Shinjuku-ku, Tokyo, 169-0073 Japan

た.水(ろ過滅菌器経由水道水)及び固形飼料を自由に摂取させた.

投与方法及び期間: ラック色素は粉末飼料(日本農産製; ラボ MR ストック)に添加し固型化したものを摂取させた. 添加飼料の作製は前報¹⁾と同様に作成した. なお当所食品添加物研究科における分析によればラック色素中のラッカイン酸の含量は約90%であり, また試験飼料中には設定した濃度の色素が含まれていた. 実験は1群20匹とした. ラック色素の0.313, 1.25, 5.0%添加飼料摂取群とラボ MR ストックのみの対照群の4群を設定し, ラットの5週齢時より78週間摂取させた.

一般状態の観察, 体重及び摂餌・摂水量の測定: 試験期間中すべてのラットについて状態観察を毎日行った. また体重及び摂餌・摂水量の測定は投与開始週より2及び4週毎に行った. 投与終了後ラットはエ-テル麻酔下で大腿動静脈より採血後, 放血屠殺し以下の検査に供した.

血液, 血清生化学的検査: 実験終了時に生存したラットから得られた血液について多項目自動血球計算装置E-400(東亜医用電子KK)を用い白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 平均血色素量, 平均赤血球容積, 血小板数を測定した. また採取した血液から調製した血清について Automatic Analyzer 7150(日立製)を用い Table 2 に示した11項目について測定した.

解剖, 病理学的検査: 解剖は実験終了時に屠殺例のすべてについて行なった. 諸臓器は肉眼的に観察した後, 摘出した臓器のうち Table 3 に示した臓器を秤量した. その

他心臓, 肺, 甲状腺, 副甲状腺, 気管, 縦隔, 食道, 胃, 小・大腸, 膵臓, 前立腺, 精巣上体, 精囊, 膀胱, 大腿骨, 骨格筋について秤量臓器と同様10%緩衝ホルマリン固定後, パラフィン包埋切片を作製しヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を行なった. 組織学的検査は途中死亡例についても生存例と同様に行った.

統計学的処理: 体重, 摂餌・摂水量, 血液・血清学的検査及び臓器重量等の測定値の検定は前報¹⁾で示した方法によって行い, 危険率は全て5%においた.

結 果

今回の試験では1群20匹を用いて行った. 各群で見られた途中死亡例のうち雌対照群の4例, 0.313及び1.25%群の1例はいずれも比較的早期の死亡で, 剖検所見では摂取した飼料が口腔内から食道及び気道上部を閉塞しているのが観察された. 死亡動物に腫瘍の発現, 顕著な組織変化や死亡前に感染症の兆候もなく, また同様に作成した飼料を用いた13週間投与試験¹⁾では今回のような死亡例はなかったことから原因は不明であるが偶発的な事故によるものと考え, これらの動物を20例から除外した.

途中死亡: Table 1 に示すように実験期間中の途中死亡例数は雄では20例中, 0.313%群で3例(死亡週; 43, 47, 67週), 5.0%群で1例(70週)であり, 対照群及び1.25%群では全例が生存した. 雌では対照群16例中1例(69週), 0.313%及び1.25%群で各々19例中1例(73, 51週), 5.0%群20例中1例(77週)であった. 死亡発生率に投与との関連は認められなかった. 組織学的に雄0.313%群の3例は各々胸腺腫, 下垂体腺腫及び脳星細

Table 1. Survival, Body Weight, Food Consumption, Intake of Lac Color and Water Consumption

Dose	Survival ^{a)}	Body weight (g)		Food Consumption (g/rat/day)	Lac color intake		Water consumption (g/rat/day)
		Initial	Final		Daily (mg/kgBW/day)	Total (g/kgBW/78wks)	
Male							
0%	20/20	111 ± 4	374 ± 26	13.4 ± 0.8	0	0	15.9 ± 1.1
0.313%	17/20	111 ± 4	377 ± 33	13.4 ± 0.9	136.0	74.3	16.4 ± 0.8
1.25%	20/20	110 ± 4	377 ± 35	13.7 ± 0.8	562.1	306.9	16.6 ± 1.1
5.0%	19/20	111 ± 5	386 ± 19	14.4 ± 0.8	2,265.4	1,236.9	17.2 ± 0.9
Female							
0%	15/16	88 ± 4	224 ± 22	9.4 ± 1.0	0	0	13.2 ± 0.7
0.313%	18/19	87 ± 5	209 ± 20	9.2 ± 0.7	168.5	92.0	12.5 ± 0.5
1.25%	18/19	88 ± 5	212 ± 14	9.5 ± 0.8	690.4	377.0	13.6 ± 0.8
5.0%	19/20	87 ± 4	214 ± 17	10.3 ± 1.1	2,818.1	1,538.7	13.3 ± 0.7

a) initial number/number at autopsy

Values are mean ± SD except for those of Lac color intake.

胞種，5.0%群の1例は単核球性白血病，雌では対照群及び5.0%群の1例は単核球性白血病，0.313%及び1.25%群の1例は各々下垂体腺腫及び中皮腫が観察された。

一般症状及び生存率：解剖時生存例では投与期中皮膚，被毛及び眼球の状態や自発運動にラック色素投与の影響を示唆する変化は認められなかった。Table 1 に示すように生存率は雌雄ともに投与による影響は認められなかった。

体重：Table 1 に投与開始時及び解剖時の体重を示した。解剖時体重は雌雄ともに各投与群で対照群と差がなかった。また投与期間中の各投与群の体重変動はいずれも対照群と比べ顕著な差はなかった。

摂餌・摂水量：Table 1 に示すように平均摂餌量は，雌雄ともに対照群と投与群で顕著な差はなかった。また高濃度群での飼料に対する忌避によるこぼし量の増加もなく，ラック色素の摂取量も設定濃度に比例していた。平均摂水量も雌雄ともに対照群と投与群で差は認められなかった。

血液学的検査：白血球数，血小板数，赤血球数及び赤血球関連項目の測定値には雌雄の各投与群で対照群と比べ差はなかった。

血清生化学検査：雌雄の各値を Table 2 に示した。雄では1.25，5.0%群で中性脂肪 (TP) の，5.0%群で尿素窒素 (UN) の低下がみられた。雌では5.0%群でアミラ - ゼ (AMY)，トランスアミナ - ゼ (ALT，AST) の増加，また1.25%群でアルカリホスファターゼ (ALP)，0.313%群で UN の低下が認められた。ALT，AST では用量に関連した増加傾向がみられた。

臓器重量：Table 3 に示すように，5.0%群雄では耳下腺が，また雌では耳下腺及び顎下腺が絶対重量及び体重比重量ともに有意に増加した。耳下腺重量の増加の割合は対照群に比べ雄で約2.5倍，雌で4倍であった。また顎下腺では雄5.0%群で絶対重量が，雌0.313及び1.25%群で相対重量が対照群に比べ大きい値を示した。舌下腺重量は投与による重量増加はみられなかった。その他雌5.0%群で腎体重比重量が大きかった。

解剖所見：雌雄5.0%群の全例で耳下腺の肥大及び舌根部表面の暗紫色の着色が観察された。

組織所見：ラック色素投与に関連した変化として雌雄で肉眼所見に一致して耳下腺の腺房細胞の肥大が認められた。変化を示す細胞は対照群に比べ細胞質はエオジン染色性が低下し，微細泡沫状で核は対照群に比べやや小形で核質が濃縮傾向にあった。腺房細胞の肥大は1.25%群から散在性に見られ，5.0%群では全例で組織全体に巨

って認められた。各群の腺房細胞の肥大の程度を一定面積に存在する核数で示した。核数の測定は倍率400倍で，1例，1切片当たり5カ所の $100 \times 100 \mu m^2$ の面積について行い，その平均値を個々の動物の核数とした。各群10例について測定し，その平均値を求めた。Table 4 に示すように雌雄ともに対照群に比べ，ラック色素量に比例し肥大の程度が増していた。5.0%群の対照群に対する肥大の割合は，雌雄ともに2.7倍で，組織学的にも雌雄の差は明らかでなかった。顎下腺は漿液腺細胞の軽度な腫大が見られたが雌雄の差は明らかでなかった。舌下腺では組織学的に対照群と顕著な差は認められなかった。その他の臓器で対照群と投与群に共通して見られた主な変化は肝臓の小胆管増生，細胞浸潤巣及び肝細胞の好塩基性小増殖巣，腎臓の尿細管好塩基性変性及び皮髄境界部鉍質沈着，脾臓ヘモジリン沈着などであった。このうち病変の程度の現れ方に投与との関連の見られた変化は腎臓の皮髄境界部の尿細管の鉍質（石灰様物質）沈着であった。Table 5 に示すように雄対照群ではこの変化を示す例はほとんど見られなかったが，雌では全例で極軽度な変化として認められた。用量に伴い1.25%群から雄で極軽度～軽度の変化が，また雌では軽度～中等度の変化を示す例数が多く観察された。その他の組織変化の発現頻度や程度は用量との関連は認められなかった。剖検時暗紫色の着色が見られた舌では組織学的には対照群と差はなかった。生存例における腫瘍性病変は下垂体腺腫，精巣間質細胞腫，子宮内膜ポリ - プ，副腎髄質細胞腫，単核球白血病などが対照群及び投与群，またはいずれかに認められた。各腫瘍の発現率は極めて低く，また投与による影響も認められなかった。

考 察

天然着色料のラットによるラック色素の混餌投与による78週間毒性試験を行った。今回の実験における動物の年齢は解剖時83週齢に相当する。報告されている F344 ラットの83週齢時の生存率は雄96.6%，雌96.2%とされている³⁾。今回の実験における各群の生存率のうち雄0.313%群では88%とやや低かった。死亡した3例はそれぞれ異なった腫瘍の発現が観察されおり，0.313%群の死亡例の発現は偶発的ものと考えられた。その他の雌雄の対照群，投与群ともに95～100%であった。また体重及び摂餌・摂水量には変化もなく，ラック色素は78週間投与によっても致死性の障害作用はないものと考えられる。

血清生化学検査において雌5.0%群で AMY，ALT，AST の増加が認められた。AMY は膵臓や耳下腺に多く含まれ，血清中の AMY の変動は膵炎や耳下腺炎等の

Table 2 . Serum Biochemical Examination

		Dose ^{a)}			
		0% (Control)	0.313%	1.25%	5.0%
Male		20 ^{b)}	17	20	19
ALP	IU/l	486 ± 89 ^{c)}	507 ± 115 ^{d)}	474 ± 109	502 ± 101
ALT	IU/l	119 ± 25	124 ± 28	98 ± 19	121 ± 53
AMY	IU/l	1,427 ± 151	1,397 ± 313	1,385 ± 156	1,498 ± 146
AST	IU/l	165 ± 38	162 ± 47	133 ± 32	162 ± 89
ALB	g/dl	2.5 ± 0.1	2.5 ± 0.2	2.5 ± 0.1	2.5 ± 0.1
CRE	mg/dl	0.49 ± 0.03	0.49 ± 0.04	0.48 ± 0.04	0.49 ± 0.03
CHO	mg/dl	156 ± 16	170 ± 61	145 ± 26	149 ± 19
TP	g/dl	6.4 ± 0.2	6.3 ± 0.5	6.2 ± 0.2*	6.2 ± 0.2*
UN	mg/dl	18.7 ± 1.2	18.0 ± 1.3	18.4 ± 1.6	17.1 ± 1.5*
Na	mg/dl	140 ± 2	140 ± 3	140 ± 1	140 ± 2
K	mEq/l	5.01 ± 0.2	4.97 ± 0.5	4.94 ± 0.26	4.84 ± 0.17
Female		15 ^{b)}	18	18	19
ALP	IU/l	288 ± 33 ^{c)}	261 ± 27 ^{*e)}	263 ± 56*	278 ± 38
ALT	IU/l	70 ± 18	84 ± 51	86 ± 21	91 ± 23*
AMY	IU/l	1,230 ± 131	1,140 ± 167	1,225 ± 120	1,567 ± 380*
AST	IU/l	113 ± 33	120 ± 28	140 ± 34	156 ± 43*
ALB	g/dl	2.8 ± 0.1	2.8 ± 0.2	2.8 ± 0.2	2.8 ± 0.2
CRE	mg/dl	0.46 ± 0.03	0.48 ± 0.06	0.45 ± 0.04	0.45 ± 0.05
CHO	mg/dl	141 ± 14	161 ± 87	142 ± 24	144 ± 17
TP	g/dl	6.4 ± 0.1	6.4 ± 0.4	6.5 ± 0.2	6.4 ± 0.3
UN	mg/dl	20.9 ± 1.8	19.2 ± 1.2*	19.4 ± 1.1	19.0 ± 2.9
Na	mg/dl	139 ± 2	139 ± 1	140 ± 1	140 ± 1
K	mEq/l	4.55 ± 0.21	4.64 ± 0.63	4.42 ± 0.27	4.51 ± 0.22

Abbreviation : ALP=alkaline phosphatase, ALT=alanine aminotransferase, AMY=amylase, AST=aspartate aminotransferase, ALB=albumin, T-BIL=total bilirubin, T-CHO=total cholesterol, CRE=creatinine, TG=triglyceride, TP=total protein, UA=uric acid, UN=urea nitrogen, CA=calcium, NA=sodium, K=potassium

a) Concentration of Lac color in the diets. b) Number of rats examined. c) Mean ± SD. d) n=16. e) n=17.

* Significantly different from control group (p<0.05).

場合に測定の意味があると言われている^{4,5)}。耳下腺の肥大は今回の試験において組織学的な比較では雌雄で差はなかったが、重量増加の割合は雌でより大きかった。雌5.0%における AMY 値の増加は肥大の程度が雄に比べて強いことを反映しているものと思われる。雌5.0%群で ALT, AST の増加がみられた。組織学的に対照群と共通して小胆管の増生や肝細胞増殖巣が見られた。いずれも自然発生病変⁶⁾として知られている病変であるが、発現頻度や変化の強さに投与による影響はなかった。また投与群に特徴的に肝細胞の変性、壊死等の変化もなかったことから、雌5.0%群における AST, ALT 増加の毒性的意義な少ないと考えられる。その他雄5.0%群で TP, UN が雌0.313%群で TP 及び1.25%群で ALP の低下が認められたが用量との関連がないことから偶発的な変化と

考えた。

今回の実験では雌5.0%群で耳下腺に加えて顎下腺の重量増加が認められた。対照群と比べその割合は軽度であった。前実験¹⁾では各唾液腺は秤量せず、組織学的に耳下腺についてのみ肥大の程度を観察したが、今回の結果からラック色素の作用は耳下腺に特異的な作用ではないことが示された。雌5.0%群で腎体重比重量の増加が認められた。組織学的に皮膚境界部の鉍質沈着との関連が考えられるが、明らかな用量相関や特徴的な組織変化がないことから体重の変動等に伴った二次的な変化と考えられた。組織学的に投与に関連した変化は耳下腺の肥大及び腎の鉍質沈着であった。これらの変化はすでに報告した13週間投与試験¹⁾において観察された変化と組織学的に同様の性質の変化であった。このうち耳下腺の変

Table 3 . Organ Weights

Organs	Dose ^{a)}			
	0% (Control)	0.313%	1.25%	5.0%
Male	20 ^{b)}	17	20	19
Brain (mg)	2,142 ± 75 ^{b)} (575 ± 36) ^{c)}	2,134 ± 57 (570 ± 52)	2,125 ± 52 (568 ± 52)	2,125 ± 62 (551 ± 22)
Liver (g)	11.41 ± 1.16 (3.05 ± 0.19)	11.91 ± 1.46 (3.2 ± 0.4)	10.91 ± 1.2 (2.9 ± 0.2)	11.52 ± 0.82 (2.98 ± 0.18)
R-Kidney (mg)	1,029 ± 630 (276 ± 7)	1,074 ± 82 (287 ± 38)	1,038 ± 102 (276 ± 18)	1,068 ± 70 (276 ± 14)
Spleen (mg)	767 ± 96 (205 ± 19)	972 ± 529 (256 ± 144)	788 ± 157 (209 ± 36)	831 ± 205 (216 ± 57)
R-Testis (mg)	1,552 ± 259 (417 ± 73)	1,504 ± 330 (399 ± 81)	1,479 ± 312 (394 ± 83)	1,660 ± 458 (429 ± 111)
Prostate (mg)	264 ± 53 (70.8 ± 13.8)	252 ± 60 (67.0 ± 14.8)	242 ± 54 (64.3 ± 12.8)	242 ± 52 (62.8 ± 13.0)
R-Adrenal (mg)	21.1 ± 3.5 (5.6 ± 0.9)	19.0 ± 2.5 (5.1 ± 1.1)	21.9 ± 10.1 (5.8 ± 2.5)	19.7 ± 2.5 (5.1 ± 0.8)
R-Parotid (mg)	208 ± 44 (55.3 ± 12.1)	183 ± 42 (48.5 ± 12.9)	219 ± 44 (59.5 ± 10.5)	531 ± 128* (137.5 ± 32.0)*
R-Submaxillary (mg)	245 ± 15 (65.4 ± 5.9)	250 ± 14 (65.5 ± 4.8)	258 ± 24 (70.5 ± 6.8)	269 ± 15* (70.0 ± 4.7)
R-Sublingual (mg)	35.9 ± 3.5 (9.6 ± 1.3)	36.3 ± 5.2 (9.5 ± 1.3)	38.2 ± 5.7 (10.3 ± 0.9)	38.7 ± 3.7 (10.1 ± 0.9)
Female	15 ^{b)}	17	18	19
Brain (mg)	1,909 ± 64 ^{b)} (859 ± 73) ^{c)}	1930 ± 49 (929 ± 80)*	1,947 ± 52 (921 ± 54)	1,920 ± 37 (904 ± 60)
Liver (g)	6.51 ± 0.70 (2.91 ± 0.17)	6.06 ± 0.44 (2.91 ± 0.15)	6.00 ± 0.54 (2.83 ± 0.18)	6.17 ± 0.49 (2.89 ± 0.20)
R-Kidney (mg)	683 ± 44 (307 ± 22)	670 ± 41 (322 ± 28)	686 ± 37 (324 ± 18)	719 ± 50 (339 ± 36)*
Spleen (mg)	461 ± 89 (205 ± 30)	444 ± 52 (212 ± 20)	506 ± 284 (240 ± 137)	420 ± 51 (198 ± 28)
Uterus (mg)	984 ± 261 (448 ± 142)	1,069 ± 316 (514 ± 147)	1,096 ± 265 (520 ± 130)	1,064 ± 189 (504 ± 109)
R-Ovary (mg)	32.2 ± 4.2 (14.5 ± 1.9)	28.9 ± 4.7 (13.8 ± 2.0)	29.3 ± 3.6 (13.8 ± 1.2)	28.8 ± 4.2 (13.6 ± 2.6)
R-Adrenl (mg)	23.5 ± 2.1 (10.6 ± 1.0)	23.3 ± 2.9 (11.2 ± 1.3)	22.9 ± 4.6 (10.8 ± 2.3)	24.2 ± 2.0 (11.4 ± 1.7)
R-Parotid (mg)	120 ± 38 (53.7 ± 17.2)	138 ± 30 (66.3 ± 14.9)	150 ± 23 (71.6 ± 11.3)	470 ± 96* (221.8 ± 44.1)*
R-Submaxillary (mg)	173 ± 14 (77.0 ± 4.0)	177 ± 7 (84.9 ± 7.7)*	183 ± 11 (87.1 ± 6.2)*	188 ± 12* (89.2 ± 5.3)*
R-Sublingual (mg)	28.6 ± 3.6 (12.7 ± 1.2)	29.1 ± 2.8 (14.0 ± 1.3)	29.6 ± 2.9 (14.1 ± 1.4)	29.2 ± 3.8 (13.8 ± 1.6)

a) Concentration of Lac color in the diets. b) Number of rats examined.

c) Absolute weight (mean ± SD). c) Relative weight (mg or g/100g body weight, mean ± SD).

* Significantly different from control group (p<0.05).

Table 4 . Number of Nuclei of Acinar Cells per $10^4 \mu m^2$ in Parotid Gland of Rats

Sex		Dose			
		0% (Control)	0.313%	1.25%	5.0%
Male	10 ^{a)}	31.3 ± 3.2 ^{b)}	30.9 ± 3.4	23.9 ± 3.6*	11.4 ± 1.9*
Female	10	35.3 ± 4.0	35.9 ± 3.0	24.6 ± 4.6*	12.9 ± 2.6*

a) No. of rats examined. b) Values are mean ± SD.

One slide per rat was used to count No. of nuclei/ $100 \times 100 \mu m^2$ of acinar cells, and for each slide, 5 areas were counted. Values, thus, represent means for 10 rats in each group.

* : Significantly different from 0% (control) group ($p < 0.05$)

化は投与群にのみ認められた。今回の0.313及び1.25%群における耳下腺の肥大の程度はいずれも13週間試験¹⁾の結果と同様か、またはより軽度であったと考えられた。さらに5.0%群においても腺房細胞の壊死や炎症性反応また増殖性病変の発現も見られないことから、耳下腺の変化は進行性のものではないと考えられる。耳下腺を含む唾液腺の肥大はヒトや動物で種々の原因で起こることが知られている⁷⁾。実験的にはラットやマウスで主に口腔内への様々な刺激により自律神経系を介して起こることが報告されている⁷⁾。ラック色素による作用においても同様な作用機序が考えられるが、さらに検討する必要があると思われる。腎の変化はいわゆる自然発生病変²⁾であるが、投与に伴ってその程度が強くなった。しかし腎機能の指標である血清 UN, CRE 値に組織障害を示唆する変動は認められなかった。また変化の程度は13週間試験結果に比べむしろ軽度であり障害性の低い病変と考えられる。各群の生存例で観察された腫瘍はいずれも

F344ラットで多発することが知られている自然発生腫瘍であった⁸⁾。今回の試験では投与期間が78週間と短かったがラック色素投与によってこれらの腫瘍の発現が増加することもなく、また特徴的な腫瘍の発現もないものと思われる。今回の実験では耳下腺の肥大及び腎鈣質沈着以外には一般状態や体重、摂餌及び摂水量、血液学的検査結果、主要臓器の重量や組織変化には対照群と顕著な差がないことから、ラック色素の78週間投与における障害性は飼料中濃度5.0%においても低いものと考えられる。

まとめ

ラットによるラック色素 0.313, 1.25, 5.0%添加飼料の78週間投与試験を行った。投与に関連して耳下腺の肥大及び自然発生病変である腎の石灰沈着の程度が強くなったが壊死及び炎症などの障害性病変及び増殖性病変の発現は認められなかった。また体重、摂餌・摂水量、血液学的及び血清生化学的検査結果、主要臓器には特に顕著な変化は認められず、今回の78週間投与においてもラック色素の障害作用は低いものと考えられた。

文 献

- 1) 坂本義光, 多田幸恵, 田山邦昭, 他: 東京衛研年報, 49, 255-266, 1998
- 2) Iwata, H., Hirouch, Y., Inoue, H. and Enomoto, M: *Exp. Anim.* 35, 299-305, 1986
- 3) 山本利男, 各務 進, 額田久雄, 井上博之: フィッシャ - ラット, 33-35, Fischer ラット研究会編, 1990
- 4) 谷本義文: 実験動物の血液・尿生化学, 101, 1988, ソフトサイエンス, 東京
- 5) 馬場忠雄, 石塚義之: 検査値のみかた, 臨床医, 19, 増刊号, 144-145, 1993
- 6) 吉村慎介, 山口 肇, 今井 清: フィッシャ - ラット, 104-106, Fischer ラット研究会編, 1990
- 7) Buchner, A and Sreebny, L. M.: *Oral Surg.*, 34, 209-222, 1972
- 8) Haseman, j.k., Hailey, J.R. and Morris, R.W.: *Toxicologic Pathology*, 26, 428-441, 1998

Table 5 . Incidence and Severity of Mineralization in Cortico-Medullary Junction in Kidney of Male and Female rats

Sex		Dose			
		0% (Control)	0.313%	1.25%	5.0%
Male		20 ^{a)}	17	20	19
	- ^{b)}	19	15	13	3
	±	1	1	6	2
	+	0	1	1	5
	++	0	0	0	0
Female		15	18	18	19
	-	0	0	0	0
	±	11	11	7	0
	+	4	7	9	3
	++	0	0	2	14
	+++	0	0	0	2

a) Number of rats examined.

b) Severity : - ; no changes, ± ; very slight
+ ; slight, ++ ; moderate, +++ ; marked