

食品添加物規格基準設定等試験検査経費

食品添加物安全性再評価試験
(平成10年度報告)

キチンの亜慢性毒性試験
(最終報告書)

[Redacted]

担当者

[Redacted]

部長

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 [Redacted]

[Redacted]

【はじめに】

キチン (poly- β -(1 \rightarrow 4)-N-acetyl-D-glucosamine) はムコ多糖の一種で、節足動物の皮膚、軟体動物の殻、菌類の細胞膜等の構成成分として自然界に広く存在する^{1)~3)}。現在、一般的に利用されているキチンはカニやエビ等の甲殻類十脚目のクチクラを原料としている⁴⁾。性状は白色、無定形粉末または繊維状で、水、有機溶媒およびアルカリに不溶であり、キチナーゼおよびリゾチームによって分解され、N-acetyl-D-glucosamine およびそのオリゴ糖を生ずる^{3), 5)}。

キチンは生体親和性が高く、かつ生体内で分解され吸収されることから医療材料（手術用縫合糸、創傷被覆剤）として利用されている。また、食品、化粧品、農業分野での活用も増加している。特に、食品添加物として厚生省食品添加物リストに掲載されているほか、天然の数少ない塩基性アミノ多糖である等の特徴を生かした特定保健用食品や整腸剤等への応用が期待されている⁴⁾。毒性作用については、マウスやイヌ等を用いた実験で、経口、皮下、腹腔内投与のいずれにおいても毒性は報告されていない⁴⁾。しかし、我が国では合成添加物に比較して天然添加物についての規格の作成や安全性評価が立ち遅れていることから、今回、これらの天然添加物の安全性再評価の一貫として、キチンの13週間の亜慢性毒性試験を実施した。

【試験材料および方法】

1. 被験物質および動物

被験物質として、XXXXXXXXXX製の精製キチン粉末を用いた。

動物は5週齢のF344/DuCrj系ラット (SPF) 雌雄各50匹を日本チャールス・リバー株式会社 (神奈川) より購入し、基礎飼料 (CRF-1 固形飼料, 日本チャールス・リバー株式会社) と水道水で6日間馴化飼育した後、無作為に雌雄各5群 (各群10匹) に分け、試験に供した。

動物の飼育はバリヤーシステムの飼育室にて、室温 $24 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ 、換気回数18回/時 (オールフレッシュ)、12時間蛍光灯照明、12時間消灯の条件下で行った。動物は透明なポリカーボネート製ケージ (幅26 cm、長さ42 cm、高さ17 cm) に3匹もしくは4匹ずつ収容し、床敷は三協ラボサー

ビス株式会社（東京）のソフトチップを用い、週2回交換を行った。飲料水として、水道水を試験期間中自由に摂取させた。

2. 試験方法

キチン添加飼料の製造はオリエンタル酵母工業株式会社（東京）に依頼した。飼料に添加したキチンの安定性試験および飼料製造におけるキチンの混合均一性試験は日本化薬フードテクノ株式会社（群馬）に依頼した。安定性試験は、5%および0.2%の割合でキチンを混合した粉末飼料について、製造直後、2週間冷蔵保存（4℃）後、4週間冷蔵保存（4℃）後および4週間冷蔵保存（4℃）したのち1週間室温放置した後に、飼料中のキチン含量を求めた。その結果、いずれの飼料においても保存期間中にキチン含量の変化は認められなかった。従って、本試験での飼料の保存方法は4週間冷蔵保存（4℃）とし、飼料の製造は4週ごとに行うよう依頼した。混合均一性試験は、5%および0.2%の割合でキチンを添加後、混合機の上部、中間部、下部よりサンプリングし、飼料中のキチンを定量した。その結果、飼料中に添加されたキチンは混合機内部で均一に分散されていることが確認された。

雌雄各4群を被験物質投与群とし、5%、1.7%、0.6% および0.2%の割合でキチンを添加した粉末飼料を13週間自由に摂取させた。その他に対照群として雌雄各1群にはキチンを含まない基礎飼料（CRF-1 粉末飼料）を同期間自由に摂取させた。試験期間中、全動物の一般状態を連日観察し、体重および摂餌量の測定を週1回行った。投与最終日に全動物を一晩絶食させた後、エーテル麻酔下に開腹、腹部大動脈より採血し、瀉血、屠殺、剖検した。諸臓器は肉眼的に観察した後摘出し、脳、肺、心臓、脾臓、肝臓、副腎、腎臓および精巣については重量測定の後、また鼻腔を含む頭蓋、下垂体、舌、気管、甲状腺、食道、胃、小腸、大腸、膵臓、膀胱、前立腺、精嚢腺、子宮、膣、乳腺、リンパ節、胸骨、大腿骨、脊髄、眼球、皮膚および筋肉等については摘出後直ちに10%中性緩衝ホルマリン液にて固定した。ただし、精巣は、対照群および5%投与群の各5匹をブアン氏液にて固定した。その後、各臓器および組織を切り出し、通常の方法によりパラフィン包埋後、薄切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン（H.E.）染色を施して、病理組織学的に検索を行った。採取した血液については、多項目自動血球計数装置（M-2000型、東亜医用電子株式会社、兵庫）にて白血球数（WBC）、赤血球数（RBC）、ヘモグロビン量（Hb）、ヘマトクリット値（Ht）、平均赤血球容積（MCV）、平均

赤血球色素量 (MCH), 平均赤血球色素濃度 (MCHC) および血小板数 (PLT) の測定を行ったほか, 実験動物用血液細胞自動分析装置 (MICROX HEG-120A 型, 立石電機株式会社, 東京) にて白血球の型別分類を行なった。また, 血清を分離後, 凍結し, [REDACTED] に依頼し下記検査項目について測定を行なった。

血清生化学的検査項目 : 総蛋白 (TP), アルブミン・グロブリン比 (A/G), アルブミン (Alb), グルコース (Glc), 総コレステロール(TC), 尿素窒素 (BUN), クレアチニン (CRNN), ナトリウム (Na), クロール (Cl), カリウム (K), カルシウム (Ca), 無機リン (P), glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT), アルカリホスファターゼ (ALP), γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP), コリンエステラーゼ (ChE).

3. 統計学的処理方法

血液学的・血清生化学的検査結果および臓器の絶対重量と相対重量については, 各群の分散比を Bartlett の方法で検定し, 等分散の場合は一元配置の分散分析を行い, 不等分散の場合は Kruskal-Wallis の方法により検定を行った。群間に有意差が認められた場合の多重比較は, Dunnet の方法で対照群と各被験物質投与群との間で有意差検定を行った。

【結 果】

1. 一般状態

試験期間中の動物の一般状態については, いずれの群においても特記すべき変化は認められず, すべての動物が試験終了時まで生存した。

2. 体 重

試験期間中の各群の体重の推移を Fig.1 に示した。雄では, 5%投与群において軽度の体重抑制がみられた。しかし, 雌雄とも対照群と被験物質投与群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

3. 摂餌量および被験物質摂餌量

試験期間中の摂餌量の推移を Fig.2 に, ラット 1 匹 1 日当たりの平均摂餌

量および被験物質摂取量を Table 1 に示した。摂餌量の推移については、雌雄とも対照群と被験物質投与群との間に差は認められなかった。また、平均摂餌量に関しても対照群と被験物質投与群との間に差はみられず、被験物質であるキチンの摂取量も被験物質の用量段階にほぼ相関していた。

4. 血液学のおよび血清生化学的検査結果

血液学のおよび血清生化学的検査の結果を Table 2, 3 に示した。対照群に対する有意差検定の結果、雄では、白血球数が 5%投与群で有意に減少した。また、TP 値、Alb 値および Ca 値の上昇が 0.2%投与群で、P 値の上昇が 5%および 1.7%投与群で、CRNN 値の低下が 0.6%投与群で、Na 値の低下がすべての投与群で、Cl 値の低下が 0.2%投与群で、K 値の低下が 5%、1.7%および 0.6%投与群で、GOT 値の低下が 5%、1.7%および 0.6%投与群で、ALP 値の低下が 1.7%および 0.6%投与群で有意に認められた。また、雌では、Ca 値の上昇が 5%投与群で、P 値の上昇がすべての投与群で、CRNN 値の低下が 5%投与群で、Na 値の低下が 0.6%および 0.2%投与群で、Cl 値の低下がすべての投与群で有意に認められた。

この他、白血球の型別分類の結果、雄では、いずれの型の白血球においても被験物質投与群と対照群との間に差はみられなかった。また、雌では、0.2%投与群で好酸球数の比率が対照群の $0.9 \pm 0.6\%$ に対し $2.1 \pm 1.2\%$ と有意に高かった ($P < 0.05$)。

5. 臓器重量

絶対重量および相対重量をそれぞれ Table 4, Table 5 に示した。絶対重量については、雄の 5%投与群の肺 (右)、心臓および脾臓重量、1.7%および 0.2%投与群の肺重量 (右) の有意な減少が認められた。相対重量については、雄の 5%、1.7%、0.2%投与群および雌の 0.6%投与群で脳重量の有意な増加が認められた。その他の臓器の重量については雌雄ともに対照群との間に差はみられなかった。

6. 病理組織学的検索結果

病理組織学的検索の結果、雌雄とも対照群を含むすべての群の動物において、心臓および肝臓のグリソン鞘や小葉内に、リンパ球を主体とする炎症性細胞の局所的な浸潤が認められ、腎臓に尿細管の再生像が認められた。また

、雌の各群において、腎臓に鉍質沈着を示す動物がみられた。しかし、これらの変化はいずれも軽度であり、病変の程度および発症率も、対照群と被験物質投与群との間に差はみられなかった。

【考 察】

今回、F344 ラットを用いてキチンの混餌投与による 13 週間の亜慢性毒性試験を実施した。その結果、一般状態、平均体重および摂餌量においては、雌雄とも被験物質投与による用量依存性の明らかな差は認められなかった。

血液生化学的検査の結果、雄では、Na 値および K 値の投与量に依存した低下が認められ、Cl 値の低下が 0.2% 投与群で、P 値の上昇が 5% および 1.7% 投与群で、CRNN 値の低下が 0.6% 投与群で認められた。しかし、これらの変化は正常値の範囲内であった^{6)~9)}。雌では、Na 値の低下が 0.6% および 0.2% 投与群で、Cl 値の低下および P 値の上昇がすべての投与群で、Ca 値の上昇が 5% 投与群で、CRNN 値の低下が 5% 投与群で有意に認められたが、これらの変化も正常値の範囲内であった^{6)~9)}。また、投与群において TP 値、Alb 値、A/G 比、BUN 値のいずれにおいても対照群との間に明らかな差がみられず、腎重量、腎の病理組織学的変化に投与に起因する変化を認めなかったことから、上記の血液生化学パラメーターに見られた変化と腎障害との関連性は低いと考えられた。有意差は認められなかったものの、雄ラットの最高用量群で軽度の体重増加抑制が観察された。その原因は明らかではないが、5% 投与群での摂餌量が他の投与群ないし対照群と差を認めなかったことから、相対的なカロリー摂取量の差によるものと考えられた。

このほか、いくつかの生化学的検査項目および臓器重量が変動したが、いずれも投与用量との間に明らかな相関性はみられず、その変動幅も軽度であったこと、また、組織学的にそれらの変化を裏付ける所見も認められなかったことから、毒性学的意義は少ないものと考えられた。

キチンは経口投与された後、腸内細菌の分泌するキチナーゼにより消化され、生成するオリゴ糖が消化器官から吸収されることにより、様々な生物活性を示すと推定される^{2),4)}。しかしキチンの毒性については、マウスを用いた実験では、経口投与による急性毒性および変異原性は認められず、50 週間の経口投与によっても毒性は認められていない^{4),10)}。

本研究においても、いずれの投与群も毒性学的に明らかな変動を示すパラメーターを認めず、病理組織学的に明かな毒性所見も認めなかった。以上より、ラットでの混餌投与によるキチンの毒性は極めて低く、無影響量 (NOEL) は5%以上であると考えられた。

【文 献】

- 1) Austin, P. R., Brine, C. J., Castle, J. E. and Zikakis, J. P.: Chitin: New facets of research. *Science*, **212**, 749-753 (1981)
- 2) Lisbeth, I.: Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. *Pharmaceutical Research*, **15**, 1326-1331 (1998)
- 3) 玉虫文一 他(編) : 岩波理化学辞典, 岩波書店, 東京 (1985)
- 4) キチン・キトサン研究会(編) : キチン, キトサンハンドブック, 技報堂出版, 東京 (1995)
- 5) 今堀和友, 山川民夫(監修) : 生化学辞典, 東京化学同人, 東京 (1990)
- 6) 谷本義文 : 実験動物の臨床化学, 清至書院, 東京 (1981)
- 7) 石井 暢, 吐山豊秋, 坂口 孝(監訳) : 実験動物とヒトの血液・臨床生化学検査値集, 清至書院, 東京 (1995)
- 8) 豊田和弘, 川西 徹, 畝山智香子, 高橋道人 : F344 ラットにおける流動パラフィンの亜慢性毒性試験, 国立医薬品食品衛生研究所報告, **112**, 64~70 (1994)
- 9) 豊田和弘, 林 修次, 畝山智香子, 川西 徹, 高田幸一, 高橋道人 : β -cyclodextrin 13 週間経口投与 F344 ラットにおける肝病変, 国立医薬品食品衛生研究所報告, **113**, 36~43 (1995)
- 10) 渡部俊彦, 日野綾子, 小野幸栄, 三上 健, 松本達二, 鈴木茂生, 鈴木益子, 又平芳春, 坂井和男 : キチンおよび低分子キチン長期経口投与老齢マウスの免疫細胞に及ぼす影響について, キチン・キトサン研究, **3**, 11~15 (1997)

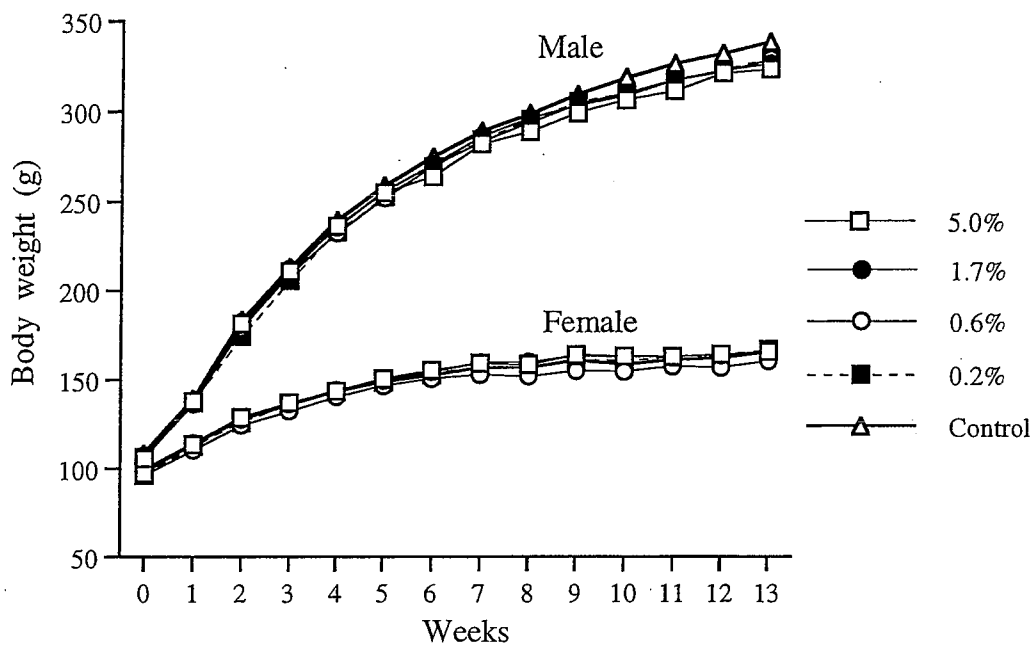


Fig. 1. Growth curves of male and female F344 rats treated with chitin for 13 weeks

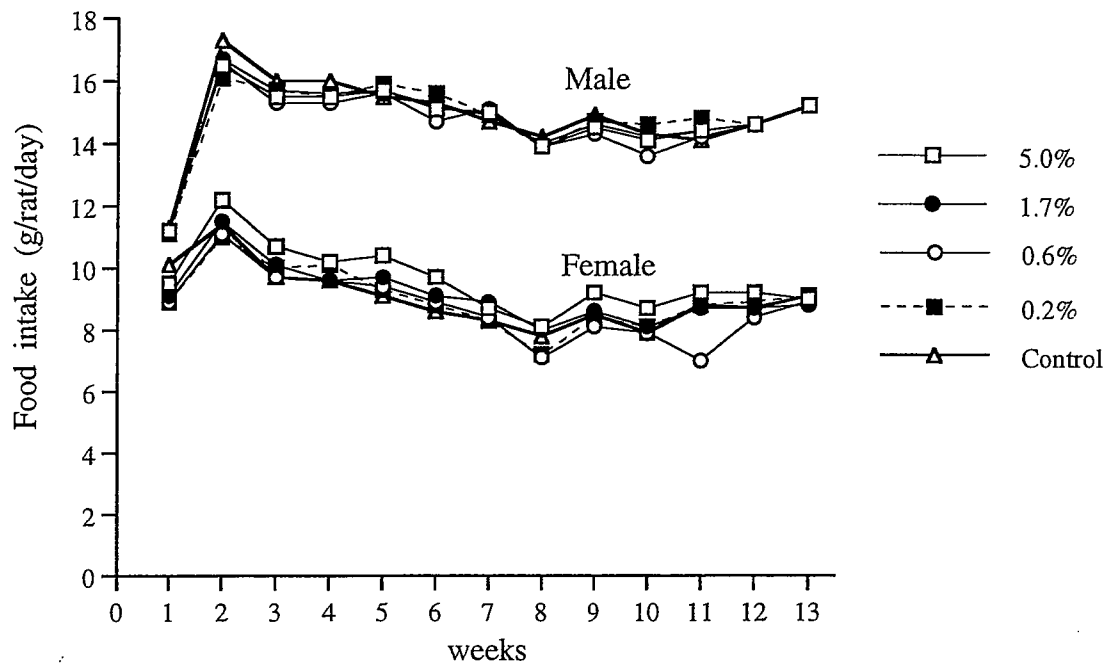


Fig. 2. Daily food intakes of male and female F344 rats treated with chitin for 13 weeks

Table 1. Average daily intakes of food or chitin per rat

Sex	Groups	No of rats examined	Daily intakes of	
			Food (g/rat)	Chitin (mg/rat)
Male	Control	10	14.7	—
	0.2 %	10	14.7	29
	0.6 %	10	14.6	87
	1.7 %	10	14.8	252
	5 %	10	14.9	745
Female	Control	10	9.6	—
	0.2 %	10	9.2	18
	0.6 %	10	8.7	52
	1.7 %	10	9.0	153
	5 %	10	9.1	453

Table 2. Hematological and serum biochemical data of F344 male rats treated with chitin for 13 weeks

Items	Groups				
	Control (10) ^{a)}	0.2 % (10)	0.6 % (10)	1.7 % (10)	5 % (10)
WBC ($\times 10^2 / \mu 1$)	45.8 \pm 5.9b)	51.3 \pm 8.4	45.6 \pm 6.5	43.8 \pm 3.7	38.2 \pm 2.9 *
RBC ($\times 10^4 / \mu 1$)	914 \pm 39	931 \pm 32	926 \pm 19	936 \pm 37	938 \pm 50
Hb (g / dl)	15.0 \pm 0.6	15.3 \pm 0.5	15.3 \pm 0.3	15.3 \pm 0.5	15.4 \pm 0.6
Ht (%)	43.6 \pm 1.9	44.6 \pm 1.7	44.2 \pm 1.1	44.4 \pm 1.7	44.4 \pm 2.3
MCV (fl)	47.7 \pm 0.4	47.9 \pm 0.3	47.7 \pm 0.3	47.4 \pm 0.5	47.4 \pm 0.4
MCH (pg)	16.4 \pm 0.1	16.4 \pm 0.2	16.5 \pm 0.1	16.4 \pm 0.1	16.4 \pm 0.2
MCHC (g / dl)	34.5 \pm 0.2	34.3 \pm 0.4	34.6 \pm 0.3	34.6 \pm 0.5	34.7 \pm 0.5
PLT ($\times 10^4 / \mu 1$)	81.3 \pm 3.4	82.5 \pm 2.8	80.9 \pm 2.6	82.9 \pm 3.8	78.9 \pm 4.4
TP (g / dl)	6.49 \pm 0.19	6.71 \pm 0.23 *	6.56 \pm 0.16	6.48 \pm 0.10	6.41 \pm 0.11
A / G	2.21 \pm 0.13	2.23 \pm 0.12	2.19 \pm 0.12	2.27 \pm 0.08	2.28 \pm 0.12
Alb (g / dl)	4.46 \pm 0.10	4.63 \pm 0.12 **	4.51 \pm 0.12	4.49 \pm 0.07	4.44 \pm 0.11
Glc (mg / dl)	141 \pm 12	140 \pm 15	133 \pm 5	136 \pm 8	143 \pm 7
TC (mg / dl)	75.9 \pm 6.2	81.9 \pm 6.0	74.3 \pm 5.1	72.2 \pm 4.3	69.6 \pm 7.0
BUN (mg / dl)	19.6 \pm 1.4	20.5 \pm 1.4	19.1 \pm 1.3	20.2 \pm 2.2	20.2 \pm 2.6
CRNN (mg / dl)	0.30 \pm 0.05	0.26 \pm 0.5	0.23 \pm 0.05 **	0.28 \pm 0.04	0.25 \pm 0.05
Na (mEQ / l)	147 \pm 1	146 \pm 1 *	146 \pm 1 *	145 \pm 1 **	144 \pm 1 **
Cl (mEQ / l)	105 \pm 1	104 \pm 1 **	105 \pm 1	105 \pm 1	105 \pm 1
K (mEQ / l)	4.67 \pm 0.20	4.52 \pm 0.15	4.29 \pm 0.27 **	4.24 \pm 0.28 **	4.14 \pm 0.18 **
Ca (mg / dl)	10.3 \pm 0.2	10.6 \pm 0.1 **	10.3 \pm 0.2	10.3 \pm 0.1	10.4 \pm 0.1
P (mg / dl)	5.71 \pm 2.6	6.06 \pm 0.29	6.04 \pm 0.18	6.18 \pm 0.50 **	6.21 \pm 0.20 **
GOT (IU / l)	78.7 \pm 3.7	73.4 \pm 9.7	68.8 \pm 8.3 **	64.4 \pm 5.1 **	64.7 \pm 4.5 **
GPT (IU / l)	52.6 \pm 3.8	53.0 \pm 7.0	51.7 \pm 4.2	50.1 \pm 4.8	48.0 \pm 2.2
ALP (IU / l)	395 \pm 24	387 \pm 32	341 \pm 24 **	350 \pm 22 **	360 \pm 48
γ -GTP (IU / l)	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2
ChE (IU / l)	6.20 \pm 1.03	5.30 \pm 1.06	5.90 \pm 0.99	5.10 \pm 0.88	5.40 \pm 0.52

a) : Numbers in parenthesis represent the number of samples examined.

b) : Mean \pm S. D.

**, * : Significantly different from the respective control group at $p < 0.01$ and $p < 0.05$

Table 3. Hematological and serum biochemical data of F344 female rats treated with chitin for 13 weeks

Items	Groups				
	Control (10) ^{a)}	0.2 % (10)	0.6 % (10)	1.7 % (10)	5 % (10)
WBC ($\times 10^2 / \mu 1$)	28.1 \pm 5.9 ^{b)}	33.0 \pm 5.1	28.8 \pm 5.1	30.7 \pm 5.7	28.7 \pm 4.8
RBC ($\times 10^4 / \mu 1$)	866 \pm 131	903 \pm 38	901 \pm 29	878 \pm 62	871 \pm 36
Hb (g/dl)	15.3 \pm 2.2	16.0 \pm 0.6	16.1 \pm 0.5	15.6 \pm 1.0	15.5 \pm 0.5
Ht (%)	43.3 \pm 6.6	45.3 \pm 1.8	44.9 \pm 1.5	43.7 \pm 3.0	43.4 \pm 1.7
MCV (fl)	50.0 \pm 0.4	50.2 \pm 0.3	49.9 \pm 0.2	49.8 \pm 0.3	49.8 \pm 0.2
MCH (pg)	17.7 \pm 0.3	17.7 \pm 0.2	17.8 \pm 0.2	17.7 \pm 0.3	17.8 \pm 0.3
MCHC (g/dl)	35.4 \pm 0.7	35.2 \pm 0.4	35.8 \pm 0.3	35.6 \pm 0.5	35.8 \pm 0.4
PLT ($\times 10^4 / \mu 1$)	80.6 \pm 12.7	83.6 \pm 4.9	85.2 \pm 4.4	80.6 \pm 7.2	80.3 \pm 4.2
TP (g/dl)	6.28 \pm 0.24	6.32 \pm 0.16	6.18 \pm 0.17	6.33 \pm 0.14	6.26 \pm 0.07
A/G	2.78 \pm 0.20	2.79 \pm 0.15	2.87 \pm 0.16	2.79 \pm 0.15	2.85 \pm 0.23
Alb (g/dl)	4.61 \pm 0.19	4.65 \pm 0.14	4.58 \pm 0.09	4.65 \pm 0.13	4.63 \pm 0.10
Glc (mg/dl)	114 \pm 10	111 \pm 9	107 \pm 10	108 \pm 9	111 \pm 7
TC (mg/dl)	92.4 \pm 6.2	96.0 \pm 5.9	97.4 \pm 7.6	91.1 \pm 7.3	94.8 \pm 6.2
BUN (mg/dl)	18.0 \pm 1.5	17.9 \pm 1.6	17.9 \pm 1.5	17.5 \pm 1.5	17.5 \pm 2.1
CRNN (mg/dl)	0.30 \pm 0.05	0.28 \pm 0.06	0.29 \pm 0.07	0.28 \pm 0.04	0.22 \pm 0.04 ^{**}
Na (mEQ/l)	148 \pm 1	146 \pm 2 ^{**}	146 \pm 1 ^{**}	147 \pm 1	147 \pm 1
Cl (mEQ/l)	109 \pm 1	106 \pm 1 ^{**}	106 \pm 2 ^{**}	107 \pm 1 [*]	107 \pm 2 [*]
K (mEQ/l)	4.00 \pm 0.16	4.22 \pm 0.44	4.12 \pm 0.49	4.05 \pm 0.22	4.12 \pm 0.25
Ca (mg/dl)	10.0 \pm 0.2	10.3 \pm 0.2	10.2 \pm 0.2	10.3 \pm 0.2	10.3 \pm 0.2 [*]
P (mg/dl)	5.09 \pm 0.29	5.59 \pm 0.37 [*]	5.80 \pm 0.63 ^{**}	5.76 \pm 0.45 ^{**}	5.75 \pm 0.37 ^{**}
GOT (IU/l)	71.2 \pm 4.5	69.5 \pm 4.3	72.8 \pm 7.5	69.5 \pm 4.5	68.9 \pm 3.8
GPT (IU/l)	40.5 \pm 1.4	42.9 \pm 4.0	41.5 \pm 4.5	37.5 \pm 2.5	39.3 \pm 2.4
ALP (IU/l)	233 \pm 20	231 \pm 27	238 \pm 36	235 \pm 28	234 \pm 22
γ -GTP (IU/l)	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2
ChE (IU/l)	9.90 \pm 0.88	10.3 \pm 0.95	9.00 \pm 0.94	9.70 \pm 1.16	9.00 \pm 1.83

a) : Numbers in parenthesis represent the number of samples examined.

b) : Mean \pm S. D.

** , * : Significantly different from the respective control group at $p < 0.01$ and $p < 0.05$

Table 4. Organ weights of F344 rats treated with chitin for 13 weeks (g)

	Groups				
	Control (10) ^{a)}	0.2 % (10)	0.6 % (10)	1.7 % (10)	5 % (10)
Male					
Body weight	326.6 ± 16.9 ^{b)}	314.1 ± 10.8	316.8 ± 13.3	314.3 ± 17.1	306.9 ± 11.4
Brain	1.990 ± 0.034	1.963 ± 0.039	1.976 ± 0.047	1.964 ± 0.037	1.940 ± 0.045
Lung (R)	0.715 ± 0.054	0.651 ± 0.046 ^{**}	0.671 ± 0.043	0.666 ± 0.032 [*]	0.643 ± 0.037 ^{**}
Lung (L)	0.349 ± 0.045	0.341 ± 0.019	0.348 ± 0.031	0.351 ± 0.019	0.344 ± 0.025
Heart	1.005 ± 0.070	0.954 ± 0.037	0.977 ± 0.052	0.957 ± 0.066	0.924 ± 0.036 ^{**}
Spleen	0.654 ± 0.038	0.642 ± 0.034	0.662 ± 0.036	0.664 ± 0.027	0.612 ± 0.027 [*]
Liver	8.154 ± 0.419	7.902 ± 0.393	7.871 ± 0.402	7.779 ± 0.496	7.559 ± 0.383
Adrenal g. (R)	0.017 ± 0.003	0.016 ± 0.003	0.018 ± 0.001	0.017 ± 0.003	0.017 ± 0.003
Adrenal g. (L)	0.019 ± 0.002	0.019 ± 0.002	0.020 ± 0.002	0.019 ± 0.002	0.018 ± 0.003
Kidney (R)	1.011 ± 0.057	0.992 ± 0.039	0.988 ± 0.056	0.994 ± 0.074	0.982 ± 0.040
Kidney (L)	1.031 ± 0.047	0.995 ± 0.037	0.998 ± 0.063	1.021 ± 0.077	1.008 ± 0.042
Testis (R)	1.566 ± 0.072	1.458 ± 0.207	1.536 ± 0.055	1.565 ± 0.063	1.486 ± 0.067
Testis (L)	1.591 ± 0.064	1.579 ± 0.044	1.596 ± 0.061	1.584 ± 0.061	1.526 ± 0.089
Female					
Body weight	155.6 ± 5.2	156.2 ± 8.3	150.8 ± 6.2	155.2 ± 6.1	155.8 ± 9.4
Brain	1.763 ± 0.026	1.786 ± 0.047	1.757 ± 0.042	1.760 ± 0.045	1.756 ± 0.026
Lung (R)	0.478 ± 0.088	0.448 ± 0.028	0.434 ± 0.029	0.453 ± 0.056	0.443 ± 0.022
Lung (L)	0.245 ± 0.027	0.244 ± 0.015	0.232 ± 0.023	0.260 ± 0.085	0.237 ± 0.020
Heart	0.540 ± 0.034	0.544 ± 0.028	0.520 ± 0.024	0.540 ± 0.031	0.531 ± 0.043
Spleen	0.350 ± 0.019	0.353 ± 0.022	0.353 ± 0.019	0.356 ± 0.016	0.355 ± 0.028
Liver	3.569 ± 0.155	3.597 ± 0.164	3.444 ± 0.197	3.514 ± 0.170	3.461 ± 0.273
Adrenal g. (R)	0.018 ± 0.002	0.018 ± 0.003	0.018 ± 0.002	0.018 ± 0.003	0.018 ± 0.003
Adrenal g. (L)	0.019 ± 0.002	0.019 ± 0.003	0.020 ± 0.003	0.019 ± 0.004	0.019 ± 0.003
Kidney (R)	0.538 ± 0.018	0.540 ± 0.021	0.523 ± 0.024	0.537 ± 0.027	0.543 ± 0.036
Kidney (L)	0.544 ± 0.021	0.559 ± 0.023	0.532 ± 0.026	0.544 ± 0.022	0.549 ± 0.039

a) : Numbers in parenthesis represent the number of samples examined.

b) : Mean ± S. D.

** , * : Significantly different from the respective control group at $p < 0.01$ and $p < 0.05$

Table 5. Relative organ weights of F344 rats treated with chitin for 13 weeks (g%)

	Groups				
	Control (10) ^{a)}	0.2 % (10)	0.6 % (10)	1.7 % (10)	5 % (10)
Male					
Brain	0.61 ± 0.01 ^{b)}	0.62 ± 0.01*	0.62 ± 0.01	0.63 ± 0.01*	0.63 ± 0.01**
Lung (R)	0.22 ± 0.02	0.21 ± 0.01	0.21 ± 0.01	0.21 ± 0.01	0.21 ± 0.01
Lung (L)	0.11 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.11 ± 0.01
Heart	0.31 ± 0.02	0.30 ± 0.01	0.31 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.30 ± 0.01
Spleen	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.21 ± 0.01	0.21 ± 0.01	0.20 ± 0.01
Liver	2.50 ± 0.13	2.52 ± 0.13	2.48 ± 0.13	2.48 ± 0.16	2.46 ± 0.12
Adrenal g. (R)	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
Adrenal g. (L)	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
Kidney (R)	0.31 ± 0.02	0.32 ± 0.01	0.31 ± 0.02	0.32 ± 0.02	0.32 ± 0.01
Kidney (L)	0.32 ± 0.01	0.32 ± 0.01	0.31 ± 0.02	0.33 ± 0.02	0.33 ± 0.01
Testis (R)	0.48 ± 0.02	0.46 ± 0.07	0.48 ± 0.02	0.50 ± 0.02	0.48 ± 0.02
Testis (L)	0.49 ± 0.02	0.50 ± 0.01	0.50 ± 0.02	0.50 ± 0.02	0.50 ± 0.03
Female					
Brain	1.13 ± 0.02	1.14 ± 0.03	1.17 ± 0.03*	1.13 ± 0.03	1.13 ± 0.02
Lung (R)	0.31 ± 0.06	0.29 ± 0.02	0.29 ± 0.02	0.29 ± 0.04	0.28 ± 0.01
Lung (L)	0.16 ± 0.02	0.16 ± 0.01	0.15 ± 0.02	0.17 ± 0.06	0.15 ± 0.01
Heart	0.35 ± 0.02	0.35 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.35 ± 0.02	0.34 ± 0.03
Spleen	0.22 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.23 ± 0.02
Liver	2.29 ± 0.10	2.30 ± 0.10	2.28 ± 0.13	2.26 ± 0.11	2.22 ± 0.18
Adrenal g. (R)	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
Adrenal g. (L)	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
Kidney (R)	0.35 ± 0.01	0.35 ± 0.01	0.35 ± 0.02	0.35 ± 0.02	0.35 ± 0.02
Kidney (L)	0.35 ± 0.01	0.36 ± 0.01	0.35 ± 0.02	0.35 ± 0.01	0.35 ± 0.03

a) : Numbers in parenthesis represent the number of samples examined.

b) : Mean ± S. D.

**, * : Significantly different from the respective control group at $p < 0.01$ and $p < 0.05$