

F344 ラットによるガルシニアパウダーの1年間反復投与毒性試験法による長期投与効果（中間報告）の概要について

ガルシニアパウダーの1年間反復投与毒性試験法による長期投与効果について、国立医薬品食品衛生研究所から中間報告がなされた。

この調査は、いわゆる健康食品の素材等の中から、流通状況等を勘案して試験品目を選定し、国立医薬品食品衛生研究所にその素材等の長期投与の健康影響に関する試験を依頼しているものであり、試験結果等の概要は下記のとおりである。

記

1 目的

近年の健康志向と相まって消費が拡大している「健康食品」の素材の1つであるガルシニア^{※1)}の長期摂取による健康影響を検討すること。

2 試験方法

F344/DuCrj ラット(SPF)を用い、ガルシニアパウダー（ガルシニア乾燥果皮から水で抽出したエキスをカルシウムを加えてヒドロキシクエン酸^{※2)}を安定化した後、乾燥、粉末化したもの。ヒドロキシクエン酸 66.2%含有、やや黄褐色を帯びる白色粉末）を飼料に 0, 0.2, 1.0 及び 5.0%の割合で混入し、52 週間連続的に雌雄各 15 匹に摂取させた。

これらのラットの体重、摂餌量を測定すると共に、26 及び 52 週目に血液学、血液化学及び病理学的検査が行われた。

3 試験結果等の要約

ガルシニアパウダーを 52 週間投与したラットの、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液化学的検査において変化は認められなかったが、ガルシニアパウダーを 5.0%の割合で飼料に混合した群(5.0%群)において、精巣に両側性の浮腫及び萎縮が観察され、また精巣の実重量及び比重量においても明らかな低値が認められた。また、52 週目に追加測定器官として加えた精巣上体にも 5.0%群で明らかな実重量及び比重量の低値が認められた。組織学的検査においては、5.0%群に両側性の精細管の萎縮、水腫、生殖細胞の消失及びセルトリ細胞^{※3)}の空胞変性などが認められ、ガルシニアパウダーを 5.0%投与することにより、雄の精巣への影響が強く示唆された。また、精巣上体では、滞留生殖細胞残屑の増加と精子滞留量の減少あるいは消失が

ガルシニアパウダー投与による影響として観察された。

本報告において明確な無毒性量^(※4)を示すことはできないが、さしあたりの無毒性レベルは 1.0%(462.6 mg/kg/day, ヒドロキシクエン酸としては 306.2 mg/kg/day)と考えられる。

ここで観察された精巣の病理組織所見の発現機序を明らかにするため、今後のさらなる調査が必要と思われる。

[項目別]

- ① 投与期間中に各群の動物が摂取したガルシニアパウダー及びヒドロキシクエン酸(含有量 66.2%)の体重 1kg 当たりの 1 日平均摂取量

	0.2%	1.0%	5.0%
ガルシニアパウダー平均摂取量			
雄 (mg/kg/day)	92.4	462.6	2,460.9
雌 (mg/kg/day)	111.5	559.5	2,864.8
ヒドロキシクエン酸平均摂取量			
雄 (mg/kg/day)	61.2	306.2	1,629.1
雌 (mg/kg/day)	73.8	370.4	1,896.5

- ② 精巣及び精巣上体重量

	0%群	0.2%群	1.0%群	5.0%群
実重量 (g)				
26 週目 精巣	3.17±0.19	3.08±0.10	3.15±0.10	1.49±0.86**
52 週目 精巣	3.30±0.17	3.04±0.73	3.06±0.32	1.48±0.65**
精巣上体	1.05±0.12	1.00±0.14	1.06±0.13	0.58±0.15**
比重量 (g%)				
26 週目 精巣	0.86±0.04	0.86±0.03	0.86±0.04	0.43±0.25**
52 週目 精巣	0.78±0.04	0.74±0.18	0.74±0.08	0.37±0.16**
精巣上体	0.25±0.04	0.24±0.04	0.26±0.03	0.15±0.04*

注：*及び**は、0%群と比べてそれぞれ5%、1%の危険率で有意差があるもの。

- ③ 病理解剖学的所見（精巣）

26 週目の剖検において、雄の精巣では 5.0%群の 6 例に両側性の浮腫を伴う萎縮、1 例に両側性の浮腫が観察された。52 週目の剖検においては、雄 0.2%及び 1.0%群の精巣の各 1 例に片側性の萎縮、5.0%群の精巣の 7 例に両側性の浮腫を伴う萎縮、5.0%群の精巣の 1 例に両側性の浮腫が観察された。

- ④ 病理組織学的所見（精巣及び精巣上体、別表）

主な所見は、精巣では、1)精細管の萎縮、2) 精細管間隙の水腫、3) 生殖細胞の変性(もしくは変性性剥離)、4) 生殖細胞の消失、5)セルトリ細胞の空胞変性、6)ライディッヒ細胞^{註3)}の反応性増殖、及び7) 精細管の石灰化など、また、精巣上体では、1)精子の滞留量、及び2) 滞留する精子と、その他の細胞の変性残屑などの増加あるいは減少によって示される。

この中で特に、精巣では 1)、3)、4)、5)、また精巣上体では 1)によって変化の特徴が認められた。

岩田らは¹⁾、F344 ラットの 57 週齢において精細管の萎縮が 2.5%、生殖細胞の減少が 6.3%発現することを報告し、当所の背景データにおいても F344 ラットに同様の所見が 10%程度発現することがわかっている。52 週目の 0.2% 群及び 1.0%群の各 1 例は、5.0%群と同様の精細管の萎縮、生殖細胞の消失等が認められるものの、片側性であることから加齢(57 週齢)による自然発生例と推察した。

26 週の 1.0%群では、精巣のセルトリ細胞の空胞変性が 2 例認められ、精巣に影響を与えているように思われたが、52 週においては対照群と同様の判断の境界領域程度の組織変化となった。これは、剤による影響として否定できるものではないが、肯定する証拠としては他に考察すべき参考所見などがなく、判断し難いものと考えられる。

1) Iwata, H., et. al. Toxicol. Pathol., 4, 1-24, 1991.

別表 52 週間ガルシニアパウダー含有飼料を投与した雄ラットにおける病理組織学的所見

Organ / Finding	No. of animals examined	Group	26 Week				52 Week			
			0 %	0.2 %	1.0 %	5.0 %	0 %	0.2 %	1.0 %	5.0 %
			7	7	7	7	8	8	8	8
Testis										
Atrophy of seminiferous tubulus (精細管の萎縮)		—	3 ^{a)}	6	1	0	1	3	7	0
		±	2	1	6	1	7	4	0	0
		+	2	0	0	0	0	0	0	1
		++	0	0	0	1	0	0	0	0
		+++	0	0	0	5	0	1 ^{b)}	1 ^{b)}	7
Edema of intertubular space (精細管間隙の水腫)		—	2	3	0	0	1	1	1	0
		±	2	3	5	1	6	6	5	0
		+	3	1	2	0	1	0	1	2
		++	0	0	0	6	0	0	0	0
		+++	0	0	0	0	0	1 ^{b)}	1 ^{b)}	6
Degeneration of germ cell ^{c)} (生殖細胞の変性)	Spermatid (精子細胞)	—	0	1	0	5	2	4	3	6
		±	7	6	6	1	6	4	5	1
		+	0	0	1	0	0	0	0	0
		+++	0	0	0	0	0	0	0	1
	Spermatocyte (精母細胞)	—	0	2	1	5	2	5	3	6
		±	7	5	6	1	6	3	5	1
		+	0	0	0	1	0	0	0	0
		+++	0	0	0	0	0	0	0	1
Disappearance of germ cell (生殖細胞の消失)		—	2	3	1	0	2	3	0	0
		±	5	4	6	1	5	4	7	1
		+	0	0	0	0	1	0	0	0
		++	0	0	0	1	0	0	0	0
		+++	0	0	0	5	0	1 ^{b)}	1 ^{b)}	7
Vacuolar degeneration of Sertoli cells (セルトリ細胞の空胞変性)		—	3	0	0	0	4	4	3	1
		±	4	7	5	1	4	3	4	2 ^{d)}
		+	0	0	2	5	0	1 ^{b)}	1 ^{b)}	4 ^{d)}
		++	0	0	0	1	0	0	0	1 ^{d)}
Proliferation of Leydig cell (ライディッヒ細胞の反応性増殖)		—	5	7	6	1	6	7	7	4
		±	2	0	1	1	2	1	1	2
		+	0	0	0	3	0	0	0	2
		++	0	0	0	2	0	0	0	0
Calcification of seminiferous tubule (精細管の石灰化)		—	7	7	7	6	8	8	8	7
		±	0	0	0	1	0	0	0	1
Interstitial cell tumor (間質細胞腫瘍)			0	0	0	0	0	0	1	0
Epididymis										
Sperm contents (精子の滞留量)		++	7	7	7	1	6	6	7	1
		+	0	0	0	1	2	1	1	0
		—	0	0	0	5	0	1 ^{b)}	0	7
Cell debris (滞留する精子 とその他の細胞 の変性残屑)	Sperm	—	1	1	0	3	0	3	0	7
		±	6	6	7	0	8	5	8	1
		+	0	0	0	3	0	0	0	0
		++	0	0	0	1	0	0	0	0
	Others	—	5	3	3	1	7	7	4	5
		±	2	3	3	0	1	1	4	2
		+	0	1	1	3	0	0	0	1
		++	0	0	0	3	0	0	0	0

± 極軽度、+ 軽度、++ 中等度、+++ 高度

a) 障害を伴った動物数

b) 片側性の障害

c) 管内の変性残屑

× d) セルトリ細胞のみの管

注1：ガルシニア

ガルシニア (*Garcinia Cambogia*) はオトギリソウ科の一属で、アジア、アフリカ、ポリネシアなどの熱帯地方に分布する柑橘系の常緑樹である。ガルシニアは、インドや東南アジアにおいて、酸味を付与するスパイスとして、主としてその乾燥果皮をカレーや魚の漬け込みなどに用いており、長年にわたって食されてきた物である。

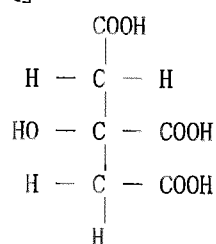
ガルシニアの果皮には、(-)ヒドロキシクエン酸が大量に含まれていることが知られている。

注2：(-)ヒドロキシクエン酸

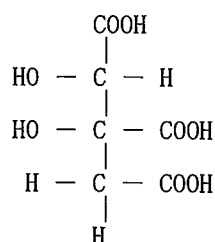
(-)ヒドロキシクエン酸は、糖質から脂肪を合成する生体内の酵素(ATP-Citrate lyase: ATP クエン酸リアーゼ)活性を抑制する作用があり、ヒトの体重減少や血中脂質改善に有効であるとする報告がなされるに及んで、一躍ダイエット用「健康食品」として脚光を浴びる存在となった。

(-)ヒドロキシクエン酸源として、ガルシニア乾燥果皮を水抽出したエキスをから製造されたパウダーや液体が利用されている。

[構造式]



クエン酸



ヒドロキシクエン酸

注3 セルトリ細胞、ライディッヒ細胞 (参考：別添)

セルトリ細胞は、精巣の精細管を構成する細胞で、生殖細胞の支持や保護(栄養の供給等)を行っている。

ライディッヒ細胞は、精巣の間質に群在する細胞で、テストステロンを分泌し、精細管の杯細胞の増殖、分化等に関与している。

注4：無毒性量

安全性試験において、生物学的なすべての有害影響が対照群に対して統計学的に有意な変化を示さなかった最大の投与量。