

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)

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

毒 性 部

井上 達

関田 清司

菅野 純

内田 雄幸

斎藤 実

梅村 隆志

松島 裕子

川崎 靖

金子 豊蔵

小川 幸男

要約

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」ガルシニアの長期摂取による健康影響を検討する目的で、ラットによる長期投与試験を実施した。ガルシニアパウダーを飼料に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匹のF344/DuCrjラット(SPF)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を行った。各群の動物が摂取したガルシニアパウダーの平均値は、0.2%群の雄で92.4mg/kg、雌で111.5mg/kg、1.0%群の雄で462.6mg/kg、雌で559.5mg/kg、5.0%群の雄で2460.9mg/kg、雌で2864.8mg/kgであった。

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。しかし、5.0%群の26及び52週目の剖検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。

1. 序文

我が国の経済の発展とともに、国民生活の水準も向上し、その結果肥満や過食による高血圧や糖尿病等の生活習慣病が増加し、社会的な問題となってきた。このような現状に対して、様々な「健康食品」が発売され、大量に摂取されるに至った。特に、ダイエットに強い要望を持つ女性の間に、瘦身健康法として様々な「健康食品」が消費されている。

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。ガルシニア属の果実や果皮はおしなべて爽快な酸味を有し、インドや東南アジアではスパイスとしてカレーに、また魚の漬け込み、ジャム、サブレー、リキュールなどに用いられ、長年にわたって食されてきた。

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。このヒドロキシクエン酸には、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¹⁾、ヒトの体重減少や血中脂質改善に有効であることが報告²⁻⁴⁾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。

ガルシニアパウダー(ヒドロキシクエン酸約66.2%含有)は、ガルシニア乾燥果皮から水で抽出したエキスを乾燥粉末化したもので、「健康食品」として市販されるようになり、その製品は粉末、顆粒、粒、錠剤、ゼリー、飴等種々にわたり、瘦身健康を意図して消費

されている。

ガルシニアは、インドや東南アジアでも長年食され、安全性について問題は無いものと考えられているが、動物実験などに基づく、安全性に関するデータに欠け、特に長期摂取による影響は明らかではない。ガルシニアあるいはその主成分であるヒドロキシクエン酸を、Medline、Toxiline、NIOSH、NIEHS、WHO、NTP など 11 のウェブサイトで検索を試みたが、毒性に関する論文はなかった。そこで、ガルシニアパウダーの長期摂取による健康影響を検討する目的で、ラットによるガルシニアパウダーの長期投与試験を、食品添加物の 1 年間反復投与毒性試験法のガイドラインに準じて行った。

2. 材料及び方法

2. 1. 動物

4 週齢の F344/DuCrj ラット (SPF) 雌雄各 73 匹を日本チャールスリバーより購入し、一週間順化の後、健康状態が良好で、試験開始日体重及び入荷時からの体重増加量がいずれも平均的な動物 60 匹を選択して用いた。群分けは、雌雄別に各群の平均体重がほぼ等しくなるように体重層別無作為割り当てにより行った。1 群の動物数は雌雄各群 15 匹とし、被験物質の項で述べるように 0.2, 1.0 及び 5.0% の 3 投与群、及び対照群 (0%) の計 4 群に振り分けた。飼育は、室温 $24 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ 、照明サイクル 12 時間 (照明 5:00~17:00) の SPF 飼育室で、ポリカーボネート製ケージに 3 匹ずつ収容し、市販の動物用飼料 (CRF-1, オリエンタル酵母工業、東京) と水道水を自由に摂取させた。実験開始時の 5 週齢ラットの平均体重は、雄で 94.9g (88~103g)、雌で 80.6g (75~88g) であった。

2. 2. 被験物質

生活衛生局新開発食品保健対策室 (当時) 及び (財) 日本健康・栄養食品協会を通じて日本新薬株式会社より、ガルシニアパウダー (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、Lot No. 10.06.08-001) の提供を受けた。ガルシニアパウダーは、乾燥果皮から水で抽出したエキスを乾燥粉末化したものである。

投与量は、食品添加物の毒性試験法ガイドラインに準じ、栄養障害等の起きない混餌投与試験の上限とされる 5%⁹⁾ を最高用量に設定した。さらに、公比を 5 とし、1.0 及び 0.2% を中及び低用量に設定し、これに基礎飼料のみを与える対照 (0%) 群を含め、計 4 群とした。

添加飼料の製造は隔週毎に行い、0, 0.2, 1.0 及び 5.0% の割合でガルシニアパウダーをラット飼育用粉末飼料 (CRF-1, オリエンタル酵母工業製) に添加混合した。これらの飼料を、5 週齢より雌雄各群 15 匹のラットに摂取させた。

2. 3. 血液学及び血液化学的検査

26 週目には各群 7 匹、52 週目には各群 8 匹 (雄の 0.2% 群のみ 7 匹) の動物について検査を行った。採血 16 時間前より、動物には除餌を行った。解剖に先だって、エーテルにより麻酔したラットの眼窩静脈叢より採血し、その血液を用いて血液学的検査、その血液より血清を分離して血液化学的検査を行った。血液学的検査は、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、ヘマトクリット値 (PCV)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン

量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、赤血球分布幅(RDW)、血小板数(Plt)、白血球数(WBC)及び白血球百分比の項目について、血液化学的検査は総蛋白質(TP)、アルブミン(A1b)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン(CRN)、尿酸(UA)、糖(Glc)、遊離脂肪酸(NEFA)、リン脂質(PL)、トリグリセリド(TG)、総コレステロール(TCho)、アルカリフォスファターゼ活性(AIP)、トランスアミナーゼ活性(ALT, AsT)、コリンエステラーゼ活性(ChE)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ活性(γ -GT)、ロイシンアミノペプチターゼ活性(LAP)、乳酸脱水素酵素活性(LDH)、カルシウム(Ca)、マグネシウム(Mg)、リン(P)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)の項目について測定した。アルブミン/グロブリン比(A/G)は上記の蛋白質量とアルブミンの測定値から算出した。

2. 4. 一般状態の観察と病理検査

毎日動物の一般状態を観察し、死亡や瀕死の動物の早期発見に努めた。体重及び摂餌量は、投与開始より12週までは毎週、その後26週までは隔週、26週より実験終了までは4週に1回測定した。26週目には各群7匹、52週目には各群8匹のラットを屠殺し、剖検を行なった。脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣/卵巣及び副腎については重量を測定した。また、下垂体、膵臓、甲状腺、顎下腺、脊髄、膀胱、精囊、精巣上体、子宮、リンパ節(腸間膜)、筋肉、坐骨神経、胸骨、胃、腸及び肉眼的に変化の認められた器官及び組織があれば摘出し、前述の臓器とともに10%ホルマリン液で固定し、常法によりパラフィン組織標本を作成し、病理組織学的検査を行なうこととした。重量を測定した臓器については、体重比重量を求めた。26週目の重量測定の結果、精巣に低値が観察されたため、52週目では雄の副生殖器、精巣上体、精囊、前立腺についても重量測定の対象とし、精巣については右側をブアン液で固定し、組織標本を作製した。

2. 5. 統計処理

血液学的検査値などの数値データは平均値で示した。血液学的検査、血液化学的検査、臓器重量のデータはBartlett法により分散の一樣性を調べた。もし、分散が一樣ならば、一元配置型の分散分析を行った。もし、群間に有意差が認められ、動物数が等しければDunnett法、等しくなければScheffeの多重比較法により投与群と対照群の平均値の一对比較検定を行なった。もし、分散が一樣でないならば、Kruskal-Wallisの方法によって順位和検定を行い、群間に有意差が認められた場合はDunnett法に基づき対照群と各群間の一对比較検定を行った。各検定結果は、危険率5%以下を「有意差あり」とし、結果に記載した。

3. 結果及び考察

3. 1. 一般状態、体重及び摂餌量(Fig. 1 ~ 2)

雌雄とも、一般状態に何等影響は認められなかった。

雄の体重では、5.0%群で24週及び26週で、対照群に比べ低値を示したが、他の群及び雌における各投与群では変化が認められなかった。

雄の摂餌量は、5.0%群で4週から6週、8週、10週及び11週で対照群に比べ高値を示

したが、他の群及び雌における各投与群では変化が認められなかった。

雄における体重の低値及び摂餌量の高値は、Fig. 1 に示すように、有意性はあるものの、極僅かな差にとどまった。

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、1日の体重 1kg 当たりの平均値(mg/kg/day)は、以下のごとくである。

ガルシニアパウダー平均摂取量	0.2%	1.0%	5.0%
雄 (mg/kg/day)	92.4±28.8	462.6±143.1	2460.9±782.3
雌 (mg/kg/day)	111.5±26.2	559.5±131.1	2864.8±668.9
ヒドロキシクエン酸平均摂取量			
雄 (mg/kg/day)	61.2±19.1	306.2±94.7	1629.1±517.8
雌 (mg/kg/day)	73.8±17.4	370.4±86.8	1896.5±442.8

3. 2. 血液学的検査 (Tables 1 ~ 4)

26 週目において、雄 5.0%群の白血球百分比の分葉核好中球比率に高値、リンパ球比率に低値、雌 5.0%群の好酸球比率に低値が認められた。

52 週目において、雄 0.2%及び 5.0%群の MCV (0%: 46.3 f1, 0.2%: 47.1 f1, 5.0%: 47.5 f1)、5.0%群の MCH に高値 (0%: 16.0 pg, 5.0%: 16.4 pg) が認められたが、それ以外に変化はなかった。

白血球百分比、MCH 及び MCV の変化はいずれも極僅かな差で、背景データの正常値の範囲内であった。

3. 3. 血液化学的検査 (Tables 5 ~ 8)

26 週目において、雌 5.0%群の ChE に低値 (0%: 3159 mU/ml, 5.0%: 2929 mU/ml) が認められた。52 週目において、雄 0.2%の ChE に高値 (0%: 729 mU/ml, 0.2%: 840 mU/ml)、5.0%群の ALT (0%: 113 mU/ml, 5.0%: 75 mU/ml) 及び Ca (0%: 10.6 mg/dl, 5.0%: 10.3 mg/dl) に低値、雌 1.0%群の Glc に高値 (0%: 104 mg/dl, 1.0%: 115 mg/dl)、ChE に低値 (0%: 3564 mU/ml, 1.0%: 3254 mU/ml) が認められた。これらはいずれも極わずかな変化であり、また背景データの正常値の範囲内であった。その他の項目に変化は無かった。

3. 4. 臓器重量 (Tables 9 ~ 12)

26 週目において、雄の 0.2%群の心臓実重量 (0%: 1.05g, 0.2%: 0.97g) 及び 5.0%群の精巣の実重量 (0%: 3.17g, 5%: 1.49g)、比重量 (0%: 0.86g%, 5.0%: 0.43g%) で低値が認められた。雌では、1.0%群の腎臓比重量で高値 (0%: 0.64g%, 1.0%: 0.69g%) が認められた。

52 週目において、雄では 5.0%群の精巣 (0%: 3.30g, 5.0%: 1.48g) 及び精巣上体 (0%: 1.05g, 5.0%: 0.58g) の実重量及び比重量に低値が認められた。その他、5.0%群の肝臓実重量に低値 (0%: 10.43g, 5.0%: 9.33g)、腎臓比重量に高値 (0%: 0.55g%, 5.0%: 0.58g%) が認められた。雌では、投与全群の肺実重量に低値 (0%: 0.85g, 0.2%: 0.78g, 1%: 0.79g, 5.0%: 0.80g)、5.0%群の肝臓実重量 (0%: 5.17g, 5.0%: 4.61g)、1.0 及び 5.0%群の脾臓実重量に低値 (0%: 0.45g, 1.0%: 0.41g, 5.0%: 0.41g)、5.0%群の脳比重量に高値 (0%: 0.88g%, 5.0%: 0.94g%) が認められた。

26 週目の 5.0%群で認められた精巣の実重量及び比重量の低値は、52 週目でも認められ、さらに 52 週目に追加測定した精巣上体にも実重量及び比重量の低値が認められ、雄の生殖器への影響は明らかであった。

その他の器官で認められた変化は、極わずかな差であり偶発的なもの、あるいは実重量で変化なく比重量で差の見られるような体重の低値(雌 52 週, 0.0%:214.3g, 5.0%:199.5g, $p<0.05$)に起因するものと考えられ、投与による影響とは思われなかった。

3. 5. 病理解剖学的所見 (Table 13)

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。雄のその他の群ならびに雌においては、器官及び組織に肉眼的な異常は認められなかった。

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。雌雄の 5.0%群の肺に白斑あるいは結節が 1~3 例に、雌の 0.0%及び 1.0%群において下垂体の血腫、0.2%及び 1.0%群において子宮の水腫が各 1 例に観察された。その他の器官及び組織に肉眼的な異常は認められなかった。

以上、臓器重量において、雄の精巣重量の低値は 5.0%群のみに認められたが、剖検においては 5.0%群の 7 例に両側性、0.2%及び 1.0%群に片側性の萎縮が 1 例ずつ観察された。

尚、0.2%及び 1.0%群各 1 例の精巣萎縮が片側性であることについては、その後の再精査によっても確認済である。

3. 6. 病理組織学的所見 (Table 14, Photograph)

3. 5.における結果に基づいて、臓器重量及び剖検において重篤な影響の認められた、精巣及び精巣上体について優先的に検査を実施した。その他の臓器組織において、臓器重量及び剖検に変化が認められなかったため、それらの病理組織学的検査結果については、別途報告する。

精巣及び精巣上体の病理組織学的所見の概要は表 14 に示した通り、その主な所見は、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) ライディッヒ細胞の反応性増殖、及び 7) 精細管の石灰化などの所見、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所見によって示されるが、この中でとくに、精巣では 1)、3)、4)、5)、また精巣上体ではとくに 1)によって変化の特徴が認められた。

1、まず、26 週で 5%群で高度(5 例)もしくは、中等度(1 例)の精細管の萎縮(6/7)が認められ、これは 52 週では 5%群で 7 例(7/8)の高度の萎縮と符合していた。対照群を含む、0.2%及び 1%の群の変化は 26 週、52 週とも変化がないか、もしくは判断の境界領域に属する変化にとどまった。

2、次に、精細管間隙の水腫は、固定条件によって観察所見が異なるので、ホルマリン固定による 26 週の変化と、ブアン固定による、52 週の変化の比較は困難であるが、前者で、5%群で中等度の変化が 6 例(6/7)、後者で 5%群に特異的に 6 例(6/8)に高度の変化が認められた。対照群を含む、その他の群では、前者、後者とも判断の境界

領域もしくは極軽度の変化にとどまった。

- 3、生殖細胞の変性もしくは変性にともなう剥離については、判断の境界領域に属する所見については、加齢変化等を伴って、対照群を含めて認められ、比較的明瞭な変化は、26週における1%群の精子細胞レベルで、5%群では精母細胞レベルで各1例(1/7)に認められ、52週では精子細胞、精母細胞両レベルで各1例(1/8)に認められたのみであった。
- 4、生殖細胞の消失については、26週、52週とも5%群にのみ、それぞれ高度の変化が5例(5/7)、及び7例(7/8)に認められ、26週では他の1例が中等度の変化を示した。この他、26週程度ならびに52週に相当する加齢変化も加味されたとされる無変化状態及び判断の境界領域に属する変化が、無投与の対照群を含む他の各群に認められた。また、52週の0.2%及び1%群には、高度の生殖細胞の消失所見が片側性に認められた。
- 5、セルトリ細胞の空胞変性については、26週の5%で6例(6/7:1例は中等度、5例は軽度)の変化を、また1%群でも軽度の変化を2例(2/7)認めた。52週でも同様の変化と考えられるものが5%群で5例(5/8:1例は中等度、4例は軽度)に認められた。また、4、で片側性に高度の生殖細胞の消失を示した精巣でも軽度の空胞変性を伴っていた。これらの空胞性変化は、成長過程や通常状態でも観察されることが知られており、この検索でも対照群、0.2%及び1.0%の各用量群で、セルトリ細胞の空胞変化が種々の程度に、判断の境界領域程度の変化として認められた。
- 6、ライディッヒ細胞の反応性増殖については、26週の5%で5例(5/7:2例は中等度、3例は軽度)の変化を、52週でも軽度の変化を2例(2/8)認めた。
- 7、精細管の石灰化あるいは間質細胞腫瘍については、精細管の石灰化は26週及び52週の5%で各1例、間質細胞腫瘍は52週の1%で1例観察されたが、これらは加齢により通常状態でも観察されることが知られている変化である。
- 8、精巣上体では、精子の滞留量の減少あるいは消失が26週の5%で6例(6/7:1例は軽度、5例は消失)、52週でも7例(7/8:消失)に認められた。52週の0.2%群の片側性の精巣でも、精巣上体における精子の消失を伴っていた。
- 9、精巣上体に滞留する精子と、その他の細胞の変性残屑の滞留量では、26週の5%で精子4例、その他の細胞で6例に増加が認められた。8にあるように52週の5%では精巣上体に流入すべき変性精子や諸細胞が消失したため、変性残屑の滞留量は逆に減少を示していた。

ガルシニア投与により、精巣の精細管において各分化段階の生殖細胞の剥離が起こり、5.0%群に見られるように最終的に生殖細胞は消失して、セルトリ細胞のみの状態となり、生殖細胞の変性もしくは変性にともなう剥離が見られなくなる。精細管で生殖細胞が剥離・脱落・消失することにより精細管は萎縮し、ライディッヒ細胞では反応性増殖が起きるものと考えられる。また精巣上体では精巣より剥離、脱落した各分化段階の生殖細胞が流入し生殖細胞残屑となり、同時に精巣での精子形成が低落あるいは消失するため精子の減少が認められるようになる。52週の5.0%群の精巣は各分化段階の生殖細胞が大量脱落したため、精巣上体では精子の消失のみならず、生殖細胞残屑が0.2%や1.0%群より少なくなったものと考えられる。以上、雄のラットにガルシニアを長期間連続投与することに

より、5.0%で著明に精巣に影響を与えることが判明した。

尚、生殖細胞の消失(Photograph: 5.0%群 No.51, 40 倍, 200 倍、精巣)の精巣所見は、剤の投与後の慢性的な極度に進行した変化と認められる。よって、ここで観察された所見の発現機構を明らかにするためには、2 週ないし 28 日間連続投与による、より早期の影響についても追加検討する必要がある。

岩田らは⁶⁾、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。

雄の肝臓、腎臓、脾臓、及び内分泌器官(下垂体、甲状腺、副腎)、雌の卵巣についても精査したが、ガルシニアパウダー投与に起因する明らかな所見はなかった。なお、精巣の病理組織学的検査の診断においては、外部専門家による再評価を受けた。

[病理組織学的検査に関する付記]

今回検索した組織標本の組織標本作成条件は、組織の固定条件等が十分に検索の目的に相応していない面があるため、通常のホルマリン固定を行った 26 週の群では 52 週間投与群に比べて、対照群を含む各群での萎縮、水腫等の所見の評価に過大視(exaggeration)が含まれている。

4、まとめ

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。しかし、5.0%群の 26 及び 52 週目の剖検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、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。精巣上体では、滞留する変性生殖細胞残屑の増加と精子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。

中用量群(1%)及び低用量群(0.2%)での変化を対照群ならびに高用量群(5%)と比較して明らかな点は、この試験結果を以って、高用量群における上に見た明らかな精巣毒性諸変化が、中用量群もしくは低用量群に及んでいると考察するに十分な情報を含んでいないことにある。すなわち、ここで見た精巣所見の多くのパラメーターでは、対照群を含む低用量及び中用量の各群で、ほぼ同程度に観察されている。有意差はないながらもセルトリ細胞の空胞変性所見が、26 週の 1%群で、軽度に認められる点は、本件の影響が、1%前後の

濃度に及ぶ可能性を十分に否定するものではないが、1) 52 週で、1%群に有意に外挿される関連所見の持続性が認められない。2) 本試験が、1 年間試験であるため所見の陳旧化傾向があり、初期変化を推定し、今回見られた変化を考察するに十分に新鮮な情報を充たしていない。そうした事情により、セルトリ細胞の空胞変性が 2 例認められた所見一点をもって、1%群に影響が及んでいるとの断定をするにはさしあたり、所見が不十分と考えられる。

本報告の段階で明確な無毒性量を示すことは従ってできないが、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。

ここで観察された影響は、障害の慢性的に進行した段階での所見であるため、毒性の標的母地と進行経過を考察することはできないが、2 週ないし 28 日間連続投与による、より早期の影響について追加検討することにより、今後のさらなる解明が可能となってゆくものと思われる。

5、文献

- 1) Walson, J.A., Fang, M., Lowenstein, J.M., Arch. Biochem. Biophys., 135, 209, 1969.
- 2) Sergio, W., Medical Hypothesis, 27, 39, 1988.
- 3) Conte, A.A., The Bariatrician-Summer, 17-19, 1993.
- 4) Ramos, R.R., Saenz, J.L.F., Aguilar, C.F.J.A., Investigacion Medica Internacional, 22, 97-100, 1995. (in Spanish)
- 5) 厚生省生活衛生局食品化学課監修“食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針” 東京、日本添加物協会、1966, p. 19-22.
- 6) Iwata, H., et. al. Toxicol. Pathol., 4, 1-24, 1991.

6、付記

インターネット(日本新薬ホームページ)上ではガルシニアの推奨摂取量を、ヒドロキシクエン酸に換算し、1 日当たり 0.5~1.5g 程度を 2~3 回に分けて摂取するのが良いと掲示されている。これを基に体重 50kg のヒトでの推定ヒドロキシクエン酸摂取量を計算すると 10~30mg/kg/day ($0.5\text{g} \div 50\text{kg} = 10\text{mg/kg/day}$, $1.5\text{g} \div 50\text{kg} = 30\text{mg/kg/day}$) になる。30mg/kg/day は雄 0.2%群の摂取量の約 50%、雄 1.0%群の約 10%、雄 5.0%群の約 2%に相当する。

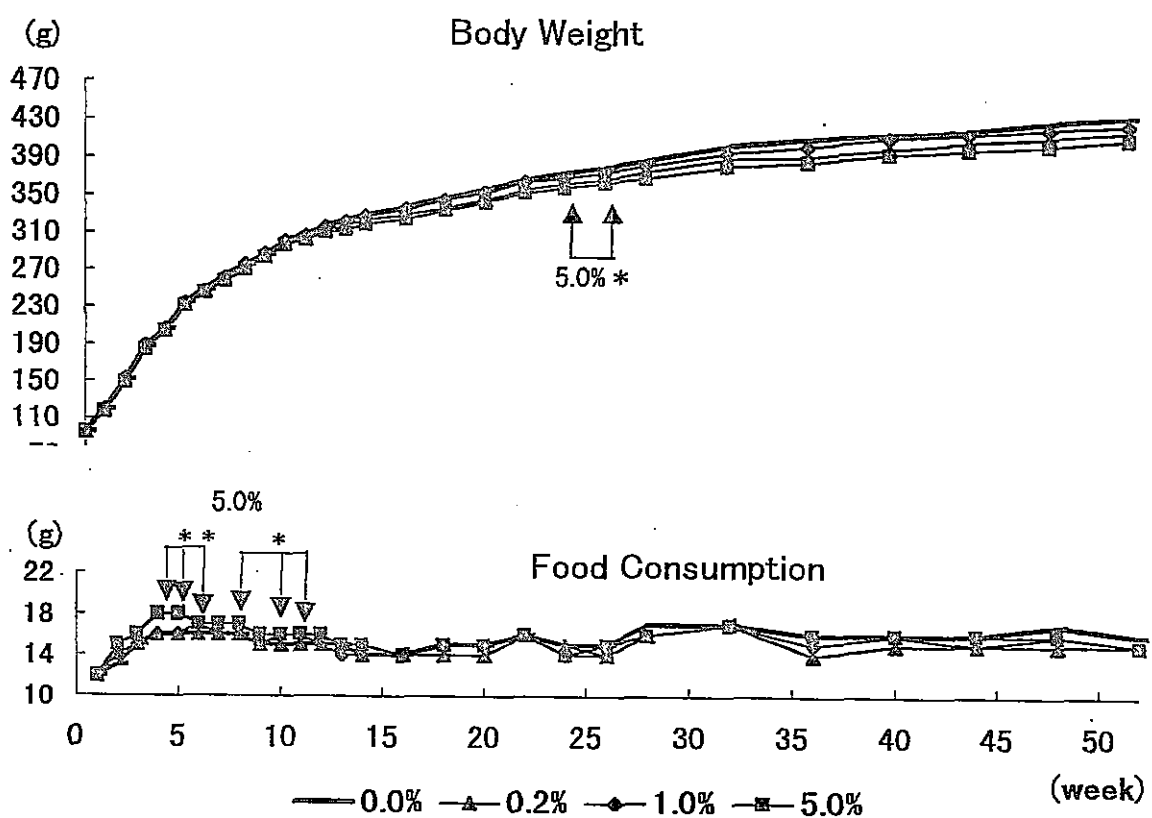


Fig.1 Curves for body weight and food consumption in male rats fed diet containing *Garcinia* extract for 52 weeks

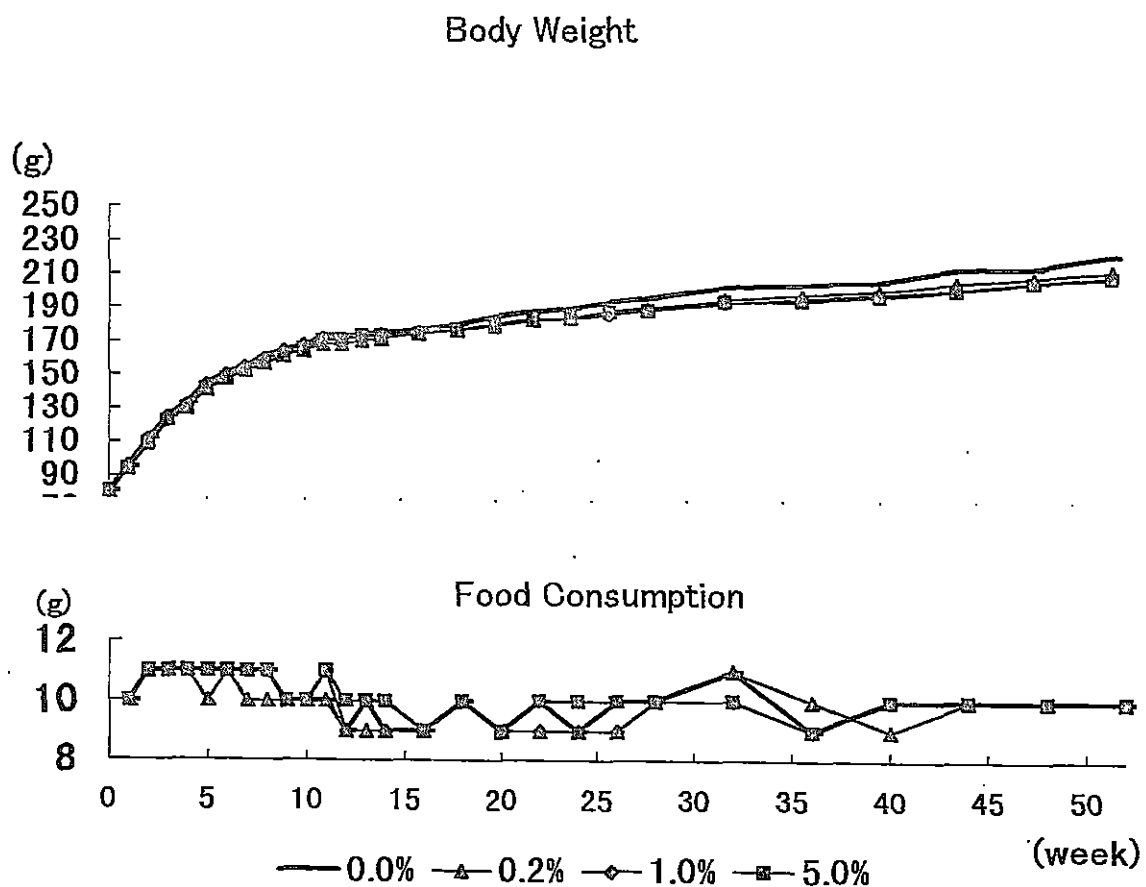


Fig.2 Curves for body weight and food consumption in female rats fed diet containing *Garcinia* extract for 52 weeks

Table 1. Hematological findings of F344 male rats fed diet containing *Gurcinia* extract for 26 weeks

Group		0.0%	0.2%	1.0%	5.0%
No. of animals		7	7	7	7
RBC	$10^4/\mu\text{l}$	963 $\pm$ 32	952 $\pm$ 31	964 $\pm$ 20	935 $\pm$ 28
Hb	g/dl	15.9 $\pm$ 0.5	15.8 $\pm$ 0.2	15.9 $\pm$ 0.3	15.8 $\pm$ 0.2
Ht	%	45.2 $\pm$ 1.8	44.7 $\pm$ 1.4	45.5 $\pm$ 1.0	44.3 $\pm$ 1.3
MCV	fl	46.9 $\pm$ 0.6	46.9 $\pm$ 0.4	47.2 $\pm$ 0.7	47.3 $\pm$ 0.4
MCH	pg	16.5 $\pm$ 0.4	16.6 $\pm$ 0.6	16.5 $\pm$ 0.3	16.9 $\pm$ 0.5
MCHC	g/dl	35.2 $\pm$ 0.9	35.5 $\pm$ 1.1	34.9 $\pm$ 0.1	35.7 $\pm$ 1.1
RDW		18.3 $\pm$ 0.2	18.4 $\pm$ 0.1	18.4 $\pm$ 0.2	18.4 $\pm$ 0.3
Plt	$10^4/\mu\text{l}$	45.9 $\pm$ 6.3	50.1 $\pm$ 5.3	57.9 $\pm$ 11.6	48.8 $\pm$ 12.0
WBC	$10^2/\mu\text{l}$	68.3 $\pm$ 8.8	69.1 $\pm$ 8.0	66.9 $\pm$ 8.2	73.3 $\pm$ 6.3
Neut-B	%	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Neut-S	%	21.1 $\pm$ 3.3	23.4 $\pm$ 2.3	23.3 $\pm$ 3.3	26.8 $\pm$ 2.3 **
Eosino	%	1.4 $\pm$ 0.4	1.1 $\pm$ 0.6	1.2 $\pm$ 0.7	1.9 $\pm$ 1.3
Baso	%	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Lympho	%	76.1 $\pm$ 3.9	73.7 $\pm$ 2.4	74.0 $\pm$ 3.2	69.2 $\pm$ 3.2 **
Mono	%	1.4 $\pm$ 0.8	1.9 $\pm$ 1.0	1.6 $\pm$ 0.7	2.1 $\pm$ 0.6
Ebl	/200WBC	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	2 $\pm$ 2

Values represent mean $\pm$ S.D.

** show significant difference from 0.0% groups at $p < 0.01$.

Table 2. Hematological findings of F344 female rats fed diet containing *Gurcinia* extract for 26 weeks

Group		0.0%		0.2%		1.0%		5.0%	
No. of animals		7		7		7		7	
RBC	$10^4/\mu\text{l}$	891 $\pm$ 23		893 $\pm$ 44		879 $\pm$ 17		906 $\pm$ 32	
Hb	g/dl	15.9 $\pm$ 0.3		16.1 $\pm$ 0.5		15.8 $\pm$ 0.3		16.3 $\pm$ 0.4	
Ht	%	44.6 $\pm$ 1.5		44.8 $\pm$ 2.1		43.9 $\pm$ 0.9		45.5 $\pm$ 1.3	
MCV	fl	50.1 $\pm$ 0.6		50.2 $\pm$ 0.3		50.0 $\pm$ 0.2		50.2 $\pm$ 0.5	
MCH	pg	17.8 $\pm$ 0.2		18.0 $\pm$ 0.4		18.0 $\pm$ 0.4		18.0 $\pm$ 0.2	
MCHC	g/dl	35.6 $\pm$ 0.6		35.9 $\pm$ 0.7		36.0 $\pm$ 0.8		35.9 $\pm$ 0.1	
RDW		18.1 $\pm$ 0.2		18.1 $\pm$ 0.1		18.0 $\pm$ 0.3		18.1 $\pm$ 0.3	
Plt	$10^4/\mu\text{l}$	47.1 $\pm$ 9.9		49.5 $\pm$ 8.5		50.1 $\pm$ 8.2		49.0 $\pm$ 14.1	
WBC	$10^2/\mu\text{l}$	48.7 $\pm$ 11.0		51.3 $\pm$ 9.3		50.1 $\pm$ 4.3		53.3 $\pm$ 11.5	
Neut-B	%	0.0 $\pm$ 0.0		0.0 $\pm$ 0.0		0.0 $\pm$ 0.0		0.0 $\pm$ 0.0	
Neut-S	%	18.3 $\pm$ 4.4		19.1 $\pm$ 3.7		16.5 $\pm$ 3.7		24.2 $\pm$ 10.3	
Eosino	%	1.9 $\pm$ 1.2		1.1 $\pm$ 0.3		1.0 $\pm$ 0.6		0.6 $\pm$ 0.6 *	
Baso	%	0.0 $\pm$ 0.0		0.0 $\pm$ 0.0		0.0 $\pm$ 0.0		0.0 $\pm$ 0.0	
Lympho	%	77.4 $\pm$ 5.3		77.8 $\pm$ 3.9		80.4 $\pm$ 3.8		72.8 $\pm$ 10.2	
Mono	%	2.4 $\pm$ 0.7		2.0 $\pm$ 0.8		2.2 $\pm$ 0.7		2.4 $\pm$ 0.2	
Ebl	/200WBC	3 $\pm$ 1		3 $\pm$ 2		3 $\pm$ 1		2 $\pm$ 1	

Values represent mean $\pm$ S.D..

* show significant difference from 0.0% groups at $p < 0.05$.