

## クチナシ青色素の F344 ラットにおける 13 週間亜慢性毒性試験

今沢 孝喜・西川 秋佳・古川 文夫・田中丸善洋  
李 仁善・金 享津・高橋 道人

## A 13-Week Subchronic Toxicity Study of Gardenia Blue in F344 Rats

Takayoshi Imazawa, Akiyoshi Nishikawa, Fumio Furukawa, Zen-yo Tanakamaru,  
In-Seon Lee, Hyoung-Chin Kim and Michihito Takahashi

A 13-week oral toxicity study of gardenia blue was performed in male and female F344 rats at the dose levels of 5.0, 2.5, 1.25, 0.6 and 0% in the diet, to determine the maximum tolerable dose (MTD) for subsequent investigation of carcinogenicity. Rats were randomly allocated to 5 groups, each consisting of 10 males and 10 females.

No groups showed decreases in body weight gain and food intake, and all animals survived until the end of the experiment.

A dose-dependent decrease in number of platelets was observed in females treated with gardenia blue in hematological examination, but not in males. No histopathological change, relating to the treatment, in megakaryocyte which is the progenitor cell of platelets was observed in the treated-females.

Serum biochemistry revealed increases in GOT and GPT in both sexes treated with the 5.0% and 2.5% gardenia blue, as compared to the control value. However, these were not considered to be specific changes because of lack of any clear dose response. In addition, no histopathological changes indicating obvious toxicity of gardenia blue were observed in the liver of both sexes treated with gardenia blue.

Based on these data, the MTD of gardenia blue for both sexes in F344 rats was considered to be 5.0% or more in the diet.

**Keywords :** gardenia blue, subchronic toxicity study, food additive, F344 rat, MTD

(Received May 31, 1996)

## 緒 言

クチナシ青色素 (Gardenia blue) は、クチナシ (*Gardenia jasminoides* Ellis) の果実抽出物と脱脂大豆粉を食用酵素  $\beta$ -グルコシダーゼおよびプロテアーゼ存在下で、作用させて得られた青色天然着色料<sup>1)</sup>である。クチナシ青色素は、50%以下の含水プロピレングリコール、30%以下の含水エタノールには容易に溶解するが、無水エタノールにはほとんど溶けず、エーテル、アセトン、クロロホルム、ベンゼンなどには不溶である。味はほとんどなく、吸湿性が少なく、色価・色調の変化はほとんどみられず、更には耐熱性、耐光性もあるため保存性も良好である<sup>2)</sup>。現在、わが国におけるクチナシ青色素の用途は冷菓、飲料、リキジュール類、チューインガム、水産加工品、漬物、農産製造加工品などに食品添加物の着色料として食品業界で多量に使用されているほか、緑色系色調調整用の合剤原料として利用されている。

クチナシ青色素のマウスにおける LD<sub>50</sub> 値は 16.7 g/kg 以上であり、マウスの 5 ヶ月間の亜急性毒性試験の最高用

量 (4%混餌投与) においても、毒性を示さないことが報告されている<sup>3)</sup>。しかし、ラットにおける毒性や発癌性については安全性評価のための十分な知見が未だ得られていない。そこで今回、ラットを用いてクチナシ青色素の短期間大量投与での毒性を明らかにする目的で、最高用量を混餌投与の上限とされる 5%とし、13 週間の亜慢性毒性試験を実施したので、その成績を報告する。

## 試験材料および方法

## 1. 被験物質および動物

クチナシ青色素はクチナシ青色素懇話会 (大阪) より供与されたものを用いた。

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・リバー社 (神奈川) より購入し、基礎飼料 (CRF-1 固型飼料, 日本チャールス・リバー社) と水道水で 1 週間馴化飼育した後、無作為に雌雄各 5 群 (各群 10 匹) に分け、試験に供した。

動物の飼育はバリエーションシステムの飼育室にて、室温 24 ± 1°C, 湿度 55 ± 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26cm, 長さ42cm, 高さ17cm)に5匹ずつ収容し, 床敷は三協ラボサービス社(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

雌雄各4群を被験物質投与群とし, 5%, 2.5%, 1.25%, 0.6%の割合でクチナシ青色素を混合した固型飼料(ラボMRストック薬添飼料, ニック食品工業(株))を13週間自由に摂取させた。その他に对照群として雌雄各1群にはクチナシ青色素を含まない基礎飼料(ラボMRストック薬添飼料)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, 瀉血後剖検した。諸臓器は肉眼的に観察した後摘出し, 脳, 唾液腺, 胸腺, 肺, 心臓, 脾臓, 肝臓, 副腎, 腎臓, 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, 膀胱, 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。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(東亜医用電子社, 兵庫, M-2000型)にて白血球数(WBC), 赤血球数(RBC), ヘモグロビン量(HGB), ヘマトクリット値(Ht), 平均赤血球容積(MCV), 血小板数(PLT)の測定を行ったほか, 血液細胞自動分析装置(立石電機, 東京, MICROX

HEG-120A型)にて白血球の型別分類を行った。また, 血清を分離後, 凍結し, SRL社(東京)に依頼し下記検査項目について測定を行った。

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), 総コレステロール(TC), 尿素窒素(BUN), クレアチニン(CR), 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),  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase( $\gamma$ -GTP), コリンエステラーゼ(Cho-E)。

## 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, 例数が等しければDunnett型で, また, 例数が異なればScheffé型で, それぞれ对照群と各被験物質投与群との間で有意差検定を行った<sup>3)</sup>。

## 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推移をFig.1に示した。雌雄とも各被験物質投与群と对照群との間に差は認められなかった。

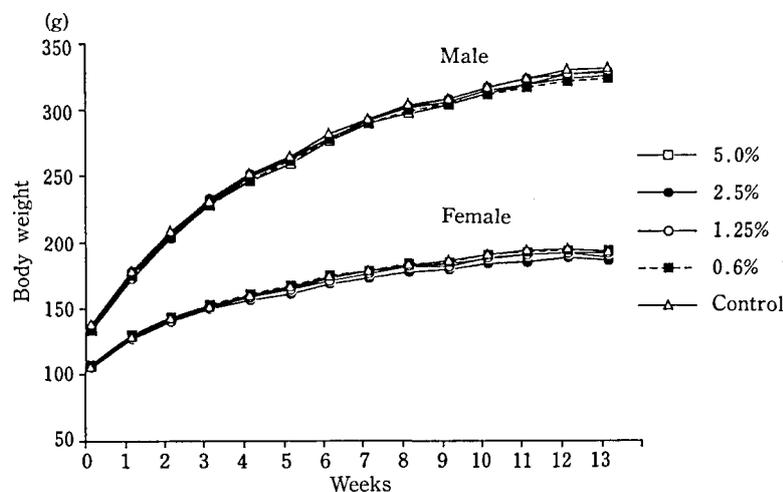


Fig. 1. Growth curves of F344 rats treated with gardenia blue for 13 weeks

Table 1. Body weight, food intake and total chemical intake in rats fed diet containing gardenia blue for 13 weeks

	Group	Final body weight (g)	Food intake (g / rat / day)	Total chemical intake (g / rat / 13wk)
Male	5.0%	312.2±14.80	15.86	72.15
	2.5%	314.3±10.66	16.21	36.89
	1.25%	312.9±8.77	15.76	17.93
	0.6%	307.9±12.96	16.03	8.75
	Control	314.0±10.04	16.15	—
Female	5.0%	176.5±7.89	10.69	48.62
	2.5%	172.4±10.07	10.58	24.07
	1.25%	178.5±6.63	10.68	12.15
	0.6%	179.9±8.37	11.03	6.02
	Control	179.3±9.62	10.96	—

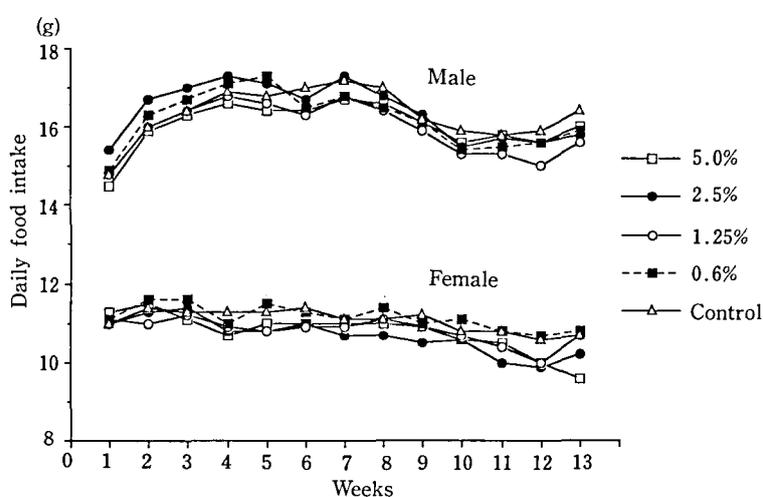


Fig. 2. Sequential changes of daily food intakes in F344 rats treated with gardenia blue for 13 weeks

### 3. 摂餌量および被験物質摂取量

雌雄各群の最終体重、摂餌量および被験物質摂取量を Table 1 に、摂餌量の推移を Fig. 2 に示した。雄の 1.25% 投与群および雌の 5.0% 投与群では 11 週目から摂餌量の減少傾向がみられたが、体重増加抑制は認められなかった。その他の雌雄各群ともに試験期間を通して対照群との間に大きな差はみられなかった。

試験期間中のラット一匹一日当たりの平均摂餌量については、雌雄とも対照群と被験物質投与群との間に大きな差はみられず、被験物質であるクチナシ青色素の摂取量も被験物質の用量段階にほぼ関連した (Table 1)。

### 4. 血液学および血清生化学的検査結果

血液学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、雄では白血球およびヘマトクリット値の上昇が 0.6% 投与群で、総コレステロールの上昇が 5% 投与群で、無機リンの減少が 5.0% 投与群で、上昇が 1.25% 投与群で、GOT 値の上昇が 5% および 2.5% 投与群で、減少が 0.6% 投与群で、

GPT 値の上昇が 5.0%、2.5% および 0.6% 投与群で、ALP 値の上昇が 2.5% および 0.6% 投与群で、 $\gamma$ -GTP 値の減少が 1.25% 投与群で有意に認められた。しかし、投与用量に相関した変化は特に認められなかった。一方、雌では PLT 値の減少が投与群全群で、GOT 値と GPT 値の上昇が 5.0% および 2.5% 投与群で、PLT 値の減少がクチナシ青色素を投与したすべての群で有意に認められた。

この他、白血球の型別分類の結果、雌雄とも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。

### 5. 臓器重量

相対重量において、雄では 1.25% 投与群の肺 (左)、2.5% 投与群の腎臓 (右) で有意な減少、0.6% 投与群の肺 (右) で有意な増加が認められた (Table 4)。雌では 2.5% 投与群の脳および腎臓で有意な増加、5% 投与群の肝臓および副腎 (右) で有意な減少が認められた (Table 5)。その他の臓器の重量については雌雄とも対照群との間に有意な差はみられなかった。

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

Item	Dose level				
	5.0%	2.5%	1.25%	0.6%	0% (Control)
<b>Hematology</b>					
WBC ( $\times 10^2/\mu\text{l}$ )	36.5 $\pm$ 4.93	33.6 $\pm$ 3.17	34.4 $\pm$ 5.42	38.3 $\pm$ 6.02 *	33.1 $\pm$ 3.28
RBC ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	934.9 $\pm$ 40.75	938.4 $\pm$ 41.62	916.9 $\pm$ 21.38	941.2 $\pm$ 38.08	917.5 $\pm$ 19.33
Hb (g/dl)	15.54 $\pm$ 0.61	15.54 $\pm$ 0.63	15.23 $\pm$ 0.34	15.67 $\pm$ 0.38	15.30 $\pm$ 0.33
Ht (%)	45.20 $\pm$ 1.99	45.21 $\pm$ 1.94	44.29 $\pm$ 1.10	45.81 $\pm$ 1.53 **	43.96 $\pm$ 1.00
MCV (fl)	48.36 $\pm$ 0.23	48.16 $\pm$ 0.55	48.32 $\pm$ 0.50	48.68 $\pm$ 0.70	47.91 $\pm$ 0.27
MCH (pg)	16.63 $\pm$ 0.27	16.57 $\pm$ 0.13	16.61 $\pm$ 0.21	16.67 $\pm$ 0.39	16.68 $\pm$ 0.18
MCHC (g/dl)	34.38 $\pm$ 0.66	34.39 $\pm$ 0.43	34.4 $\pm$ 0.66	34.22 $\pm$ 0.57	34.80 $\pm$ 0.38
PLT ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	77.22 $\pm$ 3.22	77.30 $\pm$ 2.44	77.08 $\pm$ 1.72	77.95 $\pm$ 3.40	76.30 $\pm$ 0.404
<b>Serum biochemistry</b>					
Tp (g/dl)	6.46 $\pm$ 0.05	6.52 $\pm$ 0.32	6.34 $\pm$ 0.11	6.4 $\pm$ 0.003	6.44 $\pm$ 3.23
A/G	2.88 $\pm$ 0.11	2.88 $\pm$ 0.25	2.88 $\pm$ 0.31	3.24 $\pm$ 0.33	2.88 $\pm$ 0.13
Alb (g/dl)	4.8 $\pm$ 0.002	4.84 $\pm$ 0.21	4.7 $\pm$ 0.19	4.88 $\pm$ 0.11	4.78 $\pm$ 0.08
T. Cho (mg/dl)	68 $\pm$ 2.55 **	65.4 $\pm$ 3.57	62.2 $\pm$ 3.11	63.4 $\pm$ 4.67	61.8 $\pm$ 3.03
BUN (mg/dl)	18.28 $\pm$ 1.90	21.9 $\pm$ 2.01 *	17.86 $\pm$ 0.90	20.62 $\pm$ 0.59	18.46 $\pm$ 2.30
CRN (mg/dl)	0.58 $\pm$ 0.04	0.64 $\pm$ 0.05	0.56 $\pm$ 0.05	0.56 $\pm$ 0.05	0.60 $\pm$ 0
Na (mEQ/dl)	142.4 $\pm$ 0.88	145.2 $\pm$ 1.64	144.4 $\pm$ 1.13	144.8 $\pm$ 0.84	143.8 $\pm$ 0.83
Cl (mEQ/dl)	104 $\pm$ 1.00	105.4 $\pm$ 1.34	106.6 $\pm$ 0.54	105.4 $\pm$ 2.51	105 $\pm$ 0.70
K (mEQ/dl)	4.34 $\pm$ 0.23	4.82 $\pm$ 1.11	4.32 $\pm$ 0.46	4.24 $\pm$ 0.21	4.36 $\pm$ 0.09
Ca (mg/dl)	10.04 $\pm$ 0.13	10.5 $\pm$ 0.57	10.3 $\pm$ 0.12	10.54 $\pm$ 0.22	10.24 $\pm$ 0.11
P (mg/dl)	5.22 $\pm$ 0.04 ***	6.36 $\pm$ 0.98	6.22 $\pm$ 0.20 **	6.14 $\pm$ 0.47	5.72 $\pm$ 0.13
GOT (IU/l)	120.6 $\pm$ 9.04 **	107.2 $\pm$ 4.21 *	90.8 $\pm$ 10.43	80.4 $\pm$ 2.88 ***	97.4 $\pm$ 5.27
GPT (IU/l)	59.4 $\pm$ 3.64 *	61.4 $\pm$ 2.61 **	53.2 $\pm$ 2.95	59 $\pm$ 3.08 *	53.4 $\pm$ 4.04
ALP (IU/l)	248.2 $\pm$ 13.18	277.4 $\pm$ 21.71 **	245 $\pm$ 5.48	252.6 $\pm$ 12.93 *	235.4 $\pm$ 8.21
$\gamma$ -GTP (IU/l)	1.2 $\pm$ 0.45	1.2 $\pm$ 1.30	0.4 $\pm$ 0.55 **	1.6 $\pm$ 1.34	1.8 $\pm$ 1.45
Cho-E (IU/l)	2.6 $\pm$ 2.30	6.6 $\pm$ 5.41	2.6 $\pm$ 1.95	4.8 $\pm$ 2.05 *	1.4 $\pm$ 2.07

Data represent mean values  $\pm$  S.D.\*, \*\*, \*\*\*: Significantly different from the control at  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ , respectively

## 6. 病理組織学的検索結果

病理組織学的検索の結果、雄では対照群を含めて各群とも3~6匹の動物に肝中心静脈周辺に泡沫状の空胞変性細胞がみられ、同様に雌では1~3匹の動物に空胞変性がみられた。しかし、その程度はクチナシ青色素の投与用量に相関しなかった。また、肝細胞の小壊死巣が雄の5.0, 2.5, 0.6%投与群および対照群の動物各1匹に、雌の0.6%投与群の1匹に認められた。その他、雄の心臓における心筋炎が各群それぞれ5~7匹の動物にみられた。雌の腎臓に鉍質沈着が各群それぞれ8~10匹にみられた。以上のほかには、雌雄ともにクチナシ青色素の投与に依存すると思われる病変は認められなかった。

## 考 察

今回、F344 ラットを用いてクチナシ青色素の混餌投与による13週間の亜慢性毒性試験を実施した。その結果、雌雄各群ともに平均体重から動物は順調に成育し、試験期間を通じ外見上、皮膚、体毛などに異常は認められず、被験物質の影響を受けていないことを示しているものと考えられた。

血液学的に、雌の投与群に PLT 値の有意な減少がみられたが、生物学的に正常値範囲であり、また病理組織学的

にも出血などを示唆する組織所見もみられなかったことから、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

血清生化学的に雌雄ともに2.5%以上の投与群では GOT, GPT 値の有意な上昇がみられたが、雄の0.6%投与群では有意な GOT 値の減少, GPT 値の上昇がみられた。本試験での GOT および GPT 値の変動は明らかな用量相関性のみられない軽度な変動であった。また、雄の2.5%と1.25%投与群では ALP 値の上昇がみられたが軽度な変動であり、更に肝臓を含めた諸臓器に組織障害性変化はみられなかった。したがって、これら検査項目における変動はいずれも、毒性学的意義は乏しいものと考えられた。

剖検における肉眼的観察では、消化管および各臓器とも正常で、クチナシ青色素による沈着はいずれの臓器にもなく、対照群との間に差は認められなかった。クチナシ青色素は、高分子構造を持つものであることが推定されていることから経口摂取された場合には胃、小腸および大腸においてはほとんど吸収されにくいものと思われる。実際、同じく高分子で吸収されない食用着色料や抗酸化剤について報告されている<sup>4,5)</sup>。

病理組織学的検索の結果、認められた雄の心筋炎および雌の腎臓の鉍質沈着はいずれも対照群にも発生し、クチナ

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

Item	Dose level				
	5.0%	2.5%	1.25%	0.6%	0% (Control)
<b>Hematology</b>					
WBC ( $\times 10^2/\mu l$ )	30.3 $\pm$ 5.12	31.2 $\pm$ 6.01	31.3 $\pm$ 5.58	29.9 $\pm$ 4.61	29.3 $\pm$ 4.72
RBC ( $\times 10^4/\mu l$ )	853.7 $\pm$ 27.07 *	854.4 $\pm$ 35.59	869.3 $\pm$ 23.35	875.6 $\pm$ 13.48	878 $\pm$ 23.49
Hb (g/dl)	15.37 $\pm$ 0.52	15.67 $\pm$ 0.66	15.86 $\pm$ 0.35	15.86 $\pm$ 0.27	15.65 $\pm$ 0.67
Ht (%)	42.97 $\pm$ 1.31	43.23 $\pm$ 1.76	43.93 $\pm$ 1.29	44.39 $\pm$ 0.74	44.16 $\pm$ 1.53
MCV (fl)	50.34 $\pm$ 0.27	50.57 $\pm$ 0.26	50.43 $\pm$ 0.36	50.7 $\pm$ 0.35	50.28 $\pm$ 0.84
MCH (pg)	17.99 $\pm$ 0.20	18.05 $\pm$ 0.90	18.26 $\pm$ 0.24 *	18.11 $\pm$ 0.26	17.81 $\pm$ 0.51
MCHC (g/dl)	35.77 $\pm$ 0.34	36.26 $\pm$ 0.37 **	36.11 $\pm$ 0.42 *	35.74 $\pm$ 0.69	35.44 $\pm$ 0.70
PLT ( $\times 10^4/\mu l$ )	77.01 $\pm$ 6.00 **	80.48 $\pm$ 4.27 **	81.84 $\pm$ 4.93 *	83.27 $\pm$ 3.29 *	98.4 $\pm$ 15.87
<b>Serum biochemistry</b>					
TP (g/dl)	6.14 $\pm$ 0.21	6.32 $\pm$ 0.11	6.3 $\pm$ 0.10	6.34 $\pm$ 0.55	6.2 $\pm$ 0.23
A/G	3.44 $\pm$ 0.51	3.66 $\pm$ 0.41	3.32 $\pm$ 0.26	3.64 $\pm$ 0.49	3.54 $\pm$ 0.48
Alb (g/dl)	4.74 $\pm$ 0.31	4.96 $\pm$ 0.89	4.84 $\pm$ 0.11	4.96 $\pm$ 0.13	4.82 $\pm$ 0.16
T. Cho (mg/dl)	94.4 $\pm$ 4.51	96.4 $\pm$ 4.88	95.6 $\pm$ 4.80	98.2 $\pm$ 5.68	96.6 $\pm$ 12.18
BUN (mg/dl)	16.82 $\pm$ 2.68	19.7 $\pm$ 2.22	16.88 $\pm$ 2.86	18.46 $\pm$ 1.40	16.0 $\pm$ 1.30
CRN (mg/dl)	0.48 $\pm$ 0.04	0.54 $\pm$ 0.09	0.52 $\pm$ 0.04	0.54 $\pm$ 0.05	0.60 $\pm$ 0
Na (mEQ/dl)	143.6 $\pm$ 1.34	143.6 $\pm$ 1.82	143.8 $\pm$ 0.43 *	145.4 $\pm$ 2.07 *	142.8 $\pm$ 0.83
Cl (mEQ/dl)	106.8 $\pm$ 1.31	106.4 $\pm$ 0.89	107 $\pm$ 1.01	105.6 $\pm$ 1.95	106.2 $\pm$ 1.48
K (mEQ/dl)	4.24 $\pm$ 0.11	4.4 $\pm$ 0.27	4.08 $\pm$ 0.27	4.08 $\pm$ 0.23	4.06 $\pm$ 0.33
Ca (mg/dl)	9.84 $\pm$ 0.15 **	10.2 $\pm$ 0.23	10.24 $\pm$ 0.19	10.34 $\pm$ 0.25	10.14 $\pm$ 0.11
P (mg/dl)	4.74 $\pm$ 0.30 *	5.82 $\pm$ 0.64	5.26 $\pm$ 0.30	5.7 $\pm$ 0.56	5.28 $\pm$ 0.40
GOT (IU/l)	104.4 $\pm$ 6.11 ***	94.4 $\pm$ 4.39 **	86 $\pm$ 7.91	84.8 $\pm$ 6.26	83.6 $\pm$ 3.05
GPT (IU/l)	46 $\pm$ 4.18 **	45 $\pm$ 6.04 *	42.2 $\pm$ 4.92	44 $\pm$ 5.70	37.6 $\pm$ 3.36
ALP (IU/l)	155 $\pm$ 20.09	191.4 $\pm$ 20.18	189.6 $\pm$ 18.12	186.6 $\pm$ 8.44	171.6 $\pm$ 13.33
$\gamma$ -GTP (IU/l)	2 $\pm$ 1.41	1.2 $\pm$ 0.84	1.2 $\pm$ 0.84	1.4 $\pm$ 1.14	1.4 $\pm$ 1.67
Cho-E (IU/l)	6.6 $\pm$ 2.07	8.2 $\pm$ 2.68	5.4 $\pm$ 1.52	6.6 $\pm$ 3.13	6.6 $\pm$ 0.89

Data represent mean values  $\pm$  S.D.\*, \*\*, \*\*\*: Significantly different from the control at  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ , respectively

Table 4. Absolute and relative organ weights of male rats treated with gardenia blue for 13 weeks

Organs	Dose level				
	5.0%	2.5%	1.25%	0.6%	0% (Control)
Body weight	310.2 $\pm$ 14.80	314.3 $\pm$ 10.66	312.9 $\pm$ 8.770	307.9 $\pm$ 12.96	314.0 $\pm$ 10.04
Brain	1.977 $\pm$ 0.043 (0.64)	1.969 $\pm$ 0.028 (0.63)	1.963 $\pm$ 0.045 (0.63)	1.951 $\pm$ 0.039 (0.63)	1.963 $\pm$ 0.055 (0.63)
Thymus	0.224 $\pm$ 0.062 (0.07)	0.180 $\pm$ 0.036 (0.06)	0.197 $\pm$ 0.045 (0.06)	0.201 $\pm$ 0.097 (0.07)	0.199 $\pm$ 0.046 (0.06)
Lung (R)	0.669 $\pm$ 0.051 (0.22)	0.690 $\pm$ 0.062 (0.22)	0.637 $\pm$ 0.053 (0.20)	0.688 $\pm$ 0.043 (0.22*)	0.658 $\pm$ 0.031 (0.21)
Lung (L)	0.346 $\pm$ 0.018 (0.11)	0.361 $\pm$ 0.033 (0.12)	0.334 $\pm$ 0.013 (0.10*)	0.347 $\pm$ 0.020 (0.11)	0.351 $\pm$ 0.021 (0.11)
Heart	0.907 $\pm$ 0.045 (0.29)	0.919 $\pm$ 0.048 (0.29)	0.949 $\pm$ 0.065 (0.30)	0.930 $\pm$ 0.061 (0.30)	0.918 $\pm$ 0.045 (0.29)
Spleen	0.637 $\pm$ 0.041 (0.21)	0.644 $\pm$ 0.045 (0.21)	0.638 $\pm$ 0.039 (0.20)	0.661 $\pm$ 0.034 (0.22)	0.657 $\pm$ 0.029 (0.21)
Liver	7.523 $\pm$ 0.430 (2.43)	7.812 $\pm$ 0.693 (2.49)	7.400 $\pm$ 0.243 (2.37)	7.680 $\pm$ 0.276 (2.50)	7.559 $\pm$ 0.396 (2.41)
Adrenal g. (R)	0.018 $\pm$ 0.003 (0.0059)	0.019 $\pm$ 0.001 (0.0062)	0.018 $\pm$ 0.001 (0.0057)	0.019 $\pm$ 0.003 (0.0061)	0.018 $\pm$ 0.002 (0.0059)
Adrenal g. (L)	0.020 $\pm$ 0.004 (0.0063)	0.022 $\pm$ 0.003 (0.0070)	0.020 $\pm$ 0.001 (0.0065)	0.022 $\pm$ 0.004 (0.0071)	0.021 $\pm$ 0.003 (0.0066)
Kidney (R)	0.877 $\pm$ 0.037 (0.28)	0.874 $\pm$ 0.052 (0.28)	0.883 $\pm$ 0.028 (0.28)	0.881 $\pm$ 0.050 (0.29)	0.916 $\pm$ 0.061 (0.29)
Kidney (L)	0.897 $\pm$ 0.034 (0.29)	0.906 $\pm$ 0.056 (0.29)	0.942 $\pm$ 0.025 (0.30)	0.921 $\pm$ 0.053 (0.30)	0.932 $\pm$ 0.054 (0.30)
Testis (R)	1.446 $\pm$ 0.067 (0.47)	1.477 $\pm$ 0.137 (0.47)	1.492 $\pm$ 0.046 (0.47)	1.480 $\pm$ 0.076 (0.48)	1.479 $\pm$ 0.062 (0.47)
Testis (L)	1.482 $\pm$ 0.033 (0.48)	1.513 $\pm$ 0.075 (0.48)	1.504 $\pm$ 0.069 (0.48)	1.528 $\pm$ 0.069 (0.50)	1.512 $\pm$ 0.046 (0.48)

Data represent mean values (g) $\pm$  S.D.

Relative organ weights are shown in parentheses (%)

\*: Significantly different from the control at  $p < 0.05$

Table 5. Absolute and relative organ weights of F344 female rats treated with gardenia blue for 13 weeks

Organs	Dose level				
	5.0%	2.5%	1.25%	0.6%	0% (Control)
Body weight	176.5±7.89	172.4±10.07	178.5±6.63	179.9±8.37	179.3±9.62
Brain	1.802±0.043 (1.02)	1.821±0.031 (1.06)	1.816±0.054 (1.01)	1.877±0.147 (1.04)	1.794±0.025 (1.00)
Thymus	0.167±0.027 (0.10)	0.171±0.037 (0.10)	0.174±0.026 (0.10)	0.184±0.027 (0.10)	0.170±0.022 (0.09)
Lung (R)	0.451±0.034 (0.26)	0.479±0.034 (0.28)	0.457±0.030 (0.26)	0.493±0.040 (0.27)	0.478±0.048 (0.27)
Lung (L)	0.250±0.016 (0.14)	0.237±0.034 (0.14)	0.256±0.017 (0.14)	0.272±0.041 (0.15)	0.255±0.014 (0.14)
Heart	0.582±0.042 (0.33)	0.582±0.043 (0.34)	0.602±0.031 (0.34)	0.609±0.038 (0.34)	0.590±0.046 (0.33)
Spleen	0.370±0.025 (0.21)	0.369±0.022 (0.21)	0.372±0.021 (0.21)	0.395±0.021 (0.22)	0.449±0.217 (0.25)
Liver	3.703±0.220 (2.10*)	3.897±0.225 (2.26)	3.941±0.210 (2.21)	4.058±0.136 (2.26)	4.065±0.404 (2.27)
Adrenal g. (R)	0.019±0.002 (0.011*)	0.021±0.003 (0.012)	0.020±0.003 (0.011)	0.023±0.002 (0.013)	0.022±0.002 (0.012)
Adrenal g. (L)	0.022±0.002 (0.012)	0.021±0.004 (0.012)	0.022±0.003 (0.013)	0.023±0.003 (0.013)	0.023±0.003 (0.013)
Kidney (R)	0.559±0.028 (0.32)	0.554±0.053 (0.32*)	0.539±0.031 (0.30)	0.546±0.025 (0.30)	0.541±0.037 (0.30)
Kidney (L)	0.579±0.026 (0.33)	0.552±0.042 (0.32)	0.565±0.032 (0.32)	0.558±0.033 (0.31)	0.568±0.034 (0.32)

Data represent mean values (g)±S.D.

Relative organ weights are shown in parentheses (%)

\*: Significantly different from the control at  $p < 0.05$

シ青色素の投与用量との間に明らかな相関性が認められなかったこと、また F344 ラットでの自然発生が知られている病変であることから、偶発的な病変であると考えられた<sup>6)</sup>。

以上、いずれの投与群においても体重増加抑制および中途死亡例が無く、組織学的に明らかな毒性所見も認められなかったことから、ラットでの混餌投与によるクチナシ青色素の毒性は極めて低いものと考えられた。

#### 文 献

- 1) Inouye, H., Saito S., Taguchi, H., and Endo, T.: Zwei neue Iridoidglucoside aus *Gardenia Jasminoides*: Gardenosid und Geniposid. *Tetrahedron Letters*, **28**, 2347~2350 (1969)
- 2) 吉積智司, 奥山秀俊, 遠山良介: クチナシ酵素処理天然色素の理化学的性質とその安全性について. *食品工業*, **23**, 41~67 (1980)
- 3) 山崎 実, 野口雄次, 丹田 勝, 新谷 茂: ラット一般毒性試験における統計的手法の検討. *武田研究所報*, **40**(3/4), 163~187 (1981)
- 4) Furia, T. E., and Bellanca, N.: The properties and performance of poly AOTM-79; a nonabsorbable, polymeric antioxidant intended for use in foods. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **54**(6), 239~244 (1977)
- 5) Furia, T. E.: Nonabsorbable, polymeric food colors. *Food Technol.*, **31**(5), 34~38 (1977)
- 6) Boorman, G. A., Eustis, S. L., Elwell, M. R., Montgomery, C. A., Jr. and Mackenzie, W. F. (eds): "*Pathology of the Fischer rat, Reference and Atlas*" Academic Press, San Diego (1990)