

カロブ色素の F344 ラットを用いた 13 週間亜慢性毒性試験

高田 幸一[#]・豊田 和弘・正田 俊之・畝山智香子
田村 啓・高橋 道人

A 13-week Subchronic Oral Toxicity Study of Carob Germ Colour in F344 Rats

Koichi Takada[#], Kazuhiro Toyoda, Toshiyuki Shoda, Chikako Uneyama,
Tohru Tamura and Michihito Takahashi

A 13-week subchronic oral toxicity study of carob germ colour, one of natural colour additives was carried out in F344 rats at dose levels of 5.0, 1.7, 0.6, 0.2 and 0 % in the powdered diet. Rats were randomly allocated to 5 groups, each consisting of 10 males and 10 females. No animals died during the experiment and no changes in body weights and food intakes were observed in any dosed groups. Changes indicating obvious toxicity of carob germ colour were not observed in the organ weights, hematological, serum biochemical and histopathological examinations. These findings indicate that the treatment of 5 % carob germ colour in diet for 13 weeks did not cause any significant toxicity in rat.

Keywords: carob germ colour, subchronic toxicity study, F344 rats, food additive
(Received May 30, 1997)

緒 言

現行の食品衛生法では、食品添加物は“化学的合成添加物”と“天然添加物”を区別せず、どちらも指定制をとることになっている。ただし、従来から使用されてきた天然添加物は既存添加物として指定制の対象から外されている¹⁾。天然着色料は天然物由来であるという科学的根拠のない安心感、食用タール色素に対する不安感などから、食品分野への応用は増加の一途を辿っている。多くの天然着色料はその名が示すように天然物（動・植物）の抽出エキスであり、性状が多岐に亘る色素成分・非色素成分の混合物である。しかし、安全性の面からみれば経験的に使用されてきたものが多く、毒性データに欠けるものが少なくない。カロブ色素（別名：Carob germ colour）はフラボノイド系色素の一つである。フラボノイド系色素にはベニバナ赤色素、ベニバナ黄色素、カカオ色素、タマリンド色素およびタマネギ色素などがある。カロブ色素は、地中海沿岸に植生するマメ科植物のイナゴマメ（*Ceratonia siliqua*）の種子でその胚芽を粉碎して着色料として用いられるもので、主成分はポリフェノールと考えられている²⁾。カロブ色素は種々の食品に対し黄色系の色素として利用されてい

る。さらに、蛋白質を多量に含み必須アミノ酸の含有量が非常に高く、日本では中華麺の着色などに使用されているが、欧米では栄養価が高いため、パン、ビスケット、ドーナツ等の製造に用いられている。使用方法としては中華麺では0.5~1.0%、パン類では3.0%前後添加する³⁾。毒性情報としてはラットおよびマウスでの急性毒性での LD₅₀値はともに 5 g/kg 以上であり、変異原性は Ames test およびチャニーズハムスターでの染色体異常はともに陰性である^{4,5)}。今回、この色素の安全性評価の一環として、13週間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

カロブ色素は（株）タイショーテクノスより提供されたものを用いた（Lot No. 501917）。本品は淡黄色の微粉末で僅かに特有の臭気をもち、アルカリ性になるに従い黄色が強くなる。動物は 5 週齢の F344/DuCrj 系ラット（SPF）雌雄各 100 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 固形飼料；オリエンタル酵母社）と水道水で 1 週間馴化飼育した後、体重層別無作為抽出により雌雄各 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

[#] To whom correspondence should be addressed: Koichi Takada; Division of Pathology, Kamiyoga 1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158, Japan Tel: 03-3700-9821 Fax: 03-3700-2348 E-mail: ktakada@nihs.go.jp

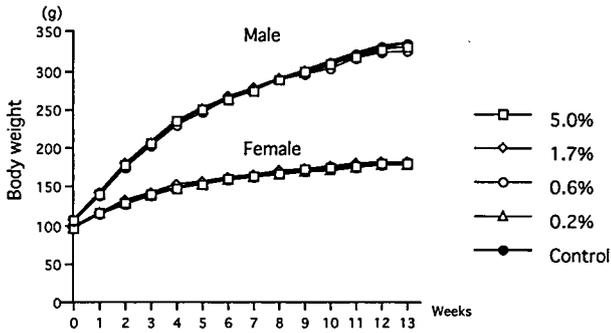


Fig. 1. Growth curves of F344 rats treated with carob germ colour for 13 weeks

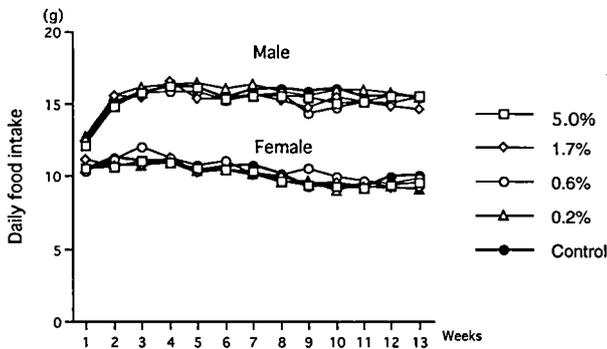


Fig. 2. Sequential changes of daily food intakes in F344 rats treated with carob germ colour for 13 weeks

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匹ずつ飼育し，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，2週間の用量設定試験の結果より，5%，1.7%，0.6%および0.2%の割合でカロブ色素を混合した粉末飼料（CRF-1，オリエンタル酵母社）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群にはカロブ色素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．なお，混合飼料は週1回作製した．試験期間中，全動物の一般状態を毎日観察し，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，エーテル麻酔下で開腹，腹部大動脈より採血し，放血，屠殺，剖検した．諸臓器は肉眼的に観察した後摘出し，脳，胸腺，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後に，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，卵巣，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．なお，精巣は対照群および最高用量群各5匹（番号の小さいものから）をブアン液にて固定して検索した．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，多項目自動血球計測装置（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（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），血小板（PLT）の測定を行ったほか，血液細胞自動分析装置（立石電気，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）に依頼し下記の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），トリグリセリド（TG），総コレステロール（T-Cho），尿素窒素（BUN），クレアチニン（CRN），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（Pi），aspartate aminotransferase（ASAT），alanine aminotransferase（ALAT），アルカリホスファターゼ（ALP）， γ -glutamyl transpeptidase（ γ -GT）．

3. 統計学的処理方法⁶⁾

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 Scheffe 型で，それぞれ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，全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．雌雄とも各被験物質投与群と対照群との間に差は認められなかった．

3. 摂餌量および被験物質摂取量

各群の摂餌量の推移を Fig. 2 に示した．試験期間中のラット一日一匹当たりの平均摂餌量は，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，雄で約15g，雌で約10gであり，また，被験物質であるカロブ色素の13

Table 1. Average intakes of food or carob germ colour per rat

Sex	Group	No. of rats examined	Daily intakes of		Total intakes of Carob colour (g / rat / 13 weeks)
			Food (g / rat)	Carob color (g / rat)	
Male	Control	10	15.43	—	—
	0.2%	10	15.64	0.031	2.79
	0.6%	10	15.02	0.090	8.10
	1.7%	10	15.06	0.256	23.04
	5.0%	10	15.21	0.761	68.49
Female	Control	10	10.24	—	—
	0.2%	10	10.02	0.020	1.80
	0.6%	10	10.40	0.062	5.58
	1.7%	10	10.05	0.171	15.39
	5.0%	10	10.06	0.503	45.27

Table 2. Hematological and biochemical findings of F344 male rats treated with carob germ colour for 13 weeks

Item		Dose level				
		Control (10) ^{a)}	0.2% (10)	0.6% (10)	1.7% (10)	5.0% (10)
WBC	10 ² /μl	47.0 ± 4.7 ^{b)}	48.7 ± 6.4	40.9 ± 3.5 *	45.3 ± 4.9	46.2 ± 4.0
RBC	10 ⁴ /μl	940 ± 20	952 ± 34	929 ± 45	954 ± 26	986 ± 47 *
Hb	g/dl	15.2 ± 0.2	15.4 ± 0.4	15.1 ± 0.6	15.4 ± 0.4	15.9 ± 0.7
Ht	%	45.0 ± 1.2	44.9 ± 1.5	44.0 ± 2.2	45.1 ± 1.3	46.1 ± 2.3
MCV	fl	47.9 ± 0.4	47.2 ± 0.3 **	47.3 ± 0.2 **	47.2 ± 0.3 **	46.8 ± 0.4 **
MCH	pg	16.2 ± 0.3	16.2 ± 0.2	16.3 ± 0.1	16.2 ± 0.2	16.1 ± 0.1
MCHC	g/dl	33.8 ± 0.8	34.4 ± 0.4	34.3 ± 0.4	34.2 ± 0.5	34.5 ± 0.2
PLT	10 ¹² /μl	79.0 ± 4.0	79.0 ± 3.0	80.0 ± 4.0	80.0 ± 3.0	81.0 ± 6.0
TP	g/dl	6.6 ± 0.2	6.6 ± 0.2	6.6 ± 0.2	6.6 ± 0.1	6.5 ± 0.2
A/G		2.4 ± 0.2	2.5 ± 0.2	2.4 ± 0.1	2.5 ± 0.1	2.4 ± 0.1
Alb	g/dl	4.7 ± 0.1	4.7 ± 0.2	4.7 ± 0.1	4.7 ± 0.1	4.6 ± 0.2
TG	mg/dl	75 ± 19	97 ± 33	94 ± 20	99 ± 24	83 ± 18
T-Cho	mg/dl	65 ± 6	64 ± 5	65 ± 5	68 ± 4	63 ± 6
BUN	mg/dl	18.0 ± 1.4	19.9 ± 1.1 **	19.5 ± 1.2 *	18.8 ± 1.3	19.2 ± 1.5
CRN	mg/dl	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0
Na	mEQ/l	145 ± 1	145 ± 1	144 ± 1	145 ± 1	144 ± 1
Cl	mEQ/l	103 ± 1	104 ± 1	102 ± 1	103 ± 1	102 ± 1
K	mEQ/l	4.3 ± 0.3	3.9 ± 0.2 **	4.2 ± 0.3	3.9 ± 0.3 **	4.3 ± 0.3
Ca	mg/dl	10.3 ± 0.1	10.7 ± 0.1 **	10.5 ± 0.2	10.6 ± 0.2 **	10.4 ± 0.3
Pi	mg/dl	6.9 ± 0.5	6.4 ± 0.3	6.6 ± 0.4	6.4 ± 0.6	6.5 ± 0.6
ASAT	IU/l	93 ± 8	70 ± 4 **	84 ± 7 *	76 ± 11 **	98 ± 8
ALAT	IU/l	57 ± 6	56 ± 3	56 ± 9	56 ± 6	58 ± 9
ALP	IU/l	314 ± 30	305 ± 23	323 ± 25	313 ± 17	317 ± 29

a) Numbers in parenthesis represent the number of samples examined

b) Values are means ± S. D.

*, **: Significantly different from the control at p < 0.05, p < 0.01, respectively

週間の総摂取量は、雄では5%群で68.5g, 1.7%群で23.0g, 0.6%群で8.1g, 0.2%群で2.8g, 雌では5%群で45.3g, 1.7%群で15.4g, 0.6%群で5.6g, 0.2%群で1.8gであり、雌雄ともに被験物質の用量段階にはほぼ相関していた (Table 1)。

4. 血液学的検査および血清生化学的検査

血液学的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、投与用量に相関した変化として、血液学的検査では雄で平均赤血球容積 (MCV) の減少が0.2%, 0.6%, 1.7%および5.0%群で有意に認められた。また、雌では白血球数の増加が1.7%および5.0%群で、平均赤血球血色素量 (MCH) の減少が1.7%および5.0%群で、平均赤血球血色素濃度 (MCHC) の減少が0.6%, 1.7%および5.0%群で有意に認められた。また、白血球の型別分類の結果、雌雄ともにいずれの型の白

血球においても被験物質投与群と対照群との間に差は認められなかった。血清生化学的検査では BUN, Ca および ASAT など種々の項目で有意差が散見されたが、明らかな用量相関性は認められなかった。なお、γ-GT はすべての群で測定値が0であった。

5. 臓器重量

臓器の絶対重量および相対重量の結果を Table 4, 5 に示した。対照群に対する有意差検定の結果、雄では胸腺の相対重量の減少が1.7%群で、雌では脳の絶対重量の増加が0.6%および1.7%群で、腎 (R) の相対重量の減少が5%群で有意に認められた。その他の臓器の絶対重量および相対重量については雌雄とも対照群との間に有意差は認められなかった。

6. 病理組織学的検索

病理組織学的検査の結果、雄で心臓の線維症、肺の細胞

Table 3. Hematological and biochemical findings of F344 female rats treated with carob germ colour for 13 weeks

Item		Dose level				
		Control (10) ^{a)}	0.2%(10)	0.6%(10)	1.7%(10)	5.0%(10)
WBC	10 ² /μl	30.4 ± 4.9 ^{b)}	34.8 ± 4.9	31.9 ± 4.8	36.8 ± 4.1 *	36.5 ± 5.6 *
RBC	10 ⁴ /μl	862 ± 29	848 ± 36	870 ± 48	883 ± 40	880 ± 37
Hb	g/dl	15.6 ± 0.4	15.4 ± 0.7	15.6 ± 0.8	15.8 ± 0.7	15.6 ± 0.6
Ht	%	43.4 ± 1.5	42.8 ± 1.9	44.2 ± 2.4	44.8 ± 2.1	44.6 ± 1.9
MCV	fl	50.4 ± 0.4	50.5 ± 0.3	50.8 ± 0.3	50.7 ± 0.4	50.6 ± 0.3
MCH	pg	18.2 ± 0.2	18.2 ± 0.3	18.0 ± 0.2	17.8 ± 0.2 **	17.7 ± 0.2 **
MCHC	g/dl	36.0 ± 0.6	36.0 ± 0.4	35.5 ± 0.5 *	35.2 ± 0.4 **	35.0 ± 0.4 **
PLT	10 ¹² /μl	76.0 ± 5.0	85.0 ± 27	81.0 ± 5.0	83.0 ± 5.0 **	79.0 ± 3.0
TP	g/dl	6.4 ± 0.1	6.4 ± 0.2	6.5 ± 0.2	6.4 ± 0.3	6.3 ± 0.1
A/G		2.8 ± 0.1	2.8 ± 0.5	3.0 ± 0.2	2.9 ± 0.2	3.0 ± 0.3
Alb	g/dl	4.7 ± 0.1	4.7 ± 0.4	4.8 ± 0.2	4.8 ± 0.2	4.7 ± 0.1
TG	mg/dl	20 ± 8	20 ± 9	17 ± 6	16 ± 6	18 ± 5
T-Cho	mg/dl	82 ± 9	82 ± 15	82 ± 7	82 ± 11	79 ± 8
BUN	mg/dl	15.8 ± 1.7	16.0 ± 1.5	16.2 ± 2.1	15.7 ± 1.3	15.9 ± 0.9
CRN	mg/dl	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0
Na	mEQ/l	144 ± 2	143 ± 1	145 ± 2	144 ± 2	144 ± 2
Cl	mEQ/l	106 ± 1	105 ± 1	105 ± 2	105 ± 2	105 ± 2
K	mEQ/l	4.0 ± 0.2	4.1 ± 0.3	4.0 ± 0.2	4.2 ± 0.3	4.2 ± 0.3
Ca	mg/dl	10.1 ± 0.2	10.1 ± 0.2	10.3 ± 0.2	10.4 ± 0.2 **	10.3 ± 0.2
Pi	mg/dl	6.0 ± 0.3	5.9 ± 0.2	5.8 ± 0.4	5.6 ± 0.5	5.7 ± 0.4
ASAT	IU/l	73 ± 4	76 ± 4	75 ± 4	76 ± 7	77 ± 6
ALAT	IU/l	39 ± 2	41 ± 3	40 ± 4	41 ± 6	40 ± 4
ALP	IU/l	211 ± 15	208 ± 20	209 ± 23	239 ± 86	219 ± 28

a) Numbers in parenthesis represent the number of samples examined

b) Values are means ± S. D.

*, **: Significantly different from the control at p < 0.05, p < 0.01, respectively

Table 4. Absolute and relative organ weight of F344 male rats treated with carob germ colour for 13 weeks

Organ		Dose level				
		Control (3) ^{a)}	0.2%(10)	0.6%(10)	1.7%(10)	5.0%(10)
Body weight		318.2 ± 10.37 ^{b)}	314.6 ± 8.61	310.3 ± 12.75	316.5 ± 12.20	315.9 ± 14.18
Brain		1.950 ± 0.048	1.946 ± 0.035	1.951 ± 0.028	1.951 ± 0.042	1.961 ± 0.025
Thymus		0.204 ± 0.044	0.195 ± 0.026	0.202 ± 0.042	0.200 ± 0.032	0.195 ± 0.030
Lung (R)		0.656 ± 0.034	0.675 ± 0.039	0.675 ± 0.042	0.661 ± 0.037	0.676 ± 0.041
Lung (L)		0.352 ± 0.019	0.357 ± 0.013	0.360 ± 0.030	0.368 ± 0.027	0.363 ± 0.023
Heart		0.940 ± 0.071	0.956 ± 0.057	0.941 ± 0.058	0.932 ± 0.039	0.939 ± 0.054
Spleen		0.672 ± 0.064	0.644 ± 0.032	0.629 ± 0.028	0.664 ± 0.035	0.644 ± 0.038
Liver		7.887 ± 0.278	7.986 ± 0.400	7.841 ± 0.534	7.974 ± 0.492	7.909 ± 0.377
Adrenal (R)		0.019 ± 0.001	0.019 ± 0.002	0.019 ± 0.002	0.019 ± 0.004	0.018 ± 0.001
Adrenal (L)		0.022 ± 0.003	0.022 ± 0.004	0.022 ± 0.003	0.021 ± 0.002	0.021 ± 0.004
Kidney (R)		0.982 ± 0.074	0.961 ± 0.026	0.925 ± 0.042	0.957 ± 0.037	0.979 ± 0.058
Kidney (L)		0.994 ± 0.061	0.979 ± 0.018	0.956 ± 0.039	0.948 ± 0.042	0.985 ± 0.056
Testis (R)		1.466 ± 0.077	1.491 ± 0.058	1.498 ± 0.041	1.485 ± 0.062	1.476 ± 0.048
Testis (L)		1.510 ± 0.082	1.535 ± 0.041	1.515 ± 0.043	1.508 ± 0.073	1.519 ± 0.040
Thymus ^{c)}		0.064 ± 0.012	0.062 ± 0.008	0.065 ± 0.012	0.051 ± 0.002 *	0.062 ± 0.011

a) Numbers in parenthesis represent the number of samples examined

b) Values are means ± S. D.

c) Relative organ weight as a percentage of body weight

*: Significantly different from the control at p < 0.05,

浸潤，肝臓の細胞浸潤，脾臓の褐色色素沈着および腎尿管の塩基化，雌で肝臓の細胞浸潤，小肉芽，腎臓の鉍質沈着，脾臓の褐色沈着が認められたが群間に差は認められなかった。

考 察

フラボノイド系色素の毒性としては，ベニバナ黄色素，

タマネギ色素およびカカオ色素のLD₅₀値はいずれも5g以上⁷⁾で，カロブ色素とはほぼ同様の値を示し，さらに，変異原性においていずれの色素も陰性であった⁸⁾。またベニバナ黄色素のSDラットを用いた6ヵ月間試験では10%を与えても体重，摂餌量，病理組織学的検査に変化は認められていない⁹⁾。さらに，タマネギ色素ではマウスに90日間，5%を与えても毒性を示さず¹⁰⁾，また，カカオ色素ではマウス

Table 5. Absolute and relative organ weight of F344 female rats treated with carob germ colour for 13 weeks

Organ	Dose level				
	Control (10) ^{a)}	0.2% (10)	0.6% (10)	1.7% (10)	5.0% (10)
Body weight	167.4 ± 10.01 ^{b)}	166.9 ± 7.58	170.3 ± 4.86	171.6 ± 6.22	170.5 ± 7.76
Brain	1.746 ± 0.030	1.785 ± 0.025	1.793 ± 0.033*	1.793 ± 0.032*	1.764 ± 0.060
Thymus	0.162 ± 0.017	0.161 ± 0.021	0.170 ± 0.019	0.171 ± 0.019	0.173 ± 0.023
Lung (R)	0.476 ± 0.032	0.469 ± 0.022	0.490 ± 0.028	0.486 ± 0.037	0.486 ± 0.036
Lung (L)	0.250 ± 0.012	0.249 ± 0.009	0.263 ± 0.020	0.266 ± 0.031	0.257 ± 0.014
Heart	0.566 ± 0.037	0.567 ± 0.030	0.596 ± 0.027	0.585 ± 0.035	0.570 ± 0.034
Spleen	0.397 ± 0.022	0.400 ± 0.069	0.416 ± 0.029	0.424 ± 0.039	0.395 ± 0.023
Liver	3.665 ± 0.224	3.659 ± 0.209	3.771 ± 0.211	3.917 ± 0.320	3.736 ± 0.210
Adrenal (R)	0.021 ± 0.003	0.019 ± 0.002	0.023 ± 0.002	0.021 ± 0.002	0.022 ± 0.008
Adrenal (L)	0.024 ± 0.004	0.022 ± 0.002	0.024 ± 0.003	0.023 ± 0.003	0.022 ± 0.002
Kidney (R)	0.570 ± 0.027	0.573 ± 0.028	0.576 ± 0.030	0.574 ± 0.038	0.547 ± 0.030
Kidney (L)	0.576 ± 0.027	0.570 ± 0.029	0.588 ± 0.025	0.567 ± 0.041	0.554 ± 0.033
Kidney (R) ^{c)}	0.341 ± 0.021	0.344 ± 0.011	0.338 ± 0.016	0.334 ± 0.015	0.321 ± 0.017*

a) Numbers in parenthesis represent the number of samples examined

b) Values are means ± S. D.

c) Relative organ weight as a percentage of body weight

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

に6週間、10%を与えても毒性変化は示さなかった⁹⁾。

今回、カロブ色素を0.2%、0.6%、1.7%および5.0%の濃度で、F344ラットに13週間混餌投与する亜慢性毒性試験を実施した。その結果、死亡動物および一般状態の変化は試験期間を通して認められなかった。体重増加および摂餌量は対照群と被験物質投与群間において大きな差は認められなかった。また、被験物質の摂取量もほぼ用量相関的に認められた。血液学的検査では雄で平均赤血球容積(MCV)の減少が0.2%、0.6%、1.7%および5.0%群で、雌では白血球数の増加が1.7%および5.0%群で、平均赤血球色素量(MCH)の減少が1.7%および5.0%群で、平均赤血球色素濃度(MCHC)の減少が0.6%、1.7%および5.0%群で認められたが、極軽度な変化であり、亜慢性毒性試験の対照群の背景データ(池崎¹¹⁾、池崎¹²⁾、今沢¹³⁾)の範囲内であり、他の関連するパラメーターにも変化が認め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。

血清生化学的検査において、雄でBUNの増加、ASATの減少など種々の項目において有意差を認められたが、明らかな用量相関性の認められない軽度な変動であり、また病理組織学的に組織傷害性変化は認められなかった。従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変化は認められず、また、カロブ色素の沈着は対照群を含むいずれの臓器にも認められなかった。

病理組織学的検索の結果、雄で認められた心臓の線維症、肝臓の細胞浸潤、脾臓の褐色色素沈着、雌で認められた腎臓の鉍物沈着、脾臓の褐色色素沈着などはいずれも対照群にも発生し、カロブ色素の投与による発生頻度の増加

も認められず、また、F344ラットでの生理的に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^{6,7)}。

以上、いずれの投与群においても途中死亡例が無く、体重増加抑制も認められず、また、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、カロブ色素の毒性は極めて低いものと考えられた。

文 献

- 1) 広門雅子：天然添加物の品質調査。食品・食品添加物研究誌, 172, 29~36 (1997)
- 2) 合田幸広：天然食品添加物を含む植物。植物細胞工学, 6, 98~108 (1994)
- 3) “食品加工のための天然添加物の使い方” pp. 165食品化学新聞社 東京 (1972)
- 4) 石館 基, 吉川邦衛, 祖父尼俊雄：食品添加物の変異原性試験成績。トキシコロジーフォーラム, 6, 671~678 (1983)
- 5) 蜂谷紀之, 滝澤行雄, 河村太郎ら：天然添加物の急性毒性および各種変異原性試験の概要。トキシコロジーフォーラム, 8, 91~105, (1985)。
- 6) 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, 163~187, (1981)。
- 7) 清水 充：化学的合成品以外の食品添加物のマウスおよびラットにおける急性経口毒性について。生活衛生, 37, 215~219 (1993)
- 8) 谷村顕雄, 片山 脩, 遠藤英美, 黒川和男, 吉積智司：“天然着色料ハンドブック” 光琳 東京 (1979)
- 9) 藤井正美 監修, 清水孝重, 中村幹雄著：“概説「食用天然色素」” pp. 105~120 光琳 東京 (1993)
- 10) Kojima, T. Tanaka, T. Mori, H. Kato, Y. and Nakamura, M.: Acute and subacute toxicity test of onion coat, natural colorant extracted from onion (*Allium cepa* L.), in (C57BL/6 x C3H)F₁ mice. *J. Toxicol. Environ. Health*, 38, 89~101 (1993)

- 11) 池崎信一郎, 西川秋佳, 古川文夫, 今沢孝喜, 榎並倫宣, 三井雅之, 高橋道人: F344ラットを用いたL-ヒスチジン塩酸塩の13週間亜慢性毒性試験. 衛試報告, **112**, 57~63 (1994)
- 12) 池崎信一郎, 西川秋佳, 古川文夫, 今沢孝喜, 三井雅之, 榎並倫宣, 高橋道人: ジョサマイシンのF344ラットにおける13週間亜慢性毒性試験. 衛試報告, **113**, 44~50 (1995)
- 13) 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: 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. 衛試報告, **114**, 27~32 (1996)
- 14) Boorman, G. A., Eustis, S. L., Montgomery, C. A., Jr. and Mackenzie, W. F. II (eds): "Pathology of the Fischer rat, Reference and Atlas" Academic Press, San Diego (1990)
- 15) 前川昭彦, 小野寺博志: ACL, F344, Wistar および Donryu 系各ラットにおける自然発生腫瘍および非腫瘍性病変. *J. Toxicol. Pathol.*, **1**, 13~17 (1988)