

## D-キシロースの F344 ラットにおける 13 週間亜慢性毒性試験

今沢孝喜<sup>#</sup>・西川秋佳・古川文夫・池田尚子・中村英明・宮内 慎・広瀬雅雄

## A 13-Week Subchronic Toxicity Study of D-xylose in F344 Rats

Takayoshi Imazawa<sup>#</sup>, Akiyoshi Nishikawa, Fumio Furukawa, Takako Ikeda, Hideaki Nakamura, Makoto Miyauchi and Masao Hirose

A 13-week subchronic toxicity study of D-xylose was performed in male and female F344 rats at dose levels of 0 %, 0.2 %, 0.6 %, 1.7 %, and 5 % D-xylose in the CRF-1 powder 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. Rats were randomly allocated to 5 groups each consisting of 10 males and 10 females. No treated groups showed changes in body weight gain or food intake, and all animals survived until the end of the experiment. Hematological examination revealed significant increases in RBC, Hb, and Ht in the male groups treated with 0.6 % and 5 % concentrations, whereas these values decreased significantly in all of the female groups treated with D-xylose. However, no clear dose-response effect was observed in the hematological data in either males or females given D-xylose. Serum biochemistry studies revealed decreases in AsT in the 0.2 % and 5 % D-xylose group male and 0.2 %, 1.7 %, and 5 % group female, compared to the control value. However, the changes were not considered specific because of the lack of any clear dose-response effect. In addition, no histopathological changes indicating obvious toxicity of D-xylose were observed in the livers of either sex treated with D-xylose. Based on these data, the MTD of D-xylose in F344 rats of both sexes is judged to be 5 % or more in the diet.

Keywords: D-xylose, subchronic toxicity, food additive, F344 rat

## 1. はじめに

D-キシロース (D-xylose) はりんご, 桃の果汁中に含まれる多糖類 (キシラン) の一要素として含まれている<sup>1)</sup>. 工業的には綿実殻, バカス, プナチップなどから抽出し, 加水分解して得られる単糖類で, 五単糖 (木糖) に属する<sup>2,4)</sup>. D-キシロースは白色の結晶または結晶性の粉末で臭いはなく, 味は温和でさわやかな甘さで甘味度は砂糖の 60~70 %である. 吸湿性が少なく, 耐熱性もあるため保存性が良好で, 水には良く溶けるが, アルコール, エーテルには不溶である<sup>5)</sup>. わが国におけるD-キシロースの用途は食肉加工品, 水産練製品, クッキー, パンなどに天然食品添加物として食品業界で広く使用されている. また, D-キシロースは低カロリーのゆえに美容食, 糖尿病患者のダイエット食品として利用されている<sup>6-8)</sup>. D-キシロースのマ

ウスにおける経口投与での LD<sub>50</sub> 値は 23 g/kg 以上, 静脈投与で 11.3 g/kg 以上である<sup>9)</sup>. また, D-キシロースを 10~25 %の割合で基礎食に混入しラットに 380 日間与えた毒性試験では, ほとんど毒性を示さなかったが, 35 %及び 50 %の濃度で 33 日間与えた毒性試験では両群ともに下痢及び体重増加抑制がみられ, さらに白内障を誘発するといふことが報告されている<sup>10)</sup>. しかし, ラットにおける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, がん原性試験の投与量を決定するため, 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.

## 2. 実験材料及び方法

## 2. 1. 被験物質及び動物

D-キシロースは日本キシロース・キシリトール工業会 (東京) 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

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed: Takayoshi Imazawa; Division of Pathology, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-9819; Fax: 03-3700-1425; e-mail: imazawa@nihs.go.jp

礎飼料 (CRF-1 固型飼料, オリエンタル酵母工業株式会社; 東京) 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  $24 \pm 1^\circ\text{C}$ , 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. 2. 試験方法

予備試験の結果に基づき最高用量を5%とし, 公比3で除して1.7%, 0.6%, 0.2%の用量を設定し, 被験物質を粉末CRF-1飼料に混合し, 13週間自由に摂取させた。対照群として雌雄各1群にはD-キシロースを含まない粉末CRF-1基礎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, 体重及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, 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, 胸腺, 唾液腺, 気管, 甲状腺, 食道, 胃, 小腸, 大腸, 膵臓, 膀胱, 前立腺, 精嚢腺, 子宮, 陰, 乳腺, リンパ節, 胸骨, 大腿骨, 脊髄, 眼球, 皮膚及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, 各臓器及び

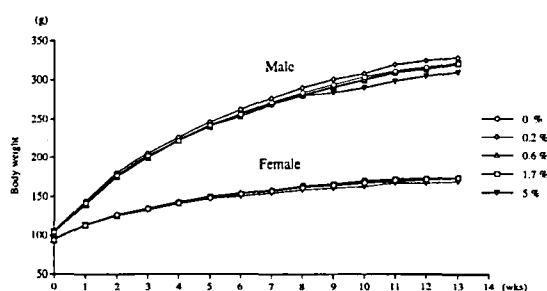


Fig.1. Growth curves of F344 rats treated with D-xylose for 13 weeks

Table 1. Food consumption and intake of D-xylose

| Group | Food consumption (g/rat/day) |        | Daily intake (g/rat) |        | Total intake (g/rat) |        |
|-------|------------------------------|--------|----------------------|--------|----------------------|--------|
|       | Male                         | Female | Male                 | Female | Male                 | Female |
| 0 %   | 14.0                         | 9.3    | —                    | —      | —                    | —      |
| 0.2 % | 14.3                         | 9.3    | 0.03                 | 0.02   | 2.6                  | 1.6    |
| 0.6 % | 14.4                         | 9.3    | 0.09                 | 0.06   | 7.8                  | 5.1    |
| 1.7 % | 14.4                         | 9.4    | 0.25                 | 0.16   | 22.3                 | 14.5   |
| 5 %   | 14.9                         | 9.4    | 0.75                 | 0.47   | 67.9                 | 42.9   |

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 (シスメックス社, 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), 平均血色素量 (MCH), 平均血色素濃度 (MCHC), 血小板数 (PLT) の測定を行った。血清生化学的検査は分離した血清を凍結後, 総蛋白 (TP), アルブミン・グロブリン比 (A/G), アルブミン (ALB), 総ビリルビン (T. Bil), 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 (P), アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AsT), アラニントランスアミナーゼ (AIT), アルカリホスファターゼ (ALP) 及び  $\gamma$ -グルタミルトランスアミナーゼ ( $\gamma$ -GTP) について SRL 社 (東京) に依頼し測定した。

## 2. 3. 統計学的処理方法

血液学的・血清生化学的検査結果及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<sup>1)</sup>。

## 3. 結 果

### 3. 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。

### 3. 2. 体 重

試験期間中の各群の体重推移を Fig. 1 に示した。雌雄ともに被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

### 3. 3. 摂餌量及び被験物質摂取量

雌雄各群の摂餌量及び被験物質摂取量を Table 1 に示した。雌雄とも投与期間を通じて対照群とほぼ同様な傾向を示した。1日当たりの平均摂餌量は雄において対照群で 14 g, 投与群で 14.3~14.9 g, 雌の対照群で 9.3 g, 投与群で 9.3~9.4 g であり, 摂餌量は雌雄とも対照群と比較して被験物質投与群はやや多い傾向がみられた。

D-キシロースの13週間の総摂取量は雄では0.2%投与群で2.6g, 0.6%投与群で7.8g, 1.7%投与群で22.3g, 5%投与群で67.9g, 雌ではそれぞれ1.6g, 5.1g, 14.5g, 42.9gであり, 雌雄ともに投与濃度に依存していた。

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

| Dose level                        | 0 %                      | 0.2 %           | 0.6 %            | 1.7 %          | 5 %              |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------|------------------|----------------|------------------|
| WBC ( $\times 10^2/\mu\text{l}$ ) | 41 $\pm$ 4 <sup>a)</sup> | 42 $\pm$ 5      | 42 $\pm$ 5       | 42 $\pm$ 5     | 43 $\pm$ 4       |
| RBC ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ ) | 843 $\pm$ 20             | 872 $\pm$ 31    | 898 $\pm$ 34**   | 873 $\pm$ 41   | 894 $\pm$ 15**   |
| Hb (g/dl)                         | 14.1 $\pm$ 0.3           | 14.4 $\pm$ 0.4  | 14.8 $\pm$ 0.5** | 14.5 $\pm$ 0.6 | 14.8 $\pm$ 0.3** |
| Ht (%)                            | 40.9 $\pm$ 1.1           | 42.1 $\pm$ 1.5  | 43.2 $\pm$ 1.4** | 42.5 $\pm$ 2.0 | 43.1 $\pm$ 0.7** |
| MCV (fl)                          | 48.6 $\pm$ 0.4           | 48.3 $\pm$ 0.3  | 48.2 $\pm$ 0.4   | 48.7 $\pm$ 0.4 | 48.2 $\pm$ 0.4   |
| MCH (pg)                          | 16.7 $\pm$ 0.2           | 16.5 $\pm$ 0.2  | 16.5 $\pm$ 0.2   | 16.6 $\pm$ 0.2 | 16.5 $\pm$ 0.1   |
| MCHC (g/dl)                       | 34.4 $\pm$ 0.4           | 34.2 $\pm$ 0.3  | 34.2 $\pm$ 0.4   | 34.1 $\pm$ 0.4 | 34.3 $\pm$ 0.4   |
| PLT ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ ) | 76.8 $\pm$ 2.6           | 77.2 $\pm$ 3.3  | 78.7 $\pm$ 3.8   | 78.2 $\pm$ 4.8 | 79.4 $\pm$ 3.1   |
| TP (g/dl)                         | 6.2 $\pm$ 0.1            | 6.2 $\pm$ 0.2   | 6.2 $\pm$ 0.1    | 6.2 $\pm$ 0.1  | 6.2 $\pm$ 0.1    |
| A/G                               | 2.4 $\pm$ 0.1            | 2.5 $\pm$ 0.2   | 2.6 $\pm$ 0.1    | 2.6 $\pm$ 0.2  | 2.6 $\pm$ 0.1    |
| ALB (g/dl)                        | 4.4 $\pm$ 0.1            | 4.5 $\pm$ 0.1   | 4.5 $\pm$ 0.1    | 4.5 $\pm$ 0.1  | 4.5 $\pm$ 0.1    |
| T. Bil (mg/dl)                    | 0.1 $\pm$ 0              | 0.1 $\pm$ 0     | 0.1 $\pm$ 0      | 0.1 $\pm$ 0    | 0.1 $\pm$ 0      |
| T. Cho (mg/dl)                    | 70 $\pm$ 10              | 65 $\pm$ 3*     | 69 $\pm$ 3       | 66 $\pm$ 4     | 64 $\pm$ 5**     |
| BUN (mg/dl)                       | 18.1 $\pm$ 1.0           | 18.0 $\pm$ 1.8  | 18.0 $\pm$ 1.1   | 18.5 $\pm$ 1.4 | 18.6 $\pm$ 1.0   |
| CRN (mg/dl)                       | 0.3 $\pm$ 0.1            | 0.3 $\pm$ 0     | 0.3 $\pm$ 0      | 0.3 $\pm$ 0    | 0.3 $\pm$ 0      |
| Ca (mg/dl)                        | 10.1 $\pm$ 0.2           | 10.4 $\pm$ 0.3* | 10.2 $\pm$ 0.2   | 10.3 $\pm$ 0.2 | 10.3 $\pm$ 0.3   |
| P (mg/dl)                         | 5.7 $\pm$ 0.4            | 6.1 $\pm$ 0.4   | 6.2 $\pm$ 0.4    | 6.4 $\pm$ 0.2* | 6.5 $\pm$ 0.2*   |
| Na (mEq/l)                        | 145 $\pm$ 1              | 145 $\pm$ 1     | 144 $\pm$ 1      | 144 $\pm$ 1    | 145 $\pm$ 1      |
| Cl (mEq/l)                        | 104 $\pm$ 2              | 106 $\pm$ 2     | 105 $\pm$ 1      | 105 $\pm$ 1    | 106 $\pm$ 1      |
| K (mEq/l)                         | 4.4 $\pm$ 0.2            | 4.3 $\pm$ 0.3   | 4.5 $\pm$ 0.1    | 4.5 $\pm$ 0.2  | 4.3 $\pm$ 0.2    |
| AsT (IU/l)                        | 75 $\pm$ 6               | 65 $\pm$ 5*     | 79 $\pm$ 8       | 71 $\pm$ 8     | 61 $\pm$ 10**    |
| AIT (IU/l)                        | 46 $\pm$ 4               | 50 $\pm$ 3      | 51 $\pm$ 6       | 50 $\pm$ 2*    | 48 $\pm$ 5       |
| ALP (IU/l)                        | 350 $\pm$ 16             | 360 $\pm$ 24    | 349 $\pm$ 25     | 363 $\pm$ 30   | 350 $\pm$ 23     |
| $\gamma$ -GTP (IU/l)              | <2                       | <2              | <2               | <2             | <2               |

a): Mean  $\pm$  S.D.

\*,: Significantly different from the control group at p&lt;0.05, p&lt;0.01, respectively.

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

| Dose level                        | 0 %                      | 0.2 %           | 0.6 %            | 1.7 %            | 5 %             |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|
| WBC ( $\times 10^2/\mu\text{l}$ ) | 35 $\pm$ 6 <sup>a)</sup> | 33 $\pm$ 5      | 33 $\pm$ 4       | 36 $\pm$ 8       | 38 $\pm$ 6      |
| RBC ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ ) | 869 $\pm$ 33             | 824 $\pm$ 32**  | 803 $\pm$ 42**   | 810 $\pm$ 18**   | 827 $\pm$ 22*   |
| Hb (g/dl)                         | 15.4 $\pm$ 0.5           | 14.7 $\pm$ 0.6* | 14.5 $\pm$ 0.8** | 14.5 $\pm$ 0.3** | 14.8 $\pm$ 0.4* |
| Ht (%)                            | 44.0 $\pm$ 1.7           | 42.0 $\pm$ 1.4* | 41.3 $\pm$ 2.2** | 41.3 $\pm$ 0.8** | 42.1 $\pm$ 1.1* |
| MCV (fl)                          | 50.7 $\pm$ 0.3           | 51.0 $\pm$ 0.5  | 51.5 $\pm$ 0.2   | 51.0 $\pm$ 0.3   | 50.9 $\pm$ 0.3  |
| MCH (pg)                          | 17.8 $\pm$ 0.2           | 17.9 $\pm$ 0.2  | 18.0 $\pm$ 0.2   | 17.8 $\pm$ 0.1   | 17.9 $\pm$ 0.2  |
| MCHC (g/dl)                       | 35.0 $\pm$ 0.3           | 35.1 $\pm$ 0.5  | 35.1 $\pm$ 0.5   | 35.0 $\pm$ 0.3   | 35.2 $\pm$ 0.4  |
| PLT ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ ) | 80.9 $\pm$ 4.5           | 78.4 $\pm$ 4.3  | 78.2 $\pm$ 7.5   | 76.4 $\pm$ 3.7   | 78.0 $\pm$ 4.0  |
| TP (g/dl)                         | 6.3 $\pm$ 0.2            | 6.2 $\pm$ 0.1   | 6.1 $\pm$ 0.2    | 6.0 $\pm$ 0.1*   | 6.0 $\pm$ 0*    |
| A/G                               | 3.0 $\pm$ 0.2            | 3.0 $\pm$ 0.2   | 3.0 $\pm$ 0.2    | 3.1 $\pm$ 0.3    | 3.1 $\pm$ 0.2   |
| ALB (g/dl)                        | 4.7 $\pm$ 0.1            | 4.6 $\pm$ 0.1   | 4.6 $\pm$ 0.1    | 4.5 $\pm$ 0.1**  | 4.5 $\pm$ 0.1** |
| T. Bil (mg/dl)                    | 0.1 $\pm$ 0              | 0.1 $\pm$ 0     | 0.1 $\pm$ 0      | 0.1 $\pm$ 0      | 0.1 $\pm$ 0     |
| T. Cho (mg/dl)                    | 83 $\pm$ 7               | 86 $\pm$ 5      | 84 $\pm$ 6       | 83 $\pm$ 7       | 80 $\pm$ 4      |
| BUN (mg/dl)                       | 17.8 $\pm$ 3.5           | 19.0 $\pm$ 1.9  | 18.8 $\pm$ 3.0   | 17.5 $\pm$ 2.2   | 17.9 $\pm$ 2.0  |
| CRN (mg/dl)                       | 0.3 $\pm$ 0              | 0.3 $\pm$ 0     | 0.3 $\pm$ 0      | 0.3 $\pm$ 0      | 0.3 $\pm$ 0     |
| Ca (mg/dl)                        | 10.2 $\pm$ 0.3           | 10.2 $\pm$ 0.1  | 10.0 $\pm$ 0.3   | 9.8 $\pm$ 0.2*   | 10.0 $\pm$ 0.1  |
| P (mg/dl)                         | 6.0 $\pm$ 0.7            | 5.6 $\pm$ 0.2   | 5.9 $\pm$ 0.4    | 5.9 $\pm$ 0.4    | 5.6 $\pm$ 0.5   |
| Na (mEq/l)                        | 146 $\pm$ 2              | 145 $\pm$ 1     | 146 $\pm$ 1      | 144 $\pm$ 1      | 144 $\pm$ 1     |
| Cl (mEq/l)                        | 107 $\pm$ 2              | 107 $\pm$ 1     | 107 $\pm$ 2      | 106 $\pm$ 1      | 106 $\pm$ 1     |
| K (mEq/l)                         | 4.0 $\pm$ 0.5            | 4.0 $\pm$ 0.2   | 4.4 $\pm$ 0.2*   | 4.2 $\pm$ 0.1    | 4.2 $\pm$ 0.2   |
| AsT (IU/l)                        | 75 $\pm$ 5               | 66 $\pm$ 4**    | 74 $\pm$ 4       | 70 $\pm$ 3*      | 62 $\pm$ 4**    |
| AIT (IU/l)                        | 41 $\pm$ 5               | 40 $\pm$ 3      | 40 $\pm$ 3       | 39 $\pm$ 5       | 38 $\pm$ 5      |
| ALP (IU/l)                        | 288 $\pm$ 28             | 282 $\pm$ 17    | 278 $\pm$ 27     | 258 $\pm$ 21*    | 267 $\pm$ 13    |
| $\gamma$ -GTP (IU/l)              | <2                       | <2              | <2               | <2               | <2              |

a): Mean  $\pm$  S.D.

\*,: Significantly different from the control group at p&lt;0.05, p&lt;0.01, respectively.

## 3. 4. 血液学的及び血清生化学的検査結果

血液学的及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、雄では赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の上昇が 0.6 % 及び 5.0 % 投与群で、総コレステロールの減少が 0.2 % 及び 5 % 投与群で、カルシウムの上昇が 0.2 % 投与群で、無機リンの上昇が 1.7 % 及び 5 % 投与群で、アスパラギン酸トランスアミナーゼの減少が 0.2 % 及び 5 % 投与群で有意に認められた。しかし、いずれも投与用量に相関しない変化が軽度の変化で毒性学的意義の乏しい変化であった。一方、雌では赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少が投与群全群で、総蛋白及びアルブミン値の減少が 1.7 % 及び 5 % 投与群で、カルシウムの減少が 1.7 % 投与群でカリウムの上昇が 0.6 % 投与群で、アスパラギン酸トランスアミナーゼの減少が 0.2 %, 1.7 % 及び 5 % 投与群で、アルカリフォスファターゼの減少が 1.7 % 投与群で有意に認められた。

## 3. 5. 臓器重量

相対重量の結果を Table 4 に示した。雄では 5 % 投与群の肝及び精巣 (右, 左) で有意な増加が認められた。雌では肝及び腎 (左) の増加が 0.2 % 投与群で、腎 (右, 左) の増加が 0.6 % 及び 5 % 投与群で有意に認められた。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

Table 4. Final body and relative organ weight of F344 male and female rats treated with D-xylose for 13 weeks

| Dose level      | 0 %                            | 0.2 %             | 0.6 %             | 1.7 %            | 5 %               |
|-----------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| [Male]          |                                |                   |                   |                  |                   |
| Body Weight (g) | 312.3 $\pm$ 10.3 <sup>a)</sup> | 315.6 $\pm$ 53.7  | 306.6 $\pm$ 6.4   | 309.8 $\pm$ 10.4 | 302.8 $\pm$ 12.9  |
| Brain           | 0.62 $\pm$ 0.01                | 0.59 $\pm$ 0.10   | 0.62 $\pm$ 0.001  | 0.62 $\pm$ 0.02  | 0.62 $\pm$ 0.03   |
| Lung (R)        | 0.22 $\pm$ 0.00                | 0.20 $\pm$ 0.02   | 0.20 $\pm$ 0.01   | 0.20 $\pm$ 0.02  | 0.21 $\pm$ 0.03   |
| Lung (L)        | 0.12 $\pm$ 0.00                | 0.11 $\pm$ 0.01   | 0.11 $\pm$ 0.00   | 0.11 $\pm$ 0.01  | 0.11 $\pm$ 0.01   |
| Heart           | 0.29 $\pm$ 0.02                | 0.32 $\pm$ 0.06   | 0.29 $\pm$ 0.03   | 0.28 $\pm$ 0.02  | 0.29 $\pm$ 0.03   |
| Spleen          | 0.21 $\pm$ 0.01                | 0.21 $\pm$ 0.01   | 0.21 $\pm$ 0.001  | 0.20 $\pm$ 0.01  | 0.21 $\pm$ 0.01   |
| Liver           | 2.37 $\pm$ 0.02                | 2.35 $\pm$ 0.09   | 2.38 $\pm$ 0.02   | 2.50 $\pm$ 0.15  | 2.52 $\pm$ 0.03** |
| Adrenal (R)     | 0.005 $\pm$ 0.001              | 0.005 $\pm$ 0     | 0.005 $\pm$ 0     | 0.005 $\pm$ 0    | 0.005 $\pm$ 0     |
| Adrenal (L)     | 0.005 $\pm$ 0.003              | 0.005 $\pm$ 0.001 | 0.007 $\pm$ 0.002 | 0.006 $\pm$ 0    | 0.003 $\pm$ 0.002 |
| Kidney (R)      | 0.30 $\pm$ 0.02                | 0.29 $\pm$ 0.01   | 0.30 $\pm$ 0.02   | 0.30 $\pm$ 0.02  | 0.30 $\pm$ 0.03   |
| Kidney (L)      | 0.30 $\pm$ 0.02                | 0.29 $\pm$ 0.01   | 0.30 $\pm$ 0.01   | 0.30 $\pm$ 0.01  | 0.31 $\pm$ 0.02   |
| Testis (R)      | 0.48 $\pm$ 0.004               | 0.47 $\pm$ 0.05   | 0.49 $\pm$ 0.01   | 0.47 $\pm$ 0.01  | 0.53 $\pm$ 0.04** |
| Testis (L)      | 0.51 $\pm$ 0.04                | 0.49 $\pm$ 0.03   | 0.50 $\pm$ 0.02   | 0.47 $\pm$ 0.04  | 0.52 $\pm$ 0.05*  |
| [Female]        |                                |                   |                   |                  |                   |
| Body Weight (g) | 167.5 $\pm$ 9.7                | 165.2 $\pm$ 12.5  | 161.7 $\pm$ 1.34  | 167.3 $\pm$ 13.9 | 162.3 $\pm$ 2.4   |
| Brain           | 1.07 $\pm$ 0.04                | 1.01 $\pm$ 0.17   | 1.11 $\pm$ 0.02   | 1.06 $\pm$ 0.09  | 1.09 $\pm$ 0.04   |
| Lung (R)        | 0.26 $\pm$ 0.01                | 0.26 $\pm$ 0.00   | 0.27 $\pm$ 0.01   | 0.26 $\pm$ 0.02  | 0.26 $\pm$ 0.00   |
| Lung (L)        | 0.14 $\pm$ 0.00                | 0.14 $\pm$ 0.01   | 0.14 $\pm$ 0.01   | 0.15 $\pm$ 0.01  | 0.15 $\pm$ 0.01   |
| Heart           | 0.31 $\pm$ 0.01                | 0.30 $\pm$ 0.01   | 0.32 $\pm$ 0.00   | 0.32 $\pm$ 0.03  | 0.36 $\pm$ 0.02   |
| Spleen          | 0.23 $\pm$ 0.02                | 0.28 $\pm$ 0.05   | 0.23 $\pm$ 0.01   | 0.24 $\pm$ 0.01  | 0.23 $\pm$ 0.02   |
| Liver           | 2.13 $\pm$ 0.19                | 2.27 $\pm$ 0.05*  | 2.19 $\pm$ 0.04   | 2.20 $\pm$ 0.06  | 2.20 $\pm$ 0.13   |
| Adrenal (R)     | 0.011 $\pm$ 0.001              | 0.010 $\pm$ 0.002 | 0.012 $\pm$ 0     | 0.012 $\pm$ 0    | 0.014 $\pm$ 0.004 |
| Adrenal (L)     | 0.012 $\pm$ 0.002              | 0.012 $\pm$ 0     | 0.013 $\pm$ 0     | 0.012 $\pm$ 0    | 0.014 $\pm$ 0     |
| Kidney (R)      | 0.31 $\pm$ 0.00                | 0.32 $\pm$ 0.01   | 0.33 $\pm$ 0.02** | 0.31 $\pm$ 0.00  | 0.32 $\pm$ 0.03*  |
| Kidney (L)      | 0.32 $\pm$ 0.02                | 0.32 $\pm$ 0**    | 0.34 $\pm$ 0.01** | 0.32 $\pm$ 0.02  | 0.36 $\pm$ 0.02** |

a): Mean  $\pm$  S.D.

\*,: Significantly different from the control group at p&lt;0.05, p&lt;0.01, respectively.

差はみられなかった。

### 3. 6. 病理組織学的検索結果

病理組織学的検索の結果、雌雄とも対照群をおよび5%投与群に軽度ではあるが肝細胞に小葉中心性の空胞変性及び肝の髄外造血がみられた。また、雄の腎臓に好塩基性尿細管の出現、心臓の小肉芽腫が認められた。雌では腎臓に鉍質沈着、膵腺房細胞に限局性の萎縮がみられたが、群間に差は認められなかった。雌雄ともにD-キシロースの投与に依存すると思われる病変は認められなかった。

### 4. 考 察

今回、F344 ラットを用いてD-キシロースの粉末混餌投与による13週間の亜慢性毒性試験を実施した。その結果、雌雄各群ともに動物は順調に成育し、試験期間を通じ、皮膚、体毛などに異常は認められず、平均体重にも差はなく外見上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、赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の有意な上昇が雄の0.6%及び5%投与群でみられ、逆に雌の投与全群にこれらの有意な減少がみられたが、正常値範囲内であり<sup>12)</sup>、用量相関性もなく、病理組織学的にも造血系などに異常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。

血清生化学的にアスパラギン酸トランスアミナーゼ及び総コレステロールの減少が雄の0.2%及び5%投与群で有意に認められ、雌ではアスパラギン酸トランスアミナーゼ、総蛋白、アルブミン及びアルカリフォスファターゼ値の減少が0.2%、1.7%及び5%投与群で有意に認められたが、本試験でのこれらの血清生化学的データの変動は明らかな用量相関性のみられない、あるいは軽度な変動であり、さら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、毒性学的意義に乏しいものと考えられた。

雄の肝、精巣及び雄の肝、腎における相対重量の変動が認められたが比較的軽度であり、他の関連するパラメータにも著しい変化が認められなかったことから、毒性学的意義は乏しい変化と考えられた。

病理組織学的に雌雄とも対照群を含め、軽度ではあるが肝細胞小葉中心性に空胞変性及び髄外造血がみられた。また、雄の腎臓に好塩基性尿細管の出現、心臓に小肉芽腫が認められた。雌では腎臓に鉍質沈着、膵腺房細胞に限局性の萎縮がみられたが、D-キシロース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>13)</sup>。

以上、いずれの投与群においても体重増加抑制及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D-キシロースの最大耐量は雌雄ともに5%以上であると判断した。

### 文 献

- 1) Hardinge, M. G., Swarner, J. B. and Crooks, H.: Carbohydrates in foods. *J. Am. Diet Ass.*, 46, 197-204 (1965)
- 2) Burkitt, D. P.: "Refined carbohydrates foods and disease", ed. by Trowell, H. C., Academic Press, New York, pp. 35 (1975)
- 3) Preece, I. A. MacDougall, M.: Enzymic degradation of cereal hemicelluloses. II. Pattern of pentosan degradation. *J. Inst. Brew.*, 64, 489-499 (1958)
- 4) Preece, I. A. MacDougall, M., Darby, O. C. and Steven, R. I.: Non-starchy polysaccharides of cereal grains. IX. Further studies on autolysis. *J. Inst. Brew.* 64, 501-510 (1958)
- 5) Galligani, L., Hopwood, J., Schwartz, N. B. and Dorfman, A.: Stimulation of synthesis of free chondroitin sulfate chains by  $\beta$ -D-xylosides in cultured cells. *J. Biol. Chem.* 250, 5400-5406 (1975)
- 6) Miller, M. M. and Lewis, H. B.: Pentose metabolism I and II. Pentose I: the rate of absorption of D-xylose and the formation of glycogen in the organism of the white rat after oral administration of D-xylose. *J. Biol. Chem.* 98, 133-140 (1932)
- 7) Miller, M. M. and Lewis, H. B.: Pentose II: the pentose content of the tissues of the white rat after the oral administration of D-xylose. *J. Biol. Chem.* 98, 141-150 (1932)
- 8) Loos, M.: Studies in the utilization of pentoses in diabetes. *Acta Med. Scand.* 148, 425-431 (1954)
- 9) 梅津綱吉: 家庭用化学薬品の知識 (20), 薬局, 32, 67-72 (1981)
- 10) Chung, M., Chien, C. Huang, P. and Tung T.: Effects of prolonged feeding of D-Xylose on rats. *J. Formosan Med. Assoc.* 72, 467-471 (1973)
- 11) 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)
- 12) 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", eds. by Mitruka, B. M. and Rawnsley, H. M., 清至書院出版社, 東京, pp. 39-134 (1981)
- 13) 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)