

Table 5 Relative organ weights (g/kg) in rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks

Group	Final bw	Brain	Pituit.	Thyroid	Thym.	Heart	Lung	Liver	Spleen	Adren.	Kidney	Testes	Ovaries		
Male	Cont.	Mean	4.31	0.069	0.076	0.231	2.44	3.33	32.23	2.01	0.142	6.03	6.61	-	
		SD	0.54	0.177	0.073	0.085	0.55	0.62	8.69	0.62	0.101	3.14	1.43	-	
	0.04%	Mean	4.28	0.025	0.068	0.242	2.25	3.27	31.01	1.78	0.112	5.29	6.95	-	
		SD	0.57	0.009	0.034	0.106	0.16	0.37	2.12	0.66	0.019	0.37	1.02	-	
	0.2%	Mean	553.7	4.18	0.022	0.062	2.28	3.27	29.65	1.70	0.108	5.19	6.94	-	
		SD	42.9	0.38	0.004	0.027	0.16	0.24	1.94	0.19	0.012	0.32	0.74	-	
	1%	Mean	525.4	4.38	0.022	0.062	2.31	3.33	29.35	1.72	0.116	5.23	7.19	-	
		SD	48.2	0.41	0.003	0.021	0.16	0.28	1.86	0.21	0.014	0.32	0.76	-	
	5%	Mean	562.7	4.12	0.021	0.072	2.27	3.27	30.14	2.16	0.119	5.62	6.71	-	
		SD	53.3	0.37	0.002	0.032	0.18	0.32	1.84	2.14	0.011	0.44	0.66	-	
	Female	Cont.	Mean	326.8	6.59	0.068	0.100	2.75	4.00	30.50	1.94	0.253	6.07	-	0.302
			SD	50.5	0.88	0.015	0.027	0.33	0.53	2.31	0.24	0.036	0.68	-	0.107
0.04%		Mean	336.4	6.31	0.063	0.094	2.64	3.86	30.65	2.05	0.246	5.91	-	0.321	
		SD	43.6	0.85	0.015	0.033	0.27	0.42	2.35	0.27	0.043	0.75	-	0.096	
0.2%		Mean	336.0	6.37	0.071	0.088	2.66	3.92	30.84	2.00	0.244	5.92	-	0.326	
		SD	41.3	0.77	0.031	0.020	0.22	0.56	2.06	0.29	0.037	0.59	-	0.105	
1%		Mean	333.5	6.36	0.062	0.089	2.64	3.86	30.30	2.00	0.246	5.68	-	0.343	
		SD	37.2	0.72	0.012	0.019	0.20	0.39	2.42	0.28	0.027	0.51	-	0.084	
5%		Mean	326.2	6.39	0.068	0.101	2.55	3.77	29.22	1.89	0.252	5.85	-	0.310	
		SD	35.2	0.72	0.017	0.029	0.21	0.28	2.21	0.17	0.044	0.68	-	0.105	

Table 6 Urinalysis in rats treated with the enzymatically-decomposed rutin by dietary administration for 52 weeks

Group	Volume ml/day	Gravity g/ml	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	Na mEq/day	K mEq/day	Cl mEq/day	Ca mg/day	
Male	Cont.	Mean	140	249.8	80	20.7	1.0	1.7	0.6	1.54	
		SD	53	57.2	28	8.1	0.4	0.4	0.2	0.95	
	0.04%	Mean	141	251.1	99	21.8	1.1	1.9	0.8	1.71	
		SD	51	74.3	49	7.1	0.3	0.4	0.3	0.61	
	0.2%	Mean	143	264.3	99	17.2	1.1	2.0	0.7	1.23	
		SD	46	48.9	36	7.5	0.4	0.5	0.3	0.46	
	1%	Mean	172	324.0*	133*	19.6	1.3	2.5**	1.0**	1.57	
		SD	35	53.5	37	8.0	0.4	0.5	0.3	0.76	
	5%	Mean	137	249.6	98	28.8*	1.3	2.3*	0.9*	2.69**	
		SD	35	48.6	34	3.9	0.2	0.3	0.3	0.64	
	Female	Cont.	Mean	160	298.5	118	30.4	0.9	1.8	0.7	1.90
			SD	34	54.1	27	6.2	0.2	0.7	0.2	0.98
0.04%		Mean	190	383.3	149	26.0	1.3	2.5	1.0	1.91	
		SD	74	158.5	69	6.3	0.5	1.0	0.5	0.90	
0.2%		Mean	198	382.6	145	24.9	1.2	2.3	0.9	1.59	
		SD	54	120.6	52	5.6	0.3	0.7	0.3	0.69	
1%		Mean	181	361.6	133	28.7	1.0	2.1	0.8	1.68	
		SD	44	44.4	26	4.0	0.3	0.7	0.3	0.65	
5%		Mean	118	245.0	98	31.7	1.0	2.1	0.8	3.01*	
		SD	40	85.3	43	4.6	0.3	0.7	0.4	1.33	

*: p<0.05, **: p<0.01

既存添加物の発がん性等に関する研究

-ジャマイカカシヤ抽出物のラットによる1年間反復投与毒性試験-

分担研究者 関田清司 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
毒性部室長

研究協力者 小川幸男 同 毒性部室長
菅野 純 同 毒性部部長

研究要旨 本試験に先立ち行った、ジャマイカカシヤ抽出物のラット 90 日間反復投与毒性試験で肝臓への影響が明らかとなった。そこで、さらに長期間投与した場合の安全性及び毒性に関する情報を得る目的で、ラットを用いたジャマイカカシヤ抽出物 0、5、50、500 及び 5000ppm 添加飼料投与による 1 年間反復投与毒性試験を行った。現在、病理組織学的検査を残し試験は終了した。これまでに得られた結果では、肝臓重量の増加が雄の 500ppm 以上の投与群と雌の 5000ppm 投与群で認められた。また、腎臓、副腎及び甲状腺重量の増加が雌雄の 5000ppm 投与群で認められた。これらのほかにも、尿タンパク質の増加が雌雄の 5000ppm 投与群で認められた。また、雌雄の 5000ppm 投与群では、血液学的検査及び血液生化学的検査の一部の項目で有意差を認める変化が観察された。先に実施した 90 日間反復投与毒性試験と比較すると、被験物質をより長期間投与することにより、肝臓及び腎臓重量の増加はより大きな影響を受けることが明らかとなった。また副腎への影響が新たに示唆された。

被験物質投与群で認められた変化については、今後、病組織学的検査結果と併せてその毒性学的意義を含め総合的に評価する。

A. 研究目的

既存添加物の安全性を評価する上で、一部の既存添加物については、安全性の評価に必要な資料そのものがないことから、これらの添加物の基本的な安全性を確認するには、反復投与毒性試験などの実施による安全性の検討が必要とされている。その中の一つであるジャマイカカシヤ抽出物のラットによる 90 日間反復投与毒性試験を実施したところ、5000ppm 添加飼料投与で肝臓への影響が明らかとなった。そこで、さらに長期

間投与した場合の安全性及び毒性に関する情報を得る目的で、ラットを用いた 1 年間反復投与毒性試験を行った。現在、病理組織学的検査を残し試験は終了した。

ジャマイカカシヤ抽出物はニガキ科ジャマイカカシヤの幹枝または樹皮より、水抽出されたもので、有効成分として苦味成分のクワシン (quassin) とネオクワシン (neo-quassin) を含有する。添加物の用途は苦味料に分類されている。

B. 研究方法

1. 被験物質

Stan chemical international limited(英国)製造のジャマイカカシア抽出物、ロット番号 2019301/2 及び 2019551 を用いた。形状は淡黄色微粉末で、特有の臭気を有し、有効成分としてクワシンとネオクワシンを No.2019301/2 は 11.9%及び 41.7%、No. 2019551 は 11.7%及び 42.4%をそれぞれ含有 (HPCL 分析、Stan chemical international limited) した。試験には、ロットによる成分差を避けるため両製品を等量混合して用いた。

2. 投与添加飼料の調製

被験物質を基礎飼料 (CRF-1 粉末飼料、オリエンタル酵母工業株式会社) に 5、50、500 及び 5000 (w/w) ppm となるよう添加し、均一にした。飼料の調製は、飼料中の被験物質の安定性が 4 週間まで確認 ((財) 日本食品分析センター) されたことから、2~4 週間に 1 度、当研究所で行った。

5000ppm 添加飼料では、被験物質特有の臭いが感じ取れた。

3. 動物及び飼育条件

5 週齢の F344 ラット (F344/DuCrj、SPF、日本チャールスリバー株式会社) 雌雄各 110 匹を入手し、1 週間の馴化飼育後、健康な雌雄各 100 匹を試験に供した。

飼育は室温 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ 、換気 18 回/時、照明サイクル 12 時間 (照明 5:00~17:00 時) に制御された動物室で、ポリカーボネート製ケージ (W26 cm×L42 cm×H17 cm、床敷使用) に 2~3 匹ずつ収容し行った。

4. 投与方法、投与用量及び群構成

被験物質の投与はヒトでの摂取経路を考慮に

入れ、混餌投与で行った。

用量設定は、先に行ったラットの 90 日間反復投与毒性試験 (0、50、500 及び 5000ppm 添加飼料) の結果を参考に決定した。すなわち 90 日間反復投与毒性試験では、肝臓重量の増加と肝細胞の肥大が 5000ppm 投与群の雌雄で認められた。また、毒性学的意義は不明であるが血清アルカリフォスファターゼの減少が雄の全処置群で認められた。これらのことから、肝臓への影響が発現すると予測される 5000ppm を最高用量に、以下公比 10 で除した 500、50 及び 5ppm を設定した。

群構成は下記の表に示した。各群への動物の割付けは、被験物質投与開始前日に、当日の体重と 3 日前の体重から雌雄別に各個体のノルム値を求め、最初に健康で、ノルム値の小さい雌雄各 100 匹を選んだ。次いで、雌雄別に、体重を層別化し、各群の平均体重が出来るだけ均等になるように割り付けた。

【群構成】

群	添加濃度 (ppm)	動物数	
		雄	雌
対照	0	20	20
5 ppm	5	20	20
50 ppm	50	20	20
500 ppm	500	20	20
5000 ppm	5000	20	20

5. 検査項目及び方法

5-1) 一般状態、体重、摂餌量及び被験物質摂取量

一般状態の観察は、毎日 1 回行った。体重測定は投与開始日、投与開始後 3 及び 7 日、以後 3 ヶ月までは週 1 回、3~6 ヶ月は隔週、以後は 4 週に 1 回行った。摂餌量は体重測定日にケ-

ジ単位に、7日分（最初の1週間は3あるいは4日）の累積摂取量を測定し、計算により1日1匹当たりの摂餌量（g/ラット/日）を求めた。また、被験物質摂取量（mg/kg/日）を体重測定日に、その日の平均体重、平均摂餌量及び被験物質添加濃度より求めた。

5-2) 血液学的検査及び血液生化学的検査

1年間の投与終了時に全生存動物について行った。動物は採血に先立ち、一晚（約16時間）除餌を行った。採血はエーテル麻酔下で眼窩静脈叢より行い、以下の検査を実施した。

血液学的検査は、赤血球数（RBC）、白血球数（WBC）、ヘモグロビン量（Hb）、ヘマトクリット値（Ht）、血小板数（Plt）、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）を Sysmex K-4500（シスメックス（株））を用い全血を希釈法で測定した。また、ライト染色血液塗抹標本を作製し、白血球百分比を MICROX HEG50S（シスメックス（株））で観察した。

血液生化学的検査は、血清を用いて、総蛋白（TP）、アルブミン（Alb）、尿素窒素（BUN）、クレアチニン（CRN）、尿酸（UA）、グルコース（Glc）、中性脂肪（NEFA）、リン脂質（PL）、トリグリセリド（TG）、総コレステロール（T-Chol）、総ビリルビン（T-Bil）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AsT）、コリンエステラーゼ（ChE）、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）、ロイシンアミノペプチダーゼ（LAP）、乳酸脱水素酵素（LDH）、カルシウム（Ca）、リン（P）、ナトリウム（Na）、カリウム（K）及びクロール（Cl）の項目について 7180 形自動分析装置（日立製作所）で測

定した。また、アルブミン/グロブリン比（A/G）を TP と Alb の測定値から算出した。

5-3) 尿検査

投与終了1週間前に、全生存動物についてウロビリノーゲン、タンパク質、pH、潜血、ケトン体、ビリルビン、ブドウ糖の7項目を尿検査試験紙（N-マルティスティックス、バイエルメディカル株式会社）を用いて測定した。

5-4) 剖検、臓器重量及び病理組織学的検査

1年間の投与終了時の計画解剖日まで生存していた動物は、血液試料採取後、エーテル麻酔下で頸動脈放血により動物を致死させた後、剖検と各臓器の摘出を行った。摘出臓器のうち、脳、脳下垂体、甲状腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣あるいは卵巣及び副腎について、重量測定を行った。なお、下垂体及び甲状腺はホルマリン固定後に行った。また、重量測定臓器に加え、下垂体、舌、眼球、唾液腺、胸骨、胸腺、気管、大動脈、脾臓、食道、胃、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（盲腸、結腸、直腸）、リンパ節（腸間膜）、膀胱、大腿骨、骨格筋、脊髄、坐骨神経、精巣上体、精囊、前立腺及び子宮は病理組織学的検査に供するために10%中性緩衝ホルマリン液中で浸漬して固定保存（精巣はブアン固定）した。途中死亡動物についても同様に、剖検と病理組織学的検査のための臓器保存を行った。

現在、病理組織標本作製中である。

5-5) 統計処理

体重、摂餌量、血液学的検査値、血液生化学的検査値ならびに臓器重量については、群毎に平均値及び標準偏差を求めた。また平均値の差の有意性を検定した。検定は最初に Bartlett の

方法で分散を検定し、分散が一様な場合で各群の例数が同じ場合は、対照群との間で Dunnett の多重比較、同じでない場合は Scheffe の多重比較で検定した。分散が一様でない場合はノンパラメトリックの Dunnett 法あるいは Scheffe 法により検定した。いずれも有意水準は 5% とした。

倫理面の配慮：国立医薬品食品衛生研究所動物実験に関する指針等の動物倫理規定に基づき、動物への苦痛等を避けるため採血などは麻酔下で実施した。

C. 研究結果

1. 死亡及び一般状態

投与開始 33 週目に 5000ppm 投与群の雌 1 例を著しい衰弱が観察されたため、切迫解剖した。さらに、雌 5000ppm 投与群では、51 週目に 1 例の死亡が認められた。このほかの群では雌雄とも、死亡は認められなかった。

一般状態観察では、被験物質投与との関連で、特記する変化は認められなかった。

2. 体重及び摂餌量

体重は、雌雄各群とも順調に増加し、群間に差は認められなかった(図 1)。

5000ppm 添加飼料は、被験物質に起因する弱い、特有の臭気を有したが、飼料に対する忌避行動、摂餌量低下あるいは増加は認められなかった。このほかの群でも、摂餌量に差は認められなかった(図 1、表 1)。

3. 被験物質摂取量

設定用量に対応した摂取が認められ、最高用量 5000ppm 投与群の平均被験物質摂取量は、雄で 210.7 mg/kg/日、雌で 258.2 mg/kg/日であ

った(表 1)。

4. 血液学的検査

雄では、5000ppm 投与群で、Hb、Ht、MCV 及び MCHC の有意な減少が認められた。このほか、偶発的な変化と考えられる WBC の有意な増加が雄の 500ppm 投与群で認められた(表 2)。

雌でも、雄同様、5000ppm 投与群で、Hb、Ht、MCV 及び MCHC の有意な減少が認められた(表 3)。白血球百分比では、雌 500ppm 投与群の 1 例に赤血球の大小不同像を伴ったリンパ性白血病の像が観察された。

5. 血液生化学的検査

雄では、TP 及び Alb の有意な増加が 500ppm 及び 5000ppm 投与群で認められた。また、TG の有意な増加と T-Bil、ALP、AIT、AsT 及び ChE の有意な減少が 5000ppm 投与群で認められた。TG は 50ppm 投与群でも有意差が認められた(表 4)。

雌では、TP、Alb、Glc、PL、T-Cho 及び γ -GTP の有意な増加と T-Bil 及び ALP の有意な減少が 5000ppm 投与群で認められた。また、偶発的な変化と考えられる ChE の増加が 500ppm 投与群で認められた(表 5)。

6. 尿検査

雌雄の 5000ppm 投与群でタンパク質の増加が認められた。このほかの項目では、変化は認められなかった(表 6)。

7. 剖検所見

途中死亡動物：33 週で切迫解剖した例(雌 5000ppm)では腎臓(片側)の腫瘤(25×30mm)が、また 51 週の死亡例(雌 5000ppm)では、副腎(片側)の肥大(4×4mm)が認められた。

計画解剖動物：雌雄とも、5000ppm 投与群で、肝臓及び甲状腺の肥大が大多数の動物で観察された。また、雄 5000ppm 投与群の 1 例に副腎(片側)の肥大(10×10mm)が、雌 50ppm 投与群の 1 例に甲状腺あるいは上皮小体(片側)の著しい肥大が観察された。これらのほかに特記する変化は認められなかった。

8. 臓器重量

雄では、肝臓実重量及び相対重量の有意な増加が 500ppm 及び 5000ppm 投与群で認められた。また、甲状腺、腎臓及び副腎の実重量及び相対重量の有意な増加が 5000ppm 投与群で認められた(表 7)。

雌では、5000ppm 投与群で、雄と同様、肝臓、腎臓、副腎及び甲状腺の増加が認められた。これらのほかに、心臓の実重量と相対重量、肺及び脾臓の相対重量に有意な増加が 5000ppm 投与群で認められた(表 8)。

9. 病理組織学的検査

現在、標本作製を行っている。

先に研究課題に沿って F344/DuCrj ラットを購入し「1 年間反復投与毒性試験」を開始したが、開始直後に購入先のラット飼育生産施設で肺パスツレラ (*Pasteurella pneumotropica*) 感染ラットの発生が明らかとなった。試験に使用したラットは感染が確認された飼育室に同時期に飼育されていたことから、感染の可能性が高いと判断された。そこで、試験結果への影響と当研究所内での二次感染の防止の観点から本試験を途中停止し、上記の病原体陰性 F344/DuCrj ラットの供給再開を待って、今回の試験を開始した。このため、試験計画に遅れが生じた。

D 考察

苦味料ジャマイカカシア抽出物の安全性評価の一環として、先に行ったラットの 90 日間反

復投与毒性試験の結果、5000ppm 添加飼料投与で肝臓への影響が認められた。そこで、さらに長期間投与した場合の安全性及び毒性に関する情報を得る目的で、ラット用いた 1 年間反復投与毒性試験を行った。現在、病理組織学的検査を残し試験は終了した。

その結果、血液検査では Hb、Ht、MCV 及び MCHC の減少傾向が 5000ppm 投与群の雌雄で認められた。同様の傾向は 90 日間反復投与毒性試験でも認められた変化であり、被験物質投与との関連性は否定出来ないものの、変化は軽度(10%以下)であり、正常範囲内の変動と考えられた。

血液生化学検査では、雌雄共通の変化として、5000ppm 投与群で TP 及び Alb の増加(雄では 500ppm 投与群から)と ALP 及び T-Bil の減少が認められた。これらの変化に加え、雄の 5000ppm 投与群では、TG の有意な増加及び ALT、AsT、ChE の有意な減少が認められた。また雌 5000ppm 投与群では、Glc、T-Cho、PL 及び γ -GTP の有意な増加が認められた。これらの変化の一部は 90 日間反復投与毒性試験の 5000ppm 投与群でも認められた変化であった。しかしながら、TP と Alb の変化(5%前後)は小さく、また A/G 比には差を認めない変化であった。T-Bil の変化は極軽度で、一般的に毒性学的意義は薄いと考えられている減少の変化であった。ALP、ALT、AsT、ChE などの酵素の変化も、一般的に毒性学的意義は薄いと考えられている減少の変化であった。これに対し、雄の TG 及び雌の PL 及び T-Cho の変化は比較的大きな増加(20%強)であった。また、雌の γ -GTP の増加は小さいものの、 γ -GTP の増加は肝臓障害の指標として知られている変化であった。

尿検査では、蛋白質の増加が雌雄の 5000ppm

投与群で認められた。5000ppm 投与群では腎臓重量の増加が認められているが、血清蛋白は増加傾向を示しており、その毒性学的意義については考察できなかった。

剖検及び臓器重量では、雌雄共通の変化として、肝臓重量増加が雄の 500ppm 以上の投与群と雌の 5000ppm 投与群で認められた。また、腎臓、副腎、甲状腺重量の有意な増加が 5000ppm 投与群で認められた。90 日間反復投与毒性試験では、雌雄の 5000ppm 投与群の肝臓重量と雄の 5000ppm 投与群の腎臓重量で有意な増加が認められている。今回の結果は、被験物質をより長期間投与することにより、肝臓及び腎臓重量の増加はより大きな影響を受けることを示唆した。また、90 日間反復投与毒性試験では明らかでなかった副腎重量の増加が今回の試験で明らかとなり、5000ppm 投与群の雌雄の各 1 例で認められた副腎の腫瘍と併せて、副腎への影響が示唆された。甲状腺重量測定は、90 日間反復投与毒性試験では実施しておらず、直接の比較はできなかった。しかしながら、90 日間反復投与毒性試験では、5000ppm 投与群の甲状腺で濾胞細胞の過形成が認められていることから、甲状腺重量の増加は 1 年間投与により新たに生じた変化ではないと考えられた。これらのほかに、今回の試験では、雌の 5000ppm 投与群で心臓の実・相対重量、肺及び脾臓の相対重量の有意な増加が認められた。しかしながら、軽度 (10%以下) な変化であった。

なお、被験物質投与群で認められた変化については、今後、病理組織学的検査の結果と併せて、その毒性学的意義を含め総合的に評価する。

E 結語

ジャマイカカシア抽出物の安全性の評価

の一環として、ラット用いた 1 年間反復投与毒性試験を行った。現在、病理組織学的検査を残し試験は終了した。これまでに得られた結果では、肝臓重量増加が雄の 500ppm 以上の投与群と雌の 5000ppm 投与群で認められた。また、腎臓、副腎、甲状腺重量の有意な増加が 5000ppm 投与群で認められた。これらのほかにも、尿タンパク質の増加が雌雄の 5000ppm 投与群で認められた。また、雌雄の 5000ppm 投与群では、血液学的検査及び血液生化学的検査の一部の項目で有意差を認める変化が観察された。先に行った 90 日間反復投与毒性試験と比較すると、被験物質をより長期間投与することにより、肝臓及び腎臓重量の増加はより大きな影響を受けることが明らかとなった。また、副腎重量の増加が明らかとなり、5000ppm 投与群の雌雄各 1 例で認められた副腎の腫瘍の発生と併せて、副腎への影響が新たに示唆された。

なお、被験物質投与群で認められた変化については、今後、病理組織学的検査の結果と併せて、その毒性学的意義を含め総合的に評価する。

参考文献

1) 山崎実, 野口雄次, 丹田 勝, 新谷 茂, 一般毒性試験における統計的手法, 対照群との多重比較のためのアルゴリズム, 武田研究所報. 40, 163-167 (1981).

F 健康危機情報

大量摂取による肝臓への影響が示唆された。

G 研究発表

なし

H 知的財産の出願・登録状況

なし

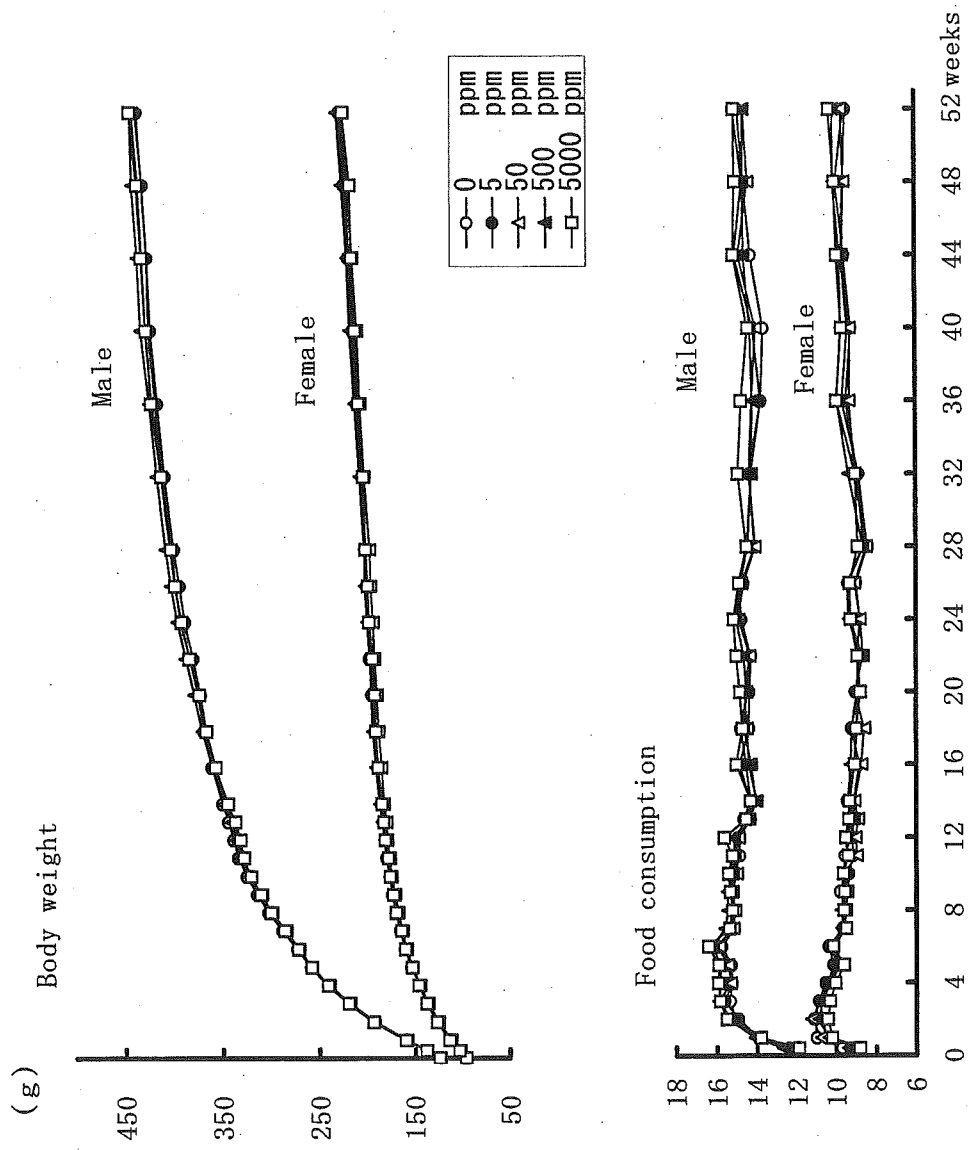


図1 体重及び摂餌量の推移 (ジャマイカカシア抽出物のラットによる1年間反復投与毒性試験)

表1 平均摂餌量及び平均被験物質摂取量(ジャマイカクシリア抽出物のラットによる1年反復投与毒性試験)

Group	0 ppm	5 ppm	50 ppm	500 ppm	5000 ppm
Male					
Mean body weight (g)	368.6 ± 74.7	366.2 ± 74.8	369.2 ± 76.4	372.8 ± 77.7	369.1 ± 76.5
Mean food intake (g/rat/day)	14.5 ± 0.5	14.6 ± 0.5	14.6 ± 0.5	14.7 ± 0.5	15.0 ± 0.5
Mean jamaica quassia extract intake (mg/kg b.w./day)	0 ±	0.21 ± 0.01	2.1 ± 0.6	20.6 ± 6.4	210.7 ± 60.2
Female					
Mean body weight (g)	192.7 ± 29.4	193.0 ± 28.8	189.6 ± 28.0	194.7 ± 29.9	187.9 ± 29.2
Mean food intake (g/rat/day)	9.4 ± 0.6	9.3 ± 0.6	9.3 ± 0.6	9.6 ± 0.5	9.5 ± 0.5
Mean jamaica quassia extract intake (mg/kg b.w./day)	0 ±	0.25 ± 0.01	2.5 ± 0.6	25.0 ± 5.4	258.2 ± 57.8

Values are mean ± SD.

表2 雄の血液学的検査値(ジャマイカカシア抽出物のラットによる1年間反復投与毒性試験)

Group	0 ppm		5 ppm		50 ppm		500 ppm	
	20		20		20		20	
No. of animals								
RBC	$10^6/\mu\text{l}$	10.07 ± 0.37	10.04 ± 0.47	10.00 ± 0.99	10.22 ± 0.24	9.94 ± 0.35		
Hb	g/dl	16.1 ± 0.7	16.0 ± 0.8	16.1 ± 1.0	16.2 ± 1.0	16.2 ± 0.4	15.4 ± 0.4 *	
Ht	%	53.1 ± 2.0	52.9 ± 2.3	53.1 ± 3.6	53.6 ± 1.4	53.6 ± 1.4	51.5 ± 1.6 *	
MCV	f l	52.7 ± 0.5	52.7 ± 0.5	53.3 ± 2.5	52.4 ± 0.6	52.4 ± 0.6	51.8 ± 0.4 **	
MCH	pg	16.0 ± 0.4	16.0 ± 0.4	16.2 ± 0.9	15.9 ± 0.4	15.9 ± 0.4	15.6 ± 0.3 **	
MCHC	g/dl	30.3 ± 0.6	30.3 ± 0.6	30.3 ± 0.7	30.2 ± 0.5	30.2 ± 0.5	30.1 ± 0.6	
Plt	$10^6/\mu\text{l}$	0.53 ± 0.10	0.57 ± 0.08	0.56 ± 0.07	0.53 ± 0.10	0.53 ± 0.10	0.55 ± 1.20	
WBC	$10^3/\mu\text{l}$	6.81 ± 0.55	6.95 ± 0.81	7.01 ± 1.16	7.75 ± 1.02 *	7.75 ± 1.02 *	7.33 ± 0.81	
Differential counts (%)								
Baso.		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	
Eosino.		2.1 ± 1.7	1.6 ± 1.0	1.7 ± 0.8	1.7 ± 0.9	1.7 ± 0.9	2.1 ± 1.1	
Neut-B		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	
Neut-S		34.1 ± 6.1	37.0 ± 4.4	35.7 ± 5.9	38.8 ± 4.6	38.8 ± 4.6	35.5 ± 4.7	
Lympho.		62.4 ± 6.3	60.3 ± 4.9	61.7 ± 5.9	58.1 ± 4.5	58.1 ± 4.5	60.6 ± 4.9	
Mono.		1.4 ± 1.0	1.1 ± 0.8	0.9 ± 0.7	1.4 ± 0.8	1.4 ± 0.8	1.8 ± 1.0	

Each value represents mean ±SD.

Significantly different from the control : * P<0.05. ** P<0.01.

RBC: red blood cell count, Hb: hemoglobin, Ht: hematocrit, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, Plt: platelet count, WBC: white blood cell count, Baso: basophil, Eosino: eosinophil, Neut-B: band neutrophil, Neut-S: segmented neutrophil, Lympho: lymphocyte, Mono: monocyte.

表3 雌の血液学的検査値(ジャマイカカカシニア抽出物のラットによる1年間反復投与毒性試験)

Group	0 ppm		5 ppm		50 ppm		500 ppm		5000 ppm	
	20		20		20		20		18	
No. of animals										
RBC	10 ⁶ / μ l		9.01 \pm 1.29		9.50 \pm 1.94		9.01 \pm 0.54		8.70 \pm 0.94	
Hb	g/dl		16.0 \pm 2.3		16.7 \pm 3.5		15.9 \pm 1.0		14.7 \pm 1.6 **	
Ht	%		51.5 \pm 7.4		53.8 \pm 10.9		51.3 \pm 3.1		47.8 \pm 4.9 *	
MCV	fl		57.1 \pm 0.5		56.7 \pm 0.4		56.9 \pm 0.6		54.9 \pm 0.6 **	
MCH	pg		17.7 \pm 0.3		17.6 \pm 0.4		17.7 \pm 0.4		16.9 \pm 0.3 **	
MCHC	g/dl		31.0 \pm 0.5		31.1 \pm 0.7		31.1 \pm 0.6		30.8 \pm 0.5	
Plt	10 ⁶ / μ l		0.44 \pm 0.10		0.46 \pm 0.17		0.46 \pm 0.11		0.48 \pm 0.13	
WBC	10 ³ / μ l		4.41 \pm 1.56		4.76 \pm 1.38		4.93 \pm 1.71		5.18 \pm 1.72	
Differential counts (%)										
Baso.			0.0 \pm 0.0		0.0 \pm 0.0		0.0 \pm 0.0		0.0 \pm 0.0	
Eosino.			1.6 \pm 0.9		1.4 \pm 1.1		1.4 \pm 0.9		1.1 \pm 0.9	
Neut-B			0.0 \pm 0.0		0.0 \pm 0.0		0.0 \pm 0.0		0.0 \pm 0.0	
Neut-S			29.3 \pm 6.1		27.1 \pm 6.5		26.6 \pm 7.4		27.1 \pm 5.9	
Lympho.			68.2 \pm 6.7		70.5 \pm 6.9		71.0 \pm 7.7		71.2 \pm 5.6	
Mono.			0.9 \pm 0.8		1.1 \pm 1.1		1.0 \pm 0.8		0.6 \pm 0.4	

Each value represents mean \pm SD.

Significantly different from the control : * P<0.05. ** P<0.01.

RBC: red blood cell count, Hb: hemoglobin, Ht: hematocrit, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, Plt: platelet count, WBC: white blood cell count, Baso: basophil, Eosino: eosinophil, Neut-B: band neutrophil, Neut-S: segmented neutrophil, Lympho: lymphocyte, Mono: monocyte.

表4 雄の血液生化学的検査値(ジャマイカカッサア抽出物のラットによる1年間反復投与毒性試験)

Group	0 ppm			5 ppm			50 ppm			500 ppm			5000 ppm				
	No. of Animals		20		20			20		20		20		20		20	
TP	g/dl	7.0 ± 0.2	7.0 ± 0.2	7.1 ± 0.2	7.1 ± 0.2	7.2 ± 0.2	7.2 ± 0.2	7.2 ± 0.2	7.2 ± 0.2	7.2 ± 0.2	7.2 ± 0.2	7.2 ± 0.2	7.2 ± 0.2	7.2 ± 0.2	7.2 ± 0.2	7.2 ± 0.2	7.2 ± 0.2
Alb	g/dl	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1
A/G		1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1
BUN	mg/dl	16.6 ± 1.3	16.9 ± 1.3	16.9 ± 1.3	16.3 ± 1.3	16.9 ± 1.3	16.9 ± 1.3	16.9 ± 1.3	16.9 ± 1.3	16.9 ± 1.3	16.9 ± 1.3	16.9 ± 1.3	16.9 ± 1.3	16.9 ± 1.3	16.9 ± 1.3	16.9 ± 1.3	16.9 ± 1.3
CRN	mg/dl	0.36 ± 0.07	0.35 ± 0.05	0.36 ± 0.07	0.36 ± 0.07	0.36 ± 0.07	0.36 ± 0.07	0.36 ± 0.07	0.36 ± 0.07	0.36 ± 0.07	0.36 ± 0.07	0.36 ± 0.07	0.36 ± 0.07	0.36 ± 0.07	0.36 ± 0.07	0.36 ± 0.07	0.36 ± 0.07
UA	mg/dl	0.43 ± 0.12	0.41 ± 0.12	0.44 ± 0.17	0.44 ± 0.17	0.44 ± 0.17	0.44 ± 0.17	0.44 ± 0.17	0.44 ± 0.17	0.44 ± 0.17	0.44 ± 0.17	0.44 ± 0.17	0.44 ± 0.17	0.44 ± 0.17	0.44 ± 0.17	0.44 ± 0.17	0.44 ± 0.17
Glc	mg/dl	135 ± 7	138 ± 7	142 ± 15	142 ± 15	142 ± 15	142 ± 15	142 ± 15	142 ± 15	142 ± 15	142 ± 15	142 ± 15	142 ± 15	142 ± 15	142 ± 15	142 ± 15	142 ± 15
NEFA	mEq/l	0.51 ± 0.06	0.53 ± 0.08	0.51 ± 0.09	0.51 ± 0.09	0.51 ± 0.09	0.51 ± 0.09	0.51 ± 0.09	0.51 ± 0.09	0.51 ± 0.09	0.51 ± 0.09	0.51 ± 0.09	0.51 ± 0.09	0.51 ± 0.09	0.51 ± 0.09	0.51 ± 0.09	0.51 ± 0.09
PL	mg/dl	183 ± 19	188 ± 19	192 ± 23	192 ± 23	192 ± 23	192 ± 23	192 ± 23	192 ± 23	192 ± 23	192 ± 23	192 ± 23	192 ± 23	192 ± 23	192 ± 23	192 ± 23	192 ± 23
TG	mg/dl	155 ± 24	176 ± 38	191 ± 48 *	191 ± 48 *	191 ± 48 *	191 ± 48 *	191 ± 48 *	191 ± 48 *	191 ± 48 *	191 ± 48 *	191 ± 48 *	191 ± 48 *	191 ± 48 *	191 ± 48 *	191 ± 48 *	191 ± 48 *
T-Chol	mg/dl	124 ± 11	124 ± 10	127 ± 12	127 ± 12	127 ± 12	127 ± 12	127 ± 12	127 ± 12	127 ± 12	127 ± 12	127 ± 12	127 ± 12	127 ± 12	127 ± 12	127 ± 12	127 ± 12
T-Bil	mg/dl	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.02	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.03
AIP	mu/ml	516 ± 99	511 ± 79	505 ± 100	505 ± 100	505 ± 100	505 ± 100	505 ± 100	505 ± 100	505 ± 100	505 ± 100	505 ± 100	505 ± 100	505 ± 100	505 ± 100	505 ± 100	505 ± 100
AIT	mu/ml	95 ± 20	99 ± 25	104 ± 29	104 ± 29	104 ± 29	104 ± 29	104 ± 29	104 ± 29	104 ± 29	104 ± 29	104 ± 29	104 ± 29	104 ± 29	104 ± 29	104 ± 29	104 ± 29
AsT	mu/ml	96 ± 16	100 ± 18	108 ± 20	108 ± 20	108 ± 20	108 ± 20	108 ± 20	108 ± 20	108 ± 20	108 ± 20	108 ± 20	108 ± 20	108 ± 20	108 ± 20	108 ± 20	108 ± 20
ChE	mu/ml	881 ± 76	889 ± 75	882 ± 69	882 ± 69	882 ± 69	882 ± 69	882 ± 69	882 ± 69	882 ± 69	882 ± 69	882 ± 69	882 ± 69	882 ± 69	882 ± 69	882 ± 69	882 ± 69
γ-GTP	mu/ml	6.26 ± 4.69	5.98 ± 3.40	6.19 ± 3.75	6.19 ± 3.75	6.19 ± 3.75	6.19 ± 3.75	6.19 ± 3.75	6.19 ± 3.75	6.19 ± 3.75	6.19 ± 3.75	6.19 ± 3.75	6.19 ± 3.75	6.19 ± 3.75	6.19 ± 3.75	6.19 ± 3.75	6.19 ± 3.75
LAP	mu/ml	54 ± 5	54 ± 3	54 ± 4	54 ± 4	54 ± 4	54 ± 4	54 ± 4	54 ± 4	54 ± 4	54 ± 4	54 ± 4	54 ± 4	54 ± 4	54 ± 4	54 ± 4	54 ± 4
LDH	mu/ml	453 ± 338	382 ± 244	586 ± 568	586 ± 568	586 ± 568	586 ± 568	586 ± 568	586 ± 568	586 ± 568	586 ± 568	586 ± 568	586 ± 568	586 ± 568	586 ± 568	586 ± 568	586 ± 568
Ca	mg/dl	10.6 ± 0.2	10.5 ± 0.2	10.7 ± 0.5	10.7 ± 0.5	10.7 ± 0.5	10.7 ± 0.5	10.7 ± 0.5	10.7 ± 0.5	10.7 ± 0.5	10.7 ± 0.5	10.7 ± 0.5	10.7 ± 0.5	10.7 ± 0.5	10.7 ± 0.5	10.7 ± 0.5	10.7 ± 0.5
P	mg/dl	4.5 ± 0.4	4.4 ± 0.6	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4
Na	mEq/l	142 ± 2	143 ± 2	143 ± 3	143 ± 3	143 ± 3	143 ± 3	143 ± 3	143 ± 3	143 ± 3	143 ± 3	143 ± 3	143 ± 3	143 ± 3	143 ± 3	143 ± 3	143 ± 3
K	mEq/l	4.2 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.3 ± 0.3
Cl	mEq/l	101 ± 2	102 ± 2	102 ± 3	102 ± 3	102 ± 3	102 ± 3	102 ± 3	102 ± 3	102 ± 3	102 ± 3	102 ± 3	102 ± 3	102 ± 3	102 ± 3	102 ± 3	102 ± 3

Each value represents mean ±SD.

Significantly different from the control : * P<0.05. ** P<0.01.

TP: total protein, Alb: albumin, A/G: albumin-globulin ratio, BUN: blood urea nitrogen, CRN: creatinine, UA: uric acid, Glc: glucose, NEFA: non-esterified fatty acid, PL: phospholipid, TG: triglyceride, T-Chol: total cholesterol, T-Bil: total bilirubin, AIP: alkaline phosphatase, AIT: alanine aminotransferase, AsT: aspartate aminotransferase, ChE: cholinesterase, γ-GTP: γ-glutamyltranspeptidase, LAP: leucine aminopeptidase, LDH: lactate dehydrogenase, Ca: calcium, P: inorganic phosphorus, Na: sodium, K: potassium, Cl: chloride.

表5 雌の血液生化学的検査値(ジヤマイカカッサンア抽出物のラットによる1年間反復投与毒性試験)

Group	0 ppm		5 ppm		50 ppm		500 ppm	
	No. of Animals		No. of Animals		No. of Animals		No. of Animals	
TP		7.4 ± 0.3		7.2 ± 0.3		7.4 ± 0.3		7.4 ± 0.3
Alb		4.9 ± 0.2		4.8 ± 0.3		4.9 ± 0.3		4.9 ± 0.2
A/G		2.0 ± 0.2		19.4 ± 0.2		2.0 ± 0.1		2.0 ± 0.1
BUN		16.6 ± 2.3		16.9 ± 1.9		16.7 ± 1.8		17.0 ± 1.9
CRN		0.35 ± 0.08		0.37 ± 0.09		0.37 ± 0.07		0.35 ± 0.05
UA		0.48 ± 0.13		0.48 ± 0.16		0.58 ± 0.34		0.50 ± 0.16
Glc		116 ± 9		122 ± 13		121 ± 15		121 ± 8
NEFA		0.73 ± 0.11		0.69 ± 0.11		0.75 ± 0.14		0.69 ± 0.10
PL		236 ± 25		263 ± 43		262 ± 26		263 ± 27
TG		193 ± 71		211 ± 94		213 ± 77		220 ± 58
T-Chol		143 ± 17		144 ± 21		142 ± 14		145 ± 18
T-Bil		0.10 ± 0.03		0.10 ± 0.04		0.10 ± 0.02		0.09 ± 0.05
AIP		229 ± 79		236 ± 124		198 ± 29		195 ± 34
AIT		43 ± 10		44 ± 12		44 ± 7		46 ± 13
AsT		70 ± 10		76 ± 25		74 ± 11		94 ± 81
ChE		3343 ± 134		3376 ± 342		3452 ± 148		3528 ± 263**
γ-GTP		3.02 ± 3.60		3.49 ± 4.56		1.56 ± 1.76		2.24 ± 2.41
LAP		46 ± 4		47 ± 4		46 ± 4		44 ± 4
LDH		466 ± 193		457 ± 341		506 ± 285		451 ± 302
Ca		10.6 ± 0.2		10.4 ± 0.2		10.5 ± 0.3		10.5 ± 0.3
P		3.6 ± 0.7		3.5 ± 0.7		3.6 ± 0.7		3.4 ± 0.6
Na		143 ± 1		143 ± 1		143 ± 1		144 ± 2
K		4.1 ± 0.3		4.1 ± 0.3		4.2 ± 0.2		4.1 ± 0.3
Cl		102 ± 2		102 ± 2		102 ± 2		102 ± 2

Each value represents mean ±SD.

Significantly different from the control : * P<0.05, ** P<0.01.

TP: total protein, Alb: albumin, A/G: albumin-globulin ratio, BUN: blood urea nitrogen, CRN: creatinine, UA: uric acid, Glc: glucose, NEFA: non-esterified fatty acid, PL: phospholipid, TG: triglyceride, T-Chol: total cholesterol, T-Bil: total bilirubin, AIP: alkaline phosphatase, AIT: alanine aminotransferase, AsT: aspartate aminotransferase, ChE: cholinesterase, γ-GTP: γ-glutamyltranspeptidase, LAP: leucine aminopeptidase, LDH: lactate dehydrogenase, Ca: calcium, P: inorganic phosphorus, Na: sodium, K: potassium, Cl: chloride.

表6 雌雄の尿検査値(ジヤマイカツシア抽出物のラットによる1年間反復投与毒性試験)

Group	No.	pH				Protein ¹⁾				Ketone body ²⁾				Glucose ³⁾				Occult blood				Billirubin				Urobilinogen ⁴⁾					
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	
Male																															
0 ppm	20	1	11	7	1	4	15	1	5	14	1	20	19	0	1	0	0	20	20												
5 ppm	20	1	6	9	4	4	14	2	5	14	1	20	20	0	0	0	0	20	20												
50 ppm	20	2	7	5	5	3	15	2	4	12	4	20	20	0	0	0	1	20	20												
500 ppm	20	2	6	7	5	2	14	4	3	13	4	20	18	0	0	1	1	20	20												
5000 ppm	20	0	7	8	5	1	5	12	3	15	2	20	19	1	0	0	0	20	20												
Female																															
0 ppm	20	7	9	3	1	2	15	3	0	16	4	20	19	1	1	0	0	20	20												
5 ppm	20	3	14	2	0	0	16	4	0	14	6	20	20	0	0	0	0	20	20												
50 ppm	20	2	13	4	1	2	14	4	0	15	5	20	20	0	0	0	0	20	20												
500 ppm	20	4	13	1	0	0	12	8	0	13	7	20	20	0	0	0	0	20	20												
5000 ppm	19	3	9	6	1	0	2	13	4	14	5	19	19	0	0	0	0	19	19												

1) -: 陰性, +: 土, +: 30 mg/dL, ++: 100 mg/dL, +++: 300 mg/dL

2) -: 陰性, +: 5 mg/dL, ++: 15 mg/dL

3) -: 陰性, +: 100 mg/dL

4) Ehrlich unit /dL

表7 雄の臓器重量(ジャマイカカシミア抽出物のラットによる1年間反復投与毒性試験)

Group	0 ppm		5 ppm		50 ppm		500 ppm	
	20		20		20		20	
No. of Animals	433.1 ± 21.2		432.0 ± 16.8		435.6 ± 26.0		439.3 ± 21.7	
Body weight (g)	433.1 ± 21.2		432.0 ± 16.8		435.6 ± 26.0		439.3 ± 21.7	
Brain (g)	2.05 ± 0.04		2.05 ± 0.05		2.03 ± 0.06		2.03 ± 0.08	
Brain (g/100g bw)	0.47 ± 0.03		0.47 ± 0.02		0.47 ± 0.02		0.46 ± 0.03	
Heart (g)	1.13 ± 0.07		1.14 ± 0.07		1.15 ± 0.04		1.15 ± 0.05	
Heart (g/100g bw)	0.26 ± 0.02		0.26 ± 0.01		0.26 ± 0.01		0.26 ± 0.01	
Lung (g)	1.13 ± 0.05		1.13 ± 0.05		1.14 ± 0.05		1.15 ± 0.05	
Lung (g/100g bw)	0.26 ± 0.01		0.26 ± 0.01		0.26 ± 0.01		0.26 ± 0.01	
Liver (g)	10.46 ± 0.85		10.46 ± 0.79		10.65 ± 1.24		11.29 ± 1.31 *	
Liver (g/100g bw)	2.42 ± 0.16		2.42 ± 0.14		2.44 ± 0.19		2.57 ± 0.24 *	
Kidney (g)	2.16 ± 0.11		2.16 ± 0.12		2.14 ± 0.14		2.22 ± 0.13	
Kidney (g/100g bw)	0.50 ± 0.02		0.50 ± 0.02		0.49 ± 0.02		0.51 ± 0.03	
Spleen (g)	0.74 ± 0.06		0.73 ± 0.04		0.74 ± 0.04		0.76 ± 0.06	
Spleen (g/100g bw)	0.17 ± 0.01		0.17 ± 0.01		0.17 ± 0.01		0.17 ± 0.01	
Testis (g)	3.37 ± 0.10		3.32 ± 0.18		3.29 ± 0.29		3.38 ± 0.25	
Testis (g/100g bw)	0.78 ± 0.04		0.77 ± 0.04		0.76 ± 0.07		0.77 ± 0.06	
Adrenal (mg)	33.6 ± 3.0		34.1 ± 3.0		34.7 ± 3.0		35.5 ± 3.0	
Adrenal (mg/100g bw)	7.8 ± 0.7		7.9 ± 0.7		8.0 ± 0.9		8.1 ± 0.6	
Pituitary (mg)	8.7 ± 2.2		9.6 ± 1.0		9.5 ± 0.6		9.5 ± 0.9	
Pituitary (mg/100g bw)	2.0 ± 0.5		2.2 ± 0.3		2.2 ± 0.2		2.2 ± 0.2	
Thyroid (mg)	19.1 ± 2.2		20.9 ± 2.1		20.4 ± 1.9		21.1 ± 2.0	
Thyroid (mg/100g bw)	4.4 ± 0.5		4.8 ± 0.5		4.7 ± 0.4		4.8 ± 0.5	
Body weight (g)	433.1 ± 21.2		432.0 ± 16.8		435.6 ± 26.0		439.3 ± 21.7	
Brain (g)	2.05 ± 0.04		2.05 ± 0.05		2.03 ± 0.06		2.03 ± 0.08	
Brain (g/100g bw)	0.47 ± 0.03		0.47 ± 0.02		0.47 ± 0.02		0.46 ± 0.03	
Heart (g)	1.13 ± 0.07		1.14 ± 0.07		1.15 ± 0.04		1.15 ± 0.05	
Heart (g/100g bw)	0.26 ± 0.02		0.26 ± 0.01		0.26 ± 0.01		0.26 ± 0.01	
Lung (g)	1.13 ± 0.05		1.13 ± 0.05		1.14 ± 0.05		1.15 ± 0.05	
Lung (g/100g bw)	0.26 ± 0.01		0.26 ± 0.01		0.26 ± 0.01		0.26 ± 0.01	
Liver (g)	10.46 ± 0.85		10.46 ± 0.79		10.65 ± 1.24		11.29 ± 1.31 *	
Liver (g/100g bw)	2.42 ± 0.16		2.42 ± 0.14		2.44 ± 0.19		2.57 ± 0.24 *	
Kidney (g)	2.16 ± 0.11		2.16 ± 0.12		2.14 ± 0.14		2.22 ± 0.13	
Kidney (g/100g bw)	0.50 ± 0.02		0.50 ± 0.02		0.49 ± 0.02		0.51 ± 0.03	
Spleen (g)	0.74 ± 0.06		0.73 ± 0.04		0.74 ± 0.04		0.76 ± 0.06	
Spleen (g/100g bw)	0.17 ± 0.01		0.17 ± 0.01		0.17 ± 0.01		0.17 ± 0.01	
Testis (g)	3.37 ± 0.10		3.32 ± 0.18		3.29 ± 0.29		3.38 ± 0.25	
Testis (g/100g bw)	0.78 ± 0.04		0.77 ± 0.04		0.76 ± 0.07		0.77 ± 0.06	
Adrenal (mg)	33.6 ± 3.0		34.1 ± 3.0		34.7 ± 3.0		35.5 ± 3.0	
Adrenal (mg/100g bw)	7.8 ± 0.7		7.9 ± 0.7		8.0 ± 0.9		8.1 ± 0.6	
Pituitary (mg)	8.7 ± 2.2		9.6 ± 1.0		9.5 ± 0.6		9.5 ± 0.9	
Pituitary (mg/100g bw)	2.0 ± 0.5		2.2 ± 0.3		2.2 ± 0.2		2.2 ± 0.2	
Thyroid (mg)	19.1 ± 2.2		20.9 ± 2.1		20.4 ± 1.9		21.1 ± 2.0	
Thyroid (mg/100g bw)	4.4 ± 0.5		4.8 ± 0.5		4.7 ± 0.4		4.8 ± 0.5	

Each value represents mean ±SD.

Significantly different from the control : * P<0.05. ** P<0.01.

