12) Burdock GA, Flamm WG, Carabin IG: Toxicity and mutagenicity studies of DN-50000((R)) and RP-1((R)) enzymes. Food Chem Toxicol, 2000, 38: 429-442.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

表1. 飼料組成

成分	含有量(g/kg飼料)
β-コーンスターチ	629.486 - X
カゼイン(ビタミンフリー)	200.000
大豆油	70.000
セルロースパウダー	50.000
AIN-93Gミネラル混合	35.000
AIN-93Gビタミン混合	10.000
L-シスチン	3.000
重酒石酸コリン(41.1%コリン)	2.500
第三ブチルヒドロキノン	0.014
L-アスパラギン酸	X

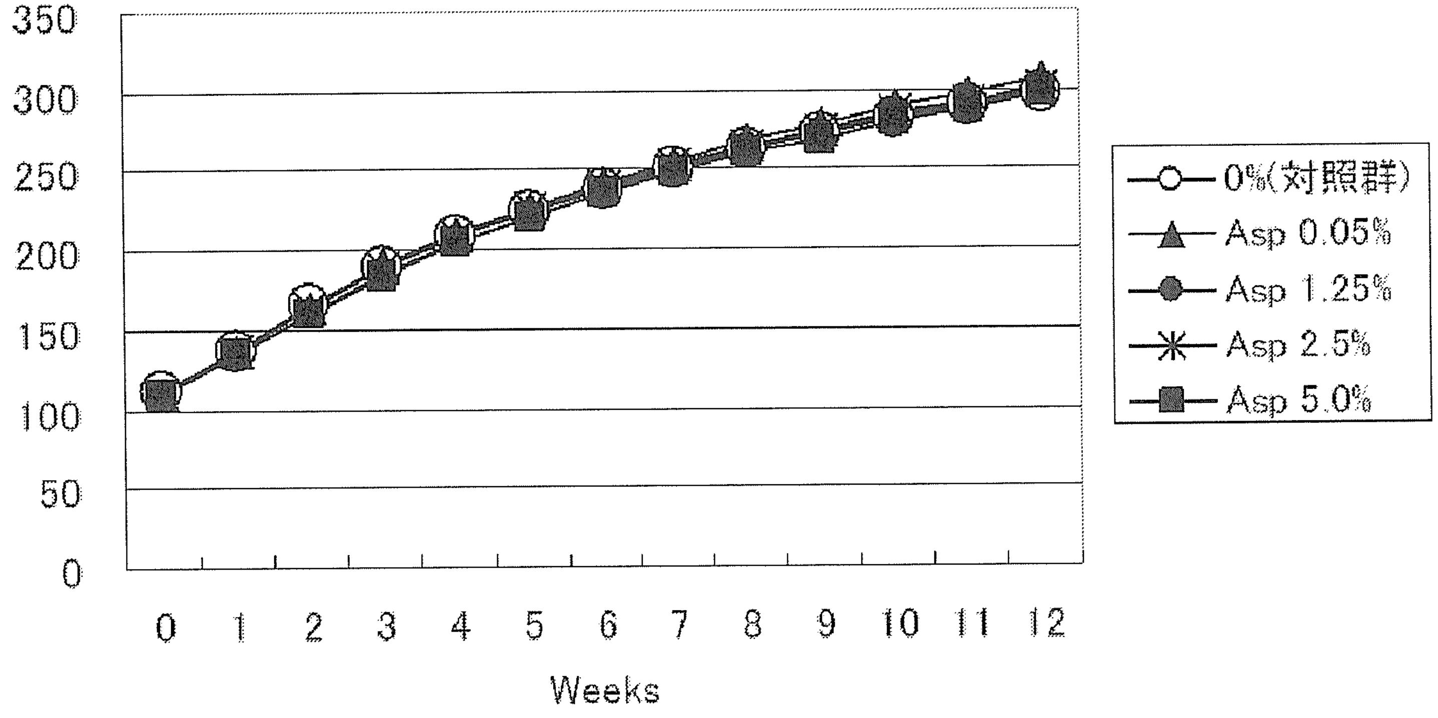

図1. L-アスパラギン酸添加飼料を90日間投与した
ラットの体重推移(雄)

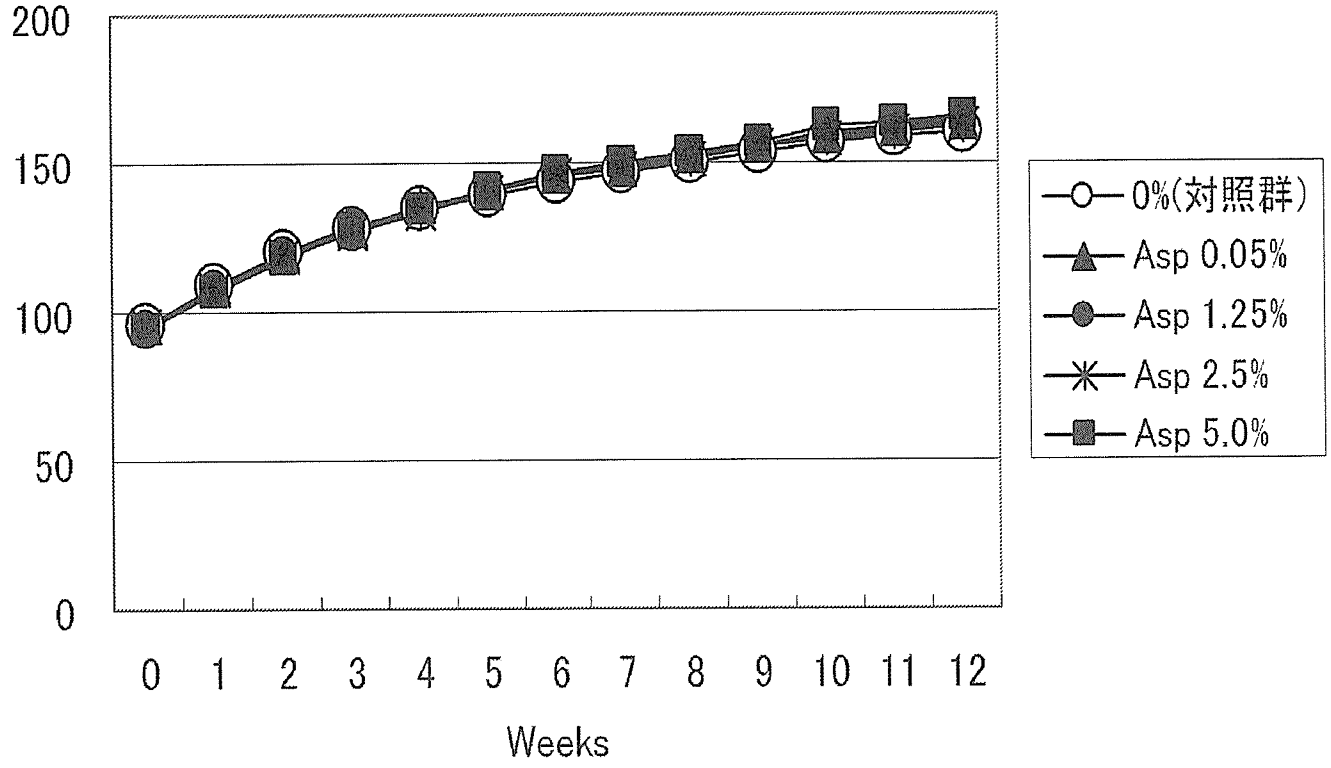

図2. L−アスパラギン酸添加飼料を90日間投与したラットの体重推移(雌)

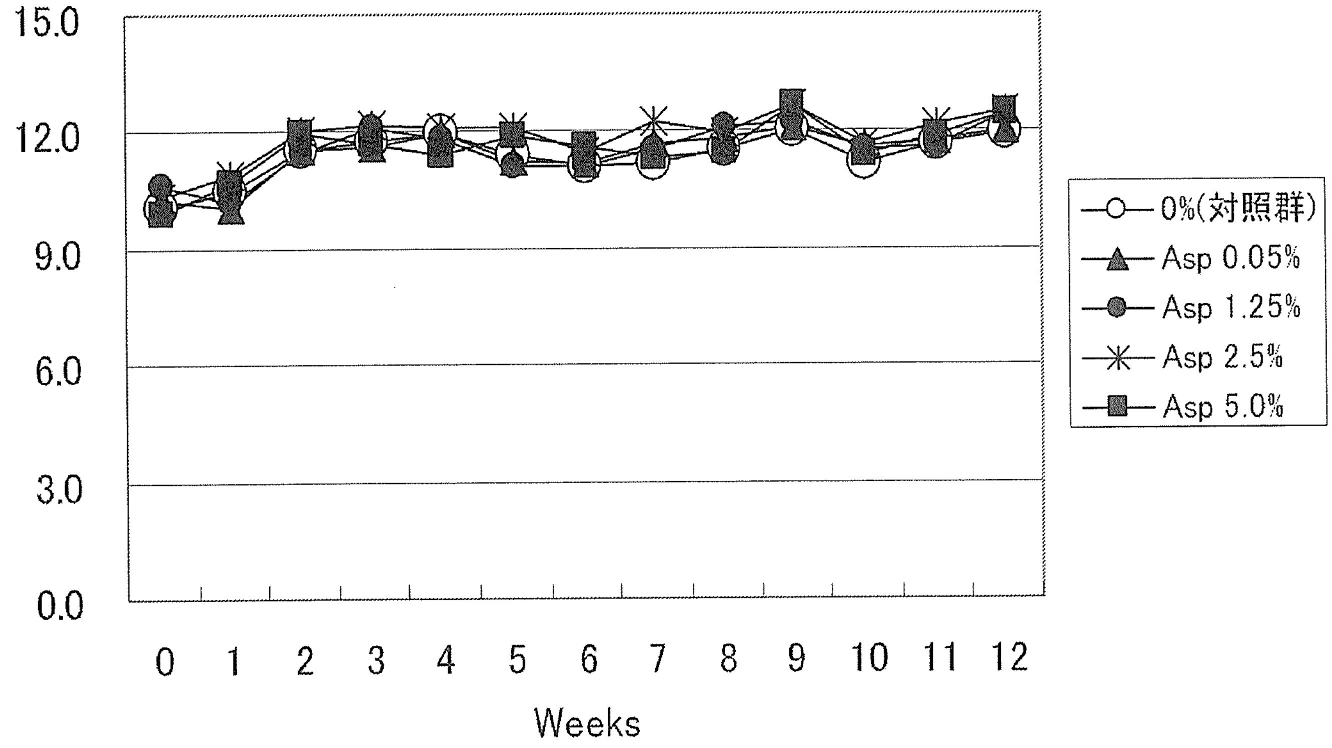

図3. L-アスパラギン酸添加飼料を90日間投与したラットの摂餌量推移(雄)

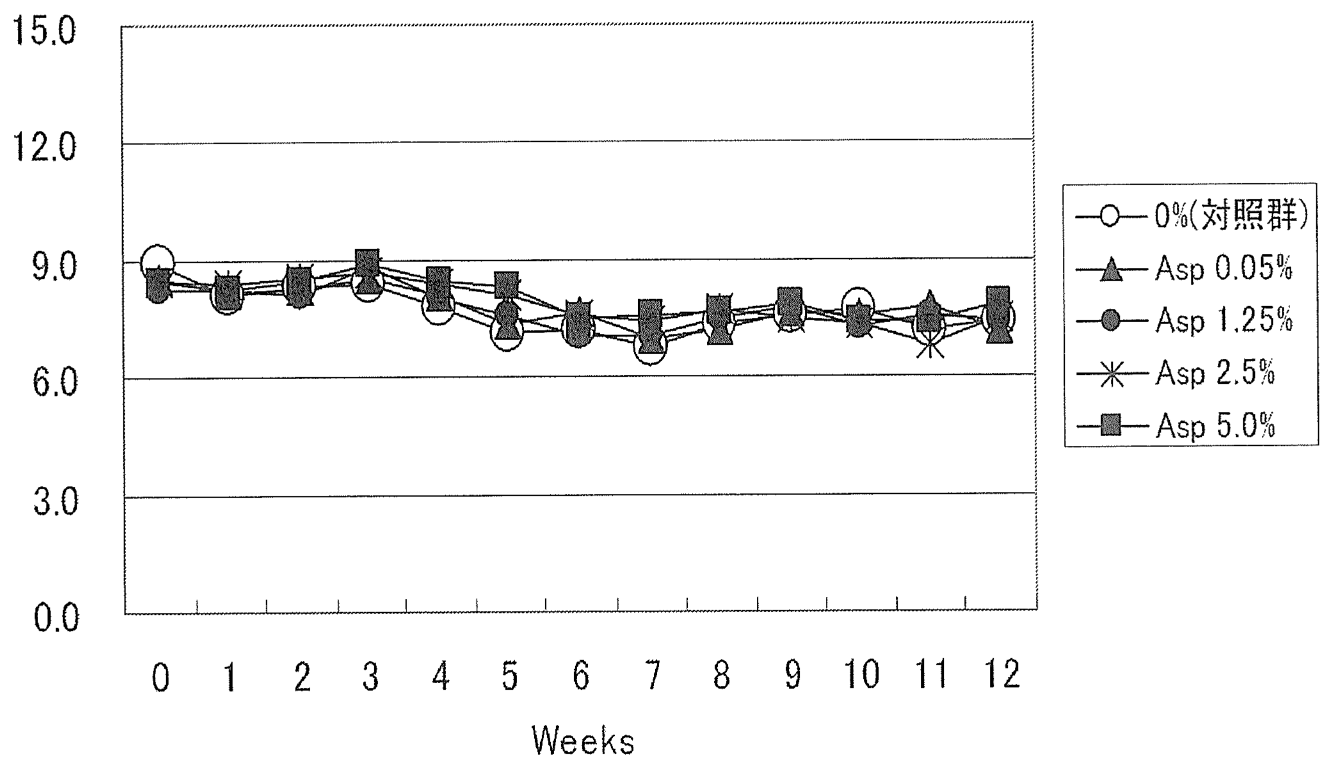

図4. L-アスパラギン酸添加飼料を90日間投与したラットの摂餌量の推移(雌)

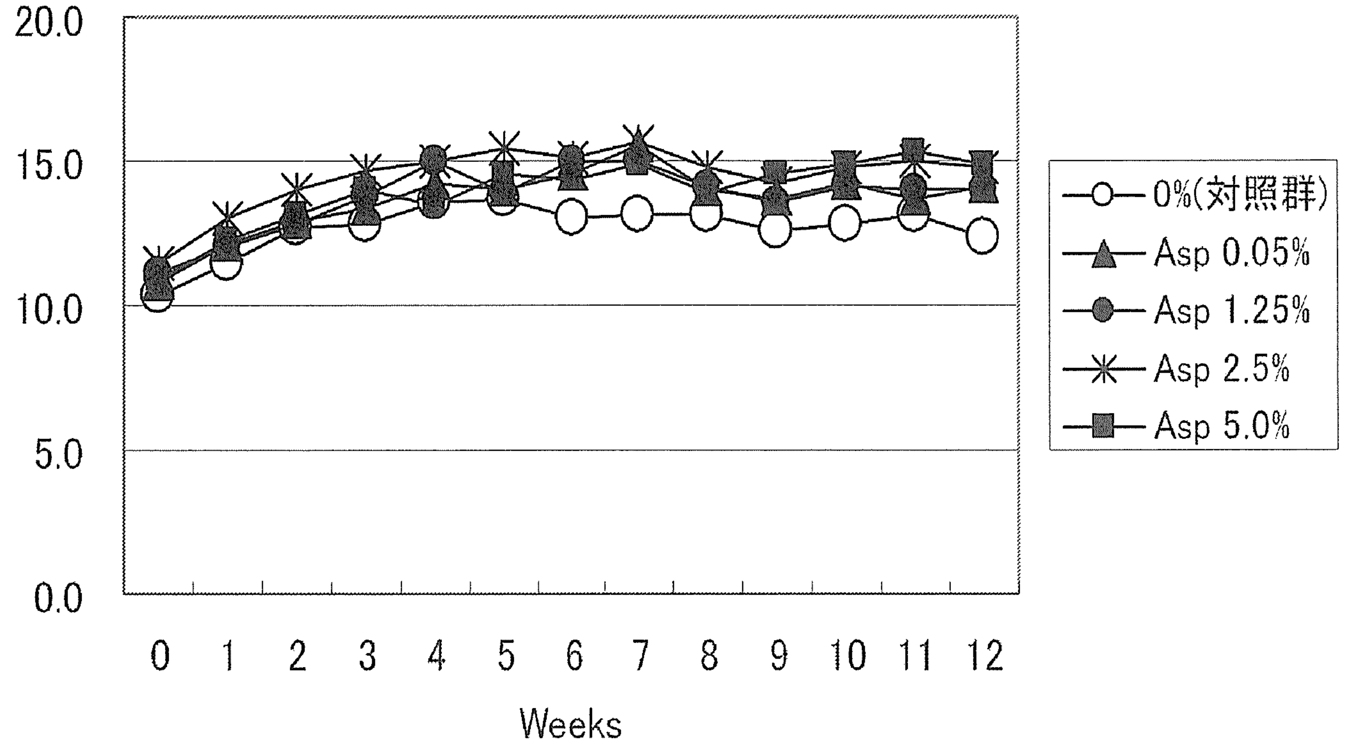

図5. L-アスパラギン酸添加飼料を90日間投与したラットの摂水量推移(雄)

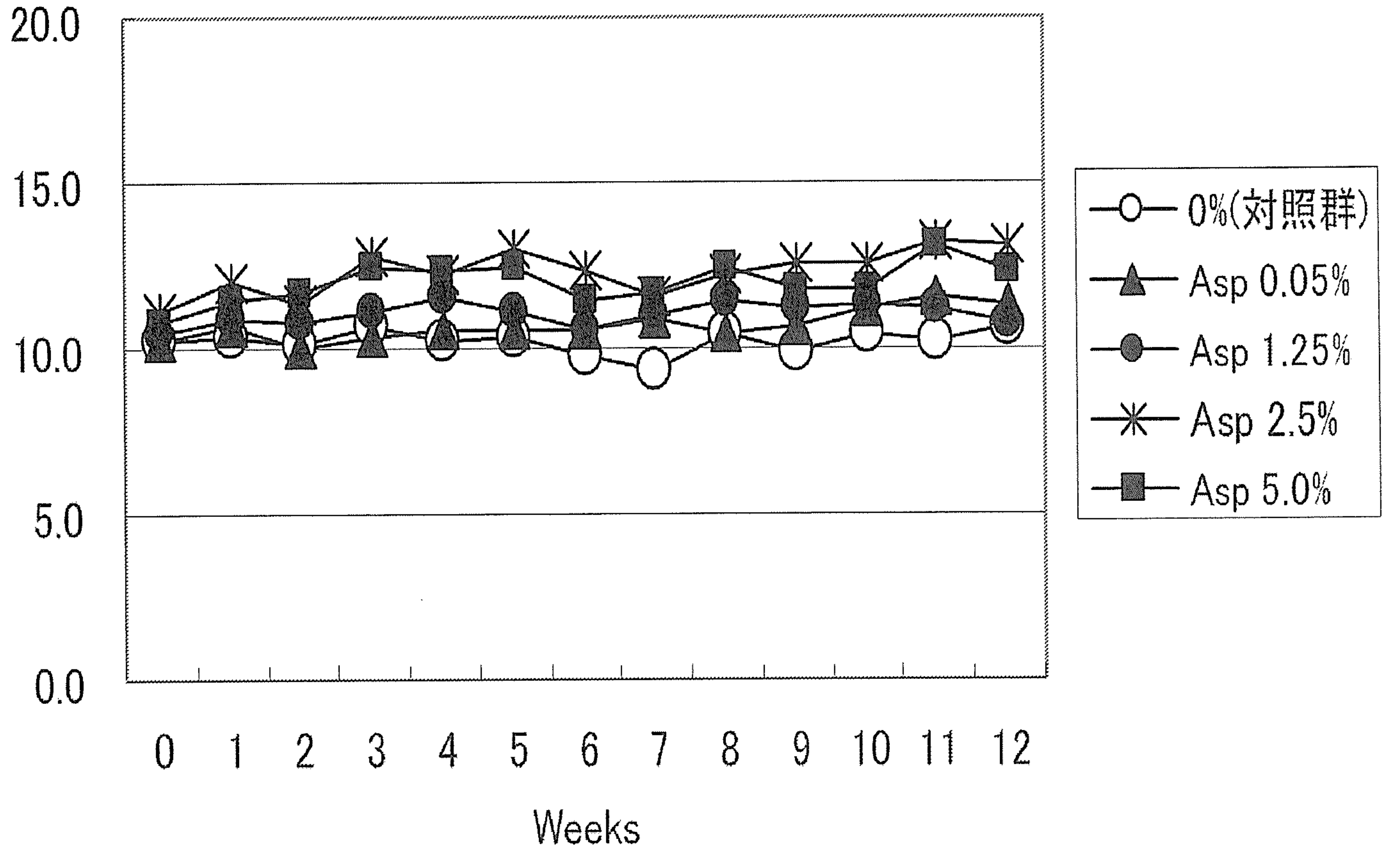

図6. L−アスパラギン酸添加飼料を90日間投与したラットの摂水量推移(雌)

表2. 平均摂餌量及び被験物質摂取量

	L-アスパラギン酸用量 (%)				
	0 (対照群)	0.05	1.25	2.5	5.0
雄					
試験匹数	10	10	10	10	10
平均摂餌量(g/rat/day)	11.37±1.09	11.45±1.23	11.53±1.15	11.87±1.09 *	11.57±1.18
L-アスパラギン酸平均摂取量(mg/kg体重/day)		26.9±8.5	696.6±212.7	1416.6±417.6	2770.2±889.6
雌					
試験匹数	10	10	10	10	10
平均摂餌量(g/rat/day)	7.68±0.96	7.76±0.88	7.74±0.95	7.88±0.98	8.02±0.77 *
L-アスパラギン酸平均摂取量(mg/kg体重/day)		28.7±6.9	715.2±171.2	1470.2±363.4	2965.9±702.6

数値は平均値±標準偏差, 対照群との比較で有意差あり(*P<0.05, Dunnet)

表3. L-アスパラギン酸添加飼料を90日間投与したラットの血液学的検索結果(雄)

	L-アスパラギン酸用量 (%)				
	0 (対照群)	0.05	1.25	2.5	5.0
試験匹数	9	9	8	10	10
RBC ($x10^4/\mu L$)	865.2±26.5	877.8±18.6	907.8±14.3 *	894.7±23.8	902.4±26.9 *
WBC ($x10^2/\mu L$)	46.4±8.6	42.7±7.7	35.0±7.9	48.6±8.9	47.8±8.0
HGB (g/dL)	15.2±0.4	15.0±0.4	15.2±0.2	15.4±0.3	15.4±0.3
HCT (%)	45.6±1.5	46.4±1.1	48.0±0.9 *	47.5±1.2 *	47.8±1.4 *
MCV (fL)	52.8±0.7	52.9±0.4	52.9±0.5	53.1±0.3	53.0±0.5
MCH (pg)	17.6±0.4	17.1±0.3 *	16.8±0.3 *	17.2±0.2	17.1±0.3 *
MCHC (g/dL)	33.3±0.6	32.2±0.3 *	31.7±0.4 *	32.4±0.4 *	32.3±0.5 *
PLT ($x10^4/\mu L$)	53.3±5.7	52.3±12.3	55.9±3.8	55.6±2.1	54.1±5.1

数値は平均値±標準偏差，対照群との比較で有意差あり(*$P<0.05$, Scheffe)

表4. L-アスパラギン酸添加飼料を90日間投与したラットの血液学的検索結果(雌)

	L-アスパラギン酸用量 (%)				
	0 (対照群)	0.05	1.25	2.5	5.0
試験匹数	8	8	8	10	10
RBC ($x10^4/\mu L$)	866.9±26.3	859.2±21.1	866.3±24.2	869.8±18.2	899.7±16.4
WBC ($x10^2/\mu L$)	33.6±8.1	27.1±5.0	32.8±3.8	36.3±7.3	33.0±5.3
HGB (g/dL)	15.6±0.4	15.3±0.3	15.6±0.3	15.7±0.3	15.9±0.3
HCT (%)	47.2±1.6	46.5±1.2	47.1±1.4	47.5±1.1	48.8±0.9
MCV (fL)	54.4±0.4	54.5±0.2	54.3±0.3	54.5±0.3	54.2±0.3
MCH (pg)	18.0±0.5	18.0±0.3	18.0±0.3	18.1±0.2	17.7±0.2 *
MCHC (g/dL)	36.8±9.7	33.0±0.5	33.1±0.6	33.1±0.4	32.6±0.4 *
PLT ($x10^4/\mu L$)	52.6±9.1	52.3±6.3	58.1±4.0	56.0±6.8	54.2±11.6

数値は平均値±標準偏差, 対照群との比較で有意差あり(*P<0.05, Scheffe)

表5. L-アスパラギン酸添加飼料を90日間投与したラットの白血球分画(雄)

	L-アスパラギン酸用量 (%)				
	0 (対照群)	0.05	1.25	2.5	5.0
試験匹数	9	9	8	10	10
リンパ球 (%)	82.00±3.04	78.00±7.62	76.13±7.04	82.50±6.98	84.40±5.30
好中球 (%)	15.44±3.50	17.78±7.26	21.13±5.77	15.10±6.61	14.10±4.79
好酸球 (%)	1.00±0.71	1.22±0.83	1.38±2.00	1.20±1.23	0.40±0.52
好塩基球 (%)	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
単球 (%)	1.44±1.24	2.67±1.41	1.38±0.92	1.20±0.79	1.10±0.74
その他 (%)	0.11±0.33	0.33±0.71	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00

数値は平均値±標準偏差

表6. L-アスパラギン酸添加飼料を90日間投与したラットの白血球分画(雌)

	L-アスパラギン酸用量 (%)				
	0 (対照群)	0.05	1.25	2.5	5.0
試験匹数	8	8	8	10	9
リンパ球 (%)	90.50±4.60	84.88±6.42	84.88±4.91	84.70±5.44	87.89±5.42
好中球 (%)	7.75±4.06	13.38±5.34	13.63±4.66	14.30±4.97	10.22±4.49
好酸球 (%)	0.88±0.83	1.00±1.31	0.63±0.52	0.10±0.32	0.89±1.05
好塩基球 (%)	0.13±0.35	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
単球 (%)	0.75±0.46	0.75±0.71	0.88±1.46	0.90±0.99	1.00±0.87
その他 (%)	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00

数値は平均値±標準偏差

表7. L-アスパラギン酸添加飼料を90日間投与したラットの血清生化学的検索結果(雄)

	L-アスパラギン酸用量 (%)				
	0(対照群)	0.05	1.25	2.5	5.0
試験匹数	10	10	10	10	10
TP (g/dL)	6.63±0.18	6.60±0.14	6.72±0.08	6.64±0.19	6.57±0.11
ALB (g/dL)	4.33±0.10	4.32±0.07	4.38±0.07	4.35±0.11	4.31±0.09
A/G	1.88±0.05	1.89±0.05	1.87±0.06	1.90±0.06	1.91±0.05
GLU (mg/dL)	145.8±8.22	144.4±10.97	152.8±13.93	146.7±7.87	142.2±10.36
T-CHO(mg/dL)	77.4±7.44	74.1±5.70	70.7±5.14	68.7±6.82*	66.9±4.93*
TG(mg/dL)	128.8±25.8	101.0±28.8*	83.6±15.8*	82.4±26.7*	61.3±22.5*
T-BIL(mg/dL)	0.02±0.00	0.02±0.01	0.01±0.00	0.01±0.01	0.02±0.00
BUN (mg/dL)	15.9±1.45	15.2±0.95	15.1±0.81	13.9±1.20*	13.8±0.67*
CRE(mg/dL)	0.30±0.02	0.28±0.02	0.29±0.02	0.27±0.02*	0.27±0.01*
UA (mg/dL)	1.26±0.18	1.04±0.27	1.22±0.23	0.96±0.25*	1.00±0.27
AST(U/L)	89.4±10.9	88.6±11.2	78.7±7.50*	80.2±6.89	87.0±9.18
ALT(U/L)	41.7±3.68	43.2±9.09	40.3±4.08	42.3±5.50	41.9±6.45
γ-GTP(U/L)	0.20±0.42	0.00±0.00	0.20±0.42	0.00±0.00	0.20±0.42
ALP(U/L)	382.0±27.0	394.8±25.2	380.1±21.3	380.0±24.1	383.2±28.6
Na (mmol/L)	141.5±1.61	142.1±0.19	141.7±0.21	141.6±0.95	141.8±0.90
K (mmol/L)	4.55±0.36	4.24±0.23	4.36±0.21	4.39±0.35	4.46±0.15
Cl (mmol/L)	101.9±1.41	103.9±0.87*	103.3±1.40	103.0±1.32	103.5±0.38*
Ca(mg/dL)	10.6±0.22	10.7±0.24	10.8±0.12	10.8±0.27	10.7±0.07

数値は平均値±標準偏差, 対照群との比較で有意差あり(*P<0.05, Dunnet)

表8. L-アスパラギン酸添加飼料を90日間投与したラットの血清生化学的検索結果(雌)

	L-アスパラギン酸用量 (%)				
	0(対照群)	0.05	1.25	2.5	5.0
試験匹数	10	10	10	10	10
TP (g/dL)	6.14±0.21	6.02±0.14	6.17±0.26	6.12±0.25	5.90±0.38
ALB (g/dL)	4.08±0.13	4.05±0.07	4.08±0.15	4.08±0.15	3.92±0.16*
A/G	1.98±0.06	2.07±0.08	1.96±0.14	2.01±0.12	2.00±0.17
GLU (mg/dL)	118.1±10.5	118.7±16.4	114.5±15.1	104.6±8.63	105.7±9.78
T-CHO(mg/dL)	69.4±6.22	65.2±3.71	68.6±9.86	61.2±8.68	54.3±7.07*
TG(mg/dL)	14.4±2.84	15.0±3.30	9.50±3.57*	7.00±1.83*	7.20±2.97*
T-BIL(mg/dL)	0.02±0.01	0.01±0.01	0.02±0.01	0.02±0.01	0.02±0.01
BUN (mg/dL)	16.6±1.31	17.3±1.42	17.2±2.87	16.0±1.35	14.6±0.91*
CRE(mg/dL)	0.34±0.02	0.33±0.03	0.31±0.02*	0.30±0.02*	0.30±0.03*
UA (mg/dL)	1.55±0.28	1.49±0.30	1.25±0.33*	1.02±0.18*	1.15±0.17*
AST(U/L)	81.4±7.72	83.2±9.02	82.1±8.53	78.5±6.02	86.0±10.8
ALT(U/L)	33.6±3.06	34.1±4.46	33.9±5.69	31.7±2.63	33.4±4.81
γ-GTP(U/L)	-0.20±0.63	-0.30±0.48	0.20±0.63	0.40±0.70	0.30±0.48
ALP(U/L)	306.8±24.5	293.8±25.5	305.7±43.4	289.8±32.0	323.2±36.8
Na (mmol/L)	139.8±2.90	140.0±2.81	140.3±1.92	140.0±3.24	135.6±5.42
K (mmol/L)	4.87±0.54	4.61±0.34	4.16±0.46	3.75±0.17*	3.56±0.32*
Cl (mmol/L)	104.5±2.39	105.2±2.54	105.7±2.66	103.5±3.57	100.4±4.07*
Ca(mg/dL)	10.1±0.40	10.0±0.18	10.1±0.32	10.0±0.42	9.80±0.52

数値は平均値±標準偏差, 対照群との比較で有意差あり(*P<0.05, Dunnet)

表9. L-アスパラギン酸添加飼料を90日間投与したF344ラットの尿性状(雄)

		L-アスパラギン酸用量 (%)				
		0 (対照群	0.05	1.25	2.5	5.0
試験匹数		10	10	7	9	9
ウロビリノーゲン	−	10	10	7	9	9
ビリルビン	−	10	10	4	6	4
	+	0	0	3	3	5*
ケトン体	−	9	6	1	0	
	±	1	3	2	5	7
	+	0	1	4	4	2
	陽性総数	1	4	6 *	9 *	9 *
糖	−	10	10	7	9	9
蛋白 mg/dL	−	7	3	1	0	1
	±	2	1	0	0	0
	30	1	6	5	5	1
	100	0	0	1	4	7
	陽性総数	3	7	6 *	9 *	8 *
pH	5.0	0	0	1	0	0
	5.5	0	0	1	1	0
	6.0	0	1	1	3	4
	6.5	2	1	3	4	4
	7.0	3	5	1	1	1
	7.5	5	2	0	0	0
	8.0	0	1	0	0	0
亜硝酸	−	10	10	6	9	9
	+	0	0	1	0	0

数値はラット匹数, 対照群との比較で有意差あり(*P<0.05, Fisher の直接確立検定)

表10. L-アスパラギン酸添加飼料を90日間投与したF344ラットの尿性状(雌)

		L-アスパラギン酸用量 (%)				
		0 (対照群	0.05	1.25	2.5	5.0
試験匹数		10	10	10	9	10
ウロビリノーゲン	−	10	10	10	9	10
ビリルビン	−	9	7	7	6	6
	+	1	3	3	3	4
ケトン体	−	10	8	6	5	7
	±	0	2	4 *	4 *	3
	+	0	0	0	0	0
糖	−	10	10	10	9	10
蛋白 mg/dL	−	10	7	7	5	5
	±	0	2	3	2	1
	30	0	1	0	2	4
	100	0	0	0	0	0
	陽性総数	0	3	3	4 *	5 *
pH	5.0	3	1	0	0	3
	5.5		2	0	1	2
	6.0	4	3	5	2	3
	6.5	1	2	4	4	1
	7.0	2	2	1	2	1
亜硝酸	−	9	7	9	7	9
	+	1	3	1	2	1

数値はラット匹数，対照群との比較で有意差あり(*P<0.05, Fisher の直接確立検定)

表11. L-アスパラギン酸添加飼料を90日間投与したラットの最終体重及び器官重量(雄)

	L-アスパラギン酸用量 (%)				
	0 (対照群)	0.05	1.25	2.5	5.0
試験匹数	10	10	10	10	10
最終体重(g)	288.71±20.67	297.76±20.09	288.26±11.23	290.26±13.34	286.06±10.04
絶対重量(mg)					
脳	2004.34±38.44	2020.53±31.51	1999.70±24.10	2009.17±45.35	2020.14±23.83
甲状腺	13.36±0.89	13.29±0.99	13.61±1.72	13.78±1.14	13.38±1.63
心臓	795.91±84.14	830.82±41.86	840.06±39.40	832.73±49.22	812.82±34.61
脾臓	579.16±33.50	613.92±49.48	573.71±25.68	593.37±33.13	562.26±37.20
肝臓	6503.20±578.05	6723.85±621.68	6387.07±343.57	6420.48±364.89	6310.41±355.48
副腎	36.87±3.51	36.61±1.63	37.76±3.68	38.81±1.89	39.04±3.63
腎臓	1570.87±109.63	1658.64±103.07	1572.33±106.26	1625.92±74.85	1655.72±83.19
精巣	2929.58±154.02	3020.36±93.19	3004.25±101.45	3019.26±133.59	3023.97±126.23
相対重量(mg/100 g 体重)					
脳	697.11±45.76	681.02±41.41	694.55±25.24	693.37±32.34	706.92±24.32
甲状腺	4.65±0.50	4.47±0.31	4.72±0.52	4.76±0.45	4.68±0.56
心臓	275.30±14.99	279.45±10.87	291.69±14.92 *	286.84±8.94	284.29±11.82
脾臓	200.95±8.69	206.24±11.01	199.08±6.64	204.45±6.82	196.74±14.24
肝臓	2250.11±60.88	2255.56±79.04	2214.85±50.15	2211.82±64.04	2204.80±60.28
副腎	12.79±1.07	12.33±0.82	13.11±1.30	13.37±0.34	13.66±1.40
腎臓	544.50±19.88	557.66±24.60	545.06±21.03	560.42±18.32	578.66±15.98 *
精巣	1017.27±57.02	1018.29±71.91	1042.85±32.88	1041.69±57.38	1057.76±46.10

数値は平均値±標準偏差, 対照群との比較で有意差あり(*P<0.05, Dunnet)
甲状腺は固定後の重量

表12. L-アスパラギン酸添加飼料を90日間投与したラットの最終体重及び器官重量(雌)

	L-アスパラギン酸用量 (%)				
	0 (対照群)	0.05	1.25	2.5	5.0
試験匹数	10	10	10	10	10
最終体重(g)	151.94±10.58	155.53±10.98	156.60±13.35	153.92±9.00	156.76±9.26
絶対重量(mg)					
脳	1865.63±36.08	1857.32±22.79	1870.58±39.02	1841.88±22.03	1862.28±27.67
甲状腺	9.18±1.40	9.09±1.30	9.05±1.21	9.03±0.55	8.82±1.29
心臓	503.37±29.32	509.38±24.58	514.68±44.73	508.67±15.99	523.82±31.30
脾臓	331.03±19.43	331.60±26.87	336.66±31.08	334.54±14.94	336.80±20.37
肝臓	3150.35±220.02	3180.90±214.32	3214.98±294.17	3169.77±103.09	3231.86±211.34
副腎	40.85±2.94	40.92±3.40	40.98±3.71	42.38±1.56	41.38±1.88
腎臓	907.07±52.04	930.82±49.38	929.30±54.98	920.52±38.04	936.54±32.78
卵巣	49.17±5.06	51.10±7.20	47.10±7.15	49.15±5.43	47.64±4.42
子宮	382.79±61.68	333.50±56.17	393.23±71.33	405.96±71.63	406.21±60.80
相対重量(mg/100 g 体重)					
脳	1232.72±80.90	1199.51±85.39	1201.28±92.00	1200.42±73.25	1191.92±76.44
甲状腺	6.04±0.80	5.85±0.74	5.78±0.56	5.89±0.52	5.63±0.66
心臓	331.87±16.23	328.35±17.76	329.00±16.62	331.21±16.73	334.52±16.24
脾臓	218.28±11.70	213.33±11.69	215.13±10.48	217.76±11.46	215.22±13.12
肝臓	2075.73±103.96	2046.80±71.66	2054.94±113.90	2065.22±132.39	2062.48±80.42
副腎	26.94±1.79	26.37±2.22	26.26±2.47	27.64±2.20	26.45±1.44
腎臓	599.24±50.08	599.42±21.80	595.22±32.65	599.47±36.31	599.18±39.26
卵巣	32.37±2.47	33.01±5.30	30.11±4.12	31.90±2.54	30.44±2.72
子宮	254.79±55.96	214.76±34.55	250.11±32.63	262.91±36.81	260.48±44.89

数値は平均値±標準偏差，対照群との比較で有意差あり(*P<0.05, Dunnet)

甲状腺は固定後の重量

表13. L-アスパラギン酸添加飼料を90日間投与したF344ラットの組織学的観察結果

			雄					雌				
L-アスパラギン酸用量 (%)			0	0.05	1.25	2.5	5.0	0	0.05	1.25	2.5	5.0
試験匹数			10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	肝細胞巣状壊死		0	1	1	0	0	0	0	0	2	0
	肝細胞壊死		4	5	4	5	2	3	2	1	0	2
	微小肉芽		5	3	2	3	6	2	4	2	3	2
	炎症性細胞浸潤		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
腎臓	再生尿細管		10	10	10	10	10	2	3	5	6	5
	再生尿細管(管腔の拡張を伴う)		1	2	4	8＊	6＊	0	0	0	0	1
	虚血性尿細管萎縮		7	7	9	10	9	1	2	4	5	4
	炎症性細胞浸潤		3	2	0	6	6	0	0	0	1	1
	石灰沈着		7	5	4	6	7	8	9	9	9	8
顎下線	腺房細胞の肥大	±	0	0	0	1	8＊	0	0	1	0	9＊
耳下腺	腺房細胞の肥大	±	0	0	2	9＊	0	0	0	2	4＊	1
		＋	0	0	0	0	10＊	0	0	0	0	9＊

数値は所見を示したラット匹数，対照群との比較で有意差あり(＊P<0.05, Fisher の直接確立検定)