

被験物質の投与量との相関も認められなかった。さらに、臓器の病理学的解析からも被験物質の投与と相関する病理所見や血液生化学所見は認められなかった。従って、これらの臓器重量は、正常範囲内の変動で、毒性学的意義は無いものと考えられた。

Rev1 ホモマウスの病理組織学的検査では、種々の臓器・組織に非増殖性、および増殖性病変が観察された（表 36-1, 36-2）。しかし、これらの病変の発生頻度は、非常に低く、被験物質の明確な容量依存性は認められなかった。一方、腫瘍性病変としては非胸腺リンパ腫、肝腫瘍、胃乳頭腫、腎臓乳頭腫、膵臓癌、肉腫及び脂肪腫等が認められた。しかし、これらの腫瘍の発生頻度も極めて低頻度で、対照群に比べ有意差を認めなかった。また、その発生頻度には、被験物質の明確な容量依存性は認められず、被験物質投与の影響を示唆する所見は得られなかった。この様に、*Rev1* ホモマウスにおいても対照群に比べばい煎ダイズ抽出物に起因すると考えられる特異的な病理学的変化は認められず、組織レベルでもばい煎ダイズ抽出物の毒性所見は認められなかった。

以上より、ラットによる 1 年間反復投与毒性試験と *Rev1* ホモマウスによる 1 年間反復投与試験の結果を総合すると以下の様に要約できる。

1) 病理学的所見、血液学的検査、及び血液生化学的検査では、ばい煎ダイズ抽出物の毒性や発がん性は、認められなかった。

2) ばい煎ダイズ抽出物の体重増加抑制の

無毒性量は、ラットと *Rev1* ホモマウスでほぼ同程度の値である。

以上より、本研究の成果として以下の事が期待される。(1) ばい煎ダイズ抽出物を長期摂取した場合の慢性毒性や発がん性を含む影響について科学的根拠に基づいた安全性の検索が可能となり、既存添加物の国際的レベルでの安全性評価が進む。(2) 多数の既存添加物の遺伝毒性や発がん性等に関する安全性を高感度で迅速に評価できるマウスモデルが開発できる。(3) 国民の既存添加物ひいては食に対する不安を解消するのに役立ち、安全な食料に対する国民の信頼性を高めることで豊かな食生活の確保と国民の健康・保険の増進に貢献できる。

E. 結論

ばい煎ダイズ抽出物は、大豆の種子を脱脂し、ばい煎したものより抽出した食品添加物である。本研究では、ばい煎ダイズ抽出物の長期反復摂取した場合の安全性を動物実験により評価することを目的とした。その為、ばい煎ダイズ抽出物のラットによる 1 年間反復投与毒性試験を実施した。同時に、既存食品添加物などの安全性を高感度に検定できるマウスモデルの開発を行い、これを用いたばい煎ダイズ抽出物の 1 年間反復投与毒性試験を実施した。その結果、以下の成果を得た。

1) ラットによる 1 年間反復投与毒性試験では、血液学的検査、血液生化学検査、及び病理学的検査等でばい煎ダイズ抽出物に起因すると考えられる慢性毒性所見は認められなかった。一方、

雄ラットで5%、雌ラットでは2.5%以上のばい煎ダイズ抽出物の投与で体重の増加抑制が認められ、それに対応する摂餌量の低下が認められた。以上より1年間反復投与毒性試験におけるばい煎ダイズ抽出物による体重増加抑制の無毒性量は、雄ラット2.5%、雌ラット1.25%であると推定された。

- 2) 最近著しく進歩した自然突然変異の誘発機構の研究成果を応用して、微弱的な発がん性等を短期間に高感度で検定できるマウス発がんモデルの開発を行った。Rev1は、突然変異を誘発する「損傷乗り越え」DNAポリメラーゼである。この遺伝子を両アレルに持つRev1ホモトランスジェニックマウスは、変異原の投与により1カ月間で小腸に多数のmicro-adenomaが誘発され、T細胞受容体の突然変異頻度も有意に増加することから、変異原に対し高感受性であることが判明した。以上より、被験物質の安全性を高感度で迅速に評価できるマウスモデルが確立できた。
- 3) Rev1ホモトランスジェニックマウスを用いて1年間反復投与試験を実施した。その結果、血液学的検査、血液生化学検査、及び病理学的検査等ではばい煎ダイズ抽出物の慢性毒性や発がん性を示す所見は認められなかった。一方、雄マウスでは、5%のばい煎ダイズ抽出物の投与で体重の増加抑制が認められ、それに対応する摂餌量の低下が認められた。以上よりこのマウスでの1年間反復投与試験における

ばい煎ダイズ抽出物による体重増加抑制の無毒性量は、雄マウス2.5%であり、雌マウスでは検査値のばらつきのため今後の検討が必要であると推定された。

- 4) 以上のラットとマウスの動物実験から安全性を評価すると、ばい煎ダイズ抽出物の慢性毒性所見は認められない。一方、体重増加抑制の無毒性量は、ラットとマウスではほぼ同程度と推定された。

F. 健康危機情報 特になし

G. 研究発表 平成20年度

1. 論文発表

1. Tomida, J., Masuda, Y., Hiroaki, H., Ishikawa, T., Song, I., Tsurimoto, T., Tateishi, S., Shiomi, T., Kamei, Y., Kim, J., Kamiya, K., Vaziri, C., Ohmori, H., Todo, T.: DNA damage induced ubiquitylation of RFC2 subunit of RFC complex. *J. Biol. Chem.*, 283(14): 9071-9079, 2008.
2. 朴金蓮, 増田雄司, 神谷研二: ヒトREV1による損傷乗り越えDNA合成の生化学的解析. *広島医学*, 61(4): 338-339, 2008.
3. Yoshihiko Uehara, Hironobu Ikehata, Jun-ichiro Komura, Ari Ito, Masaki Ogata, Tsunetoshi Itoh, Ryoichi Hirayama, Yoshiya Furusawa, Koichi Ando, Tatjana Panuesku, Cayle E. Woloschak, Kenshi Komatsu, Shinya Matsuura, Tsuyoshi Ikura, Kenji Kamiya and Tetsuya Ono: Absence of Ku70 Gene Obliterates

- X-Ray-Induced lacZ Mutagenesis of Small Deletions in Mouse Tissues. *Radiation Research*, 170(2): 216-223, 2008.
4. 増田雄司, 神谷研二: 誘発突然変異と損傷乗り越え DNA 合成—REV1 の構造と生化学的機能—. *生化学*, 80(9): 843-846, 2008.
 5. Gu, Y.Q., Masuda, Y., Kamiya, K.: Biochemical analysis of human PIF1 helicase and functions of its N-terminal domain. *Nucleic Acids Research*, 36(19): 6295-6308, 2008.
- ## 2. 学会発表
1. 豊島めぐみ, 習陽, 久保圭, 増田雄司, 本田浩章, 神谷研二: 損傷乗り越え DNA 合成酵素 Rev1 の突然変異誘発への寄与. 第 49 回原子爆弾後障害研究会, 長崎, 2008.6.8. (抄録, p.41, 2008)
 2. 朴金蓮, 増田雄司, 神谷研二: REV1 の dCMP 転移活性の生化学的解析. 第 49 回原子爆弾後障害研究会, 長崎, 2008.6.8. (抄録, p.41, 2008)
 3. 豊島めぐみ, 習陽, 本田浩章, 柿沼志津子, 島田義也*, 増田雄司, 神谷研二: 損傷乗り越え DNA 合成酵素 Rev1 の発がんにおける役割. 変異機構研究会・第 21 回夏の学校, 小牧, 2008.6.14-15. (講演要旨集, p.6, 2008)
 4. 豊島めぐみ, 習陽, 久保圭, 三家本隆宏, 濱崎幹也, 楠 洋一郎, 本田浩章, 増田雄司, 渡邊敦光, 神谷研二: 放射線がん, 化学発がんにおける損傷乗り越え DNA 合成酵素 Rev1 の寄与. 第 33 回中国地区放射線影響研究会, 広島, 2008.7.30. (プログラム, p.3, 2008)
 5. 増田雄司, 朴金蓮, 神谷研二: ヒト REV1 の鋳型への結合と基質の識別に関するアミノ酸残基の解析. 第 67 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2008.10.28-30. (抄録集, p159., 2008)
 6. 豊島めぐみ, 本田浩章, 増田雄司, 渡邊敦光, 柿沼志津子, 島田義也, 神谷研二: 発がんにおける損傷乗り越え DNA 合成酵素 Rev1 の役割. 第 67 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2008.10.28-30. (抄録集, p178., 2008)
 7. 豊島めぐみ, 習陽, 本田浩章, 濱崎幹也, 楠 洋一郎, 渡邊敦光, 増田雄司, 神谷研二: 損傷乗り越え DNA 合成酵素 Rev1 の放射線応答, 放射線発がんにおける寄与. 日本放射線影響学会第 51 回大会, 北九州, 2008.11.19-21. (講演要旨集, p.109, 2008)
 8. Toyoshima, M., Xi, Yang., Honda, H., Masuda, Y., Kakinuma, S., Shimada, Y., Kamiya, K.: The Role of Rev1 in Tumorigenesis. *International Workshop on Radiation Health Effects Research -47th ISTC Japan Workshop-*, 長崎, 2008.12.1-2. (講演要旨集, p.5, 2008)
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得: なし
 2. 実用新案登録: なし
 3. その他: なし

表2 *Rev1*ホモマウスの発がん実験

Genotype	MNU (mg/ kg)	# of mice	# of tumor	Size of tumor (mm)
Wt	50×2	45	29.0 ± 14.08	1.54 ± 0.44
Rev1 Tg (Hemi)	50×2	48	44.3 ± 16.36	1.53 ± 0.37
Rev1 Tg (Homo)	50×2	43	63.6 ± 21.35	1.69 ± 0.31

*p<0.01

表3 *Rev1*ホモマウスの1ヶ月間発がん実験

Genotype	MNU (mg/ kg)	# of mice	# of tumor	Size of tumor (mm)
Wt	50×2	5	20.6 ± 6.58	0.77 ± 0.05
Rev1 Tg (Hemi)	50×2	5	17.2 ± 1.79	0.78 ± 0.08
Rev1 Tg (Homo)	50×2	5	58.2 ± 13.44	0.87 ± 0.19

*p<0.05, ** p<0.01

表4 *Rev1*ホモマウスの2ヶ月間発がん実験

Genotype	MNU (mg/ kg)	# of mice	# of tumor	Size of tumor (mm)
Wt	50×2	5	41.4 ± 8.68	1.21 ± 0.12
Rev1 Tg (Hemi)	50×2	4	55.3 ± 10.49	1.21 ± 0.09
Rev1 Tg (Homo)	50×2	5	70.0 ± 17.58	1.44 ± 0.28

*p<0.05, ** p<0.01

表6 ラット体重(g)の推移(ばい煎ダイズ抽出物の1年間反復投与毒性試験)

Sex	Group	Age							
		5W	6W	7W	8W	9W	10W	11W	
Male	0	97.9 ± 5.5 ^a	131.5 ± 7.7	167.8 ± 9.5	201.1 ± 10.3	223.4 ± 11.5	243.6 ± 13.2	259.2 ± 12.2	
	0.63	99.3 ± 3.0	133.9 ± 4.0	171.8 ± 5.9	204.2 ± 7.6	228.6 ± 8.8	251.0 ± 9.7	266.1 ± 11.0	
	1.25	96.7 ± 2.8	133.6 ± 4.2	170.7 ± 5.5	202.6 ± 6.2	226.2 ± 5.4	246.0 ± 7.9	263.9 ± 7.3	
	2.5	98.0 ± 2.4	133.1 ± 4.7	171.3 ± 5.6	205.0 ± 6.1	230.0 ± 7.7	253.2 ± 8.1	266.7 ± 8.4	
	5	97.5 ± 4.0	131.9 ± 6.2	167.7 ± 8.0	200.1 ± 9.9	223.1 ± 11.3	243.8 ± 13.9	255.4 ± 16.3	
		12W	13W	14W	15W	16W	17W	18W	
	0	270.7 ± 13.9	288.8 ± 12.7	303.7 ± 13.6	314.4 ± 14.0	321.7 ± 15.1	330.4 ± 14.9	332.5 ± 13.6	
	0.63	277.5 ± 11.4	295.0 ± 12.7	308.3 ± 14.0	318.3 ± 14.5	326.1 ± 15.1	333.1 ± 16.0	337.6 ± 16.7	
	1.25	277.4 ± 8.6	296.2 ± 9.0	309.1 ± 9.7	320.7 ± 9.2	328.2 ± 10.1	336.5 ± 10.8	342.0 ± 10.9	
	2.5	279.1 ± 9.3	296.7 ± 11.2	310.8 ± 11.9	320.8 ± 11.5	330.4 ± 13.6	337.5 ± 12.4	344.7 ± 14.1	
	5	266.5 ± 16.2	284.9 ± 18.0	299.4 ± 19.9	306.3 ± 20.9	313.9 ± 22.1	319.9 ± 24.5	329.5 ± 23.3	
		19W	20W	21W	22W	23W	24W	27W	
	0	338.7 ± 14.7	342.6 ± 14.8	350.6 ± 16.7	354.9 ± 15.9	358.7 ± 15.5	362.9 ± 15.1	376.5 ± 16.0	
	0.63	338.8 ± 20.5	347.6 ± 16.8	354.1 ± 16.9	358.5 ± 17.5	362.0 ± 17.5	366.2 ± 17.3	381.7 ± 16.5	
	1.25	347.8 ± 11.4	353.2 ± 12.3	360.6 ± 12.8	363.8 ± 12.8	371.2 ± 12.7	375.9 ± 13.3	391.9 ± 15.8	
	2.5	346.8 ± 14.2	354.0 ± 14.3	360.6 ± 16.6	365.5 ± 16.6	368.7 ± 15.4	372.0 ± 17.4	391.1 ± 21.0	
	5	333.7 ± 23.7	341.6 ± 23.7	347.5 ± 25.6	352.5 ± 26.8	355.9 ± 27.4	360.8 ± 28.0	376.5 ± 27.6	
		31W	35W	39W	44W	49W	54W		
	0	388.8 ± 19.7	408.9 ± 20.3	421.3 ± 18.7	433.5 ± 19.5	450.1 ± 21.8	454.9 ± 25.7		
	0.63	392.9 ± 16.7	407.6 ± 16.8	421.2 ± 17.5	436.3 ± 19.0	451.8 ± 19.8	457.1 ± 21.6		
	1.25	402.8 ± 15.7	421.0 ± 17.0	435.9 ± 18.9	447.8 ± 19.9	457.6 ± 22.7	454.8 ± 19.9		
	2.5	403.7 ± 20.4	419.2 ± 17.7	426.1 ± 17.5	440.5 ± 16.2	449.6 ± 17.1	451.3 ± 15.6		
	5	388.2 ± 27.9	401.7 ± 28.5	414.0 ± 27.8	422.6 ± 28.6	428.9 ± 30.0	430.6 ± 28.9		
	Female	0	79.3 ± 5.8	102.6 ± 6.5	119.2 ± 7.5	133.2 ± 8.3	144.0 ± 10.8	153.5 ± 12.2	163.2 ± 11.8
		0.63	77.1 ± 2.5	98.5 ± 3.1	114.0 ± 3.5	130.2 ± 5.1	140.3 ± 5.1	148.5 ± 6.0	155.6 ± 5.5 [*]
		1.25	77.2 ± 3.9	98.8 ± 4.8	115.0 ± 4.9	128.3 ± 5.3	138.1 ± 4.6	148.6 ± 6.3	156.2 ± 5.7
		2.5	78.9 ± 3.0	99.9 ± 3.2	116.5 ± 3.4	129.2 ± 4.6	137.8 ± 3.1	145.6 ± 4.4	152.0 ± 5.6 ^{**}
		5	77.7 ± 4.3	98.0 ± 4.6	114.7 ± 5.8	129.2 ± 5.6	136.5 ± 6.1	145.5 ± 7.0	153.1 ± 7.5 ^{**}
		12W	13W	14W	15W	16W	17W	18W	
0		167.4 ± 13.3	175.3 ± 12.0	180.5 ± 12.1	185.7 ± 11.2	188.0 ± 13.0	191.2 ± 12.9	191.6 ± 12.7	
0.63		160.0 ± 5.1	165.8 ± 4.9	170.0 ± 9.4	175.9 ± 5.2	182.0 ± 6.6	185.5 ± 6.1	186.2 ± 5.1	
1.25		163.2 ± 6.8	168.2 ± 5.3	174.0 ± 6.0	177.7 ± 3.8	183.1 ± 3.6	185.8 ± 4.1	187.8 ± 4.0	
2.5		155.0 ± 6.5 ^{**}	162.8 ± 7.8 ^{**}	167.0 ± 8.4 ^{**}	170.5 ± 7.5 ^{**}	175.8 ± 9.6 ^{**}	178.3 ± 9.1 ^{**}	181.0 ± 8.8 [*]	
5		156.3 ± 8.2 ^{**}	162.0 ± 8.6 ^{**}	165.5 ± 9.4 ^{**}	169.5 ± 8.5 ^{**}	173.4 ± 8.8 ^{**}	176.7 ± 10.2 ^{**}	179.2 ± 10.8 ^{**}	
		19W	20W	21W	22W	23W	24W	27W	
0		194.6 ± 14.0	197.7 ± 14.0	199.5 ± 14.0	202.5 ± 12.9	200.8 ± 13.7	203.5 ± 13.1	210.0 ± 16.4	
0.63		187.6 ± 3.8	190.3 ± 4.0	192.9 ± 4.4	194.2 ± 3.5	196.2 ± 5.2	196.3 ± 3.5	201.4 ± 5.5	
1.25		187.5 ± 5.1	190.8 ± 5.0	193.8 ± 7.6	195.1 ± 6.5	197.3 ± 7.2	198.3 ± 9.2	204.8 ± 6.6	
2.5		179.3 ± 8.2 ^{**}	183.4 ± 9.3 ^{**}	182.8 ± 8.8 ^{**}	186.8 ± 10.1 ^{**}	188.1 ± 11.2 ^{**}	191.6 ± 11.8 ^{**}	194.7 ± 10.7 ^{**}	
5		178.7 ± 9.8 ^{**}	182.1 ± 9.9 ^{**}	183.5 ± 10.1 ^{**}	182.9 ± 9.4 ^{**}	185.3 ± 9.2 ^{**}	187.0 ± 11.5 ^{**}	191.9 ± 11.7 ^{**}	
		31W	35W	39W	44W	49W	54W		
0		212.2 ± 15.8	220.0 ± 17.4	224.2 ± 17.8	232.9 ± 20.0	240.0 ± 20.6	245.0 ± 22.7		
0.63		202.0 ± 5.7	209.4 ± 5.8	217.3 ± 7.1	224.7 ± 7.9	229.4 ± 9.4	233.5 ± 11.4		
1.25		208.1 ± 6.4	217.9 ± 7.7	225.4 ± 13.1	230.0 ± 15.6	238.6 ± 18.7	242.5 ± 18.2		
2.5		197.4 ± 8.7 ^{**}	204.1 ± 10.7 ^{**}	210.1 ± 12.9 ^{**}	209.4 ± 10.1 ^{**}	215.3 ± 10.3 ^{**}	217.9 ± 11.8 ^{**}		
5		195.4 ± 11.7 ^{**}	203.8 ± 12.7 ^{**}	209.0 ± 14.7 ^{**}	209.7 ± 13.6 ^{**}	210.9 ± 12.4 ^{**}	213.8 ± 16.9 ^{**}		

a : Meant±SD

*,** : Significantly different from the untreated control value at the levels of p<0.05, p<0.01, respectively.

表7 ラットの平均摂餌量(g/day)(ばい煎ダイズ抽出物の1年間反復投与毒性試験)

Sex	Group	Age									
Male		6W	7W	8W	9W	10W	11W	12W	13W	14W	
	0	12.0	12.8	14.5	14.1	14.3	14.2	14.3	14.2	13.7	
	0.63	12.2	13.3	14.7	14.3	14.9	14.8	14.6	14.7	13.9	
	1.25	12.4	13.3	14.3	14.2	14.7	14.6	14.5	14.4	14.3	
	2.5	11.8	12.7	14.3	14.0	14.9	14.2	14.7	14.6	14.4	
	5	11.2	11.9	13.6	13.2	13.6	13.6	13.3	13.6	13.4	
		15W	16W	17W	18W	19W	20W	21W	22W	23W	
	0	13.5	13.0	12.9	12.7	12.9	12.2	12.5	12.3	12.0	
	0.63	13.5	13.0	12.8	12.5	12.8	12.2	12.4	12.0	11.9	
	1.25	14.0	13.5	13.5	12.9	13.1	12.5	12.8	12.6	12.3	
	2.5	14.1	13.5	13.5	12.9	13.0	12.5	12.5	12.7	12.2	
	5	12.9	12.5	12.7	12.7	12.9	12.3	12.1	12.4	12.0	
		24W	27W	31W	35W	39W	44W	49W	54W		
	0	12.2	12.6	12.8	12.8	13.9	12.4	13.2	12.2		
	0.63	12.1	12.3	12.8	12.6	13.0	12.5	13.4	12.2		
	1.25	12.4	12.4	13.2	13.2	13.2	12.5	13.0	11.3		
	2.5	12.8	13.3	13.4	12.6	12.6	11.4	12.5	11.8		
	5	11.9	11.9	12.4	12.0	12.9	11.6	12.0	11.8		
	Female		6W	7W	8W	9W	10W	11W	12W	13W	14W
		0	9.6	9.8	9.9	9.5	9.8	10.1	9.5	9.4	9.2
0.63		9.5	9.3	10.0	9.4	9.5	9.4	8.7	9.0	8.8	
1.25		9.4	9.2	9.7	9.1	9.3	9.6	9.1	9.0	8.6	
2.5		8.8	8.8	9.4	8.7	8.9	8.5	8.2	8.7	8.0	
5		8.4	8.7	9.2	8.4	8.4	8.4	8.0	8.0	7.7	
		15W	16W	17W	18W	19W	20W	21W	22W	23W	
0		9.0	8.6	8.8	8.5	8.6	8.3	8.2	7.8	7.5	
0.63		8.6	8.7	8.8	8.3	8.4	8.0	7.6	7.7	7.8	
1.25		8.6	8.4	8.5	8.1	8.3	8.0	8.0	7.9	7.7	
2.5		8.2	7.8	7.8	7.7	7.6	7.2	7.3	7.5	7.3	
5		7.6	7.6	7.8	7.7	7.6	7.2	7.5	7.2	7.6	
		24W	27W	31W	35W	39W	44W	49W	54W		
0		8.1	8.3	8.5	8.1	9.1	8.2	9.0	8.3		
0.63		7.7	7.2	7.5	8.0	9.7	8.0	8.4	7.8		
1.25		7.7	8.0	8.5	8.4	9.4	8.5	8.5	7.8		
2.5		7.8	7.6	7.7	7.3	8.0	6.8	7.9	6.8		
5		8.3	7.9	8.2	8.3	8.6	6.6	7.2	7.1		

表8 ラットの平均摂水量(ml/day)(ばい煎ダイズ抽出物の1年間反復投与毒性試験)

Sex	Group	Age									
Male		6W	7W	8W	9W	10W	11W	12W	13W	14W	
	0	18.3	20.2	21.8	25.8	22.1	24.6	23.4	23.8	22.2	
	0.63	22.8	23.2	24.0	27.3	30.2	28.3	28.8	26.3	26.5	
	1.25	21.1	24.4	25.1	30.5	33.9	33.5	31.0	28.9	28.5	
	2.5	23.6	22.7	23.2	34.3	35.0	33.2	31.8	28.2	30.9	
	5	22.8	24.8	23.9	34.2	29.9	32.3	29.9	28.5	30.5	
		15W	16W	17W	18W	19W	20W	21W	22W	23W	
	0	20.9	22.1	20.3	19.2	19.2	19.2	19.5	19.4	19.2	
	0.63	23.5	22.6	22.0	20.2	20.6	21.1	20.6	21.9	20.6	
	1.25	26.0	25.4	25.1	20.6	21.0	21.9	22.5	20.6	22.4	
	2.5	27.7	26.1	26.4	23.0	22.4	23.5	23.4	21.4	23.1	
	5	28.3	27.2	25.7	22.0	21.7	22.4	25.0	21.8	21.8	
		24W	27W	31W	35W	39W	44W	49W	54W		
	0	19.3	19.8	18.3	17.9	16.8	16.7	16.6	16.1		
	0.63	20.3	21.1	18.6	18.9	18.1	18.2	17.4	16.9		
	1.25	22.2	21.8	19.6	19.9	18.9	17.7	16.2	16.6		
	2.5	22.7	23.2	21.8	22.3	22.0	16.7	15.0	15.6		
	5	22.7	19.6	19.3	19.3	19.4	14.3	15.2	15.6		
	Female		6W	7W	8W	9W	10W	11W	12W	13W	14W
		0	15.5	17.5	16.4	17.4	16.5	16.1	15.9	16.0	15.9
0.63		16.6	19.4	20.1	20.6	20.2	17.3	16.7	17.6	17.2	
1.25		19.8	20.4	20.2	23.2	21.2	19.3	17.7	18.0	18.7	
2.5		21.5	21.9	23.1	27.4	24.5	22.9	21.3	20.9	21.1	
5		19.3	19.2	18.3	21.7	18.0	18.4	17.3	17.5	16.8	
		15W	16W	17W	18W	19W	20W	21W	22W	23W	
0		15.3	15.3	14.8	14.2	14.0	14.1	14.0	13.6	13.8	
0.63		17.1	16.6	17.1	15.9	15.6	16.0	16.0	17.0	15.6	
1.25		18.4	16.6	16.8	16.6	16.0	17.0	16.0	16.6	17.4	
2.5		18.2	18.6	18.5	18.9	17.8	18.7	16.7	17.1	16.8	
5		14.1	15.3	14.3	14.5	14.1	14.3	13.3	14.3	13.7	
		24W	27W	31W	35W	39W	44W	49W	54W		
0		13.8	13.4	12.7	12.9	11.8	11.6	11.1	11.1		
0.63		14.8	14.8	13.8	14.4	13.4	12.5	12.3	12.4		
1.25		17.2	17.6	15.4	16.7	15.2	12.5	11.7	12.2		
2.5		17.3	17.8	15.7	16.7	14.5	10.7	9.1	10.1		
5		13.6	11.3	11.2	10.5	10.6	8.0	8.6	9.4		

表9 ラットの平均被験物摂取量(ばい煎サイズ抽出物の1年間反復投与毒性試験)

Sex	Group	Diet intake (g/rat/day)	Water consumption (ml/rat/day)	Soybean extracts intake (g/kg/day)
Male	0	13.09 ± 0.81 ^a	19.95 ± 2.61	0.00 ± 0.00
	0.63	13.14 ± 0.97	22.09 ± 3.78	0.50 ± 0.24
	1.25	13.26 ± 0.88	23.45 ± 4.95 [*]	1.05 ± 0.52
	2.5	13.20 ± 0.97	24.35 ± 5.30 ^{**}	2.17 ± 1.05
	5	12.57 ± 0.70	23.40 ± 5.49 [*]	4.29 ± 1.98
Female	0	8.83 ± 0.70	14.47 ± 1.83	0.00 ± 0.00
	0.63	8.53 ± 0.76	16.30 ± 2.33	0.63 ± 0.28
	1.25	8.60 ± 0.60	17.23 ± 2.60 ^{**}	1.32 ± 0.55
	2.5	7.93 ± 0.68 ^{**}	18.35 ± 4.17 ^{**}	2.93 ± 1.25
	5	7.87 ± 0.59 ^{**}	14.65 ± 3.57	4.80 ± 2.41

a : Mean±SD

^{*},^{**} : Significantly different from the untreated control value at the levels of p<0.05, p<0.01, respectively.

表10 ラットの尿検査(ばい煎ダイズ抽出物の1年間反復投与毒性試験)

Sex	Group	WBC			Urobilinogen			Protein			pH			Occult blood			Specific gravity			Ketone body			Glucose																		
		-	±	1+	2+	3+	0	1	2	-	±	1+	2+	3+	4+	5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	1+	2+	3+	4+	5+												
Male	0	No. of animals	10			10			10			10			10			10			10			10			10			10											
			0	0	0	10	0	8	2	0	1	5	3	1	0	0	0	5	2	0	2	1	0	7	0	0	1	2	0	0	8	2	0	0	0	10	0	0	10	0	0
	0.63	No. of animals	10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10		
			0	0	0	10	0	10	0	0	3	4	3	0	0	0	1	4	0	0	3	1	1	1	8	0	0	0	1	0	8	2	0	0	0	10	0	0	10	0	0
	1.25	No. of animals	10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10		
			0	0	5	5	0	9	1	0	2	2	3	2	1	0	1	0	1	0	4	2	2	9	0	0	0	0	1	0	3	6	1	0	0	8	0	1	1	10	0
2.5	No. of animals	10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			
		0	1	6	2	1	10	0	0	1	3	4	1	1	0	2	3	0	0	4	1	0	9	0	0	1	0	0	0	2	6	0	2	0	0	7	2	0	0	10	0
5	No. of animals	20			20			20			20			20			20			20			20			20			20			20			20			20			
		0	4	6	10	0	20	0	0	4	4	6	6	0	0	0	7	5	0	5	3	0	17	0	0	1	0	2	0	3	12	5	0	0	12	5	2	1	20	0	0
Female	0	No. of animals	10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10		
			0	5	4	1	0	10	0	0	3	3	4	0	0	0	4	2	0	4	0	0	10	0	0	0	0	0	0	2	5	3	0	0	10	0	0	10	0	0	
0.63	No. of animals	10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			
		0	3	7	0	0	10	0	0	9	1	0	0	0	0	0	6	1	0	2	1	0	9	0	0	0	1	0	0	2	8	0	0	0	10	0	0	10	0	0	
1.25	No. of animals	10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			
		2	6	2	0	0	10	0	0	6	2	2	0	0	0	5	3	2	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	6	4	0	0	10	0	0	10	0	0		
2.5	No. of animals	10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			10			
		1	8	1	0	0	10	0	0	1	3	3	3	0	0	0	2	1	2	4	1	0	6	1	0	2	1	0	0	1	7	1	1	0	0	10	0	0	10	0	0
5	No. of animals	20			20			20			20			20			20			20			20			20			20			20			20			20			
		2	12	3	3	0	20	0	0	3	1	10	4	2	0	0	9	6	1	2	2	0	17	2	1	0	0	0	0	11	2	3	2	2	20	0	0	20	0	0	

表11 ラットの血液学的検査(ばい煎ダイズ抽出物の1年間反復投与毒性試験)

	Group									
	0		0.63		1.25		2.5		5	
Male										
RBC count ($10^4/\text{mm}^3$)	924.9 ± 27.2 ^a		937.2 ± 19.1		919.4 ± 13.7		916.1 ± 15.8		923.8 ± 18.8	
Hb (g/dl)	15.2 ± 0.5		15.4 ± 0.4		15.2 ± 0.2		15.3 ± 0.2		15.2 ± 0.5	
Ht (%)	42.1 ± 1.0		42.6 ± 0.7		42.2 ± 0.4		42.5 ± 0.5		43.7 ± 1.8	**
Plt count ($10^4/\text{mm}^3$)	67.8 ± 8.8		72.2 ± 3.8		73.7 ± 5.4		73.8 ± 8.7		65.4 ± 11.0	**
MCV (fl)	45.5 ± 1.0		45.5 ± 0.5		45.9 ± 0.5		46.4 ± 0.6		47.4 ± 1.9	**
MCH (pg)	16.4 ± 0.2		16.5 ± 0.3		16.5 ± 0.2		16.7 ± 0.2		16.5 ± 0.5	
MCHC (g/dl)	36.1 ± 0.4		36.2 ± 0.5		36.0 ± 0.2		36.0 ± 0.3		34.8 ± 1.7	*
WBC count (/mm ³)	3617.5 ± 216.9		3558.9 ± 369.4		3524.4 ± 587.3		3723.0 ± 441.8		3517.2 ± 717.7	
Neutrophils (%)	25.6 ± 3.4		25.1 ± 2.2		27.7 ± 5.0		24.5 ± 2.6		27.3 ± 2.8	
Lymphocytes (%)	70.2 ± 4.2		71.4 ± 3.0		69.2 ± 5.9		72.0 ± 3.3		67.3 ± 5.5	
Monocytes (%)	2.6 ± 1.1		2.4 ± 1.2		2.0 ± 1.2		2.1 ± 1.4		2.7 ± 1.3	
Eosinophils (%)	1.6 ± 0.6		1.2 ± 0.4		1.1 ± 0.3		1.4 ± 0.6		2.7 ± 4.7	
Basophils (%)	0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0	
Female										
RBC count ($10^4/\text{mm}^3$)	861.4 ± 36.9		868.5 ± 19.7		845.6 ± 8.2		849.3 ± 18.6		855.0 ± 28.8	
Hb (g/dl)	15.4 ± 0.7		15.5 ± 0.3		15.1 ± 0.2		15.3 ± 0.1		15.5 ± 0.6	
Ht (%)	43.4 ± 2.3		43.5 ± 1.4		42.5 ± 0.4		43.2 ± 0.9		43.6 ± 2.0	
Plt count ($10^4/\text{mm}^3$)	52.0 ± 9.7		58.9 ± 7.7		52.7 ± 14.7		42.7 ± 15.5		61.7 ± 11.1	
MCV (fl)	50.3 ± 0.8		50.1 ± 0.6		50.2 ± 0.4		50.8 ± 0.7		51.0 ± 0.9	
MCH (pg)	17.9 ± 0.2		17.8 ± 0.2		17.9 ± 0.2		18.0 ± 0.5		18.1 ± 0.2	
MCHC (g/dl)	35.6 ± 0.6		35.6 ± 0.5		35.6 ± 0.3		35.4 ± 0.9		35.4 ± 0.5	
WBC count (/mm ³)	2592.5 ± 1067.4		3105.0 ± 1012.9		2310.0 ± 450.5		2007.5 ± 236.1		2536.9 ± 806.4	
Neutrophils (%)	21.1 ± 3.2		17.0 ± 2.2		16.4 ± 3.5		17.0 ± 7.0		18.9 ± 7.4	
Lymphocytes (%)	75.5 ± 3.3		78.7 ± 2.8		79.1 ± 3.8		76.1 ± 9.4		76.0 ± 8.6	
Monocytes (%)	2.0 ± 1.1		2.8 ± 1.6		2.5 ± 1.9		2.2 ± 1.8		2.8 ± 1.6	
Eosinophils (%)	1.4 ± 0.7		1.5 ± 0.6		2.0 ± 1.5		2.1 ± 1.6		2.2 ± 2.6	
Basophils (%)	0.0 ± 0.1		0.0 ± 0.1		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.1 ± 0.2	

a : Mean±SD

*,** : Significantly different from the untreated control value at the levels of $p<0.05$, $p<0.01$, respectively.

表12 ラットの血液生化学的検査(ばい煎ダイズ抽出物の1年間反復投与毒性試験)

	Group				
	0	0.63	1.25	2.5	5
Male					
TP (g/dl)	6.62 ± 0.16 ^a	6.69 ± 0.15	6.68 ± 0.18	6.71 ± 0.15	6.75 ± 0.12
Alb (g/dl)	4.57 ± 0.24	4.64 ± 0.13	4.56 ± 0.10	4.58 ± 0.09	4.61 ± 0.08
A/G	2.26 ± 0.37	2.27 ± 0.09	2.14 ± 0.15	2.16 ± 0.17	2.16 ± 0.16
GOT (IU/l)	135.70 ± 47.25	134.20 ± 22.53	119.30 ± 26.85	108.70 ± 17.15	101.10 ± 16.85 ^{**}
GPT (IU/l)	108.30 ± 34.47	121.00 ± 14.86	98.70 ± 16.54	101.10 ± 18.86	91.85 ± 21.29
ALP (IU/l)	753.80 ± 154.54	711.20 ± 83.26	653.60 ± 67.32	664.50 ± 105.46	665.90 ± 87.10
γ-GTP (IU/l)	4.10 ± 3.73	3.70 ± 2.31	3.80 ± 3.16	2.40 ± 0.70	3.30 ± 1.53
CRE (mg/dl)	0.29 ± 0.04	0.31 ± 0.03	0.30 ± 0.05	0.29 ± 0.02	0.31 ± 0.03
BUN (mg/dl)	18.75 ± 1.09	18.59 ± 1.50	18.27 ± 1.07	18.22 ± 1.03	17.36 ± 0.93 ^{**}
Glu (mg/dl)	172.60 ± 17.10	172.20 ± 13.76	170.50 ± 20.72	169.50 ± 6.95	174.30 ± 10.60
TG (mg/dl)	171.70 ± 46.53	157.70 ± 34.51	184.70 ± 49.36	235.50 ± 36.79 ^{**}	162.00 ± 38.69
T-Cho (mg/dl)	97.90 ± 8.25	99.90 ± 6.94	94.00 ± 12.01	99.30 ± 13.15	93.15 ± 10.82
Na (mEq/l)	137.00 ± 1.41	137.20 ± 1.40	138.00 ± 1.70	138.40 ± 1.43	139.50 ± 0.95 ^{**}
K (mEq/l)	6.99 ± 0.58	6.97 ± 0.36	6.96 ± 0.37	6.51 ± 0.74	5.36 ± 0.38 ^{**}
Cl (mEq/l)	102.30 ± 1.42	102.60 ± 0.52	102.80 ± 1.23	102.50 ± 1.18	103.10 ± 0.91
Ca (mg/dl)	10.60 ± 0.18	10.67 ± 0.21	10.56 ± 0.18	10.70 ± 0.15	10.77 ± 0.19
IP (mg/dl)	4.99 ± 0.62	4.81 ± 0.35	4.82 ± 0.54	4.94 ± 0.25	4.98 ± 0.31
T-Bil (mg/dl)	0.02 ± 0.06	0.01 ± 0.03	0.02 ± 0.06	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.02
Female					
TP (g/dl)	7.16 ± 0.24	7.10 ± 0.20	6.98 ± 0.23	6.88 ± 0.23	6.90 ± 0.41 [*]
Alb (g/dl)	5.34 ± 0.14	5.27 ± 0.20	5.27 ± 0.18	5.12 ± 0.25	5.10 ± 0.37 [*]
A/G	2.95 ± 0.23	2.90 ± 0.28	3.11 ± 0.46	2.92 ± 0.23	2.87 ± 0.36
GOT (IU/l)	101.90 ± 30.54	97.70 ± 35.75	128.20 ± 77.12	115.30 ± 49.02	97.95 ± 43.97
GPT (IU/l)	52.60 ± 14.72	50.50 ± 14.58	60.90 ± 32.13	61.00 ± 23.56	53.20 ± 13.89
ALP (IU/l)	426.70 ± 66.55	427.10 ± 54.78	407.80 ± 73.72	455.50 ± 83.15	424.15 ± 70.84
γ-GTP (IU/l)	1.50 ± 1.27	2.40 ± 1.78	2.60 ± 2.37	3.40 ± 3.57	3.80 ± 2.02 [*]
CRE (mg/dl)	0.28 ± 0.03	0.27 ± 0.04	0.26 ± 0.06	0.30 ± 0.02	0.29 ± 0.03
BUN (mg/dl)	18.69 ± 1.03	17.39 ± 1.87	17.79 ± 1.61	18.66 ± 1.65	19.44 ± 2.55
Glu (mg/dl)	152.90 ± 7.43	146.70 ± 8.19	149.60 ± 5.74	146.90 ± 11.89	145.80 ± 10.49
TG (mg/dl)	216.00 ± 78.11	222.70 ± 74.60	228.40 ± 156.75	167.70 ± 36.74	205.20 ± 88.49
T-Cho (mg/dl)	125.40 ± 8.73	124.20 ± 11.00	124.70 ± 10.36	115.00 ± 13.94	106.15 ± 14.65 ^{**}
Na (mEq/l)	137.20 ± 1.62	137.10 ± 1.45	135.60 ± 2.84	138.00 ± 1.76	138.35 ± 1.87
K (mEq/l)	6.18 ± 0.36	6.11 ± 0.58	6.39 ± 1.32	5.63 ± 0.79	5.47 ± 1.04
Cl (mEq/l)	101.60 ± 1.26	101.50 ± 0.97	101.90 ± 1.66	102.70 ± 1.70	102.90 ± 1.74
Ca (mg/dl)	10.95 ± 0.37	10.84 ± 0.36	10.69 ± 0.32	10.60 ± 0.30	10.63 ± 0.51
IP (mg/dl)	3.90 ± 0.51	4.16 ± 0.63	4.44 ± 1.04	3.87 ± 0.66	4.22 ± 0.82
T-Bil (mg/dl)	0.00 ± 0.00	0.03 ± 0.05	0.04 ± 0.08	0.01 ± 0.03	0.01 ± 0.03

a : Mean±SD

*,** : Significantly different from the untreated control value at the levels of p<0.05, p<0.01, respectively.

表13 ラットの臓器重量(ばい煎ダイズ抽出物の1年間反復投与毒性試験)

	Group				
	0	0.63	1.25	2.5	5
Male					
Body weight (g)	456.1 ± 23.1 *	457.6 ± 20.5	450.6 ± 27.0	450.0 ± 15.7	430.0 ± 28.2 *
Tissue					
Brain (g)	1.79 ± 0.24	1.94 ± 0.10	1.96 ± 0.10	1.90 ± 0.20	1.96 ± 0.08 **
Thymus (g)	0.32 ± 0.08	0.34 ± 0.03	0.31 ± 0.06	0.37 ± 0.08	0.30 ± 0.07
Heart (g)	1.09 ± 0.08	1.11 ± 0.19	1.06 ± 0.08	1.10 ± 0.09	1.05 ± 0.06
Lung (g)	1.34 ± 0.23	1.32 ± 0.23	1.34 ± 0.17	1.40 ± 0.18	1.24 ± 0.16
Liver (g)	11.82 ± 0.79	11.73 ± 0.63	11.37 ± 1.03	11.53 ± 0.74	10.85 ± 0.91 **
Spleen (g)	0.72 ± 0.03	0.71 ± 0.04	0.74 ± 0.06	0.73 ± 0.03	0.71 ± 0.07
Kidney (g)	2.17 ± 0.15	2.14 ± 0.09	2.15 ± 0.07	2.18 ± 0.10	2.17 ± 0.16
Testis (g)	3.28 ± 0.12	3.32 ± 0.09	3.29 ± 0.09	3.25 ± 0.28	3.23 ± 0.23
Adrenal (mg)	47.80 ± 10.29	44.20 ± 5.79	47.40 ± 8.98	47.50 ± 5.34	46.50 ± 9.41
Pituitary (mg)	10.28 ± 7.19	8.32 ± 1.24	9.95 ± 3.01	8.38 ± 2.87	9.53 ± 2.06
Thyroid (mg)	26.69 ± 10.46	24.54 ± 6.88	25.00 ± 9.98	24.88 ± 5.95	27.91 ± 10.15
Female					
Body weight (g)	253.0 ± 23.7	241.4 ± 10.8	253.5 ± 22.5	225.1 ± 11.4 **	217.0 ± 15.5 **
Tissue (g)					
Brain (g)	1.85 ± 0.10	1.85 ± 0.07	1.81 ± 0.12	1.82 ± 0.08	1.84 ± 0.09
Thymus (g)	0.20 ± 0.04	0.24 ± 0.22	0.19 ± 0.03	0.18 ± 0.05	0.17 ± 0.03
Heart (g)	0.69 ± 0.05	1.22 ± 1.76	0.70 ± 0.03	0.65 ± 0.05	0.66 ± 0.09
Lung (g)	0.88 ± 0.09	0.83 ± 0.13	0.88 ± 0.06	0.85 ± 0.07	0.82 ± 0.07
Liver (g)	6.53 ± 0.52	5.72 ± 1.59 *	6.47 ± 0.47	5.85 ± 0.61	5.66 ± 0.52 *
Spleen (g)	0.48 ± 0.03	0.43 ± 0.13	0.49 ± 0.05	0.46 ± 0.03	0.45 ± 0.03
Kidney (g)	1.39 ± 0.08	1.31 ± 0.07 *	1.37 ± 0.07	1.30 ± 0.08 *	1.37 ± 0.09
Ovary (g)	0.11 ± 0.02	0.11 ± 0.02	0.12 ± 0.03	0.11 ± 0.02	0.12 ± 0.04
Uterus (g)	1.11 ± 0.43	1.04 ± 0.22	0.94 ± 0.22	0.81 ± 0.23 *	0.81 ± 0.14 **
Adrenal (mg)	50.60 ± 10.17	49.40 ± 5.19	51.10 ± 9.16	51.10 ± 12.18	48.45 ± 10.74
Pituitary (mg)	15.70 ± 4.64	13.26 ± 3.01	13.39 ± 2.58	12.42 ± 1.35 *	13.44 ± 2.33
Thyroid (mg)	20.90 ± 10.75	19.93 ± 7.42	16.53 ± 3.53	18.55 ± 3.63	16.24 ± 2.76

a : Mean±SD

*,** : Significantly different from the untreated control value at the levels of p<0.05, p<0.01, respectively.

表14 ラットの相対的臓器重量比(ばい煎ダイズ抽出物の1年間反復投与毒性試験)

	Group				
	0	0.63	1.25	2.5	5
Male					
Brain	3.94 ± 0.58 *	4.25 ± 0.32	4.36 ± 0.32 *	4.23 ± 0.46	4.59 ± 0.40 **
Thymus	0.70 ± 0.18	0.75 ± 0.09	0.68 ± 0.14	0.82 ± 0.19	0.71 ± 0.18
Heart	2.40 ± 0.20	2.43 ± 0.38	2.36 ± 0.22	2.43 ± 0.15	2.45 ± 0.15
Lung	2.95 ± 0.51	2.88 ± 0.48	2.98 ± 0.44	3.12 ± 0.48	2.89 ± 0.44
Liver	25.91 ± 0.97	25.64 ± 1.00	25.22 ± 1.38	25.61 ± 1.07	25.22 ± 0.89
Spleen	1.59 ± 0.09	1.57 ± 0.11	1.66 ± 0.16	1.62 ± 0.07	1.66 ± 0.12
Kidney	4.75 ± 0.18	4.69 ± 0.19	4.78 ± 0.25	4.85 ± 0.11	5.05 ± 0.22 **
Testis	7.21 ± 0.38	7.26 ± 0.37	7.32 ± 0.45	7.22 ± 0.61	7.52 ± 0.60
Adrenal	0.11 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.11 ± 0.02	0.11 ± 0.01	0.11 ± 0.02
Pituitary	0.02 ± 0.02	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.00
Thyroid	0.06 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.02
Female					
Brain	7.36 ± 0.78	7.67 ± 0.32	7.17 ± 0.75	8.13 ± 0.65 *	8.51 ± 0.56 **
Thymus	0.78 ± 0.13	0.98 ± 0.83	0.74 ± 0.11	0.80 ± 0.21	0.78 ± 0.12
Heart	2.75 ± 0.21	4.92 ± 6.82	2.76 ± 0.22	2.90 ± 0.13	3.04 ± 0.47
Lung	3.51 ± 0.45	3.45 ± 0.64	3.49 ± 0.28	3.77 ± 0.22	3.82 ± 0.50
Liver	25.91 ± 1.88	23.82 ± 6.72	25.60 ± 1.81	25.95 ± 1.79	26.14 ± 2.49
Spleen	1.91 ± 0.16	1.79 ± 0.55	1.92 ± 0.15	2.04 ± 0.14	2.08 ± 0.23
Kidney	5.51 ± 0.33	5.43 ± 0.24	5.42 ± 0.47	5.77 ± 0.25	6.31 ± 0.40 **
Ovary	0.42 ± 0.06	0.45 ± 0.08	0.47 ± 0.14	0.47 ± 0.11	0.54 ± 0.16
Uterus	4.40 ± 1.79	4.32 ± 1.05	3.77 ± 1.05	3.57 ± 0.94	3.74 ± 0.67
Adrenal	0.20 ± 0.04	0.21 ± 0.02	0.20 ± 0.04	0.23 ± 0.05	0.22 ± 0.05
Pituitary	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01
Thyroid	0.08 ± 0.04	0.08 ± 0.03	0.07 ± 0.01	0.08 ± 0.02	0.08 ± 0.01

a : Relative organ weight was calculated as follows: (organ weight/ body weight)×1000. Value are means ±S.D..

*,** : Significantly different from the untreated control value at the levels of p<0.05, p<0.01, respectively.

表15 ラットの各実験群に認められた肉眼的所見(ばい煎ダイズ抽出物の1年間反復投与毒性試験)

Organ	Finding	Male					Female				
		0% (n=10)	0.63% (n=10)	1.25% (n=10)	2.50% (n=10)	5% (n=20)	0% (n=10)	0.63% (n=10)	1.25% (n=10)	2.50% (n=10)	5% (n=20)
Thymus	atrophy										1
Lymph node	enlargement	1					1	1		1	2
Lung	congestion	1					1				2
Liver	bile duct dilatation										1
	fibrosis	1									
Spleen	atrophy					1					
Pituitary	enlargement	1	2	2	2		1	5	2	3	4
	bleeding	1		1							
Thyroid	enlargement		1	1	4					1	
Others	eye cataract				1						
	lipoma		1	1	1		1		1		2
	hernia	2		1	1		2	1	1	1	4
Male											
Testis	cyst				1	1					
	atrophy				1						
Female											
Uterus	hypertrophy								1		
	cyst								1		

表16-1 ラットの各実験群に認められた病理学的所見 I (ばい煎ダイズ抽出物の1年間反復投与毒性試験)

Organ	Finding	Male					Female				
		0% (n=10)	0.63% (n=10)	1.25% (n=10)	2.50% (n=10)	5% (n=20)	0% (n=10)	0.63% (n=10)	1.25% (n=10)	2.50% (n=10)	5% (n=20)
Brain	ductal hyperplasia	±									1
		+			1						
Salivary gland	atrophy	+	1	1	1	4	1	1	2		
Thymus	atrophy	+	4	5	6	4	11	1	2	6	4
		±							1		
	bleeding	+	1		1						
Lymph node	bleeding	+	2								
Heart	atrophy	±		1							
		+	9	7	6	8	13		2		2
		++		1	3	4					
	necrosis	±									1
	atherosclerosis	+			2	1	2	2	1	1	3
	cell infiltration	±	5	6	6	8	17	2	2	2	1
		+						1	1		2
Lung	adenoma	±		1		1					
		+									
	cell infiltration	±	9	9	6	7	15	10	9	9	8
		+			2	1	1		1	1	17
	alveolar epithelial hyperplasia	+			1	2					
	congestion	+	7	8	8	8	14	5	7	6	6
		++	2	1	1	2	5	5	3	4	4
Liver	foci	+		3		1					
		±		1	1	2	5				
	bile duct proliferation	+	6	9	7	6	14	2	2	7	2
		++	4		1	3	4				1
	fatty liver	±				2	3				
		+	8	9	9	6	8				
		++	1								
	cell infiltration	±	5	8	7	6	14	8	9	10	8
		+	2		2	1		1	1		9
	necrosis	±				2	2		1	1	1
		+									3
	basophilic change	±				1	3		1	1	1
Spleen	bleeding	+						1			
		±		1							
	hemosiderin deposition	+	6	9	10	10	18	8	6	10	10
		++	1					2	3		9
		+++									6
											4
Stomach	cyst	±	2	4	5	4	4				
		+									
	cell infiltration	±				1					1
		+								1	3
	atrophy	+	2		1						
		++				1					
Kidney	cyst	±					1				
		+		4		5	4	2		1	1
	cast	±									1
		+									1
	regenerative epithelium	±	7	3	3	1	13		2		
		+	2	2	5	7	2	3	1	1	4
	cell infiltration	±	8	8	6	8	15	2	1	3	4
		+			1	1	2		1		5
	necrosis	±									1
Pituitary	pituitary tumor	±							1	4	1
		+									3
	cyst	±									2
	hyperplasia	±			1						
		+	1	2	2	1		5	6	7	2
	bleeding	+	1						2		
	fatty degeneration	++									1

±: minimal, +: mild, ++: moderate; +++severe

表16-2 ラットの各実験群に認められた病理学的所見Ⅱ(ばい煎ダイズ抽出物の1年間反復投与毒性試験)

Organ	Finding	Male					Female				
		0% (n=10)	0.63% (n=10)	1.25% (n=10)	2.50% (n=10)	5% (n=20)	0% (n=10)	0.63% (n=10)	1.25% (n=10)	2.50% (n=10)	5% (n=20)
Thyroid	c-cell tumor			1	2	1	3				
	c-cell hyperplasia	+	4	2	1	3	5	3	4	3	7
	cell infiltration	++	5	4	5	4	13	6	6	6	1
	atrophy	+								1	1
										1	1
Parathyroid	hyperplasia	±							1		
		+			1	2	1		2	1	
	cell enlargement	+	1								
Pancreas	acinar cell fatty degeneration	±	1								
		+	9	9	9	10	15	9	7	9	3
	acinar cell atrophy	+	5	2	1	1	5	4	4	3	2
	cell infiltration	±	2	1	3	1	2		2	2	1
		+			1				1		
	fibrosis	+									1
	bleeding	+	1		1						
Others	atrophy	+			1						
	lipoma			1	1		1			1	2
	hemangioma						1				
	squamous cell hyperplasia		1								
	atherosclerosis										1
Male											
Prostate	fibrosis	+	1								
	cell infiltration	±			3		1				
		+					1				
Testis	seminiferous tubule atrophy	+			1	1	3				
		+++				1					
	seminiferous tubule vacuolar	±	6	5	1		3				
	+					1					
Female											
Uterus	hemangioma									1	
	adenoma										1
	cyst							3	5	1	1
	bleeding							1	1	4	
	ductal hyperplasia	+							1		
	endometrial hyperplasia	+							1		
Ovary	cyst										1

±; minimal, +; mild, ++; moderate; +++severe

表17 *Rev1*マウスに誘発された胸腺リンパ腫の遺伝子解析

Sample No.	Sample	Age (days)	Thymus (mg)	<i>Kras</i>	<i>Notch1</i> PEST	Total mutant frequency (%)
				Codon mutation	Codon mutation	
WT (20)	4	151	225	12 G > A		40% (8/20)
	7	183	93	117 G > C	2489C > T	
	9	209	94	60 G > A		
	10	189	1060	13 G > A	2492C > T	
	15	197	1144	18 C > A		
	16	130	298	12 G > A		
<i>Rev1-Tg</i> (34)	31	154	405		2408C > T	50% (17/34)
	34	118	1069	12 G > A		
	35	183	186	117 G > C		
	41	132	426		2508G > A	
	42	122	768	12 G > A		
	45	184	184		2528G > A	
	47	206	488	12 G > A		
	48	119	644	63 G > A		
	49	119	504	12 G > T	2454C > T	
	53	148	61	12 G > A		
	54	103	750	12 G > A		
	55	115	929	12 G > A		
	57	123	801	12 G > A		
	60	141	509	12 G > T	2478C > T	
	62	142	721	12 G > T		

表18 野生型マウスの胸腺リンパ腫におけるaCGH解析による染色体コピー数の異常

Sample	Chr	Cytoband	Start	Stop	No. of probes	Amplification	Deletion	
AD0006_ReSet01	chr1	qE4 - qH6	134,857,490	194,916,530	5635	0.52	0	
	chr1	qH2.2 - qH2.3	164,719,607	165,750,608	112	0	-0.07	
	chr6	qB1	40,990,945	41,470,882	61	0	-1.93	
	chr12	qF1 - qF2	103,958,897	117,799,069	1493	0	-0.9	
	chr14	qA1 - qE5	3,659,999	119,210,821	10638	0.61	0	
	chr14	qC1	48,190,086	49,034,354	90	0	-0.37	
chr15	qA1 - qF3	3,022,447	103,643,599	9276	0.56	0		
AD0006_ReSet02	chr6	qB1	41,125,695	41,461,916	42	0	-2.02	
	chr14	qC1	48,749,088	49,056,003	41	0	-1.88	
	chr19	qC1	31,739,825	32,475,134	79	0	-1.02	
AD0006_ReSet03	chr5	qG3	149,384,700	149,662,616	38	0.72	0	
	chr5	qG3	149,669,467	150,670,165	94	0	-0.7	
	chr6	qB1	41,087,543	41,461,916	47	0	-1.44	
	chr11	qA1	3,078,711	3,146,330	11	0.72	0	
	chr12	qF1	104,498,537	105,456,525	50	0	-0.68	
	chr14	qC1	48,942,388	49,056,003	16	0	-1.02	
	chr16	qC3.1 - qC4	75,786,687	98,465,795	2093	0.56	0	
	chr16	qC4	92,312,140	93,532,756	114	1.04	0	
	chr19	qC1	32,323,791	32,961,944	63	0	-3.09	
AD0006_ReSet04	chr4	qC1	62,853,949	62,920,697	12	0.94	0	
	chr5	qG2	136,495,470	136,669,619	43	0.83	0	
	chr6	qB1	40,830,126	40,991,345	25	0	-0.92	
	chr6	qB1	40,999,261	41,461,916	59	0	-2.4	
	chr6	qB1	40,999,261	41,104,121	15	0	-3.77	
	chr6	qB1	41,244,828	41,403,803	16	0	-1.37	
	chr14	qC1	48,589,831	49,069,040	68	0	-2.17	
	chr15	qA1 - qF3	3,047,085	103,643,599	9274	0.54	0	
	chr18	qB3	38,601,822	40,220,997	191	0	-0.64	
	AD0006_ReSet05	chr5	qF - qG3	113,666,558	150,670,165	4213	0.47	0
		chr8	qB3.1	59,252,771	60,026,896	84	0	-0.87
		chr12	qF1	105,520,428	106,242,728	86	0	-0.73
chr14		qC1	48,826,322	49,047,849	31	0	-1.19	
chr15		qA1 - qF3	3,047,085	103,643,599	9274	0.5	0	
chr19		qC1	32,457,164	33,023,708	54	0	-2.25	
AD0006_ReSet06		chr6	qB1	41,119,252	41,461,916	43	0	-1.69
	chr6	qG1	132,774,141	132,818,057	11	0	-1	
	chr10	qD1	105,220,199	105,281,672	10	1.02	0	
	chr11	qE2	113,284,187	122,089,826	1249	0.74	0	
	chr12	qB1 - qF1	40,198,354	104,031,047	5887	0.53	0	
	chr13	qD1 - qD2.3	101,373,685	116,895,441	1425	0	-0.86	
	chr14	qC1	47,910,127	49,047,849	107	0	-1.67	
	chr14	qC1	47,910,127	48,444,218	35	0	-0.93	
	chr14	qC1	48,673,355	48,731,332	12	0	-2.91	
	chr17	qA3.3	28,649,717	29,104,680	66	0.82	0	
	AD0006_ReSet07	chr14	qC1	48,556,504	49,047,849	68	0	-2.1
		chr15	qA1 - qF3	3,056,545	103,643,599	9273	0.56	0
		chr17	qA3.3	28,649,717	29,109,969	67	0.77	0
AD0006_ReSet08	chr1	qE3	128,238,882	128,312,656	10	1.03	0	
	chr4	qC1	62,853,949	62,920,697	12	0.95	0	
	chr7	qD3	85,936,907	86,160,046	14	0.88	0	
	chr8	qE1	119,819,301	121,351,434	172	0	-0.62	
	chr9	qF1	102,953,183	103,164,046	28	0.74	0	
	chr10	qA1 - qD3	3,002,542	130,021,042	11837	0.56	0	
	chr10	qD1	105,220,199	105,281,672	10	1.61	0	
	chr14	qC1	47,910,127	48,597,844	44	0	-0.74	
	chr14	qC1	48,610,231	49,056,003	64	0	-2.59	
	chr18	qE3	75,352,211	75,490,911	22	0.72	0	
	AD0006_Set43	chr5	qG1.3 - qG3	129,349,146	150,543,326	2485	0.52	0
chr6		qB1	41,162,920	41,470,882	39	0	-0.75	
chr12		qE - qF2	100,611,540	117,799,069	1871	0	-0.75	
chr14		qC1	48,826,322	49,047,849	31	0	-2.36	
chr15		qA1 - qF3	3,087,389	103,643,599	9269	0.39	0	
AD0006_Set44	chr6	qB1	41,047,950	41,470,882	52	0	-3.42	
	chr14	qC1	48,749,088	49,034,354	38	0	-3.05	
	chr14	qC1	48,749,088	48,846,157	13	0	-2	
	chr14	qC1	48,896,237	48,988,041	13	0	-4.26	
	chr15	qA1 - qF3	3,087,389	103,643,599	9269	0.5	0	

表19 Rev1 マウスの胸腺リンパ腫におけるaCGH解析による染色体コピー数の異常 I

Sample	Chr	Cytoband	Start	Stop	No. of probes	Amplification	Deletion	
AD0006_Set09	chr6	qB1	41,119,252	41,461,916	43	0	-2.55	
	chr6	qE2	125,884,378	125,995,805	16	0	-0.91	
	chr14	qC1	48,443,818	48,762,352	36	0	-0.51	
	chr14	qC1	48,780,223	49,047,849	36	0	-1.79	
	chr15	qA1 - qF3	3,047,085	103,643,599	9274	0.58	0	
	chr18	qA1	15,842,976	15,970,606	18	0.71	0	
AD0006_Set11	chr5	qG2	136,490,995	136,678,939	46	0.68	0	
	chr7	qB3	40,993,752	42,060,111	227	0.47	0	
	chr9	qF1	102,953,183	103,131,069	24	0.52	0	
	chr10	qC1	79,627,866	81,428,040	369	0.4	0	
	chr11	qD	96,909,772	97,153,073	49	0.65	0	
	chr12	qC3	73,511,517	73,677,158	26	0.6	0	
	chr13	qA3.1	22,838,499	23,116,209	61	0.43	0	
	chr14	qC1	48,643,090	49,069,040	63	0	-2.21	
	chr14	qC1	48,836,780	48,902,821	10	0	-1.39	
	chr14	qC1	48,999,285	49,069,040	10	0	-3.46	
	chr15	qF3	102,367,097	102,615,716	41	0.62	0	
	AD0006_Set12	chr2	qA3	26,572,534	26,686,511	19	0	-1.01
		chr2	qH3	168,692,941	168,931,884	17	0.98	0
		chr10	qB2	41,615,177	41,963,262	37	0	-0.85
chr14		qC1	48,589,831	48,832,857	36	0	-0.7	
chr14		qC1	48,836,780	48,980,619	20	0	-2.36	
chr15		qA1 - qF3	3,056,545	103,643,599	9273	0.55	0	
AD0006_Set13		chr4	qC1	62,853,949	62,920,697	12	0.95	0
	chr5	qG2	136,495,470	136,669,619	43	0.85	0	
	chr6	qC2	82,132,637	82,849,561	138	0.62	0	
	chr10	qA3	19,792,364	20,363,812	89	0	-0.77	
	chr14	qC1	48,589,831	49,047,849	65	0	-1.68	
	AD0006_Set14	chr2	qB	37,011,711	37,122,927	20	0.58	0
chr2		qD	84,585,194	84,643,425	16	0.55	0	
chr3		qD	58,919,243	59,013,646	10	0.71	0	
chr4		qC5	94,018,911	94,086,015	11	0.76	0	
chr6		qB1	41,060,190	41,378,649	38	0.71	0	
chr7		qD3	85,936,907	86,160,046	14	0.66	0	
chr9		qF1	102,953,183	103,164,046	28	0.48	0	
chr11		qA1	3,078,711	3,152,346	12	0.67	0	
chr12		qF1	104,929,193	105,814,678	75	0	-0.85	
chr14		qA1 - qE5	3,659,999	119,210,821	10638	0.5	0	
chr14		qC1	48,647,041	49,056,003	60	0	-1.6	
chr14		qC1	48,647,041	48,744,143	19	0	-0.92	
chr15		qA1 - qF3	3,047,085	103,643,599	9274	0.53	0	
chr15		qE3 - qF1	95,327,471	95,426,268	15	1.2	0	
chr16		qC3.1	77,626,762	77,700,755	15	0.53	0	
chr18		qA1	15,875,083	15,970,606	14	0.79	0	
AD0006_Set15		chr2	qD	84,585,194	84,643,425	16	0.67	0
		chr4	qC1	62,853,949	62,920,697	12	0.87	0
	chr5	qC3.2	71,586,713	71,652,447	10	0.83	0	
	chr6	qB1	41,155,364	41,461,916	39	0	-1.88	
	chr7	qD3	85,936,907	86,160,046	14	0.73	0	
	chr9	qF1	102,953,183	103,164,046	28	0.51	0	
	chr10	qB4 - qD3	58,417,817	130,033,014	7137	0.48	0	
	chr12	qF1 - qF2	105,520,428	117,799,069	1409	0	-0.66	
	chr14	qA1	6,077,138	6,185,274	20	0	-0.75	
	chr14	qC1	48,589,831	48,877,822	43	0	-0.73	
	chr14	qC1	48,896,237	49,047,849	21	0	-2.04	
	chr15	qA1 - qF3	3,047,085	103,643,599	9274	0.53	0	
	chr15	qE3	95,327,471	95,391,892	10	1.41	0	
	chr18	qA1	15,842,976	15,926,826	13	0.82	0	
	AD0006_Set16	chr4	qC1	62,853,949	62,920,697	12	0.84	0
		chr6	qB1	41,087,543	41,470,882	48	0	-1.31
		chr14	qC1	48,158,291	49,047,849	97	0	-1.38
		chr14	qC1	48,673,355	48,726,029	11	0	-2.5
chr15		qA1 - qF3	3,047,085	103,643,599	9274	0.49	0	
chr15		qE3	95,327,471	95,391,892	10	1.39	0	
chr18		qA1	15,868,997	15,932,347	11	0.84	0	
chr19		qC1	32,474,734	32,922,929	38	0	-2.6	

表20 Rev1 マウスの胸腺リンパ腫におけるaCGH解析による染色体コピー数の異常 II

Sample	Chr	Cytoband	Start	Stop	No. of probes	Amplification	Deletion
AD0006_Set17	chr6	qB1	41,119,252	41,461,916	43	0	-1.64
	chr11	qA1	11,471,684	11,697,927	21	0	-0.76
	chr13	qA3.1	22,897,262	22,950,079	15	0.7	0
	chr14	qC1	48,643,090	49,047,849	60	0	-2.01
	chr15	qA1 - qF3	3,004,349	103,643,599	9278	0.56	0
	chr19	qC1	32,430,180	32,541,828	24	0	-1.17
	AD0006_Set18	chr2	qB	37,011,711	37,231,225	31	0.53
chr4		qC5	94,013,155	94,086,015	12	0.71	0
chr6		qB1	41,060,190	41,461,916	50	0	-2.39
chr9		qF1	102,953,183	103,170,990	29	0.49	0
chr12		qA1.1 - qE	3,055,781	93,250,693	7786	0.55	0
chr14		qC1	47,903,376	48,506,126	37	0	-0.56
chr14		qC1	48,530,058	49,047,849	71	0	-2.46
chr14		qC1	48,530,058	48,633,051	11	0	-1.57
chr14		qC1	48,673,355	48,731,332	12	0	-3.73
chr15		qA1 - qF3	3,047,085	103,643,599	9274	0.56	0
chr17		qA3.3	26,965,478	27,082,852	20	0	-0.88
chr19		qC1	32,365,442	32,462,590	13	0	-4.33

表21 MNU投与により誘発された胸腺リンパ腫のゲノムDNAにおけるc-Mycを含む15番染色体の増幅

Genotype	No. of samples	Sample	Chr	Cytoband	Genes	Start	Stop	No. of probes	Amplification	Deletion	
Wt	6	ADD0006_ReSet01	chr15	qA1 - qF3	Sepp1, Ghr, Fbxo4...	3,022,447	103,643,599	9276	0.56	0	
		ADD0006_ReSet04	chr15	qA1 - qF3	Sepp1, Ghr, Fbxo4...	3,047,085	103,643,599	9274	0.54	0	
		ADD0006_ReSet05	chr15	qA1 - qF3	Sepp1, Ghr, Fbxo4...	3,047,085	103,643,599	9274	0.50	0	
		ADD0006_ReSet07	chr15	qA1 - qF3	Sepp1, Ghr, Fbxo4...	3,056,545	103,643,599	9273	0.56	0	
		ADD0006_Set43	chr15	qA1 - qF3	Sepp1, Ghr, Fbxo4...	3,087,389	103,643,599	9269	0.39	0	
		ADD0006_Set44	chr15	qA1 - qF3	Sepp1, Ghr, Fbxo4...	3,087,389	103,643,599	9269	0.50	0	
	Rev1 Tg	7	ADD0006_Set09	chr15	qA1 - qF3	Sepp1, Ghr, Fbxo4...	3,047,085	103,643,599	9274	0.58	0
			ADD0006_Set12	chr15	qA1 - qF3	Sepp1, Ghr, Fbxo4...	3,056,545	103,643,599	9273	0.55	0
			ADD0006_Set14	chr15	qA1 - qF3	Sepp1, Ghr, Fbxo4...	3,047,085	103,643,599	9274	0.53	0
			ADD0006_Set15	chr15	qA1 - qF3	Sepp1, Ghr, Fbxo4...	3,047,085	103,643,599	9274	0.53	0
		ADD0006_Set16	chr15	qA1 - qF3	Sepp1, Ghr, Fbxo4...	3,047,085	103,643,599	9274	0.49	0	
		ADD0006_Set17	chr15	qA1 - qF3	Sepp1, Ghr, Fbxo4...	3,004,349	103,643,599	9278	0.56	0	
		ADD0006_Set18	chr15	qA1 - qF3	Sepp1, Ghr, Fbxo4...	3,047,085	103,643,599	9274	0.56	0	