

きるモデルマウスとしての機能を有することが判明した。

Rev1 ホモマウスの生物学的特性、特に突然変異誘発に対する感受性を明らかにする目的で、T細胞受容体(TCR)突然変異体の発生頻度を測定した。その結果、MNU投与により誘発される突然変異頻度は、リンパ節、脾臓ともに *Rev1* ホモマウスの方が、野生型マウスよりも高い値を示し、リンパ節では有意に高い結果が得られた(図4)。このことは、*Rev1* はMNUにより誘発される突然変異を促進することを示唆する。*Rev1* は、損傷による複製阻害時に損傷を乗り越えることで細胞死を回避する修復機構で働くと推定されている。*Rev1* は、この損傷乗り越え時に誤った塩基を挿入することで突然変異を誘発している可能性が考えられる。そこで、*Rev1* ホモマウスに誘発された胸腺リンパ腫のゲノム変異を解析した(表18)。*Kras*と*Notch1* PESTの遺伝子変異頻度は、両者共に *Rev1* ホモマウスの方が野生型マウスより高い傾向が認められた。しかし、遺伝子変異スペクトラムの解析では、*Rev1* のdeoxycytidyl transferase活性によるシトシンの挿入による特徴的な点突然変異の増加は認められなかった。一方、*Rev1* ホモマウスに誘発された胸腺リンパ腫の網羅的なゲノム解析を行うため、アレーCGH法による解析を行った(表19-26、及び図12, 13, 14)。その結果、本方法は網羅的に染色体欠失や増幅を効率よく検出できることが示された。しかし、本方法に於いても *Rev1* ホモマウスに特徴的なゲノム変異は同定出来なかった。この様に、*Rev1* ホモマウスに誘発される

腫瘍では特徴的なゲノム変異は同定出来なかったが、このマウスは変異原による突然変異誘発に対する感受性が高いことが明らかとなった。

以上より、*Rev1* ホモマウスは、既存添加物の遺伝毒性や発がん性を短期間で高感度に検定できるマウスモデルになると考えられた。そこで、*Rev1* ホモマウスを用いてばい煎ダイズ抽出物の1年間反復投与試験を実施し、慢性毒性や発がん性の検索を行った。

1年間反復投与試験では、ラットと同様にばい煎ダイズ抽出物に起因すると考えられる一般状態の変化は認められなかった。マウスの体重においても、ばい煎ダイズ抽出物の摂取と相関する体重増加抑制が認められ、その無毒性量は、雄マウスで2.5%と推定された(表27, 図15-1, 15-2)。マウス1日当たりの平均摂取量は、雄マウスでは5%群で低下傾向にあることから、その原因として一義的には摂取量の減少によるものと推定された(表28, 30)。一方、雌マウスでは、対照群と有意差が検出できなかった。この一因は、0.63%群の体重増加抑制が他の群に比べ特に強いためにばい煎ダイズ抽出物の摂取との相関性が検出出来なかった可能性があり、雌マウスの無毒性量は今後の検討課題である。

血液生化学的検査、及び血液学的検査では、マウスから採取できる血液量が少量のため複数のマウス検体を合わせて解析した。そのため各検査値の有意差は検出できなかった(表32, 33)。しかし、各実験群におけるこれらの値の変動範囲はごく軽度であり、その範囲も生物学的

に正常範囲であり、他の関連する病理所見などのパラメーターにも変化が認められなかった事から、これらの検査値に毒性的所見はないものと考えられた。肉眼的な剖検所見では、被験物質の投与と相關する各臓器の変化は認められず、対照群との間に差を認めなかった。臓器重量では、雄マウスの胸腺と精巣の絶対重量値に有意差が認められた（表 34, 35）。ばい煎ダイズ抽出物を投与した群の胸腺と精巣の重量は、全て正常範囲内であり、被験物質の投与量との相關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關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 37-1, 37-2）。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は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された。

- 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. 研究発表

平成19年度

1. 論文発表

1. Ikura, T., Tashiro, S., Kakino, A., Shima, H., Jacob, N., Amunugama, R., Yoder, K., Izumi, S., Kuraoka, I., Tanaka, K., Kimura, H., Ikura, M., Nishikubo, S., Ito, T., Muto, A., Miyagawa, K., Takeda, S., Fishel, R., Igarashi, K., Kamiya, K.: DNA damage-dependent acetylation and ubiquitination of H2AX enhances chromatin dynamics. Mol Cell Biol.,

27(20): 7028-7040, 2007.

- Masuda, Y., Suzuki, M., Piao, J.L., Gu, Y.Q., Tsurimoto, T., Kamiya, K.: Dynamics of human replication factors in the elongation phase of DNA replication. *Nucl. Acids Res.*, 35(20): 6904-6916, 2007.

2. 学会発表

- 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. 第 48 回原子爆弾後障害研究会, 広島, 2007.6.3. (抄録, p.30, 2007)
- 顧永清, 増田雄司, 神谷研二: Characterization of a human DNA helicase, PIF1. 第 48 回原子爆弾後障害研究会, 広島, 2007.6.3. (抄録, p.32, 2007)
- 顧永清, 増田雄司, 神谷研二: Characterization of a human DNA helicase, PIF1, which is responsible for chromosomal integrity. 第 13 回国際放射線研究会議, サンフランシスコ, 2007.7.8-12. (抄録, p.57, 2007)
- 朴金蓮, 増田雄司, 神谷研二: Deoxycytidyl transferase activity of human REV1 and its substrate specificity. 第 13 回国際放射線研究会議, サンフランシスコ, 2007.7.8-12. (抄録, p.57, 2007)
- 増田雄司, 鈴木美紀, 朴金蓮, 顧永清, 釣本敏樹, 神谷研二: Dynamic properties of human replication factors in the elongation of DNA replication. *CSHL Meeting-Eukaryotic DNA Replication & Genome Maintenance*, ニューヨーク, 2007.9.5-9. (Abstracts, p.132, 2007)
- 増田雄司, 鈴木美紀, 朴金蓮, 顧永清, 釣本敏樹, 神谷研二: ヒト DNA 複製装置のダイナミクス. 日本遺伝学会第 79 回大会, 岡山, 2007.9.19-21. (プログラム 予稿集, p.64, 2007)
- 増田雄司, 鈴木美紀, 朴金蓮, 顧永清, 釣本敏樹, 神谷研二: 損傷乗り越え DNA 合成におけるポリメラーゼ交換反応と複製装置のダイナミクス. 第 66 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2007.10.3-5. (抄録集, p.492, 2007)
- 豊島めぐみ, 本田浩章, 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. 第 66 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2007.10.3-5. (抄録集, p.82, 2007)
- 増田雄司, 鈴木美紀, 朴金蓮, 顧永清, 釣本敏樹, 神谷研二: ヒト DNA 複製装置のダイナミクスとポリメラーゼ交換反応. 日本放射線影響学会第 50 回大会, 千葉, 2007.11.14-17. (講演要旨集, p.69, 2007)
- 豊島めぐみ, 梶村順子, 渡辺敦光, 本田浩章, 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. 日本放射線影響学会第 50 回大会, 千葉, 2007.11.14-17. (講演要旨集, p.80, 2007)

11. 顧永清, 増田雄司, 神谷研二: 染色体の恒常性維持に必要とされる DNA ヘリカーゼ PIF1 の生化学的機能解析. 日本放射線影響学会第 50 回大会, 千葉, 2007.11.14-17. (講演要旨集, p.82,2007)
12. 朴金蓮, 増田雄司, 神谷研二: 損傷乗り越え DNA 合成における REV1 の dCMP 転移活性の生化学的解析. 日本放射線影響学会第 50 回大会, 千葉, 2007.11.14-17. (講演要旨集, p.99,2007)
13. 増田雄司, 鈴木美紀, 朴金蓮, 顧永清, 釣本敏樹, 神谷研二: ヒト DNA 複製装置のダイナミクスと PCNA のユビキチン化. 第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2007), 横浜, 2007.12.11-15. (講演要旨集, p.165,290,2007)

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)
2. 実用新案得録: なし
3. その他: なし
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与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)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得: 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*ホモマウスの短期発がん実験

Genotype	MNU (mg/ kg)	# of mice	# of tumor	Size of tumor (mm)
Wt	0	10	0.3 ± 0.48	1.23 ± 0.33
	50×2	10	16.3 ± 8.86	1.20 ± 0.25
Rev1 Tg (Homo)	0	10	0.2 ± 0.42	0.75
	50×2	9	38.7 ± 15.73	1.45 ± 0.20

*p<0.01

表4 *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5 *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7 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 *	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 ± 16.5	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 : Mean±SD

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

表8 ラットの平均摂餌量(g/day)(ばい煎サイズ抽出物の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9 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10 ラットの平均被験物摂取量(ばい煎ダイズ抽出物の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11 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+	6+	7+	8+	9+	10+								
Male	0	No. of animals	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		
		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
	0.63	No. of animals	0	0	0	10	0	0	3	4	3	0	0	0	1	4	0	0	3	1	1	1	1	8	0	0	1	0	8	2	0	0	0	0	10	0	0	10	0	0		
		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	1.25	No. of animals	0	0	5	5	0	9	1	0	2	2	3	2	1	0	1	0	4	2	2	1	0	9	0	0	0	1	0	3	6	1	0	0	0	8	0	1	1	10	0	0
		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	2.5	No. of animals	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	2	6	0	2	0	0	7	2	0	0	10	0	0
		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	5	No. of animals	0	4	6	10	0	20	0	0	4	4	6	6	0	0	7	5	0	5	3	0	17	0	0	1	0	2	0	3	12	5	0	0	0	12	5	2	1	20	0	0
		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Female	0	No. of animals	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	2	5	3	0	0	0	10	0	0	10	0	0	
			10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
0.63	No. of animals	0	3	7	0	0	10	0	0	9	1	0	0	0	0	6	1	0	2	1	0	9	0	0	0	1	0	0	2	8	0	0	0	0	10	0	0	10	0	0		
	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
1.25	No. of animals	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	0	10	0	0	10	0	0		
	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
2.5	No. of animals	1	8	1	0	0	10	0	0	1	3	3	3	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		
	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
5	No. of animals	2	12	3	3	0	20	0	0	3	1	10	4	2	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			
	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	

表12 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13 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-Chol (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-Chol (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 : Meant±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15 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16 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17-1 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	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
	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
		+									2
	basophilic change	±				1	3		1		1
Spleen	bleeding	±									
		+							1		
	hemosiderin deposition	±	1								
		+	6	9	10	10	18	8	6	10	10
		++	1					2	3		6
		+++									4
Stomach	cyst	±	2	4	5	4	4				
		+									
	cell infiltration	±				1					1
		+									1
	atrophy	+	2		1						3
		++				1					
Kidney	cyst	±					1				
		+									
	cast	±		4		5	4	2		1	1
		+								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17-2 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
		++	5	4	5	4	13	6	6	6	1
	cell infiltration	++								1	
	atrophy	+								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						
atrophy	+			1							
Others	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18 *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</i> -Tg (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19 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	116,695,441	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	3,067,389	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	