

製造した飼料のそれぞれについて、作製時に測定した。添加飼料中の被験物質の安定性は、以下の通り確認した。保存条件下での安定性については、第1回製造分の最低および最高濃度添加飼料を4-5℃の保冷庫に保存し、保存30日目に中層部より試料を採取した。給餌条件下での安定性については、同飼料の一部を動物飼育室内において通常の飼料交換期間（7日間）放置したものから試料を採取した。安定性は、それらの飼料中の被験物質濃度を測定し、初期値（理論濃度に見合う値であることを予め確認）に対する比率を算出し、90-110%である場合に確保されたものと判定した。

6. 検索項目

検索項目は、以下の通りであった。

【一般状態、体重、摂餌・摂水量】

全動物の一般状態は毎日観察し、体重および摂餌・摂水量は週1回測定した。

【血液学的検索】

全動物は、採血前日の16時より絶食させた後、解剖時にエーテル麻酔下に開腹し、腹部大動脈より採血して、血液学的および血清生化学的検索を行った。血液学的検索は、抗凝固剤EDTA-2Kを入れた試験管に試料を採取し、多項目自動血球計数装置（KX-21NV、シスメックス株式会社、兵庫）にて、赤血球数（RBC）・白血球数（WBC）・血色素量（HGB）・ヘマトクリット値（HCT）・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）・血小板数（PLT）を測定した。さらに、May-Grunwald-Giemsa染色した血液塗抹標本を用いて、光学顕微鏡下において、血球形態の観察と白血球分画の検索を行った。

【血清生化学的検索】

血清生化学的検索は、血清を用い、自動分析装置（TBA-120FR、東芝メディカルシステムズ株式会社、東京）にて、血清総蛋白濃度（TP）・アルブミン濃度（ALB）・アルブミン/グロブリン比（A/G）・血糖値（GLU）・総コレステロール濃度（T-CHO）・トリグリセリド濃度（TG）・総ビリルビン濃度（T-BIL）・尿素窒素濃度（BUN）・クレアチニン濃度（CRE）・尿酸濃度（UA）・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性（AST）・アラニンアミノトランスフェラーゼ活性（ALT）・γ-グルタミルトランスフェラーゼ活性（GGT）・アルカリホスファターゼ活性（ALP）・ナトリウム濃度（Na）・カリウム濃度（K）・クロール濃度（Cl）・カルシウム濃度（Ca）を測定した。

【尿性状検索】

尿性状は、解剖直前に尿検査試験紙（N-マルチスティックス、シーメンスメディカルソリューションズ・ダイアグノスティクス株式会社、東京）を用いて、ウロビリノーゲン・ビリルビン・ケトン体・糖・蛋白・pHと、亜硝酸塩のレベルを判定した。

【病理学的検索】

剖検においては、以下に示す組織・器官を採取し、肉眼的な検索を行い、下線を付したものについては重量を測定した後、10%中性緩衝ホルマリン液にて固定した。採取した組織・器官は、脳・下垂体・脊髄（頸部）・坐骨神経・眼球・ハーダー腺・ジンバル腺・胸腔内大動脈・甲状腺/上皮小体（固定後重量測定）・鼻腔・気管・肺・胸腺・心臓・脾臓・顎下腺/舌下腺・耳下腺・外涙腺・舌・食道・前胃/腺胃・十二指腸・小腸（空腸・回腸）・大腸（盲腸・結腸・直腸）・肝臓・膵臓・副腎・腎臓・膀胱・精巣・精巣上体・精囊/凝固腺・前立腺・包皮腺・卵巣・輸卵管・子宮・膈・陰核腺・皮膚・乳腺・リンパ節（顎下部・腸間膜）・大腿筋・胸骨（骨髄を含む）・大腿骨（骨髄を含む）・頭蓋骨とその他の肉眼的異常部位とした。

組織学的検索は、全動物について、採取した組織・器官の固定標本から組織片を切り出し、定法に従いパラフィン包埋し、薄切後にヘマトキシリン・エオジン染色して、光学顕微鏡下において観察した。

7. 統計学的解析

体重・摂餌量・摂水量・器官重量・血液学的および血清生化学的検索結果の統計学的解析に当たっては、各群の分散をBartlettの方法で検定し、等分散の場合に一元配置の分散分析により、不等分散の場合にKruskal-Wallisの方法により、それぞれ検定を行った。群間に有意差が認められた場合の多重比較は、Dunnettの方法で有意差検定を行った。尿性状および病理組織学的検索結果については、対照群との間で、Fisherの直接確立検定を行った。統計処理ツールはStatLight（Yukms株式会社、東京）を用いた。

8. 倫理面への配慮

本研究は、当センターの研究調整委員会および動物実験委員会による事前審査を受け、そのモニター下に、実験動物の適切な扱いに関する国内外の法規・規則・ガイドライン等に準拠して行った。

C. 研究結果

D. 考察

これらについて、本報告書では、以下の通り、被験物質ごとに、L-セリン・L-プロリンの順で記載する。

I. L-セリン

I-C. 研究結果

1. 一般状態、体重、摂餌・摂水量、添加飼料中の被験物質濃度・安定性

投与期間中、雌雄とも全群で死亡例はなく、一般状態については特記すべき変化を認めなかった。なお、血液学的検索の結果において、有効匹数が10匹を下回る群があるのは、試料採取の失敗によるものである。

試験期間中の各群の体重の推移は、図 I-1・I-2 に示した通りであり、雌雄とも、全期間を通じて対照群との間に有意な差を認めなかった。各群の1日平均摂餌量の推移は図 I-3・I-4 に、摂水量の推移は図 I-5・I-6 に示した。摂餌量の推移は、雌の5.0%群で、0および2週に有意な減少を認めたが、雄および雌の他の群に有意な差を認めなかった。摂水量の推移は、雄の0.06%群で投与10週に有意な減少を、雄の1.5%群で投与4,6,7および8週に有意な増加を認めた。雌では、有意な変化を認めなかった。試験期間中の平均摂餌・摂水量および被験物質摂取量は、表 I-2 に示した。平均摂餌量は、雄の0.06%群および雌の5.0%群で有意な減少を認めた。平均摂水量は、雄の1.5%群で有意な増加を、雌の5.0%群で有意な減少を認めた。

添加飼料中の被験物質の濃度は、各濃度の飼料の3回に分けて製造したそれぞれにおいて、92.7-112.1 (105.1 ± 5.4) の測定値/理論値 (%) を示した。また、安定性については、4-5℃の保存条件下で30日間保存後、給餌条件下で7日間放置後それぞれの飼料において、濃度の減少をみなかった。

2. 血液学的検索

血液学的検索結果は表 I-3・I-4 に、白血球分画の検索結果は表 I-5・I-6 に、それぞれ示した。雄においては、0.06 および 1.5%群で MCHC の減少が、5.0%群で MCV・MCH・MCHC の減少が認められた。雌においては、0.5%群で MCHC、1.5%群で MCH・MCHC、5.0%群で MCV・MCH・MCHC の減少が、それぞれ認められた。また、雌の5.0%群では、RBC・PLT の増加が認められた。

血液塗抹標本の観察では、雌雄いずれの群にお

いても、赤血球・白血球・血小板の形態に異常を認めなかった。白血球分画は、雄の5.0%群および雌の0.5%群でリンパ球の比率が有意に減少し、雌の0.5%群で好中球の比率が有意に増加した。

3. 血清生化学的検索

血清生化学的検索結果は、表 I-7・I-8 に示した。雌雄の5.0%群で TP・AST の減少、雄の5.0%群で ALB の減少、雄の1.5%以上群で UA の減少が認められた。GGT は投与群で増加傾向を示し、雌の5.0%群で有意に増加した。電解質は、雄で K の減少傾向が認められ、0.5%以上群において統計学的有意差を示した。また、雄の1.5%群および雌の0.5%以上群では Na の増加、雌の0.5%以上群では Cl の増加が認められた。

4. 尿性状検索

尿性状に関する検索結果は、表 I-9・I-10 に示した。全項目において、雌雄とも対照群と間に有意な差を認めなかった。

5. 病理学的検索

最終体重および器官重量は、表 I-11・I-12 に示した。雄の0.06%群および雌の1.5%群で、甲状腺の絶対重量の減少および増加がそれぞれ認められた。相対重量においては、雄の0.06%群で精巣重量の増加、雌雄の5.0%群で腎臓重量の増加、雌の5.0%群で脳、脾臓および肝臓重量の増加が認められた。

解剖時に行った病理肉眼的検索においては、被験物質投与の影響によると考えられる変化は認められなかった。

肝臓および腎臓における病理組織学的検索結果を表 I-13 に示した。対照群との間に投与による有意な変化は認められず、自然発生病変の発現においても対照群と投与群の間に有意な差を認めなかった。その他の器官・組織においては、被験物質投与の影響と思われる組織変化を観察しなかった。

I-D. 考察

以上、本研究においては、雌雄のラットに0.06-5.0%濃度のL-セリン添加飼料を90日間摂取させた結果、いずれの投与群においても死亡例を観察せず、一般状態や体重の推移にも被験物質投与の影響を認めなかった。一方、雌雄の一部の投与群で摂餌量や摂水量の増加または減少が認められたが、これらの変化は、用量相関性が認められず、L-セリン投与に関係する毒性影響としての生物学的有意性を持たないものと判断した。

Harper らは⁹⁾、不均衡なアミノ酸投与の影響を総論した著述の中で、いくつかの文献を引用し、L-セリン過剰投与の実験では、体重の増加抑制がみられるとした報告とみられないとした報告があり、これらの実験から一つの結論を導くのは難しいと述べている。今回の試験においては、雄の 0.06%群および雌の 5.0%群で、平均摂餌量の低下が認められたが、L-セリン投与による体重の減少を認めなかった。

血液学的検索においては、雌雄の投与群で MCV・MCH・MCHC の減少、雌の 5.0%群で RBC・PLT の増加が認められた。しかしながら、これらの変化は、いずれも所謂正常値の範囲内¹²⁾に留まる軽微なもので、用量相関性が明確でなく、さらに、血液塗抹標本において赤血球形態に異常が認められず、病理組織学的検索において骨髄および脾臓など造血器系に変化が認められなかったことから、偶発的なものであり、L-セリン投与に関係する毒性影響としての生物学的有意性を持たないものと判断した。

血清生化学的検索においては、TP および ALB が投与群で減少傾向を示し、雌雄の 5.0%群で TP の減少、雄の 5.0%群で ALB の減少が有意な変化として認められた。TP および ALB の減少は、用量相関性を示すことから L-セリン投与の影響と考えられたが、その変化が軽度で所謂正常値の範囲内¹³⁾であり、相応する臓器重量の変動や明確な病理組織学的変化がないことから、毒性影響としての意義を持たないものと判断した。坂井らは、アミノ酸の一種であるロイシンの大量混餌投与により血中 ALB の低下を経験している。また、河又らは、セリンの 14 日間混餌投与によりスレオニンの血中濃度が低下することを確認している。これらの事実は、残念ながら未発表であるが、ロイシンあるいはセリンの大量投与が他のアミノ酸の代謝にも影響を及ぼすことを示唆しており、スレオニンの低下が ALB の合成低下や消費の増加に繋がり、血中アルブミンの低下に繋がった可能性が考えられる。また、スレオニンの低下には、代謝酵素であるセリンデヒドロラーゼ (SDH) の発現誘導が関与しているものと考えられている (坂井、私信)。Imai ら¹⁴⁾および Kanamoto ら¹⁵⁾は、過剰なタンパク食摂取により SDH の発現が増加すると報告している。Nakagawa らは、セリンによる SDH の発現誘導を述べている¹⁶⁾。したがって、今回の L-セリン添加カゼイン 20%食の投与、特に高濃度群における血中 TP および ALB の低下は、SDH の発現誘導とそれに関連したスレオニンの低下による栄養学的な変化と考えられる。

D-セリンによる腎臓の近位尿細管直部の壊死はよく知られており¹⁷⁻¹⁹⁾、この尿細管壊死の発現に

は D-amino acid oxidase が関与しているとの報告がある²⁰⁾。Ganote らは、SD ラットを用いて D-セリンと L-セリンの腹腔内投与試験を行い、尿細管の壊死が D-セリン投与群でのみ認められ、L-セリン投与で認められなかったことを報告している¹⁸⁾。今回の Fischer 344 ラットによる L-セリンの 90 日間投与試験においても、D-セリンによる腎障害の特徴である重度のタンパク尿および糖尿は雌雄共に観察されず、病理組織学的検索においても腎臓の変化は観察されなかった。

II. L-プロリン

II-C. 研究結果

1. 一般状態、体重、摂餌・摂水量、添加飼料中の被験物質濃度・安定性

投与期間中、雌雄とも全群で死亡例はなく、一般状態については特記すべき変化を認めなかった。なお、血液学的検索の結果において、有効匹数が 10 匹を下回る群があるのは、試料採取の失敗によるものである。

試験期間中の各群の体重の推移は、図 II-1・II-2 に示した通りであり、雌雄とも、全期間を通じて対照群との間に有意な差を認めなかった。各群の 1 日平均摂餌量の推移は図 II-3・II-4 に、摂水量の推移は図 II-5・II-6 に示した。摂餌量の推移は、雄の 2.5%群で 10 週に、雄の 5.0%群で 2・12 週に、雌の 5.0%群で 0 週に有意な減少を認めた。摂水量の推移は、雄の 1.25%群で 9 週に、雌の 0.625%群で 8 週に、雌の 2.5%群で 10 週に、雌の 5.0%群で 3 週に有意な増加を認めた。試験期間中の平均摂餌・摂水量および被験物質摂取量は、表 II-2 に示した。平均摂餌量は、雄の 2.5%以上群で有意な減少を、雌の 0.625・1.25%群で有意な増加を認めた。平均摂水量は、雄の 0.625%群および雌の全投与群で有意な増加を認めた。

添加飼料中の被験物質の濃度は、各濃度の飼料の 3 回に分けて製造したそれぞれにおいて、100.1-113.9 (107.2 ± 4.0) の測定値/理論値 (%) を示した。また、安定性については、4-5℃の保存条件下で 30 日間保存後、給餌条件下で 7 日間放置後それぞれの飼料において、濃度の減少をみなかった。

2. 血液学的検索

血液学的検索結果は表 II-3・II-4 に、白血球分面の検索結果は表 II-5・II-6 に、それぞれ示した。雄においては、0.625%群で HGB の減少、1.25%群で HGB・HCT の減少が認められた。雌においては、1.25%群で HGB・MCH の減少、5.0%群で MCH の減

少が認められた。

血液塗抹標本の観察では、雌雄いずれの群においても、赤血球・白血球・血小板の形態に異常を認めなかった。白血球分画は、雄においては、有意な変化を認めなかった。雌においては、2.5%群でリンパ球の比率が有意に減少し、好中球の比率が有意に増加した。

3. 血清生化学的検索

血清生化学的検索結果は、表Ⅱ-7・Ⅱ-8に示した。雄の0.625%以上群ではGLUの減少、雌雄の5.0%群ではCREの減少、雌雄の5.0%群・雄の2.5%群・雌の0.625%群ではUAの減少が認められた。電解質については、雄の5.0%群でKの減少およびCaの増加、雌の5.0%群でNaの増加が認められた。

4. 尿性状検索

尿性状に関する検索結果は、表Ⅱ-9・Ⅱ-10に示した。全項目において、雌雄とも対照群と間に有意な差を認めなかった。

5. 病理学的検索

絶対および相対器官重量は、最終体重と共に、表Ⅱ-11・Ⅱ-12に示した。絶対重量においては、雄において有意な変化を認めなかった。雌においては、0.625%群で脾臓・肝臓・腎臓・子宮、1.25%群で腎臓、5.0%群で甲状腺/上皮小体のそれぞれに増加を認めた。相対重量においては、雄の2.5%群で脾臓、雄の5.0%群で脾臓・腎臓のそれぞれに増加を認めた。雌においては、変化がなかった。

解剖時に行った病理肉眼的検索においては、被験物質投与の影響によると考えられる変化を認めなかった。

肝臓および腎臓における病理組織学的検索結果は、表Ⅱ-13に示した。対照群との間に投与による有意な変化は認められず、自然発生病変の発現においても対照群と投与群の間に有意な差を認めなかった。その他の器官・組織においては、被験物質投与の影響と思われる組織変化を観察しなかった。

Ⅱ-D. 考察

以上、本研究においては、雌雄のラットに0.625-5.0%濃度のL-プロリン添加飼料を90日間摂取させた結果、いずれの投与群においても死亡例を観察せず、一般状態や体重の推移にも被験物質投与の影響を認めなかった。一方、雌雄の一部の投与群で摂餌量や摂水量の増加および減少が認められたが、これらの変化には、用量相関性が認められず、L-プロリン投与に関する毒性影響

としての生物学的有意性を持たないものと判断した。

血液学的検索において、雌雄の投与群でHGB・HCT・MCHの減少が認められたが、これらの変化は、いずれも所謂正常値の範囲内¹²⁾に留まる軽微なもので、用量相関性が明確でなく、さらに、血液塗抹標本において赤血球形態に異常が認められず、病理組織学的検索において骨髄および脾臓など造血器系に変化が認められなかったことから、偶発的なものであり、L-プロリン投与に関する毒性影響としての生物学的有意性を持たないものと判断した。

血清生化学的検索において、雄の投与群でGLUの減少、雌の投与群でBUNの減少、雌雄の投与群でCRE・UAの減少が認められたが、その変化は、軽度で所謂正常値の範囲内¹³⁾であり、相応する臓器重量の変動や病理組織学的変化がないことから、L-プロリン投与に関する毒性影響とは判断しなかった。

L-プロリンの安全性に関する情報は少なく⁵⁻⁹⁾、Kampelらは雌のSDラットにD-プロリンあるいはL-プロリンを50 mg/kg体重/dayで1ヶ月間飲水投与した実験でL-プロリン投与のラットに何の毒性影響も見られなかったと報告した⁷⁾。Abernathyらは、離乳した雄のラットにL-プロリンを3%添加した14%カゼイン食を10日間あるいは20日間摂取させ、体重増加率に変化がなかったことを報告した⁸⁾。Sauberlichは、離乳した雄のSDラットにL-プロリンを5%添加した低タンパク食(6%カゼイン食)を4週間摂取させ、軽度の体重増加抑制が認められたと報告した⁹⁾。今回のFischer 344ラットによるL-プロリンの90日間投与試験においては、雄の2.5・5.0%群で平均摂餌量の軽度な減少、雌の0.625・1.25%群で平均摂餌量の軽度な増加が認められたが、L-プロリン投与による体重の変動を認めなかった。

E. 結論

以上の結果より、本試験条件下におけるL-セリンの無毒性量(NOAEL)は、雌雄とも5.0%(雄:2765.0 mg/kg体重/day相当、雌:2905.1 mg/kg体重/day相当)と結論した。

L-プロリンのNOAELは、雌雄とも5.0%(雄:2772.9 mg/kg体重/day相当、雌:3009.3 mg/kg体重/day相当)と結論した。

F. 文献

- 1) 厚生労働省行政情報:既存添加物名簿収載品目リスト

- <http://www.ffer.or.jp/zaidan/MHWinfo.nsf/allc0985ea3cb14b492567ec002041df/c3f4c591005986d949256fa900252700?OpenDocument>
- 2) 厚生省生活衛生局食品化学課発表資料: 食品衛生調査会毒性・添加物合同部会議事録, http://www1.mhlw.go.jp/shingi/s0012/txt/sl214-1_13.txt
 - 3) 谷村顕雄. L-セリン. 第7版食品添加物公定書解説書, 廣川書店, 東京, pp1030-1032, 1999.
 - 4) ワールドサプライ .JP, <http://www.worldsuppli.jp/1975.html>
 - 5) Harper AE, Benevenga NJ, Wohlhueter RM. Effects of ingestion of disproportionate amounts of amino acids. *Physiol Rev* 50, 428-558, 1970.
 - 6) Garlick PJ. The nature of human hazards associated with excessive intake of amino acids. *J Nutr* 134, 1633S-1639S, 2004.
 - 7) Kappel D, Kupferschmidt R, Lubec G. Toxicity of D-proline. In: Lubec G, Rosenthal GA, (Eds), *Amino Acids. Chemistry, Biology and Medicine*, ESCOM Leiden, Netherlands, pp. 1164-1171, 1990.
 - 8) Abernathy RP, Miller J. Effects of imbalances or antagonisms among nonessential amino acids on growth and nitrogen utilization by rats. *J Nutr* 86, 231-235, 1965.
 - 9) Sauberlich HE. Studies on the toxicity and antagonism of amino acids for weanling rats. *J Nutr* 75, 61-72, 1961.
 - 10) 食品添加物の指定および使用基準改正に関する指針: 安全性に関する試験の標準的実施方法, <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syokuten/960322/betu.html>
 - 11) Huntingdon Research Centre. Acute oral toxicity to rat of twenty five amino acids. unpublished confidential report, 1971.
 - 12) Mitruka BM, Rawnsley HM. Hematological reference values. In: *Clinical Biochemical and hematological reference values in normal experimental animals and normal humans*, Masson Publishing, New York, pp57-130, 1981.
 - 13) Mitruka BM, Rawnsley HM. Clinical biochemical reference values. In: *Clinical Biochemical and hematological reference values in normal experimental animals and normal humans*, Masson Publishing, New York, pp153-314, 1981.
 - 14) Imai S, Kanamoto R, Yagi I, Kotaru M, Saeki T, Iwami K. Response of the induction of rat liver serine dehydratase to changes in the dietary protein requirement. *Biosci Biotechnol Biochem* 67, 383-387, 2003.
 - 15) Kanamoto R, Fujita K, kumasaki M, Imai S, Kotaru M, Saeki T, Iwami K. Inverse correlation between the nitrogen balance and induction of rat serine dehydratase (SDH) by dietary protein. *Biosci Biotechnol Biochem* 68, 888-893, 2004.
 - 16) Nakagawa H, Miura S, Kimura H, Kanatsuna T. Studies on substrate induction of serine dehydratase of rat liver. *J Biochem* 66, 549-564, 1969.
 - 17) Carone FA, Ganote CE. D-serine nephrotoxicity. The nature of proteinuria, glucosuria, and aminoaciduria in acute tubular necrosis. *Arch Pathol* 99, 658-662, 1975.
 - 18) Ganote CE, Peterson DR, Carone FA. The nature of D-serine-induced nephrotoxicity. *Am J Pathol* 77, 269-282, 1974.
 - 19) Wachstein M, Besen M. Electron microscopy of renal coagulative necrosis due to DL-Serine, with special reference to mitochondrial pyknosis. *Am J Pathol* 44, 383-400, 1964.
 - 20) Maekawa M, Okamura T, Kasai N, Hori Y, Summer KH, Konno R. D-amino-acid oxidase is involved in D-serine-induced nephrotoxicity. *Chem Res Toxicol* 18, 1678-1682, 2005.
- G. 研究発表
1. 論文発表
 - Abe M, Suzuki N, Yoshida M, Usuda K, Furukawa S, Juneja LR, Okubo T, Nakae D. Possible carcinogenic risks of copper gluconate and their prevention by co-administered green tea catechins evaluated by a rat medium-term multi-organ carcinogenicity bioassay protocol. *Food Chem Toxicol* 46, 1760-1770, 2008.
 - Abe M, Usuda K, Hayashi S, Ogawa I, Furukawa S, Igarashi M, Nakae D. Carcinogenic risk of copper gluconate evaluated by a rat medium-term liver carcinogenicity bioassay protocol. *Arch Toxicol*

82, 563-571, 2008.

- Tada Y, Yano N, Takahashi H, Yuzawa K, Ando H, Kubo Y, Nagasawa A, Uehara S, Ogata A, Nakae D. Toxic effects of L-aspartic acid at high dose levels on kidneys and salivary glands in Fischer 344 rats detected in a 90-day feeding study. *Food Chem Toxicol* 46, 2789-2795, 2008.
- Nakae D, Onodera H, Fueki O, Urano T, Komiyama N, Sagami F, Kai S, Nishimura C, Inoue T. Points to consider on the non-clinical safety evaluation of anticancer drugs. *J Toxicol Sci* 33, 123-126, 2008.
- Nakae D, Wanibuchi H, Konishi Y, Fukushima S. Possible involvement of adaptation mechanisms in the achievement of an ineffective dose range for the carcinogenicity of genotoxic carcinogens. *Genes Environ* 30, 125-131, 2008.
- Sakamoto Y, Nakae D, Fukumori N, Tayama K, Maekawa A, Imai K, Hirose A, Nishimura T, Ohashi N, Ogata A. Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multi-wall carbon nanotube in intact male Fischer 344 rats. *J Toxicol Sci* 34, 65-76, 2009.
- Igarashi M, Watanabe M, Yoshida M, Sugaya K, Endo Y, Miyajima N, Abe M, Sugano S, Nakae D. Enhancement of lung carcinogenesis initiated with 4-(N-hydroxymethylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone by the *Ogg1* gene deficiency in female, but not male, mice. *J Toxicol Sci*, in press.

2. 学会発表

- 中江 大, 吉田 緑, 前川 昭彦. *Ogg1* 遺伝子欠損による NNK 誘発マウス肺腺系発がんの促進. 第 97 回日本病理学会総会 (2008 年 5 月, 石川県金沢市).
- 坂本 義光, 福森 信隆, 上原 眞一, 広瀬 明彦, 西村 哲治, 前川 昭彦, 今井 清, 小縣 昭夫, 中江 大. ラットにおける多層カーボンナノチューブ (MWCNT) の陰嚢腔内投与による中皮腫の誘発. 第 35 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2008 年 6 月, 東京都渋谷区).
- 田山 邦昭, 藤谷 知子, 坂本 義光, 小縣 昭夫, 中江 大, 上原 眞一. Diethylstilbestrol のマウス新生仔期あるいは成熟期投与による精子傷害性の相違. 第 35 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2008 年 6 月, 東京都渋谷区).
- 藤谷 知子, 小縣 昭夫, 中江 大, 上原 眞一, 高橋 博, 矢野 範男, 安藤 弘, 湯澤 勝廣, 久保 喜一. ハウスダスト除去を目的とした噴霧型家庭用品のマウスへの経口投与の影響. 第 35 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2008 年 6 月, 東京都渋谷区).
- 田中 豊人, 高橋 省, 大石 眞之, 小縣 昭夫, 中江 大. ピペロニルプトキシドの次世代マウスの自発行動に及ぼす影響. 第 35 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2008 年 6 月, 東京都渋谷区).
- 山口 敦美, 藤谷 知子, 小縣 昭夫, 中江 大, 上原 眞一. 農薬 chlorpropham (CIPC) の ICR と BALB/c マウスの免疫系に及ぼす影響. 第 35 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2008 年 6 月, 東京都渋谷区).
- 辰巳 公平, 大橋 一夫, 民西 早苗, 櫻井 嘉彦, 中江 大, 岡野 光夫, 吉岡 章, 嶋 緑倫. 肝再生と凝固因子・線溶因子. 第 15 回肝細胞研究会 (2008 年 6 月, 静岡県静岡市).
- Nakae D, Wanibuchi H, Konishi Y, Fukushima S. Possible involvement of adaptation mechanisms in the achievement of an ineffective dose range for the carcinogenicity of genotoxic carcinogens. International Symposium on Genotoxic and Carcinogenic Thresholds (遺伝毒性発がん物質の閾値に関する国際シンポジウム) (2008 年 7 月, 東京都港区).
- 高橋 省, 大橋 則雄, 中江 大, 小縣 昭夫. ラット及びマウスの雄生殖機能に対するパラジクロロベンゼンの影響. 第 11 回環境ホルモン学会研究発表会 (2008 年 12 月, 東京都江東区).
- 中江 大, 坂本 義光, 前川 昭彦, 今井 清, 西村 哲治, 広瀬 明彦, 小縣 昭夫. ラットにおける多層カーボンナノチューブの陰嚢腔内投与による中皮腫の誘発. 第 23 回発癌病理研究会 (2008 年 8 月, 三重県鳥羽市).
- 中江 大, 坂本 義光, 前川 昭彦, 今井 清, 西村 哲治, 広瀬 明彦, 小縣 昭夫. 多層カーボンナノチューブ (MWCNT) の発がんハザード同定とナノマテリアルのリスク評価におけるその意義. 化学生物総合管理学会特別講演会 (2008 年 9 月, 東京都文京区).
- 中江 大, 坂本 義光, 前川 昭彦, 今井 清, 西村 哲治, 広瀬 明彦, 小縣 昭夫. ラットにおける多層カーボンナノチューブの陰嚢腔内投与による中皮腫の誘発. 第 67 回日本癌学会学術総会 (2008 年 10 月, 愛知県名古屋).
- 高橋 美和, 吉田 緑, 井上 薫, 中江 大, 西川 秋佳. ラットを用いたカテキンの慢性毒性・発がん性試験. 第 67 回日本癌学会学術総会 (2008 年 10 月, 愛知県名古屋).
- 佐藤 かな子, 野中 良一, 大橋 則雄, 中江 大, 小縣 昭夫. 食品添加物・赤色着色料によるアロマターゼ活性阻害. 第 13 回日本フードファク

ター学会学術集会（2008年11月，東京都江戸川区）。

- Sato K, Nonaka R, Oyama K, Ohashi N, Nakae D, Ogata A, Shimizu M, Oshio S, Takeda K. The effects of in utero exposure to a migrant, 4,4-butylidenebis(6-t-butyl-m-cresol), from nitrile-butadiene rubber gloves on monoamine neurotransmitter in rats. International Symposium on the Environmental Risks of Chemicals (化学物質の環境リスクに関する国際シンポジウム) (2008年12月，東京都江東区)。
- Tanaka T, Takahashi O, Oishi S, Ohashi N, Nakae D, Ogata A. Effects of tartrazine on behavioral development in a three-generation toxicity study in mice. International Symposium on the Environmental Risks of Chemicals (化学物質の環境リスクに関する国際シンポジウム) (2008年12月，東京都江東区)。
- 坂本義光，中江 大，福森信隆，田山邦昭，前川昭彦，今井 清，西村哲治，広瀬明彦，大橋則雄，小縣昭夫. ラットにおける多層カーボンナノチューブによる中皮腫の誘発. 第25回日本毒性病理学会年次学術集会 (2009年1月，静岡県浜松市)。
- 多田幸恵，矢野範男，高橋 博，湯澤勝廣，安藤 弘，久保喜一，長澤明道，大橋則雄，小縣昭夫，中江 大. Fischer 344 ラットによるL-セリンの90日間反復投与毒性試験. 第25回日本毒性病理学会年次学術集会 (2009年1月，静岡県浜松市)。
- 小縣昭夫，坂本義光，福森信隆，斎藤育江，栗田雅行，大橋則雄，矢口久美子，中江 大. 多層カーボンナノチューブ (MWCNT) の生体影響について. 大気環境学会関東支部講演会 (2009年3月，東京都北区)。

II. 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 I-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-セリン	X

表 I-2. 平均摂餌・摂水量及び被験物質摂取量

	L-セリン用量 (%)				
	0 (対照群)	0.06	0.5	1.5	5.0
雄					
試験匹数	10	10	10	10	10
平均摂餌量 (g/rat/day)	12.0±1.1	11.7±0.9*	11.9±1.0	12.1±1.1	11.8±1.0
平均摂水量 (g/rat/day)	13.0±1.8	12.8±1.5	12.9±1.6	14.0±2.0*	13.3±1.6
L-セリン平均摂取量 (mg/kg BW/day)		33.1±10.4	274.7±83.9	827.6±241.7	2765.0±785.3
雌					
試験匹数	10	10	10	10	10
平均摂餌量 (g/rat/day)	8.2±0.9	8.1±0.7	8.1±0.7	8.2±0.7	7.8±0.7*
平均摂水量 (g/rat/day)	11.1±1.6	11.1±1.6	11.1±1.3	10.9±1.8	10.2±1.3*
L-セリン平均摂取量 (mg/kg BW/day)		35.2±8.1	292.5±67.5	892.6±196.9	2905.1±612.2

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)

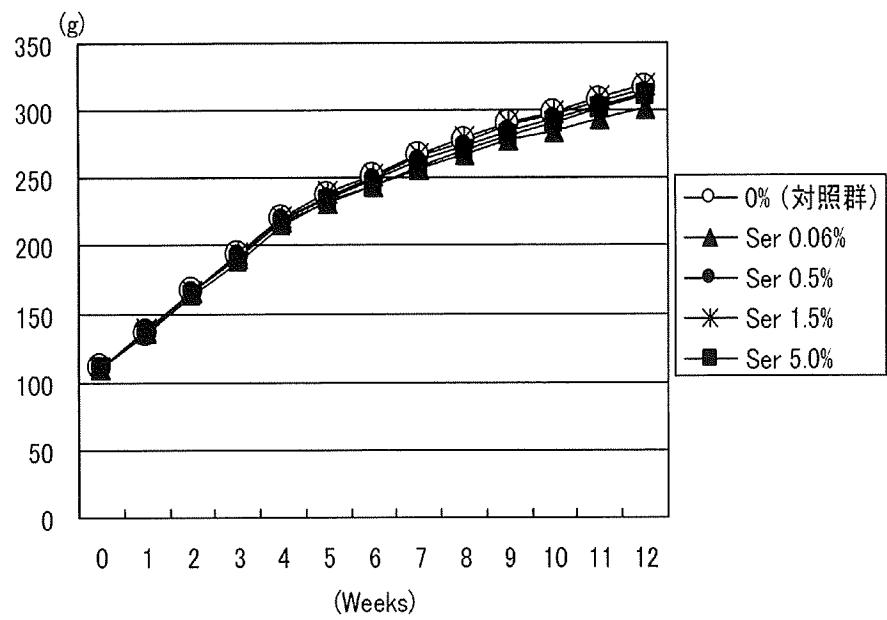


図 I-1. L-セリン (Ser) 添加飼料を90日間投与したラットの体重推移 (雄)

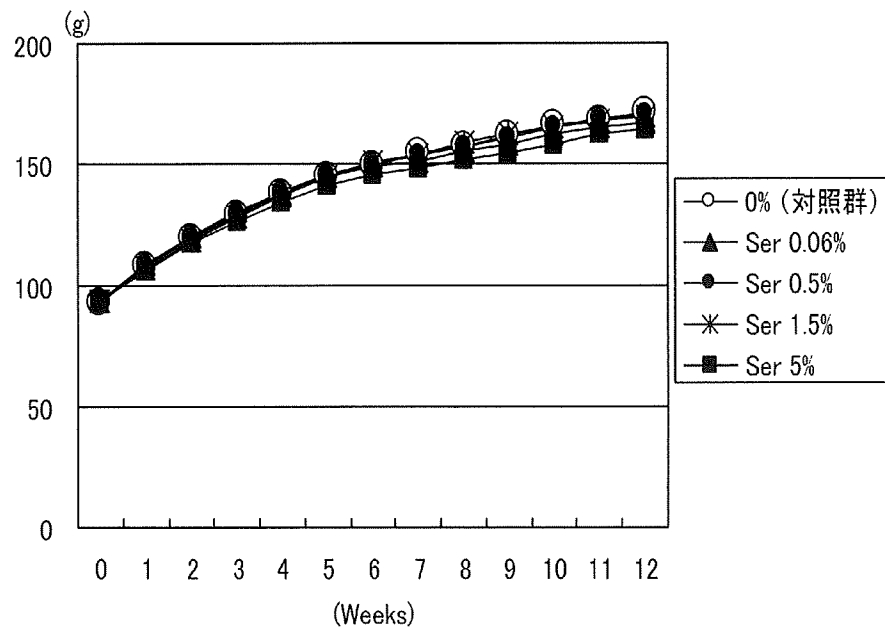


図 I-2. L-セリン (Ser) 添加飼料を90日間投与したラットの体重の推移 (雌)

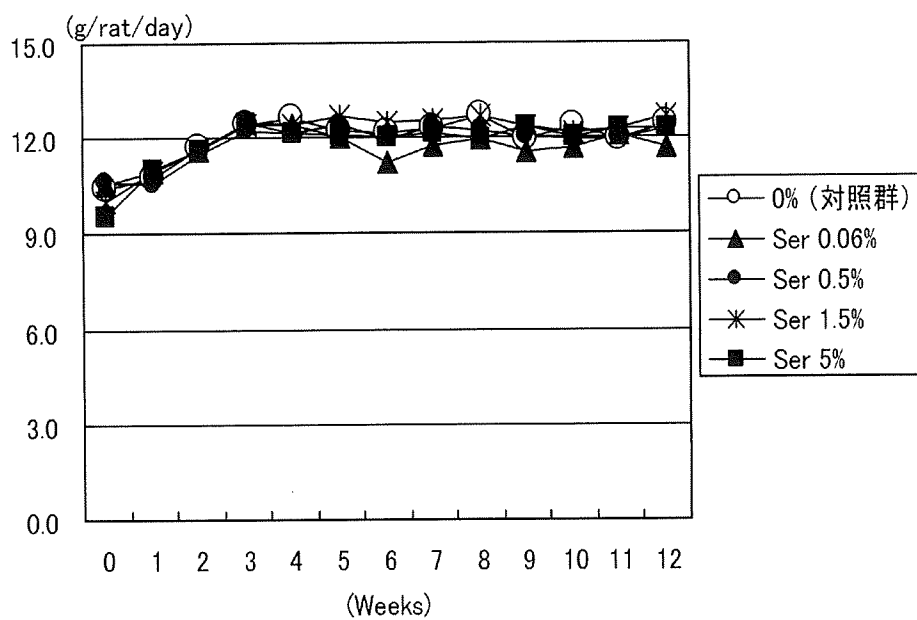


図 I -3. L-セリン (Ser) 添加飼料を90日間投与したラットの摂餌量の推移 (雄)

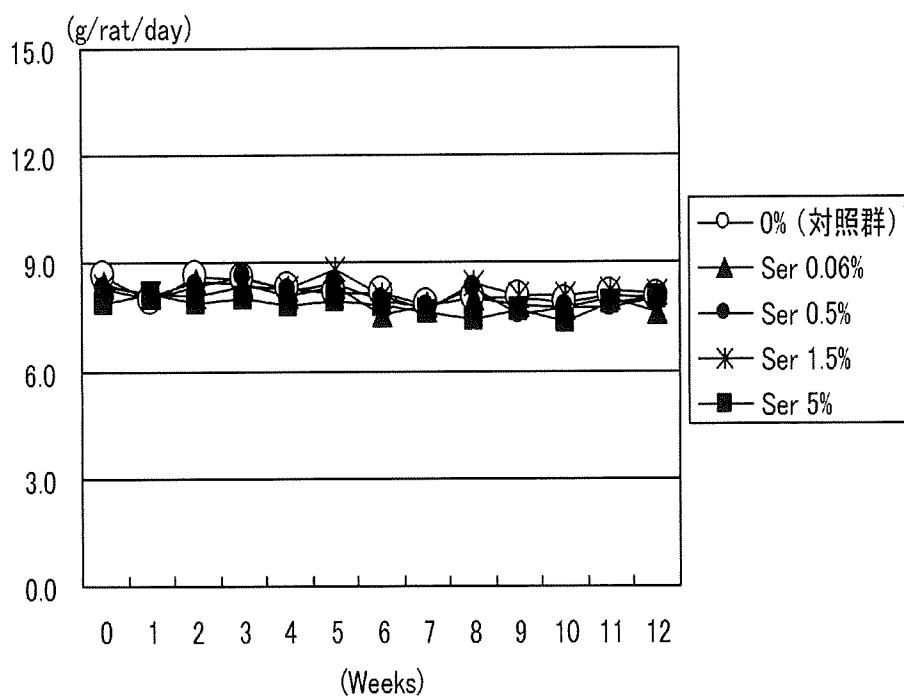


図 I -4. L-セリン (Ser) 添加飼料を90日間投与したラットの摂餌量の推移 (雌)

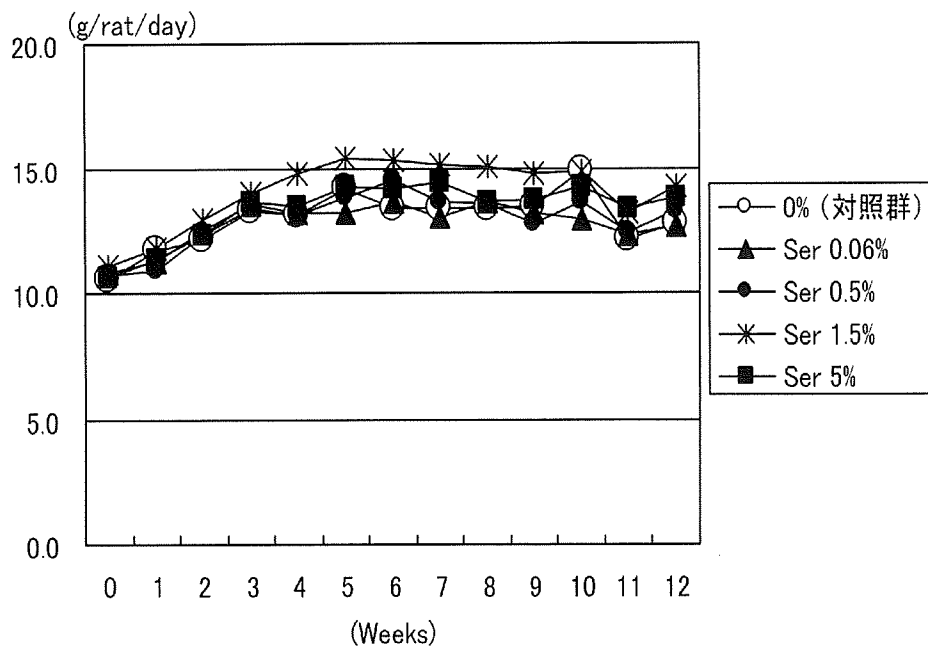


図 I -5. L-セリン (Ser) 添加飼料を90日間投与したラットの摂水量の推移 (雄)

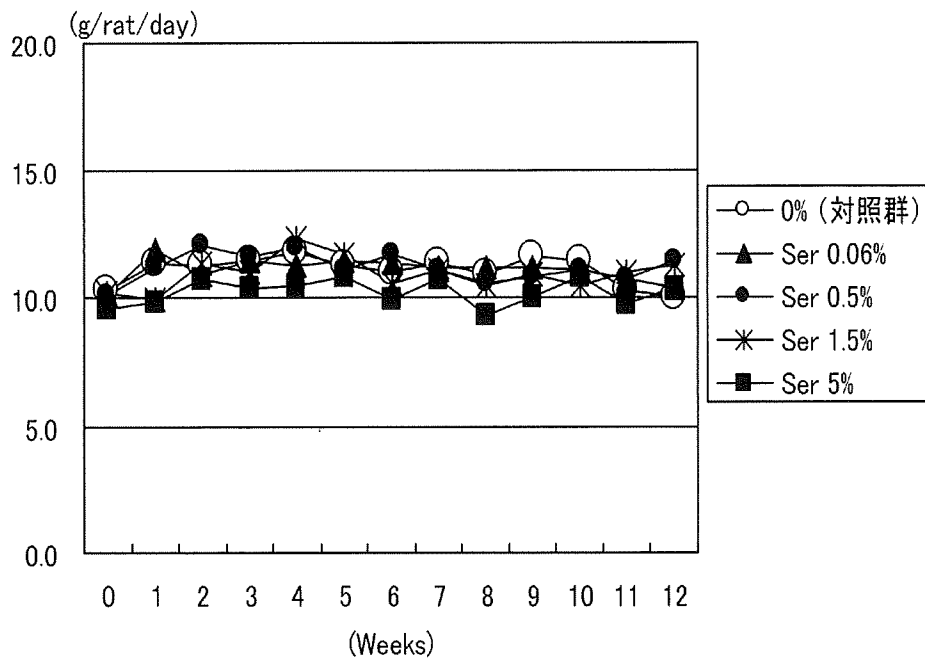


図 I -6. L-セリン (Ser) 添加飼料を90日間投与したラットの摂水量の推移 (雌)

表 I -3. L-セリン添加飼料を90日間投与したF344ラットの血液性状(雄)

	L-セリン用量 (%)				
	0 (対照群)	0.06	0.5	1.5	5.0
試験匹数	10	10	10	10	10
RBC (x10 ⁴ /μL)	903.9±26.1	910.7±16.6	894.4±15.5	896.6±14.8	916.5±16.0
WBC (x10 ² /μL)	44.0±10.0	46.0±7.6	39.6±9.7	44.7±17.4	46.9±16.4
HGB (g/dL)	15.1±0.4	15.1±0.3	14.9±0.2	14.9±0.1	15.0±0.3
HCT (%)	47.4±1.3	48.1±1.1	47.1±0.7	47.2±0.7	47.6±1.0
MCV (fL)	52.4±0.3	52.8±0.5	52.7±0.2	52.6±0.4	51.9±0.3*
MCH (pg)	16.7±0.2	16.6±0.1	16.7±0.1	16.6±0.2	16.3±0.2*
MCHC (g/dL)	31.8±0.3	31.5±0.2*	31.7±0.2	31.6±0.3*	31.4±0.2*
PLT (x10 ⁴ /μL)	60.9±4.0	60.9±3.8	59.3±1.9	59.4±2.9	54.1±10.5

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 I -4. L-セリン添加飼料を90日間投与したF344ラットの血液性状(雌)

	L-セリン用量 (%)				
	0 (対照群)	0.06	0.5	1.5	5.0
試験匹数	9	10	10	10	8
RBC (x10 ⁴ /μL)	883.3±14.4	876.9±22.2	879.8±14.2	877.8±27.0	921.6±13.0*
WBC (x10 ² /μL)	31.1±5.9	31.1±7.1	28.6±6.5	33.7±9.4	35.1±6.7
HGB (g/dL)	15.7±0.2	15.5±0.4	15.6±0.2	15.4±0.4	15.7±0.4
HCT (%)	47.9±0.9	47.7±1.2	48.0±0.7	47.6±1.4	49.1±0.9
MCV (fL)	54.3±0.3	54.4±0.3	54.5±0.3	54.2±0.3	53.3±0.4*
MCH (pg)	17.8±0.1	17.7±0.1	17.7±0.2	17.6±0.2*	17.1±0.2*
MCHC (g/dL)	32.8±0.3	32.5±0.3	32.4±0.3*	32.4±0.3*	32.0±0.2*
PLT (x10 ⁴ /μL)	53.8±14.5	61.2±5.5	61.9±4.7	59.4±13.1	66.9±3.6*

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 I -5. L-セリン添加飼料を90日間投与したF344ラットの白血球分画(雄)

	L-セリン用量 (%)				
	0 (対照群)	0.06	0.5	1.5	5.0
試験匹数	10	10	10	10	10
リンパ球 (%)	68.6±4.6	68.6±7.5	68.2±6.9	66.0±7.4	61.0±5.9*
好中球 (%)	29.1±4.9	29.2±6.5	29.6±7.1	31.7±8.1	36.2±5.6
好酸球 (%)	0.9±0.9	0.7±0.7	1.4±1.3	0.9±0.7	1.2±0.9
好塩基球 (%)	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
単球 (%)	1.4±1.1	1.5±1.2	0.8±0.8	1.4±0.8	1.6±1.0
その他 (%)	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0

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 I -6. L-セリン添加飼料を90日間投与したF344ラットの白血球分画(雌)

	L-セリン用量 (%)				
	0 (対照群)	0.06	0.5	1.5	5.0
試験匹数	9	10	10	10	8
リンパ球 (%)	81.2±4.3	74.0±10.7	71.4±7.0*	75.8±6.5	77.6±9.6
好中球 (%)	16.9±4.6	24.2±10.6	26.4±6.9*	23.0±5.6	20.9±9.3
好酸球 (%)	1.0±0.5	0.9±1.1	1.1±1.3	1.3±1.0	0.8±0.7
好塩基球 (%)	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
単球 (%)	0.9±0.8	0.9±1.0	1.1±0.9	0.9±0.7	0.8±0.7
その他 (%)	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0

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 I -7. L-セリン添加飼料を90日間投与したラットの血清生化学的検索結果(雄)

	L-セリン用量(%)				
	0(対照群)	0.06	0.5	1.5	5.0
試験匹数	10	10	10	10	10
TP (g/dL)	6.89±0.19	6.86±0.13	6.81±0.11	6.76±0.19	6.62±0.18*
ALB (g/dL)	4.46±0.09	4.43±0.06	4.41±0.07	4.41±0.10	4.33±0.08*
A/G	1.84±0.09	1.83±0.08	1.84±0.08	1.88±0.08	1.90±0.11
GLU (mg/dL)	134.6±9.8	126.7±8.7	135.0±11.3	129.7±11.1	138.2±14.1
T-CHO (mg/dL)	70.7±7.4	66.5±8.0	70.4±9.5	68.5±7.3	65.8±5.8
TG (mg/dL)	91.9±27.6	78.9±24.7	91.0±43.5	76.3±31.3	76.2±27.4
T-BIL (mg/dL)	0.01±0.00	0.01±0.01	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00
BUN (mg/dL)	14.6±1.5	14.8±1.4	14.5±1.5	14.8±1.9	14.6±1.1
CRE (mg/dL)	0.27±0.02	0.27±0.02	0.27±0.02	0.28±0.01	0.27±0.02
UA (mg/dL)	1.34±0.20	1.26±0.22	1.16±0.17	1.13±0.18*	1.07±0.12*
AST (U/L)	91.2±17.9	87.2±9.2	87.1±10.4	84.3±8.8	74.0±7.9*
ALT (U/L)	44.1±4.6	41.6±5.6	43.1±6.6	43.8±4.5	38.8±6.7
GGT (U/L)	0.00±0.00	0.30±0.48	0.10±0.32	0.20±0.42	0.10±0.32
ALP (U/L)	361.2±26.3	364.2±23.7	370.5±22.7	356.8±23.4	355.1±27.9
Na (mmol/L)	158.5±0.2	158.6±0.1	158.6±0.1	158.7±0.2*	158.7±0.1
K (mmol/L)	7.00±0.13	6.89±0.07	6.76±0.10*	6.77±0.10*	6.70±0.11*
Cl (mmol/L)	117.8±0.3	117.9±0.2	117.9±0.2	117.9±0.3	117.9±0.1
Ca (mg/dL)	10.8±0.2	10.7±0.1	10.7±0.1	10.7±0.2	10.7±0.2

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 I -8. L-セリン添加飼料を90日間投与したラットの血清生化学的検索結果(雌)

	L-セリン用量(%)				
	0(対照群)	0.06	0.5	1.5	5.0
試験匹数	10	10	10	10	10
TP (g/dL)	6.68±0.19	6.59±0.16	6.64±0.17	6.49±0.23	6.43±0.21*
ALB (g/dL)	4.40±0.11	4.36±0.09	4.38±0.07	4.30±0.13	4.28±0.14
A/G	1.93±0.08	1.95±0.09	1.94±0.12	1.96±0.07	2.00±0.08
GLU (mg/dL)	111.2±26.9	106.8±16.5	106.7±11.8	99.1±13.2	94.8±6.6
T-CHO (mg/dL)	68.3±6.0	66.9±6.9	66.3±6.9	64.2±6.7	65.9±4.2
TG (mg/dL)	17.3±6.3	15.9±6.7	14.0±4.3	13.0±3.5	13.4±2.1
T-BIL (mg/dL)	0.01±0.01	0.01±0.01	0.01±0.01	0.02±0.01	0.01±0.01
BUN (mg/dL)	16.7±1.4	17.7±1.2	16.9±2.6	16.7±1.5	16.2±2.1
CRE (mg/dL)	0.31±0.04	0.31±0.03	0.30±0.01	0.30±0.03	0.29±0.01
UA (mg/dL)	1.36±0.22	1.41±0.20	1.38±0.27	1.20±0.16	1.19±0.16
AST (U/L)	84.7±10.7	101.2±37.6	101.2±46.2	113.3±72.1	71.5±4.9*
ALT (U/L)	32.2±2.8	34.4±6.4	31.9±6.6	34.6±11.1	30.6±3.8
GGT (U/L)	0.20±0.42	0.50±0.53	0.40±0.52	0.40±0.52	0.88±0.35*
ALP (U/L)	277.9±35.5	279.8±12.7	290.4±32.9	289.7±22.2	274.4±18.6
Na (mmol/L)	158.6±0.1	158.6±0.1	158.8±0.1*	158.8±0.1*	158.9±0.1*
K (mmol/L)	6.89±0.10	6.80±0.19	6.76±0.21	6.71±0.18	6.76±0.14
Cl (mmol/L)	118.3±0.2	118.4±0.2	118.6±0.2*	118.5±0.3*	118.6±0.2*
Ca (mg/dL)	10.4±0.2	10.3±0.2	10.4±0.3	10.5±0.4	10.4±0.3

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 I-9. L-セリン添加飼料を90日間投与したF344ラットの尿性状(雄)

		L-セリン用量 (%)				
		0 (対照群)	0.06	0.5	1.5	5.0
試験匹数		10	10	10	10	10
ウロビリノーゲン	—	10	10	10	10	10
ビリルビン	—	10	10	10	10	10
ケトン体	—	0	2	3	3	2
	±	5	6	5	5	5
	+	5	2	2	2	3
	陽性総数	10	8	7	7	8
糖	—	10	10	10	10	10
蛋白 mg/dL	—	0	0	1	0	0
	±	4	5	2	4	4
	+	4	5	6	5	5
	++	2	0	1	1	1
	陽性総数	10	10	9	10	10
pH	6.0	8	4	3	4	8
	6.5	2	4	4	5	2
	7.0	0	2	3	1	0
亜硝酸塩	—	10	10	10	10	10

数値はラット匹数

表 I-10. L-セリン添加飼料を90日間投与したF344ラットの尿性状(雌)

		L-セリン用量 (%)				
		0 (対照群)	0.06	0.5	1.5	5.0
試験匹数		10	10	10	10	10
ウロビリノーゲン	—	10	10	10	10	10
ビリルビン	—	10	10	10	10	10
ケトン体	—	9	8	10	8	9
	±	1	2	0	2	1
糖	—	10	10	10	10	10
蛋白 mg/dL	—	7	5	8	8	7
	±	2	4	2	2	3
	30	1	1	0	0	0
	陽性総数	3	5	2	2	3
pH	5.0	0	0	0	0	0
	5.5	0	0	0	0	0
	6.0	8	7	7	4	5
	6.5	2	3	2	4	3
	7.0	0	0	1	2	2
亜硝酸塩	—	10	10	10	10	10

数値はラット匹数

表 I-11. L-セリン添加飼料を90日間投与したF344ラットの最終体重及び器官重量(雄)

	L-セリン用量 (%)				
	0 (対照群)	0.06	0.5	1.5	5.0
試験匹数	10	10	10	10	10
最終体重 (g)	308.1±17.2	294.0±9.7	306.3±14.8	313.4±9.2	303.7±15.8
絶対重量 (mg)					
脳	2029.3±34.6	2008.3±44.0	2003.9±14.0	2020.2±24.5	1995.3±19.8
甲状腺/上皮小体	15.1±2.4	12.7±1.8*	14.9±0.8	14.6±1.6	15.2±1.0
心臓	835.7±35.4	835.5±37.4	850.3±55.8	855.1±43.6	845.4±59.5
脾臓	620.5±64.2	588.5±36.4	603.9±39.8	618.6±21.3	603.1±33.4
肝臓	6954.4±525.3	6562.5±353.5	6930.0±608.6	6919.2±467.1	6780.3±560.2
副腎	39.52±3.8	39.3±2.2	37.6±2.7	38.7±2.7	38.1±3.6
腎臓	1752.9±90.8	1705.6±76.8	1739.5±66.4	1792.6±39.5	1782.3±74.9
精巣	3061.7±115.6	3130.7±111.9	3044.9±89.2	3111.9±82.1	3037.7±118.7
相対重量 (mg/100g 体重)					
脳	660.1±30.2	683.5±19.4	655.6±32.1	645.2±22.2	658.4±32.7
甲状腺/上皮小体	4.92±0.75	4.31±0.63	4.88±0.38	4.64±0.43	5.01±0.24
心臓	271.6±10.1	284.3±11.2	277.7±15.2	272.9±11.2	278.2±10.5
脾臓	201.1±11.9	200.1±9.8	197.1±7.4	197.5±5.7	198.5±3.2
肝臓	2255.6±67.6	2231.0±60.1	2259.0±102.6	2207.2±113.4	2230.2±96.7
副腎	12.9±1.4	13.4±0.8	12.3±1.1	12.3±0.8	12.5±1.0
腎臓	569.2±15.4	580.0±15.9	568.3±12.2	572.2±8.3	587.4±23.5*
精巣	995.2±40.8	1065.0±27.0*	995.1±25.3	993.4±22.6	1001.7±48.5

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, Dunnett)

甲状腺/上皮小体は固定後の重量

表 I-12. L-セリン添加飼料を90日間投与したF344ラットの最終体重及び器官重量(雌)

	L-セリン用量 (%)				
	0 (対照群)	0.06	0.5	1.5	5.0
試験匹数	10	10	10	10	10
最終体重 (g)	163.5±9.6	159.6±9.9	163.1±7.8	163.7±7.6	154.3±8.6
絶対重量 (mg)					
脳	1821.1±36.9	1851.4±29.9	1852.6±30.4	1853.8±18.7	1845.6±43.9
甲状腺/上皮小体	11.1±1.3	11.0±1.1	10.3±1.3	13.1±2.3*	10.8±1.5
心臓	519.4±26.1	517.6±33.3	509.8±28.4	519.1±21.0	513.0±28.9
脾臓	355.4±12.0	360.5±26.3	356.5±23.4	377.1±29.8	377.1±29.8
肝臓	3421.2±221.5	3331.3±237.1	3419.7±185.7	3395.0±226.1	3442.1±204.1
副腎	42.3±3.5	41.8±3.4	42.9±3.0	42.4±1.8	42.3±2.3
腎臓	970.6±38.5	966.2±50.1	991.4±38.5	1006.7±44.7	1015.4±59.9
卵巣	48.2±5.5	45.8±4.8	47.2±2.6	51.2±6.5	46.5±12.9
子宮	382.8±62.8	380.5±72.2	415.5±39.4	377.9±77.4	342.1±46.5
相対重量 (mg/100g 体重)					
脳	1117.5±67.0	1163.9±64.6	1138.2±52.2	1134.4±51.3	1192.4±71.2*
甲状腺/上皮小体	6.85±1.18	6.87±0.64	6.30±0.73	8.03±1.49	6.91±1.03
心臓	318.3±16.6	324.7±15.3	312.8±16.0	317.3±11.3	329.6±8.2
脾臓	217.9±12.4	226.0±11.0	218.8±13.5	230.2±12.7	232.1±9.7*
肝臓	2094.3±94.4	2090.5±133.8	2097.5±73.5	2072.2±61.8	2221.4±104.0*
副腎	26.0±2.8	26.2±2.3	26.3±2.0	25.9±1.4	27.4±1.5
腎臓	595.4±39.4	606.6±31.8	608.8±27.3	615.2±16.5	652.8±32.8*
卵巣	29.5±3.0	28.7±2.8	29.0±2.3	31.3±3.5	29.8±8.1
子宮	235.2±42.8	238.7±42.4	255.2±26.5	230.6±44.2	222.7±27.1

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, Dunnett)

甲状腺/上皮小体は固定後の重量

表 I -13. L-セリン添加飼料を90日間投与したF344ラットの組織学的観察結果

	L-セリン用量 (%)	雄					雌				
		0	0.06	0.5	1.5	5.0	0	0.06	0.5	1.5	5.0
試験匹数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	肝細胞壊死	2	0	1	0	2	2	2	0	0	1
	微小肉芽	0	1	2	0	1	0	0	0	0	1
	炎症性細胞浸潤	10	9	9	8	10	10	10	10	9	8
	胆管軽度増生	3	2	3	3	6	0	0	0	0	0
腎臓	再生尿細管	10	10	9	10	10	5	3	1	1	2
	虚血性尿細管萎縮	2	2	1	3	4	2	2	2	1	2
	炎症性細胞浸潤	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0
	石灰沈着	3	2	4	4	4	10	9	10	6	9

数値は所見を示したラット匹数

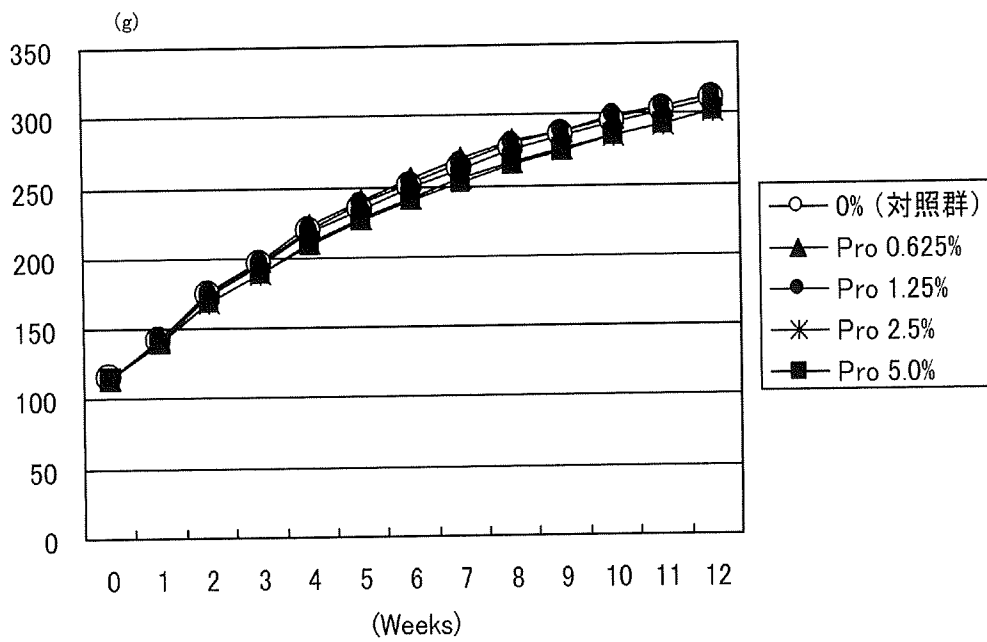
表 II -1. 飼料組成

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-プロリン	X

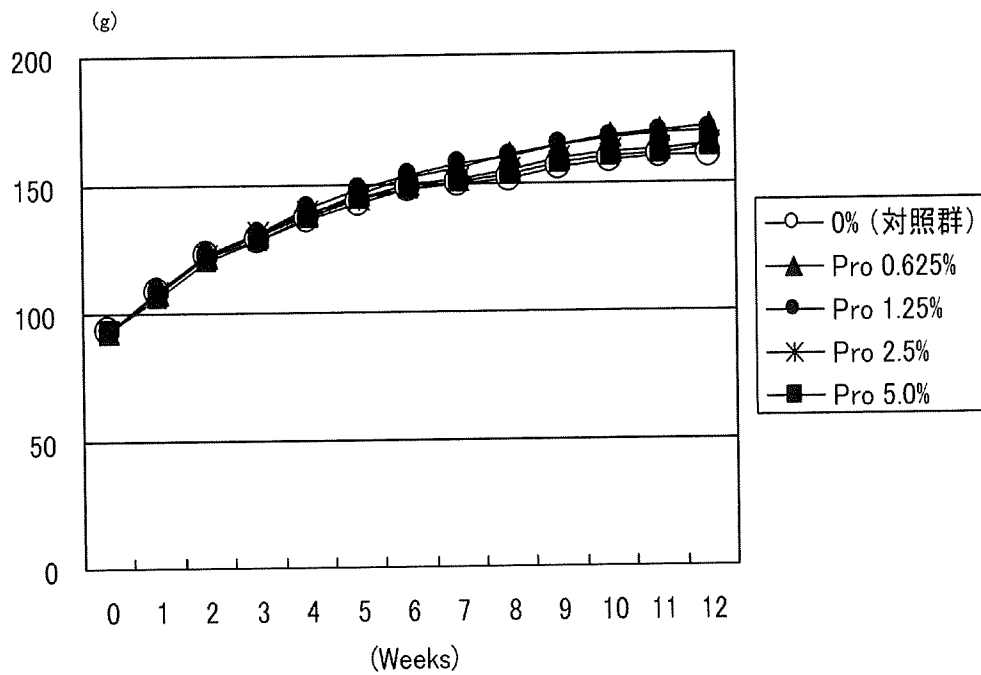
表 II -2. 平均摂餌・摂水量及び被験物質摂取量

	L-プロリン用量 (%)				
	0 (対照群)	0.625	1.25	2.5	5.0
雄					
試験匹数	10	10	10	10	10
平均摂餌量 (g/rat/day)	12.6±1.3	12.5±1.1	12.5±1.1	12.1±1.2*	11.8±1.1*
平均摂水量 (g/rat/day)	12.8±1.6	13.6±1.9*	13.5±2.2	12.4±1.8	12.4±1.8
L-プロリン平均摂取量 (mg/kg BW/day)		352.4±104.6	710.3±205.7	1419.2±401.8	2772.9±733.6
雌					
試験匹数	10	10	10	10	10
平均摂餌量 (g/rat/day)	8.3±0.8	8.7±0.9*	8.8±1.0*	8.5±0.8	8.2±0.8
平均摂水量 (g/rat/day)	10.0±1.5	11.2±1.6*	10.7±1.8*	10.9±1.6*	11.2±2.2*
L-プロリン平均摂取量 (mg/kg BW/day)		389.8±93.2	784.3±194.5	1554.2±387.4	3009.3±595.8

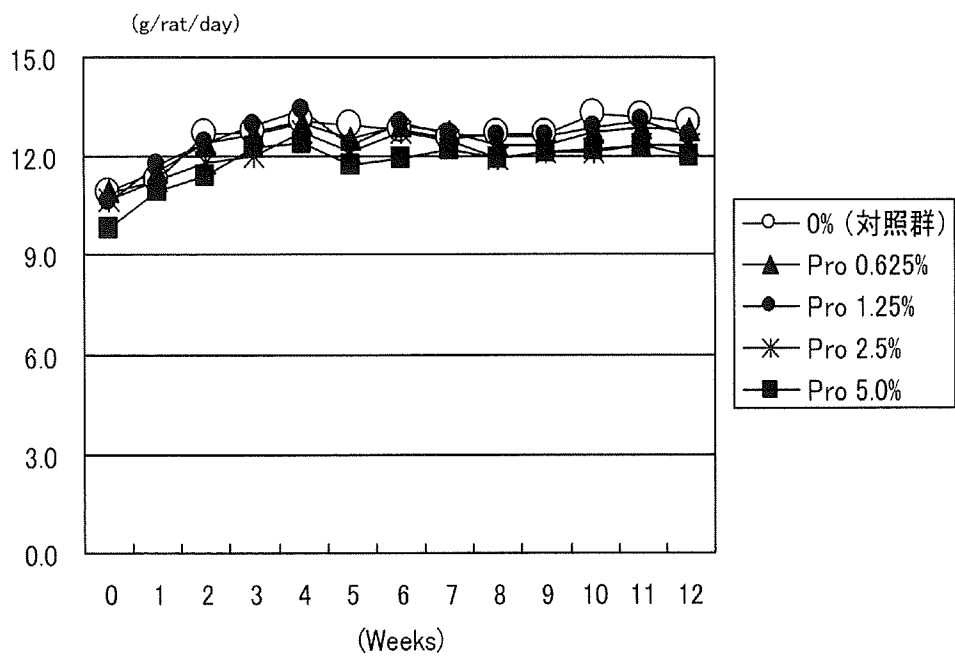
数値は平均値±標準偏差, 対照群との比較で有意差あり (*P<0.05, Dunnet)



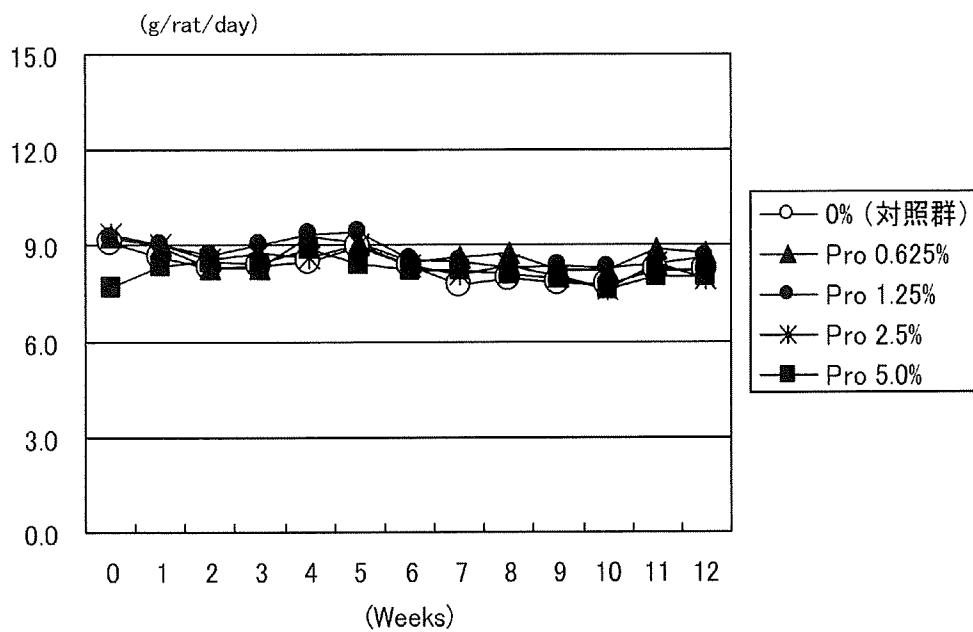
図II-1. L-プロリン (Pro) 添加飼料を90日間投与したラットの体重推移 (雄)



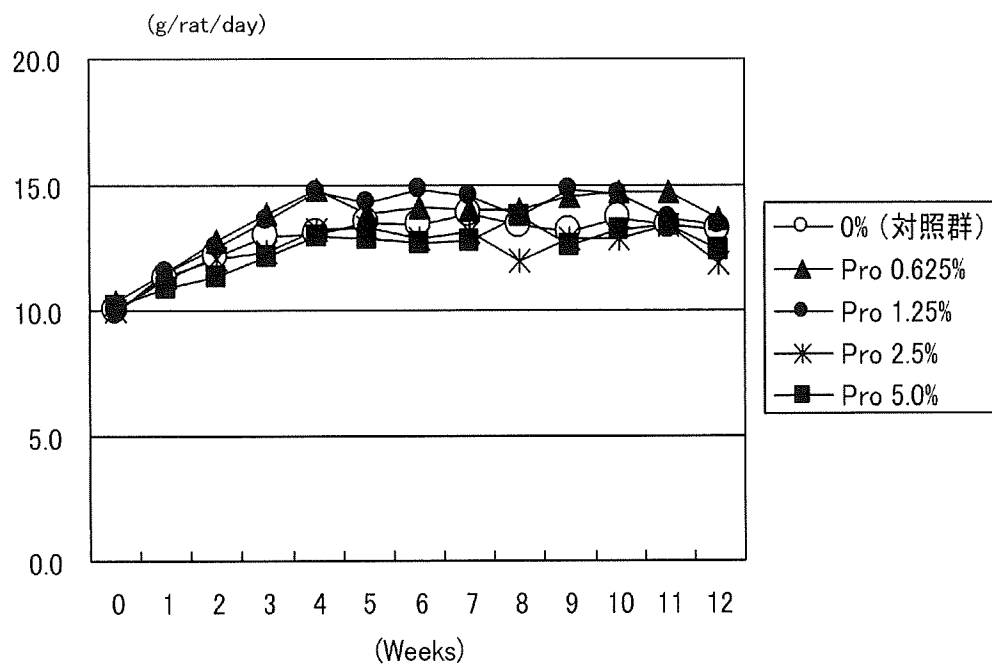
図II-2. L-プロリン (Pro) 添加飼料を90日間投与したラットの体重推移 (雌)



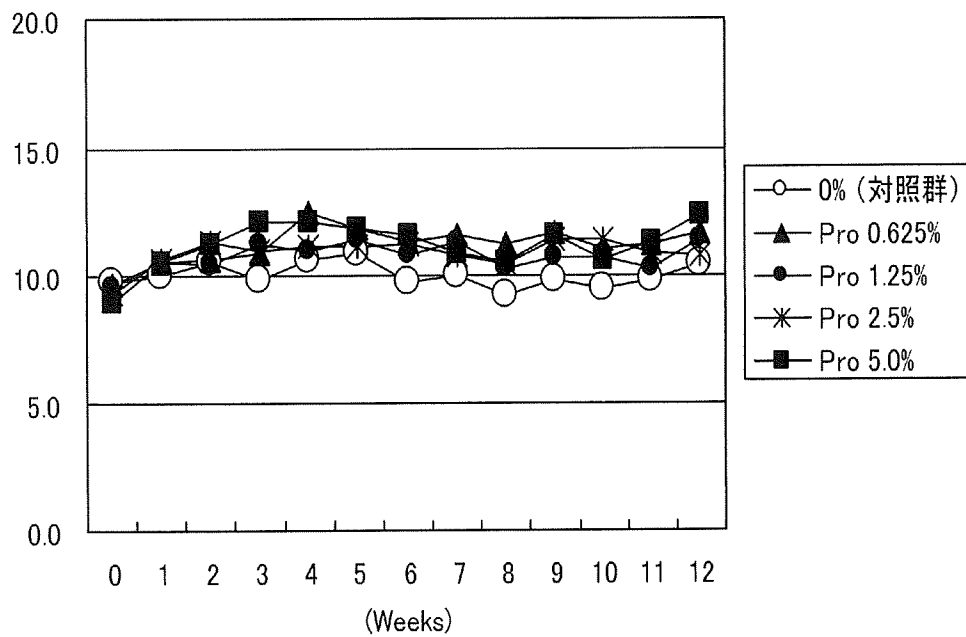
図II-3. L-プロリン (Pro) 添加飼料を90日間投与したラットの摂餌量の推移 (雄)



図II-4. L-プロリン (Pro) 添加飼料を90日間投与したラットの摂餌量の推移 (雌)



図II-5. L-プロリン (Pro) 添加飼料を90日間投与したラットの摂水量の推移 (雄)
(g/rat/day)



図II-6. L-プロリン (Pro) 添加飼料を90日間投与したラットの摂水量の推移 (雌)

表 II-3. L-プロリン添加飼料を90日間投与したF344ラットの血液性状(雄)

	L-プロリン用量 (%)				
	0 (対照群)	0.625	1.25	2.5	5.0
試験匹数	10	8	9	9	10
RBC (x10 ⁴ /μL)	909.9±15.4	895.9±22.7	889.6±17.6	904.6±15.1	922.6±18.3
WBC (x10 ² /μL)	40.8±7.6	36.4±10.9	40.3±5.7	44.3±11.3	51.0±8.6
HGB (g/dL)	15.3±0.3	14.9±0.3*	14.9±0.3*	15.1±0.3	15.4±0.2
HCT (%)	46.3±1.0	45.3±1.1	45.2±0.9*	45.9±0.7	46.9±0.9
MCV (fL)	50.9±0.3	50.6±0.4	50.8±0.4	50.8±0.4	50.9±0.4
MCH (pg)	16.8±0.1	16.7±0.3	16.8±0.2	16.8±0.2	16.7±0.2
MCHC (g/dL)	33.1±0.3	33.0±0.4	33.0±0.3	33.0±0.2	32.8±0.2
PLT (x10 ⁴ /μL)	55.5±9.7	54.1±12.8	59.6±4.0	53.1±17.3	55.1±9.7

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, Dunnett)

表 II-4. L-プロリン添加飼料を90日間投与したF344ラットの血液性状(雌)

	L-プロリン用量 (%)				
	0 (対照群)	0.625	1.25	2.5	5.0
試験匹数	10	10	10	10	10
RBC (x10 ⁴ /μL)	907.4±20.7	889.8±32.3	894.8±18.7	897.7±15.2	913.8±25.1
WBC (x10 ² /μL)	27.9±5.3	30.4±5.8	27.1±3.8	26.3±3.2	33.9±9.3
HGB (g/dL)	16.1±0.4	15.7±0.6	15.7±0.3*	15.8±0.2	16.0±0.4
HCT (%)	47.6±1.2	46.8±1.8	46.7±0.9	47.0±0.7	47.7±1.2
MCV (fL)	52.4±0.3	52.6±0.3	52.2±0.2	52.4±0.3	52.2±0.3
MCH (pg)	17.8±0.1	17.6±0.2	17.5±0.1*	17.6±0.2	17.5±0.3*
MCHC (g/dL)	33.9±0.2	33.5±0.3	33.6±0.2	33.6±0.4	33.5±0.5
PLT (x10 ⁴ /μL)	62.8±4.2	61.1±3.2	62.1±4.1	59.7±11.2	62.6±4.5

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, Dunnett)

表 II-5. L-プロリン添加飼料を90日間投与したF344ラットの白血球分画(雄)

	L-プロリン用量 (%)				
	0 (対照群)	0.625	1.25	2.5	5.0
試験匹数	10	8	9	9	10
リンパ球 (%)	67.6±9.4	72.3±5.1	69.4±10.3	64.6±10.0	65.7±9.0
好中球 (%)	30.2±8.8	25.8±5.8	28.8±9.5	33.1±8.7	32.5±8.4
好酸球 (%)	0.7±0.7	0.8±0.7	0.7±0.7	0.9±0.8	0.7±0.9
好塩基球 (%)	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
単球 (%)	1.5±1.2	1.3±1.0	1.1±1.3	1.4±1.7	1.1±0.9
その他 (%)	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0

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, Dunnett)

表 II-6. L-プロリン添加飼料を90日間投与したF344ラットの白血球分画(雌)

	L-プロリン用量 (%)				
	0 (対照群)	0.625	1.25	2.5	5.0
試験匹数	10	10	10	10	10
リンパ球 (%)	83.1±8.9	80.0±5.4	81.0±6.0	72.9±9.9*	79.4±9.6
好中球 (%)	15.5±8.7	17.8±4.8	17.2±5.5	24.7±9.3*	19.6±9.4
好酸球 (%)	0.7±0.7	1.1±0.6	1.0±1.2	1.3±1.3	0.5±0.7
好塩基球 (%)	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
単球 (%)	0.7±0.8	1.1±0.7	0.8±0.9	1.1±1.4	0.5±0.5
その他 (%)	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0

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, Dunnett)