

ホコッシ抽出物(411)

1. 食品添加物名

ホコッシ抽出物（ホコッシの種子から得られた、バクチオールを主成分とするものをいう。）

2. 基原、製法、本質

マメ科ホコッシ (Psoralea corylifolia O.KZE.) の種子より、エタノールで抽出して得られたものである。主成分はバクチオールである。

3. 主な用途

製造用剤

4. 安全性試験成績の概要

(1) 反復投与試験

F344 ラットを用い、検体濃度を 0.38、0.75、1.5、3.0% となるように調整し、混餌投与にて 90 日間反復経口投与試験を実施した。その結果、雄の 0.75% 以上及び雌の 0.38% 以上の投与群における体重増加抑制、血清学的検査において雌の 1.5% 以上の群及び雄の 3.0% 群での γ -GPT の上昇、雄の精巣及び雌の卵巣の臓器絶対・相対重量の減少、1.5% 群以上の群で雄の精巣及び雌の卵巣の病理組織学的検査で異常が認められた。

無毒性量は、雄で 0.38% (53 mg/kg/日) と推定されるが、雌は判定できなかった。¹⁾

(2) 遺伝毒性試験

細菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) を用いた復帰突然変異原性試験は、代謝活性化の有無に係わらず、His⁺復帰コロニーを誘発しなかったことから、陰性と判断した。²⁾

哺乳類培養細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験は、代謝活性化系の有無に係わらず、構造的染色体異常を誘発した。³⁾

マウスを用いた小核試験はいずれの用量においても小核誘発性はないと結論された。⁴⁾

以上の結果から、染色体異常試験で陽性の結果が得られているものの、*in vivo* 小核試験で陰性であることなど考慮すると、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

(3) ハーシュバーガー試験

精巣を摘出した Sprague-Dawley 系ラットを用いて、アンドロゲン作用を調べるために、被験物質を 100、300、1000 mg/kg/day の用量で皮下又は経口投与した。また、抗アンドロゲン作用を調べるために、テストステロンプロピオネイトを 0.4 mg/kg/day の用量で皮下投与し、同時に被験物質を 100、300、1000 mg/kg/day の用量で皮下又は経口投与した。いずれ

の試験においても、投与は10日間反復して行い、最終投与の約24時間後に屠殺、器官重量の測定を行った。

その結果、皮下投与では、いずれの投与群においても動物の死亡は認められなかったが、1000 mg/kg 群で投与部位の痂皮が、1000 mg/kg 群（抗アンドロゲン作用試験）で体重増加抑制が、300 mg/kg 群摂餌量（抗アンドロゲン作用試験）の低下が認められた。器官重量では、肝臓の相対重量の増加が300 mg/kg 以上の群（アンドロゲン作用試験）で認められたが、アンドロゲン作用あるいは抗アンドロゲン作用を示唆する有意な変化は認められなかった。

経口投与では、いずれの投与群においても動物の死亡は認められず、体重及び摂餌量についても変化は認められなかった。一般状態では、300 mg/kg 以上の群で投与直後に流涎が認められた。器官重量では、測定したいずれの器官においてもアンドロゲン作用あるいは抗アンドロゲン作用を示唆する有意な変化は認められなかった。

以上の結果から、ホコッシ抽出物は皮下及び経口投与により、生体内でアンドロゲン作用又は抗アンドロゲン作用を示さないものと判断された。

5)

(4) 子宮肥大反応試験

卵巣を摘出した Sprague-Dawley 系ラットを用いて、エストロゲン作用を調べるために、被験物質を30、100、300、1000 mg/kg/day の用量で皮下又は経口投与した。また、抗エストロゲン作用を調べるために、エチニルエストラジオールを0.6 μ g/kg/day の用量で皮下投与し、同時に被験物質を30、100、300、1000 mg/kg/day の用量で皮下又は経口投与した。いずれの試験においても、投与は7日間反復して行い、最終投与の約24時間後に屠殺、子宮重量の測定を行った。

その結果、皮下及び経口投与では、いずれの投与群においても動物の死亡は認められず、一般状態についても変化は認められなかったが、1000 mg/kg/day 群（エストロゲン作用試験）で体重増加抑制が認められた。エストロゲン作用を確認した300 mg/kg/day 以上の群で子宮重量の増加が認められたが、いずれの投与群においても抗エストロゲン作用を示唆する有意な変化は認められなかった。

以上の結果から、ホコッシ抽出物は皮下及び経口投与により、生体内で弱いエストロゲン作用を示す可能性があるかと判断された。⁵⁾

(5) 1年間反復投与毒性／発がん性併合試験

Wistar Hannover ラットを用いた混餌（0.04、0.2、1.0、1.5%）投与による1年間反復投与毒性試験では、動物の死亡及び一般状態の異常は認められなかった。体重及び摂餌量では、1%以上の群の雄及び0.2%以上の群の雌で体重増加抑制が、1%以上の群の雌雄で平均摂餌量の低下が認められた。血液学的検査では、0.04%群の雌雄で白血球数の増加が、1%群の雌

でリンパ球(%)の増加が認められた。また、血液生化学的検査では、1%以上の群の雌雄でTGの低下が、1.5%群の雌雄でGOTの低下が認められたが、これらの値の変動範囲はごく軽度であり、他の関連するパラメーターにも変化が認められなかったことから、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。臓器重量では、いくつかの臓器で変化が認められたが被験物質投与による低体重に起因するものと考えられた。精巣及び卵巣の重量にも変化は認められず、精巣の萎縮も確認されなかった。病理組織学的検査では、被験物質に起因すると考えられる特異的な変化は認められず、精巣及び卵巣の器質的な変化も認められなかった。なお、F344ラットの90日間反復投与試験で観察された精巣及び卵巣の変化はWistar Hannover系ラットでは確認できず、F344ラットでの精巣と卵巣への障害は系統差によるものと考えられた。無毒性量は、体重抑制を指標に、雄で0.2% (76.27 mg/kg/day)、雌で0.04% (19.20 mg/kg/day) と推定された。

Wistar Hannoverラットを用いた混餌(0.04、0.2、1%)投与による2年間発がん性試験では、被験物質の投与に関連する死亡、一般状態及び尿検査値への影響は認められなかった。1%群の雄及び0.2%以上の群の雌で摂餌量の低下とそれに伴う体重の増加抑制が認められた。血液学的検査及び血液生化学的検査では、いくつかの検査項目で有意な変化を認めたが、これらの変化は軽微で用量相関性がないことから被験物質による影響とは推定できなかった。血中ホルモンの測定では、甲状腺刺激ホルモン、甲状腺ホルモン(T₃、T₄)、エストラジオール及びプロゲステロンでは異常は認められず、1%群の雄でテストステロン値に軽度の増加が認められたが、値にばらつきが多いこと等から被験物質の影響と断定することはできなかった。臓器重量では、いくつかの臓器で絶対重量の減少が認められたが、相対重量の変化を踏まえると、これらは体重減少に伴う変化と推定された。病理組織学的検査では、1%群の雄で下垂体腫瘍の増加が認められたが、その他の投与群では発生率に有意な増加や用量依存性は認められなかった。⁶⁾

(引用文献)

1. 広瀬雅雄：平成10年度食品添加物規格基準作成等試験検査、国立医薬品食品衛生研究所
2. 宮部正樹：平成9年度食品添加物規格基準作成等の試験検査、名古屋市衛生研究所
3. 栗田年代：平成9年度食品添加物安全性再評価等の試験検査、財団法人残留農薬研究所
4. 栗田年代：平成9年度食品添加物安全性再評価等の試験検査、財団法人残留農薬研究所

5. 太田亮：平成15年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等、財団法人食品薬品安全センター秦野研究所
6. 神谷研二：厚生労働科学研究費補助金（既存添加物の発がん性等に関する研究—ホコッシ抽出物のラットによる1年間反復投与毒性／発がん性併合試験—