

## 原著論文

# マンゴスチン果皮熱水抽出物のラットを用いた 28日間混餌投与毒性試験

内本 啓史<sup>\*,†</sup>, 前嶋 一宏<sup>\*</sup>, 秋田 徹<sup>\*</sup>

(受付日: 2016年4月6日 受理日: 2016年7月8日 オンライン発行日: 2016年9月1日)

マンゴスチンは、東南アジアでは「果物の女王」とよばれ、広く食べられており、その果皮は、古くから生薬として利用されている。今回、マンゴスチン果皮熱水抽出物（マンゴスチンアクア）を2, 4%で飼料に混ぜて、SD系ラット雌雄に28日間混餌投与し、安全性を検討した。その結果、最高濃度群においても死亡は認められず、また、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、血液学的検査、血清生化学的検査、病理学的検査においても、被験物質投与に起因する変化は認められなかった。したがって、本試験条件でのマンゴスチンアクアの無毒性量（NOAEL）は雌雄ともに4%（雄で3163mg/kg/day, 雌で3344mg/kg/day）と推定された。

キーワード: マンゴスチン果皮熱水抽出物, ラット, 28日間混餌投与毒性試験

## A 28-day repeated dietary dose toxicity study of mangosteen pericarp extract in rats

Hiroshi Uchimoto<sup>\*,†</sup>, Kazuhiro Maejima<sup>\*</sup>, Tohru Akita<sup>\*</sup>

Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) is cultivated in South-east Asia and people named as it 'Queen of fruits.' The mangosteen pericarp has been used as a traditional medicine for many years. We carried out repeated dietary dose toxicity study of the hot water extracts of mangosteen pericarp (Mangostin aqua) at dose of 0, 2, 4% in SD rats to investigate the safety. No deaths occurred and there were no treatment related effects in clinical observation, body weights, food and water consumption, hematology, serum biochemistry and pathological examinations. Therefore, the NOAEL of mangosteen pericarp extract in the present study was assumed to be 4% (3163mg/kg/day for males and 3344mg/kg/day for females).

Key words: Mangosteen pericarp extract, rat, 28-day repeated dietary dose toxicity study

### I. 緒言

マンゴスチン (*Garcinia mangostana* L.) はオトギリソウ科の果樹で、タイ、インドネシアなど、東南アジアを中心に栽培されている。5~8cmほど

の果実は紫色の果皮に包まれ、中の白い部分は美味なことから「果物の女王」とよばれている<sup>1)</sup>。最近では日本にも生の果実が輸入されるようになり、店頭でも見られるようになった (Photo 1, 2)。

マンゴスチンの果皮は古くから生薬として利用さ

<sup>†</sup> Corresponding author (E-mail: h.uchimoto@po.nippon-shinyaku.co.jp)

<sup>\*</sup> Functional Food Division, Food Development Laboratories, Nippon-shinyaku Co. Ltd.,  
14 Nishinosho-monguchi-cho, Kisshoin, Minami-ku, Kyoto 601-8550, Japan

<sup>\*</sup> 日本新薬株式会社機能食品カンパニー食品開発研究所 〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14



Photo 1 The cross section of mangosteen fruit



Photo 2 Mangosteen fruit over the counter

れ、下痢や皮膚の感染症などに用いられてきた<sup>2)</sup>。果皮には抗酸化作用を有するアルコール溶性の $\alpha$ -マンゴスチンなどのキサントンをはじめとし、多くの種類のポリフェノールが含まれている<sup>1)</sup>。このことから、マンゴスチン果皮のアルコール抽出物を含有するサプリメントが、抗酸化作用や美容を訴求して既にアメリカで用いられている<sup>3)</sup>。また、タイではマンゴスチンの果皮を含む果実丸ごとを含有する飲料も販売されている。しかしながら、最近の研究では、 $\alpha$ -マンゴスチンよりも、 $\alpha$ -マンゴスチンを含まないマンゴスチン果皮熱水抽出物のほうが、抗酸化作用が強いという報告がなされている<sup>4)</sup>。筆者ら

もマンゴスチン果皮熱水抽出物が *in vitro* においてメイラード反応産物であるペントシジンの生成を抑制し、ヒトによる摂取試験においても血中のペントシジン濃度を低減させることを報告した<sup>5)</sup>。このことからマンゴスチン果皮は従来の $\alpha$ -マンゴスチンを含むマンゴスチン抽出物とは全く異なる機能性食品原料となる可能性が示唆されている。

今回、我々はマンゴスチン果皮熱水抽出物（日本新薬(株)製：マンゴスチンアクア）を用いてラットの28日間混餌投与毒性試験を実施し、安全性を確認したので報告する。

## II. 実験方法

### 1. 被験物質及び飼料の調製法

マンゴスチン果皮熱水抽出物は日本新薬(株)製マンゴスチンアクア（ロット番号TM-001A）を使用した。本エキスは赤茶色の粉末で、マクルリン配糖体を0.03%以上含有し、室温で12カ月以上安定である。

被験飼料の調製は、各濃度（2, 4w/w%）を調製するのに必要な量を秤量後、各濃度ごとに、ポリエチレン袋に少量の粉末飼料と共に入れてよく振り、混合してからミキサー HP-50M型（関東混合機工業(株)）に入れ、所定の濃度になるように残りの粉末飼料を加えて更によく混合し投与飼料とした。調製頻度は、14日の間隔で2回実施し、室温条件下（実測値21.5~23.5°C）で遮光保存した。

### 2. 使用動物及び飼育条件

5週齢の雌雄Crl:CD（SD）系ラット雌雄各20匹を日本チャールス・リバー(株)より購入し、6日間の検疫・馴化期間中に、全例について一般状態観察を1日2回、体重測定及び摂餌量測定を2回実施した。飼料は粉末飼料MF（オリエンタル酵母工業(株)）を自由摂取させた。投与開始日前日に異常のみられなかった動物を体重層別無作為化法で群分けし、1群の動物数は各6匹とし（雌雄各3群、合計36匹）、各群間の体重に関して統計学的に有意差のないことを確認した。

動物は、温度22±3°C、湿度55±15%、換気回数10

回以上/時間, 人工照明1日12時間(午前7時~午後7時)に設定したSPF施設で, プラスチック製ケージに床敷きを入れ個別に飼育した。飲料水は水道法水質基準に適合した水を給水瓶を用いて自由摂取させた。

なお, 本試験は「実験動物の飼育及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準(平成18年環境省告示第88号)」に準拠した。

### 3. 投与量及び投与方法

本試験に先立ち, マウスを用いて急性毒性試験を実施した。その結果, 3500mg/kgを投与しても死亡は認められず, LD<sub>50</sub>値は3500mg/kg以上と考えられた<sup>5)</sup>。

マウスの試験結果から, 有害性は低いと判断し, 投与量は嗜好性に影響しない4%を最高用量に設定し, 公比2で減じた2%の2投与用量を設定した。投与は28日間, 被験物質を飼料に混入して自由に摂取させた。対照群には粉末飼料MFを被験物質投与群と同様の方法で投与した。

### 4. 観察および検査

#### 1) 一般状態, 体重, 摂餌量, 摂水量

一般状態は毎日午前, すべての動物について一般行動, 中毒症状, 生死などについて観察し, 個体別に記録した。投与後は動物の生死の確認を行った。

体重は1週間に1回, 全動物について電子天秤LA4200型(ザルトリウス(株))を用いて個体別に測定した。また, 計画屠殺時に各動物の一晩絶食後の体重(剖検日体重)を測定した。

摂餌量は1週間に2回, 給餌器を含めた餌重量を電子天秤LA4200型(ザルトリウス(株))を用いて測定し, 測定日間の重量差を日数で除し1日平均摂餌量(g/animal/day)を算出した。

摂水量は1週間に2回, 給水瓶を含めた水重量を電子天秤LA4200型(ザルトリウス(株))を用いて測定し, 測定日間の重量差を日数で除し1日平均摂水量(g/animal/day)を算出した。

#### 2) 被験物質の摂取量

上記の1日平均摂餌量に投与濃度(%)を乗じ, 動

物の体重(kg)で除して, 体重kg当たりの1日平均被験物質摂取量(mg/kg/day)を算出した。

#### 3) 血液学的検査

投与期間終了時の剖検に先立ち, 前日の夕方(16:00頃)から絶食させた動物をイソフルラン麻酔下で開腹し, 腹部大動脈から採血を行った。血液学的検査には, EDTA-2Kで抗凝固処理した血液を用い, 赤血球数(RBC), 血色素量(Hb), ヘマトクリット値(Ht), 平均赤血球血色素量(MCH), 平均赤血球容積(MCV), 平均赤血球血色素濃度(MCHC), 血小板数(PLT.), 網状赤血球数(Reticulocyte), 白血球数(WBC), リンパ球数(Lymph), 好中球数(Neut), 単球数(Mono), 好酸球数(Eosino), 好塩基球数(Baso)について, 多項目自動血球分析装置XT-2000i(シスメックス(株))で測定した。血液凝固関連の測定には, 別途, クエン酸ナトリウムを入れた注射器で採血し, 遠心分離して得られた血漿を使用し, プロトロンビン時間(PT), 活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)について全自動血液凝固測定装置CA-530(シスメックス(株))で測定した。

#### 4) 血清生化学的検査

血清生化学的検査には, 採血後, 室温で40~60分間静置し, 遠心分離して得られた血清を使用した。

血清生化学的検査では, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT), アルカリフォスファターゼ(ALP), 総ビリルビン(T-BIL), 尿素窒素(BUN), クレアチニン(CRE), ブドウ糖(GLU), 総コレステロール(T-CHO), リン脂質(PL), トリグリセリド(TG), 総蛋白(TP), アルブミン(ALB), アルブミン/グロブリン比(A/G), 無機リン(IP), カルシウム(Ca), マグネシウム(Mg), ナトリウム(Na), カリウム(K), 塩素(Cl)について, 日立7070形自動分析装置を用いて測定した。

#### 5) 剖検及び器官重量

採血に続いて放血安楽死させた後, 腹腔および胸腔内臓器ならびに神経系, 生殖器系臓器について肉眼的病理学検査を行い, 脳(小脳・脳幹を含む), 心臓, 肺(気管支を含む), 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副

腎, 精巣, 卵巣 (卵管含む) については, 電子天秤 CP323S 型 (ザルトリウス (株)) を用いて重量を測定し, 剖検日の体重から器官重量体重比 (相対重量) を算出した。

6) 病理組織学的検査

対照群およびマンゴスチンアクア 4% 被験物質投与群の全個体について, 重量を測定した器官に加えて皮膚, 大腿骨 (骨髓含む), 肉眼病変部を常法に従いヘマトキシリン・エオジン (H.E.) 染色標本を作製し, 病理組織学的検査を実施した。2% 群については, 肉眼的病変部のあるものにつき, 病理組織標本を作製し検査した。

5. 統計学的手法

統計学的解析は, 対照群と各被験物質投与群の体重, 摂餌量, 摂水量, 血液学的検査, 血清生化学的検査および器官重量の平均値の差について, 5% 有意水準で Bartlett 法による等分散検定を行い, 等分散の場合は, パラメトリックの Dunnett 法による

両側検定を, 不等分散の場合は, ノンパラメトリックの Steel 法による両側検定を行った。

また, 肉眼的病理学検査及び病理組織学的検査における発生頻度の差の検定については, Fisher の直接確率検定 (片側) を, 程度のある病変については Wilcoxon 検定 (両側) を行った。なお, 一般状態については, 統計処理を行わなかった。

III. 結果

1. 一般状態, 体重, 摂餌量, 摂水量

投与期間を通じて死亡例はみられなかった。

1) 一般状態

一般状態では特に変化は認められなかった。

2) 体重

体重では, 各群の平均体重及び標準偏差を Table 1 に要約した。

マンゴスチンアクア群は対照群と同等の値を示した。

Table 1 Body weight data (g) of rats fed mangosteen pericarp extract for 28 days

Sex	Dose (%)	Weeks				
		0	1	2	3	4
Male	0	192.8±5.6	255.5±10.2	312.5±20.4	361.5±25.2	396.8±33.5
	2	194.2±4.1	265.0±9.8	325.7±17.4	374.8±24.2	405.3±27.6
	4	191.8±2.8	259.0±8.7	320.0±15.0	368.7±21.4	403.5±25.1
Female	0	153.0±6.7	181.3±11.5	200.5±17.4	222.7±25.8	239.2±31.9
	2	154.0±4.9	181.7±9.8	205.0±14.5	228.2±20.7	244.0±21.6
	4	151.8±3.8	182.5±7.7	203.5±9.8	227.2±12.7	241.3±14.4

Means±SD

Table 2 Food consumption data (g/day) of rats fed mangosteen pericarp extract for 28 days

Sex	Dose (%)	Weeks			
		1	2	3	4
Male	0	23.08±1.20	25.00±2.47	25.17±2.86	25.92±3.43
	2	24.17±2.27	26.58±2.52	26.67±2.66	25.83±2.52
	4	24.58±1.56	26.75±2.12	26.75±2.46	26.42±2.29
Female	0	15.92±2.31	15.92±2.78	17.25±3.49	17.08±4.40
	2	16.83±2.07	16.75±2.48	17.58±3.01	18.33±1.69
	4	17.33±1.66	16.50±1.18	19.00±2.05	18.17±2.91

Means±SD



## 3) 摂餌量および被験物質摂取量

摂餌量及び被験物質摂取量では、各群の平均摂餌量及び標準偏差をTable 2に要約し、平均被験物質摂取量をTable 3に示した。

マンゴスチンアクア群と対照群で摂餌量に差は認められなかった。

平均被験物質摂取量は、マンゴスチンアクア4%群の雄では3163 mg/kg/day、雌は3344 mg/kg/day、マンゴスチンアクア2%群の雄では、1536 mg/kg/day、雌では1632 mg/kg/dayであった。

## 4) 摂水量

各群の平均摂水量及び標準偏差をTable 4に示した。

マンゴスチンアクア群は試験期間を通して対照群と同等の値であった。

## 2. 血液学的検査

各群の血液学的検査結果をTable 5-1~3に示した。

マンゴスチンアクア群で白血球数の有意な増加

が認められたが、背景データ内（日本チャールス・リバー(株)基礎データ 雄： $120 \pm 21.5 \times 10^2 / \mu\text{L}$ 、雌： $89.1 \pm 10.3 \times 10^2 / \mu\text{L}$ ）の変化であり、雌では用量との関連もみられないことから、偶発的な変化と考えられた。白血球分類でも有意な変化が散見されたが、用量との関連がみられないことから偶発的な変化と考えられた。

## 3. 血清生化学的検査

各群の血清生化学的検査結果をTable 6-1~3に示した。

いずれの検査項目においても、統計学的に有意な変化は認められなかった。

## 4. 病理学的検査

## 1) 肉眼的病理学検査

各群の肉眼的病理学検査結果をTable 7に示した。

対照群に肺および肝臓の退色巣が、また、精巢の片側性の小型化がマンゴスチンアクア2%群で1例、

Table 3 Material intake data (mg/kg/day) of rats fed mangosteen pericarp extract for 28 days

Sex	Dose (%)	Weeks				Average (mg/kg/day)
		1	2	3	4	
Male	0	0	0	0	0	0
	2	1821	1630	1420	1273	1536
	4	3795	3340	2899	2618	3163
Female	0	0	0	0	0	0
	2	1850	1630	1537	1511	1632
	4	3795	3243	3339	2999	3344

Table 4 Water consumption data (g) of rats fed mangosteen pericarp extract for 28 days

Sex	Dose (%)	Weeks			
		1	2	3	4
Male	0	30.92±2.96	33.00±3.85	32.83±3.67	33.33±4.32
	2	31.75±1.17	34.75±3.91	34.33±3.91	35.33±4.51
	4	35.25±5.21	36.92±5.77	36.25±5.16	35.67±5.28
Female	0	25.00±4.99	23.92±6.43	25.58±7.70	24.50±6.74
	2	24.75±4.50	23.83±3.83	23.50±5.38	24.75±6.93
	4	25.42±3.28	24.33±3.86	25.83±2.82	26.33±5.05

Means±SD

Table 5-1 Hematology data of rats fed mangosteen pericarp extract for 28 days

Sex	Dose (%)	RBC ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )
Male	0	787.8 $\pm$ 21.6	15.10 $\pm$ 0.24	42.23 $\pm$ 0.86	53.65 $\pm$ 1.85	19.17 $\pm$ 0.62	35.75 $\pm$ 0.21	118.8 $\pm$ 14.30
	2	781.8 $\pm$ 26.3	15.13 $\pm$ 0.25	42.67 $\pm$ 0.87	54.63 $\pm$ 2.32	19.37 $\pm$ 0.79	35.47 $\pm$ 0.20	115.6 $\pm$ 8.57
	4	787.0 $\pm$ 26.9	15.38 $\pm$ 0.73	43.02 $\pm$ 1.89	54.68 $\pm$ 2.00	19.55 $\pm$ 0.68	35.75 $\pm$ 0.42	122.3 $\pm$ 10.96
Female	0	794.3 $\pm$ 39.0	15.27 $\pm$ 0.31	41.70 $\pm$ 0.69	52.58 $\pm$ 2.23	19.25 $\pm$ 0.69	36.62 $\pm$ 0.39	114.0 $\pm$ 8.03
	2	784.0 $\pm$ 30.9	15.22 $\pm$ 0.67	41.72 $\pm$ 1.86	53.22 $\pm$ 2.18	19.42 $\pm$ 0.77	36.47 $\pm$ 0.25	124.5 $\pm$ 6.11
	4	760.2 $\pm$ 30.9	14.78 $\pm$ 0.73	40.88 $\pm$ 1.48	53.80 $\pm$ 0.72	19.45 $\pm$ 0.37	36.17 $\pm$ 0.50	113.7 $\pm$ 16.55

Means $\pm$ SD

Table 5-2 Hematology data of rats fed mangosteen pericarp extract for 28 days

Sex	Dose (%)	Reticulocyte ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	WBC ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	Differential leucocyte count ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )				
				Lymph	Neut	Mono	Eosino	Baso
Male	0	31.94 $\pm$ 3.06	83.50 $\pm$ 10.74	69.12 $\pm$ 9.97	10.55 $\pm$ 2.47	2.77 $\pm$ 0.79	1.07 $\pm$ 0.29	0.00 $\pm$ 0.00
	2	30.96 $\pm$ 3.32	96.08 $\pm$ 17.11	77.07 $\pm$ 14.85	15.48 $\pm$ 3.55*	2.75 $\pm$ 0.67	0.78 $\pm$ 0.16	0.00 $\pm$ 0.00
	4	30.04 $\pm$ 2.69	108.47 $\pm$ 14.90*	89.83 $\pm$ 13.49*	14.28 $\pm$ 2.59	3.32 $\pm$ 1.13	1.03 $\pm$ 0.31	0.00 $\pm$ 0.00
Female	0	23.98 $\pm$ 6.81	46.87 $\pm$ 8.86	35.88 $\pm$ 8.04	8.98 $\pm$ 4.22	1.37 $\pm$ 0.33	0.63 $\pm$ 0.25	0.00 $\pm$ 0.00
	2	23.49 $\pm$ 4.91	85.67 $\pm$ 35.41*	67.25 $\pm$ 29.56*	14.20 $\pm$ 5.35	3.15 $\pm$ 1.26**	1.07 $\pm$ 0.48	0.00 $\pm$ 0.00
	4	24.89 $\pm$ 3.71	64.85 $\pm$ 10.20*	49.58 $\pm$ 10.67	12.30 $\pm$ 3.08	2.12 $\pm$ 0.63	0.85 $\pm$ 0.37	0.00 $\pm$ 0.00

Means $\pm$ SD

\*, \*\*: Significantly different from control group at  $P < 0.05, 0.01$ , respectively.

Table 5-3 Hematology data of rats fed mangosteen pericarp extract for 28 days

Sex	Dose (%)	PT (sec)	APTT (sec)
Male	0	12.78 $\pm$ 1.67	17.40 $\pm$ 2.32
	2	12.78 $\pm$ 2.03	17.22 $\pm$ 2.38
	4	14.38 $\pm$ 4.03	18.43 $\pm$ 3.13
Female	0	9.83 $\pm$ 0.50	11.43 $\pm$ 1.36
	2	9.57 $\pm$ 0.32	11.38 $\pm$ 1.98
	4	9.65 $\pm$ 0.27	11.08 $\pm$ 1.87

Means $\pm$ SD

両側性の小型化がマンゴスチンアクア4%群で1例認められたが、いずれも自然発生性的変化と考えられた。

## 2) 器官重量

各群の器官重量（絶対重量および相対重量）を Table 8-1~4 に示した。

いずれの臓器においても、統計学的に有意な変化は認められなかった。

## 3) 病理組織学的検査

各群の病理組織学的検査結果を Table 9 に示した。種々の変化が観察されたが、いずれも用量依存性が明確ではなく、自然発生的に認められるものであることから、被験物質投与との関連性はないと考えられる。

## IV. 考察及び結論

マンゴスチン果皮の熱水抽出品である、マンゴスチンアクアを2%および4%の飼料中濃度で、CrI:CD (SD) 系ラットの雌雄に28日間反復混餌投与毒性試験を実施した。その結果、投与期間中に死亡例はみられず、一般状態にも異常はみられなかった。また、体重、摂餌量、摂水量、血液学的検査、血清生化学的検査、病理学的検査において、被験物質に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上より、本試験条件下におけるマンゴスチンアクアの無毒性量 (NOAEL) は雌雄共に4% (雄で3163 mg/kg, 雌で3344 mg/kg) と考えられた。

Table 6-1 Serum biochemistry data of rats fed mangosteen pericarp extract for 28 days

Sex	Dose (%)	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	T-BIL (mg/dL)	BUN (mg/dL)	CRE (mg/dL)
Male	0	99.7±16.6	31.8±6.6	616.2±102.1	0.038±0.004	12.87±0.89	0.283±0.027
	2	100.2±22.8	35.5±5.4	706.2±145.5	0.032±0.008	13.65±1.34	0.280±0.028
	4	93.7±19.1	31.2±2.4	611.2±163.9	0.033±0.008	12.37±2.04	0.278±0.032
Female	0	108.2±20.9	30.3±5.9	370.5±38.7	0.035±0.010	13.82±2.10	0.308±0.035
	2	116.0±29.3	39.8±23.6	351.5±51.7	0.047±0.018	14.55±2.98	0.315±0.048
	4	101.3±22.5	27.8±4.1	343.3±45.2	0.037±0.016	14.30±2.08	0.307±0.056

Means±SD

Table 6-2 Serum biochemistry data of rats fed mangosteen pericarp extract for 28 days

Sex	Dose (%)	GLU (mg/μL)	T-CHO (mg/dL)	PL (mg/dL)	TG (mg/dL)	TP (g/dL)	ALB(g/dL)	A/G
Male	0	143.7±11.7	50.0±4.9	93.0±9.6	42.8±21.8	5.48±0.08	2.55±0.10	0.870±0.049
	2	141.2±15.4	41.3±10.6	78.5±14.6	26.2±11.0	5.47±0.23	2.52±0.12	0.853±0.024
	4	140.5±15.4	54.7±13.0	96.7±13.5	40.7±16.1	5.52±0.19	2.53±0.10	0.852±0.034
Female	0	125.5±28.1	58.5±10.9	111.8±20.5	19.7±11.8	5.88±0.20	2.73±0.14	0.868±0.034
	2	121.5±11.8	67.2±13.6	122.8±20.5	12.0±2.4	5.90±0.21	2.78±0.10	0.893±0.058
	4	126.0±10.5	60.2±14.5	115.0±20.4	17.8±9.6	5.83±0.30	2.80±0.14	0.925±0.043

Means±SD

Table 6-3 Serum biochemistry data of rats fed mangosteen pericarp extract for 28 days

Sex	Dose (%)	IP(mg/dL)	Ca(mg/dL)	Mg(mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
Male	0	7.95±0.62	9.98±0.31	2.18±0.08	143.0±1.6	4.617±0.273	101.4±1.4
	2	7.98±0.72	9.98±0.10	2.15±0.10	143.9±1.6	4.543±0.212	102.2±2.0
	4	8.05±0.33	10.15±0.21	2.08±0.12	143.1±1.5	4.677±0.239	100.6±1.8
Female	0	6.07±0.80	9.88±0.35	2.25±0.12	141.6±1.0	4.137±0.235	101.5±1.2
	2	6.77±0.39	10.07±0.21	2.28±0.12	141.4±0.4	4.343±0.188	101.4±1.6
	4	6.48±0.62	10.08±0.47	2.22±0.13	141.3±0.8	4.055±0.218	101.7±1.6

Means±SD

Table 7 Summary of gross findings of rats fed mangosteen pericarp extract for 28 days

Findings	Control		Mangostin aqua 2%		Mangostin aqua 4%	
	M	F	M	F	M	F
	6	6	6	6	6	6
Lung:						
Discolored spot	1	0	0	0	0	0
Liver:						
Discolored spot	1	0	0	0	0	0
Testis:						
Small		Unilateral	0	1	0	
		Bilateral	0	0	1	

Table 8-1 Organ weight data (g) of rats fed mangosteen pericarp extract for 28 days

Sex	Dose (%)	Body weight*	Brain	Lung	Heart	Liver
Male	0	367.7±35.1	2.049±0.096	1.259±0.138	1.309±0.132	10.13±1.28
	2	378.2±25.6	2.090±0.070	1.289±0.073	1.296±0.119	10.29±1.04
	4	374.5±23.0	2.023±0.053	1.311±0.041	1.319±0.143	10.27±1.01
Female	0	223.7±29.0	1.874±0.074	0.949±0.065	0.810±0.088	6.20±1.25
	2	227.8±20.3	1.843±0.058	0.991±0.073	0.847±0.044	6.26±0.64
	4	225.3±12.1	1.872±0.064	0.994±0.071	0.865±0.054	6.33±0.55

Means±SD

\*: The value presented were obtained after the animals were fasted overnight.

Table 8-2 Organ weight data (g) of rats fed mangosteen pericarp extract for 28 days

Sex	Dose (%)	Kidneys	Spleen	Adrenals	Testes/Ovaries
Male	0	2.658±0.248	0.714±0.165	0.057±0.010	3.116±0.239
	2	2.841±0.340	0.685±0.034	0.065±0.006	3.209±0.363
	4	2.658±0.089	0.719±0.118	0.059±0.009	2.737±0.979
Female	0	1.614±0.183	0.482±0.136	0.065±0.011	0.116±0.010
	2	1.676±0.139	0.492±0.127	0.063±0.006	0.120±0.021
	4	1.716±0.159	0.458±0.051	0.070±0.012	0.125±0.013

Means±SD

Table 8-3 Organ to body weight ratio data (g/100g BW) of rats fed mangosteen pericarp extract for 28 days

Sex	Dose (%)	Brain	Lung	Heart	Liver
Male	0	0.560±0.037	0.343±0.018	0.356±0.019	2.75±0.21
	2	0.554±0.037	0.342±0.022	0.342±0.013	2.72±0.14
	4	0.542±0.028	0.351±0.024	0.352±0.029	2.74±0.13
Female	0	0.848±0.096	0.428±0.038	0.363±0.018	2.76±0.24
	2	0.814±0.078	0.436±0.017	0.373±0.020	2.75±0.13
	4	0.833±0.048	0.441±0.017	0.384±0.023	2.81±0.17

Means±SD

Table 8-4 Organ to body weight ratio data (g/100g BW) of rats fed mangosteen pericarp extract for 28 days

Sex	Dose (%)	Kidneys	Spleen	Adrenals	Testes/Ovaries
Male	0	0.725±0.049	0.192±0.029	0.016±0.003	0.856±0.118
	2	0.751±0.070	0.182±0.014	0.017±0.001	0.856±0.143
	4	0.711±0.035	0.192±0.026	0.016±0.002	0.734±0.268
Female	0	0.727±0.088	0.214±0.044	0.029±0.004	0.052±0.005
	2	0.737±0.052	0.215±0.046	0.028±0.004	0.053±0.005
	4	0.762±0.060	0.203±0.018	0.031±0.005	0.055±0.004

Means±SD



Table 9 Summary of histopathological findings of rats fed mangosteen pericarp extract for 28 days

Findings	Control		Mangostin aqua 2%		Mangostin aqua 4%	
	M	F	M	F	M	F
	6	6	6	6	6	6
Heart:						
Cardiomyopathy	1	0	0	0	0	0
Lung:						
Cellular infiltration	1	0	0	0	0	0
Osseous metaplasia	1	0	0	0	0	0
Liver:						
Granuloma	Minimal	0	1	0	0	3
	Slight	1	0	0	0	0
Tension lipidosis	Minimal	1	0	0	0	0
	Slight	0	0	0	0	0
Kidney:						
Intraluminal mineralization	Minimal	0	0	0	0	1
Cellular infiltration		2	0	0	0	0
Cyst		1	0	0	0	0
Testis:						
Atrophy	Moderate	0		1		1
Hyperplasia of interstitial cell	Moderate	0		1		1

## 利益相反

本研究は日本新薬株式会社と、その委託を受けた株式会社DIMS医科学研究所が共同で行ったものである。

## 参考文献

- 1) Obolskiy D, Pischel I, Siriwatanametanon N, Heinrich M: *Garcinia mangostana* L. a phytochemical and pharmacological review. *Phytother. Res.* **23**(8), 1047–1065, 2009.
- 2) Nakatani K, Nakahata N, Arakawa T, Yasuda H, Ohizumi Y: Inhibition of cyclooxygenase and prostaglandin E2 synthesis by gamma-mangostin, a xanthone derivative in mangosteen, in C6 rat glioma cells. *Biochem. Pharmacol.* **63**(1), 73–79, 2002.
- 3) Balunas MJ, Su B, Brueggemeier RW, Kinghorn AD: Xanthones from the botanical dietary supplement mangosteen (*Garcinia mangostana*) with aromatase inhibitory activity. *J. Nat. Prod.* **71**(7), 1161–1166, 2008.
- 4) Ngawhirunpat T, Opanasopi P, Sukma M, Sittisombut C, Kat A, Adachi I: Antioxidant, free radical-scavenging activity and cytotoxicity of different solvent extracts and their phenolic constituents from the fruit hull of mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Pharm Biol.* **48**(1), 55–62, 2010.
- 5) Ohno R, Moroishi N, Maejima K, Saigusa M, Yamanaka M, Nagai M, Yoshimura M, Amakura Y, Nagai R: Mangosteen pericarp extract inhibits the formation of pentosidine and ameliorates skin elasticity. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **57**(1), 27–32, 2015.
- 6) 社内資料 「マウスを用いたマンゴスチンアクアの急性毒性試験」