

食品添加物規格基準設定等試験検査

食品添加物安全性再評価試験

慢性毒性試験

コウジ酸

機関名

広島大学原爆放射能医学研究所

研究者代表氏名

伊藤 明弘

* 本文6ページ、Table 1~9、Figure 1,2

要旨

0. B6C3F₁マウスを用い、コウジ酸の経口投与による急性、亜急性、慢性毒性試験を行った。
1. コウジ酸の0~5%間の6濃度による25日間の観察では、生存率、摂飼料に変化はなく、5.0%投与群では体重に有意の減少がみられた。
 2. コウジ酸の0~2.5%の6濃度による3ヶ月間の亜慢性の観察で、生存率、摂飼料、体重、臓器重量等に顕著な変化はなかった。
 3. コウジ酸の0、1.5%、3.0%の3濃度による20ヶ月間の慢性実験の結果、以下のことが明らかとなった。
 - 1) 生存率は、各群ともほぼ100%と良好であった。
 - 2) コウジ酸は用量相関的に体重増加率を低下させた。
 - 3) 腫瘍発生については、コウジ酸の投与量に相関して甲状腺の過形成、腺腫が発生した。発生率は雄で高かった。1ヶ月間のコウジ酸投与中止を行った結果、雄では、ある程度の可逆的变化（腺腫が減少し過形成が増加）が観察された。また、肝腫瘍が雄で47~69%と効率的に発生したが、コウジ酸との相関はなかった。雌での肝腫瘍は、コウジ酸群で高い傾向があった。その他の腫瘍発生は、散発的でありコウジ酸との相関はなかった。
 - 4) 血清の甲状腺ホルモン値は、実験開始6、12ヶ月目および屠殺時でコウジ酸群で有意に低値であった。TSH値は、6ヶ月目時点でのみコウジ酸に用量依存的な上昇を示した。

1. 目的

本研究は精製コウジ酸の亜急性毒性及び慢性毒性試験であり、発癌性試験に焦点を置いて行うものである。

我国の伝統的食品であるしょう油、みそ、清酒、みりん等の製造に用いられているのはアスペルギールス属のカビであるが、このグループのある種の一つは、マイトキシンの一種であるコウジ酸を産生する。コウジ酸は1907年に斎藤により初めてコウジから分離され¹⁾、1924年に蕨田らにより構造が決定されている²⁾。現在、食品添加物として甲殻類の黒変防止や化粧品の成分として使われてる。この物質は抗菌作用を持ち、その強さはマイトキシンの中では比較的弱い³⁾。バクテリアでは弱い変異原性をもつ (Amesテスト) が、真核生物では変異原性を持たないとされてきた⁴⁾。しかし最近になり真核生物での変異原性が報告された⁵⁾。

本研究では、精製コウジ酸を固形飼料に混入し、経口飼料としてマウスに投与して、急性、亜慢性および慢性毒性研究を行った。

2. 実験方法

動物：雌雄両性の4週令B6C3F₁マウスをチャールスリバー社より購入し、6週令より被検物質を経口投与した。マウスの飼育条件は、 $24 \pm 4^{\circ}\text{C}$ 、 $55 \pm 5^{\circ}\text{C}$ の恒温、恒湿、無窓の清潔な飼育室で12/12時間の明暗条件下で行った。なお、水道水を飲料水として用いた。

実験飼料：コウジ酸(Kojic acid, 5-hydroxy-2-hydroxy-methyl- γ -pyrone) (検体供与先：ナガセ生化学工業、福知山) を0~5%の濃度で、MF飼料 (オリエンタル酵母KK) に混じて、各々固形飼料を作製した。被検物質は、6週齢より投与を開始し、観察期間は、急性実験で25日間、亜慢性実験で3ヶ月間、慢性実験では20ヶ月間とした。

3. 実験成績

3 A. 急性試験

1群8匹として、0、0.3、0.6、1.25、2.5、5.0%の6濃度について雌50匹のマウスを用いて、25日間の観察を行った。その結果、1) 生存率、摂飼料及び体重の変化：生存率は観察期間

の25日間コウジ酸摂取による1例の死亡も認められなかった。2) 固形飼料摂取量は0、0.3、0.6、1.25%群では3.7~4.4g/マウス/日であったが、2.5%、5%群ではそれぞれ2.5g、1.7g/マウス/日であった。体重の変化については、0~2.5%群では順調に増加したが、5%群では実験開始時の値に比べ平均2.5gの減少を示した。

3 B. 亜慢性毒性試験

急性毒性研究では、5%以下のコウジ酸では、死亡毒性は認められなかった。但し、5%コウジ酸投与群で強い体重増加の抑制が観察され、従って、5%群は以降の亜慢性、或いは慢性研究には応用出来ないことが明らかとなった。以上の結果を利用して、次の亜慢性実験では2.5%以下のコウジ酸を用いて研究を開始した。

1群9匹として、0、0.15、0.3、0.6、1.25、2.5%の6濃度について雌雄の計108匹のマウスを用いて3カ月間の観察を行った。観察事項は、体重の変化、飼料摂取量、血液検査、血清生化学検査、主要臓器の病理組織学的変化とした。結果は、table 1-3の通りである。

- 1) 体重変化：実験終了時は雄では34.2~37.6gの範囲にあり、雌では24.8~26.1gの範囲にあった。いずれの検体投与群も0%対照群との間に差異を示さず、又、生存数も雌雄とも100%であり、この実験では毒性効果は認められなかった。
- 2) 摂取飼料：各群9匹の総摂取量を6週令の実験開始後0~5日、31~35日及び61~65日の3点について計測した。その結果、① 雄>雌で摂取量が多い、② 全体に経時的に摂取量が増加している、③ 実験群間で摂取量に差を認めない、又、その傾向は雌雄共に共通であることが明らかとなった。
- 3) 臓器重量：肝、腎、副腎、脾、睾丸(卵巢)について計測した。雄の脾0.15%群で異常高値を示した以外は、顕著な差を認めなかった。
- 4) 血球数：WBCは雌雄とも不安定な変化を示すが、白血病や無顆粒球症を示唆する所見は認められなかった。又、RBCでも貧血は認めなかった。
- 5) 血清所見は、異常は見られなかった。

3 C. 慢性毒性試験(発癌性試験)

急性及び亜慢性毒性試験を参照して以下の実験を平成6年7月11日より開始し、平成8年3月に終了した。実験群は0, 1.5%, 3.0%のコウジ酸含有固形飼料を作製し、雌雄のB6C3F₁マウス6週令より投与を開始した。一群は約63~65匹のマウスとして、体重は1ヵ月1回の割合で測定した。実験群は、雄：M0%, M1.5%, M3.0%、雌：F0, F1.5%, F3.0%として設定した。飼料の摂取率は1)実験開始時、2)6ヵ月、3)12ヵ月に測定を行った。又、実験開始後6ヵ月、12ヵ月後に各群5匹づつを屠殺して観察した。実験開始20ヶ月目で全動物を屠殺し、慢性毒性試験を終了した。

- 1) 体重の変化 (Fig. 1)：実験終了時の体重は、雄ではM0、M1.5、M3.0群それぞれ46±4.4、44±4.3、38.1±5.0g、雌ではF0、F1.5、F3.0それぞれ44.5±8.1、40.4±5.9、34.3±3.0gであった。いずれも検体投与群で有意に低かった。
- 2) 摂取飼料 (Fig. 2)：各群9匹の総摂取量を6週令の実験開始直後、6ヶ月後、一年経過後の各時点で5日間計測した。その結果、① 雄>雌で摂取量が多い、② 全体に経時的に摂取量が増加している、③ 1年経過時点では、検体投与群で摂取量が増加する傾向にあった。
- 3) 臓器重量 (Table 4)：甲状腺、胸腺、肝、脾臓、腎、副腎、脾、睾丸(卵巣)について計測した。甲状腺の重量は、検体投与群において用量反応性に増加した。また経時的にも、検体投与群での、甲状腺重量増加は明らかであった。他の臓器については有意な差は認められなかった。
- 4) 血球数 (Table 5)：WBC, RBCとも正常範囲内で群間に差はなかった。
- 5) 腫瘍発生と組織学的検索 (Table 6-8)：5a) 総腫瘍発生率をTable 6に示した。本研究でもっとも多発した腫瘍は甲状腺腫瘍であり、ついで雄の肝腫瘍、雌の白血病などであった。甲状腺腫瘍および雌の肝腫瘍発生が、被検物質との間に用量相関性は認められた。他は用量相関がなく、本系マウスの自然発生腫瘍と考えられた。5b) 甲状腺腫瘍発生率を、Table 8に示した。本腫瘍は、形態的に過形成と腺腫に分類した。なお、全てを組織学的に検討したが、甲状腺癌は1例も認められなかった。過形成は、甲状腺に瀰漫性に発現し、濾胞空は拡大してコロイドが充満し、濾胞上皮はやや皮薄化した状態を示した。この所見は、低ヨード状態で認められる過形成と全く逆の所見である。focalに出現し、1個から数個がランダムに認められた。被膜への浸潤などの悪性所見は全く認められなかった。12ヶ月目の予備屠殺所見

で、既に腺腫の発生が認められ、3.0%コウジ酸群の雄で5/5(100%)、雌で2/5(40%)であった。20ヶ月目の最終屠殺所見では、過形成と腺腫のいずれもほぼコウジ酸用量に相関して発生率が上昇した。また、雄では腺腫の発生率は高値であった。また、最終屠殺時の1ヶ月前に、一部動物においてコウジ酸投与を中止して1ヶ月間飼育し、甲状腺変化の可逆性を継続投与群と比較した。その結果は、Table 8のとおりで、雄群のコウジ酸投与中止群で有意の腺腫から過形成の移行が観察された。しかし、甲状腺重量は、雌雄ともコウジ酸投与中止による有意の変化は観察されなかった。

6) 血清甲状腺ホルモン(T3)値とTSH値 (Table 9) : 血清のフリーT3値とTSH値をラジオイムノアッセイにより測定した。コウジ酸投与群でT3値の低下がみられた。特にコウジ酸投与開始6ヶ月で、顕著な差がみられた。血清のTSH値については、投与開始6ヶ月目でコウジ酸群で上昇傾向がみられた。

4. 総括

マウスにおけるコウジ酸の長期慢性経口投与は、甲状腺の濾胞性腺腫を発生させた。その機序は不明であるが、血清の甲状腺ホルモンの低下とTSHの上昇が関係していると考えられる。なお、甲状腺癌の発生は認められなかった。

文献

1. 斉藤賢 植物学雑誌 21、7、1907.
2. Yabuta, S. J. Chem. Soc. 125、575、1924.
3. 進士栄一郎, 真鍋勝, 後藤哲久, 三沢幸子, 田中健治, 松浦慎治 発酵食品中の蛍光成分に関する研究、醤研 10、151、146.
4. Sibuya, T., Murota, T., Sakamoto, K., Iwahara, S., Ikeno, M. Mutagenicity and dominant lethal test of kojic acid. J. Toxicol. Sci. 7, 255, 1982.
5. Wei, C.I., Huang, T.S., Fernando, S.Y., Chung, K.Y. Mutagenicity studies of kojic acid. Toxicol. Lett. 59, 213, 1991.

亜慢性実験での終了時マウス体重(投与3ヶ月)

濃度	雄		雌	
	生存率	終了時平均体重(g)±SD	生存率	終了時平均体重(g)±SD
0 %	9/9	37.6 ± 3.79	9/9	24.8 ± 1.05
0.15 %	9/9	36.8 ± 2.22	9/9	25.0 ± 1.24
0.3 %	9/9	34.2 ± 2.57	9/9	26.1 ± 1.14
0.6 %	9/9	36.8 ± 1.38	9/9	25.4 ± 2.33
1.25 %	9/9	35.1 ± 1.50	9/9	25.4 ± 1.56
2.5 %	9/9	36.3 ± 1.67	9/9	25.7 ± 0.88

亜慢性実験におけるマウス平均固形飼料(コウジ酸含有)摂取量 (単位: g/mouse/5days, 平均±SD)

雄マウス	実験開始よりの日数			
	濃度	0-5日	31-35日	61-65日
	0 %	3.28 ± 0.24	3.69 ± 0.22	3.84 ± 0.26
	0.15 %	3.56 ± 0.23	3.46 ± 0.26	3.77 ± 0.21
	0.3 %	3.31 ± 0.20	3.74 ± 0.33	3.71 ± 0.16
	0.6 %	3.17 ± 0.33	3.91 ± 0.27	4.31 ± 0.43
	1.25 %	3.50 ± 0.26	4.41 ± 0.58	4.66 ± 0.34
	2.5 %	2.59 ± 0.47	4.26 ± 0.40	4.59 ± 0.09

雌マウス	実験開始よりの日数			
	濃度	0-5日	31-35日	61-65日
	0 %	0.29 ± 0.09	3.20 ± 0.17	3.11 ± 0.28
	0.15 %	0.28 ± 0.18	2.97 ± 0.09	3.10 ± 0.21
	0.3 %	0.29 ± 0.09	3.36 ± 0.38	3.37 ± 0.07
	0.6 %	0.28 ± 0.18	2.94 ± 0.19	2.93 ± 0.23
	1.25 %	0.28 ± 0.18	3.37 ± 0.06	3.36 ± 0.33
	2.5 %	0.24 ± 0.69	3.17 ± 0.23	3.59 ± 0.24

a: 各群のマウスは1ケージ9匹として、6週令の実験開始日より、31日目より、及び61日目よりの各5日間測定した。

Table 3

亜慢性実験での屠殺時臓器重量

雄

	BW (g)	Liver (g)	Spleen (mg)	Adrenal (mg)	Kidney (g)	Testis (mg)	WBC	HGB	RBC
0 %	37.6 ± 3.79	1.7 ± 0.21	116 ± 15	8.0 ± 1.80	0.56 ± 0.06	237 ± 69	31 ± 12.7	14 ± 0.8	829 ± 78.7
0.15%	36.8 ± 2.22	1.7 ± 0.19	224 ± 30	7.0 ± 1.60	0.52 ± 0.03	251 ± 16	21 ± 9.1	14 ± 0.4	686 ± 49.1
0.3 %	34.2 ± 2.57	1.5 ± 0.15	102 ± 14	9.0 ± 1.60	0.56 ± 0.19	253 ± 13	29 ± 7.8	14 ± 0.5	746 ± 34.6
0.6 %	36.8 ± 1.38	1.9 ± 0.17	176 ± 47	9.0 ± 2.00	0.56 ± 0.05	236 ± 36	53 ± 10.0	14 ± 0.6	831 ± 39.3
1.25 %	65.1 ± 1.50	1.7 ± 0.17	128 ± 25	9.0 ± 1.30	0.54 ± 0.04	261 ± 12	44 ± 7.5	14 ± 1.5	803 ± 37.9
2.5 %	36.3 ± 1.67	2.0 ± 0.25	158 ± 45	9.0 ± 1.90	0.54 ± 0.05	255 ± 9	50 ± 22.0	14 ± 0.5	813 ± 29.1

雌

	BW (g)	Liver (g)	Spleen (mg)	Adrenal (mg)	Kidney (g)	Uterus (mg)	WBC	HGB	RBC
0 %	24.8 ± 1.05	1.0 ± 0.06	94 ± 8.9	11.0 ± 1.40	0.32 ± 0.016	127 ± 14	59 ± 19.0	14 ± 0.7	828 ± 83.1
0.15%	25.0 ± 1.24	1.0 ± 0.05	96 ± 4.9	10.0 ± 1.90	0.31 ± 0.020	135 ± 25	77 ± 30.5	14 ± 0.2	829 ± 40.3
0.3 %	26.1 ± 1.14	1.0 ± 0.09	97 ± 5.7	10.0 ± 1.40	0.33 ± 0.016	153 ± 38	53 ± 19.6	14 ± 0.3	804 ± 26.1
0.6 %	25.4 ± 2.33	1.2 ± 0.08	102 ± 17.1	11.0 ± 1.80	0.32 ± 0.017	127 ± 47	74 ± 30.5	13 ± 0.6	763 ± 48.5
1.25 %	25.4 ± 1.56	1.2 ± 0.08	99 ± 9.3	11.0 ± 1.00	0.31 ± 0.022	120 ± 30	45 ± 11.4	14 ± 0.5	786 ± 55.9
2.5 %	25.7 ± 0.88	1.2 ± 0.09	102 ± 6.5	12.0 ± 2.20	0.33 ± 0.022	141 ± 46	ND	ND	ND

Chronic toxicity test of Kojic acid: Body and organ weights at month 6, 12 and 20

Month 6

	Eff. #	BW	Pituitary	Thyroid	Thymus	Liver	Spleen	Adrenal	Kidney	Testis	Ovary	Uterus	WBC	HGB	RBC
√ Ctrl	5	46.4	0.0016		0.054	2.42	0.150	0.008	0.571	0.264			52.2	11.9	766
√ 1.5%	5	45.4	0.0018		0.043	2.21	0.120	0.007	0.593	0.267			45.4	10.7	704
√ 3.0%	5	37.6	0.0023		0.026	2.53	0.120	0.008	0.531	0.247			52.6	12.4	808
∓ Ctrl	5	33.6	0.0020		0.047	1.27	0.106	0.013	0.354		0.037	0.251	18.2	12.2	773
∓ 1.5%	5	31.2	0.0021		0.044	1.69	0.122	0.015	0.379		0.045	0.316	15.8	12.0	758
∓ 3.0%	5	28.7	0.0022		0.049	1.58	0.113	0.012	0.349		0.035	0.238	15.2	13.0	842

Month 12

	Eff. #	BW	Pituitary	Thyroid	Thymus	Liver	Spleen	Adrenal	Kidney	Testis	Ovary	Uterus	WBC	HGB	RBC
√ Cntl	5	49.0	0.0016	0.030	0.042	2.51	0.196	0.011	0.788	0.272			27.2	5.7	340
√ 1.5%	5	47.4	0.0022	0.038	0.054	3.11	0.165	0.012	0.756	0.257			30.6	4.9	538
√ 3.0%	5	38.1	0.0016	0.053	0.056	3.04	0.123	0.013	0.579	0.254			14.6	6.3	421
∓ Ctrl	5	37.7	0.0015	0.032	0.044	1.46	0.138	0.017	0.424		0.043	0.555	12.0	6.5	419
∓ 1.5%	5	35.2	0.0027	0.033	0.045	1.64	0.131	0.018	0.385		0.041	0.397	19.0	6.6	418
∓ 3.0%	5	30.8	0.0023	0.033	0.043	1.80	0.153	0.017	0.371		0.044	0.448	20.0	6.5	401

Month 20

	Eff. #	BW	Pituitary	Thyroid	Thymus	Liver	Spleen	Adrenal	Kidney	Testis	Ovary	Uterus	WBC	HGB	RBC
√ Cnrl	48	46.0	0.0033	0.025	0.050	2.87	0.209	0.010	0.696	0.242			94.3	11.7	778
√ 1.5%	52	44.0	0.0026	0.053	0.034	3.50	0.189	0.010	0.695	0.234			108.1	13.2	755
√ 3.0%	53	38.1	0.0035	0.072	0.030	3.35	0.252	0.009	0.619	0.220			113.4	12.0	786
∓ Cnrl	52	44.5	0.0030	0.019	0.046	1.87	0.345	0.011	0.418		0.036	0.878	59.9	11.1	686
∓ 1.5%	51	40.4	0.0033	0.024	0.052	2.11	0.474	0.011	0.431		0.072	0.788	67.6	11.2	687
∓ 3.0%	49	34.3	0.0033	0.038	0.065	1.93	0.417	0.014	0.430		0.083	0.641	80.4	11.6	713

Table 5

Serum levels of ALB, GOT, ChE, LDH, LAP and T-CHO at the termination in the chronic study

	ALB (g/dl)	GOT (IU/l)	ChE (IU/l)	LDH (IU/l)	LAP (IU/l)	T-CHO (mg/dl)
M Ctrl	2.1±0.07	69±3.7	47±4.9	1225±124.5	60±4.4	137±9.3
M 1.5%	2.0±0.07	83±8.1	49±2.7	1236±255.8	60±1.7	144±8.4
M 3.0%	2.1±0.09	123±16.6	69±7.4	1528±35.9	77±11.0	153±15.4
F Ctrl	2.0±0.04	80±6.2	64±6.6	630±49.9	56±3.5	96±8.2
F 1.5%	2.1±0.03	96±21.5	74±2.3	666±78.7	62±1.6	96±17.3
F 3.0%	1.9±0.04	100±6.6	80±3.6	892±77.3	59±0.7	107±1.8

Chronic toxicity study: Incidence of tumors

	Effective No. of mice	thyroid adenoma	Hepatoma	Lymphoma	Other Tumors
M Ctrl	48	1 (2%)	23 (48%)	0 (0%)	4 (Hardelian g. t., 3; pulmonary t., 1)
M 1.5%	52	34 (65%)**	36 (69%)	0 (0%)	2 (skin t., 2)
M 3.0%	53	46 (87%)**	25 (47%)	1 (2%)	3 (skin t., 1; Hardelian g. t., 1; gastric t., 1)
F Ctrl	52	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	3 (sweat g. t., 2; uterus t., 1; pulmonary t., 1)
F 1.5%	51	4 (8%)	2 (4%)	5 (10%)	4 (Peyer p. t., 2; sweat g. t., 2)
F 3.0%	49	39 (80%)**	5 (10%)*	1 (2%)	4 (Hardelian g. t., 2; uterus t., 1; sweat g. t., 1)

*, **: Significantly different from the control by $p < 0.05$ (*) or $p < 0.01$ (**)

Chronic toxicity study: Incidence of thyroid tumors at month 12 and 20

	12 Mo.			20 Mo.		
	hyperplasia	adenoma	Total	hyperplasia	adenoma	Total
M Ctrl	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/48 (0%)	1/48 (2%)	1/48 (2%)
M 1.5%	1/5 (20%)	1/5 (20%)	2/5 (40%)	9/52 (17%)**	34/52 (65%)**	43/52 (83%)**
M 3.0%	0/5 (0%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	7/53 (13%)**	46/53 (87%)**	53/53 (100%)**
F Ctrl	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	1/52 (2%)	1/52 (2%)	2/52 (4%)
F 1.5%	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)	8/51 (16%)*	4/51 (8%)	12/51 (24%)**
F 3.0%	2/5 (40%)	2/5 (40%)	4/5 (80%)	8/49 (16%)*	39/49 (80%)**	47/49 (96%)**

*, **: Significantly different from the control by $p < .05$ (*) or $p < .01$ (**)

Chronic toxicity study: Modification of thyroid adenomas by interrupting the feeding of kojic acid for a month from month 19

	Uninterrupted			Interrupted		
	thyroid wt. (mg)	hyperplasia	adenoma	thyroid wt. (mg)	hyperplasia	adenoma
M 1.5%	42±8.7	0/13 (0)	13/13 (100%)	46±24.6	5/12 (42%)**	7/12 (58%)**
M 3.0%	69±20.1	2/29 (7%)	27/29 (93%)	57±28.5	4/10 (40%)*	6/10 (60%)*
F 1.5%	22±3.4	3/25 (12%)	2/25 (8%)	24±7.7	4/14 (29%)	2/14 (14%)
F 3.0%	37±15.3	4/26 (15%)	21/26 (81%)	39±34.8	3/12 (25%)	9/12 (75%)

*, **: Significantly different from the uninterrupted by $p < .05$ (*) or $p < .01$ (**)

Serum Free T3

	Month 6	Month 12	Month 20
M Ctrl	3.65 ± 0.375	2.22 ± 0.219	4.17 ± 0.381
M 1.5%	3.67 ± 0.428	2.84 ± 0.186	4.23 ± 0.330
M 3.0%	1.56 ± 0.334**	1.40 ± 0.136*	3.69 ± 0.214*
F Ctrl	3.32 ± 0.189	2.75 ± 0.306	3.39 ± 0.352
F 1.5%	1.42 ± 0.339**	2.67 ± 0.225	2.51 ± 0.225**
F 3.0%	1.45 ± 0.138**	2.83 ± 0.295	2.71 ± 0.274**

Values are Mean±SE (pg/ml, n=5)

*, **) Significantly different from the control by $p < 0.05$ (*) and $p < 0.01$ (**)

Serum TSH

	Month 6	Month 12	Month 20
M Ctrl	30.6 ± 8.25	22.5 ± 1.84	21.9 ± 2.07
M 1.5%	39.3 ± 3.98	25.4 ± 0.98	17.7 ± 1.78
M 3.0%	53.9 ± 6.52	23.3 ± 1.97	16.0 ± 0.39**
F Ctrl	23.3 ± 2.45	16.0 ± 0.78	13.7 ± 1.68
F 1.5%	38.8 ± 1.22**	16.9 ± 1.97	13.9 ± 0.75
F 3.0%	36.3 ± 5.73	18.5 ± 1.03	15.1 ± 0.91

Values are Mean±SE (ng/ml).

***) Significantly different from the control by $p < 0.01$.

Chronic toxicity study of Kojic acid: Body weight change



