

成分名	カラギーナン
英 名	Carageenan
CAS No.	9000-07-1
収載公定書	葉添規 食添 EP NF
A TOXNET DATABASE への リンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/9000-07-1

投与経路	用途
経口投与	基剤、懸濁(化)剤、乳化剤、粘稠剤
その他の内用	
一般外用剤	

JECFA の評価

ADI(1 日許容摂取量)は「特定せず」と評価されている。¹⁾(第 57 回会議、2001 年)

1. 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50(PIM 290) ¹⁾	文献
マウス 雄雌	経口	9150 ± 440 mg/kg κ と λ 混合タイプ(原料 C. crispus)	Food & Drug Research Laboratories (1971) ¹⁾
ラット	静脈内	> 10mg/kg	Morard et al. (1964) ¹⁾
ラット雄雌	経口	5400 ± 260mg/kg κ と λ 混合タイプ(原料 C. crispus)	Food & Drug Research Laboratories (1971) ¹⁾
ラット	経口	> 5000mg/kg ι タイプ(原料 G. radula)	Weiner (1991) ¹⁾
ラット	吸入(4h LC ₅₀)	> 930 ± 74 mg/m ³	Weiner (1991) ¹⁾
ハムスター雄雌	経口	6750 ± 570mg/kg κ と λ 混合タイプ(原料 C. crispus)	Food & Drug Research Laboratories (1971) ¹⁾
モルモット	静脈内	> 10mg/kg κ と λ 混合タイプ(原料 C. crispus)	Morard et al. (1964) ¹⁾
モルモット	静脈内	< 1mg/kg λ タイプ(原料 C. crispus 又は	Anderson & Soman (1966) ¹⁾

		G. pistillata)	
ウサギ雄雌	経口	2640 ± 360mg/kg κとλ混合タイプ(原料 C. crispus)	Food & Drug Research Laboratories (1971) ¹⁾
ウサギ	静脈内	< 50mg/kg	Morard et al. (1964) ¹⁾
ウサギ	経皮	> 2000mg/kg ιタイプ(原料 G. radula)	Weiner (1991) ¹⁾

2. 反復投与毒性

2-1 ラット

- ① 1群10匹のWistar系雄ラットにιタイプのカラギーナン(原料 E. spinosum)5%含有食を与えた56日間反復投与試験において、軽度の下痢が認められた¹⁾(Grasso et al., 1973)。
- ② 1群2匹の雄ラットにκとλ混合タイプのカラギーナン(原料 C. crispus)0、5、10又は20%含有食を与え、10週間反復投与試験を実施した。最高用量群にのみ50%の死亡率が観察されたが、体重増加に影響は認められなかった¹⁾(Nilson & Schaller, 1941)。
- ③ 群雌雄各20匹(含む回復試験用10匹)のSD系ラットにιタイプ(原料 E. spinosum)又はκタイプ(原料 E. cottonii)のカラギーナン0又は5%含有食を与え、90日間反復投与試験及び28日間回復試験を実施した。投与期間中に認められた変化は、被験物質投与群の飼料栄養価値が対照群に比して低いため誘発されたもので、回復試験の結果から可逆性の変化であることが示唆された¹⁾(Robbins, 1997)。
- ④ 雌雄ラットにκとλ混合タイプのカラギーナン(原料 C. crispus)2、5、10、15又は20%含有食を与え、23-143日間反復投与試験を実施した。10、15及び20%混餌群に体重増加の遅延が認められた以外に異常は見られなかった¹⁾(Hawkins & Yaphe, 1965)。
- ⑤ 1群雄12匹、雌25匹のSD系ラットにκとλ混合タイプのカラギーナン加熱滅菌加工品4%含有食を与え、6ヶ月間反復投与試験を実施した。体重、盲腸及び結腸の病理解剖及び組織検査に異常は認められなかった¹⁾(Tomarelli et al., 1974)。
- ⑥ 雌雄のオズボーンメンデル系又はSD系ラットにκとλ混合タイプのカラギーナン(原料 C. crispus)5%含有食を与え、9ヶ月間反復投与試験を実施した。一般行動に異常は認められなかつたが、病理組織検査においてオズボーンメンデル系雄ラットの1例に胆管増殖、雌ラットの3例に肝小葉の萎縮及び変形が認められた¹⁾(Coulston et al., 1976)。
- ⑦ 1群雌雄各15匹のSD系ラットにκタイプのカラギーナン抽出物(原料 H. musciformis又はI. crisspate)1又は5%含有食を与え、1年間反復投与試験を実施した。被験物質投与群に体重増加の遅延、5%混餌群に軟便及び血便が見られた。病理解剖検査において、原料 I. Crispataを用いた5%投与群の13例中10例に肝臓萎縮、肝表面粗剛が認められ、被験物質投与との関連性が示唆された。肝臓の病理組織検査及び電子顕微鏡検査では被験物質蓄積を示唆する所見は認められなかった¹⁾(Coulston et al., 1975)。

2-2 モルモット

- ① 1群10匹の成熟モルモットを用いた ι タイプの精製カラギーナン(原料*E. spinosum*)0又は1%飲水投与による反復投与試験において、20日間投与群の4例中2例、30日間投与群の6例全例に盲腸潰瘍が報告されているが(Watt & Marcus, 1969)、 ι タイプのカラギーナン5%混餌投与においても盲腸潰瘍が認められた¹⁾(Sharratt et al., 1970)。
- ② 7匹の雌モルモットに ι タイプのカラギーナン(原料*E. spinosum*)5%含有食を与えた56日間反復投与試験において、盲腸及び結腸に限局した多発性潰瘍が認められた¹⁾(Grasso et al., 1973)。

2-3 ブタ

1群雌雄各3匹のデンマークランドレース種ブタに体重1kg当たり0、50、200又は500mgの κ タイプカラギーナン(原料*C. crispus*)を含有する食餌を与え、83日間反復投与試験を実施した。死亡率、一般行動、外観、摂餌量、血液及び血液化学検査、尿検査に被験物質投与に起因する変化は認められなかった。病理組織検査において、腸陰窩近傍の粘膜固有層にマクロファージ及びリンパ球の浸潤が200及び500mg/kg群に認められた¹⁾(Poulsen, 1973)。

2-4 サル

- ① 雌雄の赤毛サルに κ タイプのカラギーナン(原料*C. crispus*)1%を飲水投与し、7-11週間反復投与試験を実施した。病理組織検査において、7週間投与例の1例に胃腸管に充血及び粘膜浮腫が認められたが、11週間投与例には異常は見られなかった。11週間の休薬後、雌雄各2例を用いて50-1250mg/kg漸増投与による12週間の反復投与試験を実施したが、病理解剖及び病理組織検査に異常は認められなかった¹⁾(Benitz et al., 1973)。
- ② ヒヒの雌雄乳児に κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料*C. crispus*)0、1又は5%含有ミルクを出生時から112日間反復投与した。体重、尿、糞便、血液検査、臨床化学検査、臓器重量、胃腸管の病理解剖及び病理組織検査に異常は認められなかった¹⁾(McGill et al., 1977)。
- ③ 雄19匹、雌21匹の赤毛サルに κ と λ 混合タイプのカラギーナン0、50、200又は500mg/kgを5年間(週6日)強制経口投与し、その後2.5年間の混餌投与を実施した。被験物質投与群に軟便、潜血便、慢性の消化器症状、摂餌量低下、るいそうが時々に認められた。雌の被験物質投与群に体重増加抑制が認められたが、用量反応性はなかった。平均生存期間、血液及び血液化学検査、病理解剖及び病理組織検査に被験物質投与に起因する変化は認められなかった¹⁾(Abraham et al., 1983)。

3. 遺伝otoxic性

① In vitro/ in vitro

S. typhimurium TA1535及びTA1537株、*S. cerevisiae* D4株を用いた復帰変異試験において、 κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料*C. crispus*)は陰性を示した¹⁾(Brusick, 1975)。

- ② 宿主経由復帰変異試験(Litton Bionetics, 1972)及びラットを用いた優性致死試験(Stanford Research Institute, 1972)において、 κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料*C. crispus*)はいずれも陰性と報告されているが、実施された試験法は現行の基準に合致していない。追加試験(κ と λ

混合タイプ、原料 C. crispus))の結果は陰性と報告されているが(Mori et al., 1984)、最近実施された試験では一貫した結果が得られていない¹⁾ (Sylianco et al., 1993)。

4. 癌原性

4-1 マウス

1群雌雄各5匹の2系統(詳細不明)のマウスに κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料 C. crispus 又は G. mamillosa) 0、0.1、5、15 又は 25%含有食を生涯与えたが、異常は認められなかった¹⁾(Nilson & Wagner, 1959)。

4-2 ラット

① 1群雌雄各5匹の2系統(詳細不明)のラットに κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料 C. crispus) 0、0.1、5、15 又は 25%含有食を生涯与えた。25%混餌群に肝硬変が認められたが、死亡例は観察されなかった¹⁾ (Nilson & Wagner, 1959)。

② 1群雌雄各30匹のMRC ラットに κ タイプカラギーナン(原料 C. crispus) 0.5、2.5 又は 5%含有食を与えた。対照群には雌雄各100匹を宛てた。良性の乳腺腫瘍及び精巣腫瘍の発生率の上昇傾向が中用量群に認められたが、統計学的な有意差はなかった¹⁾(Rustia et al., 1980)。

5. 生殖発生毒性

5-1 ニワトリ

① カラギーナン 1 又は 5mg を発育鶏卵の卵白又は卵黄囊に投与し、孵卵した。眼球及び上顎の奇形がカラギーナン投与群に認められたが、溶媒対照群には異常は認められなかった¹⁾ (Hwang & Connors, 1974)。

② 1群 240 個の発育鶏卵を用い、卵黄囊に λ タイプのカラギーナン 0 又は 0.1mg を投与し、孵卵した。無処置対照群に 240 個の発育鶏卵を宛てた。カラギーナン投与群に致死率上昇、発育遅延、終脳の変形を主とする奇形の発生率上昇が認められた¹⁾ (Rovasio & Monis, 1980)。

③ 530 個の発育鶏卵卵黄囊に λ タイプの 0.1%カラギーナン 0.1mL を投与し、48-50 時間孵卵した。対照群には生理食塩水を投与した 286 個、無処置 284 個の発育鶏卵を宛てた。カラギーナン投与群に認められた脳及び神経管などの奇形発生率は対照群に比べ有意に高かった⁴⁾ (Monis et al., 1981)。

④ λ タイプのカラギーナン投与後 48 時間孵卵した発育鶏卵を病理組織検査した。神経管の閉鎖不全が高率に認められ、神経管周囲に発生する神経堤細胞の欠損あるいは遊走不全が神経管の奇形に関与していることが示唆された³⁾ (Rovasio et al., 1987)。

5-2 マウス

1群 22-27 匹の CD1 マウスに妊娠 6 日から 15 日まで κ と λ 混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料 C. crispus) 0、10、45、470 又は 900mg/kg を経口投与した。被験物質投与群に吸收胚及び胎児死亡の増加が認められ、生産児数減少、胎児体重の低下、化骨遅延に用量反応性が観察された¹⁾ (Food & Drug Research Labs., Inc., 1972a)。

5-3 ラット

① 1群 21-27 匹のラットに妊娠 6 日から 15 日まで κ と λ 混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料 *C. crispus*) 0、40、100、240 又は 600mg/kg を経口投与した。被験物質投与群に吸收胚率の顕著な増加が認められたが、生産児数に異常はなかった。骨格検査で胸骨分節癒合の発生率上昇が用量反応性に観察され、出産児の低体重が最高用量群に認められた¹⁾ (Food & Drug Research Labs., Inc., 1972a, b)。

② 1群 21-24 匹のラットに κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料 *C. crispus*) 0、1 又は 5%混合食を妊娠 6 日から 16 日まで与え、妊娠 20 日に殺処分した。母獣及び胎児の生存率、着床率、胎児の発育に被験物質投与に起因する異常は認められず、催奇形性も観察されなかつた¹⁾ (Food & Drug Research Labs., Inc., 1973)。

③ 1群雌雄各 40 匹のオズボーンメンデル系ラットに κ と λ 混合タイプのカラギーナン(カルシウム塩) 0.5、1、2.5 又は 5%含有食を親世代ラットに交配 12 週間前から与え、3 世代にわたる次世代試験を実施した。親世代母獣の体重に異常は見られなかつた。受胎率、一腹胎児数、出産児数に異常は観察されなかつた。出産児の観察では離乳時体重の顕著な低下が用量反応性に、下痢が 2.5 及び 5%混餌群に見られた。第 2 及び第 3 世代の胎児観察において、催奇形性は認められなかつた¹⁾ (Collins et al., 1977a,b)。

④ SD 系ラットにカラギーナンカルシウム塩 0.45、0.9 又は 1.8%混合食を親世代ラットの交配前 14 日から第 1 世代の 90 日齢まで与え、次世代試験を実施した。親世代ラットの生殖能及び出産児の一般行動に異常は認められなかつた¹⁾ (Vorhees et al., 1979)。

5-4 ハムスター

① 1群 23-30 匹のハムスターに κ と λ 混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料 *C. crispus*) 0、40、100、240 又は 600mg/kg を妊娠 6 日から 10 日まで投与した。化骨遅延が用量反応性に認められたが、着床率及び胎児生存率に異常は見られなかつた¹⁾ (Food & Drug Research Labs., Inc., 1972a, b)。

② 1群 21-25 匹のハムスターに κ と λ 混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料 *C. crispus*) 0、1 又は 5%含有食を妊娠 6 日から 11 日まで与え、妊娠 14 日に殺処分した。5%カルシウム塩混餌群に妊娠率の低下が見られたが、催奇形性は認められなかつた¹⁾ (Food & Drug Research Labs., Inc., 1973)。

③ シリアンハムスターにカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩) 0、10、40、100 又は 200mg/kg を妊娠 6 日から 10 日まで強制経口投与し、妊娠 14 日に殺処分した。1 群動物数は精製カラギーナン投与用に 21 匹以上、半精製カラギーナン投与用に 8 匹を宛てた。催奇形性及び胎児毒性は認められなかつた¹⁾ (Collins et al., 1979)。

5-5 ウサギ

1 群 12-13 匹のウサギに κ と λ 混合タイプのカラギーナン(ナトリウム塩又はカルシウム塩、原料 *C. crispus*) 0、40、100、240 又は 600mg/kg を妊娠 6 日から 18 日まで強制経口投与した。着床率、母獣及び胎児の生存率、胎児の骨格及び外形に異常は認められなかつた¹⁾ (Food & Drug Research Labs., Inc., 1972a)。

6. 局所刺激性

ウサギ

ウサギを用い、 ι タイプのカラギーナンの眼及び皮膚刺激性試験を実施した。前者の試験では被験物質投与後に眼球を洗浄した場合、極軽度の刺激性が認められた。後者の試験では被験物質は擦過皮膚に対して極軽度の刺激性を示したが、無傷の皮膚に対して刺激性を示さなかった¹⁾ (Weiner, 1991)。

7. その他の毒性

7-1 抗原性

モルモットを用いた試験において、 ι タイプカラギーナンは皮膚に対する感作性を示さなかった¹⁾ (Weiner, 1991)。

7-2 その他

- ① 離乳期 F344 系ラットに κ と λ 混合タイプの精製カラギーナン 0 又は 15% 含有食を与え、7 週齢からアゾキシメタン(8mg/kg を週 1 回 10 週間皮下投与、47 週齢殺処分)又は N-メチルニトロソ尿素(2mg を週 2 回 3 週間直腸内投与、47 週齢殺処分)の併用投与による大腸癌誘発試験を実施した。いずれの試験においても、カラギーナン混餌群は対照群より大腸癌発生率が高かった¹⁾ (Watanabe et al., 1978)。
- ② κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料 *C. crispus*)前処置は、DA ラットの脾臓培養細胞に対する PHA 刺激反応を抑制した。カラギーナン 1-10 μ g/mL とマクロファージの培養上澄み液も同様の抑制を示した¹⁾ (Bash & Cochrane, 1980)。
- ③ κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料 *C. crispus*) 0.5-50mg/kg を 1 回経口投与した Lewis 系ラットの脾臓及びリンパ節の細胞に対する PHA 刺激反応を *in vitro* で調べた。低用量群では顕著な反応抑制が認められたが、高用量群では変化が見られなかった。同様の結果がカラギーナン 0、0.1 又は 1mg/mL を飲水投与した DA 幼若ラットにおいて、*in vivo* でも観察された¹⁾ (Bash & Vago, 1980)。
- ④ κ と λ の混合タイプのカラギーナン(原料 *C. crispus*) 5-50mg を離乳期から 4 週間(週 5 日)投与した DA Ag-B4 雄ラットの脾臓細胞は PHA 又は Con A の刺激に対して持続的な抑制を示した。この作用は低用量の方が強かった。リステリア菌に対する宿主抵抗性の低下も認められた¹⁾ (Cochran & Baxter, 1984)。
- ⑤ 1 群 12 匹の PVG 雄ラットに ι タイプ(原料 *E. spinosum*)、 κ タイプ(原料 *E. cottonii* 又は *C. crispus*) 又は λ タイプ(原料 *G. radula*)のカラギーナン 0.5% 含有水を 90 日間飲水投与した。腸内細菌に対する局所又は全身の免疫応答に影響は認められなかつたが、腹腔内投与したヒツジ赤血球に対する凝集反応に一過性の低下が観察された。この反応は κ タイプの方が弱かつた¹⁾ (Nicklin & Miller, 1984)。
- ⑥ SD 系ラットに ι タイプ(原料 *E. spinosum*)又は κ タイプ(原料 *C. crispus*)のカラギーナン 5% 含有食を 30 日間与えた。胆汁中の IgA 抗体価には影響が認められなかつたが、盲腸細菌に対する IgA 結合特異性は両タイプのカラギーナン投与群ともに増加した¹⁾ (Mallett et al., 1985)。

- ⑦ ラットの腓腹筋及びヒラメ筋にカラギーナンにより誘発される筋炎の病理組織学的特徴は毛細血管及び小動脈の周囲への多形核白血球の浸潤であった²⁾ (Diehl et al., 1988)。
- ⑧ 1群4匹のPVGラットに ι タイプのカラギーナン(原料 *E. spinosum*) 0又は0.25%を184日間飲水投与後に、ヒツジ赤血球を腹腔内投与した。被験物質投与群では血清抗体産生の顕著な遅延が認められた¹⁾ (Nicklin et al., 1988)。
- ⑨ 1群10匹のWistar系雌ラットにカラギーナン(タイプ及び原料不明) 0又は20%含有食を4週間与え、ポリエチレングリコール排泄試験を実施した。カラギーナン投与群ではポリエチレングリコール4000の排泄は対照群との間に差はなかったが、ポリエチレングリコール900の排泄遅延が認められた¹⁾ (Elsenhans & Caspary, 1989)。
- ⑩ Brown Norway系ラットに ι タイプのカラギーナン(原料 *E. spinosum*) 1mgを腹腔内投与下した結果、アジュバント作用が認められたが、この作用は10mg経口投与では見られなかつた¹⁾ (Coste et al., 1989)。
- ⑪ 1群15又は20匹の7週齢F344系雄ラットに κ タイプのカラギーナン(原料不明) 6%含有食と1,2-dimethyl-hydrazine(週1回16週間皮下投与)の併用投与による16又は24週間の大腸発癌促進試験を実施した。カラギーナン投与群に大腸発癌促進が認められたが(Arakawa et al., 1986)、カラギーナン投与による胆汁酸分泌促進による発癌が示唆された(Arakawa et al., 1988)。認められた腫瘍組織中のN-アセチルノイラミン酸/N-グリコリルノイラミン酸比は対照群では周囲粘膜組織中の比より高かったが、カラギーナン投与群では周囲粘膜組織中の比と同等であった¹⁾ (Arakawa et al., 1989)。
- ⑫ κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料 *Gigartina spp*) 5%含有食を4週間与えたF344系雄ラットの腸組織にチミジンキナーゼ活性の上昇が報告されているが(Calvert & Reicks, 1988)、0、0.65、1.3又は2.6%(ヒト最大摂取量の25、50、100倍に相当)含有食による追試でも最高用量群に有意な活性上昇が認められた。腸の病理組織検査では異常は観察されなかつた¹⁾ (Calvert & Satchithanandam, 1992)。
- ⑬ 1群4匹のF344系ラットに ι タイプのカラギーナン0.5、1.5又は5%含有食を28又は91日間反復投与した。チミジンキナーゼ活性を有する腸粘膜細胞の増加が5%混餌群に認められたが、28又は91日間の休薬により正常レベルに回復した。0.5及び1.5%群には異常は認められなかつた¹⁾ (Wilcox et al., 1992)。
- ⑭ 飲水投与法の代わりに混餌投与法により、F344系雌ラット9匹に κ タイプのカラギーナン10%を8日間与えたが、異常腺窩巣(aberrant crypt foci)は認められなかつた¹⁾ (Corpet et al., 1997)。
- ⑮ 34週齢のF344系雌ラットにアゾキシメタンによる大腸癌発生に至るイニシエーション処置後、 κ タイプが主のカラギーナン0.25%液又は2.5%ゲルを100日間飲水投与した。発癌プロモーション活性を異常腺窩巣(aberrant crypt foci)発生率で評価した結果、カラギーナン投与群に異常腺窩巣発生率の上昇が認められた¹⁾ (Corpet et al., 1997)。
- ⑯ κ タイプのカラギーナン(原料 *E. cottonii* 又は *G. radula*) 0.25%液又は2.5%ゲルを飲水投与したコンベンショナルラット又はカラギーナンに対して認容性を有するヒトの腸内細菌叢を定着させたノ

トバイオートラットを用い、アゾキシメタンイニシエーション処置による腸の微小癌発生率を比較した。コンベンショナルラットでは発癌促進が認められたが、ノトバイオートラットでは促進は認められなかつた¹⁾ (Millet et al., 1997)。

8. ヒトにおける知見

- ① 19-22 歳女性 11 名に 20g カラギーナン(タイプ及び原料不明)とビタミン A 300000IU を併用投与した試験において、血清ビタミン A 値の上昇が認められた¹⁾ (Kasper et al., 1979)。
- ② United States National Maternal and Infant Health Survey データを解析した結果、生後 6 ヶ月間 κ と λ 混合タイプのカラギーナン(原料不明) 0.03% 混合ミルク与えた乳児の上部気道感染率はカラギーナン非含有ミルク投与乳児の感染率よりも若干低く、1 ヶ月当たりのオッズ比は 0.94 であった。この知見から、著者らはカラギーナンには免疫抑制作用はないと考察しているが、委員会は試験が不十分と記載している¹⁾ (Sherry et al., 1993)。
- ③ 第 17 回会議で評価されたカラギーナン含有乳幼児用ミルクを用いた試験は、 κ と λ 混合タイプと記載されているが、いずれの試験もカラギーナンの原料について記載されていない¹⁾ (International Food Additives Council, 1997)。

引用文献

- 1) WHO Food Additive No.42 Carrageenan. 1998 (accessed ; Oct.. 2004)
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je08.htm>
- 2) Diehl B, Hoheisel U, Mense S. Histological and neurophysiological changes induced by carrageenan in skeletal muscle of cat and rat. Agents Actions. 1988 Dec;25(3-4):210-3.
- 3) Rovasio RA, Monis B. Carrageenan induces anomalies in the chick embryo. A light microscopic study. Toxicol Pathol. 1987;15(4):444-50.
- 4) Monis B, Rovasio RA. Teratogenic effect of lambda-carrageenan on the chick embryo. Teratology. 1981 Apr;23(2):273-8.