J. Fd Hyg. Safety 15(2), 151–166 (2000)

Xylooligosaccharide의 랫트에 대한 아급성경구독성

박윤제† · 이운택 · 이지완 · 이창승 · 류보경 · 양창근 · 윤세왕 · 강부현*

*대한제당(주) 중앙연구소 · *한국화학연구소 안전성연구센터*

Subacute Toxicity of Xylooligosaccharide in Rats

Youn-Je Park†, Un Taek Lee, Ji Wan Lee, Chang-Seung Lee, Bo Kyoung Rhew, Chang Kun Yang, Se Wang Yoon and Bu Hyun Kang*

Dept. of Fermentation, R&D Center, TS Corp., Inchon 400-201

** Toxicology Research Center, KRICT, Taejon 305-600, Korea*

ABSTRACT – The subacute toxicity of xylooligosaccharide (XO) was evaluated in SD rats. Groups of 60 male and 60 female rats were orally administered with 0, 333, 1000 or 3000 mg/kg of XO for 13 weeks. The changes of body weight, food and water consumption were investigated for 17 weeks, while heamatological values and histopathological findings were investigated at the end of the 13 weeks and 17 weeks including 4 weeks of recovery periods. No death and toxic effects were observed during the test periods. There were statistically significant changes in several parameters, but these change had no direct relationship to dosage. Clinical changes were general occurrence and no specific toxicity was related to XO. Gross necropsy and histopathology revealed that no target organs were found in the treated mouse with XO. According to the results, no-observed effect level of XO is estimated to be above 3000 mg/kg.

Key words □ Xylooligosaccharide, Subacute toxicity, Rats

Xylooligosaccharide는 corncob와 같은 천연 식물체로부터 효소분해에 의해 생산되는 bifidus 활성을 가진 올리고당의 일종이며 주성분으로는 xylose가 2개 결합된 xylobiose와 3개 결합된 xylotriose이다.[10] Xylooligosaccharide는 xylose가 β-1,4 결합된 구조로 이루어져 있으며 pH 및 열에 안정성을 지니고 있다.[10] 또한 장기 보존에 우수하며 bifidus 활성이 높아 일일 유효 섭취량이 소량으로도 충분하다는 장점이 있다.[4,5] Xylooligosaccharide는 그 우수성에도 불구하고 현재 일본내에만 고가로 시판 중에 있으며 국내에서는 아직 개발단계에 있고 시제품 정도가 본 연구진에 의해 생산되는 단계에 있다.[7]

본 연구에 사용된 xylooligosaccharide는 자연계에 존재하는 corncob로부터 xylan을 얻어 이를 원료로 효소반응을 통해 제조된 물질이며 유사한 공정을 이용한 일본 제품의 아급성경구독성 결과를 보면 설탕이나 포도당과 유사한 안전성이 확보된 것으로 보고되고 있다.[13] 국내에서는 본 연구진이 xylooligosaccharide의 유전독성과 급성독성을 평가하여 이들이 복귀돌연변이를 유발하지 않고[8] LD_{50}값은 암수 모두 10000 mg/kg을 상회할 것으로 보고한 바 있으나[9], 이들에 대한 아급성독성시험은 아직까지 보고되어 있지 않다.

이에 본 연구는 국내에서 개발된 xylooligosaccharide의 안전성 평가를 위하여 랫트에 xylooligosaccharide를 13주간 반복 경구투여 한 후 시험기간동안 대조군과 시험물질 투여군의 동물에 대하여 사망률, 임상증상관찰, 체중측정, 사료 및 물섭취량 측정, 일반병리 검사 및 육안적, 조직학적 검사를 실시하여 아급성경구독성을 평가하고자 하였다.

재료 및 방법

시험물질

본 시험에 사용한 시험물질은 대한제당(주) 중앙연구소에서 제조한 corncob xylan으로부터[15] xylanase를[2] 이용하여 효소전환하여 생산한 xylooligosaccharide를[7] 정제하여 70 Brix로 농축한 후 4°C 냉장보관하며 사용하였다.

†Author to whom correspondence should be addressed.

실험동물 및 사육환경

실험동물은 독성시험에 널리 사용되고 있고 풍부하게 기초시험자료가 확보되어 있는 한국화학연구소 안전성연구센터 실험동물육종실에서 생산된 4주령 SPF SD계 랫트 암수 각각 72마리를 1주간 순화시킨 후 이 중 암수 각각 60마리를 선발하여 5주령 때부터 시험에 사용하였다. 시험물질 투여개시시 암수의 체중은 각각 95.0~126.3 g 및 117.1~154.9 g이었다.

사육환경은 온도 23±3℃, 상대습도 50±10%, 조명시간 12시간(오전 7시~오후 7시), 환기횟수 10~20회/hr 및 조도 150~300 Lux로 설정하였으며 시험자들은 모두 고압증기멸균(121℃, 20분)한 작업복, 두건, 마스크 및 장갑 등을 착용하고 시험을 실시하였다. 시험기간 중 동물실의 온습도는 자동온습도측정기를 이용해 매시간마다 측정하였으며, 조도 등의 환경조건은 정기적으로 측정하였다. 환경측정의 결과, 시험에 영향을 미칠 것으로 생각되는 변화는 없었다.

동물은 스테인레스제 망사육상자(220 W×410 L×200 H mm)에 순화기간 및 검역기간 중에는 각각 5마리 이하씩, 투여기간 중에는 2마리 이하씩 넣어 실험하였으며 사육상자에는 시험번호 및 동물번호를 기입한 개체식별카드를 부착하였다. 사료는 실험동물용 고형사료(제일사료 주식회사)를 방사선조사(2.0 Mrad)하여 멸균한 후 자유섭취시켰으며, 물은 상수도를 미세여과장치(1 μm)와 자외선 유수 살균장치(Steritron SX-1, 대영설비주식회사)를 통과시켜 살균, 소독된 물을 물병을 이용하여 자유섭취시켰다.

투여용량의 설정 및 군분리

본 시험물질은 식품첨가물로 사용하고자 하는 올리고당류로서 이미 실시한 급성독성시험에서 10000 mg/kg 투여군에서도 시험물질의 과량투여에 의한 설사를 제외하고는 어떠한 이상소견도 관찰되지 않았고, 시험물질에 수분이 30% 정도 포함되어 있어 3000 mg/kg을 투여할 경우에 실제 투여되는 시험물질의 유효성분량은 2100 mg/kg으로 일반적으로 반복투여 독성시험에서 한계용량으로 사용하고 있는 1000-2000 mg/kg을 약간 상회하는 용량이므로 이를 고려하여 3000 mg/kg을 투여하는 최고용량군을 설정하였고 공비 3을 두어 아래로 2개의 군을 추가하였다. 또한 시험물질을 용해할 때 매체로 사용한 주사용 멸균증류수를 투여하는 매체대조군을 두었다.

동물의 군분리는 순화기간 중 건강한 동물의 체중을 측정한 후 5 g 간격으로 구분하여 각각의 평균체중에 가까운 동물들을 암수 각각 60마리씩 선발하였다. 선발된 암수 각 60마리는 각 군에 10 또는 20마리씩 균등한 체중으로 분배되도록 순위화한 체중과 난수를 이용하여 무작위법으로 분배하였다. 동물의 개체식별은 피모색소마킹법 및 개체식별카드 표시법으로 실시하였다.

시험물질의 조제 및 투여

시험물질은 투여직전에 최고용량군의 투여용량에 맞게 측량한 다음 용매인 주사용 멸균증류수에 용해하여 투여할 시험물질을 조제하였고, 이를 다시 주사용 멸균증류수로 각각 3배씩 단계적으로 희석하는 방법으로 설정 용량군의 투여할 시험물질을 조제하였다.

시험물질의 투여는 금속제 경구투여용 존데와 주사기를 이용하여 위내에 직접 강제 경구투여하였다. 투여액량은 투여개시 직전과 주 1-2회 측정된 체중을 기준으로 하여 5 ml/kg으로 하였으며, 투여횟수 및 투여기간은 매일 1회씩 13주간 투여하였고, 회복군은 13주간 투여후 휴식 4주간을 두었다.

관찰 및 검사항목

일반증상 및 사망동물 관찰 – 일반증상 및 사망동물의 관찰은 시험기간중 모든 동물에 대하여 매일 투여전 및 투여후 2회 이상 일반상태, 중독증상 및 사망유무를 관찰하였고, 체중측정은 모든 동물에 대하여 투여개시 직전에 1회, 이후 4주까지는 주 2회, 그리고 5주 이후부터는 주 1회의 빈도로 측정하였다.

사료섭취량과 물섭취량은 모든 동물에 대하여 사육상자별로 체중측정일에 정량을 급여하고 익일에 남은 양을 측정하여 개체별 평균사료섭취량(g/rat/day)과 개체별 평균 물섭취량(g/rat/day)을 계산하였다.

안검사 및 뇨검사 – 안검사는 투여 최종주 및 회복군의 부검전 1주일 이내에 매체대조군 및 각 투여군의 전례에 대하여 육안적인 관찰을 실시하였고, 매체대조군과 3000 mg/kg 투여군에서는 양안간접안저검사기(IO-H, Nietz instrument)와 산동제(브롬화수소산 호마트로핀, 삼일제약)를 이용하여 안저검사를 실시하였다.

뇨검사는 투여 최종주 부검개시 7일 이내에 생존한 암수 각 군별 5례의 동물과 회복기간에 생존한 전례에 대하여, 3시간 이내의 신선뇨를 채취하여 뇨비중, pH, 뇨단백(protein), 뇨당(glucose), 케톤체(ketone body), 잠혈(occult blood), 빌리루빈(bilirubin), 유로빌리노겐(urobilinogen) 및 아질산염(nitrite)을 뇨시험지(N-Multistix SG, Ames) 및 뇨자동분석장치(CliniTek-100, Ames)를 이용하여 검사하였다. 또 이 신선뇨를 5분간 1500 rpm으로 원심분리하여 얻어진 뇨침사를 S-M 염색을 실시한 후 광학현미경 하에서 상피세포, 원주, 백혈구 및 적혈구를 정성적으로 관찰하였다.

혈액학적 검사 및 혈액생화학적 검사 – 혈액학적 검사는

Table 1. Mortality of male and female rats treated orally with xylooligosaccharide[a]

Sex	Dose (mg/kg)	Test of weeks																		Mortality
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
Male	0	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
	333	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	-	-	-	-	0/10
	1000	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	-	-	-	-	0/10
	3000	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
Female	0	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
	333	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	-	-	-	-	0/10
	1000	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	-	-	-	-	0/10
	3000	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20

[a]Values are expressed as number of dead animals/total number of animals.

Table 2. Summary of clinical signs in male and female rats treated orally with xylooligosaccharide[a]

Sex		Male				Female			
Dose(mg/kg)		0	333	1000	3000	0	333	1000	3000
Terminal sacrifice		20	10	10	20	20	10	10	20
Signs	Loss of fur	3	1	0	0	0	0	1	1
	Reddish tear	0	0	2	0	0	0	0	0
	Loss of teeth	0	0	1	0	0	0	0	0
	Soft stool	0	0	0	1	0	0	0	1
	Lacrimation	0	0	1	0	0	0	0	0
	Abnomal incisor	0	0	1	0	0	0	0	0
	Edema	0	0	0	0	0	1	0	0
Total number of animals		20	10	10	20	20	10	10	20

[a]Values are expressed as animal numbers.

계획도살 시까지 생존한 모든 동물에 대하여 부검 전에 하룻밤 절식시킨 후, 에테르를 이용한 마취 상태에서 개복하여 후대정맥에서 혈액을 채혈하고 혈액 응고방지제로 EDTA-2K가 들어있는 채혈병(CBS 채혈병, 세원양행)에 넣어 실험에 사용하였다. 측정항목은 백혈구수(WBC), 적혈구수(RBC), 혈색소량(HGB), 헤마토크리트치(HCT), 평균적혈구용적(MCV), 평균적혈구혈색소량(MCH), 평균적혈구혈색소농도(MCHC), 혈소판수(PLT), 임파구(lymphocyte), 호중구(neutrophil), 단구(monocyte), 호산구(eosinophil), 호염기구(basophil) 등을 혈구자동계측장치(T-540 Coulter Counter, Coulter Counter Electronics)를 이용하여 측정하였다.

혈액생화학적 검사는 혈액학적검사와 같은 방법으로 후대정맥에서 채혈한 혈액을 혈청분리관(Cleanseals-P-S, Iatron Lab. Inc.)에 넣고 15분간 상온에 방치하였다가 3,000 rpm으로 10분간 원심분리하여 획득한 혈청을 실험에 이용하였다. 측정항목은 자동분석장치(Shimadzu-CL-7200, Shimadzu Co.)를 이용하여 Aspartate amino-transferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT), Alkaline phosphatase (ALP), Creatine phosphokinase (CPK), Glucose (GLU), 총단백질량 (TP), Albumin (ALB), Albumin/globulin ratio (A/G), Blood urea nitrogen (BUN), Creatinine (CRE), Triglyceride (TG), Phospholipid (PL-E), Total cholesterol (TCHO), Total bilirubin (TBIL), Calsium (Ca), Inorganic phosphorus (IP) 등을 측정하였고, 전해질 자동분석장치(644 Na, K, Cl Analyzer, Ciba-Corning)를 이용하여 Chloride (Cl), Sodium (Na), Potassium (K) 등을 측정하였다.

부검 및 장기중량 측정 – 계획도살 시까지 생존한 모든 동물(13주 투여후 도살한 주요군 및 13주 투여후 4주간 회복시킨 회복군)에 대하여 에테르 마취하에 후대정맥에서 혈액검사를 위한 채혈을 실시한 후, 복대동맥을 절단하여 방혈하는 방법으로 절박도살을 하고 부검하여 소견을 관찰하였다.

장기중량측정은 부검 후 뇌, 뇌하수체, 갑상선, 흉선, 폐, 심장, 간장, 비장, 신장, 부신, 고환, 전립선, 난소, 자궁, 타액선 등의 절대장기 중량을 전자저울(BP310S, Sartorius)을 이용하여 측정하였고, 부검전 절식된 체중에 대한 상대장기 중량을 산출하였다.

조직병리검사 – 부검한 모든 동물에 대하여 전 장기를 육안으로 관찰한 후 적출하여, 모든 육안적 병변과 피부(암컷은 유선포함), 저정낭, 전립선, 방광, 부고환, 난소, 자궁, 질, 비장, 췌장, 장간막임파절, 위, 십이지장, 공장, 회장, 맹장, 결장, 직장, 신장, 부신, 간장, 타액선, 하악임파절, 갑상

Table 3. Body weights in male and female rats treated orally with xylooligosaccharide[a]

Sex	Male				Female			
Dose(mg/kg)	0	333	1000	3000	0	333	1000	3000
0 days	132.7± 9.26	133.2± 9.18	135.4±10.10	134.5± 8.79	110.7± 6.36	112.1± 8.05	111.4± 7.02	111.6± 6.97
4	173.7±12.40	173.0±11.23	173.5±10.56	173.5±10.62	135.5± 8.64	136.4± 9.19	136.5± 9.70	137.8± 8.87
7	200.4±14.99	201.2±12.77	200.4±13.17	200.4±12.64	146.6±10.95	146.9± 9.67	149.3±10.29	147.9±10.89
11	235.1±18.60	235.5±14.73	232.5±12.29	234.3±14.78	162.0±12.33	161.5±11.36	163.5±13.01	163.2±12.05
14	261.5±20.93	262.9±16.03	258.6±13.71	259.5±15.11	172.7±12.02	170.7±12.83	172.4±14.84	172.1±13.72
18	291.3±23.42	292.9±18.81	288.4±13.64	290.6±17.59	185.7±12.12	181.3±13.05	185.2±15.21	184.9±15.76
21	313.8±26.29	315.0±20.35	310.3±16.34	311.3±18.11	195.9±14.39	190.8±15.31	194.0±15.81	196.5±16.58
25	335.3±26.12	341.6±23.21	336.0±15.97	337.3±20.33	210.9±16.18	203.2±17.25	207.9±18.68	207.1±18.12
28	353.2±29.18	355.3±21.85	350.4±17.91	351.0±21.99	217.1±18.65	211.7±18.42	211.9±17.40	215.6±17.30
35	387.4±33.93	387.9±24.65	385.7±20.40	385.2±23.94	229.0±14.89	224.4±21.99	227.1±19.06	230.8±19.25
42	415.5±38.28	414.7±25.67	416.0±22.83	412.5±27.06	243.9±15.59	234.3±23.42	235.5±18.69	238.0±19.19
49	437.9±40.99	435.4±29.46	438.0±28.55	434.5±28.21	254.7±18.85	244.6±23.19	246.9±22.57	251.6±19.44
56	456.8±44.21	453.2±29.31	460.1±30.80	451.0±29.29	262.0±19.25	252.7±26.48	253.1±19.80	257.6±22.39
63	469.9±46.23	467.1±31.93	469.2±39.92	468.5±30.08	267.6±19.74	257.9±27.58	261.7±17.10	265.2±22.05
70	482.3±46.25	479.8±33.65	484.4±37.97	482.5±32.48	275.5±20.82	266.0±28.12	265.9±16.19	269.4±21.37
77	498.8±49.50	498.7±35.21	501.7±41.60	498.6±33.98	283.3±22.26	272.5±27.42	270.6±18.15	277.6±21.16
84	507.8±51.27	502.7±34.60	506.8±42.17	505.6±36.30	285.2±22.53	278.6±29.04	277.2±17.09	282.0±22.05
89	511.9±49.65	502.6±36.84	508.3±46.06	510.1±35.33	287.5±22.84	277.1±26.59	276.6±17.30	279.6±21.01
98	519.4±54.94	-	-	535.6±46.39	287.4± 6.10	-	-	290.0±19.46
105	528.0±57.16	-	-	544.4±47.46	290.8± 7.42	-	-	297.1±21.33
112	528.6±57.00	-	-	548.9±49.11	292.5± 8.53	-	-	300.2±19.56
118	531.3±56.40	-	-	550.7±52.32	292.4± 9.63	-	-	294.7±16.93

[a]Values(unit : g) are expressed as means±S.D.

Table 4. Food consumption in male and female rats treated orally with xylooligosaccharide[a]

Sex	Male				Female			
Dose(mg/kg)	0	333	1000	3000	0	333	1000	3000
1 days	26.0±0.97	25.1±0.79	24.6±1.18**	24.7±0.91**	19.8±2.32	19.6±1.53	21.6±1.89	20.0±1.56
8	30.6±2.30	31.5±1.23	30.4±0.56	30.7±0.96	22.7±2.23	23.1±0.38	23.3±2.88	21.6±1.47
16	32.1±2.90	32.2±3.29	31.4±1.41	30.7±1.38	19.6±1.81	19.1±0.92	19.4±1.40	18.9±1.46
22	34.1±2.72	34.7±1.59	33.3±1.85	33.4±2.15	24.0±1.69	22.6±2.56	21.4±2.65	22.6±2.55
29	34.1±3.32	33.1±2.83	31.5±1.08	32.9±1.95	22.6±2.55	21.0±2.40	22.4±1.56	21.5±1.96
36	34.4±3.89	34.7±3.91	34.1±1.25	32.6±2.55	23.7±2.23	23.7±1.64	22.6±0.44	24.3±1.93
43	33.3±3.76	33.1±2.14	33.0±1.79	32.7±2.10	22.2±1.76	21.9±3.06	22.3±1.65	21.9±1.43
50	32.8±3.71	33.0±2.23	33.1±1.15	31.7±2.19	23.7±2.52	22.3±2.20	22.5±1.99	22.2±4.63
57	32.1±3.30	32.0±1.91	31.9±1.48	31.0±2.19	22.3±1.72	21.3±1.54	22.7±0.83	22.2±1.92
64	31.0±3.47	31.7±2.19	30.5±2.31	30.0±1.48	22.9±2.83	24.2±0.65	22.7±1.71	22.9±1.80
71	31.0±2.58	32.1±1.88	31.5±2.07	29.4±2.29	20.8±2.65	21.7±2.20	22.7±1.71	19.5±2.28
78	32.0±2.51	31.7±1.06	34.8±2.13	31.3±2.21	22.6±3.29	21.3±3.21	22.7±3.68	20.3±2.61
85	32.0±2.30	31.8±1.85	31.6±4.84	31.0±2.56	20.3±2.01	20.0±2.00	21.8±1.07	19.2±2.02
90	31.9±2.56	32.5±2.64	31.9±2.79	30.7±3.05	21.6±2.29	20.5±1.45	20.5±5.49	18.6±3.16
99	31.0±3.45	-	-	29.4±4.52	20.7±1.23	-	-	22.1±1.18
106	30.3±2.68	-	-	30.6±3.02	21.0±1.87	-	-	22.0±4.09
113	32.0±4.02	-	-	33.7±3.01	24.3±5.31	-	-	24.6±4.24
119	30.8±2.38	-	-	31.9±1.86	20.9±1.38	-	-	20.7±1.68

[a]Values (unit : g) are expressed as means±S.D.
**Significantly different from control ($p<0.01$).

선(상피소체 포함), 대동맥, 흉선, 심장, 폐장, 기관, 식도, 좌골신경, 골격근, 흉골, 대퇴골, 흉척수, 하드리안선, 뇌 및 뇌하수체는 10% 중성 포르말린 액에, 고환은 Bouin씨 액에, 안구는 Davidson씨 액에 고정하였다. 고정된 장기는 일반적인 조직처리과정을 거쳐 매체대조군과 최고용량군에서는 고정한 모든 장기를 대상으로 파라핀 포매, 박절하여 Hematoxtlin & Eesin 염색표본을 만들어 검경하였고, 저용량군과 중간용량군에서는 부검소견이 관찰된 장기에 대하

Table 5. Water consumption in male and female rats treated orally with xylooligosaccharide[a]

Sex	Male				Female			
Dose(mg/kg)	0	333	1000	3000	0	333	1000	3000
1 days	30.0±1.91	31.2±3.45	29.2±2.18	30.3±2.09	23.3±1.93	23.3±1.59	26.1±1.45	24.8±2.52
8	36.9±2.26	36.0±1.80	35.3±1.20	36.9±2.34	30.3±2.64	30.1±2.53	29.7±3.30	31.9±7.34
16	37.5±3.45	38.3±2.34	36.7±2.13	35.7±3.17	22.8±5.17	27.4±6.03	25.0±1.62	25.1±6.44
22	42.9±3.64	43.4±4.07	39.9±4.25	42.3±2.49	32.0±3.00	30.5±4.87	33.5±3.84	35.3±7.99
29	44.0±5.37	44.6±3.76	39.5±3.03	41.5±2.75	31.6±6.00	28.4±4.00	30.4±3.69	31.4±5.66
36	46.6±6.89	46.4±3.72	44.2±3.92	43.6±3.49	35.2±7.43	35.5±2.84	35.0±4.30	37.0±4.74
43	39.7±6.16	43.7±4.66	39.4±2.74	40.0±3.64	29.8±5.50	31.2±4.03	33.6±4.16	33.7±3.98
50	40.9±3.87	41.7±5.53	40.5±2.75	39.2±4.04	32.1±5.18	30.5±2.85	36.3±16.82	31.5±3.16
57	45.1±8.97	46.1±6.51	42.7±4.03	45.2±11.52	35.0±9.10	32.9±4.48	34.3±4.13	35.1±3.71
64	39.6±4.39	41.7±5.87	39.0±6.39	41.1±6.81	34.7±6.58	37.3±2.82	36.0±3.93	37.0±3.08
71	39.0±3.58	44.4±6.80	38.9±3.30	41.6±9.15	31.2±5.52	31.9±4.39	36.4±1.71	31.8±6.74
78	40.3±6.48	42.1±5.75	40.5±3.29	45.6±9.08	32.1±3.20	32.2±5.60	33.1±4.86	31.2±3.02
85	38.5±3.53	42.2±7.13	38.2±4.21	37.6±3.54	27.2±2.83	27.8±5.90	35.2±9.56	32.6±11.92
90	36.8±5.15	40.2±5.74	38.5±3.06	36.7±3.59	28.8±3.72	29.4±2.20	33.4±7.60	32.1±14.16
99	38.0±4.66	-	-	33.6±3.69	30.1±3.37	-	-	38.8±15.98
106	38.1±4.77	-	-	35.5±4.67	31.7±3.20	-	-	43.5±23.10
113	40.8±4.59	-	-	39.4±4.36	33.8±3.84	-	-	36.9±5.16
119	38.7±3.29	-	-	35.3±4.68	29.6±2.01	-	-	35.3±13.27

[a]Values(unit : g) are expressed as means±S.D.

여 염색표본을 만들어 검경하였다.

통계학적 분석

결과에 대한 통계분석은 Lab-Cat module (ver. 4.59) 또는 SAS program을 이용하고 검정 위험율을 5% 및 1%로 정하여 다중비교검정법을 실시하였다. 검사항목 중 체중, 사료섭취량, 물섭취량, 뇨량, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사 및 장기중량에 대하여는 일원배치분산분석을 유의수준 $\alpha = 0.05$로 검정하였고, 검정결과 유의한 결과가 나타날 경우에는 매체대조군과 투여군간에 차이가 있는지를 검사하기 위하여 다중비교법인 Dunnett's test를 실시하였다. 뇨량을 제외한 뇨검사 항목에 대해서는 순위화한 데이터를 이용한 비모수적 방법인 Kruskal-Wallis's H test를 실시하고, $p<0.05$인 경우 Scheffe's test를 이용하여 군간의 유의차를 조사하였다. 일반증상, 부검소견 및 병리조직학적 소견은 백분율(frequency)로 표시하고 필요에 따라 Fisher's exact test를 이용하여 군간의 유의차를 조사하였다.

결 과

일반증상 및 사망율

사망동물은 암수의 모든 투여군에서 관찰되지 않았고, 일반증상에서도 시험물질의 투여와 관련된 어떠한 변화도 관찰되지 않았다. 다만 산발적으로 탈모(loss of fur)가 수컷 매체대조군에서 3례, 333 mg/kg 투여군에서 1례, 암컷 1000 및 3000 mg/kg 투여군에서 각각 1례씩, 적색유루(reddish tear)와 절치의 이상(loss of teeth or abnormal incisor)이 수컷 1000 mg/kg 투여군에서 1례, 유루(lacrimation)가 수컷 1000 mg/kg 투여군에서 1례, 귓바퀴의 부종(edema)이 암컷 333 mg/kg 투여군에서 1례, 연변(soft stool)이 암수 3000 mg/kg 투여군에서 각각 1례씩 관찰되었으나 시험물질의 투여와는 관련이 없는 것으로 판단되었다.

체중변화, 사료섭취량, 물 섭취량에서도 암수의 모든 투여군에서 시험물질의 투여와 관련된 어떠한 증가 및 감소도 관찰되지 않았다. 다만 수컷 1000 및 3000 mg/kg 투여군에서 투여 1일째 통계학적으로 유의한 사료섭취량의 감소가 관찰되었으나, 일시적인 변화였고 그 양도 많지 않아 독성학적인 변화는 아니었다고 판단되었다.

안검사 및 뇨검사

안검사 및 뇨검사 결과 역시 암수의 모든 투여군에서 시험물질의 투여와 관련된 어떠한 이상 소견도 발견되지 않았다. 안검사의 경우 주요군의 수컷 1000 mg/kg 투여군에서 눈주위의 암적색 응고물(dark materials around eyes)이 1례에서 관찰되었으나 자연발생적인 변화였다. 또한, 뇨검사에서 주요군의 경우 수컷 3000 mg/kg 투여군에서 뇨 비중의 증가가 통계학적으로 유의하게 관찰되었으나 용량상관성이 없는 우발적인 변화로 판단되었다.

혈액학적 검사 및 혈액생화학적 검사

혈액학적인 검사 결과 암수의 모든 투여군에서 시험물질의 투여와 관련된 어떠한 이상도 관찰되지 않았다. 다만 주

Table 6. Urinalysis in male and female rats treated orally with xylooligosaccharide[a]

Period		At 13 weeks								At 4 weeks of recovery			
Sex		Male				Female				Male		Female	
Dose(mg/kg)		0	333	1000	3000	0	333	1000	3000	0	3000	0	3000
No. of animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Glucose	-	5	5	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	+/-	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bilirubin	-	5	4	4	4	2	2	4	2	4	5	2	4
	1+	0	1	1	1	3	3	1	3	1	0	3	1
	2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ketone	-	0	0	1	0	0	1	2	1	0	2	2	5
	+/-	3	2	3	3	5	4	3	4	3	2	3	0
	1+	2	3	1	2	0	0	0	0	1	1	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Specific gravity	≤1.005	4	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	1.010	0	3	2	0	0	0	1	1	2	1	0	2
	1.015	0	0	1	1	0	3	1	0	0	2	0	1
	1.020	1	0	1	4	0	1	2	1	1	2	1	2
	1.025	0	1	0	0	3	1	1	1	1	0	2	0
	≥1.030	0	0	0	0	2	0	0	1	1	0	1	0
pH	5.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6.0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	6.5	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	7.0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	2	0
	7.5	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	1
	8.0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	1
	8.5	2	2	3	3	0	2	2	1	4	3	2	2
	≥9.0	3	3	1	2	1	0	1	2	1	2	0	1
Protein	-	1	0	0	0	1	2	4	1	1	0	2	4
	+/-	1	1	2	0	1	1	1	0	2	1	0	0
	1+	2	1	2	3	3	2	0	3	1	2	2	1
	2+	1	3	1	1	0	0	0	1	1	2	1	0
	3+	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Urobilinogen	0.1	4	4	5	5	4	3	5	3	5	5	5	5
	1.0	1	1	0	0	1	2	0	2	0	0	0	0
	2.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	≥8.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nitrite	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	3	5
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Occult blood	-	4	3	3	3	3	5	5	5	4	4	5	5
	+/-	1	2	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	1+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	2+	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Color	yellow	5	5	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5
	yellowish brown	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

요군 암컷 333 mg/kg 투여군에서 평균적혈구 헤모글로빈양(MCH)의 통계학적인 유의성있는 감소가 인정되었으나 용량상관성이 없는 우발적인 변화였다. 회복군에서는 수컷 3000 mg/kg 투여군에서 백혈구(WBC) 중 임파구수

Table 6. Continued

Period			At 13 weeks								At 4 weeks of recovery			
Sex			Male				Female				Male		Female	
Dose(mg/kg)			0	333	1000	3000	0	333	1000	3000	0	3000	0	3000
No. of animals			5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Sediment	CAST	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	EPI	-	5	4	3	4	4	5	4	4	3	4	3	5
		±	0	1	2	1	1	0	1	1	2	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	WBC	-	5	5	4	5	4	4	4	4	5	5	5	5
		±	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0
		1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	RBC	-	5	5	4	5	4	4	5	4	5	5	5	5
		±	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		1+	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

[a]Values are expressed as animal numbers.

*Significantly different from control ($p<0.05$).

Table 7. Heamatological values in male and female rats treated orally with xylooligosaccharide[a]

	Sex	Male				Female			
	Dose(mg/kg)	0	333	1000	3000	0	333	1000	3000
At 13 weeks	WBC(10^3/μl)	13.73±2.83	11.56±4.23	13.31±4.39	12.31±2.59	7.71±2.39	7.76±3.02	6.52±1.66	6.50±1.31
	RBC(10^6/μl)	8.22±0.29	8.33±0.28	8.25±0.46	8.22±0.33	7.38±0.61	7.61±0.38	7.81±0.34	7.59±0.30
	HGB(10^3/μl)	15.6±0.43	15.8±0.33	15.5±0.72	15.6±0.63	14.6±1.06	14.6±0.64	15.1±0.45	15.1±0.54
	HCT(%)	45.2±1.51	45.7±1.38	45.2±2.02	45.3±1.75	42.5±2.85	42.7±1.98	44.3±1.80	43.6±1.51
	MCV(fl)	55.0±1.45	54.9±1.06	54.9±1.87	55.0±1.25	57.6±1.76	56.1±0.95	56.8±1.43	57.5±1.45
	MCH(pg)	18.9±0.67	18.9±0.39	18.8±0.74	19.0±0.44	19.8±0.53	19.2±0.36*	19.4±0.47	19.8±0.48
	MCHC(g/μl)	34.4±0.51	34.5±0.40	34.3±0.36	34.5±0.36	34.3±0.48	34.2±0.30	34.2±0.43	34.5±0.15
	PLT(10^3/μl)	1034±84.0	959±55.4	1004±100.1	1014±55.2	9641±84.4	9461±15.3	942±71.3	930±79.7
	RET.#($/10^3$)	14.4±4.30	11.5±3.87	15.6±5.78	13.1±3.70	13.71±1.80	9.8±5.20	9.4±3.17	10.3±4.32
	Neutrophil(10^3/μl)	1.73±0.81	1.46±0.55	2.35±1.88	1.44±0.63	0.98±0.44	1.15±0.64	0.66±0.31	0.75±0.20
	Eosinophil(10^3/μl)	0.11±0.11	0.13±0.11	0.10±0.11	0.09±0.10	0.04±0.11	0.06±0.09	0.05±0.06	0.04±0.05
	Basophil(10^3/μl)	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
	Lymphocyte(10^3/μl)	11.85±2.93	9.94±4.03	10.84±4.16	10.74±2.63	6.67±2.21	6.55±2.52	5.81±1.84	5.69±1.25
	Monocyte(10^3/μl)	0.05±0.11	0.03±0.07	0.03±0.06	0.04±0.09	0.01±0.03	0.01±0.02	0.00±0.00	0.01±0.03
At 4 weeks of recovery	WBC(10^3/μl)	12.27±2.70	-	-	9.22±2.40*	7.60±1.37	-	-	8.11±2.31
	RBC(10^6/μl)	8.45±0.40	-	-	8.01±0.31*	7.74±0.30	-	-	7.84±0.26
	HGB(10^3/μl)	15.4±0.65	-	-	14.9±0.65	15.1±0.62	-	-	15.4±0.47
	HCT(%)	45.5±1.95	-	-	43.6±1.65*	44.0±1.62	-	-	44.8±1.24
	MCV(fl)	53.9±1.20	-	-	54.5±1.44	56.9±1.53	-	-	57.2±0.58
	MCH(pg)	18.2±0.46	-	-	18.6±0.57	19.5±0.59	-	-	19.6±0.37
	MCHC(g/μl)	33.8±0.24	-	-	34.2±0.39**	34.2±0.31	-	-	34.4±0.43
	PLT(10^3/μl)	984±65.6	-	-	1028±87.5	893±71.4	-	-	913±68.6
	RET.#($/10^3$)	11.2±2.66	-	-	13.0±4.14	11.2±3.33	-	-	11.0±3.46
	Neutrophil(10^3/μl)	1.64±1.07	-	-	1.19±0.36	0.77±0.46	-	-	0.75±0.26
	Eosinophil(10^3/μl)	0.14±0.10	-	-	0.10±0.08	0.09±0.06	-	-	0.10±0.10
	Basophil(10^3/μl)	0.00±0.00	-	-	0.00±0.00	0.00±0.00	-	-	0.00±0.00
	Lymphocyte(10^3/μl)	10.49±2.69	-	-	7.92±2.55*	6.74±1.36	-	-	7.27±2.24
	Monocyte(10^3/μl)	0.00±0.00	-	-	0.01±0.04	0.00±0.00	-	-	0.00±0.00

[a]Values are expressed as means±S.D.

*Significantly different from control ($p<0.05$).

**Significantly different from control ($p<0.01$).

Table 8. Serum biochemical values in male and female rats treated orally with xylooligosaccharide[a]

	Sex	Male				Female			
	Dose(mg/kg)	0	333	1000	3000	0	333	1000	3000
At 13 weeks	AST(IU/L)	120.7±28.29	110.7±24.35	120.1±38.04	113.0±22.58	125.5±17.29	117.2±29.14	100.6±21.71	100.0±17.73
	ALT(IU/L)	42.0±6.47	47.2±6.66	45.0±7.45	48.0±7.51	39.8±9.58	41.6±17.11	29.8±2.83	32.6±6.97
	ALP(IU/L)	173.5±35.11	195.8±13.59	169.8±29.06	185.8±41.11	82.6±18.06	96.1±19.71	87.4±20.42	107.2±26.47
	BUN(mg/dl)	15.1±0.94	16.2±1.68	15.4±2.48	15.4±1.70	17.8±2.95	18.2±3.70	16.2±2.90	17.2±2.08
	CREA(mg/dl)	0.51±0.05	0.55±0.05	0.50±0.08	0.48±0.07	0.53±0.11	0.50±0.10	0.50±0.10	0.54±0.06
	GLU(mg/dl)	122.2±12.84	129.6±13.79	124.8±18.35	141.1±24.75	117.6±12.90	110.5±14.55	113.4±20.52	118.0±6.74
	T-CHO(mg/dl)	94.3±23.53	94.3±16.31	78.1±14.06	88.0±16.67	89.2±10.49	78.7±18.43	71.0±16.00	81.1±11.12
	T-BIL(mg/dl)	0.10±0.01	0.09±0.02	0.09±0.01	0.09±0.01	0.11±0.02	0.10±0.02	0.11±0.02	0.12±0.02
	TP(g/dl)	6.27±0.28	6.43±0.33	6.12±0.64	6.39±0.28	6.29±0.49	6.10±0.41	5.84±0.72	6.12±0.27
	ALB(g/dl)	4.34±0.18	4.42±0.15	4.24±0.31	4.44±0.13	4.65±0.30	4.54±0.31	4.44±0.46	4.56±0.14
	A/G(ratio)	2.26±0.16	2.22±0.20	2.33±0.39	2.32±0.32	2.96±0.62	2.97±0.50	3.27±0.50	2.95±0.26
	CPK(IU/L)	334.8±170.77	240.4±134.38	301.1±197.76	245.7±92.61	340.4±105.97	262.0±110.57	237.9±103.36	222.7±88.63
	TG(mg/dl)	115.8±48.08	100.4±19.57	82.6±24.99	100.0±34.47	54.9±20.78	47.2±27.82	44.5±27.66	52.0±14.94
	CA(mg/dl)	10.18±0.46	10.33±0.39	10.21±1.05	10.54±0.53	10.33±0.76	10.11±0.68	9.72±1.464	10.38±0.65
	IP(mg/dl)	7.14±0.81	7.08±0.78	7.14±1.07	7.36±1.00	6.42±1.25	6.50±1.11	6.31±1.44	6.42±1.56
	PL-E(mg/dl)	148.6±28.06	145.8±19.49	123.8±13.17*	139.4±16.23	174.7±13.05	156.4±32.08	145.0±27.53	163.2±16.39
	Na(mmole/l)	144.4±0.84	144.4±1.17	143.8±2.82	143.1±2.13	148.1±10.48	144.2±2.15	147.6±7.53	143.6±4.84
	K(mmole/l)	4.95±0.34	4.79±0.31	5.49±1.21	5.49±1.17	5.03±0.682	4.67±0.287	5.23±1.06	4.51±0.53
	Cl(mmole/l)	107.6±0.84	108.0±1.15	108.1±2.38	107.0±2.31	112.3±9.75	109.8±3.29	112.2±6.23	108.7±4.67
At 4 weeks of recovery	AST(IU/L)	116.9±19.45	-	-	129.3±30.47	122.9±37.31	-	-	126.2±21.77
	ALT(IU/L)	47.9±7.74	-	-	48.5±6.58	35.5±5.25	-	-	39.8±12.53
	ALP(IU/L)	170.2±35.27	-	-	159.1±17.47	74.4±16.03	-	-	80.7±18.14
	BUN(mg/dl)	16.2±1.54	-	-	17.6±2.03	21.0±3.49	-	-	20.2±2.49
	CREA(mg/dl)	0.60±0.06	-	-	0.56±0.06	0.68±0.02	-	-	0.66±0.07
	GLU(mg/dl)	127.4±10.79	-	-	134.6±11.46	150.2±26.86	-	-	138.4±19.26
	T-CHO(mg/dl)	88.2±13.23	-	-	95.5±13.86	98.2±14.95	-	-	89.3±19.12
	T-BIL(mg/dl)	0.10±0.01	-	-	0.10±0.01	0.12±0.02	-	-	0.12±0.02
	TP(g/dl)	6.37±0.32	-	-	6.34±0.43	6.81±0.27	-	-	6.63±0.53
	ALB(g/dl)	4.25±0.08	-	-	4.19±0.20	4.80±0.19	-	-	4.76±0.29
	A/G(ratio)	2.03±0.24	-	-	1.96±0.15	2.40±0.19	-	-	2.56±0.19
	CPK(IU/L)	267.4±138.23	-	-	340.8±172.09	309.5±176.45	-	-	313.1±133.69
	TG(mg/dl)	96.53±0.40	-	-	125.1±49.28	53.6±24.56	-	-	52.0±21.34
	CA(mg/dl)	10.60±0.25	-	-	10.63±0.40	11.24±0.46	-	-	11.37±0.77
	IP(mg/dl)	6.78±0.69	-	-	6.60±0.63	6.97±0.92	-	-	7.31±1.07
	PL-E(mg/dl)	133.3±15.48	-	-	143.2±21.11	180.8±23.34	-	-	167.3±25.20
	Na(mmole/l)	143.6±2.63	-	-	144.0±1.41	143.8±1.32	-	-	144.1±2.02
	K(mmole/l)	5.44±1.60	-	-	5.42±1.11	4.84±0.87	-	-	5.27±0.95
	Cl(mmole/l)	107.2±1.55	-	-	107.5±1.90	106.6±1.51	-	-	106.9±1.05

[a]Values are expressed as means±S.D.
*Significantly different from control ($p<0.05$).

(lymphocyte), 적혈구수(RBC)와 헤마토크리트치(HCT)의 감소와 평균적혈구혈색소농도(MCHC)의 증가가 통계학적으로 유의하게 관찰되었으나 생리적으로 정상적인 범위 내의 변화이고[6,14] 주요군에서 관찰되지 않아 생물학적 유의성이 의미 없는 변화라고 판단되었다.

혈액생화학적인 검사에서도 암수의 모든 투여군에서 시험물질의 투여와 관련된 어떠한 변화도 관찰되지 않았다. 다만 주요군의 경우 수컷 1000 mg/kg 투여군에서 인지질(PL-E)의 통계학적인 유의한 감소가 관찰되었으나 용량상관성이 없는 우발적인 변화로 판단되었다.

부검소견 및 장기중량

육안적인 부검소견에서는 주요군의 수컷 매체대조군과 3000 mg/kg 투여군에서 신장의 신우확장(pelvis dilatation)이 각각 1례, 고환의 위축(atrophy)이 매체대조군에서 1례가 관찰된 것을 포함하여 산발적으로 관찰되었으나, 모두 용량상관성이 없었고 일관성이 없는 우발적인 변화로 판단되었다. 회복군의 암컷 3000 mg/kg 투여군 3례에서 관찰된

Table 9. Gross findings in male and female rats treated orally with xylooligosaccharide[a]

Period	At 13 weeks								At 4 weeks of recovery			
Sex	Male				Female				Male		Female	
Dose(mg/kg)	0	333	1000	3000	0	333	1000	3000	0	3000	0	3000
Brain												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Hypophysis												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Adrenal gland-left												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Adrenal gland-right												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Liver												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Spleen												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Kidney-left												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	9(90%)	10(100%)	10(100%)	9(90%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	9(90%)	7(70%)
Pelvis dilatation	1(10%)			1(10%)							1(10%)	3(30%)
Kidney-right												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	9(90%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	9(90%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	9(90%)	10(100%)	10(100%)	8(80%)
Pelvis dilatation	1(10%)				1(10%)				1(10%)			2(20%)
Heart												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Testis-left/Ovary-left												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	9(90%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Atrophy	1(10%)											
Testis-right/Ovary-right												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	9(90%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Atrophy	1(10%)											
Prostate/Uterus												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Lung												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Thymus												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	9(90%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Congestion									1(10%)			
Thyroid gland-left												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Thyroid gland-right												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Salivary gland												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)

Table 9. continued.

Period	At 13 weeks								At 4 weeks of recovery			
Sex	Male				Female				Male		Female	
Dose(mg/kg)	0	333	1000	3000	0	333	1000	3000	0	3000	0	3000
Urinary bladder												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Seminal vesicle /Mammary gland												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Epididymis-left/Vagina												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Epididymis-right												
No. of observations	10	10	10	10	-	-	-	-	10	10	-	-
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)					10(100%)	10(100%)		
Preputial gland /Clitoral gland												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Pancreas												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Skin												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Stomach												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Duodenum												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Stomach												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Duodenum												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Jejunum												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Ileum												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	9(90%)	10(100%)	10(100%)
Glennish content										1(10%)		
Cecum												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Colon												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Rectum												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Artery												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)

Table 9. continued.

Period	At 13 weeks								At 4 weeks of recovery			
Sex	Male				Female				Male		Female	
Dose(mg/kg)	0	333	1000	3000	0	333	1000	3000	0	3000	0	3000
Cervical spinal cord												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Lumbar spinal cord												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Tongue												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Trachea												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Esophagus												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Sciatic nerve												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Muscle												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Femur												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Sternum												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Eye-left												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Eye-right												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Harderian gland-left												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Harderian gland-right												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Mesenteric lymph node												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Submandibular lymph node												
No. of observations	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Other												
No. of observations	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10
No gross findings	10(100%)	10(100%)	10(100%)	9(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)	10(100%)
Abdominal cavity												
No. of observations	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Yellow-green nodule	0	0	0	1(100%)								

[a]Values are expressed as animal numbers(the percentage of animal numbers).

신우확장 또한 자연발생적인 변화였고, 시험물질의 투여와 관련된 어떠한 소견의 변화도 관찰되지 않았다.

장기중량의 측정결과 절대장기중량에서는 주요군의 경우, 수컷의 모든 시험물질 투여군에서 흉선의 중량 감소

Table 10. Absolute and relative organ weights in male and female rats treated orally with xylooligosaccharide[a]

	Sex	Male				Female			
	Dose(mg/kg)	0	333	1000	3000	0	333	1000	3000
	Brain(g)	2.076±0.066	2.068±0.141	2.014±0.062	2.010±0.066	1.807±0.253	1.882±0.081	1.823±0.166	1.899±0.111
	Rel.wt.(%)[b]	0.427±0.045	0.435±0.034	0.424±0.034	0.425±0.026	0.667±0.110	0.729±0.059	0.702±0.078	0.732±0.044
	Hypophysis(g)	0.013±0.003	0.014±0.003	0.013±0.002	0.013±0.002	0.014±0.004	0.013±0.002	0.014±0.003	0.014±0.002
	Rel.wt.(%)	0.003±0.001	0.003±0.001	0.003±0.001	0.003±0.001	0.005±0.001	0.005±0.001	0.005±0.001	0.005±0.001
	Adrenal gland -left(g)	0.033±0.007	0.030±0.004	0.030±0.004	0.029±0.007	0.044±0.008	0.038±0.005	0.040±0.005	0.036±0.006*
	Rel.wt.(%)	0.007±0.002	0.006±0.001	0.006±0.001	0.006±0.001	0.016±0.002	0.015±0.002	0.015±0.002	0.014±0.003
	Adrenal gland -right(g)	0.030±0.003	0.029±0.003	0.029±0.005	0.032±0.007	0.038±0.004	0.033±0.006*	0.038±0.004	0.034±0.004
	Rel.wt.(%)	0.006±0.000	0.006±0.001	0.006±0.001	0.007±0.001	0.014±0.001	0.013±0.003	0.015±0.002	0.013±0.002
	Adrenal gland -total(g)	0.063±0.008	0.059±0.006	0.059±0.007	0.061±0.007	0.083±0.012	0.071±0.010*	0.077±0.008	0.070±0.009*
	Rel.wt.(%)	0.013±0.002	0.013±0.001	0.012±0.002	0.013±0.001	0.030±0.003	0.027±0.005	0.030±0.004	0.027±0.004
	Liver(g)	13.158±1.492	12.322±1.207	12.429±1.786	12.135±0.814	7.017±0.857	6.241±0.644*	6.457±0.426	6.164±0.397**
	Rel.wt.(%)	2.678±0.110	2.584±0.154	2.590±0.176	2.562±0.112	2.565±0.148	2.404±0.099	2.482±0.164	2.379±0.193*
	Spleen(g)	0.758±0.073	0.709±0.070	0.750±0.129	0.674±0.126	0.488±0.055	0.458±0.067	0.420±0.047	0.423±0.071
	Rel.wt.(%)	0.155±0.010	0.150±0.018	0.158±0.027	0.142±0.024	0.179±0.018	0.178±0.032	0.161±0.015	0.163±0.022
	Kidney-left(g)	1.485±0.190	1.422±0.150	1.447±0.167	1.466±0.159	0.879±0.153	0.824±0.063	0.826±0.095	0.811±0.056
	Rel.wt.(%)	0.303±0.033	0.298±0.018	0.302±0.018	0.309±0.028	0.320±0.033	0.318±0.016	0.318±0.038	0.312±0.013
	Kidney-right(g)	1.498±0.153	1.449±0.153	1.451±0.166	1.426±0.127	0.920±0.206	0.829±0.060	0.857±0.048	0.833±0.085
	Rel.wt.(%)	0.306±0.029	0.304±0.018	0.303±0.015	0.301±0.020	0.335±0.057	0.320±0.015	0.330±0.020	0.321±0.025
	Kidney-total(g)	2.984±0.338	2.871±0.297	2.897±0.329	2.892±0.282	1.799±0.355	1.653±0.116	1.683±0.132	1.644±0.135
At 13	Rel.wt.(%)	0.609±0.061	0.602±0.034	0.605±0.032	0.610±0.047	0.655±0.090	0.638±0.027	0.647±0.054	0.633±0.035
weeks	Heart(g)	1.487±0.120	1.371±0.115	1.403±0.149	1.426±0.116	0.962±0.106	0.882±0.065	0.931±0.075	0.948±0.091
	Rel.wt.(%)	0.304±0.029	0.288±0.023	0.294±0.027	0.301±0.014	0.353±0.029	0.342±0.035	0.358±0.033	0.365±0.027
	Testis/Ovary-left(g)	1.715±0.307	1.777±0.112	1.814±0.150	1.773±0.169	0.046±0.013	0.045±0.010	0.047±0.008	0.047±0.007
	Rel.wt.(%)	0.351±0.070	0.374±0.021	0.382±0.045	0.375±0.038	0.017±0.004	0.017±0.003	0.018±0.003	0.018±0.003
	Testis/Ovary-right(g)	1.713±0.354	1.765±0.124	1.814±0.119	1.724±0.179	0.048±0.010	0.048±0.009	0.053±0.010	0.048±0.007
	Rel.wt.(%)	0.350±0.077	0.371±0.027	0.382±0.039	0.365±0.041	0.018±0.003	0.019±0.004	0.020±0.005	0.018±0.003
	Testis/Ovary-total(g)	3.427±0.650	3.542±0.232	3.628±0.267	3.497±0.345	0.094±0.021	0.094±0.015	0.100±0.014	0.095±0.011
	Rel.wt.(%)	0.702±0.145	0.745±0.048	0.764±0.084	0.740±0.079	0.035±0.007	0.036±0.006	0.038±0.007	0.037±0.005
	Prostate/Uterus(g)	0.650±0.136	0.740±0.131	0.720±0.109	0.705±0.147	0.549±0.183	0.558±0.213	0.466±0.084	0.540±0.179
	Rel.wt.(%)	0.135±0.038	0.156±0.030	0.151±0.019	0.148±0.027	0.201±0.065	0.213±0.066	0.180±0.041	0.207±0.062
	Lung(g)	1.626±0.132	1.588±0.139	1.597±0.130	1.644±0.191	1.249±0.138	1.118±0.100	1.171±0.104	1.201±0.135
	Rel.wt.(%)	0.332±0.013	0.334±0.025	0.335±0.018	0.347±0.033	0.458±0.046	0.434±0.049	0.450±0.041	0.461±0.033
	Thymus(g)	0.446±0.144	0.311±0.089*	0.303±0.069**	0.331±0.095*	0.285±0.062	0.267±0.044	0.234±0.028	0.252±0.043
	Rel.wt.(%)	0.091±0.027	0.065±0.018*	0.064±0.015*	0.070±0.018	0.104±0.018	0.103±0.015	0.090±0.009	0.097±0.015
	Thyroid gland -left(g)	0.011±0.003	0.013±0.003	0.010±0.002	0.010±0.003	0.009±0.004	0.007±0.003	0.008±0.002	0.010±0.002
	Rel.wt.(%)	0.002±0.001	0.003±0.001	0.002±0.001	0.002±0.001	0.003±0.001	0.003±0.001	0.003±0.001	0.004±0.001
	Thyroid gland -right(g)	0.011±0.003	0.012±0.003	0.012±0.003	0.012±0.003	0.009±0.003	0.009±0.002	0.007±0.002	0.009±0.002
	Rel.wt.(%)	0.002±0.001	0.002±0.001	0.002±0.001	0.002±0.001	0.003±0.001	0.003±0.001	0.003±0.001	0.003±0.001
	Salivary gland(g)	0.762±0.111	0.758±0.058	0.734±0.082	0.746±0.062	0.469±0.076	0.443±0.043	0.437±0.044	0.410±0.040
	Rel.wt.(%)	0.155±0.017	0.160±0.013	0.154±0.015	0.158±0.010	0.171±0.015	0.172±0.017	0.168±0.019	0.158±0.016
	Brain(g)	2.115±0.067	-	-	2.090±0.058	1.908±0.070	-	-	1.915±0.070
	Rel.wt.(%)	0.428±0.047			0.406±0.040	0.698±0.032			0.698±0.043
	Hypophysis(g)	0.013±0.002	-	-	0.014±0.002	0.014±0.003	-	-	0.014±0.003
	Rel.wt.(%)	0.003±0.001			0.003±0.001	0.005±0.001			0.005±0.001
	Adrenal gland -left(g)	0.033±0.007	-	-	0.030±0.003	0.033±0.005	-	-	0.039±0.007*
	Rel.wt.(%)	0.007±0.001			0.006±0.001	0.012±0.002			0.015±0.003
At 4	Adrenal gland -right(g)	0.028±0.007	-	-	0.026±0.003	0.035±0.004	-	-	0.038±0.006
weeks	Rel.wt.(%)	0.006±0.001			0.005±0.001	0.013±0.001			0.014±0.002
of	Adrenal gland -total(g)	0.061±0.012	-	-	0.057±0.006	0.068±0.006	-	-	0.077±0.012
recovery	Rel.wt.(%)	0.012±0.002			0.011±0.002	0.025±0.003			0.028±0.005
	Liver(g)	13.128±1.902	-	-	13.699±1.742	6.781±0.228	-	-	6.934±0.642
	Rel.wt.(%)	2.644±0.127			2.634±0.133	2.478±0.075			2.520±0.170
	Spleen(g)	0.769±0.116	-	-	0.739±0.105	0.446±0.048	-	-	0.452±0.041
	Rel.wt.(%)	0.155±0.017			0.143±0.018	0.163±0.016			0.165±0.019
	Kidney-left(g)	1.575±0.170	-	-	1.501±0.132	0.825±0.034	-	-	0.884±0.092
	Rel.wt.(%)	0.316±0.019			0.290±0.024*	0.302±0.018			0.322±0.032

Table 10. continued.

	Sex	Male				Female			
	Dose(mg/kg)	0	333	1000	3000	0	333	1000	3000
	Kidney-right(g)	1.572±0.183	-	-	1.525±0.146	0.846±0.046	-	-	0.929±0.095*
	Rel.wt.(%)	0.316±0.023			0.295±0.029	0.309±0.018			0.339±0.038*
	Kidney-total(g)	3.146±0.349	-	-	3.026±0.265	1.672±0.072	-	-	1.813±0.179*
	Rel.wt.(%)	0.632±0.041			0.585±0.050*	0.612±0.034			0.660±0.068
	Heart(g)	1.526±0.184	-	-	1.500±0.161	0.961±0.085	-	-	0.927±0.068
	Rel.wt.(%)	0.306±0.020			0.290±0.025	0.352±0.035			0.338±0.031
	Testis/Ovary-left(g)	1.834±0.170	-	-	1.814±0.123	0.041±0.006	-	-	0.047±0.009
	Rel.wt.(%)	0.371±0.048			0.351±0.027	0.015±0.002			0.017±0.004
	Testis/Ovary-right(g)	1.808±0.135	-	-	1.817±0.108	0.041±0.007	-	-	0.048±0.008
	Rel.wt.(%)	0.366±0.047			0.352±0.023	0.015±0.002			0.018±0.004*
At 4	Testis/Ovary-total(g)	3.642±0.301	-	-	3.630±0.228	0.082±0.011	-	-	0.095±0.016*
weeks	Rel.wt.(%)	0.737±0.094			0.702±0.050	0.030±0.003			0.035±0.007
of	Prostate/Uterus(g)	0.595±0.150	-	-	0.602±0.184	0.549±0.121	-	-	0.506±0.125
recovery	Rel.wt.(%)	0.119±0.028			0.116±0.035	0.201±0.048			0.185±0.048
	Lung(g)	1.663±0.146	-	-	1.590±0.150	1.174±0.090	-	-	1.238±0.120
	Rel.wt.(%)	0.336±0.033			0.308±0.038	0.429±0.031			0.450±0.039
	Thymus(g)	0.294±0.086	-	-	0.275±0.093	0.252±0.049	-	-	0.200±0.044*
	Rel.wt.(%)	0.060±0.019			0.053±0.018	0.092±0.016			0.073±0.015*
	Thyroid gland -left(g)	0.013±0.004	-	-	0.010±0.002*	0.008±0.002	-	-	0.008±0.002
	Rel.wt.(%)	0.003±0.001			0.002±0.001*	0.003±0.001			0.003±0.001
	Thyroid gland -right(g)	0.013±0.004	-	-	0.011±0.002	0.009±0.003	-	-	0.007±0.001
	Rel.wt.(%)	0.003±0.001			0.002±0.001	0.003±0.001			0.003±0.001
	Salivary gland(g)	0.748±0.097	-	-	0.732±0.084	0.477±0.044	-	-	0.447±0.057
	Rel.wt.(%)	0.151±0.018			0.142±0.020	0.174±0.018			0.163±0.017

[a]Values are expressed as means±S.D.
[b]Relative organ weights were expressed as the percentage of organ weights to body weights.
*Significantly different from control ($p<0.05$).
**Significantly different from control ($p<0.01$).

가, 암컷의 333 및 3000 mg/kg 투여군에서 간장 중량감소가, 암컷의 333 mg/kg 투여군에서 우측부신 중량의 감소가 그리고 암컷 3000 mg/kg 투여군에서 좌측부신의 중량의 감소가 통계학적으로 유의하게 관찰되었으나 우발적인 변화였다. 상대장기 중량에서는 주요군의 경우, 수컷 333 및 1000 mg/kg 투여군에서 흉선중량의 감소가 관찰되었고 암컷 3000 mg/kg 투여군에서 간장의 중량감소가 통계학적으로 유의하게 관찰되었으나 병리조직학적인 변화가 동반되지 않았고 그 변화의 정도가 용량상관성이 인정되지 않아 시험물질의 투여에 의해 일어난 변화는 아니라고 판단되었다.

회복군에서는 수컷 3000 mg/kg 투여군의 좌측 갑상선의 절대 및 상대중량의 감소와, 좌측 신장의 상대중량 감소가 관찰되었고, 암컷 3000 mg/kg 투여군에서 좌측 부신의 절대중량 증가, 우측 신장의 절대 및 상대중량 증가, 흉선의 절대 및 상대중량 감소, 좌우난소의 합한 절대중량의 증가 및 우측난소의 상대중량 증가가 통계학적으로 유의하게 관찰되었으나 주요군에서 나타난 변화와 일치하지 않았고 병리조직학적으로도 어떠한 이상 소견도 관찰되지 않아 시험물질의 투여에 의한 독성학적인 변화로 판단되지 않았다.

조직병리 검사

병리조직학적인 검사에서도 시험물질의 투여와 관련된 어떠한 이상 소견도 관찰되지 않았다. 다만 자연발생적으로 관찰된 증상들은 주요군의 경우, 수컷의 매체대조군에서 신장의 신증(nephropathy), 광물질침착(mineralization), 방광의 호산성물질(eosinophilic material), 뇌하수체의 낭포(cyst), 고환의 정세관 위축(testicular atrophy), 부고환의 무정자증(aspermia)이 각각 1례씩, 신장의 수신증(hydronephrosis)과 간의 육아종(granuloma)이 각각 2례씩, 췌장의 만성염증(inflammation, chronic), 전립선의 만성염증 및 간의 만성염증이 각각 4례, 8례 및 5례에서 관찰되었다. 3000 mg/kg 투여군에서 신장의 수신증, 방광의 호산성물질, 갑상선의 ultimobranchial cyst, 췌장의 만성염증과 간의 육아종이 각각 2례씩, 간의 만성염증과 전립선의 만성염증이 각각 4례와 5례가 관찰되었다.

암컷의 매체대조군에서 신장의 수신증과 신증, 췌장의 만성염증 및 위축과 하더선의 만성염증이 각각 1례씩, 갑상선의 ultimobranchial cyst와 간의 만성염증이 각각 4례와 5례가 관찰되었다. 3000 mg/kg 투여군에서 신장의 신증과 폐의 육아종이 각각 1례씩, 신장의 광물질침착과 하더선의

Table 11. Incidence of histopathological finding in male and female rats treated orally with xylooligosaccharide[a]

Period	At 13 weeks				At 4 weeks of recovery			
Sex	Male		Female		Male		Female	
Dose(mg/kg)	0	3000	0	3000	0	3000	0	3000
No. of animals	10	10	10	10	10	10	10	10
Kidney								
Hydronephrosis	2(20)	2(20)	1(10)	0	0	0	1(10)	3(30)
Nephropathy	1(10)	0	1(10)	1(10)	0	0	0	0
Mineralization	1(10)	0	0	2(20)	0	0	0	0
Urinary bladder								
Lumen:eosinophilic material	1(10)	2(20)	0	0	3(30)	4(40)	0	0
Srernum	0	0	0	0	0	0	0	0
Femur	0	0	0	0	0	0	0	0
Spleen	0	0	0	0	0	0	0	0
Thymus	0	0	0	0	0	0	0	0
Submandibular lymph node	0	0	0	0	0	0	0	0
Mesenteric lymph node	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivary gland	0	0	0	0	0	0	0	0
Pancreas								
Inflammation, chronic	4(40)	2(20)	1(10)	0	0	1(10)	1(10)	3(30)
Acinus:atrophy	0	0	1(10)	0	1(10)	0	1(10)	0
Muscle	0	0	0	0	0	0	0	0
Sciatic nerve	0	0	0	0	0	0	0	0
Artery	0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebrum	0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebellum	0	0	0	0	0	0	0	0
Spinal cord	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye	0	0	0	0	0	0	0	0
Harderian gland								
Inflammation, chronic	0	0	1(10)	2(20)	0	0	1(10)	2(20)
Skin	0	0	0	0	0	0	0	0
Adrenal gland								
Cortex; degeneration, cystic	0	0	0	0	0	0	1(10)	0
Thyroid gland								
Ultimobranchial cyst	0	2(20)	4(40)	3(30)	1(10)	2(20)	1(10)	6(60)
Pituitary gland								
Cyst	1(10)	0	0	0	0	2(20)	1(10)	0
Lung								
Granuloma	0	0	0	1(10)	0	0	0	0
Trachea	0	0	0	0	0	0	0	0
Esophagus	0	0	0	0	0	0	0	0
Stomach	0	0	0	0	0	0	0	0
Duodenum	0	0	0	0	0	0	0	0
Jejunum	0	0	0	0	0	0	0	0
Ileum	0	0	0	0	0	0	0	0
Cecum	0	0	0	0	0	0	0	0
Colon	0	0	0	0	0	0	0	0
Rectum	0	0	0	0	0	0	0	0
Heart	0	0	0	0	0	0	0	0
Liver								
Granuloma	2(20)	2(20)	0	0	1(10)	0	2(20)	2(20)
Inflammation, chronic	5(50)	4(40)	5(50)	4(40)	4(40)	5(50)	6(60)	2(20)
Testis/Ovary								
Testicular atrophy	1(10)	0	0	0	1(10)	0	0	0
Epididymis/Uterus								
Aspermia	1(10)	0	0	0	0	0	0	0

Table 11. Continued.

Period	At 13 weeks				At 4 weeks of recovery			
Sex	Male		Female		Male		Female	
Dose(mg/kg)	0	3000	0	3000	0	3000	0	3000
No. of animals	10	10	10	10	10	10	10	10
Prostate/Vagina								
Inflammation, chronic	8(80)	5(50)	0	0	7(70)	3(30)	0	0
Seminal vesicle/Mammary gland	0	0	0	0	0	0	0	0

[a]Values are expressed as animal numbers(the percentage of animal numbers).

만성염증이 각각 2례씩, 갑상선의 ultimobranchial cyst와 간의 만성염증이 각각 3례와 4례가 관찰되었다.

회복군에서는 수컷의 매체대조군에서 췌장의 위축, 갑상선의 ultimobranchial cyst, 고환의 정세관 위축과 간의 육아종이 각각 1례씩, 방광의 호산성물질, 간의 만성염증과 전립선의 만성염증이 각각 3례, 4례와 7례가 관찰되었다. 3000 mg/kg 투여군에서 췌장의 만성염증이 1례, 갑상선의 ultimobranchial cyst와 뇌하수체의 낭포가 각각 2례씩, 전립선의 만성염증, 방광의 호산성물질과 간의 만성염증이 각각 3례, 4례와 5례가 관찰되었다. 암컷의 매체대조군에서 신장의 수신증, 췌장의 만성염증 및 위축, 하더선의 만성염증, 부신피질의 낭포변성, 갑상선의 ultimobranchial cyst와 뇌하수체의 낭포가 각각 1례씩, 간의 육아종과 만성염증이 각각 2례와 6례가 관찰되었다. 3000 mg/kg 투여군에서 하더선의 만성염증, 간의 육아종과 만성염증이 각각 2례씩, 신장의 수신증과 췌장의 만성염증이 각각 3례씩, 갑상선의 ultimobranchial cyst가 6례 관찰되었다.

고 찰

Xylo올리고당의 반복 경구 투여에 의한 독성을 조사하기 위하여 암수 공히 매체대조군과 333, 1000 및 3000 mg/kg의 용량으로, 10 또는 20 마리의 SD 계통 암수 랫드에 13주간 반복 경구투여하고 4주간의 회복기간을 두어 동물의 사망과 일반증상관찰, 체중측정, 사료와 물섭취량 측정, 안검사, 뇨검사, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 부검소견 관찰, 장기중량 측정 및 병리조직학적인 검사를 실시하였다.

본 시험에서 모든 측정 및 검사항목에서 시험물질의 투여와 관련된 어떠한 변화도 관찰되지 않았다. 장기중량에서 수컷의 모든 투여군에서 관찰된 흉선의 절대장기중량 감소와, 333 및 1000 mg/kg 투여군에서 관찰된 흉선의 상대장기중량 감소는 최저용량군인 333 mg/kg 투여군에서 가장 많이 변화하여 용량상관성이 없었으며 병리조직학적으로도 어떠한 이상소견이 관찰되지 않았고 혈액학적인 검사를 포함한 다른 변화와의 관련성도 찾을 수 없는 바 매체대조군에서 우발적으로 중량이 증가한 것으로 판단되므로 시험물질의 투여에 의한 변화로 판단되지는 않았다. 이는 historical data에서 수컷 SD 랫드의 18주령째 흉선의 중량이 0.25~0.35 g으로 나타나 있어[3,11] 이를 뒷받침 해준다고 생각된다. 암컷의 회복군에서도 흉선의 절대 및 상대중량의 감소가 통계학적으로 유의하게 관찰되었으나 이 또한 암컷의 주요군에서는 관찰되지 않았고 병리조직학적인 변화도 없는 우발적인 변화로 판단되었다. 그 밖의 장기중량에서 관찰된 통계학적으로 유의한 변화도 병리조직학적인 검사에서 이상이 없었고 용량상관성이 결핍되어 있어 시험물질의 투여와 관련된 변화는 아니라고 판단된다.

병리조직학적 검사 결과 수컷에서 신장의 수신증, 신증, 광물질침착, 방광의 호산성물질, 췌장의 만성염증 및 위축, 갑상선의 ultimobranchial cyst, 뇌하수체의 낭포, 간의 육아종과 만성염증, 고환의 정세관 위축, 부고환의 무정자증과 전립선의 만성염증이 관찰되었고, 암컷에서 신장의 수신증, 신증, 광물질침착, 췌장의 만성염증, 위축, 하더선의 만성염증, 부신피질의 낭포변성, 갑상선의 ultimobranchial cyst, 뇌하수체의 낭포, 폐의 육아종과 간의 육아종 및 만성염증이 관찰되었다. 간의 육아종 및 만성염증, 신장의 신증 및 수신증, 하더선의 만성염증, 췌장의 만성염증과 전립선의 만성염증은 발생빈도와 병변정도에 있어서 매체대조군과 비교시 비슷하거나 미약하여 시험물질에 의한 변화가 아닌 것으로 판단된다. 췌장의 위축, 뇌하수체의 낭포, 부신피질의 낭포변성, 고환의 정세관 위축과 부고환의 무정자증이 본 시험에서는 매체대조군에서만 관찰되었는데 흔히 이 변화들은 낮은 발생빈도로 자연발생적으로 관찰된다. 신장의 광물질침착과 폐의 육아종은 매체대조군과 3000 mg/kg 투여군에서 미약한 발생빈도와 변화정도로 관찰되었는데 이러한 병변도 낮은 발생빈도를 보이는 자연발생적인 병변으로 판단된다. 방광의 호산성물질은 정액이 역류하여 나타난 것으로 정액성분인 단백질과 정자에 의해 호산성으로 관찰되며 이는 시험물질과 무관한 변화이다. 갑상선의 ultimobranchial cyst는 발생기에 ultimobranchial body로부

터 유래하여 잔존하는 선천성 이상구조물로 흔히 자연발생적으로 관찰된다[1].

이상의 결과로 보아 본 시험에서 xylo올리고당의 반복 경구 투여에 의한 독성시험에서 표적장기는 관찰할 수 없었고 어떠한 독성학적인 변화도 관찰되지 않아 무해용량은 암수 모두 3000 mg/kg을 상회할 것으로 추정되었다.

감사의 글

본 연구는 과학기술부 특정연구개발사업 중 선도기술개발사업(G7; #98-G-08-03-A-06) 연구비의 지원을 받아 수행된 연구의 일부로서 이에 감사드립니다.

국문요약

시험물질 xylooligosaccharide의 아급성경구독성을 조사하기 위하여 SD 계통의 랫트에 암수 각각 0, 333, 1000 및 3000 mg/kg의 용량으로 10 또는 20마리씩 13주간 반복경구투여하고 4주간의 회복기간을 두어 사망율, 일반증상 관찰, 체중측정, 사료와 물섭취량 측정, 안검사, 뇨검사, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 부검소견 관찰, 장기중량 측정 및 병리조직학적 검사를 실시하였다. 시험기간 중 암수의 모든 시험군에서 사망동물은 관찰되지 않았으며 모든 측정 및 검사항목에서 시험물질의 투여에 기인한 것으로 판단되는 변화는 관찰되지 않았다. 일부 검사에서 대조군과 유의성이 있는 차이를 보이는 항목이 있었으나 용량의존성이 없고 모두 우발적 변화로 판단되었고, 일부 관찰된 병리조직학적 병변은 자연발생적인 것으로 판단되었다. 이상의 결과로부터 xylo올리고당의 반복경구투여에 의한 독성시험에서 표적장기는 관찰할 수 없었고 어떠한 독성학적인 변화도 관찰되지 않아 무해용량은 암수 모두 3000 mg/kg을 상회할 것으로 평가된다.

참고문헌

1. Haschek, W.M. and Rousseaux, C.G.: *Handbook of Toxicologic Pathology*, Academic Press, New York (1994).
2. Koo, B.J., Oh, H.G., Cho, K.H., Yang, C.K., Jung, K.H. and Ryu, D.Y.: Purification and Characterization of *Clostridium thermocellum* Xylanase from Recombinant *Escherichia coli*. *J. Microbiol. Biotechnol*, **6**, 414-419 (1996).
3. KRICT: *A 13-week oral toxicity study of LGC-40863 in Sprague-Dawley rats*, Taejon (1996).
4. Masako, O., Hirofumi, K., Reiko, I., Shigeaki, F. and Nobuya, M.: *In vitro* Digestibility and *in vivo* Utilization of Xylobiose. 日本榮養・食糧學會誌, **44**, 41-44 (1991).
5. Masako, O., Shigeaki, F. and Nobuya, M.: Effect of Xylooligosaccharide on the Growth of Bifidobacteria. Bifidobacteria Microflora, 9, 77-86 (1990).
6. Mitruka, B.M. and Rawnsley, H.M.: *Clinical Biochemical and Hematological Reference Values in Normal Experimental Animals and Normal Humans*, Masson Publishing Inc., New York, pp. 57-67 (1981).
7. Oh, H.G., Lee, J.W., Lee, C.S., Park, Y.J., Lee, U.T., Yang, C.K. and Yoon, S.W.: Production of Xylooligosaccharide from the Corncob Xylan using the *Clostridium thermocellum* Xylanase from Recombinant *Bacillus subtilis*. *KSAM Fall Scientific Meeting*, Oct., p. 332 (1998).
8. Oh, H.G., Park, Y.J., Lee, U.T., Lee, J.W., Lee, C.S., Rhew, B.K., Yang, C.K., Yoon, S.W. and Kang, B.H.: Bacterial Reverse Mutation Assay of Xylooligosaccharide. *J. Fd Hyg. Safety*, **14(3)**, 259-264 (1999).
9. Park, Y.J., Oh, H.G., Lee, U.T., Lee, J.W., Lee, C.S., Rhew, B.K., Yang, C.K., Yoon, S.W. and Kang, B.H.: Acute Oral Toxicity of Xylooligosaccharide in Rats. *J. Fd Hyg. Safety*, **14(3)**, 255-258 (1999).
10. Shigeaki, F., Masako, O., Nobuya, M. and Kunimasa, K.: Properties and Production of Xylooligosaccharide. 澱粉科學, **37**, 69-77 (1990).
11. Tanaka, A. et al: Response to commercial low protein diet in Crj:CD(SD) IGS Rats, *CD(SD) IGS-1998*, pp. 19-30 (1998).
12. Takumi, K., Masako, O., Shigeaki, F. and Kunimasa, K.: Effect of Xylooligosaccharides on Feces of Men. *Nippon Nogeikagaku Kaishi*, **65**, 1651-1653 (1991).
13. 菓子總合技術センター: 飮食料品機能性素材有效利用技術シリーズ, No.12, 三勇社, 東京, pp. 1-11 (1992).
14. 강부현 등: Ktc:Sprague-Dawley 랫드의 혈액학・혈액생화학치의 자료분석, 한국실험동물학회지, **11(2)**, 141-145 (1995).
15. 이지완, 박윤제, 오화균, 이창승, 이운택, 양창근, 윤세왕: 옥수수심(Corncob)으로부터 Xylan 추출, 한국생물공학회 춘계학술 *Proceeding*, April, pp. 466-469 (1999).