

2,4-ペンタンジオンの吸入ばく露によるがん原性試験結果

日本バイオアッセイ研究センター

1 被験物質について

1-1 名称等

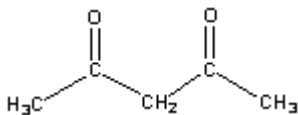
名称：2,4-ペンタンジオン (2,4-Pentanedione)

別名：アセチルアセトン

CAS No. : 123-54-6

1-2 構造式及び分子量 (文献1)

構造式：



分子量：100.12

1-3 物理化学的性状 (文献1)

性状：無色透明の液体

沸点：139°C (746mmHg)

蒸気圧：2.96mmHg (20°C)

比重：0.9721 (25°C/4°C)

溶解性：水、アセトン、エタノールに可溶

保管条件：室温で暗所に保管

1-4 用途 (文献2)

触媒用 (金属キレート)、溶剤合成中間原料、接着剤、メッキ用、燃料添加剤

1-5 生産量、製造業者 (文献2)

生産量：2008年 3,000 t (推定)

製造業者：ダイセル化学工業

1-6 許容濃度等 (文献2、3)

管理濃度：なし

日本産業衛生学会：なし

ACGIH：なし

労働安全衛生法：労働安全衛生施行令別表第1危険物（引火性の物）

### 1-7 変異原性

ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、TA1537及びTA1538を用いたAmes試験では、ラットS9を用いた代謝活性化による場合とよらない場合とも陰性であったと報告されている（文献4）。チャイニーズ・ハムスターの卵巣由来のCHO細胞株を用いた遺伝子突然変異試験でも、ラットS9を用いた代謝活性化による場合とよらない場合とも陰性であったと報告されている（文献5）。一方、CHO細胞を用いた染色体異常試験において、ラットS9を用いた代謝活性化による場合とよらない場合で試験を実施したところ、代謝活性化による場合では陰性であったが、代謝活性化によらない場合では2,4-ペンタンジオンの最終濃度が0.08、0.10及び0.12 mg/mLの場合に陽性の結果を示したと報告されている（文献6）。

さらに、小核試験では、2,4-ペンタンジオンを200、400及び650 mg/kgの用量で腹腔内投与したSwiss-Websterマウスから採取した骨髄細胞に統計学的に有意な頻度の小核が誘発されたと報告されている（文献7）。

2,4-ペンタンジオンを用いた上記の4種類の変異原性試験の中で、遺伝子突然変異を検出する試験系であるAmes試験及びCHO細胞を用いた遺伝子突然変異試験では陰性の結果であったが、染色体異常を検出する試験系である染色体異常試験及び小核試験において陽性の結果であった。2,4-ペンタンジオンの変異原性は遺伝子レベルの変異ではなく染色体レベルの変異であると推測された。

## 2 目的

2,4-ペンタンジオンのがん原性を検索する目的でラットとマウスを用いた吸入による長期試験を実施した。

## 3 方法

試験は、ラット（F344/DuCr1Cr1j）とマウス（B6D2F1/Cr1j）を用い、被験物質投与群3群と対照群1群の計4群の構成で、雌雄各群とも50匹、合計ラット400匹、マウス400匹を使用した。

被験物質の投与は、2,4-ペンタンジオンを1日6時間、1週5日間、104週間（2年間）、動物に吸入ばく露することにより行った。投与濃度は、ラットは雌雄とも100、200及び400 ppm（公比2）とした。マウスは雌雄とも100、200及び400 ppm（公比2）とした。観察、検査として、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

#### 4 結果

ラットでは、試験の結果、動物の生存率及び一般状態に2,4-ペンタンジオンの影響はみられなかった。体重は、雄の200 ppm 以上の群で増加の抑制がみられたが、投与期間終期は対照群の体重の低下に伴い200 ppm 群と対照群との差は減少した。雌では400 ppm群で体重増加に抑制がみられた。400 ppm群の最終体重は、対照群に対して雄は90%、雌は88%であった。摂餌量は雄の200 ppm 以上の群と雌の400ppm 群は低値であった。

病理組織学的検査の結果、雌雄とも2,4-ペンタンジオンに関連した腫瘍の発生増加は認められなかった。非腫瘍性病変としては、雌雄とも鼻腔に呼吸上皮の扁平上皮化生、炎症、移行上皮過形成と嗅上皮の萎縮の発生増加が認められたが、その病変の程度はいずれも多く動物が軽度であった。

また、本試験における2,4-ペンタンジオンのラットに対する2年間吸入暴露による無毒性量 (NOAEL) は、鼻腔への影響をエンドポイントとして100 ppm であると考えられた。

マウスでは、試験の結果、動物の生存率及び一般状態に2,4-ペンタンジオンの影響はみられなかった。体重は、雄の400 ppm 群は投与期間の中盤まで増加の抑制がみられたが、それ以降は回復し、対照群と同様な体重推移を示した。雌では2,4-ペンタンジオンの影響と思われる変化はみられなかった。400 ppm 群の最終体重は、対照群に対して雄は97%、雌は101%であった。摂餌量は、雄の400 ppm 群が投与期間の30週以降、低値で推移した。病理組織学的検査の結果、雌雄とも2,4-ペンタンジオンに関連した腫瘍の発生増加は認められなかった。非腫瘍性病変としては、雌雄とも鼻腔に2,4-ペンタンジオンの影響がみられた。鼻腔には雌雄とも滲出液の貯留がみられ、呼吸上皮、嗅上皮及び粘膜下の腺に病変の増加がみられた。呼吸上皮には、扁平上皮化生（雌雄）、エオジン好性変化（雄）の増加がみられ、重度の潰瘍（雌雄）、壊死（雌）及び移行上皮過形成（雄）もみられた。嗅上皮には萎縮（雌雄）、呼吸上皮化生（雌雄）、エオジン好性変化（雌）の増加がみられ、壊死（雌）もみられた。粘膜下の腺には呼吸上皮化生（雌雄）の増加がみられた。雌雄の鼻腔の滲出液の貯留と嗅上皮の萎縮はともに最低濃度群の100 ppm 群までみられた。

また、本試験における2,4-ペンタンジオンのマウスに対する2年間吸入暴露による最小毒性量 (LOAEL) は、鼻腔への影響をエンドポイントとして100 ppm であると考えられた。

#### 5 まとめ

ラットでは、雌雄とも腫瘍の発生増加は認められず、ラットに対するがん原性はないと結論する。

マウスでは、雌雄とも腫瘍の発生増加は認められず、マウスに対するがん原性はないと結論する。

表1 2,4-ペンタンジオンのがん原性試験における主な腫瘍発生（ラット 雄）

	投与濃度 (ppm)		0	100	200	400	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	皮膚	角化棘細胞腫	4	2	2	1		
	皮下組織	線維腫	8	6	3	5		
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	3	4	3	0		
	肝臓	肝細胞腺腫	0	4	0	1		
	膵臓	島細胞腺腫	3	2	7	2		
	下垂体	腺腫	13	5	16	6		
	甲状腺	C-細胞腺腫	3	8	9	3		
	副腎	褐色細胞腫	2	4	2	4		
	精巣	間細胞腫	44	46	40	42		
	乳腺	線維腺腫	0	3	0	1		
悪 性 腫 瘍	脾臓	単核球性白血病	4	3	2	1		
	甲状腺	C-細胞癌	3	1	1	1		
	腹膜	中皮腫	3	2	0	3		

表2 2,4-ペンタンジオンのがん原性試験における主な腫瘍発生（ラット 雌）

	投与濃度 (ppm)		0	100	200	400	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	下垂体	腺腫	21	18	19	15		
	甲状腺	C-細胞腺腫	7	6	4	0**		↓↓
	副腎	褐色細胞腫	0	1	3	2		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	13	3**	12	7		
	乳腺	線維腺腫	5	4	3	5		
悪 性 腫 瘍	脾臓	単核球性白血病	2	7	0	1		

\*:  $p \leq 0.05$  で有意 \*\* :  $p \leq 0.01$  で有意 (Fisher 検定)

↑ :  $p \leq 0.05$  で有意増加 ↑↑ :  $p \leq 0.01$  で有意増加 (Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓ :  $p \leq 0.05$  で有意減少 ↓↓ :  $p \leq 0.01$  で有意減少 (Cochran-Armitage 検定)

表3 2,4-ペンタンジオンのがん原性試験における主な腫瘍発生 (マウス 雄)

	投与濃度 (ppm)		0	100	200	400	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	49	50		
良性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	4	4	3	5		
	肝臓	肝細胞腺腫	6	8	18*	10		
	ハーダー腺	腺腫	2	4	4	4		
悪性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	2	3	2	3		
	リンパ節	悪性リンパ腫	9	6	6	13		
	肝臓	肝細胞癌	5	8	4	2		
		血管肉腫	6	3	3	3		
全臓器	組織球性肉腫	3	2	2	4	↑ ↑ <sup>a</sup>		

表4 2,4-ペンタンジオンのがん原性試験における主な腫瘍発生 (マウス 雌)

	投与濃度 (ppm)		0	100	200	400	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	49	50	50		
良性 腫瘍	肝臓	肝細胞腺腫	1	5	3	3		
	下垂体	腺腫	10	11 <sup>b</sup>	13	12		
	卵巣	腺腫	1	0	0	3		
	ハーダー腺	腺腫	1	0	3	2		
悪性 腫瘍	リンパ節	悪性リンパ腫	15	14	15	13		
	子宮	組織球性肉腫	9	7	14	8		

a: Peto検定の有病率法でのみ有意

b: 検査動物数48、他は上段に表示の検査数と同じ

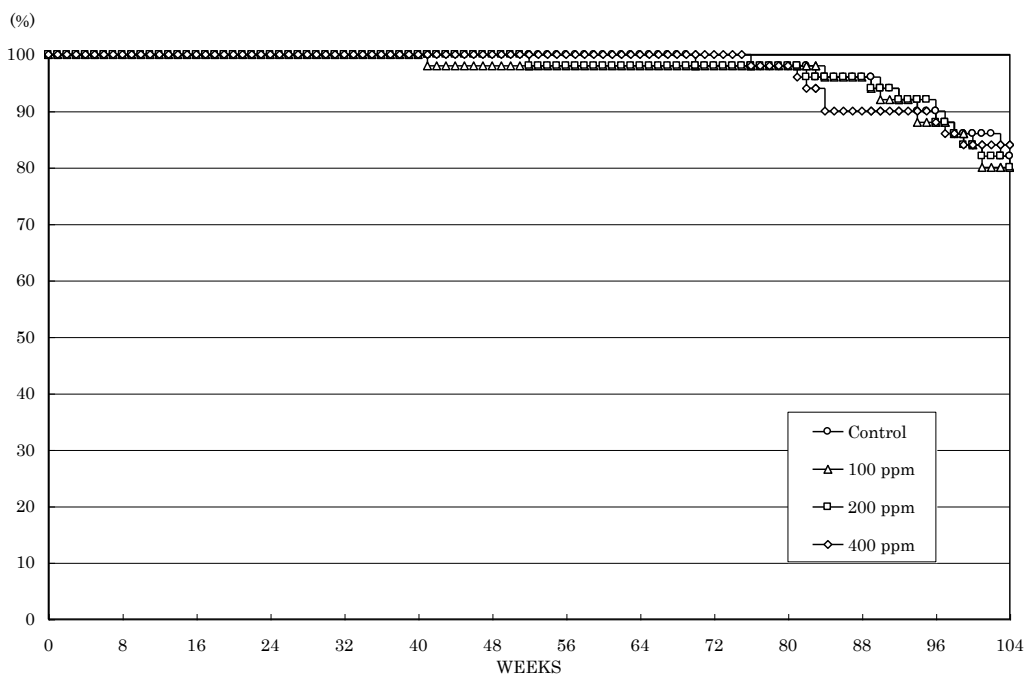
\*:  $p \leq 0.05$  で有意 \*\* :  $p \leq 0.01$  で有意 (Fisher 検定)

↑ :  $p \leq 0.05$  で有意増加 ↑↑ :  $p \leq 0.01$  で有意増加 (Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓ :  $p \leq 0.05$  で有意減少 ↓↓ :  $p \leq 0.01$  で有意減少 (Cochran-Armitage 検定)

図1 2,4-ペンタンジオンのラットを用いたがん原性試験における生存率

(雄)



(雌)

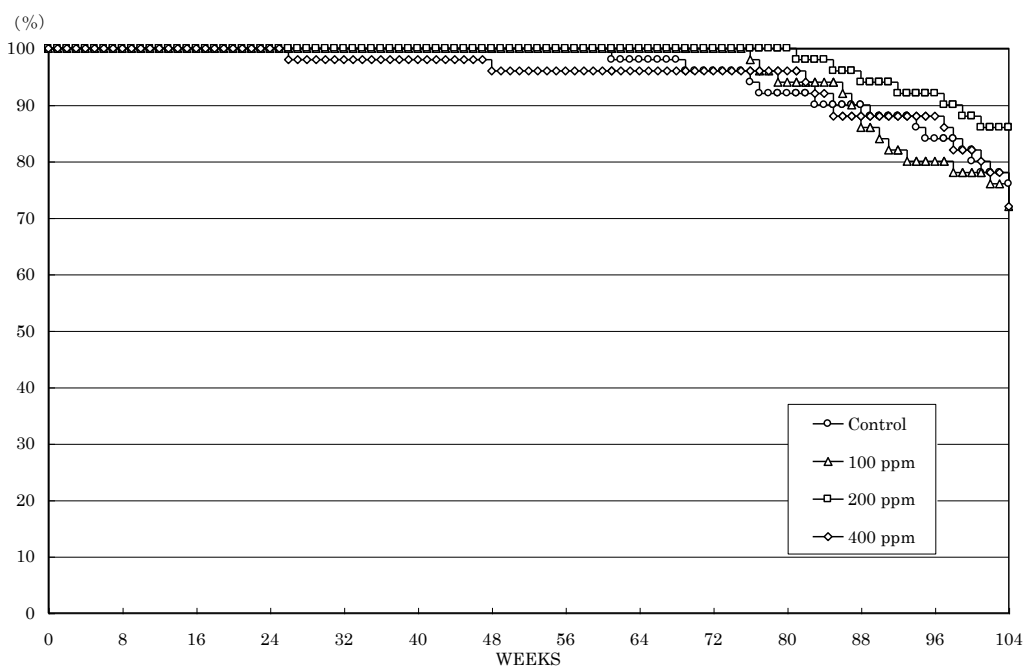
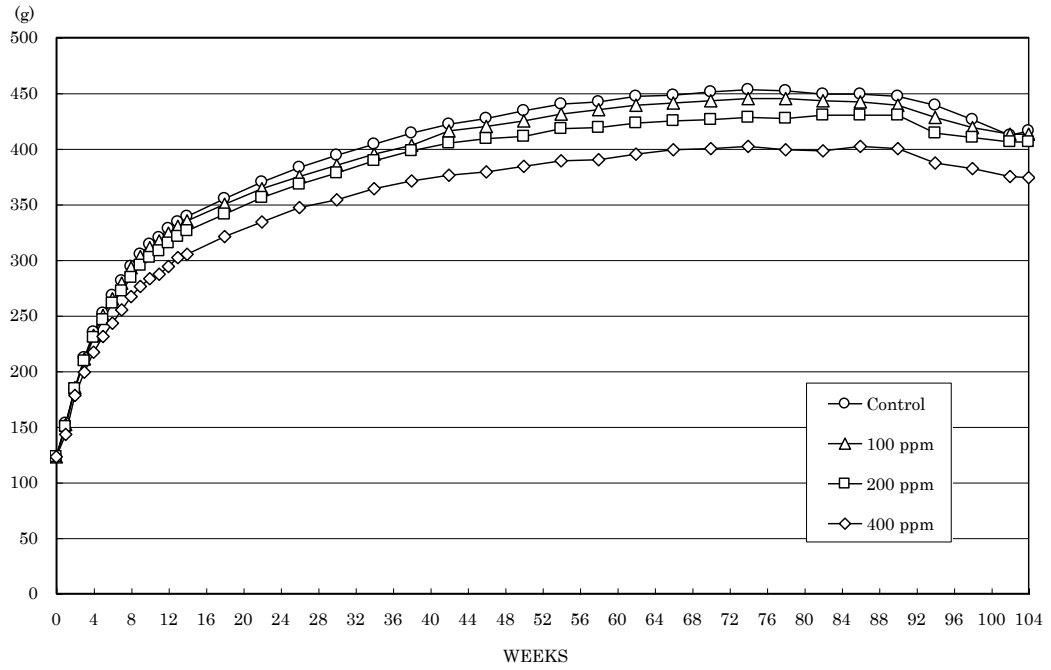


図2 2,4-ペンタンジオンのラットを用いたがん原性試験における体重推移

(雄)



(雌)

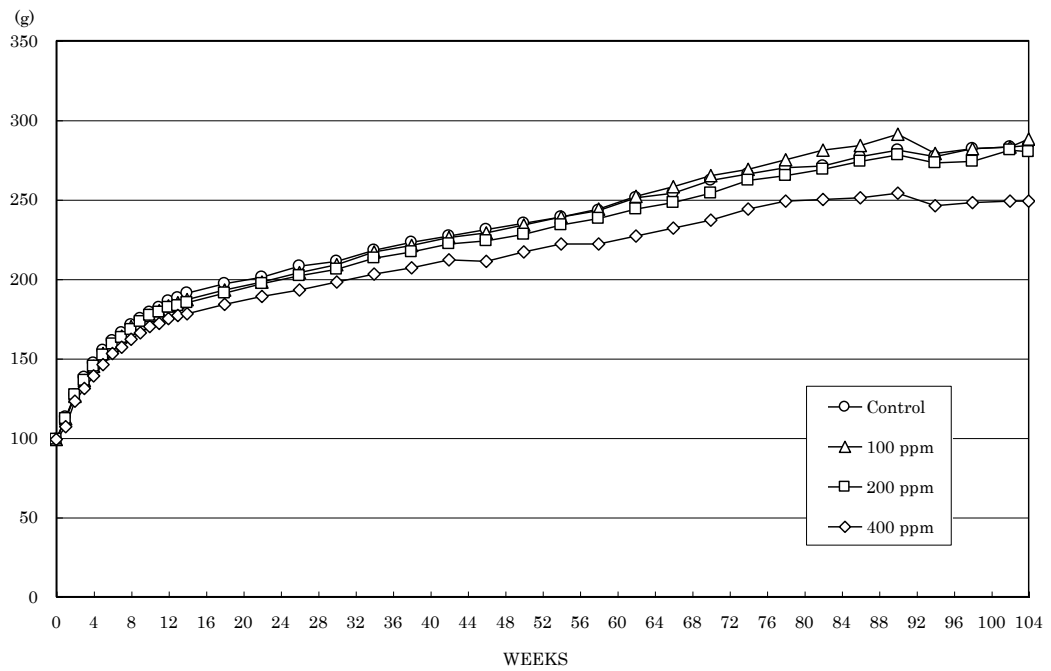
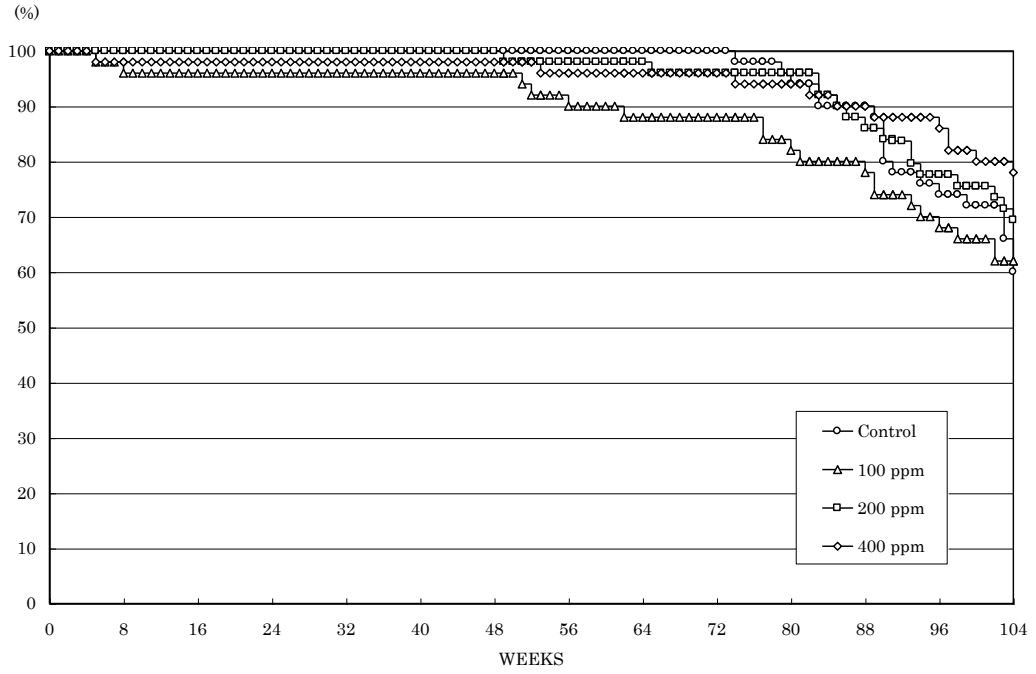


図3 2,4-ペンタンジオンのマウスを用いたがん原性試験における生存率

(雄)



(雌)

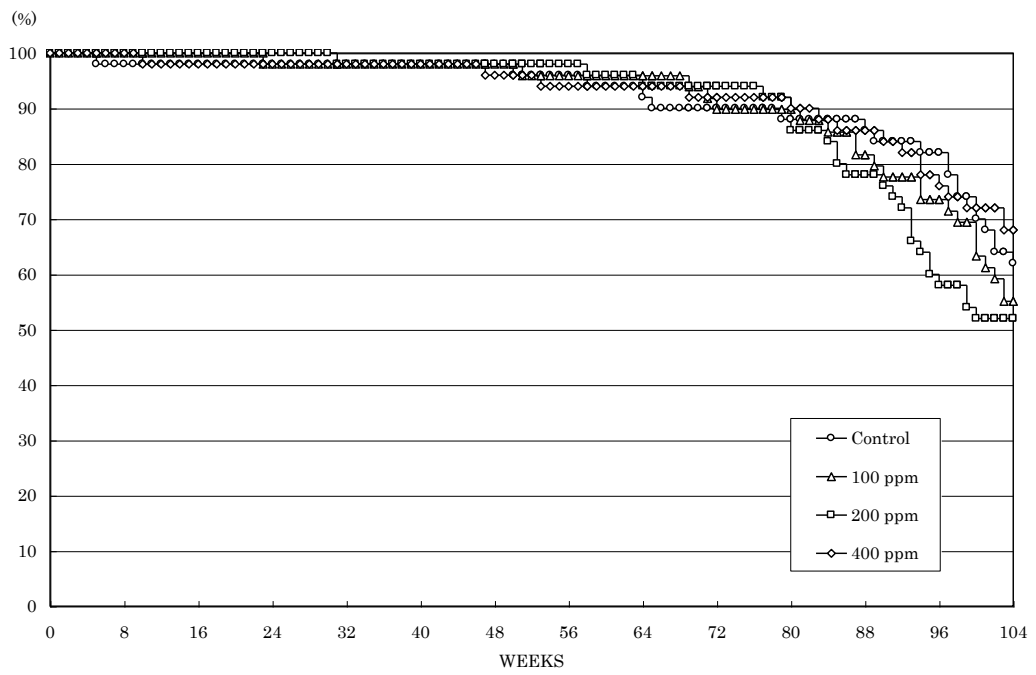
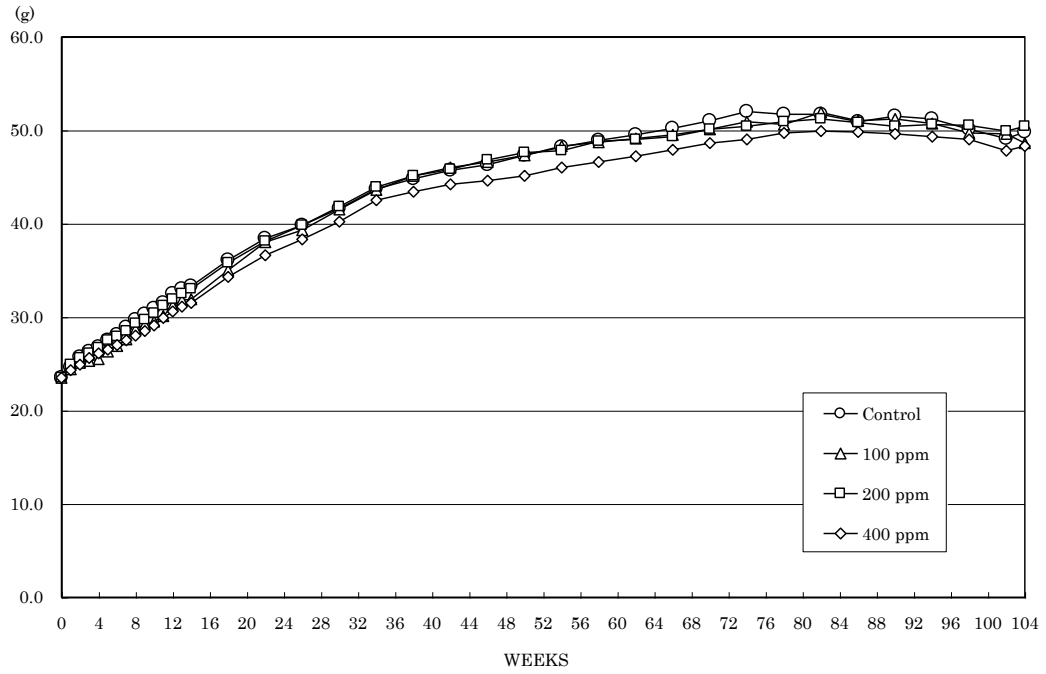


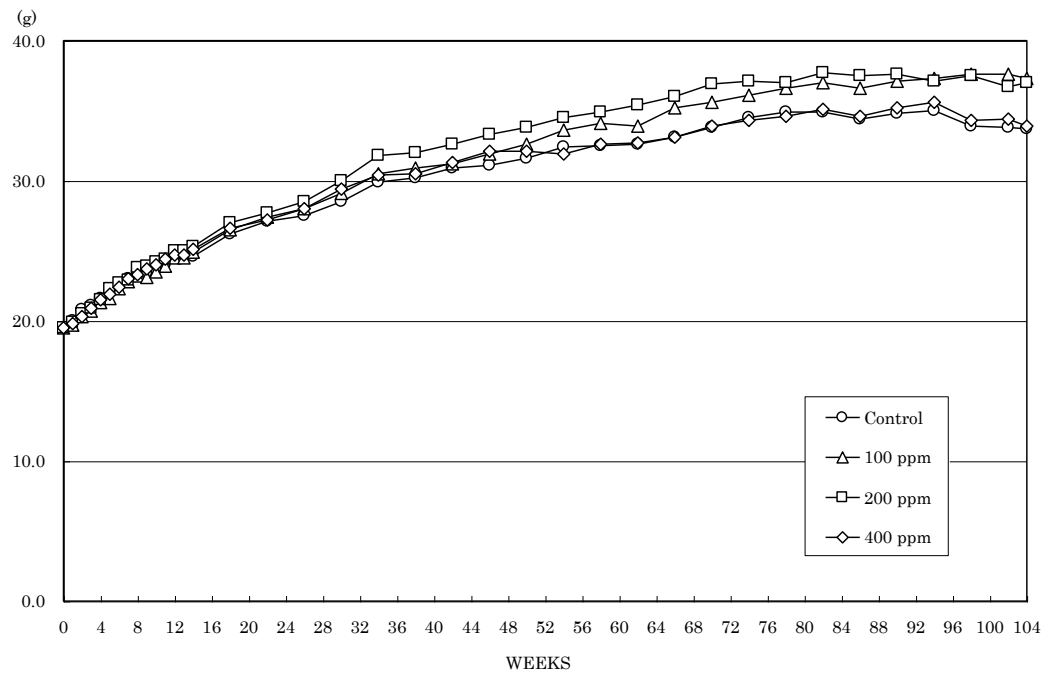


図4 2,4-ペンタンジオンのマウスを用いたがん原性試験における体重推移

(雄)



(雌)



## 文献

1. U.S. National Library of Medicine, Specialized Information Services 2003. Acetyl acetone. Chemical/Physical Properties. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). Available: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search> [accessed 18 August 2005].
2. 化学工業日報社. 2010. 15710 の化学商品. 東京: 化学工業日報社, 386.
3. 安全衛生情報センターモデルMSDS (アセチルアセトン) Available: <http://www.jaish.gr.jp>[accessed 28 April 2010].
4. Bushy Run Research Center. 1985. 2,4-Pentanedione. Salmonella/Microsome (Ames) Bacterial Mutagenicity Assay. EPA Document No. FYI-OTS-0286-0434, Fiche No. OTS0000434-0. In: U.S. National Library of Medicine, Specialized Information Services 2003. Acetyl acetone. TSCA Test Submissions. Hazardous Substances Data Bank (HSDB).
5. Bushy Run Research Center. 1986. 2,4-Pentanedione. CHO/HGPRT Gene Mutation Test. EPA Document No. FYI-OTS-0286-0434, Fiche No. OTS0000434-0. In: U.S. National Library of Medicine, Specialized Information Services 2003. Acetyl acetone. TSCA Test Submissions. Hazardous Substances Data Bank (HSDB).
6. Bushy Run Research Center. 1986. Union Carbide Corp. 2,4-Pentanedione. In Vitro Chromosome Aberration Study with Chinese Hamster Ovary Cells (Confirmatory Test). EPA Document No. 89-8600013, Fiche No. OTS0510542. In: U.S. National Library of Medicine, Specialized Information Services 2003. Acetyl acetone. TSCA Test Submissions. Hazardous Substances Data Bank (HSDB).
7. Bushy Run Research Center. 1986. Union Carbide Corp. 2,4-Pentanedione. In Vivo Mouse Micronucleus Study. EPA Document No. 89-870000070, Fiche No. OTS0510542-1. In: U.S. National Library of Medicine, Specialized Information Services 2003. Acetyl acetone. TSCA Test Submissions. Hazardous Substances Data Bank (HSDB).