

1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテルのラットを用いた強制経口投与による肝中期発がん性試験

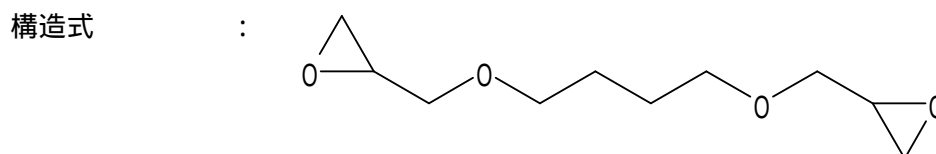
株式会社 DIMS 医科学研究所

1 被験物質

1.1 名称等

名称 : 1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル (1,4-butanediol diglycidyl ether)
製造元 : 東京化成工業株式会社
CAS No. : 2425-79-8
ロット番号 : ZOKKH
含量 : 96.8%

1.2 構造式及び分子量



分子量 : 202.25

1.3 物理化学的性状等 (文献 1)

外観及び性状 : 透明液体
沸点 : 160
引火点 : 140
蒸気圧 : 1.33 kPa (20)
比重 : 1.07

1.4 製造・輸入量及び用途

製造・輸入量 : 1000 ~ 2000 t (H23 年度)
用途 : 接着剤原料

1.5 許容濃度等

管理濃度 : 未設定
ACGIH の TLV-TWA : 未設定
日本産業衛生学会の許容濃度 : 未設定
IARC の発がん性分類 : 未設定

1.6 遺伝毒性

ネズミチフス菌及びショウジョウバエを用いた変異原性試験において、陽性の結果が得られている (文献 2, 3)。経口投与による発がん性試験は実施されていない。

2 目的

F344/DuCr1Cr1j 系ラットを用いた肝中期発がん性試験（伊東法）を用いて、1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテルの肝臓に対するプロモーション作用の有無を検索し、その発がん性を予測した。

3 方法

試験は、被験物質投与群 3 群、陰性（媒体）対照群及び陽性対照群の計 5 群の構成で、各群とも 20 匹の F344 雄ラットを用いた。起始物質としてジエチルニトロソアミン（DEN）200 mg/kg/day を単回腹腔内投与した（以降、DEN 処置と表記）。DEN 処置後、第 3 週目より 6 週間、注射用水に溶解した被験物質を 0（媒体対照群）、20、60、200 mg/kg/day の用量で毎日 1 回、強制経口投与し、また陽性対照群としてフェノバルビタールナトリウム（S.PB）を 500 ppm の濃度で混餌投与した。なお、DEN 処置後、第 3 週目の終わりに肝臓の 2/3 切除手術（以後、PH と表記）を行った。投与終了日の翌日に生存動物を安楽死させ、肝臓の前腫瘍性病変である胎盤型 Glutathione S-transferase（GST-P）陽性細胞巢の発生を検査した。

4 投与量設定の理由

投与量は、当研究所において F344 ラットの雄を用いて実施した用量設定試験の結果（文献 4）を参考に決定した。

事前に入手した情報より 28 日間毒性試験の NOAEL が 200 mg/kg とされていることから、用量設定試験では 200 及び 400 mg/kg/day を設定した。F344 ラットの雄を用いて DEN 処置及び PH を実施し、1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテルを 200 及び 400 mg/kg/day の用量で 3 週間、強制経口投与した。その結果、400 mg/kg/day 群は投与期間中に全例が死亡した。200 mg/kg/day 群は、PH 後に 1 例が死亡し、被験物質投与開始 1 週で体重増加抑制及び摂餌量の低値傾向がみられたが、その後は回復する傾向がみられた。剖検時には、400 及び 200 mg/kg/day 群の死亡例に前胃の変色域が、200 mg/kg/day 群の生存例に前胃の隆起域が観察された。肝臓重量では、200 mg/kg/day 群において相対重量の有意な高値が認められた。以上の結果から、本試験では 200 mg/kg/day を最高用量とし、以下公比約 3 で除した 60 及び 20 mg/kg/day とした。

5 結果

一般状態においては被験物質投与に関連した変化は観察されなかった。被験物質による影響として被験物質投与開始以降、60 及び 200 mg/kg/day 群で体重の有意な低値（図 1）、200 mg/kg/day 群で摂餌量の有意な低値が認められた。剖検時には 60 mg/kg/day 群で前胃の白色斑（多数）が 3 例に、200 mg/kg/day 群で前胃の隆起斑 / 域（多数）が全例に、前胃の結節が 1 例に観察された。肝重量は、200 mg/kg/day 群において絶対重量の有意な低値及び相対重量の有意な高値が認められた（表 1）。病理組織学的検査において、60 mg/kg/day 群では扁平上皮過形成が 13 例に、200 mg/kg/day 群では扁平上皮過形成及び前胃の炎症が全例に認められた（表 2）。肝臓については被験物質投与の明らかな影響は認められなかった。肝臓の GST-P 陽性細胞巢の定量的解析では、対照群と被験

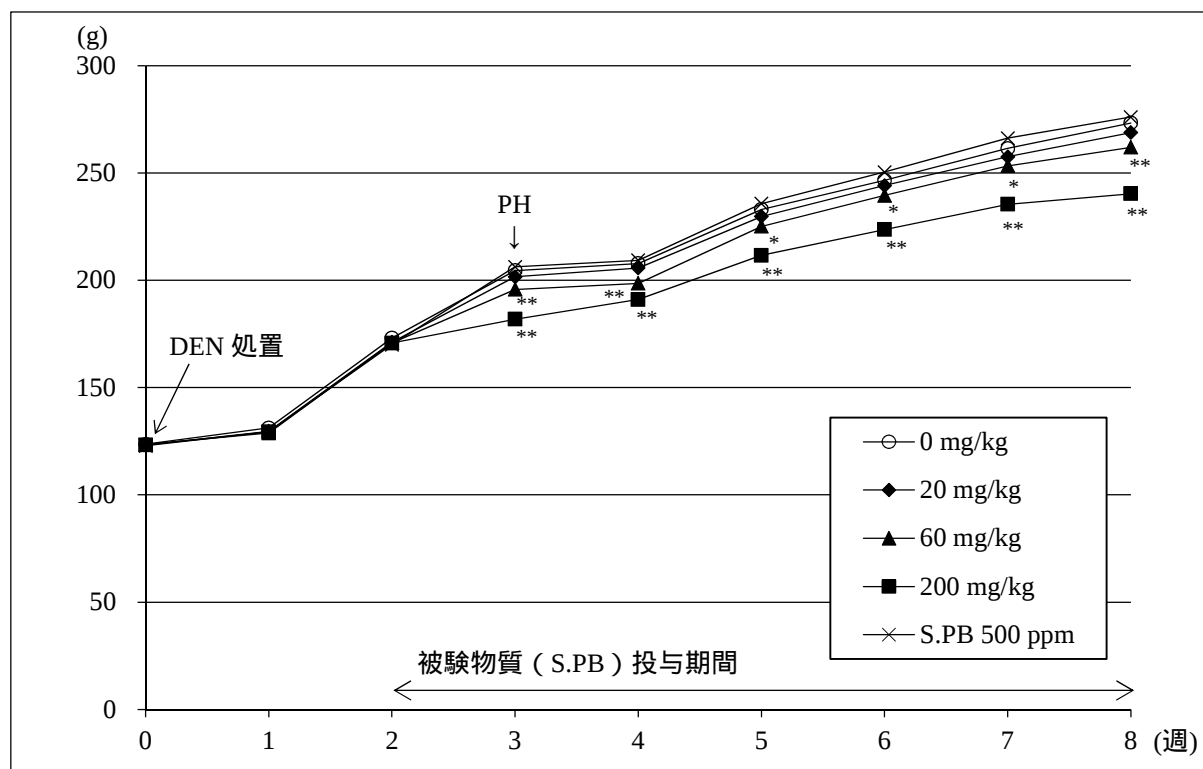
物質投与群との間に統計学的な差異はみられなかった（表 3）。陽性対照群では、摂餌量の有意な高値、肝臓の絶対重量及び相対重量の有意な高値が認められ、病理組織学的検査では S.PB 投与により認められる変化が観察された。また、GST-P 陽性細胞巢は個数及び面積のいずれも統計学的に有意な高値が認められたことから、肝発がんプロモーション作用が明確に検出され、本試験の妥当性が示された。

6 結論

1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテルは、前胃への傷害が認められたものの、肝臓の前がん病変発生に対して明らかな修飾作用は認められなかった。

7 文献

- 1) 安全データシート 1,4-Butanediol Diglycidyl Ether 東京化成工業株式会社、2014 .
- 2) Canter DA, Zeiger E, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. Comparative mutagenicity of aliphatic epoxides in Salmonella. *Mutat Res.* 172, 105-38, 1986.
- 3) Foureman P, Mason JM, Valencia R, Zimmering S. Chemical mutagenesis testing in Drosophila. IX. Results of 50 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mol Mutagen.* 23, 51-63, 1994.
- 4) 土井悠子「1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテルのラットを用いた強制経口投与による肝中期発がん性試験の用量設定試験（試験番号：14151）」株式会社 DIMS 医科学研究所、2014 .



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

図1 1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテルの肝中期発がん性試験における体重推移

表1 1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテルの肝中期発がん性試験における肝臓重量結果

群	投与量 (mg/kg/day)	検索 匹数	剖検日体重 ^a (g)	肝臓絶対重量 (g)	肝臓相対重量 (%)
1	0	20	259.1 ± 11.1	5.7981 ± 0.3693	2.2368 ± 0.0869
2	20	20	254.7 ± 9.8	5.7540 ± 0.3023	2.2591 ± 0.0639
3	60	20	248.2 ± 10.1**	5.6888 ± 0.3282	2.2919 ± 0.0788
4	200	20	228.8 ± 9.3**	5.4987 ± 0.3149*	2.4023 ± 0.0667**
5	S.P.B 500 ppm	20	259.6 ± 10.6	8.1429 ± 0.3900**	3.1374 ± 0.0756**

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

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

表2 1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテルの肝中期発がん性試験における胃の病理組織学的検査結果

病理組織所見（胃）	投与量（mg/kg/day）				
	0	20	60	200	S.PB 500 ppm
Inflammation, forestomach					
minimal	0	0	0	1	0
slight	0	0	0	7	0
moderate	0	0	0	3	0
Ulcer, forestomach					
minimal	0	0	0	1	0
slight	0	0	0	1	0
Hyperplasia, squamous cell					
minimal	0	0	13	0	0
slight	0	0	0	3	0
moderate	0	0	0	16	0
marked	0	0	0	1	0

** : Significantly different from control group at P<0.01.

表3 1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテルの肝中期発がん性試験における免疫組織化学的検査結果

群	投与量 (mg/kg/day)	検索 匹数	GST-P 陽性細胞巢	
			陽性細胞巢数 (No./cm ²)	陽性細胞巢面積 (mm ² /cm ²)
1	0	20	3.844 ± 1.777	0.270 ± 0.148
2	20	20	3.471 ± 1.460	0.224 ± 0.110
3	60	20	4.030 ± 1.513	0.297 ± 0.128
4	200	20	3.993 ± 1.600	0.288 ± 0.121
5	S.PB 500 ppm	20	6.325 ± 1.892**	0.645 ± 0.280**

** : Significantly different from control group at P<0.01.