

臭素酸ナトリウム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

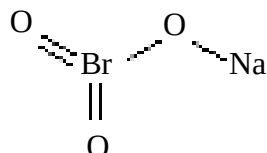
1 被験物質

1.1 名称等

名称	: 臭素酸ナトリウム (Sodium bromate)
製造元	: 和光純薬工業株式会社
CAS No.	: 7789-38-0
ロット番号	: RCE7440
含量	: 99.7%

1.2 構造式及び分子量

構造式 :



分子量 : 150.89

1.3 物理化学的性状等

外観及び性状	: 白色の結晶性粉末
融点	: 381°C
沸点	: 1390°C
蒸気圧	: 1.33×10^{-1} kPa (806°C)
溶解性	: 水に可溶

1.4 用途

用途 : 医薬部外品添加物 (パーマネントウェーブ用剤)、試薬

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	: 2B

1.6 遺伝毒性

遺伝子改変マウスの P53 +/- (C57BL/6)マウス及び Tg.AC Hemizygous マウスを用いた *in vivo* 小核試験において陽性の結果が得られている (文献 1)。

2 目的

F344/DuCrIj 系ラットを用いた肝中期発がん性試験（伊東法）を用いて、臭素酸ナトリウム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 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）、5、20 及び 80 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）陽性細胞巢の数及び面積を計測し、肝臓単位面積当たりの陽性細胞巢の数及び面積を算出して評価した。

4 投与量設定の理由

投与量は、臭素酸ナトリウムの類似物質である、臭素酸カリウムの F344 ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験の報告（文献 2）及び当研究所において 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 3）を参考に決定した。

13 週間亜急性毒性試験（文献 2）では、雌雄の F344 ラットに臭素酸カリウムを 0.15、0.3、0.6、1.25、2.5、5.0 及び 10 mg/L の濃度で 13 週間飲水投与した結果、2.5 mg/L 以上の投与群の全例が 7 週間以内に死亡し、0.6 mg/L（臭素酸として 63 mg/kg/day 換算）以上の投与群の雄で、有意な体重増加抑制を伴う毒性症状が認められた。この結果を参考に、臭素酸 63 mg/kg/day に相当する臭素酸ナトリウムの量を分子量から算出すると約 74 mg/kg/day となることから、用量設定試験における最高用量を 80 mg/kg/day とし、公比 2 で除した 40 mg/kg/day を設定した。

用量設定試験（文献 3）では、F344 ラットの雄を用いて DEN 処置及び PH を実施し、臭素酸ナトリウムを 40 及び 80 mg/kg/day の用量で 3 週間の強制経口投与を実施した。一般状態、肉眼的病理学検査及び肝臓重量では、被験物質投与の影響はみられなかったが、体重及び摂餌量では、80 mg/kg/day 群で有意な低値が、40 mg/kg/day 群で低値又は低値傾向がみられ、被験物質投与の影響と考えられた。以上の試験報告及び用量設定試験により、本試験における設定用量は 80 mg/kg/day を最高投与量として、以下、20 及び 5 mg/kg/day とした。

5 結果

被験物質による影響として、80 mg/kg/day 投与群で 9 例に消瘦、自発運動の低下、緩徐呼吸あるいは体温の低下が観察され、その後死亡あるいは切迫屠殺された。また、体重（図 1）及び摂餌量の低値が認められた。病理組織学的検査において、被験物質投与群の腎臓で硝子滴の沈着及び尿細管の好塩基性化が認められ、用量に相関して程度が増強していたことから、腎臓への毒性

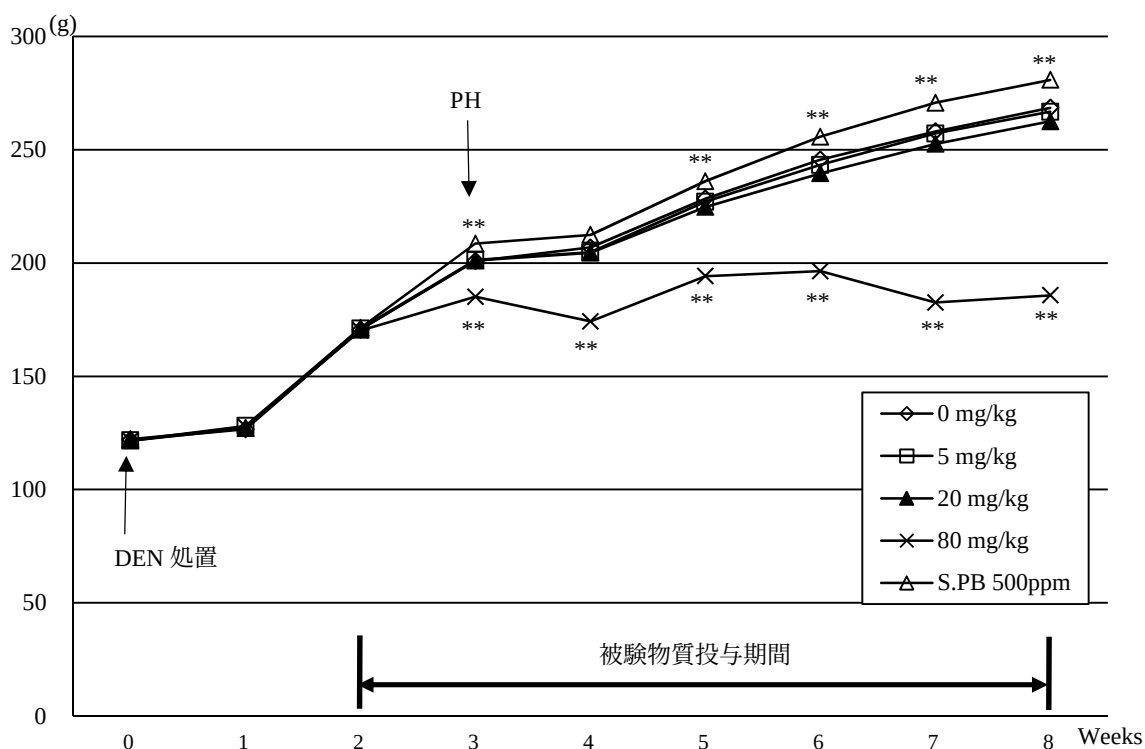
影響が示唆された。肝臓重量（表 1）及び肝臓の病理組織学的検査では、被験物質投与の明らかな影響は認められなかった。肝臓の GST-P 陽性細胞巢の定量的解析では、80 mg/kg/day 群で有意な低値を示し、また 20 及び 5 mg/kg/day 群で統計学的な差異はみられなかった（表 2）。陽性対照群では、体重及び摂餌量の有意な高値、肝臓の絶対重量及び相対重量の有意な高値が認められ、病理組織学的検査では S.PB 投与により認められる変化が観察された。また、GST-P 陽性細胞巢は個数及び面積のいずれも統計学的に有意な高値が認められたことから、肝発がんプロモーション作用が明確に検出され、本試験の妥当性が示された。

6 結論

臭素酸ナトリウムは、本試験条件下において腎臓への毒性影響が認められたものの、肝臓に対する影響は認められず、肝発がんプロモーション作用は認められなかった。

7 文献

- 1) National Toxicology Program. Toxicology studies of sodium bromate (CAS No. 7789-38-0) in genetically modified (FVB Tg.AC Hemizygous) mice (dermal and drinking water studies) and carcinogenicity studies of sodium bromate in genetically modified [B6.129-Trp53tm1Brd (N5) haploinsufficient] mice (drinking water studies). NTP Genetically Modified Model Report No.6, 2007.
- 2) Kurokawa Y, Maekawa A, Takahashi M, Hayashi Y. Toxicity and carcinogenicity of potassium bromate - a new renal carcinogen. Environ Health Perspect. 87, 309-335, 1990.
- 3) 勝呂繭子「臭素酸ナトリウム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：14152）」株式会社 DIMS 医科学研究所、2014.



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

図1 臭素酸ナトリウムの肝中期発がん性試験における体重推移

表1 臭素酸ナトリウム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	剖検時体重 ^a (g)	肝臓絶対重量 (g)	肝臓相対重量 (%)
1	0	20	254.4 ± 9.1	5.8162 ± 0.3076	2.2870 ± 0.0948
2	5	20	251.9 ± 9.8	5.8631 ± 0.3634	2.3266 ± 0.0900
3	20	19	247.0 ± 9.9*	5.7102 ± 0.3138	2.3115 ± 0.0790
4	80	10	174.5 ± 20.9**	4.5268 ± 0.6121 **	2.5923 ± 0.1249 **
5	S.PB 500 ppm	20	265.8 ± 9.9**	8.4637 ± 0.3379 **	3.1863 ± 0.1106 **

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 臭素酸ナトリウム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	4.725 ± 1.431	0.351 ± 0.123
2	5	20	4.978 ± 1.357	0.378 ± 0.128
3	20	19	4.658 ± 1.633	0.371 ± 0.160
4	80	10	2.700 ± 1.493**	0.170 ± 0.109**
5	S.PB 500 ppm	20	8.245 ± 2.077**	0.711 ± 0.192**

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