

3-メチルブタナー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

1 被験物質

1.1 名称等

名称	: 3-メチルブタナール (3-Methylbutanal)
製造元	: 東京化成工業株式会社
CAS No.	: 590-86-3
ロット番号	: 3T88B
含量	: 99.2%
分子量	: 86.13

1.2 物理化学的性状等 (文献 1、2 及び 3)

外観及び性状	: 透明の液体、無色～わずかにうすい黄色
臭い	: 刺激性のある不快臭
沸点	: 93°C
溶解性	: 水に微溶、エーテル及びエタノールに混和

1.3 製造・輸入量及び用途

製造・輸入量	: 20,000 t 以上 30,000 t 未満 (H25 年度)
用途	: 有機合成中間体

1.4 有害性情報

急性毒性 (文献 1)	
LD50 (ラット経口)	: 5600 mg/kg
遺伝毒性 (文献 3)	
Ames 試験	: 陰性
マウス小核	: 陰性

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、3-メチルブタナー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 25 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、コーン油に溶解した被験物質を 0 (媒体対照群)、100、300 及び 1000 mg/kg の用量で毎日 1 回、強制経口投与した。陽性対照群にはフェノバルビタールナトリウム (PB) を 25 mg/kg の用量で毎日 1 回強制経口投与した。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剖検し、肝臓の前腫瘍性病変である胎盤型 Glutathione S-transferase (GST-P) 陽性細胞巢の個数と面積を計測した。

4 投与量設定の理由

先に実施した3-メチルブタナールのF344雄性ラットを用いた1週間反復経口投与による用量設定毒性試験(株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号:E-Z3005)では、100、300及び1000 mg/kgの用量で5日間投与した後に300、900及び2800 mg/kgの用量に増量して2日間投与したところ、2800 mg/kg (LD₅₀の1/2量)投与群の1/5例が死亡した。引き続き実施した部分肝切除ラットを用いた2週間反復経口投与による用量設定毒性試験(株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号:N-B919、投与量:150、500及び1500 mg/kg)では、1500 mg/kg投与群でほぼ持続的な体重減少(投与13日の体重は対照群の-18%)がみられ、この用量は2段階肝発がんモデルにおける最大耐量を上回ると判断した。一方、500 mg/kg投与群では毒性徴候はみられなかった。したがって、本試験では1500 mg/kgと500 mg/kgの中間の1000 mg/kgを2段階肝発がんモデルにおける最大耐量と判断して高用量に設定し、以下公比約3で除した300及び100 mg/kgを中及び低用量に設定した。

5 結果

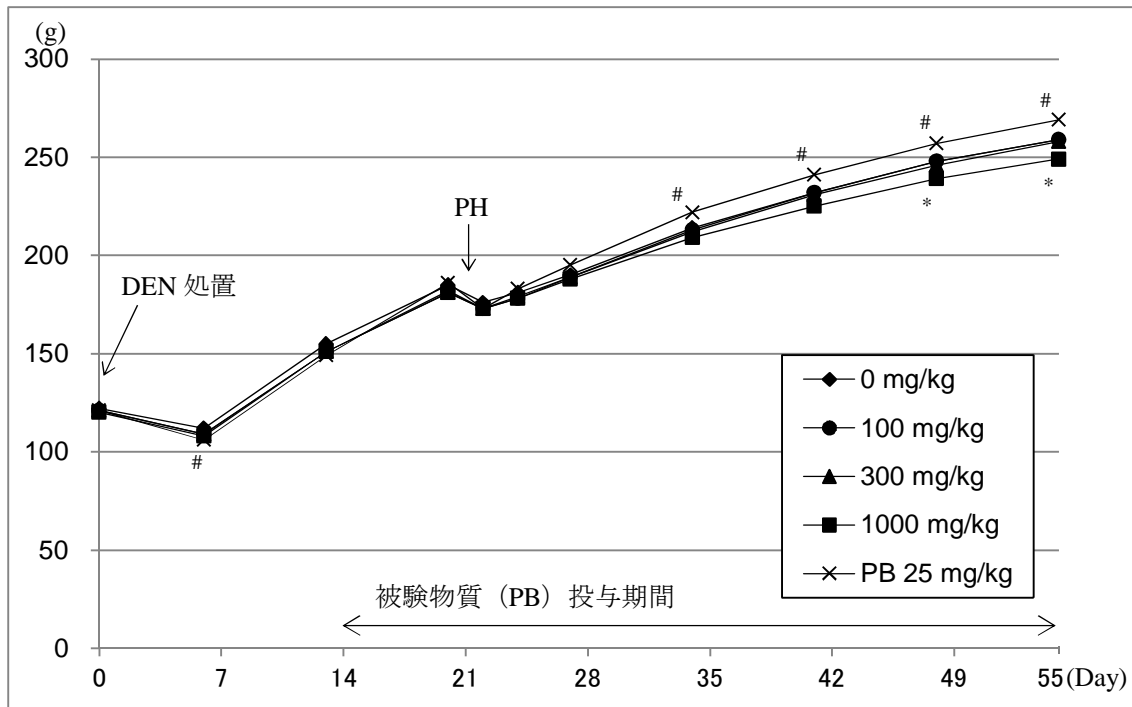
被験物質投与による一般状態の変化及び死亡の発生はみられず、摂餌量にも変化はみられなかった。1000 mg/kg投与群では体重増加抑制がみられた(図1)。1000 mg/kg投与群で肝臓の絶対重量に統計学的に有意な低値が認められたが、相対重量には明らかな差は認められず、剖検前体重の低値に影響を受けた意味のない変化であった。また、100 mg/kg投与群で相対重量に統計学的に有意な高値が認められたが、用量との関連性がないことから、偶発的な変動と考えられた(表1)。GST-P陽性肝細胞巢の単位面積当たりの個数及び面積には媒体対照群との間に有意な差はなかった(表2)。被験物質投与による肝臓の組織学的変化もみられなかった。陽性対照群では、体重及び摂餌量の増加、肝重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大がみられた。また、GST-P陽性肝細胞巢の単位面積当たりの個数及び面積のいずれも統計学的に有意な高値がみられ、本試験の妥当性が示された。

6 結論

以上の結果から、3-メチルブタナールは、本試験条件下において、肝発がんプロモーション作用はないと判断された。

7 文献

- 1) 安全データシート Isovaleraldehyde 東京化成工業株式会社、2013.
- 2) 安全データシート イソ吉草酸アルデヒド 和光純薬工業株式会社、2014.
- 3) OECD SIDS. 3-METHYLBUTANAL. UNEP PUBLICATIONS. SIDS Initial Assessment Report for. SIAM 10. (Tokyo, Japan, March 2000)



* : Significantly different from control group at $P \leq 0.05$ (Dunnett's test)
 # : Significantly different from control group at $P \leq 0.05$ (t-test)

図1 3-メチルブタナールの肝中期発がん性試験における体重推移

表1 3-メチルブタナールの肝中期発がん性試験における肝臓重量結果

投与量 (mg/kg/day)	有効動物数	剖検前体重 (g)	肝臓絶対重量 (g)	肝臓相対重量 (g/100 g)
0	21	258 ± 14	8.17 ± 0.52	3.17 ± 0.12
100	20	258 ± 10	8.46 ± 0.54	3.28 ± 0.15*
300	20	257 ± 12	8.24 ± 0.51	3.21 ± 0.15
1000	20	248 ± 9*	7.76 ± 0.46*	3.13 ± 0.14
PB 25	23	268 ± 12#	10.14 ± 0.65##	3.78 ± 0.14##

* : Significantly different from control group at $P \leq 0.05$ (Dunnett's test)
 #/## : Significantly different from control group at $P \leq 0.05/0.01$ (t-test)

表2 3-メチルブタナールの肝中期発がん性試験における GST-P 陽性肝細胞巣結果

投与量 (mg/kg/day)	有効動物数	GST-P 陽性細胞巣	
		陽性細胞巣数 (No./cm ²)	陽性細胞巣面積 (mm ² /cm ²)
0	21	5.467 ± 1.622	0.478 ± 0.228
100	20	6.071 ± 1.778	0.637 ± 0.267
300	20	6.018 ± 1.842	0.548 ± 0.191
1000	20	4.799 ± 1.736	0.447 ± 0.196
PB 25	23	10.650 ± 2.612**	1.131 ± 0.361**

** : Significantly different from control group at $P \leq 0.01$ (Aspin-Welch's t-test)