

2-エチルヘキサ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

株式会社ボゾリサーチセンター

1 被験物質

1.1 名称等

名称 : 2-エチルヘキサナール
2-Ethylhexanal
製造元 : 東京化成工業株式会社
CAS No. : 123-05-7
ロット番号 : YMOZB
純度 : 98.1% (GC)
分子量 : 128.22

1.2 物理化学的性状等 (文献 1)

外観及び性状 : 液体、透明、無色～ほとんど無色
臭い : 僅かな特異臭
沸点/沸騰範囲 : 163°C
溶解性 : 不溶、多くの有機溶剤に混和

1.3 製造・輸入量及び用途

製造・輸入量 : 20,000 t (H28 年度)
用途 : 食品添加物、医薬・農薬・染料・ゴム薬品中間体

1.4 有害性情報

急性毒性
LD50 (ラット経口) : 2600 mg/kg¹⁾~3536 mg/kg²⁾
形質転換試験
Bhas42 形質転換試験 : 陽性 (H30 年度)

2 目的

F344/DuCrIj ラットを用いた肝中期発がん性試験 (伊東法) を用いて、2-エチルヘキサ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)、50、160 及び 500 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 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-Z3017、投与量：750、1500 及び 3000 mg/kg）において、1500 及び 3000 mg/kg 投与群の全例が死亡し、750 mg/kg 投与群では軽度な体重増加抑制（媒体対照群と比較して-8%）、網赤血球数の減少、胸腺及び脾臓重量の減少、肝臓重量の増加並びに前胃の暗赤色巣がみられた。続いて実施した、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：E-Z3018、投与量：250、500 及び 750 mg/kg）では、750 mg/kg 投与群の 1/5 例が死亡し、体重増加抑制（媒体対照群と比較して-10%）、肝臓重量の増加及び前胃の暗赤色巣がみられた。体重増加抑制及び肝臓重量の増加は 500 mg/kg 投与群にもみられたが、いずれも軽度な変化であり、500 mg/kg は最大耐量を超えないと考えられた。また、250 mg/kg では一般状態、体重、器官重量及び剖検時の肉眼所見に明確な毒性は認められなかった。したがって、本試験では 500 mg/kg を高用量に設定し、以下公比約 3 で除した 160 及び 50 mg/kg を中及び低用量に設定した。

5 結果

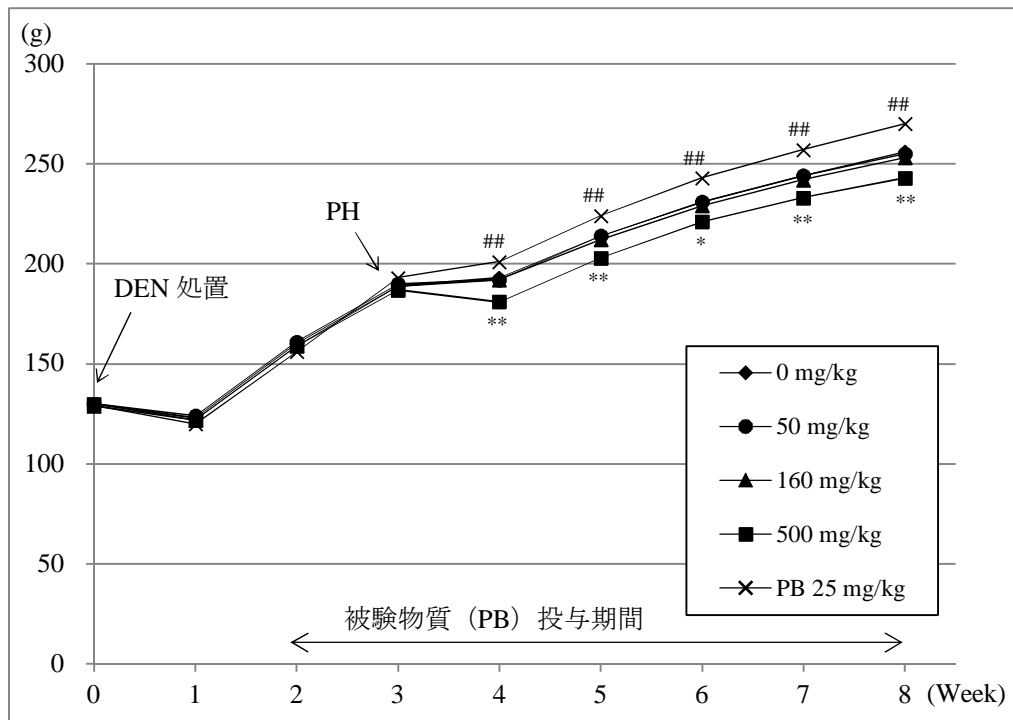
被験物質投与による一般状態の変化及び死亡の発生はみられず、摂餌量にも変化はみられなかった。500 mg/kg 投与群では軽度な体重増加抑制がみられ（媒体対照群と比較して-5%、図 1）、肝臓重量で統計学的に有意な高値が認められた（表 1）。また、肝臓の病理組織学検査では 160 mg/kg 以上の投与群で小葉中心性の肝細胞肥大がみられた。500 mg/kg 投与群では GST-P 陽性肝細胞巢の単位面積当たりの個数は媒体対照群と比較して統計学的有意な低値を示したが、肝発がんプロモーション作用を示唆する変化とは逆向きの変化であった。（表 2）。陽性対照群では、体重及び摂餌量の増加、肝臓重量の増加、小葉中心性の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あ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、2-エチルヘキサ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を示さないと判断された。

7 文献

- 1) 安全データシート 2-Ethylhexanal 東京化成工業株式会社, 2018.
- 2) OECD SIDS. 2-Ethylhexaldehyde. SIDS Initial Assessment Profile for SIAM 31. (October 2010)



*** : Significantly different from control group at $P \leq 0.05/0.01$ (Dunnett's test)

: Significantly different from control group at $P \leq 0.01$ (t-test)

図 1 2-エチルヘキサナールの肝中期発がん性試験における体重推移

表 1 2-エチルヘキサ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/100g)
0	24	255 ± 12	8.02 ± 0.46	3.15 ± 0.12
50	25	255 ± 12	7.98 ± 0.46	3.13 ± 0.16
160	21	253 ± 17	8.23 ± 0.78	3.24 ± 0.14
500	23	242 ± 13**	9.88 ± 0.72**	4.08 ± 0.13**
PB 25	22	270 ± 11##	9.86 ± 0.55##	3.65 ± 0.13##

** : Significantly different from control group at $P \leq 0.01$ (Dunnett's test)

: Significantly different from control group at $P \leq 0.01$ (t-test)

表 2 2-エチルヘキサ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	24	2.247 ± 1.093	0.196 ± 0.114
50	25	2.026 ± 1.013	0.197 ± 0.123
160	21	2.152 ± 0.846	0.224 ± 0.122
500	23	1.304 ± 0.725**	0.123 ± 0.087
PB 25	22	8.693 ± 2.164\$\$	0.909 ± 0.249\$\$

** : Significantly different from control group at $P \leq 0.01$ (Dunnett's test)

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