

2-ジメチルアミノエタノ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 DIMS 医科学研究所

1 被験物質

1.1 名称等

名称	: 2-ジメチルアミノエタノール (2-Dimethylaminoethanol)
製造元	: 東京化成工業株式会社
CAS No.	: 108-01-0
ロット番号	: D4YZA
含量	: 99.8%
分子量	: 89.14

1.2 物理化学的性状等

外観及び性状	: 無色～わずかにうすい黄色の透明液体
臭い	: 刺激臭
比重	: 0.89
融点	: -70℃
沸点	: 139℃
蒸気圧	: 4.24×10^2 Pa (25℃)
溶解性	: 水に溶解

1.3 製造・輸入量及び用途

製造・輸入量	: 20000 トン (平成 24 年度)
用途	: 水溶性塗料用樹脂可溶化剤、医薬 (高血圧用)、アニオン合成樹脂・乳化剤原料、発泡触媒、凝集剤

1.4 有害性情報

急性毒性	
LD ₅₀ (マウス経口)	: 2 g/kg
遺伝毒性	
形質転換試験	: 陽性

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、2-ジメチルアミノエタノ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 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）、30、100 及び 300 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、当研究所において実施した用量設定試験の結果（文献 1）を参考に決定した。用量設定試験では、F344 ラットの雄を用いて DEN 処置及び PH を実施し、2-ジメチルアミノエタノールを 300 及び 500 mg/kg/day の用量で 3 週間の強制経口投与を実施した。その結果、500 mg/kg/day 群において 6 例中 2 例が死亡又は切迫屠殺され、体重でも肝部分切除術以降に有意な低値がみられたことから、500 mg/kg/day の用量は、肝中期発がん性試験の投与には耐えられないと判断した。300 mg/kg/day 群では、肝部分切除術後に、体重の低値又は低値傾向が認められたが、第 5 週には対照群と同程度の増加を示した。また、その他の項目においては被験物質投与の影響は認められなかったことから、300 mg/kg/day の用量は、肝中期発がん性試験の投与に耐えられる最大用量であると判断した。以上より、本試験における設定用量は 300 mg/kg/day を最高投与量とし、以下、公比約 3 で除した 100 mg/kg/day 及び 30 mg/kg/day とした。

5 結果

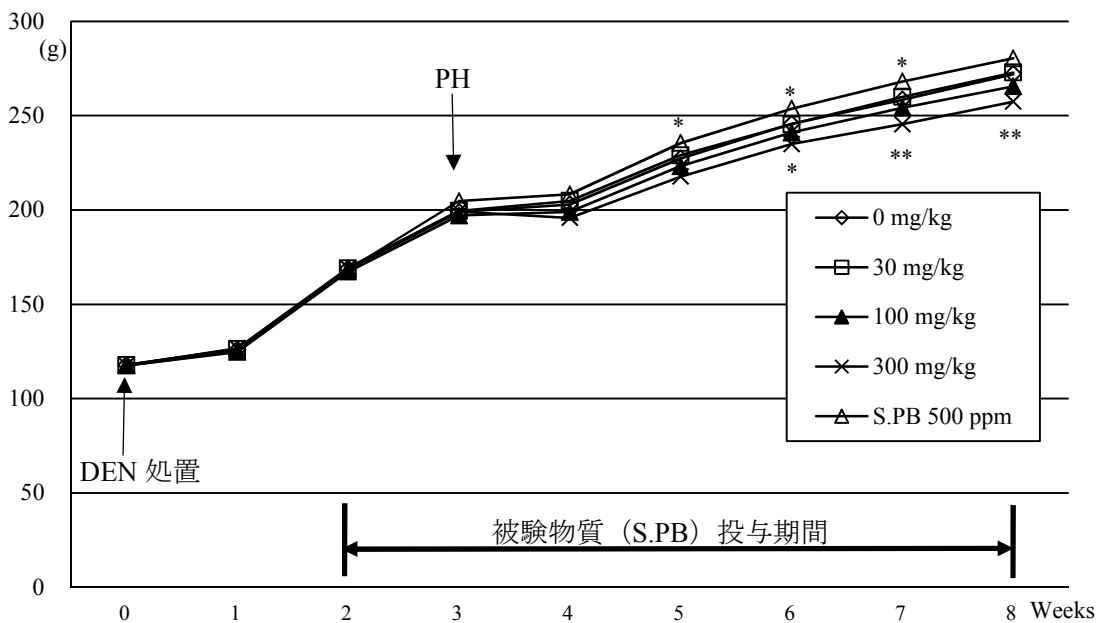
被験物質による影響として、300 mg/kg/day 投与群で 1 例に第 26 日及び第 33 日～第 49 日に不規則呼吸が観察されたが、第 50 日以降は回復した。また、同群では体重（図 1）及び摂餌量の有意な低値が認められた。肝臓重量（表 1）では 300 mg/kg/day 群において相対重量の有意な高値が認められたが、病理組織学的には、肝臓に被験物質投与の明らかな影響は認められなかった。肝臓の GST-P 陽性細胞巢の定量的解析では、被験物質投与群において対照群との間に統計学的に有意な差は認められず、発がんプロモーション作用は検出されなかった（表 2）。陽性対照群では、体重及び摂餌量の有意な高値、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

2-ジメチルアミノエタノ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認められなかった。

7 文献

- 1) 勝呂繭子「2-ジメチルアミノエタノ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の用量設定試験（試験番号：15167）」株式会社 DIMS 医科学研究所、2015.



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

図 1 2-ジメチルアミノエタノールの肝中期発がん性試験における体重推移

表 1 2-ジメチルアミノエタノー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	剖検時体重 ^a (g)		肝臓絶対重量 (g)		肝臓相対重量 (%)	
1	0	20	256.5	± 15.7	5.9198	± 0.4659	2.3068	± 0.0684
2	30	20	257.6	± 9.7	5.9333	± 0.2379	2.3041	± 0.0494
3	100	20	251.2	± 12.9	5.8028	± 0.4393	2.3081	± 0.0830
4	300	20	244.7	± 12.7*	5.9675	± 0.3866	2.4381	± 0.0757**
5	S.PB 500 ppm	20	264.1	± 11.3	8.3694	± 0.4255**	3.1695	± 0.0785**

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 2-ジメチルアミノエタノー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	3.312	± 1.066	0.323	± 0.148
2	30	20	3.166	± 1.206	0.324	± 0.134
3	100	20	3.246	± 1.117	0.367	± 0.231
4	300	20	2.682	± 1.128	0.277	± 0.173
5	S.PB 500 ppm	20	6.091	± 1.481**	0.708	± 0.262**

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