

イソフタル酸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 : イソフタル酸 (Isophthalic Acid)
製造元 : 東京化成工業株式会社
CAS No. : 121-91-5
ロット番号 : YUELD
含量 : 99.6%
分子量 : 166.13

1.2 物理化学的性状等 (文献 1)

外観及び性状 : 白色～ほとんど白色、結晶～粉末
融点 : 340℃
蒸気圧 : 9 Pa (100℃)
溶解性 : メタノール、アセトンに溶ける、水は難溶 (0.013%、25℃)

1.3 製造・輸入量及び用途

製造・輸入量 : 6,000 t (H26 年度)
用途 : 不飽和ポリエステル繊維・樹脂・可塑剤原料

1.4 有害性情報

急性毒性
LD₅₀ (ラット経口) : 10,400~13,000 mg/kg
遺伝毒性
形質転換試験 : 陽性

2 目的

F344/DuCrIcrlj 系ラットを用いた肝中期発がん性試験 (伊東法) を用いて、イソフタル酸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、トウモロコシ油に懸濁した被験物質を 0 (媒体対照群)、100、400、1600 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 2) を参考に決定した。

イソフタル酸の経口投与 LD₅₀ 値が 10,400~13,000 mg/kg であること (文献 3)、ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験では 800 mg/kg/day で結晶尿、水腎症、腎盂の石灰化のみの変化であったが、2500 mg/kg/day で死亡例がみられていることから (文献 4)、用量設定試験では 400、800 及び 1600 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、イソフタル酸を 400 及び 800、1600 mg/kg/day の用量で 3 週間、強制経口投与した。その結果、1600 mg/kg/day 群では、被験物質投与期間中に体重の有意な低値、実験第 3 週に摂餌量の有意な低値がみられた。最終屠殺動物の肉眼的病理学検査では、いずれの動物にも著変はみられず、器官重量では、1600 mg/kg/day 群で肝臓の絶対重量の有意な低値、腎臓の相対重量の有意な高値がみられた。以上の結果から、本試験では 1600 mg/kg/day を最高用量とし、以下公比 4 で除した 400 及び 100 mg/kg/day とした。

5 結果

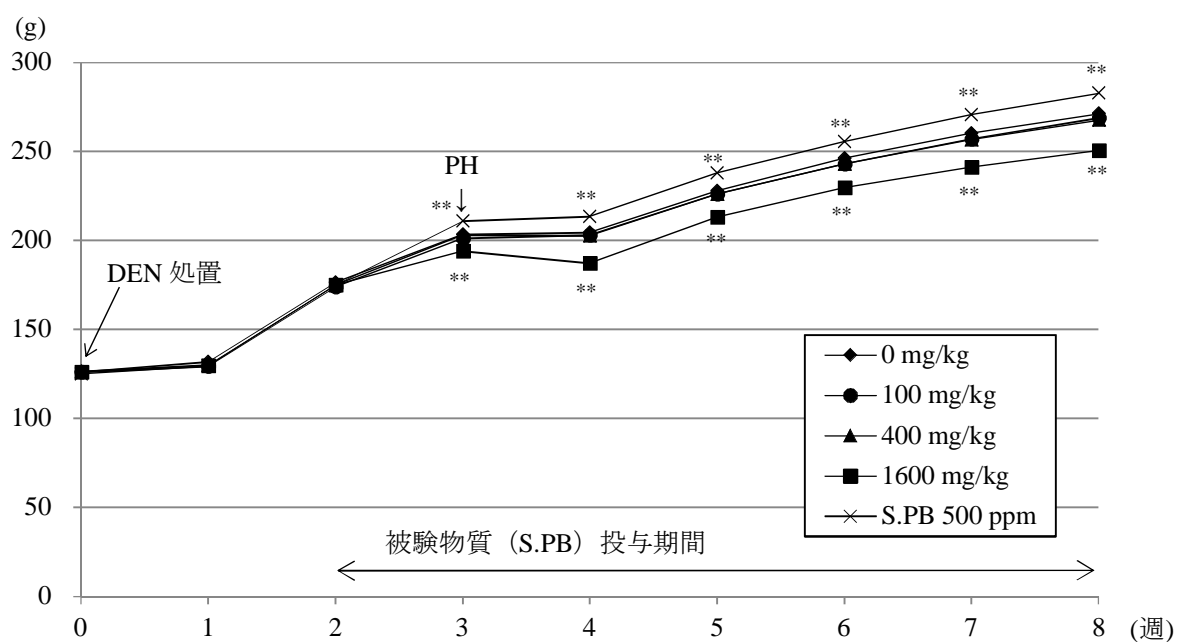
一般状態では、被験物質投与期間中、1600 mg/kg/day 群において、2~3 例に軟便による肛門周囲の汚れ、1 例に消瘦がみられた。また、1600 mg/kg/day 群では、被験物質投与期間中、体重の有意な低値 (図 1)、実験第 3 及び 7 週に摂餌量の有意な低値が認められた。剖検時の肉眼的病理学検査では、1600 mg/kg/day 群で 1 例を除いて盲腸の拡張がみられた。器官重量では、1600 mg/kg/day 群において、肝臓の絶対重量の有意な低値 (表 1)、腎臓では絶対重量の有意な低値、相対重量の有意な高値がみられた。肝臓及び腎臓の病理組織学的検査においては、被験物質投与に起因した変化はみられなかった。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 2)。陽性対照群では、体重、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

以上の結果から、イソフタル酸は、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 Isophthalic Acid 東京化成工業株式会社、2013.
- 2) 今井則夫「イソフタル酸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 15165）」株式会社 DIMS 医科学研究所、2015.
- 3) Bang du Y., Lee IK, and Lee BM. Toxicological characterization of phthalic acid. Toxicol. Res. 27(4), 191-203, 2011.
- 4) OECD SIDS. ISOPHTHALIC ACID. UNEP PUBLICATIONS. 2. SIDS Initial Assessment Report for. 14 th. SIAM. (Paris, France, March 2002).



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

図1 イソフタル酸の肝中期発がん性試験における体重推移

表1 イソフタル酸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 | 260.0 ± 7.9 | 6.1025 ± 0.2051 | 2.3480 ± 0.0556 |
| 2 | 100 | 19 | 257.7 ± 12.9 | 5.9722 ± 0.3743 | 2.3165 ± 0.0694 |
| 3 | 400 | 20 | 256.0 ± 11.6 | 5.8855 ± 0.2470 | 2.3015 ± 0.0905 |
| 4 | 1600 | 20 | 234.3 ± 11.7** | 5.4495 ± 0.3518** | 2.3251 ± 0.0776 |
| 5 | S.PB 500 ppm | 18 | 266.2 ± 10.9* | 8.6006 ± 0.5295** | 3.2297 ± 0.1120** |

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 イソフタル酸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 | 3.502 ± 1.104 | 0.349 ± 0.164 |
| 2 | 100 | 19 | 3.744 ± 1.335 | 0.379 ± 0.188 |
| 3 | 400 | 20 | 3.255 ± 1.234 | 0.278 ± 0.110 |
| 4 | 1600 | 20 | 2.922 ± 1.192 | 0.261 ± 0.124 |
| 5 | S.PB 500 ppm | 18 | 5.916 ± 1.400** | 0.783 ± 0.297** |

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