

3-メチルブタン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

株式会社ボゾリサーチセンター

1 被験物質

1.1 名称等

名称	: 3-メチルブタン酸 Isovaleric Acid
製造元	: 東京化成工業株式会社
CAS No.	: 503-74-2
ロット番号	: FNJJO
含量	: 99.8% (GC)
分子量	: 102.13

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
臭い	: 不快臭
沸点/沸騰範囲	: 175°C
溶解性	: 水に可溶、エーテル、アルコール、クロロホルムに可溶

1.3 製造・輸入量及び用途

製造・輸入量	: 90,000 t (H26 年度)
用途	: 有機合成原料、医薬原料

1.4 有害性情報

急性毒性 (文献 1)	
LD50 (ラット経口)	: 2 mL/kg (1037 mg/kg)
遺伝毒性	
Bhas42 形質転換試験	: 陽性 (H28 年度)

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-メチルブタン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 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)、60、200 及び 600 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、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-Z3012、投与量:200、600 及び 2000 mg/kg) では、2000 mg/kg 投与群の全例が死亡した。一方、200 及び 600 mg/kg では明確な毒性は認められなかった。本被験物質のラットの経口 LD50 が 2 mL/kg (1037 mg/kg) という情報もあることから、本試験では LD50 の半量以上に相当する 600 mg/kg を高用量に設定し、以下公比約 3 で除した 200 及び 60 mg/kg を中及び低用量に設定した。

5 結果

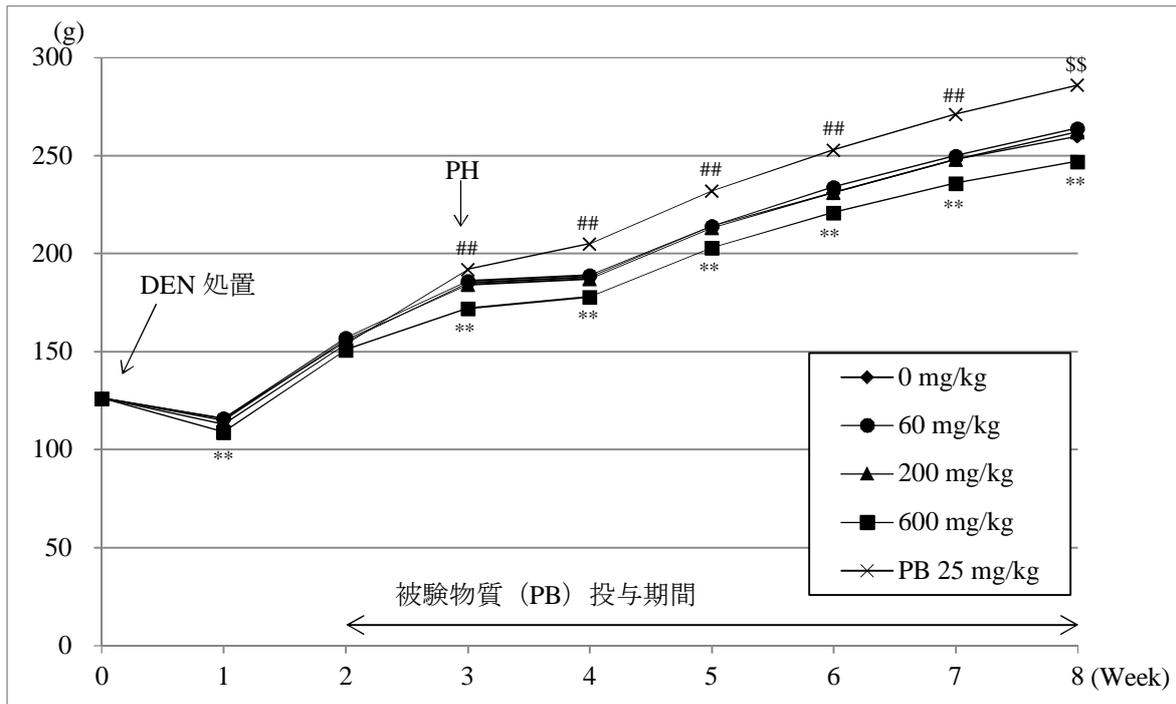
被験物質による一般状態の変化及び死亡の発生はみられなかった。600 mg/kg 投与群では、摂餌量の低値を伴う体重増加抑制 (媒体対照群の-5%、図 1) がみられた。肝臓重量には変化はみられず (表 1)、肝臓の病理組織学的変化も認められなかった。LD50 の半量以上に相当する 600 mg/kg を反復投与しても GST-P 陽性肝細胞巢の単位面積当たりの個数及び面積には媒体対照群との間に統計学的有意差は認められなかった (表 2)。陽性対照群では、体重及び摂餌量の増加、肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞腺腫がみられた。また、GST-P 陽性肝細胞巢の単位面積当たりの個数及び面積のいずれに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-メチルブタン酸は、本試験条件下において、肝発がんプロモーション作用を示さないと判断された。

7 文献

- 1) 安全データシート Isovaleric Acid 東京化成工業株式会社, 2013.



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

図 1 3-メチルブタン酸の肝中期発がん性試験における体重推移

表 1 3-メチルブタン酸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	23	260 ± 14	8.40 ± 0.53	3.24 ± 0.14
60	25	263 ± 12	8.57 ± 0.57	3.26 ± 0.14
200	22	260 ± 10	8.33 ± 0.42	3.20 ± 0.13
600	24	246 ± 14**	7.98 ± 0.59*	3.24 ± 0.13
PB 25	25	285 ± 9\$\$	10.80 ± 0.55##	3.79 ± 0.19##

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

表 2 3-メチルブタン酸の肝中期発がん性試験における GST-P 陽性肝細胞巢結果

投与量 (mg/kg/day)	有効動物数	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)
0	23	2.872 ± 1.373	0.252 ± 0.153
60	25	2.870 ± 1.169	0.264 ± 0.158
200	22	2.589 ± 1.124	0.195 ± 0.085
600	24	3.369 ± 1.036	0.308 ± 0.131
PB 25	25	9.321 ± 2.322**	0.843 ± 0.252**

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