

2-エ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	: 2-エチルブタン酸 2-Ethylbutyric Acid
製造元	: 東京化成工業株式会社
CAS No.	: 88-09-5
ロット番号	: SU7DI
含量	: 99.7% (GC)
分子量	: 116.16

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	: 特異臭
沸点/沸騰範囲	: 193°C
溶解性	: 水に微溶、エーテル、アルコールに可溶

1.3 製造・輸入量及び用途

製造・輸入量	: 90,000 t (H26 年度)
用途	: 甘味剤溶剤

1.4 有害性情報

急性毒性

LD50 (ラット経口) : 2000 mg/kg 以上²⁾

遺伝毒性

Ames 試験 : 陰性³⁾染色体異常試験 : 陽性⁴⁾マウス小核 : 陰性⁵⁾

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、2-エ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。200及び600 mg/kg投与群では一般状態及び体重には明確な毒性は認められなかったが、600 mg/kg投与群では肝臓重量の増加（媒体対照群比+25%）がみられた。したがって、本試験では肝臓に明らかな影響が認められた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、死亡の発生、体重の変化（図1）、摂餌量の変化はみられなかった。被験物質の肝臓への影響を示唆する変化として、60 mg/kg以上の投与群で肝臓重量の増加がみられ（表1）、200 mg/kg以上の投与群では軽微な肝細胞のび漫性の好酸性変化、600 mg/kg投与群では軽微から軽度な小葉中心性肝細胞肥大もみられた。また、肝細胞腺腫が600 mg/kg投与群の1例にみられた。しかし、GST-P陽性肝細胞巢の単位面積当たりの個数は600 mg/kg投与群で媒体対照群と比較して有意な低値を示し、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、小葉中心性肝細胞肥大及び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たことから、本試験の妥当性が示された。

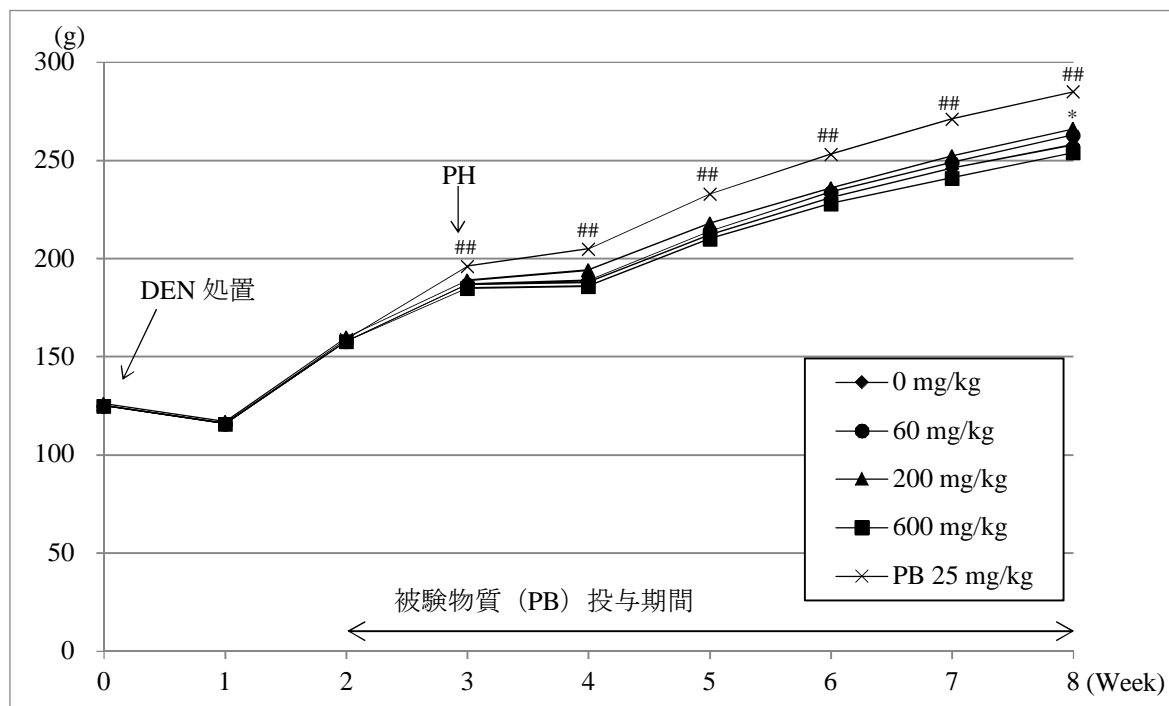
6 結論

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 2-Ethylbutyric Acid 東京化成工業株式会社, 2016.
- 2) 2-エチル酪酸のラットを用いる急性経口投与毒性試験（試験番号：11-1736），最終報告書，財団法人食品薬品安全センター秦野研究所；2001年（既存化学物質毒性データベース）
- 3) 2-エチル酪酸の細菌を用いる復帰突然変異試験（試験番号：9L771），最終報告書，株式会社三菱化学安全科学研究所；2001年（既存化学物質毒性データベース）

- 4) 2-エチル酪酸のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（試験番号：9L772），最終報告書，株式会社三菱化学安全科学研究所；2001年（既存化学物質毒性データベース）
- 5) 2-エチル酪酸のマウスを用いる小核試験（試験番号：6879），最終報告書，財団法人食品農医薬品安全性評価センター；2004年（既存化学物質毒性データベース）



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

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

図 1 2-エ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 2-エ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	24	257 ± 11	8.35 ± 0.52	3.24 ± 0.13
60	25	262 ± 12	8.70 ± 0.47*	3.32 ± 0.10
200	23	265 ± 11*	8.97 ± 0.53**	3.38 ± 0.11**
600	25	253 ± 10	9.57 ± 0.57**	3.78 ± 0.14**
PB 25	24	284 ± 9##	10.70 ± 0.55##	3.76 ± 0.14##

*/** : 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)

表 2 2-エ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	3.439 ± 1.179	0.240 ± 0.113
60	25	4.101 ± 1.545	0.330 ± 0.140
200	23	3.135 ± 1.334	0.260 ± 0.131
600	25	2.264 ± 1.071**	0.239 ± 0.157
PB 25	24	10.855 ± 2.164##	0.972 ± 0.279##

** : 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)