

ブチルアルデヒドのラットを用いた吸入によるがん原性試験結果概要

日本バイオアッセイ研究センター

1 被験物質 (文献 1)

1-1 名称等

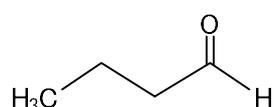
名 称 : ブチルアルデヒド (Butyraldehyde)

別 名 : ブタナール (Butanal)

CAS No. : 123-72-8

1-2 構造式及び分子量

構 造 式 :



分 子 量 : 72.1

1-3 物理化学的性状等

性 状 : 刺激臭のある無色の液体

相対蒸気密度 : 2.5 (空気=1)

沸 点 : 74.8 °C

蒸 気 圧 : 12.2 kPa (20 °C)

溶 解 性 : 7 g/100 mL (水)

保 管 条 件 : 室温、暗所

1-4 製造量等 (文献 2)

輸出・輸入数量 (2020) は、輸出量は 7,887,898 kg、輸入量は 5,103,858 kg

1-5 用途 (文献 1, 2)

合成樹脂原料、2-エチルヘキシルアルコール原料、ゴム加硫促進剤

1-6 許容濃度、発がん分類等

管理濃度 : 未設定

日本産業衛生学会 : 許容濃度 未評価

米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) : 許容濃度 未評価

国際がん研究機関 (IARC) : 発がん性分類 未評価

1-7 遺伝毒性 (文献 3, 4, 5, 6)

(1) Ames 試験 ; 複数の試験で S9mix の有無によらず陰性

(2) ほ乳類培養細胞 (CHL/IU) の染色体異常試験 ; S9mix の有無によらず陽性

(3) 小核試験 (マウス末梢血) ; 陰性

2 目的

ブチルアルデヒドをラットに 104 週間全身暴露（経気道投与）し、そのがん原性を検索した。

3 方法

対照群 1 群及び被験物質投与群 3 群の計 4 群の構成で、各群雌雄とも 50 匹とし、合計 400 匹を用いた。被験物質の投与は、ブチルアルデヒドを 1 日 6 時間、1 週 5 日間、104 週間、動物に全身暴露することにより行った。投与濃度は、雌雄とも 0（対照群）、300、1,000 及び 3,000 ppm（体積比 v/v）とし、観察・検査として、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

4 投与濃度設定理由

投与濃度は 13 週間試験の結果を参考にして決定した（文献 7）。13 週間試験は 0（対照群）、100、300、1,000 及び 3,000 ppm（体積比 v/v）の濃度で行った。投与による死亡は各群にみられず、特記すべき一般状態の変化はなかった。しかし、雌雄の 3,000 ppm 群で体重増加の抑制及び摂餌量の低値がみられた。雄の最終体重及び摂餌量は、対照群に対して、それぞれ 91 % であり、雌の最終体重及び摂餌量は対照群に対して、96 % と 98 % であった。血液学検査及び血液生化学的検査では、3,000 ppm 群の雌で ALP の上昇がみられた以外に特記すべき変化はみられなかった。病理組織学的検査では、鼻腔の呼吸上皮の扁平上皮化生が、雄では 100 ppm 以上の群にみられ、3,000 ppm 群では雌雄の全例に観察された。鼻腔では、さらに、嗅上皮の萎縮が 1,000 ppm 以上の群の雌雄の全例にみられた。また、喉頭で扁平上皮化生が 3,000 ppm 群の雌雄のほぼ半数にみられた。呼吸器に対する毒性の程度は、最高投与群の 3,000 ppm 群においても軽度であり、3,000 ppm の濃度で 104 週間試験を実施しても、動物の生死にかかわる重篤な変化は引き起こさないと判断した。以上の結果から、がん原性試験の投与濃度は雌雄とも最高濃度を 3,000 ppm とし、以下、1,000、300 ppm に設定した。

5 結果

雄の生存率は、対照群と各投与群との間に差はなく推移した。一方、雌は 3,000 ppm 群で生存率が低下し、多くが餌の嚥下障害による窒息死であった。投与最終週（104 週）の生存動物数（生存率）は、雄は対照群：32 匹（64 %）、300 ppm 群：36 匹（72 %）、1,000 ppm 群：34 匹（68 %）、3,000 ppm 群：31 匹（62 %）、雌は対照群：33 匹（66 %）、300 ppm 群：39 匹（78 %）、1,000 ppm 群：38 匹（76 %）、3,000 ppm 群：22 匹（44 %）であった。

一般状態観察で、雌雄とも 3,000 ppm 群で投与後半から異常呼吸音が数例に観察され、雌雄とも投与経過に伴いその例数は増加し、雄は投与最終週まで多くの動物に観察された。雌では投与終盤の 99 週から 101 週までは生存動物の半数以上にみられたが、それ以降は減少し、104 週では 4 例にみられたのみであった。

体重で、体重増加の抑制が雌雄とも 3,000 ppm 群で 1 週から 104 週まで継続してみられた。最終計測日の各投与群の体重は、雄では、対照群に対して 300 ppm 群：99 %、1,000

ppm 群 : 99 %、3,000 ppm 群 : 76 % であった。雌も同様に、対照群に対して 300 ppm 群 : 101 %、1,000 ppm 群 : 95 %、3,000 ppm 群 : 81 % であった。また、雌の 300 ppm 群を除く雌雄の 1,000 ppm 以下の群でも、多くの週で体重の低値がみられた。

摂餌量で、雄は 3,000 ppm 群で 1 週から 104 週まで継続して有意な低値がみられ、1,000 ppm 以下の群でも投与期間中、有意な低値が散見された。雌では、3,000 ppm 群で 12、13 週を除く 1 週から 14 週、さらに 86 週から 104 週までの期間、継続して有意な低値がみられた。また、1,000 ppm 以下の群では、1,000 ppm 群で高値や低値、300 ppm 群では高値がまれにみられた。

(生存率 : 図 1、体重 : 図 2、摂餌量 : 図 3)

病理組織学的検査の結果

(1) 腫瘍性病変 (表 1, 2)

—雄—

<鼻腔>

扁平上皮癌の発生が対照群、300 及び 1,000 ppm 群で 0 匹、3,000 ppm 群で 19 匹 (38 %) にみられた。3,000 ppm 群の扁平上皮癌の発生は、Fisher 検定、Peto 検定及び Cochran-Armitage 検定で有意な増加が示された。また、3,000 ppm 群で腺扁平上皮癌及び癌肉腫が各 1 匹 (2 %) にみられた。扁平上皮癌、腺扁平上皮癌及び癌肉腫を合わせた発生は、1,000 ppm 以下の群では 0 匹であったのに対し、3,000 ppm 群では 21 匹 (42 %) にみられた。3,000 ppm 群に Fisher 検定、Peto 検定及び Cochran-Armitage 検定で有意な増加が示された。その他、肉腫 NOS が 3,000 ppm 群で 1 匹 (2 %) にみられた。

雄ラットでの鼻腔腫瘍の自然発生は極めてまれで、鼻腔の扁平上皮癌、腺扁平上皮癌及び癌肉腫は、当センターで直近に行った 10 試験のヒストリカルコントロールデータで発生のない腫瘍であった。

腫瘍関連病変として、呼吸上皮の扁平上皮化生及び扁平上皮過形成が増加した。呼吸上皮の扁平上皮化生は、1,000 ppm 以上の群で増加し、扁平上皮過形成は、3,000 ppm 群で増加した。扁平上皮過形成は、呼吸上皮が扁平上皮に化生して増殖した増殖性病変で、重度なものでは異形性的な様相を示し、極性の乱れも認められたことから、鼻腔の扁平上皮乳頭腫や扁平上皮癌の前腫瘍性病変と考えた。

以上の結果から、雄 F344 ラットの鼻腔腫瘍の発生は、がん原性を示す明らかな証拠であると判断した。

—雌—

<鼻腔>

扁平上皮癌の発生が、対照群、300 及び 1,000 ppm 群で 0 匹、3,000 ppm 群で 8 匹 (16 %) にみられた。3,000 ppm 群の扁平上皮癌の発生は、Fisher 検定、Peto 検定及び Cochran-Armitage 検定で有意な増加が示された。また、扁平上皮乳頭腫の発生が 3,000 ppm 群で 1 匹 (2 %) にみられた。扁平上皮癌と扁平上皮乳頭腫を合わせた発生は、1,000 ppm 以下の群では 0 匹であったが、3,000 ppm 群では、9 匹 (18 %) にみられ、Fisher 検定、Peto 検定及び Cochran-Armitage 検定で有意な増加が示された。

雄と同様に、雌ラットでも鼻腔腫瘍の自然発生は極めてまれで、鼻腔の扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌は、当センターで直近に行った 10 試験のヒストリカルコントロールデータで発生のない腫瘍であった。

腫瘍関連病変として、雄と同様に呼吸上皮の扁平上皮化生及び扁平上皮過形成が増加した。呼吸上皮の扁平上皮化生は、1,000 ppm 以上の群で増加し、扁平上皮過形成は、3,000 ppm 群で増加した。

以上の結果から、雌 F344 ラットの鼻腔腫瘍の発生は、がん原性を示す明らかな証拠であると判断した。

(2) 非腫瘍性病変

雌雄とも鼻腔、喉頭、気管、肺及び眼で病変が増加した。

鼻腔では、呼吸上皮の扁平上皮化生及び扁平上皮過形成に加え、鼻炎、嗅上皮の萎縮、基底細胞過形成及び甲介の癒着の増加がみられた。鼻炎は、鼻腔前部（第 1 レベル）の鼻中隔や鼻甲介、上顎甲介の呼吸上皮領域にみられ、程度の強いものは、嗅上皮領域までの広範囲にみられた。鼻炎を構成する所見として、主に固有層の炎症細胞浸潤、浮腫、腺の呼吸上皮化生及び化生した上皮の軽度な増生、呼吸上皮の杯細胞化生や増生、嗅上皮の呼吸上皮化生がみられ、鼻腔内に炎症細胞を伴った滲出液が認められる例もあった。鼻腔の非腫瘍性病変は、鼻腔の扁平上皮や呼吸上皮のみならず嗅上皮にもみられ、嗅上皮の萎縮、嗅上皮の基底細胞の過形成も多くみられた。また、これらの変化に加えて甲介の癒着もみられ、ブチルアルデヒドの刺激による慢性毒性影響と判断した。

鼻腔と同様、喉頭や気管では、扁平上皮過形成が雌雄に、扁平上皮化生が雌にみられ、呼吸器への影響は下気道までみられた。なお、肺では雄で異物性炎症、雌で水腫がみられたが、鼻腔病変や嚥下障害に伴う二次的な変化と判断した。

眼に対する影響として、雌雄に角膜の炎症及び変性が 300 ppm 群までみられた。角膜の変化は、13 週間の予備試験ではみられなかったが長期の投与により認められ、ブチルアルデヒドの刺激による慢性毒性影響と判断した。

6 まとめ

F344/DuCr1Cr1j ラットを用いて、ブチルアルデヒドの 2 年間（104 週間）にわたる吸入によるがん原性試験を実施した結果、以下の結論を得た。

- 1) 雄 F344 ラットに対するがん原性を示す明らかな証拠 (Clear evidence of carcinogenic activity) が得られたと結論した。
- 2) 雌 F344 ラットに対するがん原性を示す明らかな証拠 (Clear evidence of carcinogenic activity) が得られたと結論した。

表1 ブチルアルデヒドのがん原性試験における主な腫瘍発生 (ラット 雄)

投与濃度 (ppm)		0	300	1,000	3,000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		50	50	50	50		
皮膚	角化棘細胞腫	3	1	2	1		
鼻腔	扁平上皮癌 [#] (A)	0	0	0	19 **	↑↑	↑↑
	癌肉腫 [#] (B)	0	0	0	1		
	腺扁平上皮癌 [#] (C)	0	0	0	1		
	A + B + C	0	0	0	21 **	↑↑	↑↑
喉頭	扁平上皮癌 [#]	0	0	0	1		
肝臓	肝細胞腺腫	4	5	1	3		
膵臓	島細胞腺腫	3	1	3	0		
下垂体	腺腫	5	4	8	2		
甲状腺	C-細胞腺腫	10	10	14	8		
	C-細胞癌 [#]	4	0	1	0		
副腎	褐色細胞腫	2	2	5	1		
	悪性褐色細胞腫 [#]	3	1	0	0		
精巣	間細胞腫	42	46	41	44		
包皮腺	腺腫	3	0	1	0		
皮下	線維腫	2	5	3	2		
鼻腔	肉腫 NOS [#]	0	0	0	1		
脾臓	単核球性白血病 [#]	12	14	9	8		

表2 ブチルアルデヒドのがん原性試験における主な腫瘍発生 (ラット 雌)

投与濃度 (ppm)		0	300	1,000	3,000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		50 注	50	50	50 注		
鼻腔	扁平上皮乳頭腫 (A)	0	0	0	1		
	扁平上皮癌 [#] (B)	0	0	0	8 **	↑↑	↑↑
	A + B	0	0	0	9 **	↑↑	↑↑
下垂体	腺腫	6	9	7	4		
	腺癌 [#]	7	1 *	2	3		
甲状腺	C-細胞腺腫	5	10	3	5		
	C-細胞癌 [#]	4	1	1	0		
乳腺	線維腺腫	7	6	5	1 *		↓
脾臓	単核球性白血病 [#]	11	7	4 *	3 *		↓
子宮	子宮内膜間質ポリープ	6	9	13	7		

上段：上皮系腫瘍 下段：非上皮系腫瘍 #：悪性腫瘍 注：下垂体の検査動物数 49

*：p≤0.05 で有意

**：p≤0.01 で有意

(Fisher 検定)

↑：p≤0.05 で有意増加

↑↑：p≤0.01 で有意増加

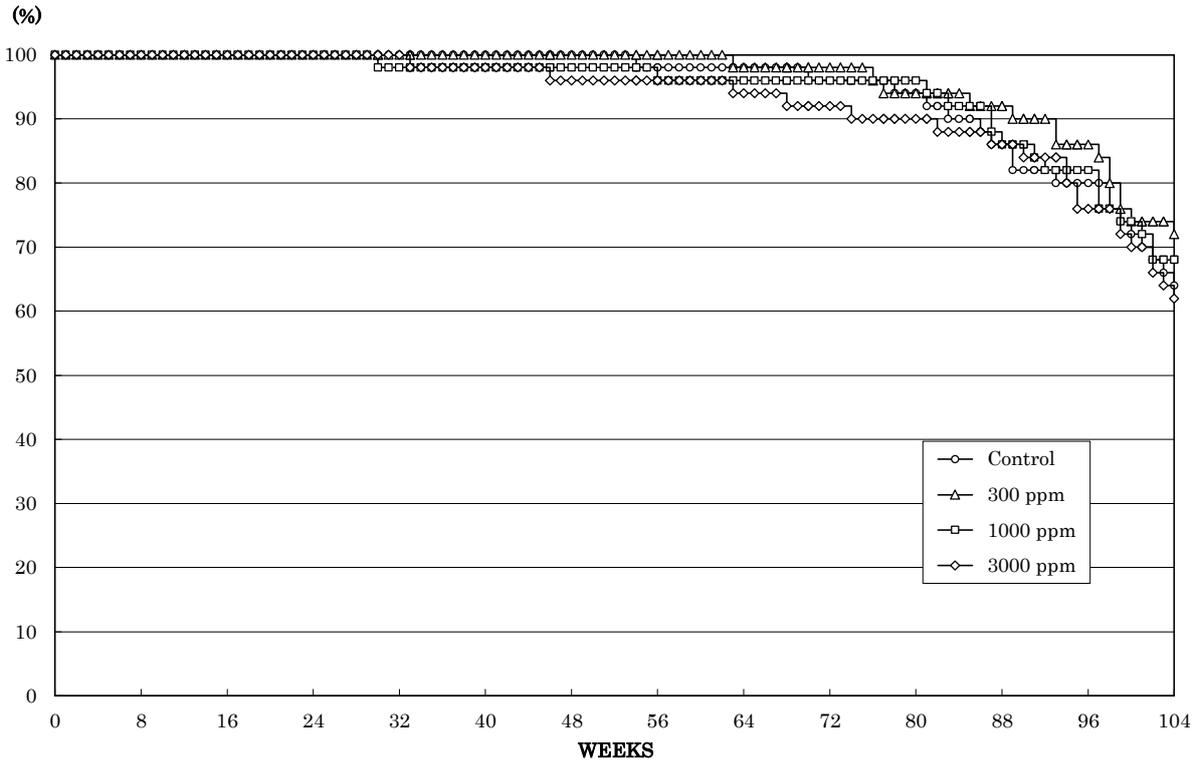
(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓：p≤0.05 で有意減少

↓↓：p≤0.01 で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

(雄)



(雌)

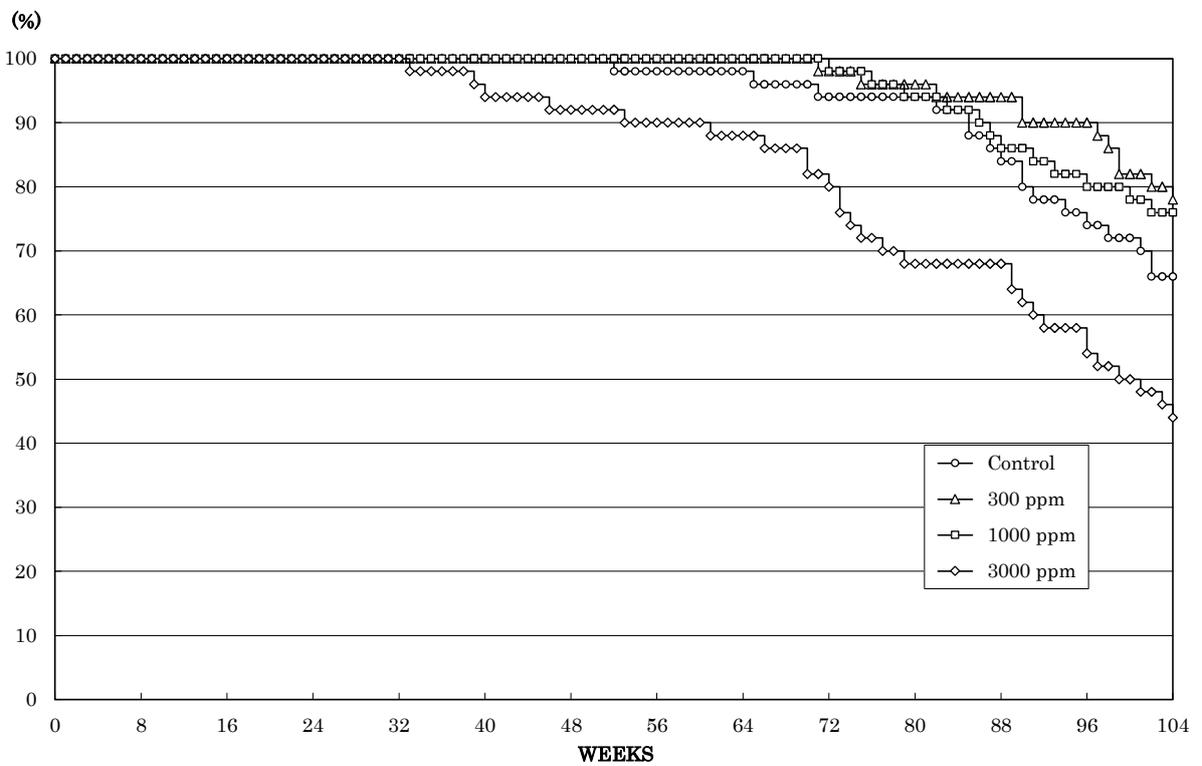
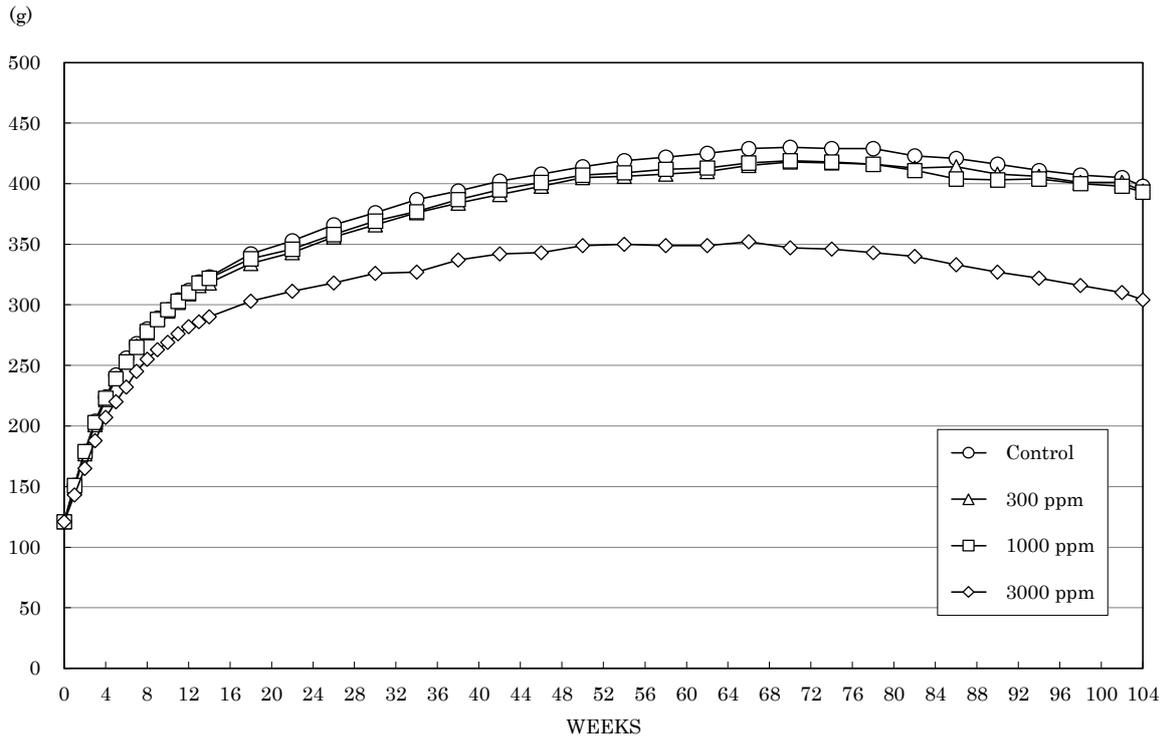


図1 ブチルアルデヒドのラットを用いた吸入によるがん性試験における生存率

(雄)



(雌)

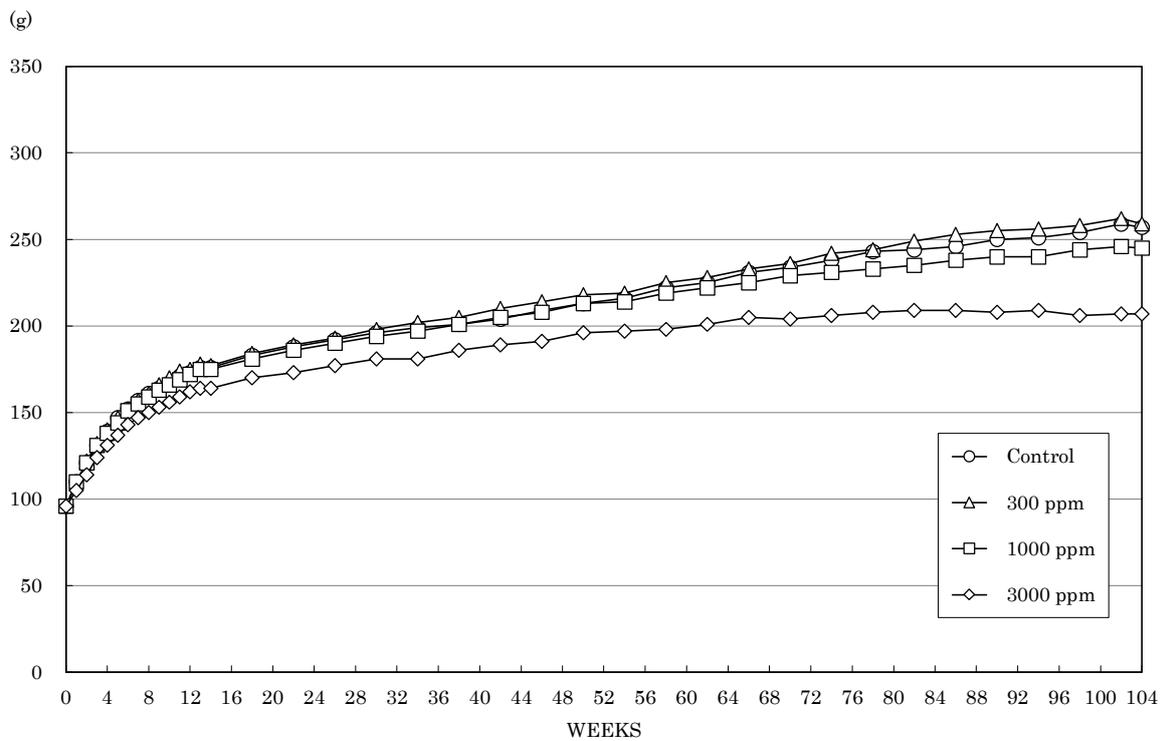
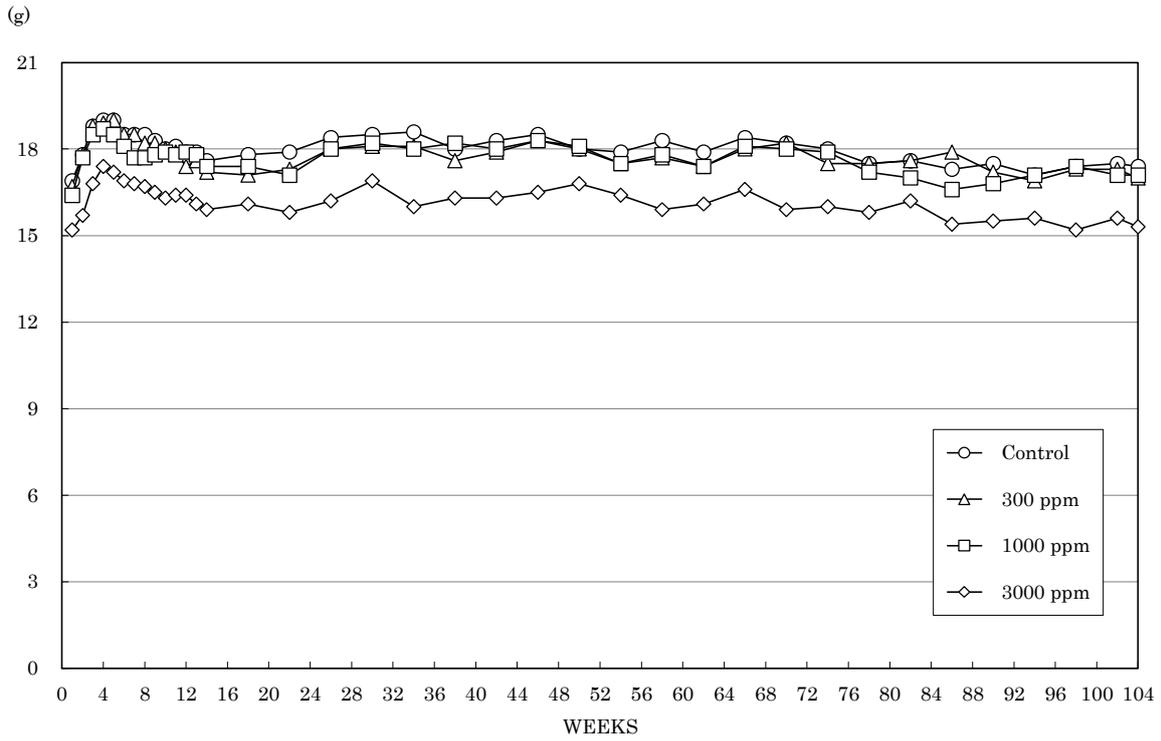


図2 ブチルアルデヒドのラットを用いた吸入によるがん性試験における体重推移

(雄)



(雌)

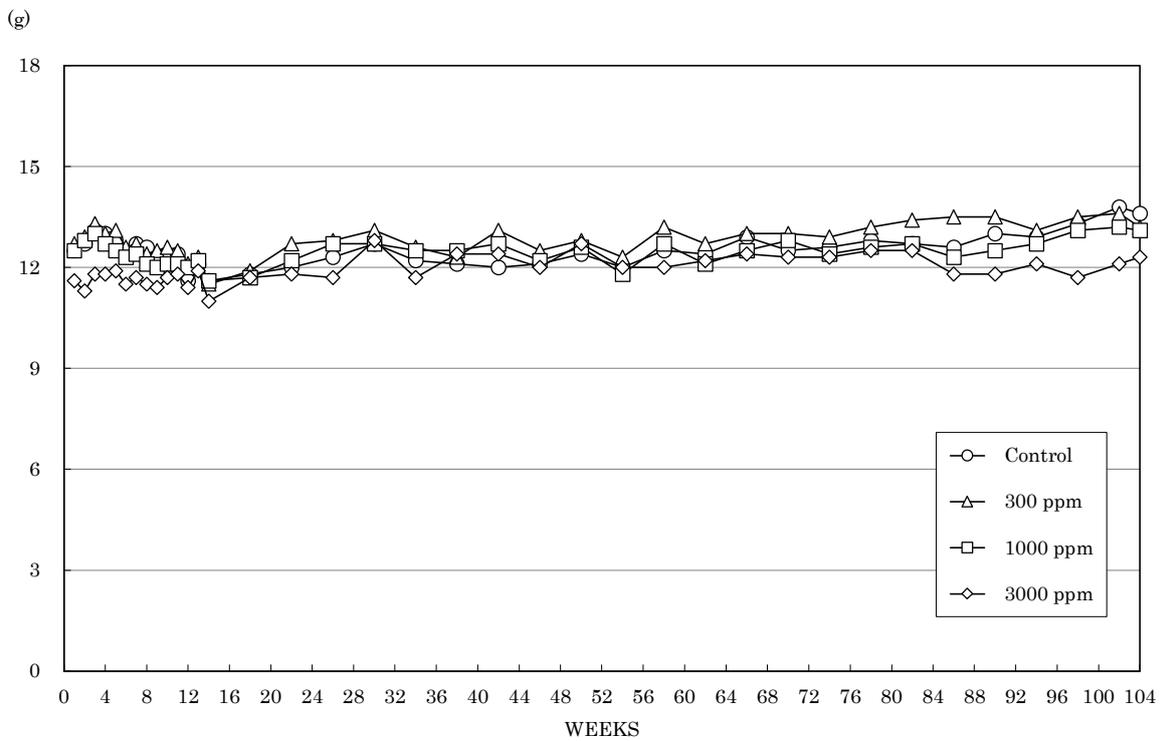


図3 ブチルアルデヒドのラットを用いた吸入によるがん性試験における摂餌量推移

文献

- 1) International Program on Chemical Safety (IPCS) 2006. ICSC: 0403. BUTYRALDEHYDE. IPCS. Accessed on 21 August. 2017:
<http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0403.htm>.
- 2) 化学工業日報社. 2022. 17322 の化学商品. ブチルアルデヒド. 東京: 化学工業日報社, 603-604.
- 3) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, et al. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. 1986, Environ Mutagen. 8 suppl. 7: 1-119.
- 4) Dillon D, Combes R and Zeiger E. The effectiveness of Salmonella strains TA100, TA102 and TA104 for detecting mutagenicity of some aldehydes and peroxides. 1998, Mutagenesis. 13: 19-26.
- 5) 厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課. 2005. 労働衛生法有害性調査事業に基づく既存化学物質変異原性試験データ集補遺 3 版. 東京, JETOC: 240-241.
- 6) Witt KL, Knapton A, Wehr CM, Hook GJ, et al. Micronucleated erythrocyte frequency in peripheral blood of B6C3F1 mice from short-term, prechronic, and chronic studies of the NTP carcinogenesis bioassay program. 2000, 36:163-194.
- 7) 日本バイオアッセイ研究センター. 2019. ブチルアルデヒドのラットを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書 (試験番号 0897). 神奈川: 独立行政法人労働者健康安全機構 日本バイオアッセイ研究センター.