

ブチルアルデヒドの rasH2 マウスを用いた吸入による中期発がん性試験結果概要

日本バイオアッセイ研究センター

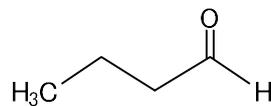
1 被験物質 (文献 1)

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 : 許容濃度 未評価
 (ACGIH)
 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遺伝子改変マウス (rasH2 マウス) に 26 週間全身暴露 (経気道投与) し、その発がん性を検索した。

3 方法

投与群 3 群、対照群 1 群の計 4 群 (各群 : 雌雄とも 25 匹) を設け、ブチルアルデヒドの投与濃度は、0 (対照群)、300、1,000 及び 3,000 ppm (体積比 v/v) とし、1 日 6 時間、1 週 5 日間、26 週間暴露した。観察・検査項目として、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、解剖時の肉眼的観察、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、雌雄の rasH2 マウス (non-Tg) を用いた 4 週間の中期がん原性試験予備試験結果をもとに決定した (文献 7)。ブチルアルデヒドを 4 週間、0 (対照群)、100、300、1,000 及び 3,000 ppm (体積比 v/v) の濃度で暴露した結果、動物の死亡は認められず、一般状態の変化も観察されなかった。3,000 ppm 群の雌雄に僅かな体重増加の抑制が認められ、最終体重は対照群に対して、92 % (雄) 及び 93 % (雌) であった。病理組織学的検査では、3,000 ppm 群の雌雄に呼吸上皮の扁平上皮化生及び嗅上皮の萎縮 (雌では 1,000 ppm 群でも) が認められた。これらの鼻腔の変化はいずれも軽度から中等度であった。その他、臓器重量、血液学的検査及び血液生化学的検査では特記すべき変化は認められなかった。以上のように、ブチルアルデヒドの 4 週間吸入暴露の結果、最高投与群の 3,000 ppm 群で体重増加の抑制及び鼻腔に病理組織学的変化がみられたが、毒性の程度は軽度と判断した。したがって、3,000 ppm の濃度でブチルアルデヒドの 26 週間試験を実施した場合でも、動物に重篤な変化は引き起こさないと考え、本試験の投与濃度は、4 週間の予備試験と同じ 3,000 ppm を最高濃度とし、以下、1,000、300 ppm を設定した。

5 結果

26 週間の暴露の結果、雌雄とも生存率、一般状態に投与の影響はみられなかったが、雌雄とも 3,000 ppm 群で投与早期から体重増加の抑制がみられ、暴露最終週の体重は、対照群を基準として雄は 86 %、雌は 94 % であった。摂餌量でも体重と対応した低値が雌雄の 3,000 ppm 群でみられた。

(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—

<肺>

細気管支-肺胞上皮腺腫が投与群でみられた。各群の発生匹数 (発生率) は、対照群 : 0 匹 (0 %)、300 ppm 群 : 2 匹 (8 %)、1,000 ppm 群 : 2 匹 (8 %)、3,000 ppm 群 : 2 匹 (8 %) であった。

細気管支-肺胞上皮癌が投与群でみられた。各群の発生数 (発生率) は、対照群 : 0 匹 (0 %)、300 ppm 群 : 2 匹 (8 %)、1,000 ppm 群 : 1 匹 (4 %)、3,000 ppm 群 : 2 匹 (8 %) であった。

また、細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌を合わせた肺腫瘍の発生匹数 (発生率) は、対照群 : 0 匹 (0 %)、300 ppm 群 : 4 匹 (16 %)、1,000 ppm 群 : 3 匹 (12 %)、3,000 ppm 群 : 4 匹 (16 %) であった。腺腫、癌、及びこれらを合わせた肺腫瘍の発生に有意差は示されなかった。なお、細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌の両方を認めた個体はなかった。

当センターでこれまでに実施した rasH2 マウスを用いた中期発がん性試験での自然発生の範囲 (細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌を合わせた腫瘍発生 3/25 匹) を 300 及び 3,000 ppm 群で超えたことから、雄 rasH2 マウスでは、ブチルアルデヒドのがん原性を示す不確実な証拠が得られたと判断した。

—雌—

<肺>

細気管支-肺胞上皮癌が対照群に 1 匹 (4 %)、1,000 ppm 群に 2 匹 (8 %) 認められたが、ブチルアルデヒドの投与による腫瘍の増加は認められなかった。よって、雌 rasH2 マウスでは、がん原性を示す証拠は得られなかったと判断した。

(2) 非腫瘍性病変

雌雄とも投与の影響が鼻腔、気管及び肺に認められた。

鼻腔では、雌雄の 3,000 ppm 群で嗅上皮の萎縮 (雄は 1,000 ppm 以上の群) と呼吸上皮化生、呼吸上皮の炎症、エオジン好性変化及び扁平上皮化生、鼻腔後方の嗅部の滲出液貯留、移行上皮の過形成が増加した。これらの病変は、鼻腔への傷害と修復あるいは炎症に伴う変化と考えられた。

さらに、肺では、雌雄の 300 ppm 以上の群で気管支上皮の空胞変性が増加し、気管上皮でも空胞変性が認められた。

6 まとめ

遺伝子改変マウス (rasH2 マウス) を用いて、ブチルアルデヒドの 26 週間の吸入による中期発がん性試験を行った結果、以下の結論を得た。

- 1) 雄 rasH2 マウスに対するがん原性を示す不確実な証拠 (equivocal evidence of carcinogenic activity) が得られたと結論した。
- 2) 雌 rasH2 マウスに対するがん原性を示す証拠は得られなかった (no evidence of carcinogenic activity) と結論した。

表1 ブチルアルデヒドの中期発がん性試験における腫瘍発生 (rasH2 マウス 雄)

投与濃度 (ppm)		0	300	1,000	3,000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		25	25	25	25		
皮膚/付属器 肺	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1		
	細気管支-肺胞上皮腺腫 (A)	0	2	2	2		
	細気管支-肺胞上皮癌# (B)	0	2	1	2		
	A + B	0	4	3	4		
胃 (前胃) 肝臓	扁平上皮乳頭腫	0	0	1	0		
	肝細胞腺腫	1	1	2	0		
胸腺 皮下組織	悪性リンパ腫#	2	0	0	0		
	血管腫	0	0	0	1		
脾臓	血管腫	0	1	2	0		
	線維腫	0	0	0	1		
肝臓 全臓器	血管腫	0	0	0	1		
	血管腫	0	1	2	2		

表2 ブチルアルデヒドの中期発がん性試験における腫瘍発生 (rasH2 マウス 雌)

投与濃度 (ppm)		0	300	1,000	3,000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		25	25	25	25		
肺 胃 (前胃)	細気管支-肺胞上皮癌#	1	0	2	0		
	扁平上皮乳頭腫	0	0	1	0		
胸腺 脾臓	悪性リンパ腫#	0	0	1	0		
	血管腫 (C)	2	0	0	0		
	血管肉腫# (D)	1	2	0	0		
	C + D	2	2	0	0		
腹膜 全臓器	血管腫	0	1	0	0		
	血管腫	2	1	0	0		

上段：上皮系腫瘍 下段：非上皮系腫瘍 #：悪性腫瘍

*： $p \leq 0.05$ で有意

**： $p \leq 0.01$ で有意

(Fisher 検定)

↑： $p \leq 0.05$ で有意増加

↑↑： $p \leq 0.01$ で有意増加

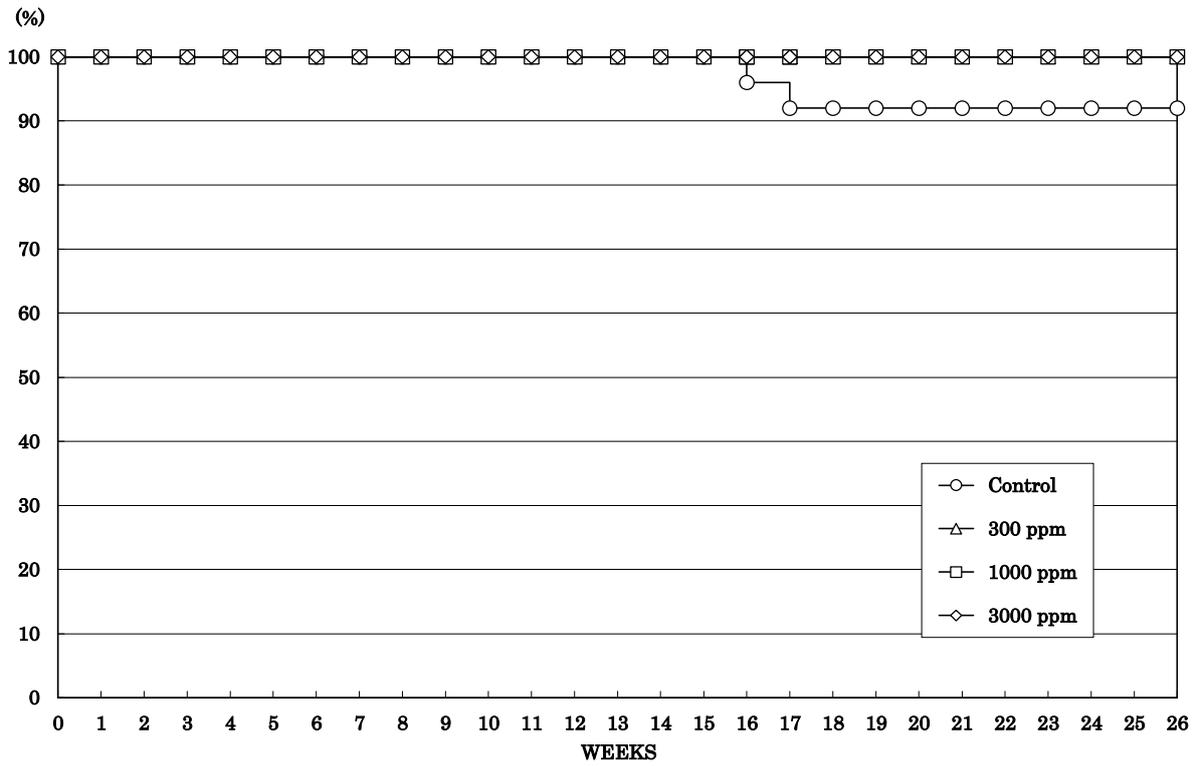
(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓： $p \leq 0.05$ で有意減少

↓↓： $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

(雄)



(雌)

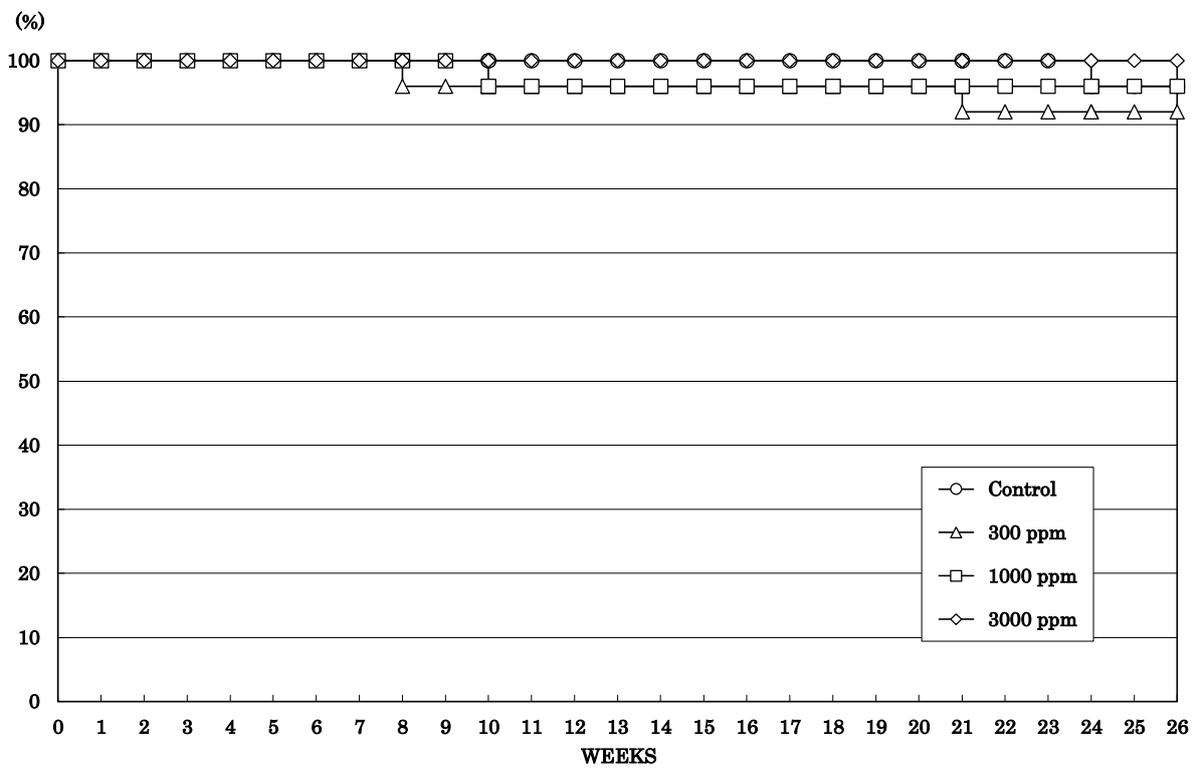
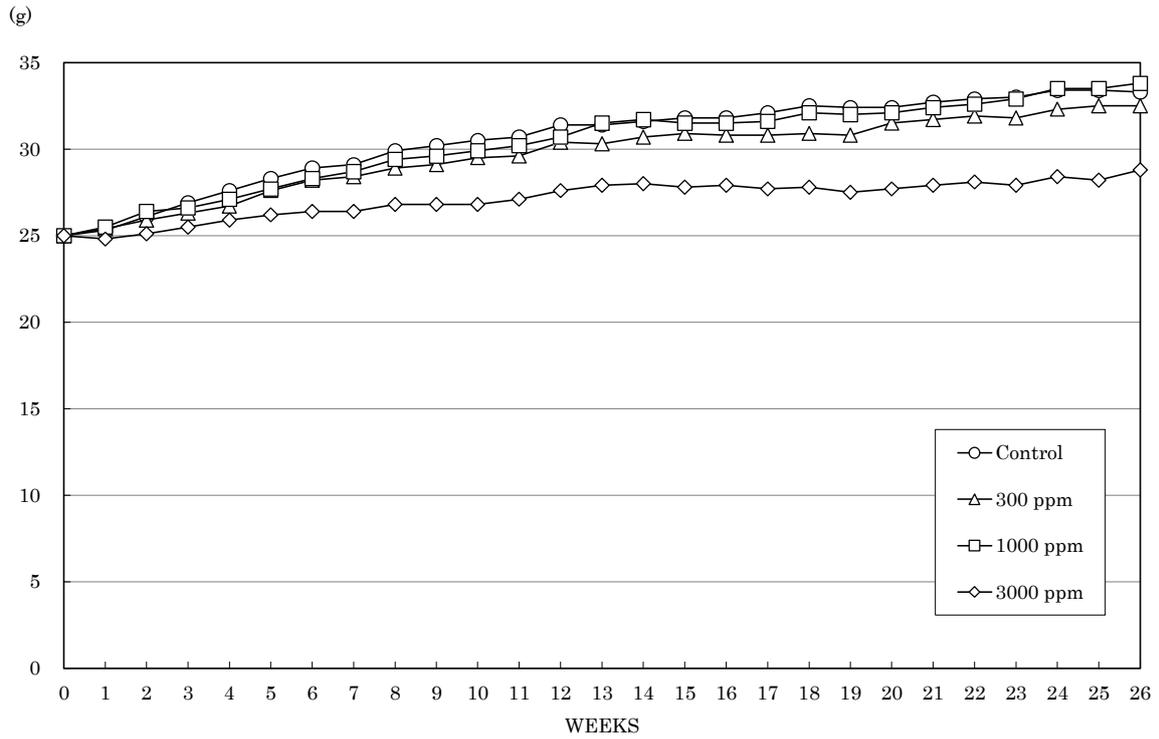


図1 ブチルアルデヒドの rasH2 マウスを用いた吸入による中期発がん性試験における生存率

(雄)



(雌)

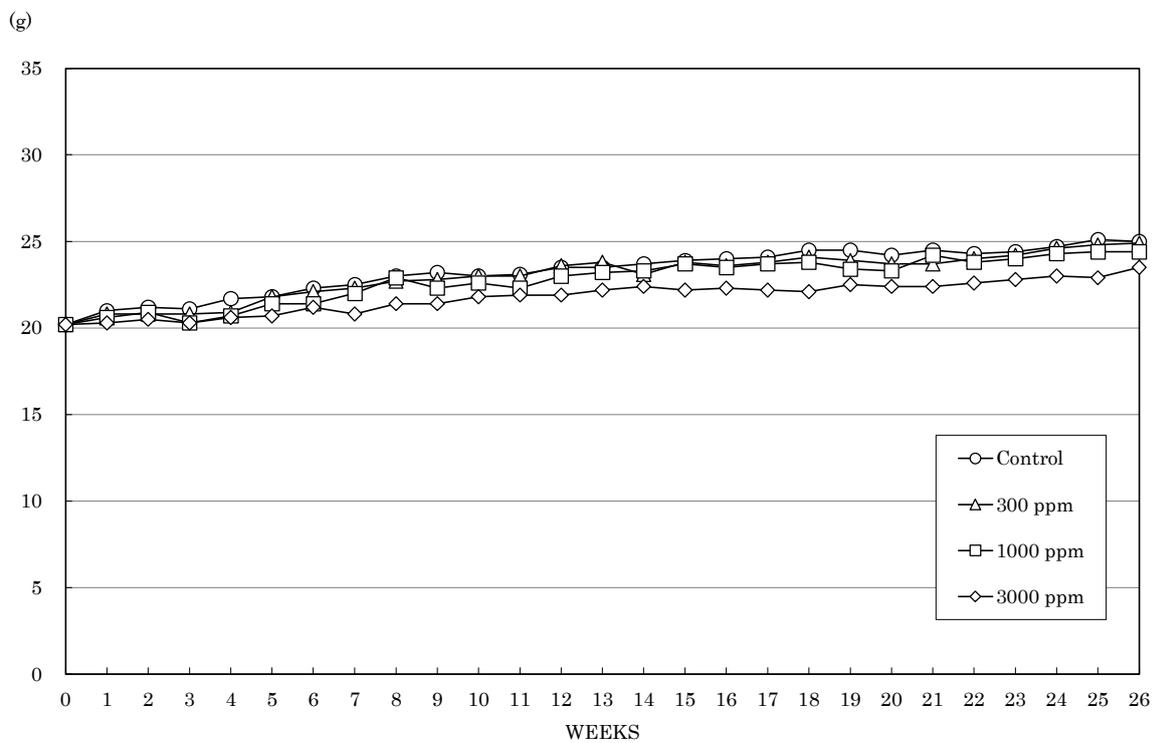
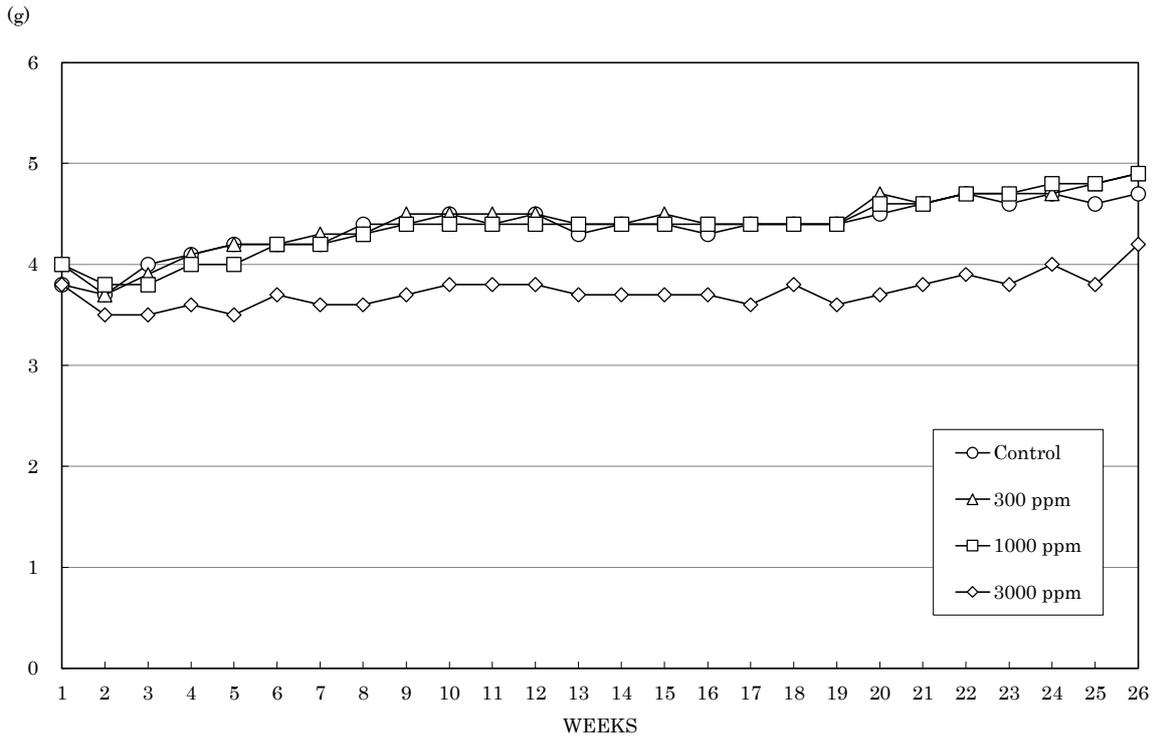


図2 ブチルアルデヒドの rasH2 マウスを用いた吸入による中期発がん性試験における体重推移

(雄)



(雌)

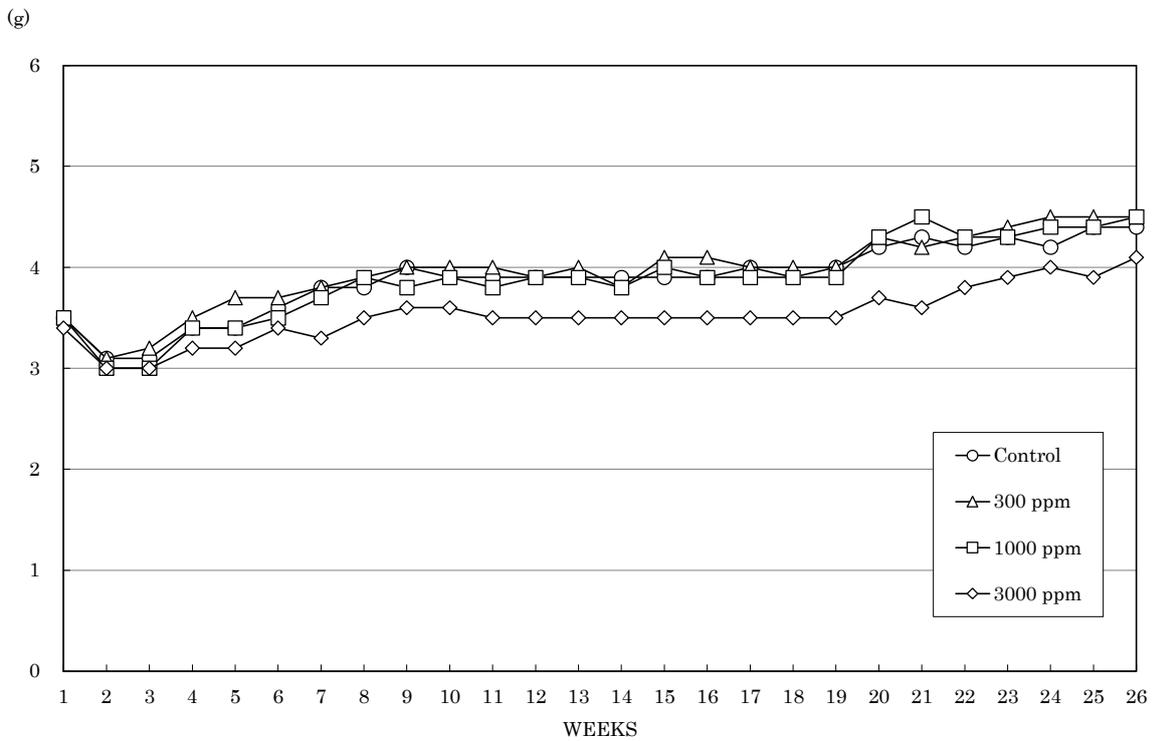


図3 ブチルアルデヒドの rasH2 マウスを用いた吸入による中期発がん性試験における摂餌量推移

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 rasH2 マウス (non-Tg) を用いた吸入による 4 週間毒性試験 (中期がん原性試験予備試験) (試験番号 0896). 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.