

1,3-ジブロモプロパン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

日本バイオアッセイ研究センター

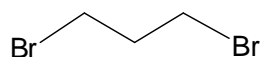
1 被験物質

1-1 名称等

名称 : 1,3-ジブロモプロパン (1,3-Dibromopropane)
別名 : トリメチレンブロミド
CAS No. : 109-64-8

1-2 構造式及び分子量 (文献1)

構造式 :



分子量 : 201.89

1-3 物理化学的性状等 (文献1)

性状 : 無色透明の液体
比重 : 1.9844 (20)
融点 : -36
沸点 : 167
蒸気圧 : 0.18 kPa (25)
溶解性 : 有機溶剤に可溶、水に 1.68 g/L (30) 溶解

1-4 製造量、製造業者 (文献2、8)

製造・輸入数量 : 1,000 トン未満 2012 年度
生産量 : 5 トン 2011 年度
製造業者 : 東ソー有機化学、マナック
輸入業者 : アルベマール日本 (アルベマール)

1-5 用途 (文献2)

用途 : 医薬中間体

1-6 許容濃度等

管理濃度 : 設定なし
ACGIH の TLV-TWA : 設定なし
日本産業衛生学会の許容濃度 : 設定なし
IARC の発がん性分類 : 設定なし

1 - 7 遺伝毒性

代謝活性化のネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験において陽性（比活性値 1.49×10^3 rev./mg : TA1535、+S9）（文献 3、4）、また代謝活性化条件の有無にかかわらず CHL 細胞を用いた染色体異常試験において陽性（D20 値 0.066 mg/mL : 短時間処理法、+S9）（文献 5、6）の報告があり、in vitro 遺伝毒性を有することが示唆される。in vivo 遺伝毒性試験に関する報告はなかった。

2 目的

2 段階発がんモデルによるラット肝中期発がん性試験（伊東法）を用いて、1,3-ジブプロモプロパンの肝発がん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 4 群、陰性（媒体）対照群及び陽性対照群の計 6 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 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、オリブ油に溶解した被験物質を 0（媒体対照群）、5、15、50、150 mg/kg の用量で、また陽性対照群として生理食塩水に溶解したフェノバルビタールナトリウムを 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 投与量の設定期由

投与量は、1,3-ジブプロモプロパンの SD ラットを用いた強制経口投与による 28 日間反復投与毒性試験報告（文献 7）及び当センターにおいて F344 ラットの雄を用いて実施した用量設定試験の結果を参考に決定した。

28 日間試験（文献 7）では、雌雄の SD ラットに 1,3-ジブプロモプロパンを 10、50 及び 250 mg/kg の用量で 28 日間強制経口投与した結果、投与による死亡は認められず、250 mg/kg 群の雄に体重増加の抑制（対照群の約 82%）が認められた。肝重量の増加が 50 mg/kg 群の雌と 250 mg/kg 群の雌雄にみられ、組織学的には、小葉中心性の肝細胞肥大が 50 及び 250 mg/kg 群の雌雄に認められた。また、250 mg/kg 群の雌で腎臓重量の増加及び胸腺重量の減少が認められた。

用量設定試験では、F344 ラットの雄を用いて起始物質投与及び PH を実施した群と実施しない群を設定し、上記試験報告（文献 7）を参考に、1,3-ジブプロモプロパンを 50 及び 150 mg/kg の用量で 6 週間の強制経口投与を実施した。その結果、いずれの用量においても、一般状態や体重に異常は認められず、起始物質投与及び PH を実施した群と実施しない群にも顕著な差はみられなかった。

以上の試験報告及び用量設定試験により、本試験における設定用量は 150 mg/kg を最高投与量として、以下、50、15 及び 5 mg/kg とした。

5 結果

被験物質による影響として、150 mg/kg 投与群で投与後に流涎が散見され、摂餌量の高値が認められた。被験物質投与による死亡動物は認められなかった。肝臓重量は増加傾向を示し、実重量は 50 及び 150 mg/kg 投与群で、また相対重量は全ての投与群で増加が認められた（表 1）。肝臓の GST-P 陽性細胞巢の単位面積あたりの個数及び面積は、媒体対照群と比較して被験物質投与群は低値傾向を示し、150 mg/kg 投与群で有意な低値が認められた（表 2）。投与による肝臓の組織学的変化は認められなかった。陽性対照群における GST-P 陽性細胞巢の単位面積あたりの個数及び面積は、ともに媒体対照群と比較して高値を示した。

本試験は、被験物質の最高投与量を肝重量の増加を示す用量まで実施した。また、媒体対照群を含む被験物質投与群の最終的な有効動物は各群 15 匹以上であり、媒体対照群及び陽性対照群の GST-P 陽性巢の単位面積あたりの個数及び面積はバックグラウンドデータの範囲内で試験は適切に実施されていた。

6 結論

1,3-ジブロモプロパンは、ラット肝臓における発がんプロモーション作用を示さず、その発がん性は陰性と結論した。

7 文献

- 1) Susan B. (Eds). 1996. The Merck Index : An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals 12th ed. Merck & CO., Inc.
- 2) 化学工業日報社 . 2013 . 16373 の化学品 . 東京 : 化学工業日報社、960 .
- 3) 労働省 . 1996 . 労働安全衛生法に基づく既存化学物質変異原性試験データ集 . 労働基準局安全衛生部化学物質調査課監修 , 日本化学物質安全・情報センター編集 . pp315-316 .
- 4) 厚生省 . 2003 . 1,3-ジブロモプロパンの細菌を用いる復帰突然変異試験 . 生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修 , 化学物質点検推進連絡協議会編 . 10 . 174-178 .
- 5) 労働省 . 1996 . 労働安全衛生法に基づく既存化学物質変異原性試験データ集 . 労働基準局安全衛生部化学物質調査課監修 , 日本化学物質安全・情報センター編集 . pp553-554 .
- 6) 厚生省 . 2003 . 1,3-ジブロモプロパンの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 . 生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修 , 化学物質点検推進連絡協議会編 . 10 . 179-182 .
- 7) 厚生省 . 2002 . 1,3-ジブロモプロパンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験 . 生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修 . 化学物質点検推進連絡協議会編 . 10. 162-173.
- 8) 経済産業省 . 2014 . 化審法一般化学物質の製造・輸入数量 (平成 24 年度実績)

図 1 1,3-ジブロモプロパンの肝中期発がん性試験における体重推移

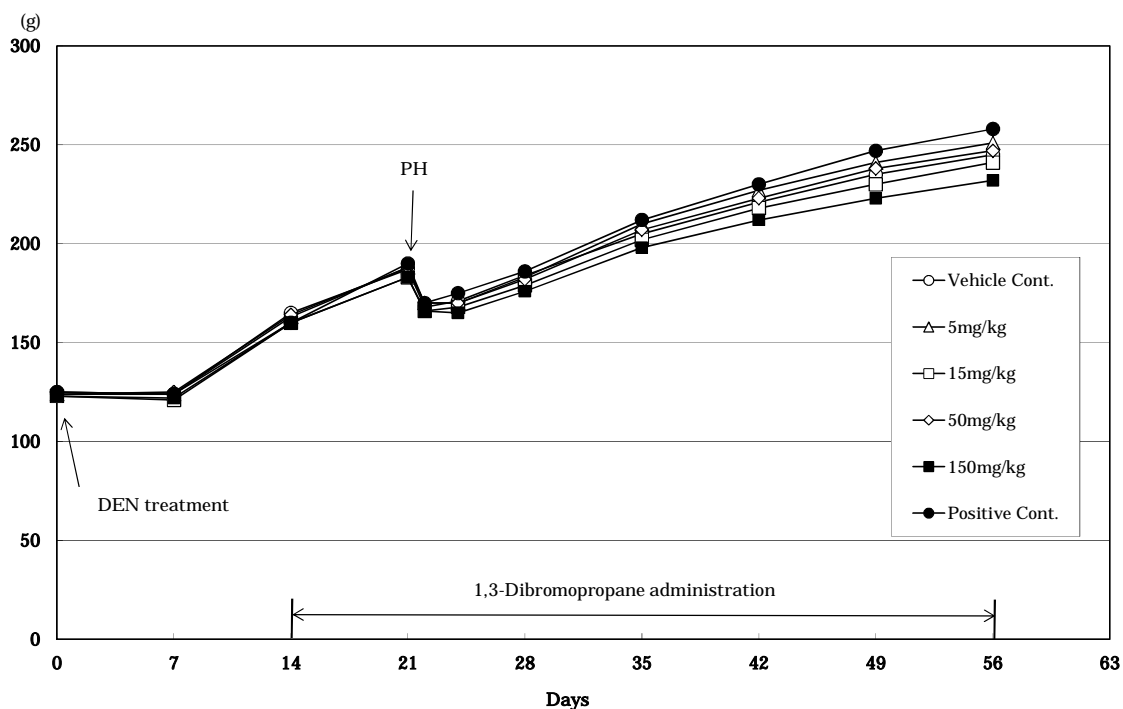


表 1 1,3-ジブロモプロパンの肝中期発がん性試験結果（肝臓重量）

投与量	評価動物数 (匹)	体重 (g)	肝臓実重量 (g)	肝臓相対重量 (%)
0 mg/kg (媒体対照群)	18	245±19	7.260±0.752	2.965±0.106
5 mg/kg	17	251±15	7.832±0.606	3.123±0.145**
15 mg/kg	17	241±19	7.688±0.898	3.183±0.157**
50 mg/kg	17	247±26	8.856±1.226**	3.582±0.217**
150 mg/kg	16	232±18#	10.197±1.376**	4.381±0.275**
フェノバルビタールナトリウム 25 mg/kg (陽性対照群)	18	258±17	8.992±1.031##	3.479±0.284##

*、** : p 0.05、p 0.01 (Dunnett 検定)

#、## : p 0.05、p 0.01 (Student t 検定)

表 2 1,3-ジブロモプロパンの肝中期発がん性試験結果 (肝臓の GST-P 陽性細胞巣)

投与量	動物数 (匹)	GST-P 陽性細胞巣	
		陽性細胞巣数 (細胞巣数 / cm ²)	陽性細胞巣面積 (mm ² / cm ²)
0 mg/kg (媒体対照群)	18	3.35±1.39	0.30±0.17
5 mg/kg	17	2.40±1.13	0.21±0.14
15 mg/kg	17	2.97±0.97	0.26±0.12
50 mg/kg	17	2.67±1.21	0.22±0.12
150 mg/kg	16	2.09±1.06**	0.14±0.09**
フェノバルビタールナトリウム 25 mg/kg (陽性対照群)	18	6.36±1.89##	0.50±0.19##

** : p 0.01 (Dunnett 検定)

: p 0.01 (Student t 検定)