

論 文 内 容 要 旨

題目 Modifications of azoxymethane-induced carcinogenesis and 90-day oral toxicities of 2-tetradecylcyclobutanone as a radiolytic product of stearic acid in F344 rats

(ステアリン酸由来の放射線分解物である 2-tetradecylcyclobutanone (2-tDCB) の F344 ラットにおけるアゾキシメタン誘発発がん修飾及び 90 日間経口毒性)

著者 Makoto Sato, Setsuko Todoriki, Tetsuyuki Takahashi, Ezar Hafez, Chie Takasu, Hisanori Uehara, Kohji Yamakage, Takashi Kondo, Kozo Matsumoto, Masakazu Furuta, and Keisuke Izumi  
平成 27 年 4 月発行 Journal of Toxicologic Pathology 第 28 巻  
第 2 号に掲載予定

内容要旨

目的:

食品照射によって産生される 2-alkylcyclobutanone (2-ACB) 類のリスク評価の一環として、発がんプロモーション活性の可能性について、より正確な科学的知見を得ることを目的に実験を実施した。2-ACB 類の中で食品に多く存在するステアリン酸の特異的放射線分解物である 2-tetradecylcyclobutanone (2-tDCB) のラットにおける 90 日間経口毒性試験及び大腸がんの二段階発がん試験を実施した。

実験内容:

【90 日間経口毒性試験】

6 週齢の雌雄の F344 ラット (n=15/群) に 0, 12, 60 及び 300 ppm の用量で、2-tDCB を 13 週間混餌投与し、体重及び摂餌量測定を、屠殺時に採血し、血液学的検査及び血液生化学的検査を、剖検を行い臓器重量測定および病理組織学的検査を実施した。Gas chromatography-mass spectrometry 分析により、脂肪組織中の 2-tDCB 量の測定を実施した。その結果、血液生化学的検査で雄の総タンパク量及びアルブミンの増加傾向が見られたが、毒性変化とは考えられなかった。雄の 300 ppm, 雌の 60 及び 300 ppm で空腹時血糖の低下が認められたが、非空腹時血糖は対照群と差がなかった。臓器重量及び病理組織学的検査では 2-tDCB 投与の影響は認められなかった。Gas chromatography-mass spectrometry 分析において脂肪組織に用量依存性に 2-tDCB の蓄積を認めた。これは雄に顕著

## 様式(8)

であった。

### 【二段階発がん試験】

6週齢の雄のF344ラットに azoxymethane を 15mg/kg の用量で週1回、3週間皮下投与した後、2-tDCB を 0, 10, 50 及び 250 ppm の用量で 25週間混餌投与し、投与開始 28週間後に屠殺した。投与期間中において体重及び摂餌量測定を、屠殺後に臓器重量測定を、肉眼的観察において小腸及び大腸（盲腸/結腸）の腫瘍発生数の測定及び病理組織学的検査を実施した。体重、摂餌量及び臓器重量測定において、いずれの用量でも 2-tDCB の影響は認められなかった。腫瘍の発生頻度は、小腸においてそれぞれの用量で、17%、10%、0%及び 17%であった。一方、大腸（盲腸/結腸）において 34%、45%、40%及び 37%であり、いずれの用量においても 2-tDCB の影響はみられなかった。

考察及びまとめ：

ラットにおける大腸がんの二段階発がん試験の結果から、2-tDCB の大腸発がん修飾作用はみられなかった。今回実施した実験の条件において、2-tDCB の無作用量 (NOAEL) は雌雄とも 300ppm (雄では 15.5mg/kg/b. w. /day, 雌では 16.5 mg/kg/b. w. /day) と考えられた。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1244</b> 号	氏名	佐藤 亮
審査委員	主査 福井義浩 副査 有澤孝吉 副査 原田雅史		

題目 Modifications of azoxymethane-induced carcinogenesis and 90-day oral toxicities of 2-tetradecylcyclobutanone as a radiolytic product of stearic acid in F344 rats  
 (ステアリン酸由来の放射線分解物である  
 2-tetradecylcyclobutanone (2-tDCB) の F344 ラットにおけるアゾキシメタン誘発発がん修飾及び 90 日間経口毒性)

著者 Makoto Sato, Setsuko Todoriki, Tetsuyuki Takahashi, Ezar Hafez, Chie Takasu, Hisanori Uehara, Kohji Yamakage, Takashi Kondo, Kozo Matsumoto, Masakazu Furuta, and Keisuke Izumi  
 平成 27 年 4 月発行 Journal of Toxicologic Pathology 第 28 巻  
 第 2 号に掲載予定  
 (主任教授 常山幸一)

要旨 食品に対する放射線照射は国際的に食品の殺菌、害虫駆除などに使われているが、我が国ではジャガイモの発芽防止のための照射のみが承認されている。しかし、放射線照射によって脂肪酸から特異的に産生される 2-アルキルシクロブタノン類のリスク評価は未だ不十分である。そこで申請者はステアリン酸の放射線分解物である 2-テトラシクロブタノン (2-tDCB) を用いてラットにおける 90 日間経口毒性試験及びアゾキシメタン誘発大腸がんの二段階発がん試験を実施し、評価を行っている。

得られた結果は以下の通りである。

1. 6 週齢の雌雄 F344 ラット (n=15/群) に 0, 12, 60 及び 300 ppm

の 2-tDCB を 13 週間 (90 日間) 混餌投与した。その結果、雄の 300 ppm、雌の 60 及び 300 ppm で空腹時血糖の低下が認められたが、非空腹時血糖は対照群と差がなかった。臓器重量及び病理組織学的検査では 2-tDCB 投与の影響は認められなかった。

Gas chromatography-mass spectrometry 分析で脂肪組織に用量依存性に 2-tDCB の蓄積を認め、雄に顕著であった。

2. 6 週齢の雄 F344 ラット (n=30/群) にアゾキシメタンを 15 mg/kg の用量で週 1 回、3 週間皮下投与した後、2-tDCB を 0, 10, 50 及び 250 ppm の用量で 25 週間混餌投与、投与開始 28 週間後に屠殺し、病理組織学的検査を実施した。大腸腫瘍の発生頻度は、それぞれの用量で、34%, 45%, 40%及び 37%であり、2-tDCB の大腸発がん修飾作用はみられなかった。
3. これらの結果から、2-tDCB の無作用量 (NOAEL) は雌雄とも 300ppm (雄では 15.5 mg/kg 体重/日、雌では 16.5 mg/kg 体重/日) と考えられた。

本研究はラットを用いて 2-tDCB の安全性及び無作用量を示したものであり、食品に対する放射線照射の安全性評価に寄与するところが大きく、学位授与に値すると判定した。