

雄 F344 系ラットを用いた 90 日間反復投与による 2-pentylfuran の

肝毒性及び肝発がん性の検討

Evaluation of hepatotoxicity and hepatocarcinogenicity of 2-pentylfuran by repeated administration for 90 days using male F344 rats

石黒結唯^{1,2)}, 中村くるみ^{1,2)}, 高須伸二²⁾, 石井雄二²⁾, 木島綾希²⁾

指導教員 梅村隆志^{1,2)}

¹⁾ヤマザキ学園大学動物看護学部 動物看護学科

²⁾国立医薬品食品衛生研究所 病理部

キーワード： 香料成分・2-Pentylfuran・肝毒性・肝発がん性

【目的】

2-Pentylfuran (2-PF) の基本骨格である furan は複素環式芳香族化合物であり、工業用にはポリマー等の合成中間体やレトルト食品や缶詰製品などの加熱食品中に混入している。Furan には肝臓、腎臓や肺などに毒性影響があることが報告されているほか、げっ歯類において肝臓での発がん性が確認されている。一方、2-PF は畜肉エキスの風味改良に用いられている。また、枝豆や完熟大豆の豆臭、タケノコ、焙煎したゴマや炊飯米の揮発性化合物として検出されており、天ぷら臭気にも油の酸敗成分としても含まれている。以上のように、2-PF にはヒト暴露の可能性があるにも関わらず、遺伝毒性は明確になっておらず、その他の安全性や毒性に関する情報は殆ど無い。また、2-PF の基本骨格である furan が上述のように肝臓に対する標的性を有していることを考慮すると、2-PF の肝毒性及び肝発がん性の新たな情報を得ることは、国民の食の安全を確保する上で重要なことである。そこで今回、雄 F344 系ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験を実施し、2-PF の肝毒性並びに肝発がん性について検討した。

【方法】

20 匹の雄 6 週齢の F344 系ラット、各群 10 匹を 2 群に配し、対照群と 2-PF 投与群を設けた。2-PF 投与群には、2-PF をコーンオイル (20 mg/mL) に

溶解し、100 mg/kg 体重/日の用量で、1 回/日、90 日間、強制経口投与した。投与量は予備試験において死亡が認められなかった最高用量を用いた。投与期間中、毎日一般状態を観察し、体重の測定を週に一回行った。剖検時にイソフルラン麻酔下で腹部大動脈より採血し、血清生化学的検査を実施した。肝臓は重量を測定した後、ホルマリン固定し病理組織学的検査を実施した。さらに、発がん性予測のために肝前がん病変の指標である glutathione-S-transferase placental form (GST-P) 免疫染色並びに細胞増殖マーカーである proliferating cell nuclear antigen (PCNA) の免疫染色を実施して、それぞれ定量解析を行った。

【結果】

実験期間中に死亡動物は認められず、一般状態の異常は認められなかった。2-PF 投与群の体重は、対照群と比較して投与 11 週目より実験終了時まで有意な低値が認められた。血清生化学的検査では、投与群の albumin (ALB)、albumin/ globulin ratio (A/G) 及び total bilirubin (T-BIL) が対照群と比較して有意な高値となり、aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT)、triglyceride (TG) 及び glucose (GLU) の値は対照群と比較して有意な低値となった。投与群の肝臓重量は、実重量及び相対重量共に対照群と比較して、有意な高い値となった。病理組織学的には、彌慢性肝細

胞肥大、肝細胞質の両染色変化並びに低頻度ではあるが明細胞性変異肝細胞巣が認められた。投与群の GST-P 陽性肝細胞巣の数は対照群に比して約 13 倍、面積は約 57 倍の高値となり、何れも有意な増加となった。

【考察】

試験期間中、一般状態に変化は認められず、死亡例も認められなかった。しかし、2-PF 投与群で体重の増加抑制が投与 11 週目より認められたことから、今回の投与条件は最大耐量の投与であったと考えた。また、肝重量の有意な増加は投与による影響であると考えられ、2-PF が肝臓を標的にした毒性作用を有する可能性が示された。血清生化学的検査では、肝毒性パラメーターに関して、統計学的に有意な変化が散見された。しかし、胆管系障害を示唆する T-BIL が有意な高値を示す一方、alkaline phosphatase (ALP) には有意な変化が認められず、また、肝毒性発現の際に高値を示す AST 及び ALT は低値を示した。病理組織学的にも furan で認められた壊死性の変化は認められなかったことを考慮すると、2-PF の肝毒性は furan に比して非常に弱いものであると考えられた。一方、今回の飽食による血液採取とは条件が異なり絶食下で行われた試験ではあるが、furan 投与により、TG が低下することが知られており、今回認められた TG の有意な減少は、furan 骨格に起因した変化である可能性が考えられた。前がん病変マーカーの定量解析の結果、投与群の GST-P 陽性肝細胞巣の数及び面積は、何れも対照群に比して有意な増加が認められたことから、2-PF は肝発がん性を有している可能性が示された。しかし、その増加の程度は furan に比して非常に小さかったことから、2-PF の発がん性は furan に比して弱いものであることが示唆された。今後は PCNA の定量解析結果を加えて、2-PF の肝毒性及び肝発がん性について総合的な評価を行う予定である。