

キノリンのラットを用いた経口投与による
13 週間毒性試験(混水試験)報告書

試験番号：0289

CAS No. 91-22-5

1999年3月30日

中央労働災害防止協会
日本バイオアッセイ研究センター

キノリンのラットを用いた経口投与による
13 週間毒性試験(混水試験)報告書

試験番号：0289

本 文

本文目次

	頁
要旨	1
I 試験材料	
I-1 被験物質の性状等	
I-1-1 名称と別名	2
I-1-2 構造式、分子量	2
I-1-3 物理化学的性状等	2
I-2 被験物質の使用ロット等	2
I-3 被験物質の特性・同一性・安定性	
I-3-1 特性・同一性	3
I-3-2 安定性	3
I-4 試験動物	3
II 試験方法	
II-1 投与	
II-1-1 投与経路、投与方法及び投与期間	4
II-1-2 投与濃度	4
II-1-3 被験物質混合飲水の調製方法	4
II-1-4 被験物質混合飲水の調製時における被験物質の濃度測定	4
II-1-5 被験物質混合飲水中における被験物質の安定性	4
II-2 動物管理	
II-2-1 各群の使用動物数	5
II-2-2 群分け及び個体識別方法	5
II-2-3 飼育条件	5
II-3 観察・検査項目及び方法	
II-3-1 動物の一般状態の観察	6
II-3-2 体重測定	6
II-3-3 摂水量測定	6
II-3-4 摂餌量測定	6

Ⅱ-3-5	被験物質の摂取量	6
Ⅱ-3-6	血液学的検査	6
Ⅱ-3-7	血液生化学的検査	7
Ⅱ-3-8	尿検査	7
Ⅱ-3-9	病理学的検査	7
Ⅱ-4	数値処理と統計学的方法	
Ⅱ-4-1	数値の取扱いと表示	7
Ⅱ-4-2	母数の取扱い	8
Ⅱ-4-3	統計方法	8
Ⅱ-5	試資料の保管	9
Ⅲ	試験成績	
Ⅲ-1	生死状況	10
Ⅲ-2	一般状態	10
Ⅲ-3	体重	10
Ⅲ-4	摂水量	10
Ⅲ-5	摂餌量	11
Ⅲ-6	被験物質摂取量	11
Ⅲ-7	血液学的検査	11
Ⅲ-8	血液生化学的検査	11
Ⅲ-9	尿検査	12
Ⅲ-10	病理学的検査	
Ⅲ-10-1	剖検	12
Ⅲ-10-2	臓器重量	12
Ⅲ-10-3	病理組織学的検査	13
Ⅳ	考察及びまとめ	14
Ⅴ	文献	17

要旨

キノリンのがん原性を検索する目的で F344/DuCrj(Fischer)ラットを用いて経口投与による 2 年間(104 週間)の試験を実施するに当たり、その投与濃度を決定するために予備試験(13 週間試験)を実施した。投与は、キノリンを各投与濃度に調製した飲水の自由摂取で行った。1 群当たり雌雄各 10 匹とし、被験物質投与群を 5 群、対照群を 1 群の 6 群構成で行った。投与濃度は、2 週間経口投与試験の結果に基づいて、雌雄とも 800ppm、533ppm、355ppm、237ppm、158ppm とした。観察、検査項目は、一般状態の観察、体重・摂水量・摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

キノリンの 13 週間試験の結果、雌雄とも全投与群に死亡は認められなかったが、その毒性の発現には性差がみられた。

雄では投与濃度が高くなるに従って動物の被験物質忌避によると考えられる摂水量の低下があり、被験物質の影響として、肝臓、腎臓、鼻腔への影響及び貧血傾向が認められた。800ppm 群では大幅な摂水量の減少と貧血傾向があり、肝臓、腎臓、鼻腔への影響が認められた。しかし、体重増加の抑制は最終体重で対照群に比べ 93%とわずかな抑制であり、直ちに動物の寿命に影響を与えるものでないと考えられた。以上の理由により、雄では 800ppm をがん原性試験の最高用量とし、以下公比 2 で 400ppm、200ppm とした。

雌では、雄と同様に投与濃度が高くなるに従って動物の被験物質忌避によると考えられる摂水量の低下が認められ、摂餌量の低下と体重増加の抑制が認められ、被験物質の影響として、肝臓、腎臓、鼻腔への影響が認められた。最高用量の 800ppm 群では、死亡動物はみられないものの、体重増加の抑制が著しく、最終計測時の体重は対照群に対して 83%であったことから、800ppm 以上の濃度で 2 年間の投与をすることは困難であると思われた。一方、533ppm 群では摂水量と摂餌量の減少がみられたものの最終計測時の体重は対照群に対して 89%であり、肝臓、腎臓、鼻腔への影響も、動物の寿命に大きな影響を及ぼすと考えられる変化は認められなかった。以上の理由により、雌におけるがん原性試験の最高用量は、800ppm より下で 533ppm より高い 600ppm とし、以下公比 2 で 300ppm、150ppm とした。

I 試験材料

I-1 被験物質の性状等

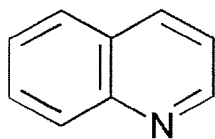
I-1-1 名称と別名

名 称：キノリン (Quinoline)

別 名：1-Benzazine

CAS.No. : 91-22-5

I-1-2 構造式、分子量



C_9H_7N

分子量 : 129.16

I-1-3 物理化学的性状等 (文献 1)

外 観：無色透明な液体

比 重：1.0900 (25℃)

沸 点：237.7℃

溶 解 性：水に可溶 (最大 60mg/mL)

保存条件：室温で暗所に保存した。

I-2 被験物質の使用ロット等

使用ロット番号：FHD03

グ レ ー ド：東京化成 特級

製 造 元：東京化成工業株式会社

純 度：98%以上

I-3 被験物質の特性・同一性・安定性

I-3-1 特性・同一性

被験物質の同一性は、被験物質として試験に使用したキノリンについて、マスマスペクトル(測定機器：ヒューレットパッカード社、HP5989B)及び赤外吸収スペクトル(測定機器：島津 FTIR-8200PC)を測定し、それぞれの文献値(文献 2,3)と比較することにより行った。その結果、供試被験物質は、文献値と同じスペクトルを示し、キノリンであることを確認した。

なお、その結果は、APPENDIX M 1 に示した。

I-3-2 安定性

被験物質として使用したキノリンについて、投与開始前及び投与終了後に、ガスクロマトグラム(測定機器：ヒューレットパッカード社、HP5890A)を測定し、それぞれのデータを比較した。その結果、測定結果に差はみられず、投与期間中のキノリンは安定であることを確認した。

なお、その結果は、APPENDIX M 2 に示した。

I-4 試験動物

動物は日本チャールス・リバー(株)厚木飼育センター(厚木市下古沢 795 番地)の F344/DuCrj(Fischer)ラット(SPF)の雌雄を使用した。

雌雄各 75 匹を生後 4 週齢で導入し、各 1 週間の検疫、馴化を経た後、発育順調で異常を認めなかった動物から、それぞれ体重値の中央値に近い雌雄各 60 匹(投与開始時体重範囲、雄：117～132g、雌：98～107g)を選別し、試験に供した。

なお、F344/DuCrj(Fischer)ラットを選択した理由は、がん原性試験で使用する動物種及び系統に合わせたことによる。

II 試験方法

試験計画、材料及び方法等の概要を TABLE 1 に示した。

II-1 投与

II-1-1 投与経路、投与方法及び投与期間

経口投与とした。すなわち、加圧タンクを用いた自動給水装置により、被験物質を混合した飲料水(被験物質混合飲水)を自由摂取させ、92～93 日間解剖直前まで連続投与した。

II-1-2 投与濃度

2 週間の経口投与試験(混水試験)(試験番号:0282)の結果に基づいて、雌雄ともに最高投与濃度を 800ppm に設定し、以下、533ppm、355ppm、237ppm、158ppm(公比 1.5)とした。なお、対照群として飲料水のための群を設けた。

II-1-3 被験物質混合飲水の調製方法

市水を脱イオン、紫外線滅菌した後、フィルターろ過した飲料水に被験物質を溶解して各設定濃度になるように希釈調製した。なお、試験における濃度の表示は、ppm (重量対重量比)とした。また、調製頻度は給水交換に合わせて週 1 回とした。

II-1-4 被験物質混合飲水の調製時における被験物質の濃度測定

各投与濃度に調製された被験物質混合飲水における被験物質の濃度は、高速液体クロマトグラフ(使用機器:ヒューレットパッカード社 HP1090)を用いて分析し確認した。

各群の調製濃度は設定濃度に対し、100.7～102.5%の範囲にあった。

それらの結果を APPENDIX M 3 に示した。

II-1-5 被験物質混合飲水中における被験物質の安定性

各投与濃度に調製された被験物質混合飲水の投与状態における被験物質の安定性は、最高投与濃度と最低投与濃度について、投与前後(調製時及び 8 日目)に高速液体クロマトグラフ(使用機器:ヒューレットパッカード社 HP1090)を用いて分析し、その結果を比較することにより確認した。

その結果、調製時と調製後 8 日目の濃度に顕著な差はみられず、投与期間中に調製された被験物質混合飲水の被験物質の濃度は安定であった。

それらの結果について、APPENDIX M 4 に示した。

Ⅱ-2 動物管理

Ⅱ-2-1 各群の使用動物数

投与群 5 群及び対照群 1 群の計 6 群を設け、雌雄各群 10 匹の動物を用いた。

Ⅱ-2-2 群分け及び個体識別方法

供試動物の各群への割り当ては、動物を体重の重い順より各群に 1 匹ずつ割り当て、二巡目からは各群の動物の体重の合計を比較して小さい群より順に体重の重い動物を割り当てることにより群間の体重の偏りを小さくする群分け方法(適正層別方式)により実施した(文献 4)。

試験期間中の動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間においては色素塗布により、投与期間においては耳パンチにより識別し、またケージにも個体識別番号を付した。

なお、動物は、バリア区域内の独立した室に収容し、室に試験番号、動物種及び動物番号を表示し、他試験及び異種動物と区別した。

Ⅱ-2-3 飼育条件

動物は、全飼育期間を通して、温度 23.8～24.7℃、湿度 51～61%(但し、1995.8.8 の午前 6 時に停電により空調機が停止し、湿度が設定を越え 78%になったが午前 7 時までに回復した。)、明暗サイクル：12 時間点灯(8:00～20:00)/12 時間消灯(20:00～8:00)、換気回数 15～17 回/時の環境下で飼育した。

動物は単飼ケージ(ステンレス製二連網ケージ、170W×294D×176H mm)に収容し、ケージ交換は 2 週間毎に実施した。

飼料は、オリエンタル酵母工業(株)千葉工場(千葉市美浜区新港 8-2)の CRF-1 固型飼料(3Mrad- γ 線照射滅菌飼料)を使用し、全飼育期間を通して固型飼料給餌器により自由摂取させた。

飲水は、市水(秦野市水道局供給)をフィルターろ過した後、紫外線滅菌し、検疫期間については自動給水装置で、馴化期間及び投与期間は加圧タンクを用いた自動給水装置により自由摂取させた。なお、加圧タンクの交換は週 1 回行った。

飼料の栄養成分についてはオリエンタル酵母工業(株)の自社分析データを、夾雑物につ

いては(財)日本食品分析センター(東京都渋谷区元代々木町 52 番 1 号)の分析データを使用ロットごとに入手し、また、飲水については(財)食品薬品安全センター(神奈川県秦野市落合 729-5)の分析データを入手し、それぞれ異常のないことを確認した。

Ⅱ-3 観察・検査項目及び方法

Ⅱ-3-1 動物の一般状態の観察

全動物について毎日 1 回以上生死及び瀕死を確認し、動物の一般状態の詳細な観察を週 1 回行った。

Ⅱ-3-2 体重測定

毎週 1 回(投与開始直前及び各週 7 日目)体重を測定した。また動物の定期解剖搬出時にも絶食時体重を測定した。

Ⅱ-3-3 摂水量測定

週 1 回、群単位(タンク)で測定し、1 匹当たりの摂水量を算出した。

Ⅱ-3-4 摂餌量測定

週 1 回、摂餌量を個体別に測定した。

Ⅱ-3-5 被験物質の摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より被験物質の体重当たりの摂取量(mg/kg/day)を群単位で算出した。

Ⅱ-3-6 血液学的検査

定期解剖時まで生存した採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より EDTA-2 カリウム及びクエン酸ナトリウム入り採血管に採血した血液を用いて、血液学的検査を行った。なお、検査対象動物は解剖日前日より(18 時間以上)絶食させた。

検査項目は TABLE 1、検査方法は APPENDIX N 1 に示した。

Ⅱ-3-7 血液生化学的検査

定期解剖時まで生存した採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈よりヘパリンリチウム入り採血管に採血した血液を遠心分離して得られた血漿を用いて血液生化学的検査を行った。なお、検査対象動物は解剖日前日より絶食(18時間以上)させた。

検査項目はTABLE 1、検査方法はAPPENDIX N 1に示した。

なお、雌の800ppm群と355ppm群の各1例に麻酔死があり、それぞれ血液生化学的検査が不可能であった。

Ⅱ-3-8 尿検査

投与最終週に採尿可能な全動物について新鮮尿を採取し、尿検査を行った。検査項目はTABLE 1、検査方法はAPPENDIX N 1に示した。

Ⅱ-3-9 病理学的検査

(1) 剖検

全動物について肉眼的に観察を行った。

(2) 臓器重量

全動物(全例生存)について定期解剖時にTABLE 1に示した臓器の湿重量(臓器実重量)を測定した。また、湿重量の体重比(臓器重量体重比)、すなわち、定期解剖時の体重に対する百分率を算出した。

(3) 病理組織学的検査

全動物の臓器を10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液にて固定後、TABLE 1に示した臓器及び肉眼的に変化のみられた組織を、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡にて病理組織学的に検査した。

Ⅱ-4 数値処理と統計学的方法

Ⅱ-4-1 数値の取扱いと表示

体重についてはgを単位とし、小数点以下第1位を四捨五入して整数値で表示した。

摂餌量についてはgを単位とし、計測期間を通しての摂餌量を小数点以下第1位まで計

測し、この値を計測期間の日数で除し、1日当りの平均摂餌量を算出し、小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

摂水量についてはgを単位とし、計測期間を通しての摂水量を小数点以下第1位まで計測し、この値を計測期間の日数で除し、1日当りの平均摂水量を算出し、小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

キノリンの体重当たりの摂取量は摂水量にキノリンの設定濃度を乗じ体重で除した値をmg/kg(body weight)/dayを単位として小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位まで表示した。

臓器実重量についてはgを単位とし、小数点以下第3位まで計測し、表示した。臓器重量体重比については臓器実重量値を解剖時体重で除し、パーセント単位で小数点以下第4位を四捨五入し、小数点以下第3位までを表示した。

血液学的検査、血液生化学的検査についてはAPPENDIX O 1に示した精度により表示した。A/G比はアルブミン/(総蛋白-アルブミン)による計算で求め、小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

なお、各数値データにおいての平均値及び標準偏差は上記に示した桁数と同様になるよう四捨五入を行い表示した。

II-4-2 母数の取扱い

体重、摂餌量、摂水量については、各計測時に生存している全動物を対象に計測し、欠測となったデータについては母数より除いた。

臓器重量、血液学的検査、血液生化学的検査は、定期解剖時まで生存した動物を対象とし、欠測となったデータについては母数より除いた。

尿検査は、投与最終週まで生存した動物を対象に行い、検査数を母数とした。

剖検と病理組織学的検査データは、各群の有効動物数(供試動物より事故等の理由で外された動物数を減じた動物数)を母数とした。

II-4-3 統計方法

本試験で得られた測定値は対照群を基準群として、まずBartlett法により等分散の予備検定を行い、その結果が等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合はDunnettの多重比較により平均値の検定を行った。

また、分散の等しくない場合には各群を通して測定値を順位化して、Kruskal-Wallisの順位検定を行い、群間に有意差が認められた場合にはDunnett(型)の多重比較を行った。

予備検定については5%の有意水準で両側検定を行い、最終検定では5%及び1%で両側検定を行った。

なお、病理組織学的検査のうち非腫瘍性病変について、所見のみられなかった動物をグレード0として χ^2 検定を行った。また、尿検査についても χ^2 検定を行った。 χ^2 検定は対照群と各投与群との検定である。

各群雌雄毎に検査数が2以下の項目については検定より除外した。

II-5 試資料の保管

試験計画書、標本、生データ、記録文書、最終報告書、信頼性保証証明書、被験物質、その他本試験に係る資料は、試資料保管施設に保管する。保管期間は最終報告書提出後10年間とする。なお、標本については品質が評価に耐え得る期間保管する。

Ⅲ 試験成績

Ⅲ-1 生死状況

動物の死亡は、雌雄ともに全ての群で認められなかった。

Ⅲ-2 一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX A 1 に示した。

雄では全ての群で異常所見は認められなかった。

雌では投与初期(1~2 週目)に 533ppm 群と 800ppm 群で糞小粒が全例で観察された。

Ⅲ-3 体重

体重の推移を TABLE 2, 3, FIGURE 1, 2, APPENDIX B 1, 2 に示した。

雄の 800ppm 群では、対照群と比較して、全投与期間を通した体重増加の抑制が認められた。533ppm 群では投与開始後 4 週まで体重増加の抑制が見られたが、その後対照群との有意な差は見られなくなった。雌では、237ppm 以上の群で対照群と比較して、全投与期間を通した体重増加の抑制が認められた。その他の投与群の体重推移は対照群の推移と比べ雌雄とも顕著な差は認められなかった。

最終計測日(13 週 7 日)における各投与群の体重は、対照群と比較して、雄では 800ppm 群：93%、533ppm 群：98%、355ppm 群：99%、237ppm 群：97%、158ppm 群：101%、雌では 800ppm 群：83%、533ppm 群：89%、355ppm 群：90%、237ppm 群：93%、158ppm 群：96%であった。

なお、5 週目に雄の対照群の加圧タンクの圧力が低下し、それに伴い摂水量、摂餌量が低下し体重も低値を示した。

Ⅲ-4 摂水量

摂水量を TABLE 4, 5, FIGURE 3, 4, APPENDIX C 1, 2 に示した。

雌雄とも全投与群の全投与期間における摂水量は投与濃度に対応して減少傾向が大きかった。投与期間中の投与群の摂水量は、対照群と比較して、雄では 800ppm 群：44~65%、533ppm 群：61~71%、355ppm 群：64~74%、237ppm 群：71~79%、158ppm 群：80~97%、雌では 800ppm 群：31~53%、533ppm 群：52~59%、355ppm 群：62~83%、237ppm 群：60~76%、158ppm 群：69~93%であった。

なお、5 週目の雄の対照群の摂水量が加圧タンクの圧力低下のために減少した。

Ⅲ-5 摂餌量

摂餌量を TABLE 6, 7, FIGURE 5, 6, APPENDIX D 1, 2 に示した。

雄では 237ppm 群で投与中期にわずかな低値が、355ppm 以上の群では投与初期から中期にかけて、摂餌量の低値が認められた。しかし、それ以外の期間では対照群と比べ全投与群とも摂餌量に顕著な差はみられなかった。

雌では 355ppm 群、533ppm 群の投与初期に、800ppm 群の投与開始より投与後半期にかけて、摂餌量の低値が認められた。しかし、それ以外の期間では対照群と比べ全投与群とも摂餌量に顕著な差はみられなかった。

投与期間中の投与群の摂餌量は対照群に対して、雄では 800ppm 群：70～99%、533ppm 群：83～103%、355ppm 群：89～103%、237ppm 群：88～99%、158ppm 群：93～104%、雌では 800ppm 群：51～101%、533ppm 群：77～103%、355ppm 群：88～100%、237ppm 群：86～99%、158ppm 群：95～102%であった。

なお、前述したように雄の対照群の 5 週目の摂水量は低値を示し、それに伴い摂餌量も低値を示した。

Ⅲ-6 被験物質摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より算出した被験物質摂取量を APPENDIX E 1, 2 に示した。

全投与期間の 1 日当たりの平均被験物質摂取量は雄で 800ppm 群：39.9mg/kg、533ppm 群：27.9mg/kg、355ppm 群：19.1mg/kg、237ppm 群：14.3mg/kg、158ppm 群：10.3mg/kg、雌では 800ppm 群：42.6mg/kg、533ppm 群：30.8mg/kg、355ppm 群：24.4mg/kg、237ppm 群：15.5mg/kg、158ppm 群：11.5mg/kg であった。

Ⅲ-7 血液学的検査

血液学的検査の結果を APPENDIX F 1, 2 に示した。

雄では、237ppm 以上の群でヘモグロビン濃度の減少、355ppm 以上の群で赤血球数、ヘマトクリット値の減少、また 800ppm 群では、それらに加え網状赤血球比の増加及び MCV の減少が認められた。

雌では、800ppm 群で MCH の減少がみられたのみであった。

Ⅲ-8 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を APPENDIX G 1, 2 に示した。

雄では、GOT 活性の低下が 237ppm 以上の群で、総コレステロール、リン脂質及びカル

シウムの増加が 355ppm 以上の群で、アルブミン、尿素窒素の増加が 533ppm 以上の群で、A/G 比の増加が 800ppm 群でそれぞれ認められた。また、トリグリセライドの増加が 237ppm 群と 533ppm 群で、GPT 活性の低下が 355ppm 群と 533ppm 群でみられたが、投与量に対応した変化ではなかった。

雌では、総蛋白質、アルブミン及びナトリウムの減少が 237ppm 以上の群で、総コレステロール、リン脂質の増加が 355ppm 以上の群で、GOT 活性の低下が 533ppm 以上の群で、尿素窒素の増加が 800ppm 群でそれぞれ認められた。また、GPT 活性の低下が 158ppm、355ppm、533ppm 群でみられたが、投与量に対応した変化ではなかった。

Ⅲ-9 尿検査

投与期間最終週に行った尿検査の結果を APPENDIX H 1, 2 に示した。

雄では、pH の低下が 533ppm 群でみられたが、投与量に対応した変化ではなかった。

雌では、533ppm 群と 800ppm 群で pH の低下及びケトン体の陽性例の増加が認められた。

Ⅲ-10 病理学的検査

Ⅲ-10-1 剖検

定期解剖動物の剖検所見を APPENDIX I 1, 2 に示した。

雌雄とも、投与群に特徴的な所見あるいは対照群に比較して顕著に高い発生率を示した所見は認められなかった。

Ⅲ-10-2 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比を APPENDIX J 1, 2(実重量)、K 1, 2(体重比)に示した。

雄では、肝臓の実重量と体重比の高値が全投与群に認められ、腎臓の実重量の高値が 237ppm 群を除いた投与群に、体重比では全投与群に認められた。また、脾臓の実重量の高値が 158ppm 群と体重比の全投与群で認められた。

雌では、腎臓の実重量と体重比の高値が全投与群に認められ、胸腺の実重量の低値が 158ppm 群と 533ppm 以上の群に、肝臓の実重量の高値が 800ppm 群に体重比の高値が全投与群に認められた。

その他、若干の臓器において、ストレスや解剖時体重の低値に伴ったと思われる体重比の高値が、雄では 800ppm 群に、雌では 158ppm 以上の群にわずかながら認められた。

Ⅲ－10－3 病理組織学的検査

定期解剖動物の病理組織学的所見を APPENDIX L 1, 2 に示した。

雄では、355ppm、533ppm 群で肝細胞の単細胞性空胞変性、鼻腔の嗅上皮に嗅腺の導管の顕在化が増加した。また、800ppm 群で鼻腔の嗅上皮に支持細胞の多核様変化 (PHOTOGRAPH 2)、嗅腺の導管の顕在化 (PHOTOGRAPH 3)、嗅上皮の萎縮が増加し、肝臓に肝細胞の単細胞性空胞変性 (PHOTOGRAPH 4) が増加した。

雌では、533ppm 以上の群で鼻腔の嗅上皮に嗅腺の導管の顕在化、支持細胞の多核様変化、嗅上皮の萎縮が認められた。

IV 考察及びまとめ

キノリンの混水投与によるがん原性試験の投与濃度を決定するために、F344/DuCrj(Fischer)ラットを用いて13週間試験を実施した。被験物質投与群を5群、対照群を1群の6群構成で雌雄とも1群各10匹を用いて試験を行った。投与濃度は雌雄とも800ppm、533ppm、355ppm、237ppm、158ppmとした。

13週間試験の結果、動物の死亡は雌雄ともみられなかったが、その毒性の発現には性差がみられた。

雄では最高用量の800ppm群で被験物質の忌避と考えられる大幅な摂水量の低下(対照群の44~65%:以下同様)が認められ、それに起因すると考えられる変化として摂餌量の低下(70~99%)が認められた。さらに体重増加の軽度の抑制(最終計測時で対照群に対して93%)も認められた。肝臓への影響として、肝細胞の単細胞性空胞変性が認められ、肝臓の実重量と体重比の高値、GOT活性の低下が認められた。腎臓への影響として、腎臓の実重量と体重比の高値、尿素窒素の増加が認められたが、これに対応する病理組織学的変化は認められなかった。鼻腔への影響として、嗅上皮に嗅腺の導管の顕在化、支持細胞の多核様変化、嗅上皮の萎縮が認められた。赤血球数とヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及びMCVの減少、網状赤血球比の増加が認められ、貧血が示唆された。この他、血液生化学的検査では、総コレステロール、アルブミン、リン脂質、カルシウム及びA/G比の増加が認められ、臓器重量では、解剖時体重の低値に伴ったと思われる体重比の高値が種々の臓器に認められた。

533ppm群では、摂水量の低値(61~71%)が認められた。体重は最終計測時で98%と、抑制はほとんどみられなかった。摂餌量は投与期間前期に低値を示しただけであった。肝臓への影響として、肝細胞の単細胞性空胞変性、肝臓の実重量と体重比の高値、GOT、GPT活性の低下が認められた。腎臓への影響として腎臓の実重量と体重比の高値及び尿素窒素の増加が認められた。鼻腔への影響として、嗅上皮に嗅腺の導管の顕在化が認められた。ヘモグロビン濃度、赤血球数、ヘマトクリット値が減少し貧血を示唆する変化と考えられた。この他、血液生化学的検査で、総コレステロール、アルブミン、リン脂質及びカルシウムの増加が認められ、臓器重量では、脾臓の体重比の高値が認められた。

355ppm群では、摂水量の低値(64~74%)が認められた。体重は対照群に比べ、最終計測時99%であった。肝臓への影響として、肝細胞の単細胞性空胞変性、肝臓の実重量と体重比の高値、GOT活性の低下が認められた。腎臓では、実重量と体重比の高値が認められた。鼻腔への影響として、嗅上皮に嗅腺の導管の顕在化が認められた。貧血を示唆する所見として、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少が認められた。この他、血

液生化学的検査で、総コレステロール、リン脂質及びカルシウムの増加が認められ、脾臓の体重比の高値が認められた。

237ppm 群では、摂水量の低値が、認められた(71~79%)。最終計測時の体重は 97%であった。肝臓への影響としては肝臓の実重量と体重比の高値、GOT 活性の低下が認められた。腎臓では、体重比の高値が認められた。貧血を示唆する所見としてはヘモグロビン濃度の減少が認められたただけであった。この他、トリグリセライドの増加と脾臓の体重比の高値が認められた。

158ppm 群では、わずかな摂水量の低値が認められた。(80~97%)。その他の検査では、臓器重量で肝臓、腎臓、脾臓の実重量と体重比の高値が認められたがその変化の程度はごく軽度であった。

雌では最高用量の 800ppm 群で被験物質の忌避と考えられる大幅な摂水量の低下(31~53%)が認められ、それに起因すると考えられる変化として摂餌量の低下(51~101%)が認められ、全動物に投与初期(1~2 週目)に糞小粒がみられた。さらに体重増加の抑制(最終計測時で対照群に対して 83%)も認められた。肝臓への影響として、肝臓に実重量と体重比の高値が、GOT 活性の低下が認められた。腎臓への影響として、腎臓に実重量と体重比の高値、尿素窒素の増加がみとめられた。鼻腔への影響として、嗅上皮に嗅腺の導管の顕在化、支持細胞の多核様変化、嗅上皮の萎縮が認められた。血液生化学的検査で、総蛋白質及びアルブミンの減少が、尿検査で、pH の低下及びケトン体の陽性例の増加、胸腺に実重量の低値が認められ、ストレスや栄養の低下によるものと考えられた。その他、血液学的検査では、MCH の減少が、血液生化学的検査でナトリウムの減少、総コレステロール及びリン脂質の増加、解剖時体重の低値に伴ったと思われる体重比の高値が種々の臓器に認められた。

533ppm 群では、摂水量の低値(52~59%)が認められた。全動物に投与初期(1 週目)に糞小粒がみられ、体重増加の抑制が認められ、最終計測時の体重は対照群と比較して 89%であった。摂餌量は投与期間前期に低値を示しただけであった。肝臓へ対する影響として、肝臓重量の体重比の高値、GOT、GPT 活性の低下が認められた。腎臓への影響として、腎臓に実重量と体重比の高値が認められた。鼻腔への影響として、鼻腔の支持細胞の多核様変化、嗅上皮に嗅腺の導管の顕在化と萎縮が認められた。血液生化学的検査では総蛋白質、アルブミン及びナトリウムの減少、尿検査で pH の低下及びケトン体の陽性例のごく軽度の増加が、臓器重量で胸腺の実重量の低値認められ、ストレスや栄養の低下によるものによるものと考えられた。この他、総コレステロール及びリン脂質の増加が認められた。

355ppm 群では、摂水量の低値(62~83%)が認められた。体重については対照群に比べ

90%であった。肝臓への影響として、肝臓重量の体重比の高値、GPT 活性の低下が認められた。腎臓への影響としては、実重量と体重比の高値が認められた。この他、血液生化学的検査で総蛋白質、アルブミン及びナトリウムの減少、臓器重量で、脾臓の体重比の高値が認められた。病理組織学的検査では投与の影響と考えられる所見は認められなかった。

237ppm 群では、摂水量の低値が認められた(60~76%)。最終計測時の体重は 93%であった。肝臓への影響として、肝臓重量の体重比の高値、腎臓への影響としては、実重量と体重比の高値が認められた。この他、血液生化学的検査では、総蛋白、アルブミン、ナトリウムの減少が認められたが、変化の程度は軽度であった。

158ppm 群では、わずかな摂水量の低値が認められた(69~93%)。肝臓への影響として、肝臓重量の体重比の高値、腎臓への影響としては、実重量と体重比の高値が認められた。この他、胸腺の実重量の低値が認められた。

以上のようにキノリンのラットを用いた 13 週間試験結果には性差が認められた。

雄では投与濃度が高くなるに従って動物の被験物質忌避によると考えられる摂水量の低下があり、被験物質の影響として、肝臓、腎臓、鼻腔への影響及び貧血傾向が認められた。800ppm 群では大幅な摂水量の減少と貧血傾向があり、肝臓、腎臓、鼻腔への影響が認められた。しかし、体重増加の抑制は最終体重で対照群に比べ 93%とわずかな抑制であり、直ちに動物の寿命に影響を与えるものでないと考えられた。以上の理由により、雄では 800ppm をがん原性試験の最高用量とし、以下公比 2 で 400ppm、200ppm とした。

雌では、雄と同様に投与濃度が高くなるに従って動物の被験物質忌避によると考えられる摂水量の低下が認められ、摂餌量の低下と体重増加の抑制が認められ、被験物質の影響として、肝臓、腎臓、鼻腔への影響が認められた。最高用量の 800ppm 群では、死亡動物はみられないものの、体重増加の抑制が著しく、最終計測時の体重は対照群に対して 83%であったことから、800ppm 以上の濃度で 2 年間の投与をすることは困難であると思われる。一方、533ppm 群では摂水量と摂餌量の減少がみられたものの最終計測時の体重は対照群に対して 89%であり、肝臓、腎臓、鼻腔への影響も、動物の寿命に大きな影響を及ぼすと考えられる変化は認められなかった。以上の理由により、雌におけるがん原性試験の最高用量は、800ppm より下で 533ppm より高い 600ppm とし、以下公比 2 で 300ppm、150ppm とした。

V 文献

1. The Merck Index. 12th ed.(1996)
Merck Co. Inc. N.J. p.1388
2. Wiley Registry of Mass Spectral Database(1994)
Entry number 6221, John Wiley and Sons Inc., U.K.
3. Simons W.W.ed.(1978)
The Sadtler Handbook of Infrared Spectra.
p.218, Sadtler research laboratories, Inc., U.K.
4. 阿部正信 (1986)
長期毒性試験に用いるラット、マウスの体重変化の解析による群分けの
適正層別方式の確立
薬理と治療, 14, 7285-7302.