

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

肝毒性及び肝発がん性の検討

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

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

指導教官 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-Methylfuran・肝毒性・肝発がん性

[目的]

2-Methylfuran (2-MF) を含むフラン類香料の基本骨格である furan は、工業用にはポリマー等の合成中間体や加熱処理した缶詰やレトルト食品などの加工食品中に汚染物質として含まれているが、げつ歯類の肝臓に毒性並びに発がん性を有しており、国際がん研究機関はグループ 2B 「おそらくヒトに発がん性がある」と分類している。一方、2-MF は天然に存在するフラン誘導体の一つで、食品香料として食品中に含まれる他、たばこ香料としてたばこ煙の中にも含有されているが、その毒性並びに発がん性に関する報告は極めて少なく国民の食の安全確保にとって 2-MF の安全データの収集は喫緊の課題である。そこで本研究では、2-MF がフランの構造類似体であることを考慮して、その肝毒性並びに肝発がん性に関する新たな知見を得ることを目的とし F344 系雄ラットを用いた 90 日間反復投与試験を実施した。

[方法]

5 週齢の雄 F344 ラットを各群 20 匹に配し、対照群、2-MF 投与群とした。2-MF の投与量は、4 日間の用量設定試験で死亡の認められなかつた最高用量である 30 mg/kg 体重とした。被験物質はコーン油に溶解し (6 mg/mL) 、1 回/日、90 日間強制経口投与した。また、投与期間中、一般状態観察を

連日実施し、体重の測定を週 1 回行った。剖検時には、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。また、肝臓を摘出し、重量を測定した後、ホルマリン固定を行い、常法に従ってパラフィン切片を作成し、病理組織学的観察のためにヘマトキシリン染色を行った。また、肝発がん性予測のために肝前がん病変の glutathione-S-transferase placental form (GST-P) 並びに細胞増殖マーカーの proliferating cell nuclear antigen (PCNA) の免疫染色を行い、それぞれの定量解析を実施した。

[結果]

試験期間中の動物の一般状態について特記すべき変化は認められず、死亡動物も見られなかつたが、体重は対照群に比較して、投与 3 週目より実験終了時まで有意な低値を示した。肝重量及び、相対肝重量は対照群と比較し有意に増加し、肉眼的に肝臓の肥大が認められ、尾状葉に白色結節が散見された。さらに、組織学的検査では、投与群で胆管線維症、明細胞性変異肝細胞巣、びまん性肝細胞肥大、肝細胞質の両染色変化が認められた。血清生化学的検査では、albumin、albumin/globulin 比、alkaline phosphatase (ALP)、total cholesterol、total bilirubin (T-Bill) が対照群と比較して有意な高値を示し、alanine aminotransferase

(ALT)、triglyceride (TG)、glucose (GLU)は対照群と比較して有意な低値となった。GST-P 陽性細胞巣の定量解析の結果、投与群の GST-P 陽性細胞巣の面積は対照群の約 2500 倍、数は約 100 倍の高値となり、何れも統計学的に有意な増加となった。

[考察]

投与群において、一般状態の変化は見られなかつたが、対照群と比較し、有意な体重増加抑制が認められ、投与量が最大耐量であることが示された。血清生化学検査では、ALP と T-Bill の値が有意に高かったことから、胆道系障害が惹起されていることが考えられた。この結果は、furan 投与時にも観察された変化であることから、2-MF の furan 骨格に起因した変化であると思われた。また、GLU が低値を示したが、実験条件として絶食と飽食の違いはあるものの furan 投与時にも観察された変化であることから、2-MF の投与に起因する変化であると考えた。その他の血清生化学的検査で認められた変化は毒性学的意義の低いものと結論した。また、GST-P 陽性細胞巣の面積、数ともに有意に増加したことから、2-MF も furan 同様、肝毒性に加え、肝発がん性を示すことが強く示唆された。以上より、2-MF にはその基本骨格である furan に起因した肝毒性並びに肝発がん性を有することが明らかとなった。今後は PCNA の定量解析結果を加えて報告する予定である。