

最終報告書

1-オクタンチオールをラットを用いた経口投与による急性毒性試験

(試験番号 : B020085)

2003 年 10 月 6 日

株式会社三菱化学安全科学研究所

目 次

緒 言.....	5
要 約.....	6
材料および方法	8
1. 被験物質	8
2. 試験動物	8
3. 動物飼育	9
4. 投 与	10
5. 投与液の調製	11
6. 群構成	11
7. 観察・測定項目	12
8. 半数致死量 (LD ₅₀ 値) の算出.....	13
9. 統計学的解析	13
10. コンピュータシステムの使用	13
結 果.....	14
1. 死亡	14
2. 一般状態	14
3. 体重	15
4. 剖検所見	15
5. 病理組織学的所見	16
考 察.....	18
参考文献.....	20

図および群別表（ページ 1～11）

緒 言

1-オクタンチオールは重合調節剤および有機合成における中間体として用いられている[1].

今回、既存化学物質の安全性点検調査事業の一環としてラットを用いて 1-オクタンチオールの急性毒性試験を行い、生体への毒性学的影響について検討したので報告する.

要 約

1-オクタンチオールを 0, 250, 500, 1000 および 2000 mg/kg の用量で雌雄のラットに 1 回経口投与し、毒性を検討した。1 群の動物数は雌雄各 5 匹、観察期間は 14 日間とした。

その結果、1000 mg/kg 群の雌 1 例、2000 mg/kg 群の雄 3 例、雌 5 例が死亡した。

一般状態観察では、自発運動の低下、歩行失調を主徴とする変化が 1000 および 2000 mg/kg 群の雌雄で認められた。また、貧血様が 2000 mg/kg 群の雌雄に、易刺激性および振戦が生存動物の 2000 mg/kg 群の雄に認められた。認められた変化には、死亡動物に特有の症状はなかった。生存動物では、いずれの変化も観察期間中に消失した。2000 mg/kg 群では、自発運動の低下および歩行失調が雄 5 例、雌 4 例に、鼻腔周囲の汚れが雄 4 例、側臥位、腹臥位あるいはうずくまりが雄 5 例、雌 4 例に、流涙が雄 2 例、雌 3 例に、貧血様が雄 2 例、雌 1 例に、体温低下が雌雄各 1 例に、振戦および易刺激性が雄 2 例に、下腹部の汚れが雌雄各 1 例に、流涎が雌 2 例に認められた。1000 mg/kg 群では、自発運動の低下が雄 4 例、雌 5 例に、歩行失調が雄 4 例、雌 1 例に、紅涙および鼻腔周囲の汚れが雄 1 例に、歩行異常が雌 3 例に、腹臥位あるいはうずくまりが雌 4 例に、流涙が雌 2 例に認められた。

体重において、500 および 2000 mg/kg 群の雌雄で第 2 日に、1000 mg/kg 群の雄で第 2, 4 および 8 日、雌で第 2 および 4 日に低値が認められた。なお、2000 mg/kg 群については、雄は生存動物数が 2 匹であったため、第 4 日より統計学的解析は行わなかった。

胃では、死亡動物において、前胃のびらん／潰瘍が 2000 mg/kg の雄、前胃の白色斑が 2000 mg/kg 群の雌、腺胃の限局性出血が 2000 mg/kg 群の雌雄、腺胃壁の肥厚が 1000 および 2000 mg/kg 群の雌、胃のタール様内容物が 2000 mg/kg 群の雌に認められた。生存動物において、前胃の白色斑が 500 mg/kg 群の雌、1000 mg/kg 群の雌雄および 2000 mg/kg 群の雄に、前胃の隆起巣が 2000 mg/kg 群の雄に認められた。また、病理組織学的には腺胃の出血は腺胃のびらん、前胃の白色斑は炎症性細胞浸潤を伴うびらんあるいは潰瘍、前胃の隆起巣は肉芽組織によるものであり、生存動物では、前胃扁平上皮の増生も認められた。

十二指腸では、死亡動物において潰瘍が 1000 mg/kg 群の雌および 2000 mg/kg 群の雌雄に認められた。また、これらの動物では肝臓の葉間の癒着あるいは黒色斑が認められたが、これらは十二指腸潰瘍の二次的影響と考えられる。生存動物で肝臓と十二指腸の癒着が、1000 mg/kg 群の雄でみられたが、これについても十二指腸潰瘍が観察期間中に治癒した

可能性が考えられる。

空腸および回腸では、死亡動物においてタール様内容物が 2000 mg/kg 群の雌で認められたが、病理組織学的には腸組織には著変はみられなかった。

肝臓では、死亡動物において褪色が 2000 mg/kg 群の雌雄に認められた。これらの動物の病理組織学的検査では、肝細胞の水腫変性が雌で認められた。

膀胱および腎臓では、死亡動物において、膀胱の血尿貯留が 1000 mg/kg 群の雌および 2000 mg/kg 群の雌雄で、腎臓の褐色斑が 2000 mg/kg 群の雌で認められた。病理組織学的には、膀胱に異常はみられず、腎臓に近位尿細管の壊死および尿細管への出血が認められた。

脾臓では、生存動物において、腫大が 1000 および 2000 mg/kg 群の雄に、暗赤色化が 2000 mg/kg 群の雄に認められた。これらの変化には、病理組織学的に赤血球系髄外造血の亢進が認められた。

胸腺では、死亡動物において、限局性出血が 2000 mg/kg 群の雌に認められたが、死戦期出血と考えられる。

本被験物質の LD₅₀ 値は、雄は 2000 mg/kg 付近、雌は 1293 mg/kg (95%信頼限界 889～1780 mg/kg) であった。

材料および方法

1. 被験物質

1.1 名 称： 1-オクタンチオール（略称：1-OT）

1.2 CAS No.： 111-88-6

1.3 化 学 名： 1-Octanethiol

1.4 化 学 式： $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{SH}$

1.5 分 子 量： 146.30

1.6 物理化学的性状：

融点-49.2℃，沸点 199℃，蒸気圧（25℃）0.5 mmHg，無色透明液体，水，熱には比較的安定，水に難溶，アセトン，アルコール，エーテル，クロロホルム，ベンゼンに可溶。

1.7 入 手 先：

1.8 入 手 日： 2002 年 3 月 4 日

1.9 ロット番号：

1.10 純 度： 99.3 wt%

1.11 不 純 物： C8βγ 0.6area%

C10 0.1area%

1.12 保 存 条 件： 室温，遮光

1.13 安定性の確認：入手先より安定性を保証する資料を入手し，確認した。

2. 試験動物

2.1 動 物 種： ラット

2.2 系 統： Crj:CD(SD)IGS

2.3 系統選択理由：げっ歯類を用いた毒性試験に広く使用され，背景データが豊富であり，多数の個体の入手が可能である。

2.4 微生物レベル：SPF

2.5 購 入 先： 日本チャールス・リバー(株)（厚木生産所）

2.6 購入動物数： 雌雄各 28 匹（発注動物数；雌雄各 27 匹）

- 2.7 検疫・馴化： 検疫期間は5日間とし、全例の一般状態を1日1回観察して健康状態が良好であることを観察するとともに、動物入荷時および検疫終了時に体重測定し体重の推移に異常がないことを確認した。それ以降も馴化は継続し、入荷日から投与直前まで7日間毎日観察した。
- 2.8 投与時週齢： 5週齢
- 2.9 投与時体重： 動物の体重範囲は、平均体重 $\pm 20\%$ であることを確認した。
雄；133～150 g, 雌；110～128 g
- 2.10 群 分 け： 投与前日に体重層別化無作為抽出法により、各群の平均体重がほぼ均一になるように群分けした。
- 2.11 動物の識別： 尾に油性ペンで標識して識別した。ケージには、群分け前は検疫・馴化期間、ケージ番号、試験番号、性別、動物番号およびケージ内匹数を、群分け後は試験番号、被験物質名、試験種、群名（用量）、性別、動物種、系統、動物番号および投与日を記載したラベルを付けた。

3. 動物飼育

3.1 飼 育 室： ラット・マウス飼育室（検疫期間 4125 室，検疫終了後 2124 室）

3.2 飼 育 環 境

- (1) 温 度： 許容範囲 19.0～25.0℃，4125 室の実測値 22.0～23.2℃，2124 室の実測値 21.1～22.4℃
- (2) 相 対 湿 度： 許容範囲 35.0～75.0%，4125 室の実測値 46.2～57.9%，2124 室の実測値 56.9～69.5%
- (3) 換 気： 6～20 回／時，オールフレッシュエアー供給
- (4) 照 明 時 間： 12 時間／日（7:00-19:00）

3.3 飼 育 器 材

- (1) ケ ー ジ： オートクレーブ滅菌したポリカーボネート製ケージ（265W × 426D × 200H (mm)，トキワ科学器械㈱）を使用し，7 日以内に 1 回交換した。
- (2) 給 餌 器： オートクレーブ滅菌したステンレス製固型飼料用給餌器（トキワ科学器械㈱）を使用し，7 日以内に 1 回交換した。
- (3) 給 水 瓶： オートクレーブ滅菌したポリカーボネート製給水瓶（700 mL，トキワ科学器械㈱）を使用し，7 日以内に 1 回交換した。

- (4) 架 台： ベンザルコニウム系特殊洗浄剤（マイクロカット，エコラボ㈱）の希釈液で消毒したスチール製架台（トキワ科学器械㈱）を使用した。

3.4 床 敷

- (1) 種 類： オートクレーブ滅菌した実験動物用床敷（ベータチップ，日本チャールス・リバー㈱）を使用し，7日以内に1回交換した。

(2) 汚染物質の確認：

残留農薬等の汚染物質の分析結果を定期的に入手し，当研究所の基準に適合していることを確認している。

3.5 飼 料

- (1) 種 類： 実験動物用固型飼料（MF，オリエンタル酵母工業㈱）

- (2) 給 餌 法： 自由摂取とし，7日以内に1回交換した。

(3) 汚染物質の確認：

使用するロットの残留農薬等の汚染物質濃度が，当研究所の基準に適合していることを確認した。

3.6 飲 用 水

- (1) 種 類： 5 μ m フィルター濾過後，紫外線照射した水道水

- (2) 給 水 法： 自由摂取とし，7日以内に1回交換した。

- (3) 分 析： 水質検査を定期的実施し，水道法の基準に適合していることを確認している。

- 3.7 収容動物数： 検疫・馴化期間（群分け前）は1 ケージあたり 5 又は 4 匹（同性），群分け以降は 5 匹（同性）とした。なお，共食いを避けるために 1000 mg/kg 群の雄 2 例（動物番号 10403，10405），雌 1 例（動物番号 50404），2000 mg/kg 群の雄 1 例（動物番号 10504）を第 2 日に個別飼育とした。

4. 投 与

- 4.1 経路・方法： 経口（強制経口投与）。投与前日の夕方から約 18 時間絶食したラットにラット用胃ゾンデを装着したディスポーザブルシリンジを用いて投与した。投与後 3 時間は飼料を与えなかった。

- 4.2 回 数： 1 回

4.3 投与条件の選択理由：

OECD ガイドラインに規定されている。

4.4 用量および用量の選択理由：

1-オクタンチオールをラットに経口投与したときのLD₅₀値は、雄で>2000 mg/kg、雌で1897 mg/kgとの情報を得た。また、予備試験（試験番号；B020910、用量；0, 1000, 2000 mg/kg、動物数；雌雄各3匹/用量、観察期間；投与後5日間）を実施した。その結果、2000 mg/kg 群の雌雄全例と1000 mg/kg 群の雄1例が死亡した。これらの結果から、本試験はガイドラインの上限である2000 mg/kgを高用量とし、以下公比2で1000, 500および250 mg/kgの4用量を設定した。また、媒体（オリブ油）のみを投与する対照群を設けた。

4.5 投与液量：10 mL/kgとし、投与直前に測定した体重に基づいて算出した。

5. 投与液の調製

5.1 方法：各用量毎に被験物質を必要量秤量し、スターラーを用いてイエローランプ下でオリブ油（オリエンタル薬品工業㈱、ロット番号20513）に溶解させ、25, 50, 100および200 mg/mLの被験物質溶液を調製した。調製は、投与の6日前に行い、投与に供するまで冷蔵・遮光保存した。

5.2 安定性の確認：投与液の分析バリデーション試験（試験番号：B020751）において、投与液中の被験物質の冷蔵・遮光保存条件下9日間の安定性を4および200 mg/mLの濃度で滴定終点検出法により確認した（添付資料2）。

5.3 濃度の確認：投与液を滴定終点検出法により分析し（添付資料1）、各濃度の平均値が設定濃度±10%以内であることを確認した（添付資料3）。

6. 群構成

群名	濃度	雄		雌	
		動物数	動物番号	動物数	動物番号
対照*	0 mg/mL	5	10101～10105	5	50101～50105
250 mg/kg	25 mg/mL	5	10201～10205	5	50201～50205
500 mg/kg	50 mg/mL	5	10301～10305	5	50301～50305
1000 mg/kg	100 mg/mL	5	10401～10405	5	50401～50405
2000 mg/kg	200 mg/mL	5	10501～10505	5	50501～50505

*, オリブ油

7. 観察・測定項目

下記の項目を検査した。なお、日の表記は投与日を第1日とした。

7.1 一般状態

全例の生死および外観・行動等の異常について、投与日には投与直前、投与後 0.5, 1, 3 および 6 時間、その後は 1 日 1 回、14 日間観察した。なお、第 3 日の観察後に 2000 mg/kg 群の雌 1 例（動物番号 50501）の死亡を発見した。また、共食いを避けるために 1000 mg/kg 群の雄 2 例（動物番号 10403, 10405）、雌 1 例（動物番号 50404）、2000 mg/kg 群の雄 1 例（動物番号 10504）を第 2 日に個別飼育とした。

7.2 体重

電子天秤（EB-3200S, 株式会社島津製作所）を用いて、投与直前、第 2, 4, 8 および 15 日に生存動物について測定した。死亡時動物については発見時に測定した。なお、1000 mg/kg 群の雌 1 例（動物番号 50405）の死亡体重は、共食いのため左前肢が欠損した重量である。

7.3 病理学的検査

第 15 日まで生存した動物はチオペンタールナトリウム（ラボナール, 田辺製薬㈱）の腹腔内投与による麻酔下で腹大動脈を切断・放血し、安楽死させた後剖検した。死亡動物は発見後速やかに剖検した。また、剖検で異常が認められた全ての器官・組織を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。また、剖検時に膀胱に変化がみられた場合には、腎臓についても保存した。被験物質投与に起因すると思われる変化については、代表例について常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し、鏡検した。なお、1000 mg/kg 群の雌 1 例（動物番号 50405）では、死亡発見時に、共食いのため左前肢が欠損していた。

病理組織学的検査を実施した器官・組織を下記に示す。

性	群名	動物番号	検査した器官・組織
雄	2000 mg/kg	10501	腎臓, 膀胱
		10502	腎臓, 膀胱, 肝臓
		10503	脾臓, 胃
		10505	脾臓, 胃
雌	1000 mg/kg	50401	胃
	2000 mg/kg	50501	腎臓, 膀胱, 胃, 空腸, 回腸
		50503	腎臓, 膀胱
		50504	肝臓

8. 半数致死量 (LD₅₀値) の算出

雌について、観察終了時の死亡率から Probit 法で LD₅₀ 値を算出した。なお、雄については、2000 mg/kg 群の 3 例が死亡したのみであったため、LD₅₀ 値の算出は行わなかった。

9. 統計学的解析

体重データについて多重比較検定法で統計学的有意性を検討した。すなわち Bartlett 法による等分散の検定を行い、分散が等しい場合は一元配置分散分析、分散が等しくない場合は Kruskal-Wallis の検定を行った。群間に有意な差が認められた場合は Dunnett 法または Dunnett 型の多重比較検定を行った。有意水準は 5%とした。

10. コンピュータシステムの使用

体重のデータ収集および統計学的解析、一般状態および剖検所見の集計、群分けおよび投与液量の算出には安全性試験システム (MiTOX, 三井造船システム技研㈱) を使用した。当該システムのコンピュータプロトコールにはデータ収集範囲、データ収集の日程等を登録した。コンピュータシステムのプロトコール番号として B020085_ (_ は空白) を用いた。半数致死量の算出には、Yukms 統計ライブラリー I, II (ユックムス㈱) を使用した。

結 果

1. 死亡 (Table 1)

1000 mg/kg 群において、雌 1 例が第 3 日に死亡した。

2000 mg/kg 群において、雄 3 例が第 3, 4 日に、雌 5 例が第 2, 3 日に死亡した。

2. 一般状態 (Table 2, Appendix 1)

自発運動の低下、歩行失調を主徴とする変化が 1000 および 2000 mg/kg 群の雌雄で認められた。また、貧血様が 2000 mg/kg 群の雌雄で、易刺激性および振戦が 2000 mg/kg 群の雄で認められた。

2000 mg/kg 群の雄では、自発運動の低下および歩行失調が 5 例、鼻腔周囲の汚れが 4 例、側臥位あるいはうずくまりが 5 例に認められた。これらの症状は生存動物、死亡動物とともに認められ、側臥位、うずくまりが第 2 日からみられた以外は、投与後 6 時間から認められた。生存動物では、歩行失調および鼻腔周囲の汚れは第 3 日に、自発運動の低下、側臥位あるいはうずくまりは第 5 日に消失した。また、生存動物のみに流涙が第 2, 3 日、振戦が第 4 日、貧血様が第 4～8 日、易刺激性が第 5～8 日に 2 例で、下腹部の汚れが第 3～5 日、体温低下が第 4 日に 1 例で認められた。第 9 日以降には異常は認められなかった。

2000 mg/kg 群の雌では、投与日には、流涎が投与後 30 分に 2 例、歩行失調が投与後 1～6 時間に 4 例、自発運動の低下が投与後 6 時間に 1 例に認められた。動物が死亡した第 2, 3 日には、腹臥位、側臥位あるいはうずくまりが 4 例、自発運動の低下が 4 例、流涙が 3 例、下腹部の汚れ、体温低下および貧血様が 1 例に認められた。

1000 mg/kg 群の雄では、自発運動の低下および歩行失調が 4 例、紅涙および鼻腔周囲の汚れが 1 例に認められた。これらの症状はいずれも第 2 日のみに認められた。

1000 mg/kg 群の雌では、歩行失調が 1 例で投与後 6 時間に認められた。自発運動の低下が 5 例、歩行異常が 3 例で第 2, 3 日に、腹臥位あるいはうずくまりが 4 例、流涙が 2 例で第 2 日のみに認められた。第 4 日以降には異常は認められなかった。

250 および 500 mg/kg 群では、雌雄ともに異常は認められなかった。

この他、対照群では、雄 2 例で、投与後 6 時間に軟便が認められた。

3. 体重 (Figure 1, Table 3, Appendix 2)

統計学的に有意な体重の低値が 500, 1000 および 2000 mg/kg 群の雌雄に認められた。2000 mg/kg 群では、雌雄ともに体重の低値が第 2 日に認められ、雄では、第 4 日まで体重が減少した。なお、雄については生存動物数が 2 匹となったため、第 4 日から統計学的解析を行わなかった。2000 mg/kg 群の雌では第 4 日までに全例が死亡した。

1000 mg/kg 群では、雄の体重の低値が第 2, 4 および 8 日に認められた。また、第 2 日に体重が減少したが、第 4 日にはいずれの動物も体重が増加した。雌では、体重の低値が第 2 および 4 日に認められた。

500 mg/kg 群では、雌雄ともに第 2 日に低値が認められた。

250 mg/kg 群の体重は、雌雄ともに対照群と同様に推移した。

4. 剖検所見 (Table 4, 5, Appendix 3)

死亡動物では、胃、十二指腸、空腸、回腸、肝臓、腎臓、膀胱および胸腺で変化が認められた。

胃では、前胃のびらん／潰瘍が 2000 mg/kg 群の雄 1 例、前胃の白色斑が 2000 mg/kg 群の雌 1 例、腺胃の限局性出血が 2000 mg/kg 群の雄 2 例、雌 4 例、腺胃の壁の肥厚が 1000 mg/kg 群の雌 1 例、2000 mg/kg 群の雌 1 例に認められた。また、胃のタール様内容物が 2000 mg/kg 群の雌 1 例に認められた。

十二指腸では、潰瘍が 1000 mg/kg 群の雌 1 例、2000 mg/kg 群の雌雄各 1 例に認められた。

空腸および回腸では、タール様内容物が 2000 mg/kg 群の雌 1 例に認められた。

肝臓では、褪色が 2000 mg/kg 群の雌雄各 1 例に認められた。葉間の癒着が 1000 mg/kg 群の雌 1 例、黒色斑が 2000 mg/kg 群の雌雄各 1 例に認められた。

腎臓では、褐色斑が 2000 mg/kg 群の雌 1 例に認められた。

膀胱では、血尿の貯留が 1000 mg/kg 群の雌 1 例、2000 mg/kg 群の雄 3 例、雌 4 例に認められた。

胸腺では、限局性出血が 2000 mg/kg 群の雌 1 例に認められた。

生存動物では、胃および脾臓に変化が認められた。

胃では、前胃の白色斑が 500 mg/kg 群の雌 1 例、1000 mg/kg 群の雄 2 例、雌 3 例および 2000 mg/kg 群の雄 1 例に認められた。また、前胃の隆起巣が 2000 mg/kg 群の雄 1 例に認

められた。

脾臓では、腫大が 1000 および 2000 mg/kg 群の雄 1 例に認められた。また、暗赤色化が 2000 mg/kg 群の雄 2 例に認められた。

このほか、肝臓と十二指腸の癒着が 1000 mg/kg 群の雄 1 例に認められた。

5. 病理組織学的所見 (Appendix 3)

死亡動物において、被験物質投与に起因する変化が腎臓、胃および肝臓に認められた。

死亡動物の検査部位および病理組織学的所見					
器官	用量 (mg/kg)	性	動物 番号	剖検所見	病理組織学的所見
胃	2000	雌	50501	腺胃の出血 前胃の白色斑	腺胃のびらん 前胃の潰瘍 前胃の炎症性細胞浸潤
空腸および 回腸	2000	雌	50501	タール様内容物	異常なし
肝臓	2000	雄	10502	褪色	異常なし
		雌	50504	褪色	肝細胞の水腫変性
腎臓および 膀胱	2000	雄	10501	膀胱の血尿貯留	尿細管の出血 近位尿細管の壊死
			10502	膀胱の血尿貯留	尿細管の出血 近位尿細管の壊死
		雌	50501	膀胱の血尿貯留 腎臓の褐色斑	尿細管の出血 近位尿細管の壊死
			50503	膀胱の血尿貯留	尿細管の出血 近位尿細管の壊死

胃では、腺胃の限局性出血については、病理組織学的に腺胃のびらんが認められた。前胃の白色斑については、病理組織学的に限局性炎症性細胞浸潤を伴った前胃の潰瘍が認められた。

空腸および回腸では、病理組織学的に著変はみられず、タール様内容物に対応する変化は認められなかった。

肝臓では、褪色について、病理組織学的に肝細胞の水腫変性が認められた。

腎臓では、褐色斑については、病理組織学的に近位尿細管上皮の壊死および尿細管内への出血が認められた。また、膀胱の血尿貯留が認められた動物にも腎臓に同様の組織学

的变化がみられた。なお、膀胱には異常は認められなかった。

生存動物において、被験物質に起因する変化が胃および脾臓に認められた。

生存動物の検査部位および病理組織学的所見

器官	用量 (mg/kg)	性	動物 番号	剖検所見	病理組織学的所見
胃	2000	雄	10503	前胃の白色斑	前胃の潰瘍 前胃扁平上皮の増生 前胃の炎症性細胞浸潤
			10505	前胃の隆起巣	胃の肉芽組織 前胃扁平上皮の増生
	1000	雌	50401	前胃の白色斑	前胃のびらん 前胃扁平上皮の増生 前胃の炎症性細胞浸潤
脾臓	2000	雄	10503	暗赤色化 腫大	赤血球系髄外造血 の亢進
			10505	暗赤色化	赤血球系髄外造血 の亢進

胃では、前胃の白色斑については、病理組織学的に限局性の炎症精細胞浸潤を伴った前胃のびらんあるいは潰瘍が認められた。前胃の隆起巣については、病理組織学的に肉芽組織が認められた。また、どちらの変化にも前胃扁平上皮の増生が認められた。

脾臓では、暗赤色化および腫大について、病理組織学的に赤血球系髄外造血の亢進が認められた。

考 察

1-オクタンチオールを 0, 250, 500, 1000 および 2000 mg/kg の用量で雌雄のラットに 1 回経口投与し、毒性を検討した。

その結果、1000 mg/kg 群の雌 1 例、2000 mg/kg 群の雄 3 例、雌 5 例が死亡した。

一般状態観察では、自発運動の低下、歩行失調を主徴とする変化が 1000 および 2000 mg/kg 群の雌雄で認められた。また、貧血様が 2000 mg/kg 群の雌雄に、易刺激性および振戦が生存動物の 2000 mg/kg 群の雄に認められた。認められた変化には、死亡動物に特有の症状はなかった。生存動物では、いずれの変化も観察期間中に消失した。本被験物質はメルカプタンの 1 つである。メルカプタンには、ラットに運動失調あるいは協調運動不能を起こすことが報告されている化合物が多い[1]。また、2-プロパンチオール（別名 イソプロピルメルカプタン）では、ラットに対する 4 時間吸入試験において活動亢進が報告されている[1]。

体重において、500 および 2000 mg/kg 群の雌雄で第 2 日に、1000 mg/kg 群の雄で第 2, 4 および 8 日、雌で第 2 および 4 日に低値が認められた。なお、2000 mg/kg 群については、雄は生存動物数が 2 匹であったため、第 4 日より統計学的解析は行わなかった。

胃では、死亡動物において、前胃のびらん／潰瘍が 2000 mg/kg の雄、前胃の白色斑が 2000 mg/kg 群の雌、腺胃の限局性出血が 2000 mg/kg 群の雌雄、腺胃壁の肥厚が 1000 および 2000 mg/kg 群の雌、胃のタール様内容物が 2000 mg/kg 群の雌に認められた。生存動物において、前胃の白色斑が 500 mg/kg 群の雌、1000 mg/kg 群の雌雄および 2000 mg/kg 群の雄に、前胃の隆起巣が 2000 mg/kg 群の雄に認められた。また、病理組織学的には腺胃の出血は腺胃のびらん、前胃の白色斑は炎症性細胞浸潤を伴うびらんあるいは潰瘍、前胃の隆起巣は肉芽組織によるものであり、生存動物では、前胃扁平上皮の増生も認められた。本被験物質はウサギやモルモットに対し皮膚刺激性を有しており、メルカプタンには眼や皮膚に刺激性を有する化合物が多い[1]。また、2-メチル-2-ブタンチオール（別名 *t*-アミルメルカプタン）ではラットの急性経口投与により消化管への刺激性が報告されている[1]。生存動物で認められた前胃扁平上皮の増生は、様々な刺激に対する反応としてみられ、特にびらん、潰瘍に付随してよくみられる[2]。また、肉芽組織は潰瘍の修復過程と考えられる。

十二指腸では、死亡動物において潰瘍が 1000 mg/kg 群の雌および 2000 mg/kg 群の雌雄

に認められた。また、肝臓の葉間の癒着あるいは黒色斑が、これらの動物のみに認められたことから、これらの肝臓の変化は十二指腸潰瘍の二次的影響と考えられる。生存動物では、潰瘍は認められなかったが、肝臓と十二指腸の癒着がみられた 1000 mg/kg 群の雄では、潰瘍が観察期間中に治癒した可能性が考えられる。

空腸および回腸では、死亡動物においてタール様内容物が 2000 mg/kg 群の雌で認められた。病理組織学的には腸組織には著変はみられないことから、胃でみられたびらん、潰瘍の影響と考えられる。

肝臓では、死亡動物において褪色が 2000 mg/kg 群の雌雄に認められた。これらの動物の病理組織学的検査では、肝細胞の水腫変性が雌で認められた。

膀胱および腎臓では、死亡動物において、膀胱の血尿貯留が 1000 mg/kg 群の雌および 2000 mg/kg 群の雌雄で、腎臓の褐色斑が 2000 mg/kg 群の雌で認められた。病理組織学的には、膀胱に異常はみられず、腎臓に近位尿細管の壊死および尿細管への出血が認められた。膀胱の血尿の貯留は腎臓の出血に起因すると考えられる。

脾臓では、生存動物において、腫大が 1000 および 2000 mg/kg 群の雄に、暗赤色化が 2000 mg/kg 群の雄に認められた。これらの変化には、病理組織学的に赤血球系髄外造血の亢進が認められた。これらの変化が認められた 2000 mg/kg 群の動物では、一般状態観察において投与期間中に貧血様が見られていること、前胃に潰瘍あるいはその修復像がみられることから、出血による貧血に対する生体反応である可能性が考えられる。

胸腺では、死亡動物において、限局性出血が 2000 mg/kg 群の雌に認められたが、死戦期出血と考えられる。

本被験物質の LD₅₀ 値は、雄は 2000 mg/kg 付近、雌は 1293 mg/kg (95%信頼限界 889～1780 mg/kg) であった。

参考文献

1. Farr C. H., Kirwin C. J. Jr.. 加茂谷裕子 訳. メルカプタン, 有機硫黄化合物. In: 化学物質毒性ハンドブック VI, Clayton G. D., Clayton F. E. 編. 内藤裕史, 横手規子 監訳. 東京: 丸善; 2000. p 3-18.
2. 真鍋淳, 松沼尚史, 高橋道人, 立松正衛, 西川秋佳. 食道および前胃, 増殖性および腫瘍性病変, 消化管. In: 毒性病理組織学, 前川昭彦, 編集責任者. 名古屋: 日本毒性病理学会; 2000. p.160.

図 お よ び 群 別 表

Figure 1	平均体重	1
Table 1	死亡	3
Table 2	一般状態	4
Table 3	体重	6
Table 4	剖検所見（計画解剖動物）	8
Table 5	剖検所見（死亡動物）	10

最終ページ：11

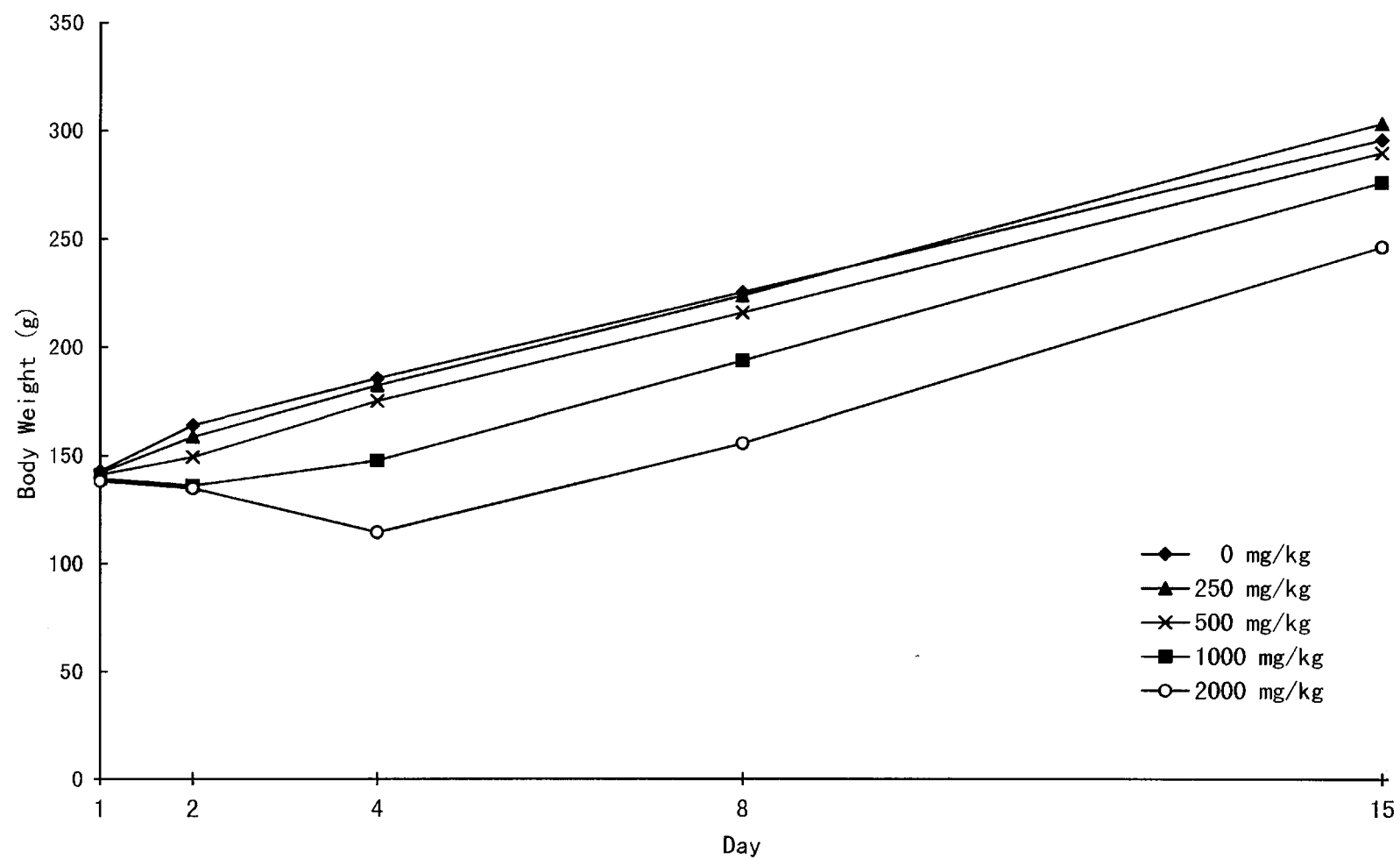


Figure 1 - 1 Mean Body Weight - Male

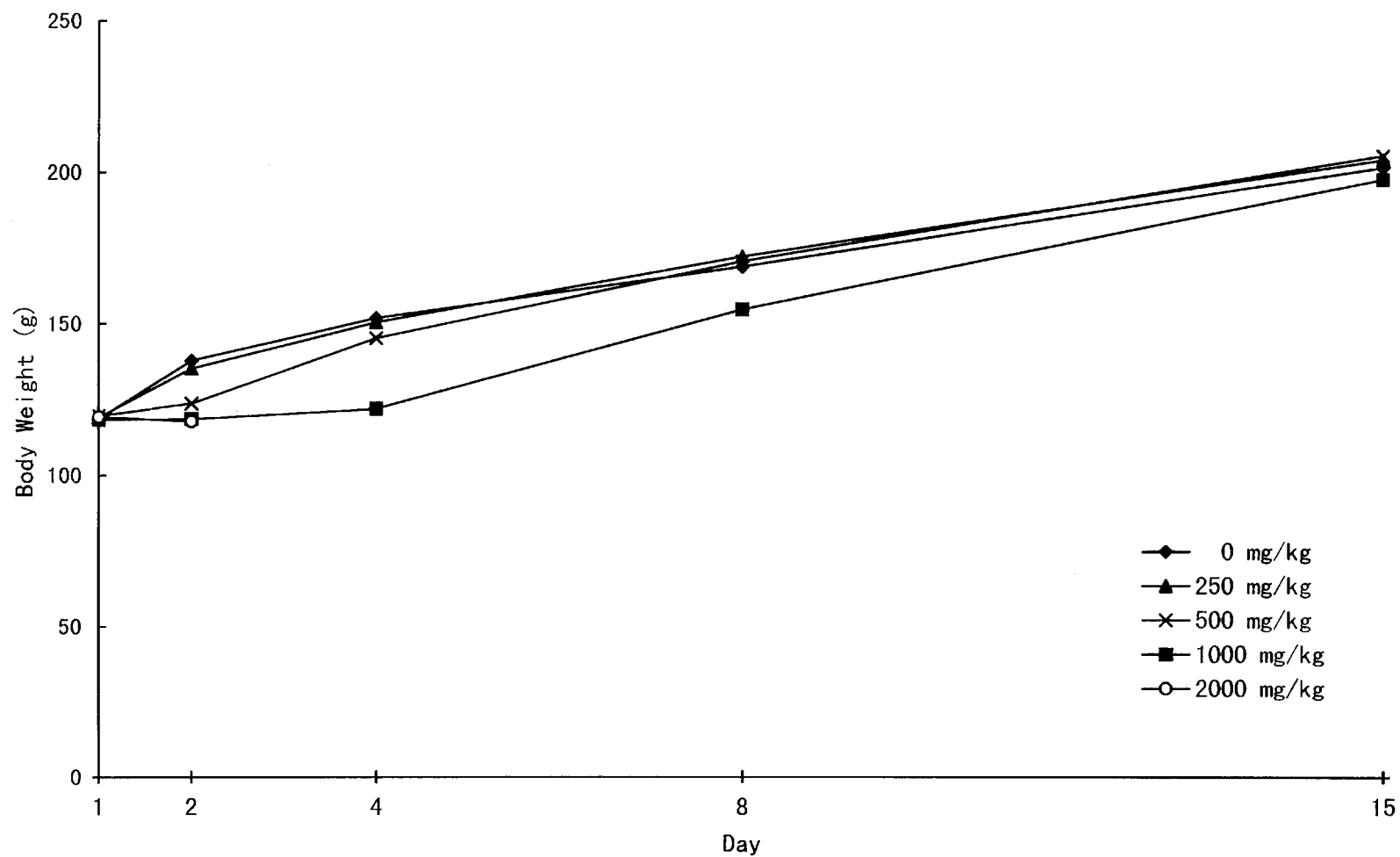


Figure 1 - 2 Mean Body Weight - Female

Table 1 Mortality (Cumulative)

Sex	Test Substance Dose (mg/kg)	Number of Animals	Day 1 Time	Pre	30m	1h	3h	6h	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Mortality (%)
Male	1-OT	0	5		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1-OT	250	5		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1-OT	500	5		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1-OT	1000	5		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1-OT	2000	5		0	0	0	0	0	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	60
	1-OT	0	5		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	1-OT	250	5		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1-OT	500	5		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1-OT	1000	5		0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	20
	1-OT	2000	5		0	0	0	0	1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	100
	1-OT	0	5		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1-OT	250	5		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Pre , Pre-dose

Table 2 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	1 Pre	1 30m	1h	3h	6h	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1-OT 0	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	3	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Loose stool	+	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1-OT 250	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1-OT 500	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1-OT 1000	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxic gait	+	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Reddish tear	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1-OT 2000	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	No Abnormality		5	5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2
	Death	+	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lateral position	+	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Crouching position	+	0	0	0	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Irritability	+	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxic gait	+	0	0	0	0	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	+	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	+	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Anemic	+	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	Lacrimation	1	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Smudge of perinasal area	+	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;
Pre, Pre-dose

Table 2 Clinical Sign - Summary

Table 2		Clinical Sign - Summary						Female														
Test Substance	Dose (mg/kg)	Findings	Day 1	Pre	30m	1h	3h	6h	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1-OT	0	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1-OT	250	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1-OT	500	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1-OT	1000	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		No Abnormality		5	5	5	5	4	0	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		Death	+	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	+	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Crouching position	+	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			2	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Ataxic gait	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lacrimation	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1-OT	2000	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	4												
		No Abnormality		5	3	4	4	1	0	0												
		Death	+	0	0	0	0	0	1	4												
		Prone position	+	0	0	0	0	0	1	0												
		Lateral position	+	0	0	0	0	0	2	0												
		Crouching position	+	0	0	0	0	0	1	0												
		Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	1	0	0												
			2	0	0	0	0	0	2	0												
			3	0	0	0	0	0	2	1												
		Ataxic gait	+	0	0	1	1	4	0	0												
		Hypothermia	+	0	0	0	0	0	0	1												
		Anemic	+	0	0	0	0	0	0	1												
		Lacrimation	1	0	0	0	0	0	3	0												
		Salivation	1	0	2	0	0	0	0	0												
		Soiled perineal region	+	0	0	0	0	0	0	1												

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Pre, Pre-dose: One female of the 2000 mg/kg group died after routine observation on Day 3.

Table 3		Body Weight - Summary				Male	Unit : g
Test Substance	Dose (mg/kg)	Day	1	2	4	8	15
1-OT	0	Mean	143.0	164.0	185.4	225.2	295.6
		S. D.	5.9	5.5	5.9	6.8	6.7
		n	5	5	5	5	5
1-OT	250	Mean	142.2	158.6	182.2	223.6	303.2
		S. D.	5.2	5.1	7.4	12.4	23.5
		n	5	5	5	5	5
1-OT	500	Mean	141.2	149.4**	175.0	215.8	289.6
		S. D.	4.7	6.3	9.2	12.9	15.0
		n	5	5	5	5	5
1-OT	1000	Mean	139.4	136.2**	147.6**	193.6**	275.8
		S. D.	4.5	4.8	7.3	9.1	16.6
		n	5	5	5	5	5
1-OT	2000	Mean	138.2	134.8**	114.5	155.5	246.0
		S. D.	5.6	4.0	4.9	6.4	0.0
		n	5	5	2	2	2

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 3		Body Weight - Summary			Female		Unit : g
Test Substance	Day	1	2	4	8	15	
Dose(mg/kg)							
1-OT 0	Mean	118.6	137.8	151.8	168.6	201.2	
	S. D.	6.4	7.7	11.0	12.6	17.0	
	n	5	5	5	5	5	
1-OT 250	Mean	119.0	135.2	150.4	172.0	203.8	
	S. D.	6.4	7.2	8.8	9.8	11.3	
	n	5	5	5	5	5	
1-OT 500	Mean	119.6	123.6*	145.2	170.4	205.2	
	S. D.	6.4	7.8	7.6	11.1	13.7	
	n	5	5	5	5	5	
1-OT 1000	Mean	118.4	118.6**	121.8**	154.5	197.3	
	S. D.	6.3	5.5	10.8	8.6	9.0	
	n	5	5	4	4	4	
1-OT 2000	Mean	119.2	117.8**				
	S. D.	5.0	7.7				
	n	5	4	0	0	0	
Significantly different from control				: *, P<0.05; **, P<0.01.			

Table 4 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Day 15)

Organ	Sex	1-OT	1-OT	Male	1-OT	1-OT
	Test Substance			1-OT		
Findings	Dose (mg/kg)	0	250	500	1000	2000
	Number of Animals	5	5	5	5	2
	Number of Animals Examined :	<5>	<5>	<5>	<5>	<2>
Spleen						
Dark reddish		0	0	0	0	2
Enlargement		0	0	0	1	1
Stomach						
Raised patch, forestomach		0	0	0	0	1
White patch, forestomach		0	0	0	2	1
Abdominal cavity						
Adhesion		0	0	0	1	0

Table 4 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Day 15)

Organ	Sex	1-OT		Female	1-OT	
	Test Substance	0	250	500	1000	2000
Findings	Dose (mg/kg)	5	5	5	4	0
	Number of Animals	<5>	<5>	<5>	<4>	<0>
Stomach						
White patch, forestomach		0	0	1	3	0

Table 5 Necropsy Findings - Summary		Death				
Organ Findings	Sex	:			Male	
	Test Substance	:	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT
	Dose (mg/kg)	:	0	250	500	1000
	Number of Animals	:	0	0	0	3
	Number of Animals Examined	:	<0>	<0>	<0>	<3>
Stomach						
Erosion/ulcer, forestomach			0	0	0	1
Hemorrhage, glandular stomach			0	0	0	2
Duodenum						
Ulcer			0	0	0	1
Liver						
Black patch			0	0	0	1
Discoloration			0	0	0	1
Urinary bladder						
Hematuria			0	0	0	3

Table 5 Necropsy Findings - Summary

Organ	Sex	Test Substance	Dose (mg/kg)	Number of Animals	Number of Animals Examined	Death				
						1-OT	1-OT	Female	1-OT	1-OT
Findings						0	250	500	1000	2000
						<0>	<0>	<0>	<1>	<5>
Thymus										
Hemorrhage						0	0	0	0	1
Stomach										
Abnormal contents						0	0	0	0	1
Hemorrhage, glandular stomach						0	0	0	0	4
Thickening of wall, glandular stomach						0	0	0	1	1
White patch, forestomach						0	0	0	0	1
Duodenum										
Ulcer						0	0	0	1	1
Jejunum										
Abnormal contents						0	0	0	0	1
Ileum										
Abnormal contents						0	0	0	0	1
Liver										
Black patch						0	0	0	0	1
Discoloration						0	0	0	0	1
Interlobar adhesion						0	0	0	1	0
Kidney										
Brown patch						0	0	0	0	1
Urinary bladder										
Hematuria						0	0	0	1	4