

キノリンのラットを用いた経口投与による
2週間毒性試験(混水試験)報告書

試験番号：0282

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
2週間毒性試験(混水試験)報告書

試験番号：0282

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	6
II-3-8	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	8
III 試験成績		
III-1	生死状況	9
III-2	一般状態	9
III-3	体重	9
III-4	摂水量	10
III-5	摂餌量	10
III-6	被験物質摂取量	10
III-7	血液学的検査	10
III-8	血液生化学的検査	11
III-9 病理学的検査		
III-9-1	剖検	11
III-9-2	臓器重量	11
III-9-3	病理組織学的検査	12
IV	考察及びまとめ	13
V	文献	15

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、その投与濃度を検索するために予備試験(2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群当たりの動物数は雌雄各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、雌雄とも3000ppm、1200ppm、480ppm、192ppm、77ppm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、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

2週間試験の結果、3000ppm群の雄で9例、雌で10例、1200ppm群の雌で3例の死亡がみられた。生存例では、3000ppmと1200ppm群で飲水の忌避によると思われる顕著な摂水量の低値、摂餌量の低値、体重増加の抑制があり、血液生化学的検査、病理組織学的検査でも消耗性変化が認められた。480ppm群では、雌雄で摂水量及び摂餌量の低値がみられたものの体重の増加抑制率は対照群に対して雄7%、雌8%であり、動物の生死に影響を与えるような重篤な変化は認められなかった。また、192ppm、77ppm群では摂水量の減少はごくわずかであり、体重増加の抑制もほとんど認められなかった。

これらの結果から、13週間試験の投与濃度は雌雄とも1200ppmと480ppmの間である800ppmを最高用量とし、以下533ppm、355ppm、237ppm、158ppm(公比1.5)に設定した。

I 試験材料

I-1 被験物質の性状等

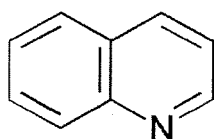
I-1-1 名称と別名

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 FT-IR-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 L 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 L 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：117～131g、雌：95～104g)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、褐色遮光のガラス製給水瓶を用い、被験物質を混合した飲料水を自由摂取させ、14日間解剖直前まで連続投与した。

II-1-2 投与濃度

雌雄ともに最高投与濃度を 3000ppm に設定し、以下、1200ppm、480ppm、192ppm、77ppm(公比 2.5)とした。なお、対照群として飲料水のみを設けた。

II-1-3 被験物質混合飲水の調製方法

市水を脱イオンし、紫外線滅菌し、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、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、毎週2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中における被験物質の濃度は、ガスクロマトグラフ(使用機器:ヒューレットパッカード社 HP5890A)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、85.7~105.7%の範囲にあった。

その結果を APPENDIX L 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中における被験物質の投与状態での安定性は、全投与濃度について投与前後(調製時及び7日目)にガスクロマトグラフ(使用機器:ヒューレットパッカード社 HP5890A)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、調製後7日目に若干の濃度減少(最高15%)が認められた。その結果については、APPENDIX L 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 23.3~25.2℃、湿度 50~61%、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褐色遮光のガラス製給水瓶により自由摂取させた。なお、給水瓶交換は週 2 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)に依頼した分析データについて、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

毎日1回、動物の一般状態の観察を行った。

II-3-2 体重測定

0日目(投与開始直前)、1日目(1週1日)、3日目(1週3日)、7日目(1週7日)、10日目(2週3日)及び14日目(2週7日)に体重を測定した。

II-3-3 摂水量測定

3日目(1週3日)、7日目(1週7日)、10日目(2週3日)及び14日目(2週7日)に摂水量を個体別に測定し、1匹当たりの摂水量を算出した。

II-3-4 摂餌量測定

7日目(1週7日)と14日目(2週7日)に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)を算出した。

II-3-6 血液学的検査

各群5例(定期解剖時の生存数が5匹以下の場合は生存した全例)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採血した。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。

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

II-3-7 血液生化学的検査

各群5例(定期解剖時の生存数が5匹以下の場合は生存した全例)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採血した。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。

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

II-3-8 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

各群 5 例(定期解剖時の生存数が 5 匹以下の場合は生存した全例)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

雌雄各群 2~3 例の動物の臓器を 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 g/kg(body weight)/day を単位として小数点以下第 4 位を四捨五入して小数点以下第 3 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 N 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。

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、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 の多重比較により対照群と各投与群の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)の多重比較を対照群と各投与群で行った。

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。

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 5 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

生死状況を TABLE 2, 3, APPENDIX A 1, 2 に示した。

雄では、最高用量の 3000ppm 群で投与開始後 2 週 4 日より死亡がみられ、投与終了時の生存動物は 1 匹であった。

雌では、最高用量の 3000ppm 群で投与開始後 1 週 7 日より死亡がみられ、2 週 3 日までに全例死亡した。1200ppm 群では 1 週 7 日より死亡がみられ、2 週 3 日までに 3 匹が死亡し、投与終了時の生存数は 7 匹であった。

雄の 1200ppm 以下の群と雌の 480ppm 以下の群で死亡動物は認められなかった。

Ⅲ-2 一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX A 1, 2 に示した。

雄では、最高用量の 3000ppm 群で 1 週 7 日より糞小粒が全例に、2 週 3 日より円背位、立毛及び糞少量が全例に、その他、生存例(1 例)には自発運動量減少、不整呼吸、異常呼吸が認められた。1200ppm 群では、2 週 3 日より少数例(1~2 例)に円背位、立毛、糞小粒が認められた。480ppm 以下の群では異常所見は認められなかった。

雌では、最高用量の 3000ppm 群では 1 週 7 日に多数の動物に円背位(9 例)、糞小粒(全例)が、その他、少数例(1~2 例)に不整呼吸、異常呼吸、糞少量が認められた。1200ppm 群では、1 週 7 日より糞小粒が全例に、円背位が多数の動物に、2 週 3 日には立毛も認められた(6 例)。その他 1 例に糞少量が認められた。480ppm 以下の群では異常所見は認められなかった。

Ⅲ-3 体重

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

雌雄とも 480ppm 以上の群で投与濃度に対応した体重増加の抑制が認められた。

なお、最終計測日(2 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 3000ppm 群 : 35%(生存動物数 : 1 匹)、1200ppm 群 : 68%、480ppm 群 : 93%、192ppm 群 : 99%、77ppm 群 : 99%、雌では 1200ppm 群 : 59%(生存動物数 : 7 匹)、480ppm 群 : 92%、192ppm 群 : 98%、77ppm 群 : 99%であった。

Ⅲ-4 摂水量

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

雌雄の全投与群で、投与濃度に対応した摂水量の低値が認められた。投与期間中の投与群の摂水量は対照群に対して雄では 3000ppm 群：6～8%、1200ppm 群：23～50%、480ppm 群：66～73%、192ppm 群：89～90%、77ppm 群：94～96%、雌では 3000ppm 群：6～9%、1200ppm 群：13～38%、480ppm 群：48～62%、192ppm 群：82～84%、77ppm 群：91～96%であった。

Ⅲ-5 摂餌量

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

雌雄とも 480ppm 以上の群で、投与濃度に対応した摂餌量の低値が認められた。投与期間中の投与群の摂餌量は対照群に対して雄では 3000ppm 群：21～28%、1200ppm 群：45～63%、480ppm 群：88～92%、192ppm 群：94～97%、77ppm 群：96～99%、雌では 3000ppm 群：26%、1200ppm 群：30～56%、480ppm 群：82～95%、192ppm 群：96～104%、77ppm 群：99～101%であった。

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。

雌雄とも摂水量の低下に伴い、公比どおりの摂取量を示さなかった。すなわち、設定濃度は雌雄とも 3000、1200、480、192、77ppm（公比 2.5）であるのに対し、全投与期間の 1 日当たりの平均被験物質摂取量は雄で 3000ppm 群：0.054g/kg、1200ppm 群：0.070g/kg、480ppm 群：0.039g/kg、192ppm 群：0.019g/kg、77ppm 群：0.008g/kg、雌では 3000ppm 群：0.050g/kg、1200ppm 群：0.067g/kg、480ppm 群：0.041g/kg、192ppm 群：0.021g/kg、77ppm 群：0.010g/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。

最高用量の 3000ppm 群では、雌は全例死亡のため採血できず、また、雄では生存した 1 例も採血不能のため全例とも検査は出来なかった。

雄では、1200ppm 群で網状赤血球比の減少が認められた。

雌では、1200ppm 群において血小板数及び網状赤血球比の減少、赤血球数の増加が認められ、さらにリンパ球比の減少傾向も認められた。

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。

最高用量の 3000ppm 群では、雌は全例死亡のため採血できず、また、雄では生存した 1 例も採血不能のため全例とも検査は出来なかった。

雄では、リン脂質の増加が 192ppm、480ppm、1200ppm 群で、総コレステロールの増加、グルコースの減少が 480ppm、1200ppm 群で、アルブミンの減少、カルシウムの増加が 1200ppm 群でそれぞれ認められた。

雌では、総コレステロール及びリン脂質の増加、総蛋白及びアルブミンの減少が 480ppm、1200ppm 群でそれぞれ認められ、GOT 活性、 γ -GTP 活性の上昇、総ビリルビン、尿素窒素、ナトリウム、クロール及びカルシウムの増加、グルコース、無機リンの減少が 1200ppm 群でそれぞれ認められた。

Ⅲ-9 病理学的検査

Ⅲ-9-1 剖検

死亡動物を含む全動物の剖検所見を APPENDIX H 1, 2 に、死亡動物の剖検所見を APPENDIX H 3, 4 に、定期解剖動物の剖検所見を APPENDIX H 5, 6 に示した。

雄では、死亡例に胸腺の萎縮が 3000ppm 群の 9 例全ての例に認められ、定期解剖例でも胸腺の萎縮が 1200ppm 群の 1/10 例と 3000ppm 群の 1/1 例に認められた。

雌では、死亡例に胸腺の萎縮が 1200ppm 群の 3 例全ての例と、3000ppm 群の 10 例全例に認められた。また、定期解剖例でも胸腺の萎縮が 1200ppm 群の 3/7 例に認められた。

Ⅲ-9-2 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 I 1, 2(実重量)、J 1, 2(体重比)に示した。なお、最高用量の 3000ppm 群の定期解剖時の生存数は雄では 1 例であったので検査数は 1、雌では生存例はなかったので検査数は 0 とした。

雄の 3000ppm 群(生存した 1 例)では測定した全ての臓器で実重量の低値を示し、体重比でも胸腺、精巣、脾臓、肝臓では低値を示した。また 1200ppm 群で胸腺、心臓、肺、脾臓、脳の実重量の低値が認められ、480ppm、1200ppm 群の肝臓に体重比の高値が、1200ppm 群の副腎、腎臓、脾臓、脳に体重比の高値が、胸腺に体重比の低値が認められた。

雌の 1200ppm 群で測定した全ての臓器で実重量の低値が認められた。また、480ppm、1200ppm 群の腎臓、1200ppm 群の副腎、肺、肝臓、脳に体重比の高値が認められた。これらの変化は雌雄ともに解剖時体重の低値に伴ったと思われたが雄の 1200ppm 群の肝

臓および腎臓の体重比の高値は、解剖時体重の低値にともなった変化というよりむしろ被験物質の投与による影響と考えられた。

Ⅲ-9-3 病理組織学的検査

死亡動物を含む全動物の病理組織学的所見を APPENDIX K 1, 2 に、死亡動物の病理組織学的所見(検査数 雄：3000ppm 群 1 匹、雌：1200ppm 群 1 匹、3000ppm 群 2 匹)を APPENDIX K3, 4 に、定期解剖動物の病理組織学的所見(雌雄とも各群 2 匹、ただし、雄 3000ppm 群は 1 匹、雌 3000ppm 群はなし)を APPENDIX K 5, 6 に示した。

投与の影響と考えられる所見として、雄では、死亡例の 3000ppm 群で胸腺の萎縮、脾臓の萎縮、骨髄の造血低下および腺胃の出血とびらんが認められ、定期解剖例の 1200ppm 群で骨髄の造血低下、3000ppm 群で胸腺の萎縮、脾臓の萎縮、腺胃の出血および骨髄の造血低下が認められた。

雌では、死亡例の 1200ppm 群と 3000ppm 群で胸腺の萎縮、脾臓の萎縮、骨髄の造血低下、腺胃の出血および副腎の出血が認められ、定期解剖例の 480ppm 群と 1200ppm 群で骨髄の造血低下が認められた。

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設定するために、F344/DuCrj(Fischer)ラットを用いて2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3000ppm、1200ppm、480ppm、192ppm、77ppmに設定した。

2週間試験の結果、最高用量の3000ppm群で被験物質の忌避によると考えられる顕著な摂水量の低下(雄：6~8%、雌：6~9%)が認められ、それに起因すると考えられる所見として顕著な摂餌量の低下(雄：21~28%、雌：26%)と顕著な体重増加の抑制(対照群と比較して雄：35%、雌：1週7日で52%)が認められ、さらに、雄に9/10例、雌に全例(10/10例)の死亡が認められた。生存動物にも糞少量、糞小粒、立毛、円背位等多くの症状が観察された。死亡動物、定期解剖動物ともに剖検で雌雄とも胸腺の萎縮、病理組織学的検査で胸腺と脾臓の萎縮、骨髓の造血低下、腺胃の出血やびらん等の消耗性変化が認められ、飲水量低下に起因すると思われた。

1200ppm群では雌に3/10例の死亡が認められた。雌雄とも顕著な摂水量の低下(雄：23~50%、雌：13~38%)、大幅な摂餌量の低下(雄：45~63%、雌：30~56%)、大幅な体重増加の抑制が認められ、最終計測時には対照群に対して雄では68%、雌では59%であった。剖検では胸腺の萎縮、病理組織学的検査では、雌雄に骨髓の造血低下、雌に胸腺と脾臓の萎縮、副腎や腺胃の出血等の消耗性変化が観察され、体重増加の抑制にともなったと考えられる臓器重量の変化が雌雄に認められた。また、血液生化学的検査では、アルブミン、グルコースの低値等の低栄養状態を示唆する変化も雌雄に認められた。その他、雌雄とも網状赤血球比の減少、雌に血小板数の減少が認められたが、この変化は造血機能の低下によるものと考えられ、病理組織学的検査の骨髓の造血低下に対応していた。雌に赤血球数の増加が認められたが、上述の変化と相反するものであり、その原因については不明であった。

また、血液生化学的検査で雌雄にリン脂質、総コレステロール及びカルシウムの増加、雌にGOT活性と γ -GTP活性の上昇、総ビリルビン、尿素窒素、ナトリウム及びクロールの増加並びに無機リンの減少が認められたが、これらの変化は、被験物質の投与による肝臓及び腎臓への影響を示唆するものであった。

480ppm群では、死亡動物は認められないものの摂水量の減少(雄：66~73%、雌：48~62%)が認められた。しかし、摂餌量の減少(雄：88~92%、雌：82~95%)はわずかであり、体重増加の抑制も最終計測時には対照群に対して雄は93%、雌は92%とわずかであった。血液生化学的検査では雄にグルコースの減少、雌に総蛋白とアルブミンの減少等の低栄養

状態を示唆する変化が認められたがその変化の程度はわずかであった。また、血液生化学的検査では雌雄ともに総コレステロールとリン脂質の増加が認められ、被験物質の投与による肝臓への影響を示唆した。

192ppm 群および 77ppm 群では、摂水量の低値が雌雄にわずかながら認められたが、その他、対照群と比べ顕著に高い発生率を示した所見は認められなかった。

以上のようにキノリンの2週間投与により 3000ppm 群で飲水忌避によると思われる顕著な摂水量の低下、摂餌量の低下及び体重増加の抑制、血液生化学的検査、病理組織学的検査では消耗性変化が認められ、雄に 9/10 例、雌に 10/10 例の死亡が認められた。1200ppm 群でも雌に 3/10 例の死亡が見られ顕著な摂水量の低下、摂餌量の低下及び体重増加の抑制がみられ、1200ppm 以上の濃度を 13 週間連続投与することは困難であると思われた。480ppm 群では、雌雄で摂水量及び摂餌量の低値がみられたものの体重の増加抑制率は対照群に対して雄 7%、雌 8%であり、動物の生死に影響を与えるような重篤な変化は認められなかった。また、192ppm、77ppm 群では摂水量の減少はごくわずかであり、体重増加の抑制もほとんど認められなかった。

これらの結果から、13 週間試験の投与濃度は雌雄とも 1200ppm と 480ppm の中間である 800ppm を最高用量とし、以下 533ppm、355ppm、237ppm、158ppm(公比 1.5)に設定した。

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.