

酢酸ベンジルのラットに対する催奇形性試験

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2015-05-01 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石黒, 茂, 宮本, 篤, 小尾, 岳士, 西尾, 晃 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10232/1564

酢酸ベンジルのラットに対する催奇形性試験

石黒 茂・宮本 篤・小尾岳士・西尾 晃

(家畜薬理学研究室)

平成4年8月10日 受理

Teratological Studies on Benzyl Acetate in Pregnant Rats

Shigeru ISHIGURO, Atsushi MIYAMOTO, Takeshi OBI and Akira NISHIO

(Laboratory of Veterinary Pharmacology)

緒 言

酢酸ベンジル (Benzyl acetate) は、水に不溶で、アルコールおよびエーテルに易溶の無色透明の液体¹³⁾であり、ジャスミン、ヒヤシンス、リンゴおよびモモなどの植物³⁾に含まれている。現在では合成され、食品、香水、化粧品および芳香用品などの着香料や、酢酸セルロースなどの天然合成樹脂の溶剤として広く使用^{3,13,14)}されている。

本物質の経口LD₅₀は、ラットでは2,490mg/kg B.W.⁵⁾、または、3,690mg/kg B.W.¹⁴⁾、ウサギでは2,640mg/kg B.W.¹⁴⁾と報告されている。ラットやマウスへの短期経口投与試験では、ラットでは体重の減少を、マウスでは体重の減少の他に、雄の生殖器の重量減少および雌の発情周期の延長がみられたが、ラットやマウスの精子や卵子への影響は見られないと報告⁹⁾されている。103週間の長期経口投与による発癌性試験では、雄ラットの膵臓^{1,4,14,17)}、雌雄マウスの肝臓や前胃部^{1,4,12,17)}に腫瘍を生じることが報告されている。

一方、*in vitro*の試験系では、ラットやマウスの肝細胞の不定期DNA合成誘導は生じず⁷⁾、チャイニーズハムスター培養卵巣細胞の染色体異常検出試験や姉妹染色分体交換試験¹²⁾、サルモネラ菌の復帰試験⁹⁾や枯草菌の栄養菌ストリー法による *rec-assay*¹⁰⁾、および大腸菌の復帰試験¹⁶⁾とAF-2に対する抗変異原性試験¹⁶⁾では陰性であったと報告されている。しかし、酵母では弱い染色体消失誘導活性¹⁸⁾を示すこと、マウスリンホーマTK^{2,12)}やヒトリンパ球²⁾の突然変異試験や枯草菌の孢子プレート法による *rec-assay*¹⁶⁾で陽性を示すことが報告されている。このように、本物質の変異原性の有無については試験法の違いにより異なる成績が報告されてい

る。しかしながら、本物質の催奇形性に関する報告はみられない。そこで今回、著者らは本物質の催奇形性について、ラットを用いてOECDのガイドライン¹¹⁾に基づき検討した。

実験材料および方法

1) 使用動物

ウイスターラット (株式会社ケアリより購入) を使用した。動物は室温22±1℃、湿度50±10%、明暗12時間 (点灯8:00、消灯20:00) に調節した動物室にて購入後約2週間順化し、順化中は固形飼料 (日本クレア株式会社, CE-2) を自由に摂取させた。また、飲水として水道水を与えた。

処女ラット (10~15週齢) の膣垢検査を行い、発情前期と確認された雌ラットを、12~17週齢の雄ラットと午後5時より同居させ、翌朝膣栓および膣内に精子を認めたものを交配成立とみなし、この日を妊娠0日と定めた。妊娠ラットは、妊娠0日の体重にて無作為に6群にふり分け、個別ケージに移して飼育した。妊娠中は粉末飼料 (日本クレア株式会社, CE-2) と水道水を自由に摂取させた。

2) 薬物の投与

酢酸ベンジルの投与量の設定は、本試験に先立ち実施した予備試験に基づいて行った。すなわち、酢酸ベンジルの0、250および500mg/kgを各群6~7匹の妊娠ラットに妊娠の6日から15日まで投与したが、妊娠20日までの母体の体重の増加および妊娠20日目の胎児の状態などにいずれの群にも著変はみられなかった。以上の結果より、最大投与量を1,000mg/kgとして、公比10で100mg/kgおよび10mg/kgとした。なお、500mg/kgを追加した。酢酸ベンジル (東京化成工業株式会社, Lot No. AVO 1, 純度99%) は、投与直前にオリブ油 (ナカライテスク株式

会社, Lot No. VDR7446) と混和して1,000, 500, 100, 10および0 (対照群) mg/2 ml/kg B.W. になるように調製した。妊娠ラットへは妊娠6日から15日までの10日間, 1日1回午前中に, 妊娠6日の体重により金属製胃ゾンデ針を用いて強制経口投与を行った。以上の経口投与の5群の他に, 何も経口投与しない無処置群をおいた。

3) 妊娠ラットの観察

妊娠ラットの観察は毎日行った。また, 体重および摂餌量の測定は2日間隔で行った。

1群20~22匹のラットは妊娠20日に頸椎脱臼により屠殺し, 開腹後肉眼的に諸臓器の異常の有無および子宮における着床状態を観察した。また, 黄体数, 着床数, 吸収胚数および胎児の生死数を記録し, 胎児が生存している場合は胎盤重量を測定した。

4) 妊娠末期胎児の観察

妊娠20日に摘出した生存胎児については, 口蓋を含む外形異常を観察した後, 雌雄を判別し, 体重を測定した。一腹の胎児の半数は骨格異常の検索を行うために99%エチルアルコールで浸漬固定した後, Kawamuraらの方法⁶⁾に準じて胸腹腔内臓器を除去し, さらにアリザリン赤Sにて骨染色を施し, 実体顕微鏡下で骨格異常の検索を行った。残りの半数の胎児はWilsonの方法¹⁵⁾による内臓異常の検索のためにBouin液へ浸漬した。

5) 統計処理

母体重, 摂餌量, 黄体数, 着床数, 着床率, 胎盤重量, 生存胎児数, 着床卵生存率, 死亡浸軟胎児数, 吸収胚数, 胚吸収率, 生存胎児体重, 生存胎児の頸椎椎体数, 尾椎椎体数および胸骨化骨数についてはBartlettの等分散検定を行い, 等分散の場合は一元配置分散分析法, 不等分散の場合はKruskal-Wallisの検定法により全群の有意性を検定した後に, Dunnettの多重比較検定法またはSchefféの多重比較検定法で対照群との有意差の検定を行った。また, 生存胎児の性比, 胎児の内臓および骨格変異(異常)の頻度については χ^2 検定を行った。危険率5%以下を有意とした。

実験結果

1. 妊娠母体に及ぼす影響

1) 一般症状, 体重増加および摂餌量

妊娠6日から15日まで, 10日間, 酢酸ベンジル1,000, 500, 100, 10および0 (対照群) mg/kgづつを1日1回, 強制経口投与しても一般症状には特に変化はみられず, いずれの群にも妊娠ラットの死亡例は認められなかった (Table 1)。

Table 1に示したように, 妊娠0日から6日, 妊娠6日から16日, 妊娠16日から20日および妊娠0日から20日における体重増加には各群間に有意な差は

Table 1. Maternal findings in rat dams administered orally with benzyl acetate (BA) from day 6 th to 15 th of pregnancy.

Dose of BA (mg/kg/day)	1,000	500	100	10	0 (Control)	Non- administered
No. of pregnant rats	22	20	21	21	20	20
No. of dead pregnant rats	0	0	0	0	0	0
Initial body weight (g)	255 ± 18	259 ± 29	256 ± 18	251 ± 14	257 ± 23	250 ± 24
Body weight gain during pregnancy (g)						
Days 0-6	28.4 ± 9.9	27.7 ± 11.6	27.0 ± 8.6	28.5 ± 10.4	26.6 ± 7.2	28.7 ± 8.9
Days 6-16	64.0 ± 10.4	62.7 ± 13.0	72.0 ± 12.0	66.0 ± 14.9	67.7 ± 10.0	63.5 ± 11.9
Days 16-20	56.8 ± 12.8	60.9 ± 10.4	67.2 ± 9.7	64.5 ± 10.9	66.4 ± 11.9	65.4 ± 12.8
Days 0-20	149.1 ± 22.8	151.3 ± 25.0	166.3 ± 22.2	159.0 ± 27.5	160.7 ± 24.0	157.6 ± 29.3
Food consumption during pregnancy (g)						
Days 0-6	148.8 ± 23.4	142.3 ± 21.5	143.2 ± 13.2	143.3 ± 15.3	143.8 ± 20.6	147.0 ± 25.0
Days 6-16	287.0 ± 31.0	267.4 ± 28.6	267.6 ± 24.8	265.7 ± 31.1	277.0 ± 28.7	281.7 ± 38.2
Days 16-20	123.9 ± 14.4	117.3 ± 13.6	122.8 ± 11.1	120.0 ± 12.3	128.4 ± 13.8	120.5 ± 19.9
Days 0-20	559.7 ± 58.8	527.0 ± 58.7	533.6 ± 42.7	529.0 ± 54.9	549.3 ± 55.1	549.3 ± 76.4
Total BA (mg)	2,836 ± 204	1,428 ± 174	284 ± 18	28.0 ± 1.7	0 ± 0	-

Values are means ± S.D.

みられなかった。しかしながら、1,000mg/kg投与群では、妊娠16日から20日および妊娠0日から20日における体重増加は他の群に比べ低下傾向があった。また、妊娠ラットの0日から20日までの摂餌量には、どの期間においても各群間に有意な差は認められなかった。

2) 黄体数, 着床数, 着床率および胎盤重量

妊娠6日から15日まで、各用量の酢酸ベンジルを1日1回経口投与した実験において、妊娠20日に各群のラットを屠殺し、開腹後、内臓および着床状態を観察し、その結果をTable 2に示した。各群いずれにおいても開腹時の母体の内臓諸臓器に肉眼的な

異常は認められなかった。また、黄体数, 着床数, 着床率および胎盤重量にも、投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

2. 胎児に及ぼす影響

1) 胎児着床状態, 生存胎児の性別および体重

妊娠20日に各群のラットを屠殺し、着床状態, 生存胎児の性別および体重などを観察, 計測し, その結果をTable 2に示した。生存胎児数, 着床卵生存率, 死亡浸軟胎児数, 吸収胚数, 胚吸収率および性比には、投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

1,000mg/kg投与群の生存胎児体重は雌雄いずれも、

Table 2. Reproductive findings in rat dams administered orally with benzyl acetate (BA) from day 6 th to 15 th of pregnancy.

Dose of BA (mg/kg/day)	1,000	500	100	10	0 (Control)	Non- administered
No. of litters	22	20	21	21	20	20
No. of corpora lutea per litter (total)	17.4 ± 3.4 (383)	17.7 ± 2.5 (354)	17.2 ± 3.3 (362)	18.2 ± 4.0 (383)	18.1 ± 2.7 (361)	17.1 ± 2.5 (342)
No. of implantation per litter (total)	14.6 ± 3.8 (321)	15.6 ± 2.7 (311)	15.7 ± 2.2 (329)	15.2 ± 3.8 (320)	15.2 ± 3.8 (303)	15.5 ± 2.9 (310)
Implantation per litter (%) ^{*1}	84.9 ± 21.2	88.2 ± 12.8	92.0 ± 10.2	85.5 ± 20.7	84.1 ± 19.4	91.8 ± 15.2
No. of live fetuses per litter (total)	13.9 ± 3.7 (305)	14.6 ± 2.9 (291)	15.1 ± 2.5 (318)	14.7 ± 3.7 (308)	14.5 ± 3.9 (289)	15.0 ± 3.1 (299)
Live fetuses per litter (%) ^{*2}	94.2 ± 7.8	93.2 ± 7.4	96.5 ± 5.0	96.5 ± 5.0	94.6 ± 6.5	96.0 ± 4.8
No. of dead fetuses per litter (total)	0.0 ± 0.2 (1)	0.0 ± 0.0 (0)	0.0 ± 0.0 (0)	0.0 ± 0.0 (0)	0.0 ± 0.0 (0)	0.0 ± 0.0 (0)
No. of resorption per litter (total)	0.7 ± 0.7 (15)	1.0 ± 1.0 (20)	0.5 ± 0.7 (11)	0.6 ± 0.8 (12)	0.7 ± 0.7 (14)	0.6 ± 0.6 (11)
Resorption per litter (%) ^{*3}	5.5 ± 7.6	6.8 ± 7.4	3.5 ± 5.0	3.5 ± 5.0	5.4 ± 6.5	4.0 ± 4.8
Sex ratio of live fetuses male/female (sex ratio)	166 / 139 (1.19)	140 / 151 (0.93)	165 / 153 (1.08)	138 / 170 (0.81)	148 / 141 (1.05)	140 / 159 (0.88)
Body weight of live fetuses (g)						
Male	3.35 ± 0.28 ^{*4}	4.05 ± 0.35	4.12 ± 0.22 ^{*4}	4.21 ± 0.30 ^{*4}	3.91 ± 0.33	4.09 ± 0.26
Female	3.17 ± 0.31 ^{*4}	3.85 ± 0.35	3.89 ± 0.21	3.97 ± 0.38	3.85 ± 0.22	3.92 ± 0.27
Placenta weight (g)	0.52 ± 0.16	0.47 ± 0.05	0.50 ± 0.05	0.49 ± 0.09	0.51 ± 0.11	0.48 ± 0.05

∨ Values are means ± S. D.

^{*2} : (Live fetuses/Implantation) × 100.

^{*4} : Significantly different from control (p<0.05).

^{*1} : (Implantation/Corpora) × 100.

^{*3} : (Resorption/Implantation) × 100.

対照群に比べて有意な低下が認められた。一方、100および10mg/kg投与群の雄の胎児体重は、対照群に比べて有意な増加を示した。

2) 胎児の外形, 内臓および骨格検査

各群の妊娠20日目の胎児について外形, 内臓器官および骨格についての検査結果を Table 3 に示した。

外表異常は, いずれの群にも認められなかった。

内臓検査でも, 内臓の奇形例は観察されなかった。

内臓の変異例は1,000, 500, 100, 10, 0 (対照群) mg/kg投与群および無処置群で, それぞれ17, 14, 3, 9, 5および3例みられた。その出現頻度は

対照群に比べ1,000および500mg/kg投与群で有意に高かった。変異例としては, 軽度の側脳室拡張, 左側臍動脈および軽度の腎盂拡張などであった。とくに腎盂拡張は対照群に比べて1,000mg/kg投与群で有意に高い頻度で出現した。

骨格検査での骨格奇形例は, 1,000mg/kg投与群に癒合肋骨が1例観察されたが, その他の群には観察されなかった。

骨格の変異は, 1,000, 500, 100, 10, 0 (対照群) mg/kg投与群および無処置群で, それぞれ73, 22, 24, 16, 29および8例みられた。その変異は胸

Table 3. Morphological findings in fetuses of rat dams administered orally with benzyl acetate (BA) from day 6 th to 15 th of pregnancy.

Dose of BA (mg/kg/day)	1,000	500	100	10	0 (Control)	Non- administered
<i>External malformations</i>						
No. of fetuses examined	305 (22)	291 (20)	318 (21)	308 (21)	289 (20)	299 (20)
No. of fetuses with malformations	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Internal malformations</i>						
No. of fetuses examined	149 (22)	141 (20)	154 (21)	150 (21)	142 (20)	147 (20)
No. of fetuses with malformations	0	0	0	0	0	0
No. of fetuses with variations	17 (10)*	14 (4)*	3 (2)	9 (4)	5 (2)	3 (2)
No. of fetuses with:						
Dilation of the lateral ventricle	4 (2)	7 (3)	1 (1)	1 (1)	2 (1)	2 (1)
Levo-umbilical artery	2 (2)	0	0	2 (1)	0	0
Dilation of the renal pelvis	11 (6)*	7 (3)	2 (1)	8 (3)	3 (2)	1 (1)
<i>Skeletal malformations</i>						
No. of fetuses examined	156 (22)	150 (20)	164 (21)	158 (21)	147 (20)	152 (20)
No. of fetuses with malformations	1 (1)	0	0	0	0	0
No. of fetuses with:						
Fusion of ribs	1 (1)	0	0	0	0	0
No. of fetuses with variations	73 (21)*	22 (11)	24 (10)	16 (11)	29 (12)	8 (5)
No. of fetuses with:						
Wavy ribs	21 (12)*	11 (5)	5 (3)	4 (3)	6 (4)	1 (1)
Dumbbell shape of						
thoracic vertebra body	6 (3)*	0	0	0	0	0
Absence of thoracic vertebra body	10 (4)*	0	0	0	0	0
Splitting of thoracic vertebra body	6 (3)*	0	0	1 (1)	1 (1)	0
Lumber ribs	48 (17)*	10 (7)	19 (8)	12 (8)	23 (10)	8 (5)
Absence of lumber vertebra body	4 (4)	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	0
Dumbbell shape of lumber vertebra body	1 (1)	0	0	0	0	0
<i>Degree of ossification</i>						
No. of cervical vertebra body	0.78 ± 0.64*	2.72 ± 1.56	3.24 ± 1.78	3.44 ± 1.68	3.44 ± 1.43	3.36 ± 1.87
No. of caudal vertebra body	3.24 ± 0.62*	3.87 ± 0.59	4.19 ± 0.44	4.32 ± 0.50	4.15 ± 0.47	4.33 ± 0.80
No. of sternebre	4.14 ± 0.81*	5.37 ± 0.65	5.63 ± 0.52	5.77 ± 0.20	5.69 ± 0.35	5.77 ± 0.27

() : No. of litters. Values are means ± S. D.

* : Significantly different from control (p<0.05).

部では波状肋骨, 亜鈴型椎体, 椎体欠如および椎体分離を, 腰部では腰肋, 椎体欠如および亜鈴型椎体を観察した。これらの変異の発現頻度は, 1,000 mg/kg 投与群の波状肋骨, 胸椎亜鈴型椎体, 胸椎椎体欠如, 胸椎椎体分離および腰肋が対照群に比べて有意に高かった。

化骨の進行状態を知るために, 頸椎椎体数, 尾椎椎体数および胸骨化骨数を指標として観察したところ, 1,000 mg/kg 投与群のすべての指標が対照群に比べて有意な減少を示した。

考 察

酢酸ベンジル1,000, 500, 100および10 mg/kg B.W. を妊娠ラットへ妊娠の6日から15日までの10日間, 1日1回強制経口投与して, 胎児に対する影響を検討した。

妊娠中の母体体重増加は, 1,000 mg/kg 投与群で対照群よりやや低い傾向を示したが, すべての群において一般症状には何らの変化も認められず, 死亡例もなかった (Table 1)。

妊娠20日に妊娠ラットを屠殺開腹して胎児について調べたところ, 胎児の体重は1,000 mg/kg 投与群で雌雄ともに対照群より有意な低下を示した。このことは, 有意差はみられなかったものの母体体重増加の抑制が胎児の成長に対して影響を及ぼしたことを示唆するものと思われる (Table 2)。

生存胎児について形態的検査を行ったところ, 各群とも外形検査では何らの異常も観察されなかった (Table 3)。

内臓検査では, 発現頻度は異なるが各群に軽度の側脳室拡張, 左側臍動脈および軽度の腎盂拡張が観察されたが, とくに1,000 mg/kg 投与群の腎盂拡張の出現率は対照群より有意に高かったが, 他の二つの変異の出現率には, 投与群と対照群との間に有意差はなく, また, 用量依存性もないことから, 自然発生的な変異の範疇に入るものと考えられた⁸⁾ (Table 3)。

骨格検査では, 1,000 mg/kg 投与群に1例の癒合肋骨が観察された。胸部では波状肋骨, 亜鈴型椎体, 椎体欠如および椎体分離がそれぞれ21, 6, 10および6例認められたが, 他の投与群ではこれらの変異例は少なく, 用量依存性もなかった。腰部では腰肋を1,000 mg/kg 投与群で対照群の約2倍観察されたが500 mg/kg 投与群での発現数は対照群より少なかった。このように骨格の変異についての所見には, 必

ずしも用量依存性がみられず, 内臓の変異と同様に自然発生的なものと考えられた⁸⁾ (Table 3)。

胎児化骨の指標として調べた頸椎椎体数, 尾椎椎体数および胸骨化骨数が1,000 mg/kg 投与群では有意な減少を示した (Table 3)。このことは胎児体重の低下と密接に関連しているものと思われた。

要 約

酢酸ベンジルの催奇形性をウイスターラットを用いて検討した。酢酸ベンジル1,000, 500, 100, 10および0 (対照) mg/kg を妊娠の6日目より15日まで経口投与した。

何れの投与群においても母ラットの一般症状には何らの変化も認められず, 死亡例もなかった。体重増加は1,000 mg/kg 投与群で抑制される傾向がみられたが有意ではなかった。また, 摂餌量にも差はなかった。

胎児の体重は雌雄ともに1,000 mg/kg 投与群では対照群より有意な低下を示した。変異例として内臓の腎盂拡張, 骨格の波状肋骨, 亜鈴型椎体, 椎体欠如, 椎体分離および腰肋の出現頻度は1,000 mg/kg 投与群では有意な増加を認めたが, 他の投与群ではこれらの変異例は少なく, 用量依存性は認められなかった。

以上の成績より, 本試験の範囲内では, 酢酸ベンジルには催奇形性は無いと考えられる。しかし, 1,000 mg/kg の投与では胎児の発育に影響をおよぼすことが示唆された。

謝辞 本試験は厚生省の受託研究費によって行った。試験を行うにあたり, 種々ご助言をいただいた国立衛生試験所大阪支所江馬真博士に感謝いたします。

文 献

- 1) Abdo, K. M., Huff, J. E., Haseman, J. K., Boorman, G. A., Eustis, S. L., Matthews, H. B., Burka, L. T., Prejean, J. D. and Thompson, R. B.: Benzyl acetate carcinogenicity, metabolism, and disposition in Fischer 344 rats and B6C3F₁ mice. *Toxicology*, 37, 159-170 (1985)
- 2) Caspary, W. J., Langenbach, R., Penman, B. W., Crespi, C., Myhr, B. C. and Mitchell, A. D.: The mutagenic activity of selected compounds at the TK locus: rodent vs. human cells. *Mutation Res.*, 196, 61-81 (1988)

- 3) Clark, G. S.: Profile: an aroma chemical benzyl acetate. *Perfum. Flavor.*, 14, 25-34 (1989)
- 4) Haseman, J. K., Crawford, D. D., Huff, J. E., Boorman, G. A. and McConnell, E. E.: Results from 86 two-year carcinogenicity studies conducted by the national toxicology program. *J. Toxicol. Environ. Health*, 14, 621-639 (1984)
- 5) Jenner, P. M., Hagan, E. C., Taylor, J. M., Cook, E. L. and Fitzhugh, O. G.: Food flavourings and compounds of related structure. I. Acute oral toxicity. *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 2, 327-343 (1964)
- 6) Kawamura, S., Hirohashi, A., Kato, T. and Yasuda, M.: Bone-staining technique for fetal rat specimens without skinning and removing adipose tissue. *Cong. Anom.*, 30, 93-95 (1990)
- 7) Mirsalis, J. C., Tyson, C. K., Steinmetz, K. L., Loh, E. K., Hamilton, C. M., Bakke, J. P. and Spalding, J. W.: Measurement of unscheduled DNA synthesis and s-phase synthesis in rodent hepatocytes following in vivo treatment: Testing of 24 compounds. *Environ. Mole. Mutagen.*, 14, 155-164 (1989)
- 8) Morita, H., Ariyuki, F., Inomata, N., Nishimura, K., Hasegawa, Y., Miyamoto, M. and Watanabe, T.: Spontaneous malformations in laboratory animals: Frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice. *Cong. Anom.*, 27, 147-206 (1987)
- 9) Morrissey, R. E., Schwetz, B. A., Lamb IV, J. C., Ross, M. D., Teague, J. L. and Morris, R. W.: Evaluation of rodent sperm, vaginal cytology, and reproductive organ weight data from national toxicology program 13-week studies. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 11, 343-358 (1988)
- 10) 小田美光, 浜野米一, 井上 清, 山本博之, 新原富夫, 園田 信治.: 着香料の細菌による突然変異誘発性試験 (第1報). 大阪府立公衆衛生研究所報, 食品衛生編, 9, 177-181 (1978)
- 11) OECD.: Guideline for testing of chemicals. pp. 491-497 (1981)
- 12) Tennant, R. W., Margolin, B. H., Shelby, M. D., Zeiger, E., Haseman, J. K., Spalding, J., Caspary, W., Resnick, M., Stasiewicz, S., Anderson, B. and Minor, R.: Prediction of chemical carcinogenicity in rodents from in vitro genetic toxicity assays. *Science*, 236, 933-941 (1987)
- 13) The Merck Index, 11th ed., Merck & Co Inc., Rahway, New Jersey, p. 176 (1989)
- 14) WHO.: International Agency for Research on Cancer, *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Vol. 40, Benzyl acetate. pp. 109-122 (1986)
- 15) Wilson, J. G.: Methods for administering agents and detecting malformations in experimental animals. In "Teratology: Principles and Techniques." eds. Wilson, J. G. and Warkany, J., Univ. of Chicago Press, Chicago, pp. 262-277 (1965)
- 16) 兪 榮植.: 食品に用いられている着香料の変異原性および抗変異原性に関する研究. 阪市医誌, 34, 267-288 (1986)
- 17) Young, S. S.: What is the proper experimental unit for long-term rodent studies? An examination of the NTP benzyl acetate study. *Toxicology*, 54, 233-239 (1989)
- 18) Zimmermann, F. K., Sheel, I. and Resnick, M. A.: Induction of chromosome loss by mixtures of organic solvents including neurotoxins. *Mutation Res.*, 224, 287-303 (1989)

Summary

The teratogenicity of benzyl acetate (BA) was studied in Wistar rats. Five groups of pregnant rats were given BA by gastric intubation at a dose of 1,000, 500, 100, 10 or 0 (control) mg/kg from the 6th day to the 15th day of pregnancy, and one group of pregnant rats was administered nothing. At term (on the 20th day of pregnancy) they were killed and examined to ascertain the intrauterine death, external, internal and skeletal malformations.

No significant changes in maternal parameters were observed in the all groups. No death in pregnant rats occurred in any groups. A slightly decreasing in maternal body weight gain was noted in the 1,000 mg/kg group, but not significantly. Food consumption during pregnancy in the BA-treated groups did not differ from the control group.

In both sexes of the 1,000 mg/kg group, body weight of the fetuses was significantly decreased.

Intrauterine deaths and external malformations did not show any significant increases in the fetuses treated by BA. In the fetuses of 1,000 mg/kg group, internal and skeletal variations, such as dilation of the renal pelvis, wavy ribs, dumbbell shape of thoracic vertebra body, absence and splitting of thoracic vertebra body and lumber ribs, increased significantly. However, there were no dose-dependency in these variations.

From these results, it may be concluded that within this dose range BA did not produced teratogenic effects on pregnant rats, but the high dose of BA (1,000mg/kg) produced undergrowth in the fetuses.