IPCS

UNEP//ILO//WHO

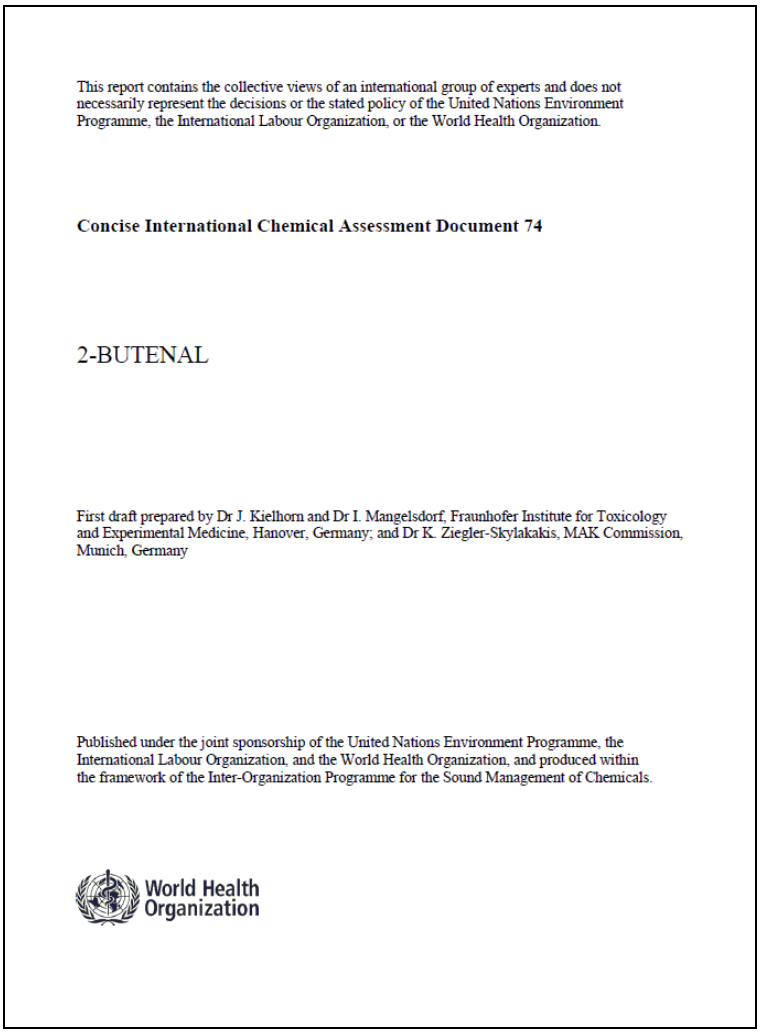
世界保健機関　国際化学物質安全性計画

Concise International Chemical Assessment Document
国際化学物質簡潔評価文書

No. 74　2-Butenal

2-ブテナール

(2008)



This report contains the collective views of an international group of experts and does not necessarily represent the decisions or the stated policy of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization, or the World Health Organization.

Concise International Chemical Assessment Document 74

2-BUTENAL

First draft prepared by Dr J. Kielhorn and Dr I. Mangelsdorf, Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Hanover, Germany; and Dr K. Ziegler-Skylakakis, MAK Commission, Munich, Germany

Published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization, and the World Health Organization, and produced within the framework of the Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals.

World Health Organization

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

2011 年 7 月

1. 要約

2-ブテナールに関する本 CICAD[1] は、フラウンホーファー毒物学・実験医学研究所（ドイツ、ハノーバー）およびドイツ MAK 委員会（職業環境における有害化学物質に関するドイツ学術振興会委員会）が作成した。本 CICAD は、主に、本化合物に関する BUA（ドイツ化学会諮問委員会）（1993）報告およびドイツ MAK 委員会報告書（MAK, 1981, 2007）が基になっている。これら 3 件の報告書に組み込まれた文献の後に発表されたあらゆる関連文献を探し出すため、関連データベースの包括的文献検索も 2006 年 8 月までに実施した。原資料およびそれらの専門家による評価に関する情報を、Appendix 2 に収録した。本 CICAD の専門家による評価に関する情報を、Appendix 3 に収録した。本 CICAD は、フィンランドのヘルシンキにで 2007 年 3 月 26～29 日に開催された第 14 回最終検討委員会の会合において、国際的評価として認定・承認された。当該最終検討委員会の参加者を、Appendix 4 に収録した。IPCS（2003）が作成した、2-ブテナールに関する国際化学物質安全性カード（ICSC 0241）も、本文書中に再掲載している。

本文書は、2-ブテナールを対象としているが、環境衛生の観点から本アルデヒド化合物を理解および評価できるようにするために、必要に応じて関連する節の中で、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アクロレインなどの他のアルデヒド化合物についても、比較しながら言及することとする。

2-ブテナールは、α,β-不飽和アルデヒドであるため、非常に反応性が高い化合物である。主としてソルビン酸塩類や各種溶媒、またこれらより量的に少ないが、医薬品や香料の製造に使用される中間体化合物である。

2-ブテナールは、生体内で生成される。また、多くの食品で、酵素的または非生物学的（自動酸化、熱処理）変性により生じ、mg/kg 単位で低数値の量が検出される。大気中への排出源は、燃焼、特に車両燃料の燃焼、木材の燃焼、および喫煙である。

2-ブテナール投与後の実験動物における吸収・分布を具体的に検討した試験データは、いずれの投与経路に関しても得られなかった。2-ブテナールは、脂質の過酸化過程で内生的に産成される。DNA およびタンパク質付加体は、内生的にも 2-ブテナールの投与後においても、ラットやマウスから採取して調べたほぼ全ての組織（皮膚、肝臓、肺、腎臓、腸上皮細胞）で検出されている。ヒト DNA 付加体も、ヒトの口腔組織中に検出されている。

2-アルケナール類の一般的代謝経路は、細胞質内酵素およびミクロソーム肝臓酵素による、対応する酸への酸化であるが、2-ブテナールは、アルデヒド脱水素酵素では容易に酸化さ

[1] 本報告書で使用されている頭字語や略語の全覧は、Appendix 1 を参照のこと。

れない。2-ブテナールの主要な解毒経路は、グルタチオンとの抱合体形成である。ラットに 2-ブテナールを皮下注射したところ、24 時間後、尿中に、3-ヒドロキシ-1-メチル-プロピルメルカプツール酸および少量の 2-カルボキシ-1-メチルエチルメルカプツール酸が検出された。

2-ブテナールは、急性毒性を有する（ラット：経口 LD_{50} 200～300 mg/kg 体重；吸入 LC_{50} 200～290 mg/m^3；経皮 LD_{50} 128～324 mg/kg 体重）。急性吸入曝露により、ラットとマウスは、呼吸器症状および神経毒性症状を呈した。剖検では、肺、心臓、肝臓、腎臓への影響が認められた。

2-ブテナールは、ヒトや実験動物において、皮膚、気道、眼を刺激し炎症を引き起こす。その強烈な臭いと刺激性のため、本化合物への曝露は制限されるであろう。

大多数の試験で、2-ブテナールの遺伝毒性が確認されている。2-ブテナールは、遺伝毒性に関する様々な *in vitro* 試験（細菌での遺伝子突然変異、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）での染色体異常、哺乳類細胞でのコメット解析）において、陽性結果を示す。突然変異に関する *in vivo* データは乏しい。マウスにおける骨髄小核試験では、陰性結果が得られた。

2-ブテナールは、非常に反応性の高い化合物であり、細胞高分子と反応し、タンパク質付加体やヒストン-DNA 架橋体を形成する能力がある。2-ブテナールは、他の α,β-不飽和化合物と同様に、*in vivo* および *in vitro* で DNA 付加体を形成することができるため、DNA 損傷の原因となり得る。

ラットに長期間経口投与すると、肝臓障害や肝臓腫瘍の誘発が生じることが報告された。しかしながら、肝腫瘍結節および変異肝細胞巣の増加に用量関連性はなく、しかも試験した用量は 2 つだけであった。

2-ブテナールの受胎能力への影響に関する情報はごく限られたものしかないが、2-ブテナールが生殖細胞へ達することを示唆するいくつかの所見がある。発生毒性に関する試験データは、得られていない。

唯一得られた疫学的データは、アルデヒド生産労働者群におけるがん発生率調査によるものである。しかし、データが非常に限られていたため、2-ブテナールに関して何らかの結論を導き出すことはできなかった。

同じく α,β-不飽和アルデヒドであり、反応性が非常に高い化合物であるアクロレインの評価において、実験動物の呼吸器への非腫瘍性の影響は、許容濃度を導出するために重要な

ものと考えられた。マウスの気道において、2-ブテナールは、アクロレインやホルムアルデヒドよりほんのわずかだけ刺激性が少なかったが、気管線毛運動抑制に関する *in vitro* 試験では、これらアルデヒドと同等の結果であった。呼吸器と眼の粘膜への刺激を引き起こす最低濃度は、ヒトで 0.5 mg/m^3 と規定されていたが、他の研究では、これより高い値が提示されている。2-ブテナールの気道に対する組織病理学的影響については報告が得られなかった。上記以外に短期吸入試験データは得られておらず、中期・長期吸入試験データも全く得られていない。

したがって、信頼できるデータが不足しているため、ヒトでの 2-ブテナールの毒性を適切に評価したり、許容濃度を導出したりすることは不可能である。

水中での生態毒性評価に関しては、2-ブテナールは、細菌、淡水性藻類、海藻類、ミジンコ（*Daphnia magna*）および魚類に対して毒性があると報告されている。

2-ブテナールは、大気中に放出された場合、その物理化学的性質から大気と分離させることはまず不可能である。2-ブテナールが水中または土壌中に存在するという報告はほとんどない。2-ブテナールは、本質的に、好気状態および嫌気状態において生物分解性である。生物蓄積性に関する試験データは得られていない。しかしながら、2-ブテナールの log K_{ow} が 0.63 であることから、生物蓄積性はないと思われる。2-ブテナールは純水中で比較的安定であるが、低 pH または高 pH の水中では加水分解される。

したがって、2-ブテナールの生態毒性評価は、大気に曝される陸生生物を対象とすべきである。大気中では、ヒドロキシラジカルと反応して急速に、またこれよりも速度は遅いが、硝酸塩ラジカルやオゾンと反応して、光分解される。直接光分解による分解は発生しない。2-ブテナールは、大気中では難分解性ではないため、環境への影響は、交通量が持続的に多い都市部で最も大きいと予想される。

2-ブテナールは殺菌性であり、ある実験で EC_{50} として約 80 mg/m^3 という値が得られている。寄生菌は、それらの宿主植物である小麦や大麦よりも、約 5 倍感受性が高い（EC_{50} は約 400 mg/m^3）。その他の植物種（豆、トマト、キュウリ、ベゴニア）はさらに感受性が高いと報告されているが、詳細については提示されていない。10 日齢のオートムギの苗および 30 日齢のアルファルファ、エンダイブ、テンサイ、ホウレンソウの生育物を 2.9 mg/m^3 の濃度の 2-ブテナールに曝露させても、これらの植物の葉は少しも損傷を受けなかった。他に得られている値の信憑性が低いことから、2.9 mg/m^3 という値を無影響濃度（NOEC）として採用する。

2-ブテナールの大気中濃度の報告値は、トンネルの調査では最大で 1 µg/m^3 であり、大気汚

染都市では最大で 10 μg/m^3 である。上記のデータを考慮すると、こうした濃度の 2-ブテナール単独で、植物への被害が引き起こされるとは考えられなかった。しかしながら、実際の自然環境では、本化合物は、必ず他の飽和アルデヒド（例えば、ホルムアルデヒドやアセトアルデヒド）および不飽和アルデヒド（例えばアクロレイン）と共に高濃度（例えば 30 倍）で存在しているため、2-ブテナールによる影響は、複合的影響のほんの一端に過ぎない。

2. 組成・構造および物理的／化学的性質

2-ブテナール（別名：クロトンアルデヒド）は、強い刺激臭を伴う、無色～淡黄色の澄明な液体である。本化合物の実験式は C_4H_6O であり、構造式は CH_3-CH=CH-CHO である。モル質量は、70.09 g/mol である。96%はトランス形立体配置（D-*トランス*-2-ブテナール）として、4%はシス形立体配置（D-*シス*-2-ブテナール）として存在する（Figure 1）（Hoechst AG, 1984）。市販製品（CAS 番号：4170-30-3）は、95%以上の*トランス*体（CAS 番号：123-73-9）から成る。*シス*体（CAS 番号：15798-64-8）は、毒性学的に評価されることはまずない（BUA, 1993）。工業製品の純度は、99.8%である。

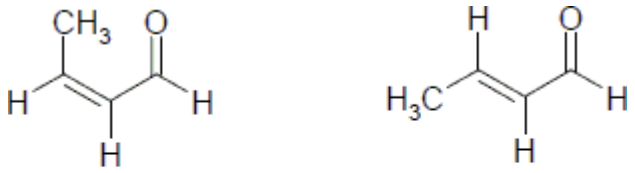


Figure 1: Structure of 2-butenal

2-ブテナールの物理化学的性質を、Table 1 にまとめた。2-ブテナールのさらなる物理化学的性質については、本文書中に再掲載した国際化学物質安全性カード（ICSC 0241）に記載してある。Amoore と Hautala（1983）により、0.35 mg/m^3 という臭気閾値が得られている。大気中（101.3 kPa, 20ºC）の 2-ブテナールの変換係数[1] は以下のとおりである：
1 ppm = 2.91 mg/m^3；1 mg/m^3 = 0.344 ppm。

[1] 国際(SI)単位で測定値を表示する WHO の方針に従い、CICAD 叢書中では、大気中の気体化合物の濃度をすべて SI 単位で表示する。原著や原資料が SI 単位で表示した濃度は、そのまま引用する。原著や原資料が容積単位表示した濃度は、気温を 20ºC、大気圧を 101.3 kPa と想定して、上記の変換係数を用いて変換する。変換時の有効数字は 2 桁までとする。

Table 1: Physical and chemical properties of 2-butenal.

Property	Value	Reference
Solidification point	−76.6 °C	Dolliver et al. (1938)
Boiling point (at 101.3 kPa)	102.4	Hoechst AG (1991b)
Vapour density	2.41 (air = 1)	Sax et al. (1984)
Vapour pressure at 20 °C	4 kPa	Rinehart (1967)
Solubility in water at 20 °C	150 g/l	Coulson & Crowell (1952)
	181 g/l	Fernandez & Solomons (1962)
Solubility in water at 5 °C	192 g/l	Fernandez & Solomons (1962)
Solubility of water in 2-butenal at 20 °C	95 g/kg	Fernandez & Solomons (1962)
Henry's law constant at 25 °C	1.983 $Pa \cdot m^3/mol$	Buttery et al. (1971)
Log *n*-octanol/water partition coefficient (log K_{ow})	0.63 (calculated)	Hoechst AG (1991b)

標準気圧で水が存在すると、2-ブテナールは 24.8 重量%の水と共沸混合物を形成し、この混合物の沸点は 84ºC である（Schulz et al., 2000）。2-ブテナールは、アルコール類、ベンゼンおよびジエチルエーテルなどの有機溶媒によく溶ける（Hoechst AG., 1991a）。

2-ブテナールは、α,β-不飽和のアルデヒドであり、そのため反応性が非常に高い化合物である。その様々な反応は、カルボニル基および炭素間二重結合上で起こり、カルボニル官能基の共役に基づき、1,2-付加体および 1,4-付加体が形成される。炭素間二重結合を介してカルボニル基により活性化された状態にあるメチル基でも、反応が起こる（BUA., 1993）。

3. 分析法

3.1 大気中

カルボニル類を測定する従来法は、2,4-ジニトロフェニルヒドラジン（DNPH）での誘導体化に拠るものであり、生成したヒドラゾン類を、HPLC や紫外-可視分光法を用いて分離・検出する。こうした方法は、不安定な誘導体の形成、類似化合物の共溶出、長い試料採取時間、およびオゾン干渉などにより、感度、選択性、再現性が低くなるため、不飽和化合物での適用には限界がある（Seaman et al., 2006）。したがって、当該 DNPH 法は、アクロレイン、2-ブテナールなどの、環境への懸念が疑われるカルボニル類を過小評価してしまう恐れがある。こうした欠点を克服するため、DNPH 法に改良が加えられているところである。例えば、水溶性のカルボニルー亜硫酸水素塩付加体、*O*-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル）ヒドロキルアミン、および *O*-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル）ヒドロキルアミン／ビス（トリメチルシリル）トリフルオロアセトアミドを用い、ガスクロマトグラフィー（GC）・イオントラップ質量分析（イオントラップ MS）と組み合わせて測定するという方法（Destaillats et al., 2002; Seaman et al., 2006）などがある。

6.1.1.1 節に記載されている 2 つの高速道トンネルを対象とした調査では、ヨウ化カリウムによる酸化性物質（オキシダント）捕集装置の下流側空気を、DNPH 被覆したシリカゲルカートリッジ上に、試料として採取した。カルボニル類を DNPH 誘導体として、液体クロマトグラフィー（LC）で分離し、ダイオードアレイ検出法、紫外－可視分光法および大気圧負イオン化学イオン化 MS 法と組み合わせて同定した（Grosjean et al., 1999; Grosjean & Grosjean, 2002）。

3.2 排出調査

排気ガス試料中のカルボニル化合物の測定は、通常は、誘導体化試薬として DNPH が慣例化している濃縮法で実施する。しかしながら、DNPH 誘導体および DNPH そのものも二酸化窒素で分解し、しかも不飽和カルボニル化合物であるヒドラゾン類は、特に反応性が高い。ヒドラゾン類の GC 分析を可能とする、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法や高濃度 DNPH カートリッジを扱う改良手順が紹介されている（Lange & Eckhoff, 1996）。

タバコの主流煙中のカルボニル化合物は、DNPH で誘導体化してから GC/MS により測定された（Dong & Moldoveanu, 2004）。

一連の排気物調査（Schauer et al., 1999a, 1999b, 2001, 2002a, 2002b；4.2.3 節参照）では、直列に運用されている 2 つの DNPH-含浸 C_{18} カートリッジに試料を捕集した。同定と定量は、GC/MS により行われた（Grosjean & Grosjean, 1995; Schauer et al., 1999a）。

3.3 パッシブサンプリング

ここ数年で、2-ブテナールなどの規制対象労働環境におけるアルデヒド類に対して、例えば、DNPH や HPLC を用いるパッシブサンプラーの利用が評価されてきており（Otson et al., 1993; Liu et al., 2001）、新型も開発されてきている。例えば、*O*-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)ヒドロキシルアミン法を用いたパッシブサンプラー（Tsai & Hee, 1999）、ダンシルヒドラジン被覆固体状吸着剤を用いたパッシブサンプラー（Zhang et al., 2000）などがある。2-ブテナールの検出限界は、DNPH 法での 577 pg に対して、後者は 13 pg（濃度範囲； 3.6 μg/m^3～110 μg/m^3）となっている（Zhang et al., 2000）。

3.4 粉塵

粉塵試料中の 2-ブテナール測定は、GC-UV 分光法（Nilsson et al., 2005）またはヘッドスペース試料採取-GC/MS 分析法（Wolkoff & Wilkins, 1994）により実施された。

3.5 水中

飲用水のオゾン処理により生成した、2-ブテナールなどの相対分子量の小さいアルデヒド類を測定する方法では、*O*-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル）ヒドロキシルアミンによる誘導体化および高分解能毛管 GC による分析が採用されている。検出限界は、GC-電子捕獲型検出法で 1.2 µg/L、イオン選択型モニタリングによる GC/MS では、11.2 µg/L であった（Glaze et al., 1989）。

3.6 生体試料

ヒトの母乳をテナックスで濃縮し、GC カラムへ加熱脱離させた後、キャピラリーGC/MS 法で測定したところ、2-ブテナールが検出された（12 試料中 1 試料）。検出限界は与えられていない（Pellizzari et al., 1982 年）。

Zlatkis ら（1980）は、ヒト血清中からトランスエバポレータ法により抽出物を得て GC を行い、2-ブテナールを検出したと報告した。同定は MS で実施された。蛍光誘導体化は、医薬品中や生物由来物質中の α,β-不飽和アルデヒドのマイケル付加体を定量するための方法として開発されてきた。これは、カルボニル基とダンシルヒドラジンの反応に基づくものであり、薄層クロマトグラフィーを用い、蛍光濃度測定により定量する。血液中での検出限界は、20 µg/mL と特定された。

Scherer ら（2006）は、ヒト尿中の 2-ブテナール代謝物 3-ヒドロキシ-1-メチルプロピルメルカプツール酸を検出するための LC/MS/MS 法を開発した。検出限界は、28 ng/mL であり、定量限界は、92 ng/mL であった。

4. ヒトおよび環境への曝露源

4.1 自然界での発生源

脂質過酸化は、生体膜の主要成分である多価不飽和脂肪酸の酸化を伴う過程であり、本過程から、2-ブテナールは内生的に生成される。脂質過酸化は、多くの種類の果物や野菜、および他の食品中でも自然に生じる（6.1.4 節参照）。

4.2 人為的発生源

4.2.1 生産

2-ブテナールは、一般的に、閉鎖された設備内において、アセトアルデヒドを触媒とともにアルドール（3-ヒドロキシブタナール）へアルドール縮合させて水分子を脱離させ、それから精留により精製することで生産される（Blau et al., 1987）。

4.2.2 用途

2-ブテナールの主な用途は、食品防腐剤であるソルビン酸（*トランス,トランス*-2,4-ヘキサジエン酸）の製造である。ほとんどの生産者では、2-ブテナールを中間体として使用しており、本化合物の市場規模は小さい（Blau et al., 1987; ATSDR, 2002）。ドイツの製造業界によると、ドイツでの使用状況は、約 50%がソルビン酸の生産、約 30%がトリメチルヒドロキノンの生産、約 20%が 3-メトキシブタノールの生産、そして約 1%がその他の製品（ほとんどは、キノン誘導体、医薬品、香料の加工用）である（BUA, 1993）。同じドイツの製造業界によると、ドイツで 1990 年に生産された 2-ブテナールは 10000 トン未満であり、この内輸出されたのは 500 トン未満であった。

ソルビン酸の世界生産量は、約 38000 トンと推定されており、ほとんどの生産能力は、欧州、中国、日本に依る。米国で唯一の製造業者は、2000 年にその製造工場を閉鎖した（Anonymous, 2002）。

2-ブテナールは、燃料ガス中に警報剤として、パイプの破損箇所や漏洩箇所の検出用に使用されてきた。本化合物は、アルコール変性剤として、四エチル鉛用安定剤として、また、加硫促進剤の調製、および皮なめしにおいて使用されてきた（IARC, 1995）。

4.2.3 他の人為的発生源

2-ブテナールは、有機物質の不完全燃焼や熱分解、特にガソリンエンジンやディーゼルエンジンの燃料燃焼、木材燃焼、および喫煙中に生成される。

4.2.3.1 ガソリンエンジン、ディーゼルエンジンにおける燃料燃焼中の生成

2-ブテナールは（他のアルデヒド類とともに)、ガソリンエンジンまたはディーゼルエンジンを備えた車両の排気ガスを通じて排出されることが頻繁に報告されている。ガソリンエンジン自動車（1960 年～1982 年製造）での排出量は、排気ガス 1m^3 当たり 0.26 mg～3.87 mg の範囲であり、また 1 km 当たり 0.125mg 未満 ～40.5 mg の範囲であった（BUA, 1993)。

ディーゼルエンジン自動車（1972 年～1982 年製造）での排出量は、排気ガス 1m^3 当たり 0.02 mg～3.2 mg の範囲であり、また 1 km 当たり 0.625 mg～6.2 mg であった。トラックについては、燃費試験条件下の最大値、17 mg/m^3 および 7 mg/km が求められた（BUA, 1993)。1987 年式のフォルクスワーゲン自動車について、米国連邦試験法条件下で求めた排出量は、ガソリンエンジン・触媒併用自動車では 0.03 mg/km～0.125 mg/km、ディーゼルエンジン自動車では、0.5 mg/km～1.56 mg/km であった（BUA, 1993)。車両エンジンからの 2-ブテナール排出に関する、より古い調査データについては、BUA（1993）を参照のこと。

大気汚染物質排出量削減への取り組みの一環として、1980 年代と 1990 年代において、車両の設計やガソリン組成が変更された。BUA 報告書に引用されている調査より新しい調査データを、Table 2 にまとめた。

Table 2: Carbonyl emission profiles from gasoline and diesel vehicle tailpipe emissions.

	Emission profile, mg/km (% of carbonyls)					
Compound	Non-catalyst-equipped gasoline-powered motor vehicle[a]	Catalyst-equipped gasoline-powered motor vehicle[b]	Diesel-powered medium-duty truck emissions[c]	Heavy-duty diesel engine[d]	Catalyst-equipped light-duty diesel vehicle[e]	Spark ignition engine[f]
Formaldehyde	884 (44)	8.7 (42)	22.3 (16)	44.5 (48)	9.2 (54)	(31.5)
Acetaldehyde	301 (15)	3.9 (19)	41.8 (31)	15.5 (17)	3.5 (20)	(9.4)
2-Butenal	114 (5.7)	1.8 (1.8)	13.4 (10)	1.9 (2)	0.65 (3.8)	(1.9)
Acrolein	3.8 (2)	0.06 (0.3)	3.4 (2.5)	1.3 (1.4)	Not given	(8.9)
Total carbonyls (aldehydes + ketones)	2009 (100)	20.5 (100)	136 (100)	92 (100)	17 (100)	(100)

[a] Using California reformulated gasoline; on-road fleet of two automobiles (1969, 1970) (Schauer et al., 2002a).
[b] Using California reformulated gasoline; on-road fleet of three light-duty trucks and six automobiles (1981–1994) (Schauer et al., 2002a).
[c] Using California reformulated diesel fuel; 1995 model truck (Schauer et al., 1999b).
[d] Using European diesel fuel (Westerholm et al., 2001).
[e] Using European diesel fuel; 1992 model (Siegl et al., 1999).
[f] Using nine synthetic fuels and eight oxygenated fuels (Zervas et al., 2002).

ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、および芳香族アルデヒドは、レギュラーガソリン排気ガス中の含有量が飛びぬけて高いカルボニル化合物である。アセトアルデヒドは、全エタノール混合燃料で顕著であり、ガソリンではホルムアルデヒドが顕著である。レギュラーガソリンでは、2-ブテナールの排出率は、脂肪族ガソリンと比較して高い（20%～90%高い）。このことは、オレフィン化合物や芳香族化合物など（1-ヘキセン、シクロヘキサン、*n*-ヘキサン、*n*-オクタン）が、こうしたカルボニル類の主な生成源となっていることを示唆している（Magnusson et al., 2002; Schauer et al., 2002a; Zervas et al., 2002）。

Table 2 には、ガソリンエンジン自動車および軽量トラックの一群を対象に、それらの排気ガス中の、気相および粒子相の有機化合物を定量した結果を示してある。触媒装置装備車両では、触媒装置未装備車両と比較したところ、例えば、カルボニル化合物が 100 分の 1 に削減されたことが示された（Table 2 参照; Schauer et al., 2002a）。これ以前に行われたある調査では、新型の普通ディーゼルトラックの排気ガスについて定量が行われた。C1～C13 カルボニル化合物を全て合わせると、排出された気相有機化合物質量の 60%を占める（Schauer et al., 1999b）。

上記の調査全てにおいて、2-ブテナールは、ホルムアルデヒドやアセトアルデヒドよりかなり低い濃度で気相へ排出されているが、一般的に、アクロレインよりも高濃度で排出される。

2-ブテナールは、車両排気ガスの蒸気相中に存在するばかりでなく、米国カリフォルニア州のカルデコットトンネルで大型トラックや軽量自動車から排出された微粒子物質（$PM_{2.5}$ 粒子）中にも検出された（0 ng/mg～67 ng/mg）（Rao et al., 2001）。

4.2.3.2 木材燃焼中の生成

木材の不完全燃焼によって生成する煙（食品の燻製保存でも多くの場合に使用される）にも、2-ブテナールは検出された（BUA, 1993）。杉材、オーク材、トネリコ材（水分：5%未満～20%）を開放型暖炉で燃焼させた際に発生する 2-ブテナールは、木材 1 kg 当たり 6 mg～116 mg と算出された（Lipari et al., 1984）。Schauer ら（2001）の調査（Table 3 参照）では、多少高い値（木材 1 kg 当たり 177～276 mg）が得られた。2-ブテナールは、ホルムアルデヒドやアセトアルデヒドより低い濃度で排出されるが、アクロレインより高い濃度で排出される。

Table 3: Rates of emission of organic compounds from the combustion of wood in fireplaces.[a]

	Emission rate (mg/kg wood burned)		
Compound	**Pine**	**Oak**	**Eucalyptus**
Formaldehyde	1165	759	599
Acetaldehyde	1704	823	1021
2-Butenal	**276**	**177**	**198**
Acrolein	63	44	56

[a] From Schauer et al. (2001).

4.2.3.3 料理の過程での生成

米国において、天然ガスグリルでハンバーガー肉を炭火焼きした時の有機化合物排出率が測定された（Schauer et al., 1999a）。焼けた肉 1 kg 当たりのカルボニル類の排出率は、ホルムアルデヒドで 1382 mg、アセトアルデヒドで 1092 mg、2-ブテナールで 495 mg であった。Table 4 には、料理用コンロからのカルボニル類の排出量を示した。

Zhang と Smith の調査（1999）では、室内濃度の背景値は、ホルムアルデヒドで 3.2 µg/m^3、アセトアルデヒドで 2.0 µg/m^3 であり、これら以外の測定したカルボニル化合物においては、全て検出限界未満であった。

大豆油および菜種油での野菜炒めからは、炒めた野菜 1 キロ当たり、それぞれ 29.1 mg と 24.1 mg の 2-ブテナールが気相へ放出された。硬化油を潤沢に使ってジャガイモを揚げた場合には、調理されたジャガイモ 1 キロ当たり 5.2 mg の 2-ブテナールが放出された（Schauer et al., 2002b）。

Table 4: Carbonyl emission factors reported in a summary of a survey of 22 types of fuel/stove combinations in China.[a]

	Carbonyl emission factors (mg/kg)						
Compound	**Crop residue**	**Wood**	**Coal**	**Kerosene**	**LPG**	**Coal gas**	**Natural gas**
Formaldehyde	78.3	135	18.5	94.3	118	28.3	66.3
Acetaldehyde	85.1	141	19.7	85.8	166	14.7	36.7
Acrolein	101	12.6	–	14.4	27.1	–	5.5
2-Butenal	**18.1**	**32.3**	**16.1**	**31.1**	**60.2**	**3.4**	**13.0**
Total carbonyls	399	525	43.3	344	573	46.2	150

LPG, liquefied petroleum gas.

[a] From Zhang & Smith (1999).

4.2.3.4 喫煙中の生成

タバコの煙に 2-ブテナールが存在していることは、頻繁に報告されている。本化合物は、喫煙関連疾患と関連していると考えられている主流煙中の 44 個の「ホフマン検出物質」の 1 つである（Borgerding & Klus, 2005）。2-ブテナールの喫煙中生成量は、タバコ 1 kg 当たり 17～77 mg の範囲であった（BUA, 1993）。

タバコの主流煙中の 2-ブテナール濃度は、40 mg/m^3（Newsome et al., 1965）および 60 mg/m^3 （Mold & McRae, 1957）と測定された。活性炭付きセルロースアセテートフィルターにより、2-ブテナール濃度は、40 mg/m^3 から 7.5 mg/m^3 へと減少したが、活性炭なしのフィルタでは濃度は全く減少しなかった（Newsome at al., 1965）。

タバコの主流煙中のカルボニル化合物に関して、より新しい調査結果を Table 5 に示した。それらの調査において、顕著に存在が認められたものは、飽和アルデヒドではアセトアルデヒドであり、不飽和アルデヒドではアクロレインであった（Dong & Moldoveanu, 2004; Lambert et al., 2005）。

2-ブテナールの収率は、6 種類の「低タール」タバコ全てにおいて、通常のタバコと比較して 25%以上減少した（Gendreau & Vitaro, 2005）。Lambert ら（2005）は、アルデヒド類排出量が、高タールタバコ抽出物と比較して、極低タールタバコ抽出物では、10 分の 1 であることを見い出した（Table 5）。

Table 5: Average concentrations of carbonyl compounds in mainstream cigarette smoke.

Compound	Reference cigarette (µg/cigarette)[a]	High tar cigarette (µmol/l)[b]	Ultralow tar cigarette (µmol/l)[b]
Acetaldehyde	620	1352	111
Acrolein	47	503	34
2-Butenal	**18.5**	**101**	**2**
Formaldehyde	23	Not given	Not given

[a] Dong & Moldoveanu (2004).
[b] Mean level from 10 experiments detected in extracts prepared from 1 cigarette bubbled through 10-ml phosphate-buffered saline (Lambert et al., 2005).

4.3 地球全体での推定排出量

4.3.1 大気中への放出

ドイツの製造業界によると、1990 年（製造量 10000 トン未満）には、約 4 kg の 2-ブテナールが、製造・輸送中に放出された。ソルビン酸、3-メトキシブタノール、もしくはトリメチルヒドロキノンの製造中では、2-ブテナールは放出されていないと推定された（BUA, 1993）。

旧ドイツ連邦共和国において、1989 年の 2-ブテナールの交通による排出量は、BUA（1993）報告書に示されている試験用エンジンでの数値に基づき、300～460 トンと算出された。

1983 年の排出量は、米国での木材 1 kg 当たり 0.006～0.116 g という排出量および年間木材燃料消費量に基づくと、140～2700 トンと推定することができた（Lipari et al., 1984）。

1989 年のタバコの世界生産量は、約 700 万トンである（BUA, 1993）。タバコ 1 g 当たり 2-ブテナールが 17～77µg 生成すると仮定すると、喫煙による 2-ブテナール排出量は、1989 年で 120～540 トンの範囲であると考えられる（BUA, 1993）。

4.3.2 水圏への排出

ドイツの製造業界によると、汚水処理場の流入水中の 2-ブテナール量は、1990 年で 2.15 トンであった（BUA., 1993）。生物分解性または除去に関するシミュレーション試験によると、2-ブテナールは、工業汚水処理場において 90%以上除去可能である。したがって、1990 年にドイツにおいて、2-ブテナールが製造中に自然環境中へ排出された量は、215 kg 未満であると算出された（BUA, 1993）。

1990 年において、ソルビン酸製造により生じた廃水中の 2-ブテナール量は、生物学的廃水処理場での処理前で、21 トンであった。除去率が 90%以上であることからすると、ドイツで 2-ブテナール処理中に環境中へ排出された量は 2.1 トン未満であった。3-メトキシブタノールやトリメチルヒドロキノンについては共に、廃水中への検出可能な排出は報告されなかった。

2-ブテナールの水圏への排出は 17 トン未満であるが、主にアセトアルデヒド製造中に発生する。これは、製造中にその技術的製造工程によって、2-ブテナールが副産物の 1 つとして生成されるからである。

5. 環境における移動・分布・変換・蓄積

5.1 媒体間の移動と分布

Buttery ら（1971）は、25ºC における空気／水分配係数を、実験的に 8 $\times 10^{-4}$ と測定した。この値は、ヘンリー則定数としては 1.98 $Pa \cdot m^3/mol$ に相当する。他に得られた計算値は、20ºC において 1.87～2.92 $Pa \cdot m^3/mol$ の範囲であった。2-ブテナールは、水溶液から中程度に揮発する物質と考えられる。

オクタノール／水分配係数（Log K_{ow}）は、0.63 と算出された（BUA, 1993）。

その物理化学的性質から、2-ブテナールは、土壌中にごくわずかしか吸着されないものと考えられる。

5.2 変換

2-ブテナールは、細菌にとって無毒の濃度では、易生物分解性であることが示されている。好気条件では、2-ブテナールは、まず酸化されて*トランス*-2-ブテン酸になり、続いて低速度でさらに分解される。嫌気条件では、生体内変換による最初の生成物は、2-ブテノール、もしくはブタノールである（BUA, 1993）。

2-ブテナールは純水中では比較的安定だが、水中では、低 pH または高 pH の水中では加水分解されて 3-ヒドロキシブタナールと平衡状態になり、続いてアセトアルデヒドと平衡状態になる（BUA, 1993）。水溶液中の 2-ブテナールは、290 nm を超える波長の光では、ほとんど光分解されないか、もしくは極めて緩慢に光分解される（Hirschberg & Farkas, 1937）。

大気中では、直接光分解による分解は発生しない（BUA, 1993）。しかしながら、光化学的に生成したヒドロキシルラジカルとの反応により、高速光分解が発生する。半減期は 11 時間と算出されていたが（BUA, 1993）、その後、当該化学種の反応速度定数の測定値と対流圏濃度の標準的な測定値から、半減期は 8 時間と算出されている（Thévenet et al., 2000）（Table 6 参照）。同様に、硝酸ラジカルやオゾンに関しては、それらとの反応速度定数の測定値から、、大気中での半減期は、それぞれ 1.6 日と 13 日（BUA, 1993）、および 4.5 日と 5.5 日（Thévenet et al., 2000）と算出された（Table 6 参照）。2-ブテナールの塩素による半減期は、44 日と算出された（Thévenet et al., 2000）。

Table 6: Rate constants and lifetimes of 2-butenal with potential atmospheric oxidants.[a]

Potential atmospheric oxidants (X)	Rate constants (k) at 298 K (cm^3/molecule per second)	Typical tropospheric concentrations of X ($/cm^3$)	Calculated lifetimes for 2-butenal with respect to X
Hydroxyl radicals	3.35×10^{-11}	1×10^6	8 h
Nitrate radicals	5.1×10^{-15} [b]	5×10^8	109 h (4.5 days)
Chlorine	2.6×10^{-10}	1×10^3	44 days
Ozone	1.74×10^{-18} [c]	1.25×10^{12}	133 h (5.5 days)

[a] Data from Thévenet et al. (2000).
[b] From Atkinson et al. (1987).
[c] From Grosjean & Grosjean (1998).

5.3 蓄積

2-ブテナールの生物蓄積性に関する試験データは得られていない。Log K_{ow}（計算値）が 0.63 であることから、生物蓄積性はないと思われる。

6. 環境中の濃度とヒトにおける曝露量

6.1 環境中の濃度

6.1.1 大気中

6.1.1.1 外気

アセトアルデヒド、ホルムアルデヒド、およびアセトンは 、車両の排気により生成されるカルボニル化合物の中で最も量が多く、アクロレインや 2-ブテナールよりほぼ 1 桁高い濃度で外気中に存在する（Grosjean & Grosjean, 2001）。ホルムアルデヒドは、世界中の都市部の外気中に存在するカルボニル化合物の中で、最も量が多い。しかしながら、一部の国では（例えばブラジル）、これまでに車両燃料に多量のエタノールが使用されている。エタノールの燃焼により、アセトアルデヒドが主要生成物として生成される。その結果、こうした国の都市部の外気中では、アセトアルデヒドが最も量が多いカルボニル化合物で

あることが多い。

α,β-不飽和アルデヒドである 2-ブテナールとアクロレインは、両方とも反応性が高く、比較的急速な物理分解や化学分解を受け得る（5.2 節参照）。このことが、こうした不飽和カルボニルが通常、大気中に低い濃度でしか存在しない理由の 1 つとなっている。これら化合物のそうした反応性も、測定をより困難なものとしている（Zhang et al., 2003）。

1983 年、米国において、ある 6 車線の都市高速道路沿いの 6 地点において、ラッシュアワーの 1 時間にわたる大気試料の測定が、4 日間実施された。これによると、アルデヒド分画の炭素の 3%～3.7%は、2-ブテナール由来であった。当該高速道路のすぐ近くにおいて（路側から 1 m、高さ 1.5 m）、2-ブテナールの平均濃度は 1.1～2.1 μg/m^3 であった（Zweidinger et al., 1988）。

2-ブテナールは、1993 年、米国カリフォルニア州ロサンゼルスの車道トンネルにおいて検出された 221 種の有機化合物のうちの 1 つであった（排出率 20 mg/L；参考：ホルムアルデヒド 128 mg/L、アセトアルデヒド 29 mg/L）（Frazer et al., 1998）。

米国において、大気試料が 2 つの高速道路のトンネルの入り口と出口で採取された（Table 7 参照）。―1 つは、カリフォルニア州サンフランシスコ近くのカルデコットトンネル で、1999 年 7～8 月にかけて（ほとんどは改質ガソリンで走る軽量自動車）、もう 1 つは、ペンシルベニア州のツカロラマウンテントンネルで、1999 年 5 月に（軽量および重量ディーゼルトラック）、採取された。約 100 種類のカルボニル化合物が同定された。2-ブテナールは、最も多く含まれていたカルボニル化合物 10 種類の内の 1 つであった。ホルムアルデヒドが、最も多く含まれていたカルボニル化合物であった（例えばカルデコットトンネルでは 45.4%）（Grosjean & Grosjean, 2001, 2002）。

Table 7: Concentrations of carbonyls in air samples at the inlet and outlet of the Tuscarora Mountain tunnel in Pennsylvania, USA, in May 1999 (light-duty and heavy-duty diesel trucks) and the Caldecott tunnel near San Francisco, California, USA, in July–August 1999 (mostly light-duty vehicles).

	Concentrations (μg/m^3)		
Carbonyl	Inlet	Outlet	Outlet minus inlet
Tuscarora Mountain tunnel			
Formaldehyde	1.72	4.6	2.99
Acetaldehyde	1.12	2.25	1.18
2-Butenal	**0.12**	**0.44**	**0.32**
Acrolein	0.10	0.31	0.22
Caldecott tunnel			
Formaldehyde	5.0	20.5	15.5
Acetaldehyde	1.5	5.5	3.99
2-Butenal	**0.23**	**0.76**	**0.54**
Acrolein	0.08	0.60	0.52

2001 年、オークランドーサンフランシスコベイブリッジ（米国カリフォルニア州）の料金所において、ラッシュアワーの 3 つの交通時間帯、すなわち、午後 3 時～午後 7 時（4 月 23 日）、午前 6 時～午前 10 時（4 月 24 日）、および午後 3 時～午後 7 時（4 月 24 日）に外気試料を採取したところ、アクロレイン、2-ブテナールなどの空中浮遊カルボニル化合物が検出された（Table 8）（Destaillats et al., 2002）。濃度測定値は、車両通行中にこうした化合物が排出されいることや、日中、二酸化窒素やオゾンの存在下でこれらの化合物が光化学分解されている可能性を反映している（5.2 節参照）。

Table 8: Measurements of acrolein and 2-butenal detected in ambient air at the Oakland–San Francisco Bay Bridge toll booth plaza[a]

	Mean concentration (μg/m^3)	
Time period	Acrolein	2-Butenal
3:00–7:00 pm, 23 April 2001	0.032	0.061
6:00–10:00 am, 24 April 2001	0.100	0.147
3:00–7:00 pm, 24 April 2001	0.058	0.093

[a] From Destaillats et al. (2002).

Table 9 は、いくつかの都市部の環境中で測定された 2-ブテナールや他のカルボニル化合物の濃度をまとめたものである。

2-ブテナールは、ドイツ（東部）のザクセン州の都市部（ライプチッヒ）と農村部（メル

ピッツ）での長期調査において、調査対象のアルデヒド化合物とケトン化合物の中の 1 つであった。ここは、1990 年までドイツで最も汚染された地域であった（Müller, 1997）。2-ブテナールと合わせたホルムアルデヒド濃度の増加は、交通が大気中のアルデヒド濃度へ影響を及ぼしていることを示すものである。ライプチッヒにおいて、1993～1994 年にかけての冬期、2-ブテナールに関して、最大で 0.55 ppb という混合比（乾燥空気質量に対する変動大気成分質量の比）が測定された（ホルムアルデヒドでは約 30 ppb）。2-ブテナール濃度の日内変動も測定されたが、日中、特にラッシュアワーに濃度がピークになった。

Table 9: Recent measurements of 2-butenal and other carbonyls in select cities.

	Concentrations (µg/m^3)			
Compound	Range of values at three sites (November 2002) in Santiago de Chile, Chile (Rappenglück et al., 2005)	Averages of maxima during 6 spring days (November 2003) at downtown Santiago de Chile, Chile (Rubio et al., 2006)	Three-hour samples averaged over 1 year (October 1999 – October 2000) in Rio de Janeiro, Brazil (Grosjean et al., 2002)	Range of values at three sites (June–December 2000) in Athens, Greece (Bakeas et al., 2003)
Formaldehyde	1.7–15	11.3	10.84	0.05–39
Acetaldehyde	3.5–21	8.7	10.43	4.3–49
Acrolein	Not identified	Not identified	0.82	Not analysed
2-Butenal	**0.32–1.89**	**1.6**	**0.30**	**0.9–8.7**

Table 10 には、1999 年～2001 年にかけて、米国ニュージャージー州エリザベスにある 87 箇所の住宅区域の屋外において測定された、いくつかのカルボニル化合物の平均濃度が示されている。2-ブテナールについては試料のわずか 55.1%、またアクロレインについては試料のわずか 59.4%しか、用いた検出法の検出限界値を超過していなかった（パッシブ アルデヒド・ケトンサンプラーを使用し HPLC 蛍光法で分析）。他のカルボニル化合物と対照的に、2-ブテナールには、明白な二次的生成や減少は認められなかった。すなわち、外気中で測定された 2-ブテナールの大部分は、交通に源を発しているものであった（Liu et al., 2006）。

Table 10: Mean concentrations of some carbonyls measured outside 87 residences in Elizabeth, New Jersey, USA, throughout 1999–2001.

	Mean concentration (µg/m^3)			
Carbonyl	**Spring**	**Summer**	**Autumn**	**Winter**
Formaldehyde	7.1	5.2	6.3	7.6
Acetaldehyde	9.3	9.1	11.6	4.8
Acrolein	1.9	1.0	0.4	0.7
2-Butenal	**0.2**	**0.5**	**0.3**	**0.4**

6.1.1.2 屋内空気

家庭の床の埃から採取した試料中に、2-ブテナールが検出された（定量値は示されていない；Wolkoff & Wilkins, 1994）。スウェーデンの 389 箇所の居住地区において、310 個の室内粉塵試料中に、2-ブテナールが検出された（0.01～10 µg/g；平均 0.9 µg/g）（Nilsson et al., 2005）。

6.1.1.3 労働環境空気

ドイツのある 2-ブテナールを製造・処理する工場（ソルビン酸の生産）において、1987 年～1990 年に作業員から採取された 15 個の試料には、2-ブテナールは検出されなかった（検出限界 1.5 mg/m^3）。2-ブテナールは、2-ブテナール発送施設およびアルデヒド生産工場において随時測定され、時間加重平均濃度（8 時間）は、0.6 mg/m^3 以下であった（BUA et al., 1993）。

米国のある染料・顔料工場の労働環境空気中では、1982 年に測定された 2-ブテナール濃度は、最高で 3.2 mg/m^3 であった（米国国立労働安全衛生研究所(NIOSH), 1982）。

自動車修理工場の作業員 22 人（喫煙者 9 人、非喫煙者 13 人）、および対照として自動車修理工場以外の作業員 15 人（喫煙者 4 人、非喫煙者 11 人）の計 37 人を対象とした調査において、1 日当たりの曝露量を、呼吸域濃度の 48 時間積分測定により推定した（パッシブカルボニルサンプラーおよび HPLC 蛍光分析法を用いた）。呼吸域濃度は幅広い種類の化学物質に対して実測された。例えば、カルボニル化合物としては、ホルムアルデヒド（14.1～80.1 µg/m^3 ）、アセトアルデヒド（8.41～80.3 µg/m^3 ）、アクロレイン（0.14 µg/m^3 未満～3.71 µg/m^3 ）、および 2-ブテナール（0.13 µg/m^3 未満～2.80 µg/m^3 ）が含まれていた。呼吸域において、自動車修理工は、対照作業員と比較して有意に高い濃度のホルムアルデヒドやアセトアルデヒドに曝露されており、喫煙者は、同様に非喫煙者より有意に高い濃度のアセトアルデヒドに曝露されていた（$P < 0.10$）。自動車修理工場での作業および喫煙とも、2-ブテナールの呼吸域濃度を増加させると思われた。調査を実施した研究者は、分析法は、アクロレインや 2-ブテナール測定に最適化されていないため、こうしたカルボニル化合物濃度は、実際はさらに高い可能性があると指摘している（Zhang et al., 2003）。

6.1.2 水圏

水圏での 2-ブテナール濃度に関する定量データは得られていない。

6.1.3 地圏

地圏での 2-ブテナール濃度に関するデータは得られていない。

6.1.4 生物圏

6.1.4.1 植物中での発生

2-ブテナールの自然発生は、多数の植物種において、様々な生鮮部位に、またそれらを処理した（乾燥、あぶり焼き）後に、定性的に認められている（BUA et al., 1993）（Table 11 も参照）。

6.1.4.2 食品中での発生

多くの調査において、2-ブテナールは、未加工肉食品中、および特に加工肉食品中や自動酸化した魚油中で定性的に検出されており、一部の報告では、定量的に検出されている（BUA et al., 1993）（Table 11 も参照）。

2-ブテナールは、多くの種類の果物や食品中で自然発生する（BUA et al., 1993; Table 11）。別のある食品調査では、次のような濃度測定値が得られている（Feron et al., 1991）：

- 果物（リンゴ、グアバ、ブドウ、イチゴ、トマトなど）：0.01 mg/kg 未満；
- 野菜（キャベツ、ニンジン、セロリの葉、カリフラワー、メキャベツなど）：0.02～0.1 mg/kg；・ 食パン、チーズ、肉、および魚：0～0.04 mg/kg；
- ミルクおよびビール：0～0.04 mg/L；および、
- ワイン：0～0.7 mg/L。

6.1.4.3 ヒト体内における発生

2-ブテナールは、GC/MS 分析により、正常ヒト血清中に確認されている（Zlatkis et al., 1980）。

2-ブテナールは、米国の 4 都市でそこに生活している女性から採取した母乳試料中に、定性的に検出されている（12 試料中 1 試料）（Pellizzari et al., 1982）。

米国イリノイ州シカゴおよびその近傍に生活する非喫煙者を対象とした試験で、活性炭で

浄化された空気を吸って吐いた息の中に、男女 62 人の被験者の内 20 人において、2-ブテナールが定性的に検出された（Krotoszynski & O'Neill, 1982）。

6.2 ヒトにおける曝露量

ヒトは、2-ブテナールに、Table 11 にまとめた様々な経路で曝露される。また本表には、65 kg の成人が、本化合物をそれぞれの経路により 1 日に摂取する推定量もまとめられている。

Table 11: Human exposure to 2-butenal and estimated daily intake.[a]

Source	Concentration	Estimated daily intake, µg/65-kg body weight (intake assumption)	References
Air 1 m from highway	1–2 µg/m^3	0.5 (24-h inhalation)	Zweidinger et al. (1988)
Air, workplace[b] (production)	300–600 µg/m^3	22–44	BUA (1993)
Tobacco smoke	72–228 µg/cigarette	33–105 (30 cigarettes/day)	Vickroy (1976); Kuwata et al. (1979)
Fruit and vegetables	1.4–100 µg/kg	0.01–0.77 (500 g/day)	Winter & Willhalm (1964); Linko et al. (1978)
Fish	71.4–100 µg/kg	0.28–3 (200 g/day)	Yurkowski & Bordeleau (1965); Yoshida et al. (1984)
Meat	10–270 µg/kg	0.03–0.83 (200 g/day)	Cantoni et al. (1969); Noleau & Toulemonde (1986)
Beer	0.8–20 µg/l	0.01–0.31 (1 litre/day)	Hashimoto & Eshima (1977); Greenhoff & Wheeler (1981)
Wine	300–700 µg/l	2.3–5.4 (0.5 litre/day)	Sponholz (1982)

[a] Adapted from Eder et al. (1999).
[b] Further data may be found in section 6.1.1.3.

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

7.1 吸収と分布

2-ブテナールは、脂質過酸化中に内生的に産生し、タンパク質および DNA 付加体を形成する（Chung et al., 1996; Ichihashi et al., 2001; Luczaj & Skrzdlewska, 2003）。

外因性に投与した 2-ブテナールの吸収および分布を具体的に検討した試験データは、いずれの経路についても得られなかった。

しかしながら、2-ブテナールのタンパク質および DNA 付加体は、体内の多くの組織において検出され、研究されてきた。DNA 付加体は、ラットおよびマウスの検査対象組織（皮膚、肝臓、肺、腎臓、脳、腸上皮細胞、および白血球）ほぼ全てにおいて検出され、2-ブテナールが外部からの投与の有無にかかわらず、体内に広く分布していることが示された

（Nath & Chung, 1994; Eder et al., 1996, 1999; Nath et al., 1996）。2-ブテナールーDNA 付加体は、ヒトにおいて肝臓（Nath & Chung, 1994）、白血球と乳腺（Nath et al., 1996）および口腔組織（Chung et al, 1999）に検出されている。

2-ブテナールは、タンパク質のアミノ基と強固に反応し、安定したタンパク質結合 2-ブテナール、例えば、N^{ε}-(2,5-ジメチル-3-ホルミル-3,4-デヒドロピペリジノ)リジン付加体を形成する。こうした付加体は、グリア細胞内に検出されている（Kawaguchi-Niida et al., 2006）。タンパク質結合 2-ブテナールは、ヒトの皮膚内でも確認されている（Hirao & Takahashi, 2005）。

7.2 代謝

一般的に、アルデヒド類は、次の 3 つの主要経路によって迅速に代謝される（Brabec, 1993）:

1）酸への酸化；
2）アルコールへの還元；および、
3）グルタチオンなどのスルフヒドリル（SH）基との共役。

アルケナール類がグルタチオンと反応し、マイケル付加によりグルタチオン抱合体が形成される反応は、主要な解毒経路の 1 つとなっている。

2-ブテナールは、アルデヒド脱水素酵素では容易に酸化されない（Cederbaum & Dicker, 1982; Dicker & Cederbaum, 1984; Mitchell & Petersen, 1993）。

In vivo では、2-ブテナールの皮下注射により、肝臓内のグルタチオン濃度が減少する（Oguro et al., 1990）。*In vitro* では、2-ブテナールは、迅速に細胞のスルフヒドリル基およびグルタチオンと、直接、およびわずかながら酵素触媒作用により反応する（Boyland & Chasseaud, 1967; Gray & Barnsley, 1971; Witz et al., 1987, 1988）。*in vitro* 試験から、グルタチオンは、2-ブテナールと、グルタチオン S-トランスフェラーゼ触媒作用により抱合体を形成することが示された（Pal et al., 2000）。このことの裏づけとなったのは、2-ブテナール皮下注射（0.7 nmol/kg 体重；約 53 mg/kg 体重に相当）後 24 時間でラット尿中に、3-ヒドロキシ-1-メチルプロピルメルカプツール酸（適用量の 6%～15%）（Figure 2）、および少量の 2-カルボキシ-1-メチルエチレンメルカプツール酸の存在が確認され（Gray & Barnsley, 1971）、これにより、チオ基が 2-ブテナールの二重結合上に、おそらくはマイケル付加反応により付加したことが示された（Tillian et al., 1985）ことである。

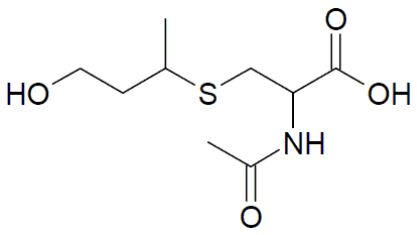


Figure 2: Structure of 3-hydroxy-1-methylpropylmercapturic acid

3-ヒドロキシ-1-メチルプロピルメルカプツール酸は、習慣的喫煙者 39 人の尿中においても、Scherer らが開発した方法により検出されている（2006）（9.2 節参照）。

7.3 作用機序

2-ブテナールは、アルデヒド官能基とオレフィン二重結合が存在するため、非常に反応性の高い化合物である。細胞高分子と反応し、タンパク質付加体やヒストンーDNA 架橋を形成する（Kurtz & Lloyd, 2003）。他の α,β-不飽和化合物と同様に、2-ブテナールは、DNA 付加体を形成するため、DNA 損傷の原因となり得る（8.5 節参照）。

2-ブテナールなどのアルケナール類の細胞毒性、つまり抗酸化グルタチオンの消費を介して細胞を酸化ストレスへ急性曝露して細胞死を誘発させることに関する証左が増えている。グルタチオンおよびグルタチオン *S*-トランスフェラーゼが豊富で代謝能の高い細胞は、アルケノール類の遺伝毒性作用から効果的に保護されているかも知れない。しかしながら、グルタチオンの減少により、様々な細胞タンパク質が著しくカルボニル化され、そして DNA の慢性的損傷により、がんが誘発される（Cooper et al., 1987 ; Eisenbrand et al., 1995）。単離したマウス肝細胞では、クロチルアルコールがアルコール脱水素酵素触媒作用により 2-ブテナールへ変換され、この形成には、著しいグルタチオン枯渇、タンパク質カルボニル化および細胞死が伴う（Fontaine et al., 2002）。

8. 実験用哺乳動物および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回曝露

2-ブテナールは、急性毒性を有する（ラット：経口 LD_{50} 200～300 mg/kg 体重；吸入 LC_{50} 200～290 mg/m^3； ウサギ：経皮 LD_{50} 128～324 mg/kg 体重）（Table 12 参照）。

急性吸入曝露後に、ラットやマウスは、呼吸器症状や神経毒性症状以外にも体重増加の減少を示した（Rinehart, 1967）。病理学的には、出血性鼻炎、および肺、心臓、肝臓、腎臓での充血や出血といった所見が認められた（Skog, 1950; Kennedy & Graepel, 1991）。

2-ブテナールをラットやマウスへ皮下投与したところ、興奮、および鼻、耳、足の顕著な発赤、さらには振戦や痙攣が生じた（Skog, 1950）。静脈投与により、ネコに呼吸器症状が現れた（Skog, 1952）。

Dalhamn と Rosengren（1971）により、2-ブテナールの作用と力価は、気管支の繊毛活動抑制性において、アクロレインやホルムアルデヒドと同程度であることが見い出された。アセトアルデヒドの効力は、これらより非常に小さい。5 mmol/L の 2-ブテナールにより、5 分でニワトリの培養気管組織において繊毛運動障害が生じた（参考：アクロレインでは 1 分）（Pettersson et al., 1982）。*In vitro* で、ヒツジの気管上皮繊毛運動の阻害が、25～35 mL/m^3（73～102 mg/m^3）で生じた（参考：アクロレイン; Guillerm et al., 1967）（10.1 節も参照）。

Table 12: Data on LD_{50} and LC_{50} values of 2-butenal in various species.[a]

Species	Application	Dose (mg/kg body weight)	Effect	Reference
Rat	Oral	300	LD_{50}	Smyth & Carpenter (1944)
Rat	Oral	206	LD_{50}	Voronin et al. (1982)
Mouse	Oral	98	LD_{50}	Zhen et al. (1985)
Mouse	Oral	104	LD_{50}	Voronin et al. (1982)
Rat	Intraperitoneal	70	LD_{50}	Brabec (1993)
Rat	Subcutaneous	140	LD_{50}	Skog (1950)
Mouse	Subcutaneous	160	LD_{50}	Skog (1950)
Cat	Intravenous	30–40	Lethal	Skog (1952)
Rabbit	Dermal	128–170	LD_{50}	Brabec (1993)
Rabbit	Dermal	324	LD_{50}	Brabec (1993)
Guinea-pig	Dermal	~25	LD_{50}	Smyth & Carpenter (1944)
Guinea-pig	Dermal	426–852	LD_{50}	Brabec (1993)
Species	**Application**	**Concentration (mg/m^3)**	**Effect**	**Reference**
Rat	4-h inhalation	200	LC_{50}	Voronin et al. (1982)
Rat	4-h inhalation	247	LC_{50}	Rinehart (1967)
Rat	4-h inhalation	290	LC_{50}	Kennedy & Graepel (1991)
Rat	0.5-h inhalation	4000	LC_{50}	Skog (1950)
Mouse	2-h inhalation	1510	LC_{50}	Trofimov (1962)
Mouse	2-h inhalation	580	LC_{50}	Voronin et al. (1982)

LC_{50}, median lethal concentration; LD_{50}, median lethal dose.
[a] From BUA (1993).

8.2 刺激性および感作性

2-ブテナールが粘膜に刺激性を示す最低濃度は、ウサギで 50 mg/m^3、ネコで 9 mg/m^3 と特

定された（Trofimov, 1962）。

α,β-不飽和アルデヒドの中で、2-ブテナールは、マウスの気道に対して強力な部類の刺激剤であり、アクロレインやホルムアルデヒドよりほんのわずかに弱いだけである。呼吸数を50%まで減少させる濃度は、マウスで 10.0 mg/m^3（参考：アクロレインは 2.3 mg/m^3、ホルムアルデヒドは 3.6 mg/m^3）（Steinhagen & Barrow, 1984）であり、ラットで 66.6 mg/m^3（Babiuk et al., 1985）と報告されている。不飽和アルデヒドは、飽和アルデヒドより非常に刺激性が強い（Schaper, 1993; Alarie et al., 1998）。

In vivo で、モルモット気管支筋肉組織の収縮は、116～146 mg/m^3 で生じると言及されている（Guillerm et al., 1967）。

2-ブテナールは、ウサギの目に重度の障害を引き起こした（Smyth & Carpenter, 1944)が、詳細は明記されていない。

8.3 短期・中期曝露

8.3.1 経口曝露

雌雄 10 匹ずつの F344 ラットに、2-ブテナールを、2.5、5、10、20、40 mg/kg 体重/日の用量で、コーンオイルを溶媒として 13 週間にわたり強制経口投与した（Wolfe et al., 1987）。当該化合物に関連した死亡は、雌雄共に、5 mg/kg 体重/日以上の用量において観察された。試験終了時、40 mg/kg 体重/日群の雄において、平均体重の著しい減少が認められた。20 mg/kg 体重/日および 40 mg/kg 体重/日の雌雄において、剖検により、当該化合物に関連した肉眼的病変（前胃部の肥厚もしくは結節）が観察された。鏡検により 10 mg/kg 体重/日群の胃で病変（前胃上皮の過形成）が観察され、40 mg/kg 体重/日群では前胃部の角化亢進、潰瘍、中等度の壊死、および急性炎症が観察された。20 mg/kg 体重/日と 40 mg/kg 体重/日の雄、および 5 mg/kg 体重/日の雌では、鼻腔の急性炎症が認められた。

雌雄 10 匹ずつの B6C3F1 マウスに、2-ブテナールを、2.5、5、10、20、40 mg/kg 体重/日の用量で、コーンオイルを溶媒として 13 週間にわたり強制経口投与した（Wolfe et al., 1987）。同じ試験におけるラットとは対照的に、全てのマウスが終了時まで生存し、剖検によって当該化合物に関連した肉眼的病変は認められなかった。鏡検により、病変（胃上皮層の過形成）が、40 mg/kg 体重/日群のみに観察された。

8.3.2 吸入曝露

ラットやマウスを 2-ブテナールへ 3 ヵ月にわたって連続吸入曝露させたところ、1.2 mg/m^3 以上の濃度では、自発運動および血中ヘモグロビン濃度の変化が生じた（Voronin et al., 1982）。

8.3.3 他の曝露経路

NMRI マウスに、2-ブテナールを 75 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間腹腔内投与し、そして 8 日目に 100 mg/kg 体重の 2-ブテナールを追注したところ、胸腺壊死および 1 例の脾臓萎縮を伴って、体重、胸腺重量、脾臓重量の減少が引き起こされた。副腎は重量増加を示した。追注後、血漿中総乳酸脱水素酵素活性を測定したところ、増加が認められ、約 10 時間後にピークに達した。反復注射により、徐々に影響が明瞭ではなくなっていったため、当該アルデヒドに対する獲得耐性が示された。アクロレインおよびホルムアルデヒドについても同様な結果が得られている（Warholm et al., 1984）。

8.4 長期曝露と発がん性

113 週にわたって行われた飲水投与試験では、雄の F344 ラット 23〜27 匹から成る各群に対して、1 リットル当たり 0、42、もしくは 420 mg の 2-ブテナール（それぞれ約 0、 2.1、および 15.75 mg/kg 体重/日に相当）を投与した（Chung et al., 1986a）。低用量群では、27 匹中 9 匹の肝臓に腫瘍性病変が発現し、27 匹中 2 匹に肝細胞癌が観察された。これら 27 匹の中で、23 匹は、変異肝細胞巣を呈した。高用量群では、23 匹中 10 匹に、体重増加量の減少および中程度から広範囲の肝臓の損傷が報告された（脂肪変性、巣状壊死、繊維症、胆汁鬱滞、および単核細胞浸潤）が、これらの動物ではいずれも前腫瘍性病変および腫瘍性病変が全く観察されなかった。本群の残りの 13 匹では、変異肝細胞巣が確認され、この内の 1 匹に、腫瘍性肝病変が観察された。対照群（ラット 23 匹）では、腫瘍性病変および肝細胞癌のいずれも認められなかったが、23 匹中 1 匹は、変異肝細胞巣を呈した。他の臓器の腫瘍発生率は、処置群と対照群とで統計的差異はなかった。

B6C3F1 新生仔を用いたマウスアッセイにおいて、2-ブテナールの発がん性を検討した。合計 0、1500、もしくは 3000 nmol（体重を 5 グラムと仮定して、それぞれ約 0、21、および 42 mg/kg 体重）を、各用量群 24 匹のマウスに、8 日齢と 15 日齢時に腹腔内注射した。12 ヵ月後の肝腫瘍発生率は、溶媒対照群での発生率を上回っていなかった（von Tungeln et al., 2002）。しかしながら、当報告者は、本アッセイ法は、脂質過酸化または酸化ストレスを

介する内生的 DNA 付加体形成の亢進を誘発する発がん性物質を検出するには、感度が十分でないことを示唆している。

BALB/3T3 マウス細胞を対象とした、0.00001～0.01 nL/mL の濃度の 2-ブテナール含有培養液を用いた細胞形質転換試験では、形質転換細胞巣を著しく増加させると断定するには至らなかった（Hoechst AG, 1981a）。

8.5 遺伝毒性と関連評価項目

2-ブテナールの遺伝毒性は、広範に研究されている。Table 13 と 14 に遺伝毒性データをまとめた。

8.5.1 In vitro

ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、および BA9 株、さらに大腸菌（*Escherichia coli*）WP2 株を用いたプレート法において、2-ブテナールは、代謝活性（ラット肝 S9 mix）の有無にかかわらず非変異原性である。プレインキュベーション法を基にした改良懸濁液試験（modified liquid suspension test）では、2-ブテナールは、ネズミチフス菌 TA100、TA104、および BA9 株において、外因性代謝活性の有無にかかわらず、変異原性であった（BUA, 1993; IARC, 1995）。

2-ブテナールは、代謝活性なしで、大腸菌 PQ37 と PQ243 での SOS クロモテストにおいて、変異原性を示さなかった（Eder et al., 1992）。しかしながら、エタノールを DMSO の代わりに溶媒として使用したところ、2-ブテナールは、明確に陽性であった（Eder & Deininger, 2002）。ネズミチフス菌 TA1535/pSK1002 では、代謝活性なしで弱い SOS 反応がみられた（Benamira & Marnett, 1992）。5 mg/plate までの濃度において、2-ブテナールは、出芽酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）D3 において、有糸分裂組換えを全く引き起こさなかった（Simmon et al., 1977）。CHO 細胞におけるヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT）遺伝子座への突然変異作用は、1 mmol/L 以下の濃度では検出されなかった（Foiles et al., 1990）。

シャトルベクタープラスミド pZ189 を 2-ブテナールで処理したところ、点突然変異（主に G:C 変異）、欠失、挿入、および逆位をなどの DNA 損傷が引き起こされた。当該ベクターは、ヒトリンパ芽球様株化細胞 GM0621 へ形質導入されたものである（Czerny et al., 1998）。ヒト線維芽細胞内においてプラスミド pMY189 を用いた別の試験では、2-ブテナールは、

G:C 変異の起こりやすい部位において、主として GC:TA トランスバージョンを惹起した（Kawanishi et al., 1998）。

ラット初代培養肝細胞（Kuchenmeister et al., 1998）および胃や結腸のラット初代培養上皮細胞（Gölzer et al., 1996）におけるコメットアッセイでは、2-ブテナールは陽性であった。

CHO 細胞において、2-ブテナールは、染色体異常および姉妹染色分体交換を引き起こす能力がある（Galloway et al., 1987）。不定期 DNA 合成は、ラット肝細胞を 2-ブテナールと一緒に培養しても、引き起こされなかった（Williams et al., 1989）。

試験結果をまとめると、*in vitro* において、2-ブテナールは、直接変異原物質であり、プレート法は、この作用を出現させるのには適していないことが示された。CHO 細胞における染色体異常（Galloway et al., 1987）、小核試験、およびセントロメア特異的試料による小核分析（Dittberner et al., 1995）では、2-ブテナールの遺伝毒性作用が明確に示された。

8.5.2 In vivo

2-ブテナールは、CD-1 マウスへ本物質をネズミチフス菌 TA100 の静脈注射と同時に経口投与する宿主経由試験において、陽性結果を示した（Hoechst AG, 1981b）。

キイロショウジョウバエ（*Drosophila melanogaster*）による伴性劣性致死試験では、2-ブテナールの注射により、劣性致死突然変異と相互転座が誘発されたが、4000 µg/L を 3 日間給餌投与した場合には、遺伝毒性作用は見られなかった（Woodruff et al., 1985）。

雌雄 NMRI マウスへ、2-ブテナールを 0.8、8、および 80 mg/kg 体重の用量で経口投与した骨髄小核試験では、明確に陰性であった（Hoechst AG, 1980b）。これらの用量では、細胞毒性は観察されなかった。被験動物の体重変化は、2-ブテナールでは影響を受けなかった。

マウスでは、2-ブテナールの腹腔内投与や飲用水での経口摂取により、精子形成の全段階における染色体損傷、さらには、細胞核変性、多極紡錘体細胞、倍数体形成といった特異的な減数分裂異常、および精子異常が誘発され得ることが示された（Moutschen-Dahmen et al., 1975, 1976）（8.6 節および Table 14 も参照）。

8.5.3 DNA 付加体

デオキシグアノシン（dG）への環状付加体は、2-ブテナールまたはアクロレイン（両方と

も α,β-不飽和アルデヒド）と DNA との反応後に検出された（Chung & Hecht, 1983; Chunget al., 1984）。dG の適切な位置のアミン基への初期付加体のアルデヒド基が環状化することは、エントロピーの理に適っている（Marnett, 1988; Sako et al., 2002）。

2-ブテナールは、*in vitro* で DNA 塩基と反応し、ジアステレオマー性 8-ヒドロキシ-6-メチル-1,N^2-PdG 付加体を形成する（Figure 3）。水酸基とメチル基の配向は、主に*トランス*（94%）であり、ごく少量あるジアステレオマーの配向は、*シス*である。また、2-ブテナールは、N7 または C8 との反応により dG 残基への付加体を形成する。こうした環状付加体は、メチル基、水酸基が*シス*位をとることも*トランス*位をとることもあり、DNA 内では不安定で、自発的脱プリン化が生じる（Eder & Hoffman, 1992; Marnett, 1994）。

他の DNA 付加体は、第二の主要経路により形成される。この経路では、水分子の 2-ブテナールへの付加により生成する 3-ヒドロキシブタナールが DNA と反応し、シッフ塩基である N^2-(3-ヒドロキシブタ-1-イリデン）dG を形成して、それから 1,N^2-プロパノ－２－デオキシグアノシン（PdG）になり、さらに、複数の N^2-パラドール-dG ジアステレオマーが形成される（Hecht et al., 2001, 2002; Sako et al., 2002）。

環状 1,N^2-PdG 付加体は、生理学条件下の *in vitro* で、仔牛胸腺（Chung et al., 1984; Gölzer et al., 1996; Budiawan & Eder, 2000; Hecht et al., 2001, 2002; Wang et al., 2001）、CHO 細胞株 AS52（Foiles et al., 1990）、およびヒトの初代繊維芽細胞（Wilson et al., 1991）において検出された。

環状 PdG 付加体検出に特化した ^{32}P-ポストラベル法により、こうした付加体は *in vivo* で、皮膚を 2-ブテナールで局所的に処理されたマウスの表皮内において検出された（Chung et al., 1989）。1,N^2-PdG 付加体も、ラットの肝臓、腎臓および肺において検出された（Eder et al., 1999; Budiawan & Eder, 2000）。

ヒトの口腔（歯肉）組織では、こうした 2-ブテナール由来の付加体（1,N^2-PdG ; 2 つのジアステレオマー）は、非喫煙者と比較して喫煙者では 5.5 倍および 8.8 倍の著しい増加が見られた（Nath et al., 1998 ; Chung et al., 1999）。同様な結果が、アクロレイン由来の 1,N^2-PdG でも見られた。

Table 13: In vitro genotoxicity of 2-butenal.[a]

End-point	Test organism	Examined concentrations	Result		Remarks	References
			Without MA	With MA		
Salmonella typhimurium mutagenicity assay	TA98	0.03, 0.3, 3, 30 µmol/plate	–	–	Plate incorporation test	Florin et al. (1980)
	TA100		–	–		
	TA1535		–	–		
	TA1538		–	–		
S. typhimurium mutagenicity assay	TA98	0.004–0.75 µl/plate	–	–	Plate incorporation test; S9	Hoechst AG (1979a, 1979b, 1980a)
	TA100		–	–		
	TA1535		–	–		
	TA1537		–	–		
	TA1538		–	–		
S. typhimurium mutagenicity assay	TA100	0.2–0.8 µl/plate	+	nt	Preincubation test	Hoechst AG (1980a)
S. typhimurium mutagenicity assay	TA100	0.075–0.5 µl	+	nt	30 min	Eder et al. (1992)
		0.015–0.35 µl	+	+	90 min preincubation test; S9	
S. typhimurium mutagenicity assay	TA100	0.05–0.4 µl/ml	–	–	Plate incorporation test; S9	Neudecker et al. (1981)
			+	+	Preincubation test; pH 7.4; S9	
			+	+	Preincubation test; pH 6.6; S9	
	TA98		–	–		
	TA1535		–	–		
	TA1537		–	–		
	TA1538		–	–		
S. typhimurium mutagenicity assay	TA98	Up to 1 µg	–	–	Preincubation test; >45 min in water; S9	Lijinsky & Andrews (1980)
	TA100		+	+		
	TA1535		–	–		
	TA1537		–	–		
	TA1538		–	–		
S. typhimurium mutagenicity assay	TA100	612–1224 nmol/plate	–	nt	Plate incorporation test	Ruiz-Rubio et al. (1984)
		306–1224 nmol/plate	+	nt	Preincubation test	
S. typhimurium mutagenicity assay	TA100	33.0–450 mg/plate	+	nt	Preincubation test	Haworth et al. (1983)
S. typhimurium mutagenicity assay	TA100	0.25–1.06 mmol/l	–	nt	Preincubation test; 30 min; at 0.9 mmol/l microcolonies; purity 85%	Cooper et al. (1987)

Table 13 (contd)

End-point	Test organism	Examined concentrations	Result		Remarks	References
			Without MA	With MA		
S. typhimurium mutagenicity assay	TA100	0.04–0.3 µl/plate	+	nt	Preincubation test; 30 min	Neudecker et al. (1989)
			+	nt	Preincubation test; 90 min	
S. typhimurium mutagenicity assay	TA104	0.075–1.4 µmol/plate	+	nt	Preincubation test; S9	Marnett et al. (1985)
	TA102		–	–		
SOS test (*umu* gene)	*S. typhimurium* TA1535/pSK1002	25–950 µmol	+/–	nt	At 300 µmol, 1.5-fold increase; cytotoxic as of 950 µmol	Benamira & Marnett (1992)
SOS chromotest	*Escherichia coli* PQ37	130–540 nmol	–	nt	DMSO as solvent	Eder et al. (1992)
	E. coli PQ243		–	nt		
SOS chromotest	*E. coli* PQ37	5–600 nmol	–	nt	DMSO as solvent	Eder & Deininger (2002)
		130–470 nmol	+	nt	Ethanol as solvent	
					Dose-dependent increase	
Plasmid gene mutation test	Plasmid pMY189; treatment of plasmid for 5 days, transfection in WI38-VA13 cells for 72 h	Mutations of plasmids in KS40/pKY241 *E. coli* cells examined	+	nt	Dose-dependent increase of mutations in plasmid, dose-dependent decrease of survival mutations in *supF* gene: 85% base substitution; mainly GC:TA transversions at G:C hot spots	Kawanishi et al. (1998)
Plasmid gene mutation test	Plasmid pZ189; transfection in GM0621 cells	Analysis of mutations of plasmid in MBM7070 *E. coli* cells	+	nt	Dose-dependent increase of mutations in plasmid; dose-dependent decrease of the number of bacterial colonies; 39% point mutations (mainly G:C), 46% deletions, and 12% insertions, 3% inversions in *supF* gene	Czerny et al. (1998)
Plasmid gene mutation test	Incorporation of 6-*R*-methyl-8-hydroxy- and 6-*S*-methyl-8-hydroxy-1,N^2-PdG adducts in pMS2; transfection in COS-7 cells	Analysis of mutations in DH10B *E. coli* cells	+	nt	5–6% mutations; mainly G:T transversions	Fernandes et al. (2005)
Covalent DNA binding (^{32}P-postlabelling)	Calf thymus DNA	0.6 mmol	+	nt	16 h	Chung et al. (1984, 1989)
Covalent DNA binding (^{32}P-postlabelling)	CHO cell line AS52	0, 1, 4, 7, 10 mmol/l	+	nt	Dose-dependent increase of stable adducts after 1 h	Foiles et al. (1990)
Covalent DNA binding (^{32}P-postlabelling)	Human primary fibroblasts	0, 1, 10, 100 µmol/l	+	nt	Dose-dependent increase	Wilson et al. (1991)
DNA adducts (UV, LC-APCI-MS; MS/MS)	Calf thymus DNA	No details	+	nt	In form of Schiff's base	Hecht et al. (2001, 2002); Wang et al. (2001)

Table 13 (contd)

End-point	Test organism	Examined concentrations	Result		Remarks	References
			Without MA	With MA		
DNA adducts	Calf thymus DNA (100 µg/250 µl)	0, 0.2, 2 mmol/l	+	nt	At 0.2 mmol/l: 10-fold increase in the adducts; limit of detection 1×10^6 nucleotides; 5 h	Gölzer et al. (1996)
DNA adducts	Calf thymus DNA (20 mg/5 ml)	0, 18 mmol/l	+	nt	8 or 48 h; 37 or 60 °C At 60 °C: 6.8 adducts/10^7 nucleotides 8 h later and 8.8/10^5 nucleotides 48 h later At 37 °C: 2 adducts/10^7 nucleotides 8 h later and 4.8 adducts/10^5 nucleotides 48 h later; limit of detection 3×10^9 nucleotides	Budiawan & Eder (2000)
DNA strand breaks (alkali elution)	L1210-Zellen	0, 500, 800 µmol	+	nt	At 800 µmol with accompanying cytotoxicity	Eder et al. (1993)
DNA strand breaks (alkali elution)	Namalva-Zellen	0.1–0.4 mmol/l	+	nt	Cytotoxicity at 0.8 mmol/l	Eisenbrand et al. (1995)
DNA strand breaks (alkali elution)	Primary rat hepatocytes	0.5–1.5 mmol/l	+	nt	No cytotoxicity	Eisenbrand et al. (1995)
DNA strand breaks (sequencing)	488 bp *supF* gene of the plasmid pZ189	0, 200 mmol/l	+	nt	DNA single strand breaks; 2 h	Czerny et al. (1998)
DNA–histone crosslinks	Calf thymus DNA with pUC13 plasmid	0–10.0 mmol/l	+	nt	At 0.1153 mmol/l, DNA–protein crosslinks	Kuykendall & Bogdanffy (1992)
Comet assay	Rat hepatocytes	0, 2.5 mg/ml	+	nt	Small condensed areas within DNA spots	Kuchenmeister et al. (1998)
			–	nt	For tail moment	
Comet assay; DNA damage	Primary epithelial cells of the stomach and colon of rats	0, 0.4, 0.8 mmol/l	+	nt	Increase of DNA damage as dose-dependent result of tail moment (0.8 mmol/l): 15% heavily damaged; 55% damaged and 20% normal cells; 80% of the cells were vital; 30 min	Gölzer et al. (1996)
Sister chromatid exchange	CHO cells	0.16–1.6 µg/ml	+	nt	From 0.5 µg/ml, significant	Galloway et al. (1987)
		1.6–160 µg/ml	nt	+	S9; from 1.6 µg/ml, significant	
Sister chromatid exchange	Namalva-cells (cell line of Burkitt lymphoma)	5–250 µmol/l	+	nt	From 40 µmol/l, significant	Dittberner et al. (1995)
	Human lymphocytes	5–250 µmol/l	+	nt	Fom 10 µmol/l, significant	
Unscheduled DNA synthesis test	Rat, hepatocytes	1×10^{-4} mol/l	–	nt	No more details provided	Williams et al. (1989)
Aneuploidy test	Human lymphocytes	5–250 µmol/l	–	nt		Dittberner et al. (1995)
Chromosomal aberrations	CHO cells	0.5–5 µg/ml	+		From 1.6 µg/ml, significant	Galloway et al. (1987)
		1.6–16 µg/ml	nt	+	S9; at 16 µg/ml, significant	

Table 13 (contd)

End-point	Test organism	Examined concentrations	Result		Remarks	References
			Without MA	With MA		
Chromosomal aberrations	Namalva cells	5–250 µmol/l	+	nt	From 100 µmol/l, significant	Dittberner et al. (1995)
	Primary human lymphocytes	5–250 µmol/l	+	nt	From 10 µmol/l, significant	
Micronucleus test with centromere analysis	Namalva cells	5–250 µmol/l	+	nt	From 40 µmol/l, significant; at 50 µmol/l and 150 µmol/l, respectively, 52% and 56% centromere-positive micronuclei	Dittberner et al. (1995)
	Human lymphocytes	5–250 µmol/l	+	nt	From 40 µmol/l, significant; at 50 µmol/l and 150 µmol/l, respectively, 51% and 56% centromere-positive micronuclei	
Test for 6-thioguanine resistance	CHO cells	Up to 1 mmol/l	–	nt	Higher concentrations toxic	Foiles et al. (1990)

APCI, atmospheric pressure chemical ionization; bp, base pairs; CHO, Chinese hamster ovary; DMSO, dimethyl sulfoxide; DNA, deoxyribonucleic acid; LC, liquid chromatography; MA, metabolic activation; MS/MS, tandem mass spectrometry; nt, not tested; PdG, propano-2′-deoxyguanosine; UV, ultraviolet.

[a] Adapted from MAK (2007).

Table 14: In vivo genotoxicity of 2-butenal.

End-point	Test organism; animals/dose group; organ	Examined concentrations	Result	Remarks	References
X-chromosomal recessive lethal mutations (sex-linked recessive lethal test)	*Drosophila melanogaster*	3.5 µg/ml; injection	+	Recessive lethal mutations and reciprocal translocations	Woodruff et al. (1985)
X-chromosomal recessive lethal mutations (sex-linked recessive lethal test)	*D. melanogaster*	4.0 µg/ml; feed	–		Woodruff et al. (1985)
Host-mediated assay	Mouse, CD-1; 6 males/group; liver	0, 0.009, 0.032, 0.094 ml/kg body weight (~0, 7.6, 27.2, 80 mg/kg body weight) once per gavage; TA100 intravenously; 1 h	+	From 7.6 mg/kg body weight, dose-dependent increase of the mutants up to 27.2 mg/kg body weight; at 80 mg/kg body weight, mutant frequency as in control; 2 of 6 animals of the high-dose group died	Hoechst AG (1981b)
DNA adducts (^{32}P-postlabelling method)	Mouse, Sencar; 5 females/group; epidermis	0, 6.7 mg in acetone (total 100 mg); dermal; 5 times/week; 3 weeks	+	Detection of cyclic 1,N^2-PdG adducts; ~0.24 µmol/mol guanine	Chung et al. (1989)
DNA adducts (^{32}P-postlabelling method)	Rats, Fischer 344; 4 females/group; liver, lungs, kidneys, colon, epithelial cells	0, 200, 300 mg/kg body weight; oesophageal feeding tube; once; 12, 20 h	+	200 mg/kg body weight after 20 h: 2.9 adducts/10^8 nucleotides 300 mg/kg body weight after 20 h: 3.4 adducts/10^8 nucleotides liver > lungs > kidneys > 0.5/10^8 colon epithelial cells; detection of cyclic 1,N^2-PdG adducts; limit of detection: 3 × 10^9 nucleotides; no 2-butenal adducts in the control	Eder et al. (1999); Budiawan & Eder (2000)
DNA adducts (^{32}P-postlabelling method)	Rats, Fischer 344; 4 females/group; liver	0, 1, 10 mg/kg body weight; gavage; 5 times/week; 6 weeks; 12, 20 h	+	10 mg/kg body weight: 6.2 adducts/10^8 nucleotides 1 mg/kg body weight: 2 adducts/10^8 nucleotides 1 and 2 weeks after the treatment, 69% and 18% of the adducts, respectively, were detectable; detection of cyclic 1,N^2-PdG adducts; limit of detection: 3 adducts/10^9 nucleotides; no 2-butenal adducts in the control and not-treated calf thymus DNA	Eder et al. (1999); Budiawan & Eder (2000)
DNA adducts (^{32}P-postlabelling method)	Humans, 11 smokers and 12 non-smokers (control); gingival tissue	0, 5–15 cigarettes per day; inhalation	+	1,N^2-PdG adduct 1: 8.8-fold increase (0.53 [smokers] compared with 0.07 µmol/mol guanine [non-smokers]); 1,N^2-PdG adduct 2: 5.5-fold increase (1.72 [smokers] compared with 0.31 µmol/mol guanine [non-smokers])	Nath et al. (1998); Chung et al. (1999)

Table 14 (Contd)

End-point	Test organism; animals/dose group; organ	Examined concentrations	Result	Remarks	References
Micronucleus test	Mouse, NMRI; 5 males and 5 females/group; bone marrow	0, 0.8, 8.0, 80.0 mg/kg body weight twice within 24 h; gavage	–	No cytotoxicity	Hoechst AG (1980b)
Micronucleus test	Mouse, B6C3F1; 10 males and 10 females/group; peripheral erythrocytes	0, 2.5, 5, 10, 20, 40 mg/kg body weight; 13 weeks; gavage, 24 h after treatment	–	No cytotoxicity	NTP (2006)
Investigations with germ cells	Mouse, Q-stem; 20 males/group	0, 30 mg/kg body weight, intraperitoneally; investigation time 50 days	+	Mortality ~20%; degenerative changes in all stages of spermatogenesis: swelling of nucleus, pycnotic cells, and loss of acrosomes, multipolar anaphases, C-mitoses, fragments in metaphases and anaphases of the spermatogonia and spermatocytes; special meiotic anomalies; altered sperm morphology; no negative control	Moutschen-Dahmen et al. (1975, 1976)
Investigations with germ cells	Mouse, Q-stem; 20 males/group	0, 2000 mg/l (300 mg/kg body weight); oral, in drinking-water; for 50 days; post-trial observation time	+	Results were similar to those of intraperitoneal treatment; no mortality; no control	Moutschen-Dahmen et al. (1975, 1976)

DNA, deoxyribonucleic acid; PdG, propano-2′-deoxyguanosine.

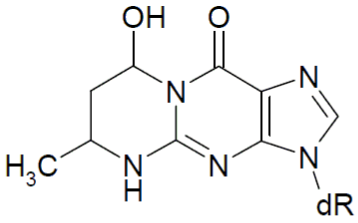


Figure 3: Structure of 8-hydroxy-6-methyl-1,N^2-propano-2′-deoxyguanosine

合成 2-ブテナール付加体（6-*R*-および 6-*S*-メチル化 8-ヒドロキシ-1,N^2-PdG）について、それらをシャトルベクターに挿入し、COS-7 哺乳類細胞で複製させて解析した。Stein ら（2006）は、ヒト色素性乾皮症 A 細胞を用いて同様の研究を実施した。突然変異解析結果は、最も高頻度の変異が G:T トランスバージョンであるという点で、Kawanishi ら（1998）の結果と一致していた。

ヒストンは、こうした付加体の形成を加速すると見られる（Sako et al., 2003）。2-ブテナールは、DNA-タンパク質架橋剤として機能するが、ホルムアルデヒドやアクロレインほどの効力はない（Kuykendall & Bogdanffy, 1992; Kurtz & Lloyd, 2003）。

8.6 生殖・発生毒性

精子形態への影響を調べる試験において、0、8、16、および 32 µL/kg 体重（0、6.8、13.7、および 27.2 µg/kg 体重 ）の 2-ブテナールを、雄のスイス・アルビノ・マウス（各試験用量および期間あたりマウス 5 匹）へ単回腹腔内投与した。マウスは、処置後 1、3、5 週間後に殺処分した。処置後 1 週間および 3 週間では上位 2 つの高用量（16 および 32 µL/kg 体重）群において、および処置後 5 週間では最高用量群においてのみ、精子頭部の異常割合に関して統計学的に有意な増加が観察された（Jha & Kumar, 2006）。これにより、2-ブテナールが生殖細胞へ到達したことが示唆された。しかしながら、細胞毒性を評価するために必要な精子細胞数のデータが与えられていなかったという点で、方法に欠陥があった（MAK, 2007）。

Q 系統マウスに対する 2-ブテナール（30 mg/kg 体重）の腹腔内注射、および 2000 mg/L（300 mg/kg 体重）の 2-ブテナールへの 50 日間飲水投与曝露では、精子形成の全段階における染色体異常以外にも、減数分裂異常と精子形態変異が観察された（Moutschen-Dahmen et al., 1975, 1976）。陽性および陰性対照が与えられておらず、本試験データは限定的であったが、やはり 2-ブテナールが生殖細胞へ到達することが示唆された（MAK, 2007）。

8.7 免疫毒性

タバコの煙に含まれる 13 種類の化学物質について、マウスリンパ球の生存・増殖能に対する影響を *in vitro* で評価した（Poirier et al., 2002）。この内、α,β-不飽和アルデヒドであるアクロレインと 2-ブテナールは、T 細胞と B 細胞の増殖を阻害しただけでなく、生存能にも影響し、50%阻害濃度（IC_{50}）値は、それぞれ 2.70×10^{-5} mol/L と 4.26×10^{-5} mol/L であった。アセトアルデヒドやブチルアルデヒドなどは、細胞毒性や増殖抑制作用を示さなかった。これに対し、ホルムアルデヒドとプロピオンアルデヒドは、細胞生存率測定試験では細胞毒性作用を引き起こさなかったが、T 細胞や B 細胞の増殖を阻害した。

Lambert ら（2005）により、アクロレインと 2-ブテナールは、サイトカイン産生に対する強い阻害物質で、インターロイキン-2（IL-2）を阻害し、IC_{50} は、それぞれ 3 µmol/L と 6 µmol/L であり、飽和アルデヒドとは対照的である（例えばアセトアルデヒドは IL-2 産生を阻害しなかった）ことが確認された。

8.8 神経毒性

タンパク質結合 2-ブテナール付加体に対する特異抗体を用いて、灰白質内のタンパク質結合 2-ブテナール免疫反応細胞数が、アルツハイマー型認知症（症例）患者では、対照者より多いことが示された。アルツハイマー型認知症患者では、タンパク質結合 2-ブテナール免疫活性は、老人斑周辺の反応性アストロサイトおよびミクログリアに局在し、神経線維網にも存在していたが、神経細胞および神経原線維濃縮体においては、検出可能だが微弱であった。タンパク質結合 2-ブテナールと対照的に、タンパク質結合アクロレインに関する免疫活性は、主に神経細胞に局在しており、グリア細胞内にはほとんど認められなかった（Kawaguchi-Niida et al., 2006）。

9. ヒトへの影響

9.1 刺激作用

濃度 0.5 mg/m^3 の 2-ブテナール（1 分間曝露）は、粘膜（ヒトの眼と呼吸器系）への刺激性があると報告されている（Trofimov, 1962）。12 mg/m^3 の 2-ブテナールへの 15 分間の曝露では、鼻と上気道への刺激性が強く、30 秒で志願者に流涙を引き起こした（Sim & Pattle, 1957）。しかしながら、Rinehart（1967）の報告では、同じ曝露期間の 44 mg/m^3 の 2-ブテナールは、激しくはあるが、我慢できないほどではない臭気として感知されたが、刺激性は

無かったとされている。131 mg/m^3 の濃度では、30 分以内に、顕著な不快感が認められ、結膜に対して刺激を与えた。Amoore と Hautala（1983）は、Katz と Talbert（1930）の調査を引用して、臭気閾値を 0.35 mg/m^3 とし、鼻と眼への刺激閾値をそれぞれ 41 mg/m^3 と 55 mg/m^3 とした。

2-ブテナールへの産業曝露による角膜損傷の 8 症例が報告されているが、曝露強度が明記されていなかった。48 時間で全快した（McLaughlin, 1946）。

中度の湿疹（大部分は手に局在）で外来通院している様々な年齢の患者 600 人を対象に、2-ブテナール（7.5%）とラウリル硫酸ナトリウム（4%）混合水溶液を用いたパッチテストを実施した。本処置により、アルミニウムパッチ試験で一次刺激が生じた。反応の程度は、被験者の年齢とは無関係であった（Coenraads et al., 1975）。

Bainova と Madzhunov（1984）により、健常人への皮膚刺激を引き起こす、植物油中の 2-ブテナール濃度は、24 時間の皮膚接触では 0.12%であることが見出された。

9.2 喫煙の影響

喫煙は、内因性脂質過酸化を増加させることが知られている（Morrow et al., 1995）。内因性脂質過酸化生成物には、2-ブテナールとアクロレインが両方とも含まれている（Nath et al., 1996）。

習慣的喫煙者 39 人を対象とした銘柄変更調査において、喫煙用セルロースアセテートフィルター付きタバコとチャコールフィルター付きタバコの影響を比較した。チャコールフィルター付きタバコを吸っていた喫煙者では、2-ブテナール代謝物である 3-ヒドロキシ-1-メチルプロピルメルカプツール酸に関して、1 日当たりまたはタバコ 1 本当たりの尿中排泄量が平均で著しく減少し、このことは、2-ブテナールへの曝露が低量になったことを反映している（Scherer et al., 2006; 4.2.3.4 節および 7.2 節も参照）。

9.3 がん罹患リスクに関する調査

旧ドイツ民主共和国において、2-ブテナールを含む様々な種類のアルデヒド化合物やアルコール化合物の混合物に 20 年以上曝露してきた従業員 150 人を含む、アルデヒド生産工場従業員 220 人を対象に、1967～1972 年にかけてがん発症率が調査された（Bittersohl, 1975）。曝露したアルデヒド化合物が数種類あったこと、また患者全員が喫煙者であった

ことから、2-ブテナール自体の発がん性に関して、本調査からは結論が得られなかった。さらに、得られたデータは、総じて、アルデヒド曝露による発がん性を評価するにはあまりに疎雑なものであった（IARC, 1995）。

10. 実験室および自然界の生物への影響

10.1 水生環境

Table 15 には、一部の微生物を含む水生生物相への 2-ブテナールの影響に関して、有用なデータをまとめた。

2-ブテナールは、プチダ菌（*Pseudomonas putida*）内において細胞繁殖（バイオマス産出）阻害を引き起こし、16 時間 EC_{10} 値は、16 mg/L（名目濃度）および 10.4 mg/L（実測濃度）であった（Trénel & Kühn, 1982）。

繊毛虫（*Paramecium caudatum*）では、2-ブテナールの 48 時間 LC_{50} 値は、20 mg/L であり、アクチノフェリウム（*Actinosphaerium*）属では、30 時間 LC_{50} 値は、15 mg/L 以上であった（Gottschaldt, 1970）。細胞増殖阻害に関する 48 時間 EC_{10} は、鞭毛虫（*Chilomonas paramaecium* Ehrenberg）では 2.3 mg/L であった（Bringmann et al., 1982）。

2-ブタノールによる緑藻類（イカダモ：*Scenedesmus quadricauda*）の細胞増殖阻害に関する毒性閾値（3%影響濃度：EC_3）は、1.4 mg/L（名目濃度）および 0.8 mg/L（実測濃度）であった（Trénel & Kühn, 1982）。淡水性藻類（種は未特定）では、96 時間 EC_{50} 値は、0.88 mg/L 未満であった（イーストマン・コダック社, 1990）。海藻（ドナリエラ・ビオクラータ：*Dunaliella bioculata*）を対象とした 7 日間にわたる試験では、10 mg/L では細胞増殖は起こらず、一方 1 mg/L では成長は阻害されなかった（Izard & Testa, 1968）。

ミジンコ（オオミジンコ：*Daphnia magna*）では、運動抑制に関する 2-ブテナールの 24 時間 EC_{50} 測定値は、3.4 mg/L（Trénel & Kühn, 1982）であり、48 時間 EC_{50} 値は、2.0 mg/L と測定された（イーストマン・コダック社, 1990）。ヨコエビ（*Gammarus fasciatus*）での無脊椎動物急性毒性試験（96 時間致死率）では、LC_{50} は 2.6 mg/L であり、NOEC は、1.1 mg/L と特定された。

Table 15: Toxicity of 2-butenal to aquatic biota.

Organism	End-point	Concentration (mg/l)	Conditions/remarks	Reference
Algae				
Pseudomonas putida	16-h EC_{10} (population growth)	16 (nominal) 10.4 (measured)		Trénel & Kühn (1982)
Green alga (*Scenedesmus quadricauda*)	8-day EC_3 (cell reproduction)	1.4 (nominal) 0.8 (measured)		Trénel & Kühn (1982)
Freshwater alga (no further details)	96-h EC_{50} (population growth)	<0.88		Eastman Kodak Company (1990)
Marine alga (*Dunaliella bioculata*)	EC_{90} (immobilization)	75 (nominal)	26–28 °C; 90 min	Izard & Testa (1968)
Marine alga (*D. bioculata*)	Effective threshold concentration (population growth)	10 (nominal)	26–28 °C; 7 days	Izard & Testa (1968)
Saprophytic flagellate protozoa (*Chilomonas paramaecium*)	48-h EC_{10} (population growth)	2.3	Increases in toxicity shown in combination with other aldehydes	Bringmann et al. (1982)
Invertebrates				
Water flea (*Daphnia magna*)	24-h EC_{50} (immobilization)	3.9 (nominal) 3.4 (measured)		Trénel & Kühn (1982)
Water flea (*D. magna*)	48-h EC_{50}	2.0		Eastman Kodak Company (1990)
	NOEC (immobilization)	0.61		
Water flea (*D. magna*)	28-day EC_{50} (lethality, immobilization, reproduction)	>1.5 (nominal)	Flow-through TSCA Test Standard No. 797-1330	Eastman Kodak Company (1993)
Amphipod (*Gammarus fasciatus*)	96-h LC_{50}	2.6	Flow-through	Eastman Kodak Company (1990)
	NOEC	1.1		
Vertebrates				
Fathead minnow (*Pimephales promelas*)	96-h LC_{50}	0.84 (nominal)	Flow-through	Eastman Kodak Company (1990)
Fathead minnow (*P. promelas*)	Early life stage experiment (length of young fish); 33 days		Flow-through, TSCA Test Standard No. 797-1600	Eastman Kodak Company (1993)
	LOEC	0.22		
	NOEC	0.11		
	MATC	>0.1 and <0.22 (measured)		
Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)	96-h LC_{50}	0.71	Flow-through	Eastman Kodak Company (1990)
	NOEC (for both lethal and sublethal effects)	0.25 (nominal)		
Bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*)	96-h LC_{50}	3.5 (nominal)	Static test; no aeration in the first 24 h; after that, low aeration; 23 °C	Dawson et al. (1977)
Tidewater silversides (*Menidia beryllina*)	96-h LC_{50}	1.3 (nominal)	Static test with continuous aeration at 20 °C	Dawson et al. (1977)
Guppy (*Poecilia reticulata*)	14-day LC_{50}	0.56 (nominal)	Semi-static	Deneer et al. (1988)

EC, effective concentration; LC, lethal concentration; LOEC, lowest-observed-effect concentration; MATC, maximum acceptable toxicant concentration; NOEC, no-observed-effect concentration; TSCA, Toxic Substances Control Act.

ファットヘッドミノー（*Pimephales promelas*）による初期生活段階毒性試験（稚魚の全長を評価）では、成長に関する NOEC は、0.11 mg/L であった（イーストマン・コダック社, 1993）。数種の魚類では、96 時間急性毒性名目 LC_{50} は、0.65～3.5 mg/L とされ、96 時間 NOEC 値として 0.25 mg/L と 0.27 mg/L が報告されている（Table 15 参照）。半止水式長期

魚類毒性試験では、グッピー（*Poecilia reticulata*）の 14 日間名目 LC_{50} 値が 0.56 mg/L と求められた（Deneer et al., 1988）。

ハマグリの鰓を被験臓器として用いて、数種のアルデヒド化合物を試験したところ、最も強い繊毛運動抑制作用を示したのは、ホルムアルデヒド、アクロレインそして 2-ブテナールであった（Wynder et al., 1965）。

10.2 陸生環境

Table 16 には、2-ブテナールの陸生生物への毒性をまとめた。

小麦と大麦を気相の 2-ブテナールへ曝露したところ、植物病原寄生菌に対する殺菌効果が認められ、EC_{50} は 80 mg/m^3[1] 以上であった。それらの寄生菌は、各宿主植物より約 5 倍感受性が高かった（Lyr et al., 1983）。

2-ブテナールは、高等植物（例えば小麦や大麦）に対して毒性がある。気相による曝露では、24 時間 EC_{50} は、385 mg/m^3 であった（脚注参照）。他の植物種（マメ、トマト、キュウリ、ベゴニア）は、より感受性が高いと報告されているが、詳細な報告は為されていない（Lyr et al., 1983）。10 日齢のオートムギの苗および 30 日齢のアルファルファ、エンダイブ、テンサイ、ホウレンソウの各植物を 2.9 mg/m^3 の濃度の 2-ブテナールに曝露させても、こうした植物の葉は少しも被害（枯死、広範囲にわたる壊死、葉焼け、白化、脱色、小孔の発生など）を受けなかった（Haagen-Smit et al., 1952）。レタスの種子発芽阻害に関する 3 日間 EC_{50} は、寒天培地において約 24 mg/L であった（Reynolds, 1977）。

コメツキムシ科昆虫の幼虫[*Limonius (Pheletes) californicus* Mann] を気相で 5 時間曝露させたところ、LC_0 値は 450 mg/m^3、LC_{100} 値は、1100 mg/m^3 と求められた（Lehman, 1933）。ショウジョウバエの卵と幼虫を 2 時間の燻蒸消毒に供したところ、LC_{95} 値は、10000 mg/m^3 以上であった（Woodruff et al., 1985）。

[1] 原文献の値をそのまま用いたか、再計算した（BUA, 1993 の値とわずかに異なる）。Lyr & Banasiak (1983)、Lyr et al. (1983)、および Banasiak et al. (1984) の 3 つの原文献では、単位系が相違している。

11. 影響評価

11.1 健康への影響評価

11.1.1 有害性の特定と用量反応関係

2-ブテナールは、重要な工業化学物質である。他の人為的発生源としては、他のアルデヒド化合物と同様、自動車の排気ガスやタバコの煙などがある。したがって、2-ブテナールは、大気中いたるところに存在する環境汚染物質である。

2-ブテナールは、脂質過酸化の過程で、内生的に形成される。2-ブテナールのタンパク質および DNA 付加体は、被験ラットおよびマウスの組織（皮膚、肝臓、肺、腎臓、腸上皮細胞）ほぼ全てにおいて、内生的にも、また、2-ブテナールへの外因性投与後にも検出されている。DNA 付加体は、ヒトの口腔組織内にも検出された。

2-ブテナールの毒性影響のリスク評価を行えるだけの、ヒトのデータはほとんどない。2-ブテナールは、皮膚、気道、眼を刺激し炎症を引き起こす。ヒトでは、眼や気道の粘膜に刺激性を示す最低濃度は、0.5 mg/m^3 と特定されている（Trofimov, 1962）。急性中毒に関する報告はないが、これはおそらく、本化合物の刺激臭が原因と思われる。その強烈な臭気と刺激性により、2-ブテナールへの曝露が制限されていると思われる。

2-ブテナールに関する十分な疫学調査データはない。

実験動物に関するデータもほとんどない。2-ブテナールは、急性毒性を有し、皮膚、気道、眼を刺激し炎症を引き起こす。

2-ブテナールへの短期、中期、長期の吸入曝露に関しては、いずれについても有用な詳細試験データはない。

13 週間の強制経口投与試験では、ラットの雌雄ともに 5 mg/kg 体重/日の用量において、化合物に関連した死亡が観察された。40 mg/kg 体重/日の群の雄では、試験終了時に平均体重が著しく減少していた。20 mg/kg 体重/日の群の雄、および 40 mg/kg 体重/日の群の雌に、化合物に関連した、剖検による肉眼病変（前胃部の肥厚もしくは結節）が観察された。10 mg/kg 体重/日のラットの胃では、鏡検により病変（前胃上皮の過形成）が観察され、40 mg/kg 体重/日では、前胃角化亢進、潰瘍、中等度の壊死、および急性炎症が確認された。20 mg/kg 体重/日の雄および 5 mg/kg 体重/日以上の雌では、鼻腔の急性炎症が確認された。しかしながら、同じ用量・期間で試験したマウスでは、雌雄とも化合物に関連した死亡や剖検による肉眼病変認められなかった。鏡検では、病変（前胃上皮の過形成）が、最高用

量群（40 mg/kg 体重/日）でのみ観察された（Wolfe et al., 1987）。

Table 16: Toxicity of 2-butenal to terrestrial organisms.

Organism	Exposure conditions	End-point	Concentration[a]	Reference
Fungi				
Tree-inhabiting, wood-destroying fungus (*Trametes versicolor*)	72 h in closed glass containers at 25 °C	Reduction of radial growth		Lyr et al. (1983)
		EC_{50}	6.4 mg/m^3*	
		EC_{95}	174 mg/m^3*	
Soil fungus (*Pythium* sp.)	24 h in closed glass containers at 25 °C	EC_{50}	14.0 mg/m^3*	Lyr et al. (1983)
		EC_{95}	73 mg/m^3*	
Soil fungus (*Rhizoctonia solani*)	24 h in closed glass containers at 25 °C	EC_{50}	3.8 mg/m^3*	Lyr et al. (1983)
		EC_{95}	16.3 mg/m^3*	
Wheat rust (*Puccinia triticina*)	Wheat seedlings infected with spores and then exposed 24 h at 25 °C; spores counted after 10–12 days	Inhibitory effects		Lyr & Banasiak (1983); Lyr et al. (1983); Banasiak et al. (1984)
		EC_{50}	90 mg/m^3*	
Barley rust (*Erysiphe graminis*)		EC_{50}	80 mg/m^3*	Lyr & Banasiak (1983); Lyr et al. (1983); Banasiak et al. (1984)
Fusarium graminearum	On 2% malt agar; 6 days	Growth inhibition, LOEC	≥400 mg/l	McGowan et al. (1948)
Penicillium digitatum	On 2% malt agar; 6 days	Growth inhibition, LOEC	≥400 mg/l	McGowan et al. (1948)
Botrytis allii	In synthetic nutrient	Inhibition of spore germination, LOEC	≥500 mg/l	McGowan et al. (1948)
Monilinia fructicola	Agar culture medium, 4–5 days at 25 °C	Hyphen growth and reproduction	No effect at 100 and 400 mg/l	Horsfall & Rich (1955)
Plants				
Oat seedlings; alfalfa, endive, sugar beet, spinach plants	5 h in fumigation chamber	Leaf damage, NOEC	No effect at 2.9 mg/m^3	Haagen-Smit et al. (1952)
Wheat seedlings	Seedlings were sprayed with 1 ml solution	Number of dead or severely damaged leaves or plants		Lyr & Banasiak (1983); Lyr et al. (1983); Banasiak et al. (1984)
		LC_{50}	405 mg/m^3*	
Barley seedlings	Seedlings were sprayed with 1 ml solution	Number of dead or severely damaged leaves or plants		Lyr & Banasiak (1983); Lyr et al. (1983); Banasiak et al. (1984)
		LC_{50}	385 mg/m^3*	
Lactuca sativa (dicotyledon)	3-day exposure; 30 °C; 0.5% agar	Inhibition of germination		Reynolds (1977)
		EC_{50}	24.1 mg/l	
Invertebrates				
Fruit fly (*Dacus dorsalis*)	48 h after 2-h exposure to eggs and larvae	2-h LC_{50}		Hinman (1954)
Eggs (23–26 h old)			6500 mg/m^3	
Third-instar larvae			5500 mg/m^3	
Fruit fly (male) (*Drosophila melanogaster*)		Impairment of fertility		Woodruff et al. (1985)
	24 h after injection	Sterility rate 4%	3500 mg/l	
	72 h after feeding	Sterility rate 0%	4000 mg/l	
Wireworm larvae [*Limonius (Pheletes) californicus* Mann]	After 10-day observation period	Lethality		Lehman (1933)
		5-h LC_0	450 mg/m^3	
		5-h LC_{50}	740 mg/m^3	
		5-h LC_{100}	1100 mg/m^3	

Table 16 (Contd)

Organism	Exposure conditions	End-point	Concentration[a]	Reference
Vertebrates				
Developing chicken embryo (cross between White Leghorn and Red Rhode Island)	One injection of 2-butenal in olive oil on 3rd day of embryonal development; reincubation until 12th day	Teratogenic effects; *n* = 383	≥1.75 µg/embryo (lowest dose tested)	Abramovici & Rachmuth-Roizman (1983)

EC, effective concentration; LC, lethal concentration; LOEC, lowest-observed-effect concentration; NOEC, no-observed-effect concentration.

[a] Concentrations marked with an asterisk (*) have been taken or recalculated from the original (differ slightly from figures given in BUA, 1993). In the originals, the units used are contradictory between the three publications.

ラットの 2-ブテナールへの長期経口投与において、肝障害や肝腫瘍の誘発が報告されている。42 mg/L の濃度の 2-ブテナールの長期飲水投与（113 週）により、27 匹中 9 匹に変異肝細胞巣、および 2 匹に肝細胞癌が誘導された。この 10 倍の用量では、23 匹中 10 匹に、中等度から重度の肝障害が見られたが、これらの個体では、前腫瘍性病変や腫瘍性病変は全く認められなかった。本群の残りの 13 匹は変異肝細胞巣を発現し、このうちの 1 匹は腫瘍性肝病変を発現した（Chung et al., 1986a）。

2-ブテナールは、非常に反応性の高い化合物であり、細胞高分子と反応し、タンパク質付加体やヒストンーDNA 間架橋を形成する能力を有する。2-ブテナールは、他の α,β-不飽和化合物と同様に、*in vivo* および *in vitro* で DNA 付加体を形成する能力を有するため、DNA 損傷の原因となり得る。

11.1.2 2-ブテナールの許容濃度設定基準

ホルムアルデヒドやアクロレインなど他のアルデヒド化合物と異なり、2-ブテナールに関するデータベースは、十分でない。

実験動物での唯一の発がん性試験には不備な点があった（11.1.4 節参照）。2-ブテナールは、*in vitro* および *in vivo* において、遺伝毒性、変異原性および染色体異常誘発性がある。

アクロレインは、2-ブテナールと同様、α,β-不飽和アルデヒドであり、非常に反応性が高い化合物である。アクロレインの評価では、実験動物の気道での非腫瘍性作用は、許容濃度の導出に不可欠な項目と考えられた（IPCS, 2002）。マウスの気道に対して、2-ブテナールは、アクロレインやホルムアルデヒドよりわずかだけ刺激性が弱かったが（Steinhagen & Barrow, 1984）、気管繊毛運動阻害に関する *in vitro* 試験では、これらアルデヒドと同等であった（Dalhamn & Rosengren, 1971）。粘膜への刺激性を示す最低濃度は、ヒトについて 0.5 mg/m^3 と特定されたが（Trofimov, 1962）、他の試験では、これより高い値が得られている。これらは、全て古いデータであり、不一致は、分析上の問題が原因である可能性がある。

しかしながら、2-ブテナールに関しては、気道についての組織病理学的試験データは得られなかった。その他の有用な短期吸入試験データは得られておらず、中期・長期吸入試験データも全く得られていない。

したがって、信頼できるデータが不足しているため、ヒトでの 2-ブテナールの毒性を適切に評価したり、許容濃度を導出したりすることは不可能である。

11.1.3 リスク評価例

その強烈な臭気と刺激性、また主に中間化学物質として使用されることから、産業上、本アルデヒドへの曝露は、閉鎖条件下ではおそらく限定的である。

2-ブテナールは、内生的に生成され、食品中にも存在する。他の 2-ブテナール源として、車両の排気ガスやタバコの煙などがあり、よって本化合物は、大気中、とくに車両が通行している近傍、および喫煙環境で検出される。2-ブテナール濃度の報告値は、トンネルでの調査では最大で 1 μg/m^3、大気汚染都市部では最大で 10 μg/m^3 であった。タバコの煙による曝露量は、おそらく 1000 倍高い。様々な状況における 2-ブテナールの労働環境濃度に関して、データがいくつか存在しており、報告されている最大値は、3.2 mg/m^3 であった（6.1.1.3 参照）。

想定される環境では、2-ブテナールは、必ず同様の作用を持つ他の飽和アルデヒド（例えばホルムアルデヒドやアセトアルデヒド）および不飽和アルデヒド（例えばアクロレイン）と共に存在しているため、2-ブテナールだけによる影響を検討することはできない。つまり、2-ブテナールによる影響は、複合効果のほんの一端に過ぎないということである。

マウスの気道では、2-ブテナールは、アクロレインやホルムアルデヒドよりわずかだけ刺激性が弱かったが、気管繊毛運動阻害に関する *in vitro* 試験では、これらアルデヒドと同等であった。2-ブテナールは、*in vitro* および *in vivo* において、遺伝毒性、変異原性および染色体異常誘発性がある。実験動物での唯一の発がん性試験には不備な点があるため、この項目についてを評価することは不可能である。

毒性学的データが不足しているため、リスク評価例を示すことはできない。しかしながら、自然環境に存在する 2-ブテナールの濃度は、通常、ホルムアルデヒドやアクロレインのようなアルデヒド化合物に比べ、非常に低い。

11.1.4 健康へのリスク評価における不確実性

2-ブテナールの毒性作用のリスク評価に有用なヒトのデータはほとんど得られていない。志願者を 2-ブテナールに曝露させた吸入試験の結果を照合すると著しい相違があるため、本化合物への反応として生ずるヒトへの刺激に関する解釈が難しくなっている。こうした調査に用いられた分析法における差異が、そうした相違が生じる一因であると思われる。

実験動物でのデータもほとんど得られていない。2-ブテナールへの短期・中期・長期吸入曝露に関して有用な詳細調査は見当たらない。特に、アクロレインとの類似性があるため、鼻嗅上皮や他の呼吸器系部位における退行性変化を調べた組織病理学的試験から、2-ブテナールに関する情報が得られるであろう。雄ラットを飲用水で 2-ブテナールへ曝露させた際に本化合物が発がん性を示した証拠がいくつか得られたが、試験した用量がたった 2 つであり、しかも使用した実験動物数が比較的少数であったため、肝腫瘍結節や変異肝細胞巣の増加には、用量関連性は確認できなかった。

2-ブテナールは、DNA 付加体を形成する能力があるため、DNA 損傷の原因となり得る。しかしながら、DNA の損傷は、低濃度の 2-ブテナールでは修復が及ぶものと考えられる。さらに、*in vivo* では、低濃度の 2-ブテナールはグルタチオンによって解毒される。

2-ブテナールが生殖細胞へ到達することを示唆するいくつかの証拠が得られている。

11.2 環境への影響評価

11.2.1 評価項目

2-ブテナールは、大気中に放出された場合、その物理化学的性質から、空気と分離されづらい。2-ブテナールが水中または土壌中に存在するというデータはほとんどない。2-ブテナールは、本質的に、好気状態および嫌気状態において生物分解性である。生物蓄積性に関する有用なデータは得られていない。しかしながら、2-ブテナールの $\log K_{ow}$ が 0.63 であることから、生物蓄積性はないと考えられる。

大気中では、ヒドロキシラジカルと反応して急速に光分解され、またこれよりも速度は遅いが、硝酸塩ラジカルやオゾンと反応しても光分解される。直接光分解による分解は起こらない。2-ブテナールは、大気中で反応を起こさずに存在し続けることが難しい性質であるため、環境への影響は交通量が持続的に多い都市部で最も大きいと予想される。

水系では、2-ブテナールは、細菌、淡水性藻類、海藻類、ミジンコ（*Daphnia magna*）およ

び数種の魚類に対して毒性があると報告されている。有害性評価に関する重要な調査データを、Table 17 にまとめた。

Table 17: Key studies for hazard assessment in the aquatic environment.

Species	End-point	Value (mg/l)	Reference
Vertebrates			
Oncorhynchus mykiss	96-h LC_{50} (mortality)	0.65	Eastman Kodak Company (1990)
Pimephales promelas	33-day NOEC (embryo-larval test: growth)	0.11	Eastman Kodak Company (1993)
Invertebrates			
Daphnia magna	48-h EC_{50} (immobilization)	2	Eastman Kodak Company (1990)
	28-day NOEC (chronic toxicity: lethality, immobilization, reproduction)	>1.5	Eastman Kodak Company (1993)
Algae			
Scenedesmus quadricauda	7-day EC_3 (inhibition of cell population growth)	0.8 (mea-sured)	Trénel & Kühn (1982)
Freshwater algae (species not given)	96-h EC_{50} (inhibition of cell population growth)	<0.88 (nominal)	Eastman Kodak Company (1990)
Micro-organisms			
Pseudomonas putida	16-h EC_{10} (inhibition of cell population growth)	10.4	Trénel & Kühn (1982)

EC, effective concentration; LC, lethal concentration; NOEC, no-observed-effect concentration.

水生環境については、胚ー幼生試験データから最低 NOEC を 0.11 mg/L とし、3 栄養段階の種に関してそれぞれの長期 NOEC が得られることから安全係数として 10 を適用すると、予測無影響濃度 $PNEC_{aqua}$ = 11 µg/L となる。

土壌については、レタス（*Lactuca sativa*）の 3 日間 EC_{50} の 24.1 mg/L という値（Reynold,

1977）を、PNEC の導出に利用することができる。有用な調査データは 1 つしかないため、安全係数を 1000 とすると、$PNEC_{soil}$ = 24 µg/L である。

2-ブテナールは殺菌性を有し、ある試験において、約 80 mg/m^3 という EC_{50} が与えられている。寄生菌は、各宿主植物の小麦や大麦（EC_{50} は約 400 mg/m^3）よりも約 5 倍感受性が高いことになる。その他の植物種（マメ、トマト、キュウリ、ベゴニア）はより感受性が高いと報告されているが、詳細情報は与えられていない。10 日齢のオートムギの苗および 30 日齢のアルファルファ、エンダイブ、テンサイ、ホウレンソウの各植物を 2.9 mg/m^3 の濃度の 2-ブテナールに曝露させても、こうした植物の葉は全く損傷されなかった（Haagen-Smit et al., 1952）。他の値（Lyr et al., 1983）が不確実であることから、2.9 mg/m^3 という値を NOEC として採用する。

11.2.2 リスク評価例

2-ブテナールの毒物学的評価は、それが最も妥当な曝露状況であるという理由から、 空気を介して曝露される陸上生物を対象とすることとする。2-ブテナールの大気中濃度の報告値は、トンネルにおける調査では、最大で 1 µg/m^3 であり、大気汚染都市では最大で 10 µg/m^3 である（6 節参照）。NOEC を 2.9 mg/m^3 とすると、2-ブテナール単独のこうした濃度値からは、植物への被害が引き起こされることは予想され得ないであろう。しかしながら、想定される環境では、本化合物は、必ず他の高濃度（例えば 30 倍）の飽和アルデヒド（例えば、ホルムアルデヒドやアセトアルデヒド）および不飽和アルデヒド（例えばアクロレイン）と共に存在するため、2-ブテナールによる影響は、複合効果のほんの一端に過ぎない。例えば、Haagen-Smit らの同じ調査（1952）によると、アルファルファの植物体は、233 µg/m^3 のアクロレインにより影響（斑点表面壊死）を示した。

水生生物のリスク評価例を提示するために有用な、水圏での 2-ブテナールに関するデータは得られなかった。

11.2.3 環境への影響評価における不確実性

大気中における 2-ブテナールの毒性評価の根拠となるデータは乏しい。Haagen-Smit ら（1952）は、1 用量（2.9 mg/m^3）でしか試験していないため、2-ブテナールの NOEC は、さらに高い可能性がある。Lyr と Banasiak（1983）、Lyr ら（1983）、および Banasiak ら（1984）による小麦、大麦および他の植物に関するデータは、それら 3 つの論文で単位が混乱していること、および詳細事項が欠落していることから、信頼性がない。ショウジョ

ウバエ（*Drosophila*）およびコメツキムシの幼虫の急性致死率データのみが有用であった。

12. 化学品の健全管理のための組織間プログラム（IOMC）機関によるこれまでの評価

2-ブテナールの発がん性に関して、ヒトでの証拠は不十分である。2-ブテナールの発がん性に関して、実験動物での証拠は不十分である。全般的に見て、2-ブテナールは、ヒトへの発がん性に関しては分類不能である（グループ 3）（IARC, 1995）。

REFERENCES

Abramovici A, Rachmuth-Roizman P (1983) Molecular structure–teratogenicity relationships of some fragrance additives. *Toxicology*, 29:143–156.

Alarie Y, Schaper M, Nielsen G, Abraham M (1998) Structure–activity relationships of volatile organic chemicals as sensory irritants. *Archives of Toxicology*, 72(3):125–140.

Amoore JE, Hautala E (1983) Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *Journal of Applied Toxicology*, 3(6):272–290.

Anonymous (2002) *Conceptual design of a sorbates facility in southern Africa*. Dowerglen, South Africa, GradChem Solutions (http://www.gradchem.com/projects/sorbic.html).

Atkinson R, Aschmann S, Goodman M (1987) Kinetics of the gas-phase reactions of NO_3 radicals with a series of alkynes, haloalkenes, and α,β-unsaturated aldehydes. *International Journal of Chemical Kinetics*, 19:299–307.

ATSDR (2002) *ToxFAQs™ for crotonaldehyde*. Atlanta, GA, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, April (http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts180.html).

Babiuk C, Steinhagen WH, Barrow CS (1985) Sensory irritation response to inhaled aldehydes after formaldehyde pretreatment. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 79:143–149.

Bainova A, Madzhunov N (1984) [Quantitative determination of the irritating effect on human skin of butanol, octanol, acetaldehyde and crotonaldehyde.] *Problemi na khigienata*, 9:66–72 (in Bulgarian).

Bakeas EB, Argyris DI, Siskos PA (2003) Carbonyl compounds in the urban environment of Athens, Greece. *Chemosphere*, 53:805–813.

Banasiak L, Lyr H, Sunkel M, Casperson G (1984) On the antifungal effects of alk-2-en-1-als and derivatives, and its practical applications. *Tagungsbericht, Deutsch Akademie der Landwirtschaftswissenschaften zu Berlin*, 222:41–47.

Benamira M, Marnett LJ (1992) The lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal is a potent inducer of the SOS response. *Mutation Research*, 293:1–10.

Bittersohl G (1975) Epidemiological research on cancer risk by aldol and aliphatic aldehydes. *Environmental Quality and Safety*, 4:235–238.

Blau W, Baltes H, Mayer D (1987) Crotonaldehyde and crotonic acid. In: Gerhartz W, Yamamoto YS, Kaudy L, Pfefferkorn R, Rounsaville JF, eds. *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*, 5th ed. VCH Verlag, pp. 83–90.

Borgerding M, Klus H (2005) Analysis of complex mixtures — cigarette smoke. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 57(1):43–73.

Boyland E, Chasseaud L (1967) Enzyme-catalysed conjugations of glutathione with unsaturated compounds. *Biochemical Journal*, 104:95–101.

Brabec MJ (1993) Aldehydes and acetals. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's industrial hygiene and toxicology*, 4th ed. Vol. 2A. New York, NY, John Wiley and Sons, pp. 283–327.

Bringmann G, Kühn R, Winter A (1982) Veränderungen der toxizität von Aldehyden in Zweistoff-Kombinationen Testorganismus: *Chilomonas paramaecium*. *Zeitschrift für Wasser und Abwasser Forschung*, 15:239–242.

BUA (1993) *Crotonaldehyde*. GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA), ed. Weinheim, VCH, pp. 1–1132 (BUA Report 98) [English translation published in 1994].

Budiawan, Eder E (2000) Detection of 1,N^2-propanodeoxyguanosine adducts in DNA of Fischer 344 rats by an adapted ^{32}P-postlabeling technique after per os application of crotonaldehyde. *Carcinogenesis*, 21:1191–1196.

Buttery R, Bomben J, Guadagni D, Ling L (1971) Some considerations of the volatilities of organic flavor compounds in foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 19:1045–1048.

Cantoni C, Bianchi M, Renon P, Calcinardi C (1969) Studi sulle alterazioni delle coppe. *Atti della Societa Italiana delle Scienze Veterinarie*, 23:752–756.

Cederbaum A, Dicker E (1982) Evaluation of the role of acetaldehyde in the actions of ethanol on gluconeogenesis by comparison with the effects of crotonol and crotonaldehyde. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 6(1):100–109.

Chung FL, Hecht SS (1983) Formation of cyclic 1,N^2-adducts by reaction of deoxyguanosine with α-acetoxy-*N*-nitrosopyrrolidine, 4-(carbethoxynitrosamino)butanal, or crotonaldehyde. *Cancer Research*, 43:1230–1235.

Chung FL, Young R, Hecht SS (1984) Formation of cyclic 1,N^2-propanodeoxyguanosine adducts in DNA upon reaction with acrolein or crotonaldehyde. *Cancer Research*, 44:990–995.

Chung F, Tanaka T, Hecht S (1986a) Induction of liver tumors in F344 rats by crotonaldehyde. *Cancer Research*, 46(3):1285–1289.

Chung F-L, Hecht SS, Palladino G (1986b) *Formation of cyclic nucleic acid adducts from some simple α,β-unsaturated carbonyl compounds and cyclic nitrosamines*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 207–225 (IARC Scientific Publications No. 70).

Chung FL, Young R, Hecht SS (1989) Detection of cyclic 1,N^2-propanodeoxyguanosine adducts in DNA of rats treated with *N*-nitrosopyrrolidine and mice treated with crotonaldehyde. *Carcinogenesis*, 10:1291–1297.

Chung F-L, Chen H-JC, Nath RG (1996) Lipid peroxidation as a potential endogenous source for the formation of exocyclic DNA adducts. *Carcinogenesis*, 17(10):2105–2111.

Chung FL, Zhang L, Ocando JE, Nath RG (1999) Role of 1,N^2-propanodeoxyguanosine adducts as endogenous DNA lesions in rodents and humans. In: Singer B, Bartsch H, eds. *Exocyclic DNA adducts in mutagenesis and carcinogenesis*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 45–54 (IARC Scientific Publications No. 150).

Coenraads P, Bleumink E, Nater J (1975) Susceptibility to primary irritants. *Contact Dermatitis*, 1:377–381.

Cooper KO, Witz G, Witmer CM (1987) Mutagenicity and toxicity studies of several α,β-unsaturated aldehydes in the *Salmonella typhimurium* mutagenicity assay. *Environmental Mutagenesis*, 9:289–295.

Coulson D, Crowell W (1952) Polarography of carbonyl compounds. I. Linear unsaturated conjugated molecules. *Journal of the American Chemical Society*, 74:1290–1294.

Czerny C, Eder E, Rünger TM (1998) Genotoxicity and mutagenicity of the α,β-unsaturated carbonyl compound crotonaldehyde (butenal) on a plasmid shuttle vector. *Mutation Research*, 407:125–134.

Dalhamn T, Rosengren A (1971) Effects of different aldehydes on tracheal mucosa. *Archives of Otolaryngology*, 93(5):496–500.

Dawson GW, Jennings AL, Drozdowski D, Rider E (1977) The acute toxicity of 47 industrial chemicals to fresh and saltwater fishes. *Journal of Hazardous Materials*, 1:303–318.

Deneer J, Seinen W, Hermens JM (1988) The acute toxicity of aldehydes to the guppy. *Aquatic Toxicology*, 12:185–192.

Destaillats H, Spaulding RS, Charles M (2002) Ambient air measurement of acrolein and other carbonyls at the Oakland–San Francisco Bay Bridge toll plaza. *Environmental Science and Technology*, 36(10):2227–2235.

Dicker E, Cederbaum A (1984) Inhibition of the oxidation of acetaldehyde and formaldehyde by hepatocytes and mitochondria by crotonaldehyde. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 234(1):187–196.

Dittberner U, Eisenbrand G, Zankl H (1995) Genotoxic effects of the α,β-unsaturated aldehydes 2-*trans*-butenal, 2-*trans*-hexenal and 2-*trans*-6-*cis*-nonadienal. *Mutation Research*, 335:259–265.

Dolliver M, Gresham T, Kristiakowsky G, Smith E, Vaughan V (1938) Heats of organic reactions: VI. Heats of hydrogenation of some oxygen-containing compounds. *Journal of the American Chemical Society*, 60:440–450.

Dong J-Z, Moldoveanu SC (2004) Gas chromatography–mass spectrometry of carbonyl compounds in cigarette mainstream smoke after derivatization with 2,4-dinitrophenylhydrazine. *Journal of Chromatography A*, 1027(1–2):25–35.

Eastman Kodak Company (1990) Data from acute algal, daphnid, fathead minnow, gammarid, and rainbow trout studies and a ready biodegradability study. Submitted to the United States Environmental Protection Agency, 4 December 1990 (55 FR 50055; http://www.epa.gov/opptintr/chemtest/pubs/crotnald.htm).

Eastman Kodak Company (1993) Data from a chronic toxicity study in *Daphnia magna* under flow-through conditions and an early life-stage study in fathead minnows. Submitted to the United States Environmental Protection Agency, 5 January 1993 (58 FR 350; http://www.epa.gov/opptintr/chemtest/pubs/crotnald.htm).

Eder E, Deininger C (2002) The influence of the solvents DMSO and ethanol on the genotoxicity of α,β-unsaturated aldehydes in the SOS chromotest. *Mutation Research*, 516(1–2):81–89.

Eder E, Hoffman C (1992) Identification and characterization of deoxyguanosine–crotonaldehyde adducts: formation of 7,8 cyclic adducts and 1,N^2,7,8 bis-cyclic adducts. *Chemical Research in Toxicology*, 5:802–808.

Eder E, Deininger C, Neudecker T, Deininger D (1992) Mutagenicity of β-alkyl substituted acrolein congeners in the *Salmonella typhimurium* strain TA100 and genotoxicity testing in the SOS chromotest. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 19:338–345.

Eder E, Scheckenbach S, Deininger C, Hoffman C (1993) The possible role of α,β-unsaturated carbonyl compounds in mutagenesis and carcinogenesis. *Toxicology Letters*, 67:87–103.

Eder E, Budiawan, Schuler D (1996) Cronotaldehyde: a carcinogenic and mutagenic air, water and food pollutant. *Central European Journal of Public Health*, 4(Suppl.):21–22.

Eder E, Schuler D, Budiawan (1999) Cancer risk assessment for crotonaldehyde and 2-hexenal: an approach. In: Singer B, Bartsch H, eds. *Exocyclic DNA adducts in mutagenesis and carcinogenesis*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 219–232 (IARC Scientific Publications No. 150).

Eisenbrand G, Schuhmacher J, Golzer P (1995) The influence of glutathione and detoxifying enzymes on DNA damage induced by 2-alkenals in primary rat hepatocytes and human lymphoblastoid cells. *Chemical Research in Toxicology*, 8(1):40–46.

Fernandes PH, Kanuri M, Nechev LV, Harris TM, Lloyd RS (2005) Mammalian cell mutagenesis of the DNA adducts of vinyl chloride and crotonaldehyde. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 45:455–459.

Fernandez J, Solomons TG (1962) Crotonaldehyde. *Chemical Reviews*, 62:485–502.

Feron VJ, Til HP, de Vrijer F, Woutersen RA, Cassee FR, van Bladeren PJ (1991) Aldehydes: occurrence, carcinogenic potential, mechanism of action and risk assessment. *Mutation Research*, 259(3–4):363–385.

Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. *Toxicology*, 18:219–232.

Foiles PG, Akerkar SA, Miglietta LM, Chung FL (1990) Formation of cyclic deoxyguanosine adducts in Chinese hamster ovary cells by acrolein and crotonaldehyde. *Carcinogenesis*, 11:2059–2061.

Fontaine F, Dunlop R, Petersen D, Burcham P (2002) Oxidative bioactivation of crotyl alcohol to the toxic endogenous aldehyde crotonaldehyde: association of protein carbonylation with toxicity in mouse hepatocytes. *Chemical Research in Toxicology*, 15(8):1051–1058.

Fraser MP, Cass GR, Simoneit BR (1998) Gas-phase and particle-phase organic compounds emitted from motor vehicle traffic in a Los Angeles roadway tunnel. *Environmental Science and Technology*, 32(14):2051–2060.

Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Resnik MA, Anderson B, Zeiger E (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 10(Suppl. 10):1–175.

Gendreau PI, Vitaro F (2005) The unbearable lightness of "light" cigarettes: a comparison of smoke yields in six varieties of Canadian "light" cigarettes. *Canadian Journal of Public Health*, 96(3):167–172.

Glaze W, Koga M, Cancilla D (1989) Ozonation byproducts. 2. Improvement of an aqueous-phase derivatization method for the detection of formaldehyde and other carbonyl compounds formed by the ozonation of drinking water. *Environmental Science and Technology*, 23(7):838–847.

Gölzer P, Janzowski C, Pool-Zobel BL, Eisenbrand G (1996) (*E*)-2-Hexenal-induced DNA damage and formation of cyclic 1,N^2-(1,3-propano)-2′-deoxyguanosine adducts in mammalian cells. *Chemical Research in Toxicology*, 9:1207–1213.

Gottschaldt N (1970) Mathematische Interpretierung von Toxizitätsuntersuchungen an Wasserorganismen mit Aldehyden. *Fortschritte der Wasserchemie und Ihrer Grenzgebiete*, 12:52–61.

Gray J, Barnsley E (1971) The metabolism of crotyl phosphate, crotyl alcohol and crotonaldehyde. *Xenobiotica*, 1(1):55–67.

Greenhoff K, Wheeler R (1981) Analysis of beer carbonyls at the part per billion level by combined liquid chromatography and high pressure liquid chromatography. *Journal of the Institute of Brewing*, 86:35–41.

Grosjean D, Grosjean E (2001) On-road emissions of carbonyls from light-duty and heavy-duty vehicles. *Environmental Science and Technology*, 35(1):45–53.

Grosjean D, Grosjean E (2002) Airborne carbonyls from motor vehicle emissions in two highway tunnels. *Research Report (Health Effects Institute)*, 107:57–92.

Grosjean D, Grosjean E, Moreira LFR (2002) Speciated ambient carbonyls in Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Science and Technology*, 36(7):1389–1395.

Grosjean E, Grosjean D (1995) Performance of DNPH-coated C18 cartridges for sampling C1–C9 carbonyls in air. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 61:343–360.

Grosjean E, Grosjean D (1998) Rate constants for the gas-phase reaction of ozone with unsaturated oxygenates. *International Journal of Chemical Kinetics*, 30:21–29.

Grosjean E, Green PG, Grosjean D (1999) Liquid chromatography analysis of carbonyl (2,4-dinitrophenyl)hydrazones with detection by diode array ultraviolet spectroscopy and by atmospheric pressure negative chemical ionization mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, 71(9):1851–1861.

Guillerm R, Badré R, Hée J (1967) [Determination of the action threshold of irritating air pollutants — comparison of two methods.] *Annals of Occupational Hygiene*, 30:103–114 (in French).

Haagen-Smit A, Darley E, Zaitlin M, Hull H, Noble W (1952) Investigation on injury to plants from air pollution in the Los Angeles area. *Plant Physiology*, 27:18–34.

Hashimoto N, Eshima T (1977) Composition and pathway of formation of stale aldehydes in bottled beer. *Journal of the American Society of Brewing Chemists*, 35:145–150.

Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environmental Mutagenesis*, 5(Suppl. 1): 3–142.

Hecht SS, McIntee EJ, Wang M (2001) New DNA adducts of crotonaldehyde and acetaldehyde. *Toxicology*, 166:31–36.

Hecht SS, McIntee EJ, Cheng G, Shi Y, Villata PW, Wang M (2002) New aspects of DNA adduct formation by the carcinogens crotonaldehyde and acetaldehyde. In: Dansette PM, Snyder RR, Monks TJ, Jollow DJ, Sipes IG, Greim H, Gibson GG, Delaforge M, eds. *Biological reactive intermediates VI. Chemical and biological mechanisms in susceptibility to and prevention of environmental diseases*. New York, NY, Springer, pp. 63–71 (Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 500).

Hinman F (1954) Screening tests of compounds as fumigants for eggs and larvae of the oriental fruit fly. *Journal of Economic Entomology*, 47:549–556.

Hirao T, Takahashi M (2005) Carbonylation of cornified envelopes in the stratum corneum. *FEBS Letters*, 579(30):6870–6874.

Hirschberg Y, Farkas L (1937) On the photochemical decomposition of aliphatic aldehydes in aqueous solutions. *Journal of the American Chemical Society*, 59:2453–2457.

Hoechst AG (1979a) *Ames-Test Crotonaldehyd Code-Nr. 280/78*. Frankfurt, Hoechst AG (Report No. 41/79 A).

Hoechst AG (1979b) *Ames-Test Crotonaldehyd*. Frankfurt, Hoechst AG (Report No. 766/79 A).

Hoechst AG (1980a) *Ames-Test Crotonaldehyd*. Frankfurt, Hoechst AG (Report No. 141/80A).

Hoechst AG (1980b) *Bericht über die Prüfung von Crotonaldehyd auf mutagene Wirkung im Mikronukleus-Test an NMRI-Mäusen nach oraler Verabreichung*. Frankfurt, Hoechst AG (Report No. 53/80).

Hoechst AG (1981a) *Evaluation of crotonaldehyde in the in vitro transformation of BALB/3T3 cells assay*. Litton Bionetics, Inc., for Hoechst AG, Frankfurt, May, pp. 1–3 (LBI Project No. 21002).

Hoechst AG (1981b) *Intra sanguineous mouse host-mediated-assay of crotonaldehyde*. Litton Bionetics, Inc., for Hoechst AG. Frankfurt, Hoechst AG (LBI Project No. 20998; Report No. 06/81).

Hoechst AG (1984) Unpublished results. Frankfurt, Hoechst AG, Department of Applied Physics.

Hoechst AG (1991a) *Technisches Merkblatt "Crotonaldehyd"*. Frankfurt/Main, Hoechst AG, Department for Marketing of Chemicals, pp. 1–2.

Hoechst AG (1991b) *Unveröffentlichte Untersuchung der Abtl. Qualitätssicherung des Geschäftsbereichs A der Hoechst AG. Qualitätssucherung, Abtl.* Frankfurt, Hoechst AG, Versuchsprotokoll, pp. 1–2.

Horsfall JG, Rich S (1955) The effect of synthetic compounds on sporulation of *Monilinia fructicola*. *Transactions of the New York Academy of Sciences*, 18:69–80.

IARC (1995) Crotonaldehyde. In: *Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 373–391 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 63).

Ichihashi K, Osawa T, Toyokuni S, Uchida K (2001) Endogenous formation of protein adducts with carcinogenic aldehydes: implications for oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry*, 276:23903–23913.

IPCS (2002) *Acrolein*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, pp. 1–46 (Concise International Chemical Assessment Document No. 43).

IPCS (2003) *Crotonaldehyde*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 0241; http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/_icsc02/icsc0241.pdf).

Izard C, Testa P (1968) Recherches sur les effets de la fumée de cigarette et de certains constituants sur la motilité et la multiplication du "*Dunaliella bioculata*". *Annales du tabac / Service d'Exploitation Industrielle des Tabacs et des Allumettes, Direction des Études et de l'Équipement, SEITA*, 1(6):121–156.

Jha AM, Kumar M (2006) In vivo evaluation of induction of abnormal sperm morphology in mice by an unsaturated aldehyde crotonaldehyde. *Mutation Research*, 603(2):159–163.

Katz SH, Talbert EJ (1930) *Intensities of odors and irritating effects of warning agents for inflammables and poisonous gases*. Washington, DC, United States Department of Commerce, Bureau of Mines, pp. 1–37 (Technical Paper 480).

Kawaguchi-Niida M, Shibata N, Morikawa S, Uchida K, Yamamoto T, Sawada T, Kobayashi M (2006) Crotonaldehyde accumulates in glial cells of Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathologica*, 111(5):422–429.

Kawanishi M, Matsuda T, Sasaki G, Yagi T, Matsui S, Takebe H (1998) A spectrum of mutations induced by crotonaldehyde in shuttle vector plasmids propagated in human cells. *Carcinogenesis*, 19:69–72.

Kennedy G, Graepel G (1991) Acute toxicity in the rat following either oral or inhalation exposure. *Toxicology Letters*, 56:317–326.

Krotoszynski BK, O'Neill HJ (1982) Involuntary bioaccumulation of environmental pollutants in nonsmoking heterogeneous human population. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, A17:855–883.

Kuchenmeister F, Schmezer P, Engelhardt G (1998) Genotoxic bifunctional aldehydes produce specific images in the comet assey. *Mutation Research*, 419 (1–3):69–78.

Kurtz AJ, Lloyd RS (2003) 1,N^2-deoxyguanosine adducts of acrolein, crotonaldehyde, and *trans*-4-hydroxynonenal cross-link to peptides via Schiff base linkage. *Journal of Biological Chemistry*, 278:5970–5976.

Kuwata K, Uebori M, Yamasaki Y (1979) Determination of aliphatic and aromatic aldehydes in polluted airs as their 2,4-dinitrophenylhydrazones by high performance liquid chromatography. *Journal of Chromatographic Science*, 17:264–268.

Kuykendall JR, Bogdanffy MS (1992) Efficiency of DNA–histone crosslinking induced by saturated and unsaturated aldehydes in vitro. *Mutation Research*, 283:131–136.

Lambert C, McCue J, Portas M, Ouyang Y, Li J, Rosano TG, Lazis A, Freed BM (2005) Acrolein in cigarette smoke inhibits T-cell responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 116(4):916–922.

Lange J, Eckhoff S (1996) Determination of carbonyl compounds in exhaust gas by using a modified DNPH-method. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, 356(6):385–389.

Lehman R (1933) Laboratory experiments with various fumigants against the wireworm *Limonius (Pheletes) californicus* Mann. *Journal of Economic Entomology*, 26:1042–1051.

Lijinsky W, Andrews AW (1980) Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella typhimurium*. *Teratogenesis, Carcinogenesis, Mutagenesis*, 1:259–267.

Linko R, Kallio H, Pyysalo T, Rainio K (1978) Volatile monocarbonyl compounds of carrot roots at various stages of maturity. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung*, 166:208–211.

Lipari F, Dasch J, Scruggs W (1984) Aldehyde emissions from wood-burning fireplaces. *Environmental Science and Technology*, 18(5):326–330.

Liu L, Dills R, Paulsen M, Kalma D (2001) Evaluation of media and derivatization chemistry for six aldehydes in a passive sampler. *Environmental Science and Technology*, 35(11):2301–2308.

Liu W, Zhang J, Kwon J, Weisel C, Turpin B, Zhang L, Korn L, Morandi M, Stock T, Colome S (2006) Concentrations and source characteristics of airborne carbonyl compounds measured outside urban residences. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 56(8):1196–1204.

Luczaj W, Skrzydlewska E (2003) DNA damage caused by lipid peroxidation products. *Cellular and Molecular Biology*, 8(2):391–413.

Lyr H, Banasiak L (1983) Alkenals, volatile defense substances in plants, their properties and activities. *Acta Phytopathologica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 18:3–12.

Lyr H, Banasiak L, Aurich H (1983) Wirkung und Wirkungsweise flüchtiger Alkenale als Fungizide. *Abhandlungen der Akademie der Wissenschaften der DDR, Abteilung N, Mathematik, Naturwissenschaften, Technik*, pp. 303–308.

Magnusson R, Nilsson C, Andersson B (2002) Emissions of aldehydes and ketones from a two-stroke engine using ethanol and ethanol-blended gasoline as fuels. *Environmental Science and Technology*, 36(8):1656–1664.

MAK (1981) 2-Butenal. In: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), ed. *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung vom MAK-Werten*. Weinheim, Wiley-VCH Verlag, 4 pp.

MAK (2006) 2-Butenal (crotonaldehyd). In: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), ed. *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung vom MAK-Werten*. Weinheim, Wiley-VCH Verlag, 17 pp.

Marnett L (1988) Health effects of aldehydes and alcohols in mobile source emissions. In: Watson AY, Bates RR, Kennedy D, eds. *Air pollution, the automobile, and public health*. Washington, DC, National Academy Press, pp. 579–604.

Marnett LJ (1994) DNA adducts of α,β-unsaturated aldehydes and dicarbonyl compounds. In: Hemminki K, Dipple A, Shuker D, Kadlubar F, Segerbäck D, Bartsch H, eds. *DNA adducts: identification and biological significance*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 151–163 (IARC Scientific Publications No. 125).

Marnett L, Hurd HK, Hollstein MC, Levin DE, Esterbauer H, Ames BN (1985) Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in the *Salmonella* tester strain TA104. *Mutation Research*, 148:25–34.

McGowan J, Brian P, Hemming H (1948) The fungistatic activity of ethylenic and acetylenic compounds. I. The effect of the affinity of the substituents for electrons upon the biological activity of ethylenic compounds. *Annals of Applied Biology*, 35:25–36.

McLaughlin R (1946) Chemical burns of the human cornea. *American Journal of Ophthalmology*, 29:1355–1362.

Mitchell DY, Petersen DR (1993) Inhibition of rat liver mitochondrial and cytosolic aldehyde dehydrogenases by crotonaldehyde. *Drug Metabolism and Disposition*, 21(2):396–399.

Mold JD, McRae MT (1957) The determination of some low molecular weight aldehydes and ketones in cigarette smoke as the 2,4-dinitrophenylhydrazones. *Tobacco Science*, 1:40–46.

Morrow JD, Frei B, Longmire AW, Gaziano JM, Lynch SM, Shyr Y, Strauss WE, Oates JA, Roberts LJ (1995) Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers — Smoking as a cause of oxidative damage. *New England Journal of Medicine*, 332(18):1198–1203.

Moutschen-Dahmen J, Moutschen-Dahmen M, Degraeve N, Houbrechts N, Collizzi A (1975) Proceedings: Genetical hazards of aldehydes from mouse experiments. *Mutation Research*, 29:58–72.

Moutschen-Dahmen J, Moutschen-Dahmen M, Houbrechts N, Colizzi A (1976) Cyto-toxicité et mutagenicité de deux aldéhydes: crotonaldéhyde et butyraldéhyde chez la souris. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liege*, 1–2:58–72.

Müller K (1997) Determination of aldehydes and ketones in the atmosphere: a comparative long time study at an urban and a rural site in eastern Germany. *Chemosphere*, 35(9):2093–2106.

Nath RG, Chung F-L (1994) Detection of exocyclic 1,N^2-propanodeoxyguanosine adducts as common DNA lesions in rodents and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91:7491–7495.

Nath RG, Ocando JE, Chung F-L (1996) Detection of 1-N^2-propanodeoxyguanosine adducts as potential endogenous DNA lesions in rodent and human tissues. *Cancer Research*, 56:452–456.

Nath RG, Ocando JE, Guttenplan JB, Chung FL (1998) 1,N^2-propanodeoxyguanosine adducts: potential new biomarkers of smoking-induced DNA damage in human oral tissue. *Cancer Research*, 58:581–584.

Neudecker T, Lutz D, Eder E, Henschler D (1981) Crotonaldehyde is mutagenic in a modified *Salmonella typhimurium* mutagenicity testing system. *Mutation Research*, 91:27–31.

Neudecker T, Eder E, Deininger C, Henschler D (1989) Crotonaldehyde is mutagenic in *Salmonella typhimurium* TA100. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 14:146–148.

Newsome JR, Norman V, Keith CH (1965) Vapor phase analysis of tobacco smoke. *Tobacco Science*, 7:102–110.

Nilsson A, Lagesson V, Bornehag C, Sundell J, Tagesson C (2005) Quantitative determination of volatile organic compounds in indoor dust using gas chromatography–UV spectrometry. *Environment International*, 31(8):1141–1148.

NIOSH (1982) *Health Hazard Evaluation Report — Sandoz Colours and Chemicals, East Hanover, New Jersey*. Cincinnati, OH, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Institute of Occupational Safety and Health, pp. 1–10 (NIOSH Report No. Heta 81-102-1244).

Noleau I, Toulemonde B (1986) Quantitative study of roasted chicken flavour. *Lebensmittel-Wissenschaft + Technologie*, 19:122–125.

NTP (2006) *Crotonaldehyde. NTP Database Search: search results for "4170-30-3"*. Research Triangle Park, NC, United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program (http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=ntpsearch.searchhome&crumbspot=1; accessed 11 September 2006).

Oguro T, Yoshida T, Numazawa S, Kuroiwa Y (1990) Possible role of glutathione depletion in the induction of rate-limiting enzymes involved in heme degradation and polyamine biosynthesis in the liver of rats. *Journal of Pharmacobio-dynamics*, 13:628–636.

Otson R, Fellin P, Tran Q, Stoyanoff R (1993) Examination of sampling methods for assessment of personal exposures to airborne aldehydes. *Analyst (Cambridge)*, 118(10):1253–1259.

Pal A, Hu X, Zimniak P, Singh S (2000) Catalytic efficiencies of allelic variants of human glutathione *S*-transferase Pi in the glutathione conjugation of α,β-unsaturated aldehydes. *Cancer Letters*, 154(1):39–43.

Pellizzari ED, Hartwell TD, Harris BSH, Waddell RD, Whitaker DA, Erickson MD (1982) Purgeable organic compounds in mothers' milk. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 28:322–328.

Pettersson B, Curvall M, Enzell CR (1982) Effects of tobacco smoke compounds on the ciliary activity of the embryo chicken trachea in vitro. *Toxicology*, 23:41–55.

Poirier M, Fournier M, Brousseau P, Morin A (2002) Effects of volatile aromatics, aldehydes, and phenols in tobacco smoke on viability and proliferation of mouse lymphocytes. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 65(19):1437–1451.

Rao X, Kobayashi R, White-Morris R, Spaulding R, Frazey P, Charles M (2001) GC/ITMS measurement of carbonyls and multifunctional carbonyls in $PM_{2.5}$ particles emitted from motor vehicles. *Journal of AOAC International*, 84(3):699–705.

Rappenglück B, Schmitz R, Bauerfeind M, Cereceda-Balic F, von Baer D, Jorquera H, Silva Y, Oyola P (2005) An urban photochemistry study in Santiago de Chile. *Atmospheric Environment*, 39(16):2913–2931.

Reynolds T (1977) Comparative effects of aliphatic compounds on inhibition of lettuce fruit germination. *Annals of Botany*, 41:637–648.

Rinehart WE (1967) The effect on rats of single exposures to crotonaldehyde vapor. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 28:561–566.

Rubio MA, Zamorano N, Lissi E, Rojas A, Gutierrez I, von Baer D (2006) Volatile carbonylic compounds in downtown Santiago, Chile. *Chemosphere*, 62(6):1011–1020.

Ruiz-Rubio M, Hera C, Pueyo C (1984) Comparison of a forward and a reverse mutation assay in *Salmonella typhimurium* measuring L-arabinose resistance and histidine prototrophy. *EMBO Journal*, 3:1435–1440.

Sako M, Yaekura I, Deyashiki Y (2002) Chemo- and regio-selective modifications of nucleic acids by acetaldehyde and crotonaldehyde. *Nucleic Acids Symposium Series*, 2:21–22.

Sako M, Inagaki S, Esaka Y, Deyashiki Y (2003) Histones accelerate the cyclic 1,N^2-propanoguanine adduct-formation of DNA by the primary metabolite of alcohol and carcinogenic crotonaldehyde. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13(20):3497–3498.

Sax N, Feiner B, Fitzgerald J, Haley T, Weisburger E, eds. (1984) *Dangerous properties of industrial materials*, 6th ed. New York, NY, Van Nostrand Reinhold Company, p. 817.

Schaper M (1993) Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 54(9):488–544.

Schauer JJ, Kleeman MJ, Cass GR, Simoneit BRT (1999a) Measurement of emissions from air pollution sources. 1. C1 through C29 organic compounds from meat charbroiling. *Environmental Science and Technology*, 33(10):1566–1577.

Schauer JJ, Kleeman MJ, Cass GR, Simoneit BRT (1999b) Measurement of emissions from air pollution sources. 2. C1 through C30 organic compounds from medium duty diesel trucks. *Environmental Science and Technology*, 33(10):1578–1587.

Schauer JJ, Kleemann MJ, Cass GR, Simoneit BRT (2001) Measurement of emissions from air pollution sources. 3. C1–C29 organic compounds from fireplace combustion of wood. *Environmental Science and Technology*, 35(9):1715–1728.

Schauer JJ, Kleeman MJ, Cass GR, Simoneit BRT (2002a) Measurement of emissions from air pollution sources. 5. C1–C32 organic compounds from gasoline-powered motor vehicles. *Environmental Science and Technology*, 36(6):1169–1180.

Schauer JJ, Kleeman MJ, Cass GR, Simoneit BR (2002b) Measurement of emissions from air pollution sources. 4. C1–C27 organic compounds from cooking with seed oils. *Environmental Science and Technology*, 15:567–575.

Scherer G, Urban M, Engl J, Hagedorn HW, Riedel K (2006) Influence of smoking charcoal filter tipped cigarettes on various biomarkers of exposure. *Inhalation Toxicology*, 18(10):821–829.

Schulz RP, Blumenstein J, Kohlpainter C (2000) Crotonaldehyde and crotonic acid. In: *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*. Wiley-VCH Verlag, Online Version, 8 pp.

Seaman V, Charles M, Cahill T (2006) A sensitive method for the quantification of acrolein and other volatile carbonyls in ambient air. *Analytical Chemistry*, 78(7):2405–2412.

Siegl W, Hammerle R, Herrmann H, Wenclawiak B, Luers-Jongen B (1999) Organic emissions profile for a light-duty diesel vehicle. *Atmospheric Environment*, 33(5):797–805.

Sim VM, Pattle RE (1957) Effect of possible smog irritants on human subjects. *Journal of the American Medical Association*, 165(15):1908–1913.

Simmon VF, Kauhanen K, Tardiff RG (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. In: Scott D, Bridges BA, Sobels FM, eds. *Progress in genetic toxicology*. Amsterdam, Elsevier/North Holland, pp. 249–268.

Skog E (1950) A toxicological investigation of lower aliphatic aldehydes. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 6:299–318.

Skog E (1952) Anaesthetic and haemolytic action of lower aliphatic aldehydes and their effect on respiration and blood pressure. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 8:275–289.

Smyth H, Carpenter C (1944) The place of the range finding test in the industrial toxicology laboratory. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology*, 26(8):269–273.

Sponholz W (1982) Analyse und Vorkommen von Aldehyden in Weinen. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung*, 174:458–462.

Stein S, Lao Y, Yang IY, Hecht SS, Moriya M (2006) Genotoxicity of acetaldehyde- and crotonaldehyde-induced 1,N^2-propanodeoxyguanosine DNA adducts in human cells. *Mutation Research*, 608:1–7.

Steinhagen WH, Barrow CS (1984) Sensory irritation structure–activity study of inhaled aldehydes in B6C3F1 and Swiss-Webster mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 72:495–503.

Thévenet R, Mellouki A, Lebras G (2000) Kinetics of OH and Cl reactions with a series of aldehydes. *International Journal of Chemical Kinetics*, 32:676–685.

Tillian H, Gübitz G, Korsatko W, Wintersteiger R (1985) Fluorodensitometrische bestimmung von zytostatisch wirksamen Michael-Addukten α,β-ungesättigter aldehyde in biologischem material. *Arzneimittelforschung*, 35(1):552–554.

Trénel J, Kühn R (1982) *Bewertung wassergefährdender Stoffe im Hinblick auf Lagerung, Umschlag und Transport und Untersuchung zur Abklärung substanz- und bewertungsmethodenspezifischer Grenzfälle bei der Bewertung wassergefährdender Stoffe*. Berlin, Umweltbundesamt, Institut für Wasser-, Boden-, und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes.

Trofimov L (1962) [Comparative toxic action of crotonaldehyde and butyraldehyde.] *Gigiena truda i professional'nye zabolevaniia*, 6(9):34–40 (in Russian).

Tsai SW, Hee SS (1999) A new passive sampler for regulated workplace aldehydes. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 14(4):255–262.

Vickroy D (1976) The characterization of cigarette smoke from Cytrel smoking products and its comparison to smoke from flue-cured tobacco. *Beiträge zür Tabakforschung*, 8:415–421.

von Tungeln L, Yi P, Bucci T, Samokyszyn V, Chou M, Kadlubar F, Fu P (2002) Tumorigenicity of chloral hydrate, trichloroacetic acid, trichloroethanol, malondialdehyde, 4-hydroxy-2-nonenal, crotonaldehyde, and acrolein in the B6C3F1 neonatal mouse. *Cancer Letters*, 185(1):13–19.

Voronin V, Bel'gova I, Voronkova L, Grigor'ev O, Zhdanov V, Nezhentsev M, Antelava N, Gusel V, Rotleder A (1982) Korrektur der Toxizitätsbefunde über Crotonaldehyde (CA; Technische Vorschriften TU 6-09-3667-74). *Gigiena truda i professional'nye zabolevaniia*, 26(8):53–54 (abstract).

Wang M, McIntee EJ, Cheng G, Shi Y, Villata PW, Hecht SS (2001) A Schiff base is major DNA adduct of crotonaldehyde. *Chemical Research in Toxicology*, 14:423–430.

Warholm M, Holmberg B, Högberg J, Kronevi T, Götharson A (1984) The acute effects of single and repeated injections of acrolein and other aldehydes. *International Journal of Tissue Reactions*, 6(1):61–70.

Westerholm R, Christensen A, Tornqvist M, Ehrenberg L, Rannug U, Sjögren M, Rafter J, Soontjens C, Almen J, Grägg K (2001) Comparison of exhaust emissions from Swedish environmental classified diesel fuel (MK1) and European program on emissions, fuels and engine technologies (EPFEE) reference fuel: a chemical and biological characterization, with viewpoints on cancer risk. *Environmental Science and Technology*, 35(9):1748–1754.

Williams GM, Mori H, McQueen CA (1989) Structure–activity relationships in the rat hepatocytes DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutation Research*, 221:263–286.

Wilson V, Foiles PG, Chung FL, Povey AC, Frank AA, Harris CC (1991) Detection of acrolein and crotonaldehyde DNA adducts in cultured human cells and canine peripheral blood lymphocytes by ^{32}P-postlabeling and nucleotide chromatography. *Carcinogenesis*, 12:1483–1490.

Winter M, Willhalm B (1964) Recherches sur les arômes. X. Sur l'arôme des fraises fraîches. Analyse des composés carbonylés, esters et alcools volatils. *Helvetica Chimica Acta*, 47:1215–1227.

Witz G, Lawrie N, Amoruso M, Goldstein B (1987) Inhibition by reactive aldehydes of superoxide anion radical production from stimulated polymorphonuclear leukocytes and pulmonary alveolar macrophages. *Biochemical Pharmacology*, 36(5):721–726.

Witz G, Lawrie N, Goldstein B, Ryer-Powder J, Amoruso M (1988) Effects of α,β-unsaturated aldehydes on macrophage and neutrophil membrane function, fluidity and sulfhydryl status. *Basic Life Sciences*, 49:849–851.

Wolfe G, Rodwin M, French J, Parker G (1987) Thirteen week subchronic toxicity study of crotonaldehyde (CA) in F344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicologist*, 7:209.

Wolkoff P, Wilkins C (1994) Indoor VOCs from the household floor dust: comparison of headspace with desorbed VOCs; method for VOC release determination. *Indoor Air*, 4:248–254.

Woodruff RC, Mason JM, Valencia R, Zimmering S (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environmental Mutagenesis*, 7:677–702.

Wynder E, Goodman D, Hoffmann D (1965) Ciliatoxic components in cigarette smoke; II. Carboxylic acids and aldehydes. *Cancer*, 18:505–509.

Yoshida A, Sasaki K, Oshiba K (1984) Suppressing experiment for fishy odor. II. Effects of spices, seasonings and food additives for fishy odor and volatile carbonyl compounds. *Seikatsu Eisei*, 28(4):211–218.

Yurkowski M, Bordeleau M (1965) Carbonyl compounds in salted cod. II. Separation and identification of volatile monocarbonyl compounds from heavily salted cod. *Journal of the Fisheries Research Board of Canada*, 22:27–32.

Zervas E, Montagne X, Lahaye J (2002) Emission of alcohols and carbonyl compounds from a spark ignition engine. Influence of fuel and air/fuel equivalence ratio. *Environmental Science and Technology*, 36(11):2414–2421.

Zhang J, Smith KR (1999) Emissions of carbonyl compounds from various cookstoves in China. *Environmental Science and Technology*, 33(14):2311–2320.

Zhang J, Zhang L, Fan Z, Ilacqua V (2000) Development of the personal aldehydes and ketones sampler based upon DNSH derivatization on solid sorbent. *Environmental Science and Technology*, 34:2601–2607.

Zhang L, Chung FL, Boccia L, Colosimo S, Liu W, Zhang J (2003) Effects of garage employment and tobacco smoking on breathing-zone concentrations of carbonyl compounds. *AIHA Journal (Fairfax, Va)*, 64(3):388–393.

Zhen X, Guo J, Sun M, Wu D (1985) The toxic interaction between acetaldehyde and crotonaldehyde. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 19(5):278–280.

Zlatkis A, Poole CF, Brazeli R, Bafus DA, Spencer PS (1980) Volatile metabolites in sera of normal and diabetic patients. *Journal of Chromatography*, 182:137–145.

Zweidinger R, Sigsby J, Tejada S, Stump F, Dropkin D, Ray W, Duncan J (1988) Detailed hydrocarbon and aldehyde mobile source emissions from roadway studies. *Environmental Science and Technology*, 22:956–962.

APPENDIX 1 — ACRONYMS AND ABBREVIATIONS

APCI	atmospheric pressure chemical ionization
BUA	GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance
CAS	Chemical Abstracts Service
CHO	Chinese hamster ovary
CICAD	Concise International Chemical Assessment Document
dG	deoxyguanosine
DMSO	dimethyl sulfoxide
DNA	deoxyribonucleic acid
DNPH	2,4-dinitrophenylhydrazine
EC_{10}	effective concentration for a 10% response
EC_{50}	median effective concentration
GC	gas chromatography
HPLC	high-performance liquid chromatography
IC_{50}	median inhibitory concentration
ICSC	International Chemical Safety Card
IL-2	interleukin-2
IOMC	Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals
IPCS	International Programme on Chemical Safety
K_{ow}	*n*-octanol/water partition coefficient
LC	liquid chromatography
LC_{50}	median lethal concentration
LD_{50}	median lethal dose
LOEC	lowest-observed-effect concentration
MA	metabolic activation
MAK	(Commission for the) Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area
MATC	maximum acceptable toxicant concentration
MS	mass spectrometry
MS/MS	tandem mass spectrometry
NOEC	no-observed-effect concentration
nt	not tested
PdG	propano-2'-deoxyguanosine
$PM_{2.5}$	particulate matter 2.5 µm in size or less
PNEC	predicted no-effect concentration
ppb	parts per billion
S9	9000 × *g* rat liver supernatant
SI	International System of Units
TSCA	Toxic Substances Control Act
USA	United States of America
UV	ultraviolet
WHO	World Health Organization

APPENDIX 2 — SOURCE DOCUMENTS

BUA (1993) *Crotonaldehyde*. GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA), ed. Weinheim, VCH, pp. 1–1132 (BUA Report 98) [English translation published in 1994].

MAK (1981) 2-Butenal. In: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), ed. *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung vom MAK-Werten*. Weinheim, Wiley-VCH Verlag, 4 pp.

MAK (2007) 2-Butenal (crotonaldehyd). In: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), ed. *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung vom MAK-Werten*. Weinheim, Wiley-VCH Verlag, 17 pp.

For the BUA review process, the company that is in charge of writing the report (usually the largest producer in Germany) prepares a draft report using literature from an extensive literature search as well as internal company studies. This draft is subject to a peer review in several readings of a working group consisting of representatives from government agencies, the scientific community, and industry.

The scientific documents of the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission) are based on critical evaluations of the available toxicological and occupational medical data from extensive literature searches and of well documented industrial data. The evaluation documents involve a critical examination of the quality of the database, indicating inadequacy or doubtful validity of data and identifying data gaps. This critical evaluation and the classification of substances are the result of an extensive discussion process by the members of the Commission, proceeding from a draft documentation prepared by members of the Commission, by ad hoc experts, or by the Scientific Secretariat of the Commission. Scientific expertise is guaranteed by the members of the Commission, which consists of experts from the scientific community, industry, and employer associations.

APPENDIX 3 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on 2-butenal was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. An open invitation to participate in the peer review process was also published on the IPCS web site. Comments were received from:

Dr R. Benson, Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

Dr S. Bull, Chemical Hazards and Poisons Division, Health Protection Agency, Chilton, United Kingdom

Dr V. Chan, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, Australia

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Dr E. Elovaara, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

Dr H. Gibb, Sciences International Inc., Alexandria, VA, USA

Dr R. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

Dr J. Stauber, CSIRO Centre for Environmental Contaminants Research, Sydney, Australia

Dr F. Sullivan, United Kingdom

APPENDIX 4 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Helsinki, Finland
26–29 March 2007

Members

Dr A. Aitio, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

Professor H. Bouwman, School of Environmental Sciences and Development, North-West University, Potchefstroom, South Africa

Dr C. De Rosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr S. Devotta, National Environmental Engineering Research Institute, Nagpur, India

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

Dr L. Fructengarten, Centro de Controle de Intoxicacoes de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Dr H. Gibb, Sciences International Inc., Alexandria, VA, USA

Dr R. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, United Kingdom

Dr S. Keith, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Hanover, Germany

Ms M.E. Meek, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr T. Santonen, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

Dr B. Sonawane, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr J. Stauber, CSIRO Centre for Environmental Contaminants Research, Sydney, Australia

Dr M. Sweeney, Division of Surveillance, Hazard Evaluations & Field Studies, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr P. Watts, BIBRA Information Services Ltd, Sutton, United Kingdom

Ms D. Willcocks, Australian Department of Health and Ageing, Sydney, Australia

Dr K. Zieger-Skylakakis, Secretariat of the Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission), Munich, Germany

Secretariat

Dr J. Bartram, Assessing and Managing Environmental Risks to Health, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mrs S. Marples, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Ms L. Onyon, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr M. Shibatsuji, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

CROTONALDEHYDE

ICSC: 0241
June 2003

CAS #	4170-30-3	Propylene aldehyde
RTECS #	GP9499000	2-Butenal
UN #	1143	beta-Methylacrolein
EC ANNEX 1	605-009-00-9	Methyl propenal
INDEX #	224-030-0	C_4H_6O / $CH_3CH=CHCHO$
EC/EINECS #		Molecular mass: 70.1

TYPES OF HAZARD / EXPOSURE	ACUTE HAZARDS / SYMPTOMS	PREVENTION	FIRST AID / FIRE FIGHTING
FIRE	Highly flammable. Many reactions may cause fire or explosion.	NO open flames, NO sparks, and NO smoking. NO contact with oxidants and incompatible substances (see Chemical Dangers).	Powder, alcohol-resistant foam, water spray, carbon dioxide.
EXPLOSION	Vapour/air mixtures are explosive.	Closed system, ventilation, explosion-proof electrical equipment and lighting. Do NOT use compressed air for filling, discharging, or handling.	In case of fire: keep drums, etc., cool by spraying with water. Combat fire from a sheltered position.
EXPOSURE		PREVENT GENERATION OF MISTS! STRICT HYGIENE!	IN ALL CASES CONSULT A DOCTOR!
Inhalation	Burning sensation. Cough. Laboured breathing. Shortness of breath. Sore throat. Symptoms may be delayed (see Notes).	Ventilation, local exhaust, or breathing protection.	Fresh air, rest. Refer for medical attention. Half-upright position. Artificial respiration may be needed.
Skin	Redness. Burning sensation. Pain.	Protective gloves. Protective clothing.	Remove contaminated clothes. Rinse skin with plenty of water or shower. Refer for medical attention.
Eyes	Corrosive. Redness. Pain. Severe deep burns.	Face shield, or eye protection in combination with breathing protection.	First rinse with plenty of water for several minutes (remove contact lenses if easily possible), then take to a doctor.
Ingestion	Burning sensation. Cough. Laboured breathing. Shortness of breath. Sore throat. Symptoms may be delayed (see Notes).	Do not eat, drink, or smoke during work. Wash hands before eating.	Rinse mouth. Give one or two glasses of water to drink. Refer for medical attention.

SPILLAGE DISPOSAL	PACKAGING & LABELLING
Evacuate danger area! Consult an expert! Chemical protection suit including self-contained breathing apparatus. Ventilation. Remove all ignition sources. Collect leaking and spilled liquid in sealable containers as far as possible. Absorb remaining liquid in sand or inert absorbent and remove to safe place. Do NOT absorb in saw-dust or other combustible absorbents. Do NOT let this chemical enter the environment.	**EU Classification** Symbol: F, T+, N R: 11-24/25-26-37/38-41-48/22-50-68 S: 1/2-26-28-36/37/39-45-61 **UN Classification** UN Hazard Class: 6.1 UN Subsidiary Risks: 3 UN Pack Group: I
EMERGENCY RESPONSE	**STORAGE**
Transport Emergency Card: TEC (R)-61GTF1-I NFPA Code: H4; F3; R2;	Fireproof. Separated from food and feedstuffs. See Chemical Dangers. Cool. Keep in the dark. Well closed. Store only if stabilized.

IPCS International Programme on Chemical Safety

WHO ILO UNEP

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety and the Commission of the European Communities

SEE IMPORTANT INFORMATION ON BACK