

アクリル酸メチルのラットを用いた吸入によるがん原性試験結果

日本バイオアッセイ研究センター

1 被験物質

1-1 名称等

名称：アクリル酸メチル (Methyl Acrylate)

別名：2-プロペン酸メチル、アクリル酸メチルエステル

CAS 番号：96-33-3

1-2 構造式及び分子量 (文献1)

構造式： $\text{CH}_2=\text{CHCOOCH}_3$

分子量：86.09

1-3 物理化学的性状等 (文献1)

性状：無色の揮発性の液体

比重：0.9535 (20 °C)

沸点：80.7 °C

蒸気圧：86.6 mmHg (25 °C)

溶解性：エタノール、エチルエーテル、アセトン、クロロホルム、ベンゼンに可溶

保管条件：室温、暗所に保管

1-4 製造量等 (文献2)

17,758t (H27 製造、輸入量)

1-5 用途 (文献3)

アクリル繊維、繊維加工、塗料、紙加工、接着剤、皮革加工、アクリルゴム

1-6 許容濃度等

管理濃度：未設定

日本産業衛生学会：2 ppm (2004)

ACGIH：2 ppm Skin (1997)、DSEN(2014)

IARC：Group 3 (1999)

2 目的

アクリル酸メチルのがん原性を検索する目的で F344/DuCr1Cr1j ラットを用いた吸入による2年間 (104週間) の試験を実施した。

3 方法

本試験は、被験物質投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群の構成で、各群雌雄とも 50 匹とし、合計 400 匹を用いた。被験物質の投与は、アクリル酸メチルを 1 日 6 時間、1 週 5 日間で 104 週間、動物に全身ばく露することにより行った。投与濃度は、雌雄とも 0 (対照群)、10、40 及び 160 ppm とした。観察、検査として、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、解剖時の肉眼的観察、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。なお、鼻腔については切歯の後端 (レベル 1)、切歯乳頭 (レベル 2)、第一臼歯の前端 (レベル 3) の 3 ヶ所 (横断) で切り出し、検査した。

4 結果

アクリル酸メチルのばく露の結果、動物の生存率に投与の影響はみられなかった。一般状態では、雌雄ともアクリル酸メチルの影響と思われる所見はみられなかった。体重は、雌雄の 160 ppm 群で増加の抑制がみられ、投与期間を通じて、対照群より低値で推移した。摂餌量は、雄では 160 ppm 群で投与期間を通じて、雌は 160 ppm 群で投与 14 週まで、それぞれ対照群より低値であった。

病理組織学的検査の結果

—雄—

① 腫瘍性病変

<鼻腔>

扁平上皮癌の発生は Peto 検定 (死亡率法、死亡率法+有病率法) と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示し、Fisher 検定で 160 ppm 群に増加がみられた。扁平上皮癌は、当センターのヒストリカルコントロールデータ (直近 10 年間、検査総匹数 649 匹) で発生のみられない極めて稀な腫瘍であるが、本試験における扁平上皮癌の発生は 40 ppm 群で 1 匹 (2%)、160 ppm 群で 6 匹 (12%) に認められた。扁平上皮癌の発生は、鼻腔の前方から中央 (レベル 1 から 2) の背側に多くみられ、腫瘍細胞の異型が明らかであり、扁平上皮における正常な層状分化の過程を取らない増殖を示した。鼻腔腫瘍の診断は、毒性病理組織学 (文献 4) 及び Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse respiratory tract (文献 5) を参考とした。肉眼的観察で、160 ppm 群に 2 匹に認められた鼻の隆起と 1 匹に認められた結節は、いずれも扁平上皮癌であった。

その他、下垂体の腺腫の発生は Fisher 検定で 160 ppm 群に減少がみられ、副腎の褐色細胞腫の発生は Cochran-Armitage 検定で減少傾向を示した。

② 非腫瘍性病変

<鼻腔>

呼吸上皮、嗅上皮、固有層の腺、甲介に病変の増加または程度の増強が観察された。

呼吸上皮には、扁平上皮化生と炎症及び移行上皮に過形成の発生匹数の増加が 160 ppm 群で認められ、有意差を示さなかったが、扁平上皮化生は 40 ppm 群でも認められた。また、呼吸上皮の杯細胞過形成（粘液産生機能亢進）の発生匹数の増加が 40 ppm 以上の群で認められた。呼吸上皮の扁平上皮化生と炎症の程度は軽度から中等度、移行上皮の過形成は軽度から重度、杯細胞過形成は軽度であった。

嗅上皮では、基底細胞の過形成、呼吸上皮化生及び萎縮の発生匹数の増加が 40 ppm 以上の群で認められ、炎症は 160 ppm 群で、再生は 40 ppm 群で発生匹数の増加が認められ、有意差を示さなかったが、再生及び扁平上皮化生が 160 ppm 群でも認められた。基底細胞の過形成、呼吸上皮化生、再生及び扁平上皮化生の程度は軽度、炎症は軽度から中等度、萎縮は中等度から重度であり、萎縮では程度の増強傾向が見られた。

呼吸上皮や嗅上皮の固有層に分布する腺には、変性の発生匹数の増加と呼吸上皮化生の程度の増強、甲介の癒着の発生匹数の増加及び鉍質沈着の程度の増強が 160 ppm 群で認められ、変性と呼吸上皮化生及び鉍質沈着の程度は軽度から中等度、癒着の程度は軽度であった。

上記に加え、有意ではなかったが、炎症性ポリープ及び扁平上皮過形成が 160 ppm 群で認められた。炎症性ポリープは中等度、扁平上皮過形成は軽度から重度であった。嗅上皮の炎症は、粘膜及び固有層内の炎症性細胞浸潤と浮腫性変化であり、呼吸上皮化生は嗅上皮や固有層の腺上皮が線毛を持った単層または多列円柱上皮に置き換わった変化であり、嗅上皮が分布する鼻腔中央から後方（レベル 2~3）の背側に認められた。また、甲介の癒着は鼻腔の後方（レベル 3）の篩骨甲介を中心に認められ、鉍質沈着は、鼻腔後方（レベル 3）の嗅上皮領域に多く認められた。

<鼻咽頭>

有意ではないが、杯細胞の過形成が 160 ppm 群で認められ、その程度は軽度であった。

<喉頭>

有意ではないが、扁平上皮化生と扁平上皮過形成が 160 ppm 群で認められ、扁平上皮化生が軽度、扁平上皮過形成が中等度であった。

<気管>

上皮の萎縮の発生匹数の増加が 160 ppm 群で認められた。また、有意ではないが炎症が 160 ppm 群で認められた。これらの程度はいずれも軽度であった。

<眼>

角膜炎と角膜の変性の発生匹数の増加が 160 ppm 群で認められた。角膜炎は軽度から重度、角膜の変性は軽度であった。肉眼的観察で、160 ppm 群に 5 匹に認められた眼の混濁は、いずれも角膜炎であった。

その他、鼻腔の異物性炎症（異物性鼻炎）で発生匹数の減少及び腎臓の慢性腎症で病変の程度の減弱が 160 ppm 群で認められた。

① 腫瘍性病変

<鼻腔>

扁平上皮癌の発生が 160 ppm 群に 2 匹 (4%) 認められた。扁平上皮癌は、当センターのヒストリカルコントロールデータ (直近 10 年間、検査総匹数 650 匹) においても、これまで当センターで実施した全てのがん原性試験の雌の対照群 (検査総匹数 3047 匹) でも発生のみられない極めて稀な腫瘍である。扁平上皮癌の形態や発生部位は、雄と同様であった。肉眼的観察で、160 ppm 群に 1 匹に認められた鼻の隆起は、扁平上皮癌であった。

<副腎>

褐色細胞腫と悪性褐色細胞腫を合わせた発生は Peto 検定 (死亡率法+有病率法) で増加傾向を示した。しかしながら、褐色細胞腫と悪性褐色細胞腫を合わせた発生は、対照群、10 ppm 群及び 40 ppm 群で各 1 匹 (2%)、160 ppm 群で 4 匹 (8%) であり、投与群での発生はすべて当センターのヒストリカルコントロールデータの範囲 (最小 0%~最大 8%、平均発生率 2.8%) 内であった。従って、褐色細胞腫と悪性褐色細胞腫を合わせた発生は被験物質のばく露によるものかは明らかではなかった。

② 非腫瘍性病変

<鼻腔>

呼吸上皮、嗅上皮、固有層の腺、甲介に病変の増加が観察された。

呼吸上皮には、扁平上皮化生、炎症及び杯細胞過形成の発生匹数の増加が 160 ppm 群で認められ、有意差を示さなかったが移行上皮の過形成が 160 ppm 群で認められた。呼吸上皮の扁平上皮化生、炎症及び杯細胞過形成の程度は軽度から中等度、移行上皮の過形成は軽度であった。

嗅上皮では、萎縮と基底細胞過形成の発生匹数の増加が 40 ppm 以上の群で認められ、炎症と呼吸上皮化生は 160 ppm 群、再生は 40 ppm 群で発生匹数の増加が認められた。また、有意ではなかったが、嗅上皮の扁平上皮化生が 160 ppm 群で認められた。基底細胞過形成、再生及び扁平上皮化生の程度は軽度、炎症は軽度から中等度、萎縮は中等度から重度であり、萎縮では程度の増強傾向がみられた。

呼吸上皮や嗅上皮の固有層に分布する腺では、呼吸上皮化生の程度の増強が 40 ppm 以上の群で、腺の変性と甲介の癒着の発生匹数の増加と鉍質沈着の程度の増強が 160 ppm 群で認められた。腺の呼吸上皮化生と鉍質沈着の程度は軽度から中等度、腺の変性は中等度、甲介の癒着は軽度であった。また、上記に加え、有意ではなかったが炎症性ポリープと扁平上皮の過形成が 160 ppm 群で認められ、炎症性ポリープが軽度、扁平上皮の過形成が軽度から中等度であった。

<喉頭>

扁平上皮化生の発生匹数の増加が 160 ppm 群で認められ、その程度は軽度であった。

<気管>

上皮の萎縮の発生匹数の増加が 160 ppm 群で認められた。その程度は軽度であった。

<眼>

角膜炎の発生匹数の増加が 160 ppm 群で認められ、有意ではなかったが角膜の変性が 160 ppm 群で認められた。角膜炎の程度は軽度から重度、角膜の変性は軽度であった。肉眼的観察で、160 ppm 群に認められた眼の混濁は、5 匹中 4 匹が角膜炎であった。

その他、鼻腔の嗅上皮でエオジン好性変化の程度が 10 ppm 以上の群で減弱し、呼吸上皮のエオジン好性変化、鼻咽頭の杯細胞過形成及び鼻涙管の炎症が 160 ppm 群で、骨髄の肉芽形成が 10 ppm 群で発生匹数が減少した。

5 まとめ

F344/DuCr1Cr1j ラットを用いて、アクリル酸メチルの 2 年間 (104 週間) にわたる吸入によるがん原性試験を行った結果、雄ラットに対するがん原性を示す証拠 (clear evidence of carcinogenic activity)、及び、雌ラットに対するがん原性を示唆する証拠 (some evidence of carcinogenic activity) が得られたと結論された。

表1 アクリル酸メチルのがん原性試験における主な腫瘍発生 (ラット 雄)

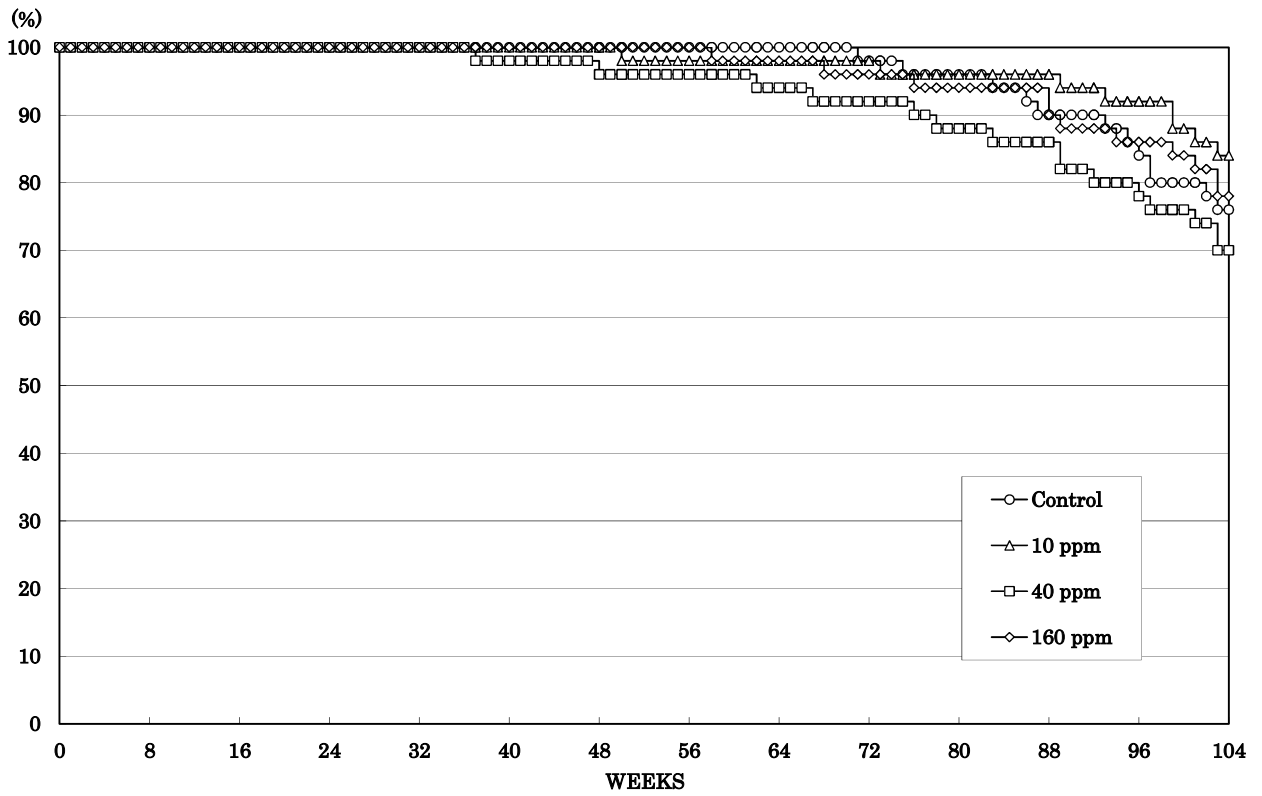
			投与濃度 (ppm)	0	10	40	160	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
			検査動物数	50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	皮膚	角化棘細胞腫	2	4	0	2			
	皮下組織	線維腫	6	2	2	3			
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	2	6	1	5			
	膵臓	島細胞腺腫	2	4	4	2			
	下垂体	腺腫	13	9	8	5 *			
	甲状腺	C-細胞腺腫	10	5	9	8			
	副腎	褐色細胞腫	6	6	3	1		↓	
	精巣	間細胞腫	42	47	45	45			
悪 性 腫 瘍	鼻腔	扁平上皮癌	0	0	1	6 *	↑↑	↑↑	
	脾臓	単核球性白血病	5	3	3	3			
	膵臓	島細胞腺癌	1	3	0	0			
	甲状腺	C-細胞癌	5	2	1	2			

表2 アクリル酸メチルのがん原性試験における主な腫瘍発生 (ラット 雌)

			投与濃度 (ppm)	0	10	40	160	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
			検査動物数	50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	下垂体	腺腫	16	14	10	16			
	甲状腺	C-細胞腺腫	4	4	8	4			
	副腎	褐色細胞腫	1	0	1	2			
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	6	8	5	8			
	乳腺	線維腺腫	4	5	6	5			
悪 性 腫 瘍	鼻腔	扁平上皮癌	0	0	0	2			
	脾臓	単核球性白血病	5	5	2	4			
	下垂体	腺癌	2	3	1	0			
	副腎	褐色細胞腫：悪性	0	1	0	2			
	副腎	褐色細胞腫 +褐色細胞腫：悪性	1	1	1	4	↑		

* : $p \leq 0.05$ で有意 ** : $p \leq 0.01$ で有意 (Fisher 検定)
 ↑ : $p \leq 0.05$ で有意増加 ↑↑ : $p \leq 0.01$ で有意増加 (Peto, Cochran-Armitage 検定)
 ↓ : $p \leq 0.05$ で有意減少 ↓↓ : $p \leq 0.01$ で有意減少 (Cochran-Armitage 検定)

(雄)



(雌)

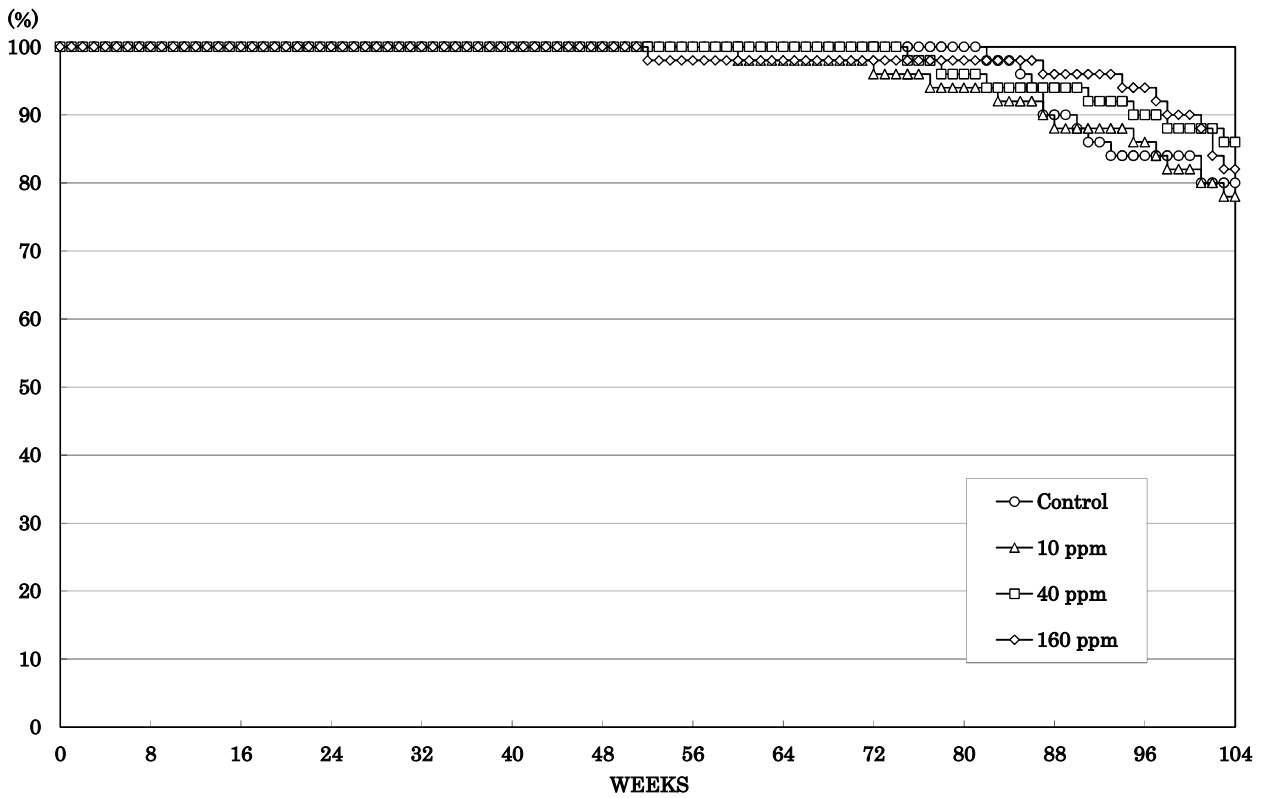
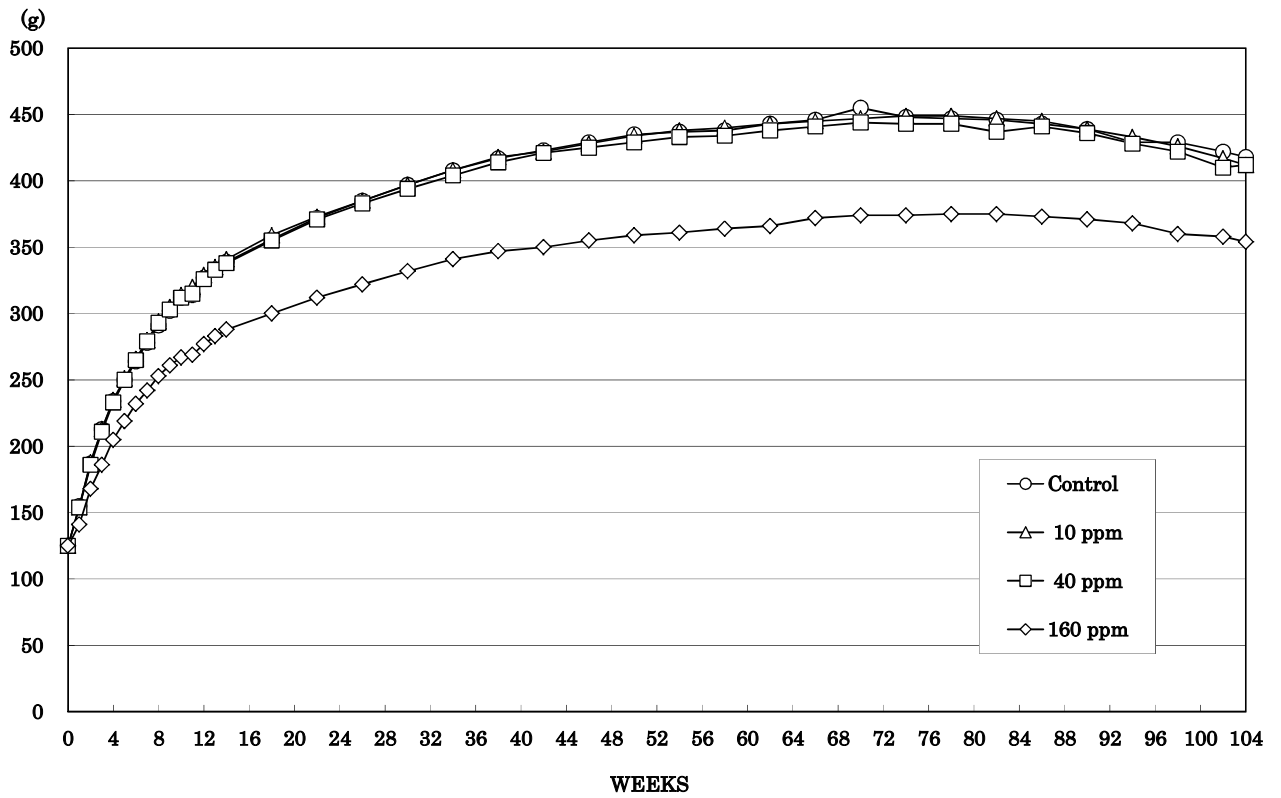


図1 アクリル酸メチルのがん原性試験における生存率 (ラット)

(雄)



(雌)

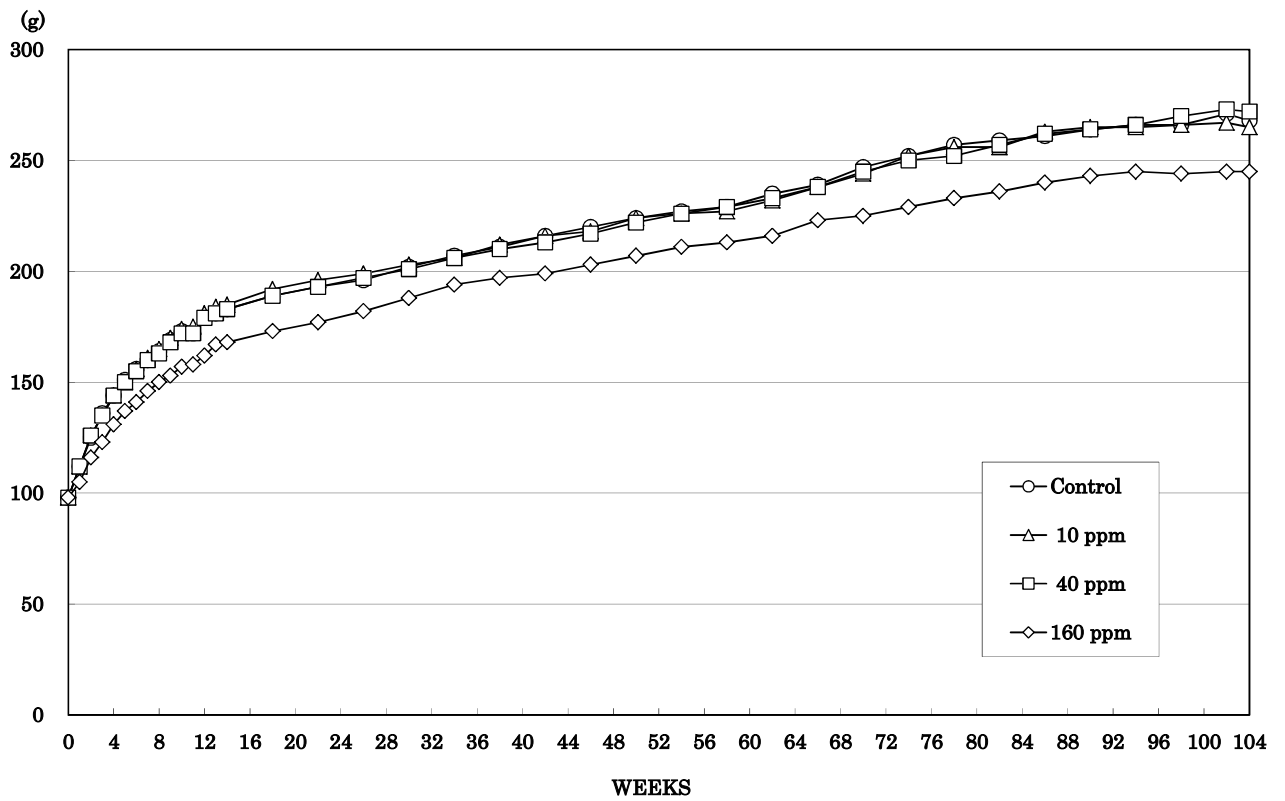


図2 アクリル酸メチルのがん原性試験における体重推移 (ラット)

文献

1. U.S. National Library of Medicine. Hazardous Substances Data Bank (HSDB).
Available: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> [accessed 2012/1/4]
2. 優先評価化学物質の製造・輸入数量 (経済産業省)
3. 16716の化学商品 (化学工業日報社)
4. 長野嘉介. 2000. 各論1章, 上部気道. 毒性病理組織学 (日本毒性病理学会編). 名古屋: 日本毒性病理学会, 99-116.
5. National Toxicology Program (NTP). Definition of Carcinogenicity Results, Available:
<https://ntp.niehs.nih.gov/go/baresults>, [accessed 2017/3/28].