

アクリル酸メチルのマウス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 B6D2F1/Cr1j マウスを用いた吸入による雄マウス 94 週間、雌マウス 97 週間の試験を実施した。なお、投与期間は雌雄とも 104 週間の予定であったが、対照群の生存率が 25%を下回ったため、投与期間を短縮し

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 日間で雄マウス 94 週間、雌マウス 97 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)、2.5、10 及び 40 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、投与による動物の生存率に低下は認められず、動物の一般状態に雌雄ともアクリル酸メチルの影響はみられなかった。体重は、40 ppm 群で増加の抑制がみられ、雄は投与 50 週、雌は投与 30 週まで対照群より低値で推移した。摂餌量は、雌雄の 40 ppm 群で、雄が投与 78 週まで、雌が 74 週まで低値であった。

病理組織学的検査の結果

—雄—

① 腫瘍性病変

被験物質のばく露による腫瘍の発生増加はみられなかった。

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、エオジン好性変化の発生匹数の増加が 10 ppm 以上の群で認められ、これらの病変の程度は軽度から中等度であった。また、有意ではないが、軽度な炎症が 40 ppm 群で認められた。

嗅上皮には、炎症と呼吸上皮化生の発生匹数の増加と程度の増強が 10 ppm 以上の群で認められ、エオジン好性変化は 40 ppm 群で、萎縮、壊死、再生は 10 ppm 群で発生匹数の増加が認められた。炎症、壊死、呼吸上皮化生の程度は軽度から中等度、萎縮、再生、エオジン好性変化の程度はいずれも軽度であった。

呼吸上皮や嗅上皮の固有層に分布する腺には、呼吸上皮化生の発生増加と程度の増強が 10 ppm 以上の群で認められ、この病変の程度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、呼吸上皮化生は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。

<鼻咽頭>

エオジン好性変化の発生匹数の増加と程度の増強が 40 ppm 群で認められ、その程度は軽度から中等度であった。

<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。~~

削除：ラット試験の所見を誤って記載したため。

なお、10 ppm 群では肝臓にアミロイド沈着の発生匹数の増加を示したが、投与濃度に対応した変化ではなかった。その他、膀胱の拡張、大腸のアミロイド沈着の発生匹数が 40 ppm 群で減少した。

—雌—

① 腫瘍性病変

被験物質のばく露による腫瘍の発生増加はみられなかった。

その他、子宮の組織球性肉腫の発生が Fisher 検定で 10 ppm 群に有意な減少を示した。

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、炎症の発生匹数の増加が 40 ppm 群で認められ、この病変の程度は軽度であった。

嗅上皮には、炎症と呼吸上皮化生の発生匹数の増加と程度の増強が 10 ppm 以上の群で認められ、エオジン好性変化は 40 ppm 群で、萎縮、壊死、再生は 10 ppm 群で発生匹数の増加が認められた。エオジン好性変化、炎症、呼吸上皮化生の程度は軽度から中等度、壊死、萎縮、再生の程度はいずれも軽度であった。

呼吸上皮や嗅上皮の固有層に分布する腺には、呼吸上皮化生の発生増加と程度の増強が 10 ppm 以上の群で認められ、この病変の程度は軽度から重度であった。嗅上皮や固有層の腺にみられた非腫瘍性病変の形態変化は雄と同様であった。

<鼻咽頭>

エオジン好性変化の発生匹数の増加と程度の増強が 10 ppm 以上の群で認められ、その程度は軽度から中等度であった。

なお、2.5 ppm 群では脳に鉍質沈着の発生匹数の増加を示したが、投与濃度に対応した変化ではなかった。大腸のアミロイド沈着の発生匹数は 40 ppm 群で増加を示したがわずかな変化であった。その他、鼻腔の呼吸上皮エオジン好性変化、卵巣のアミロイド沈着の発生匹数または病変の程度が 40 ppm 群で減少した。

5 まとめ

B6D2F1/Cr1j マウスを用いて、アクリル酸メチルの雄 94 週間、雌 97 週間の吸入によ

るがん原性試験を行った結果、雌雄とも、腫瘍の発生増加は認められず、アクリル酸メチルの雌雄マウスに対するがん原性を示す証拠は得られなかった（no evidence of carcinogenic activity）と結論された。ただし、本試験ではすべての群でアミロイドーシスによる低体重と死亡例の増加が認められたことから、本試験の発がん性に対する検出力は低下していた可能性があり、条件がより適切であれば発がん性が示される可能性がある。

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 (マウス 雄)

			投与濃度 (ppm)	0	2.5	10	40	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
			検査動物数	50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	2	2	1	3			
	肝臓	肝細胞腺腫	3	4	1	2			
悪 性 腫 瘍	リンパ節	悪性リンパ腫	4	3	3	6			
	肝臓	肝細胞癌	1	2	4	0			
	肝臓	組織球性肉腫	2	1	0	3			

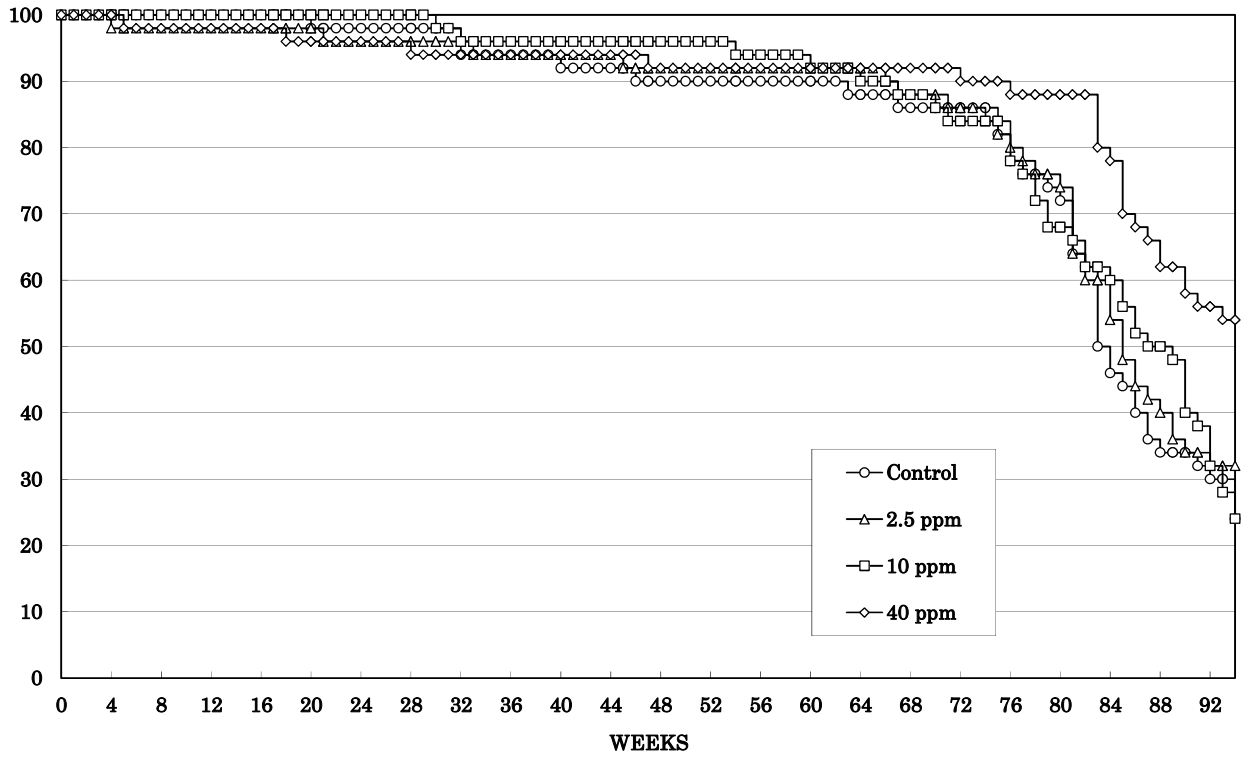
表2 アクリル酸メチルのがん原性試験における主な腫瘍発生 (マウス 雌)

			投与濃度 (ppm)	0	2.5	10	40	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
			検査動物数	50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	胃 (前胃)	扁平上皮乳頭腫	1	2	1	3			
	卵巣	嚢胞腺腫	2	3	0	3			
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	1	0	3	1			
悪 性 腫 瘍	リンパ節	悪性リンパ腫	8	7	8	7			
	肝臓	組織球性肉腫	2	3	5	2			
	子宮	組織球性肉腫	8	8	2 *	12			

* : $p \leq 0.05$ 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)

(%)

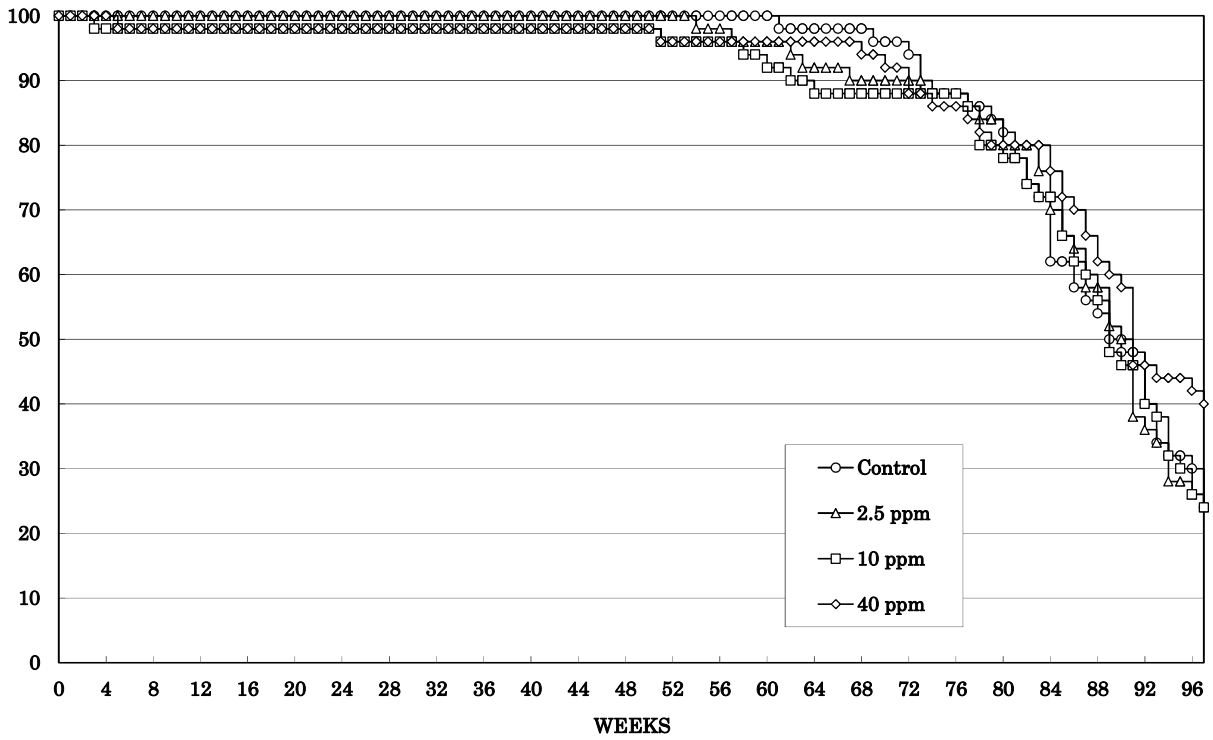


図1 アクリル酸メチルのがん原性試験における生存率 (マウス)

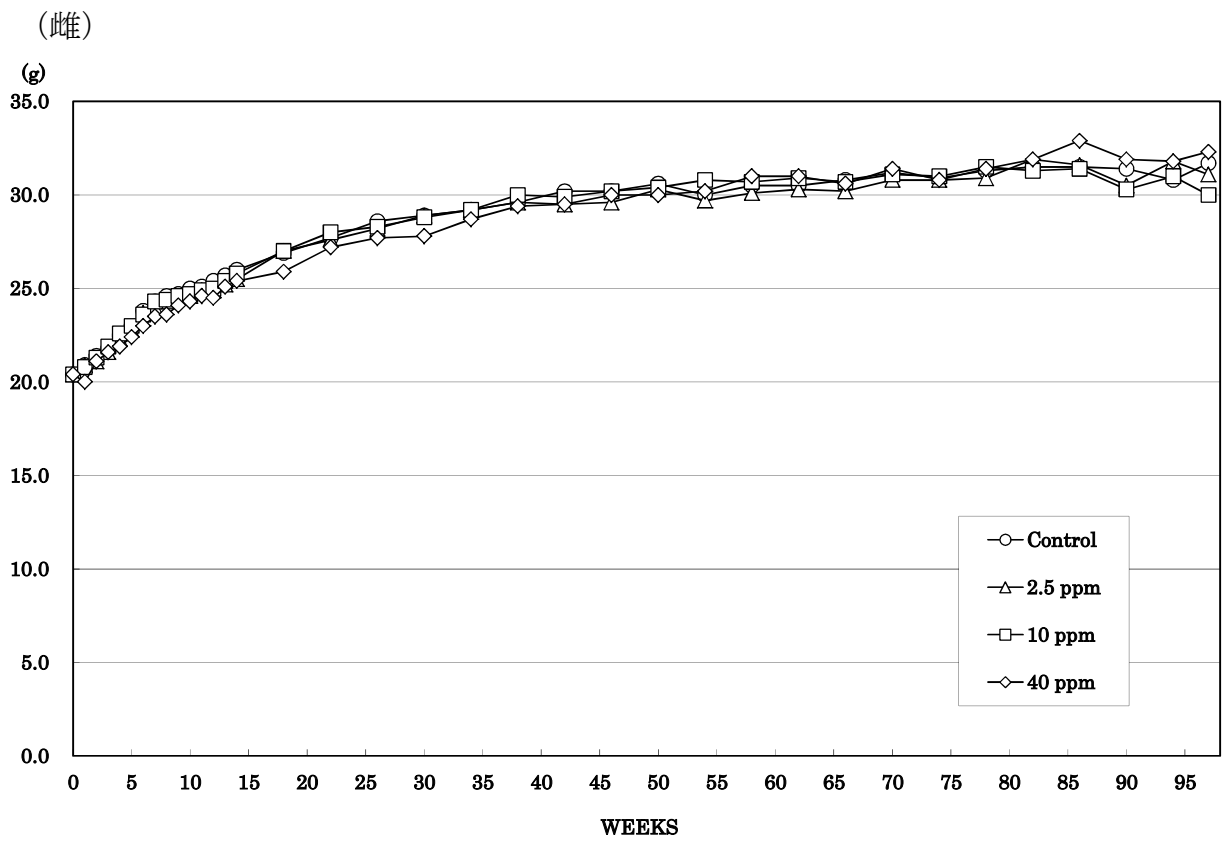
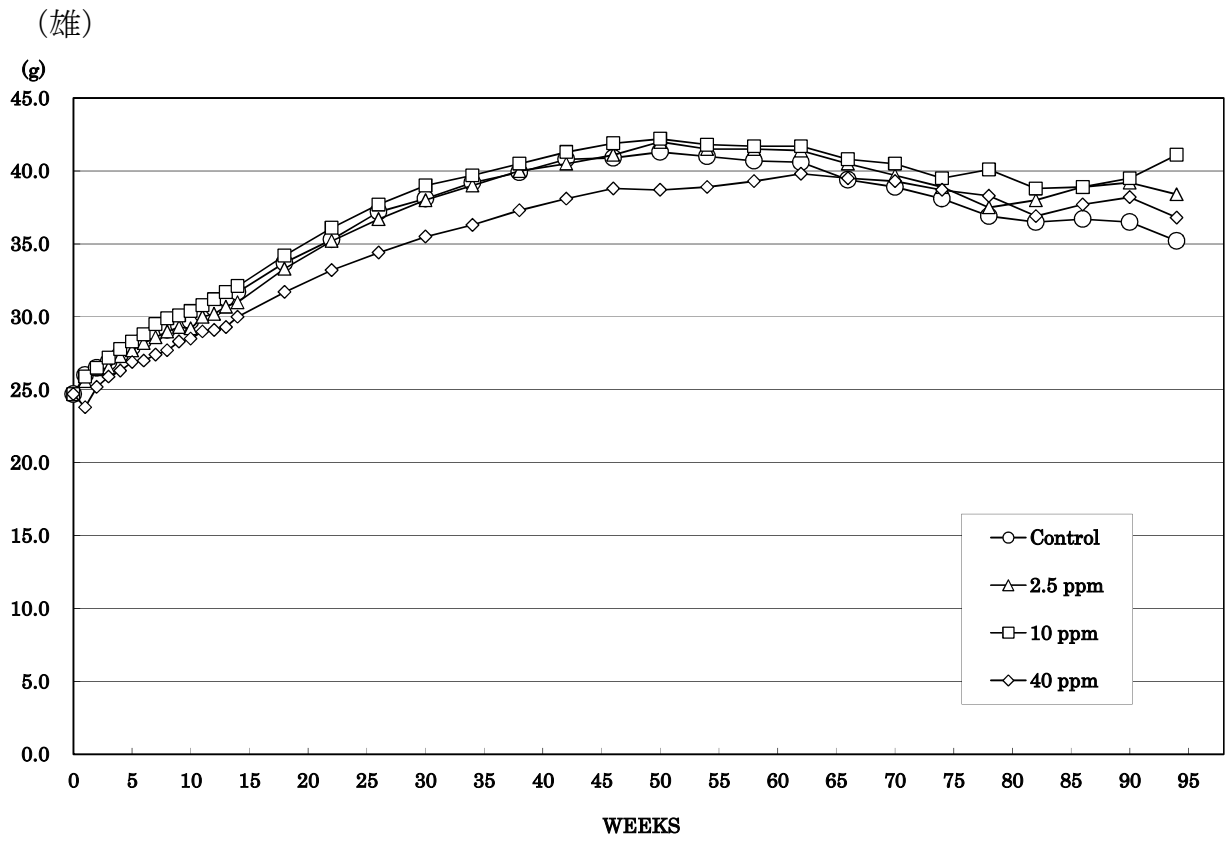


図2 アクリル酸メチルのがん原性試験における体重推移 (マウス)

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)