

アクリル酸の吸入ばく露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 被験物質について

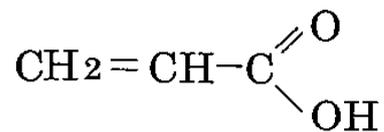
1-1 名称等

名称：アクリル酸 (Acrylic acid)

CAS No. : 79-10-7

1-2 構造式及び分子量 (文献 1)

構造式：



分子量：72.06

1-3 物理化学的性状等 (文献 1)

性状：無色の液体

沸点：141°C

蒸気圧：3.97mmHg (25°C)

比重：1.0511 (20°C/4°C)

溶解性：水、アルコールに可溶

保管条件：室温で暗所に保管

1-4 用途 (文献 2)

アクリル酸エステル、アクリロニトリル、ブタジエン、酢酸ビニルなどの他のモノマーと共重合させたものは、不織布バインダー、フロッキー加工用バインダー、繊維の改質剤などとして使用される。また、ポリアクリル酸塩類は高吸水性樹脂、増粘剤、凝集剤の用途がある。

1-5 生産量、製造業者 (文献 2、3)

製造・輸入量：2007年度 10万t~100万t

製造業者：大阪有機合成化学工業、日本触媒、大分ケミカル、三菱化学、出光興産

1-6 許容濃度等（文献2、4）

管理濃度：なし

日本産業衛生学会：なし

ACGIH：2ppm

労働安全衛生法：労働安全衛生施行令別表第1危険物（引火性の物）、同令第18条の2（名称等を通知すべき危険物及び有害物）

IARC：グループ3（ヒトに対する発がん性については分類できない物質）

1-7 変異原性

アクリル酸の変異原性については、Ames試験に関する陰性の報告が1報と、mouse lymphoma L5178 TK+/-アッセイに関する陽性の報告が2報ある。

Cameronら（文献5）は、Ames試験と Mouse Lymphoma L5178 TK+/-アッセイの2報を報告しており、Ames試験では、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535及びTA1537の4菌株を用いて、代謝活性化を用いない場合、ラット S9の代謝活性化を用いた場合及びハムスター S9の代謝活性化を用いた場合と、菌株ごとに3系列で試験を実施し、いずれの場合も陰性の結果を報告した。また、Mouse Lymphoma L5178 TK+/-アッセイでは、ラット S9の代謝活性化を用いた場合と代謝活性化を用いない場合で試験を実施しており、いずれの場合も陽性の結果を報告した。

さらに、Mooreら（文献6）は、Mouse Lymphoma L5178 TK+/-アッセイを代謝活性化を用いない場合でのみ実施し、遺伝子突然変異作用は陰性で、染色体異常誘発作用が陽性であることを報告している。

なお、Cameronらのアクリル酸に関しての Mouse Lymphoma L5178 TK+/-アッセイの結果には、コロニーの大きさのデータが無いため、この論文ではアクリル酸の突然変異誘発性が遺伝子突然変異によるものか、染色体の構造異常によるものかを判断することはできなかった。

2 目的

アクリル酸のがん原性を検索する目的でラットとマウスを用いた吸入による長期試験を実施した。

3 方法

試験は、ラット（F344/DuCrIj）とマウス（B6D2F1/Crlj）を用い、被験物質投与群3群と対照群1群の計4群の構成で、雌雄各群とも50匹、合計ラット400匹、マウス400匹を使用した。

被験物質の投与は、アクリル酸を1日6時間、1週5日間、104週間（2年間）、動物に

吸入ばく露することにより行った。投与濃度は、ラットは雌雄とも10、40 及び160 ppm（公比4）とした。マウスは雌雄とも2、8 及び32 ppm（公比4）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、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

4 結果

4-1 ラット

ラットでは、試験の結果、動物の生存率及び一般状態にアクリル酸の影響はみられなかった（図1）。

体重は、雌雄の 160 ppm群で増加の抑制がみられた。160 ppm群の最終体重は、対照群に対して雄は 87%、雌は 90%であった（図2）。摂餌量は雌雄の 160 ppm群が投与期間を通して低値を示し、投与の前半には、雌雄の 40 ppm群は多くの週で、雄の 10 ppm群ではわずかに低値を示した週があった。

病理組織学的検査の結果、雌雄ともアクリル酸に関連した腫瘍の発生増加は認められなかった（表1、2）。非腫瘍性病変としては、雌雄とも鼻腔に嗅上皮の萎縮、呼吸上皮化生、扁平上皮化生及び配列不整、呼吸上皮の扁平上皮化生並びに固有層の腺の呼吸上皮化生の発生増加が認められたが、その病変の程度はいずれも多く動物が軽度であり、10 ppm群にはアクリル酸の影響と考えられる変化はみられなかった。

また、本試験におけるアクリル酸のラットに対する 2年間吸入暴露による無毒性量（NOAEL）は、鼻腔への影響をエンドポイントとして 10 ppmであると判断した。

4-2 マウス

マウスでは、試験の結果、雄の 32 ppm群で生存率が高かった（図3）。一般状態にアクリル酸の影響はみられなかった。

体重は、雄の 32 ppm群は投与期間の中期まで増加の抑制がみられたが、それ以降は回復し、対照群と同様な体重推移を示した。雌ではアクリル酸の影響と思われる変化はみられなかった。32 ppm群の最終体重は、対照群に対して雄は 102%、雌は 99%であった（図4）。摂餌量は、32 ppm群の雄では、投与のほぼ全期間を通じ低値で推移し、雌では低値の週が散見された。8 ppm群の雄では 11週以降、雌では 42週まで低値の週が多くみられた。

病理組織学的検査の結果、雌雄ともアクリル酸に関連した腫瘍の発生増加は認められなかった（表3、4）。非腫瘍性病変としては、雌雄とも鼻腔と鼻咽頭にアクリル酸の影響がみられた。鼻腔では、嗅上皮と腺の呼吸上皮化生、嗅上皮と呼吸上皮のエオジン好性変化の発生が雌雄とも増加した。また、雄は嗅上皮の萎縮、雌は滲出液及び呼吸上皮の過形成の発生増加がみられた。また、鼻咽頭には雌雄ともエオジン好性変化の発生匹数の増加がみられた。この中で、雄では鼻腔の嗅上皮と固有層の腺の呼吸上皮化生、嗅上皮と呼吸

上皮のエオジン好性変化が、雌では鼻腔の嗅上皮と固有層の腺の呼吸上皮化生、嗅上皮のエオジン好性変化、鼻咽頭のエオジン好性変化が、それぞれ最低濃度の 2 ppmまで認められた。

また、本試験におけるアクリル酸のマウスに対する 2年間吸入暴露による最小毒性量 (LOAEL) は、鼻腔と鼻咽頭への影響をエンドポイントとして 2 ppmであると考えられた。

5 まとめ

ラットでは、雌雄とも腫瘍の発生増加は認められず、アクリル酸のラットに対するがん原性はないと結論する。

マウスでは、雌雄とも腫瘍の発生増加は認められず、アクリル酸のマウスに対するがん原性はないと結論する。

表1 アクリル酸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	皮下組織	線維腫	5	6	5	6		
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	3	1	1	4		
	肝臓	肝細胞腺腫	6	1	1	2		
	膵臓	島細胞腺腫	5	3	3	7		
	下垂体	腺腫	11	9	9	7		
	甲状腺	C-細胞腺腫	8	15	11	7		
	副腎	褐色細胞腫	8	5	5	7		
	精巣	間細胞腫	37	43	45 *	42		
	包皮腺	腺腫	3	1	1	1		
悪性 腫瘍	脾臓	単核球性白血病	4	5	5	1		
	甲状腺	C-細胞癌	5	1	2	3		
	腹膜	中皮腫	1	3	5	2		

表2 アクリル酸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	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	3	1	0	1		
	下垂体	腺腫	14	16	12	15		
	甲状腺	C-細胞腺腫	6	7	5	3		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	6	3	5	8		
	乳腺	線維腺腫	5	8	7	7		
悪性 腫瘍	脾臓	単核球性白血病	3	2	4	2		

*: $p \leq 0.05$ 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)

表3 アクリル酸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	8	32	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	4	3	3	4		
	肝臓	肝細胞腺腫	18	15	14	14		
	胆嚢	乳頭状腺腫	1	0	3	1		
	ハーダー腺	腺腫	0	2	4	5 *		
悪性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	3	5	6	7		
	リンパ節	悪性リンパ腫	6	10	3	9		
	肝臓	肝細胞癌	17	13	7 *	3 **		↓↓
		血管肉腫	3	0	2	0		
	肝臓	肝細胞腺腫 + 肝細胞癌	29	24	20	16 **		↓
		血管腫 + 血管肉腫	5	0 *	3	1		

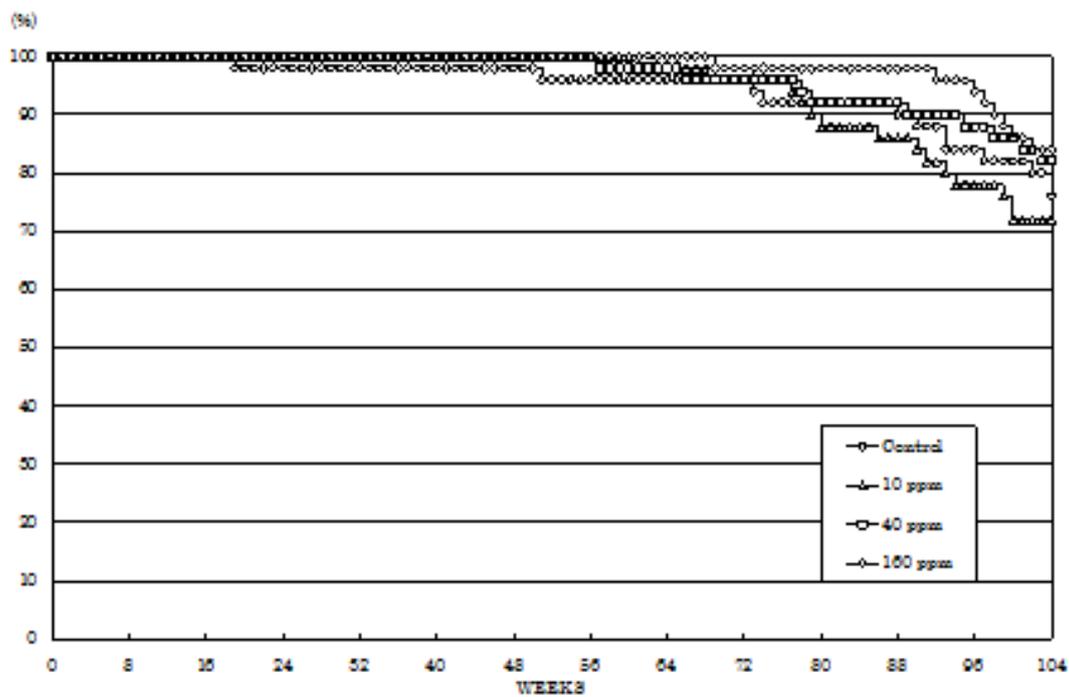
表4 アクリル酸のがん原性試験における主な腫瘍発生 (マウス 雌)

		投与濃度 (ppm)	0	2	8	32	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性 腫瘍	肝臓	肝細胞腺腫	7	2	2	2		
		血管腫	1	0	3	2		
	下垂体	腺腫	10	7	9	11		
		卵巣	囊胞腺腫	4	1	2	1	
悪性 腫瘍	リンパ節	悪性リンパ腫	19	13	12	18		
	肝臓	肝細胞癌	2	2	1	2		
		血管肉腫	3	1	0	0		
		組織球性肉腫	4	2	1	4		
	子宮	組織球性肉腫	17	13	12	13		
乳腺	腺癌	3	1	1	2			
	肝臓	肝細胞腺腫 + 肝細胞癌	9	4	3	4		
		血管腫 + 血管肉腫	4	1	3	2		

* : $p \leq 0.05$ 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)

図1 アクリル酸のラットを用いたがん原性試験における生存率

(雄)



(雌)

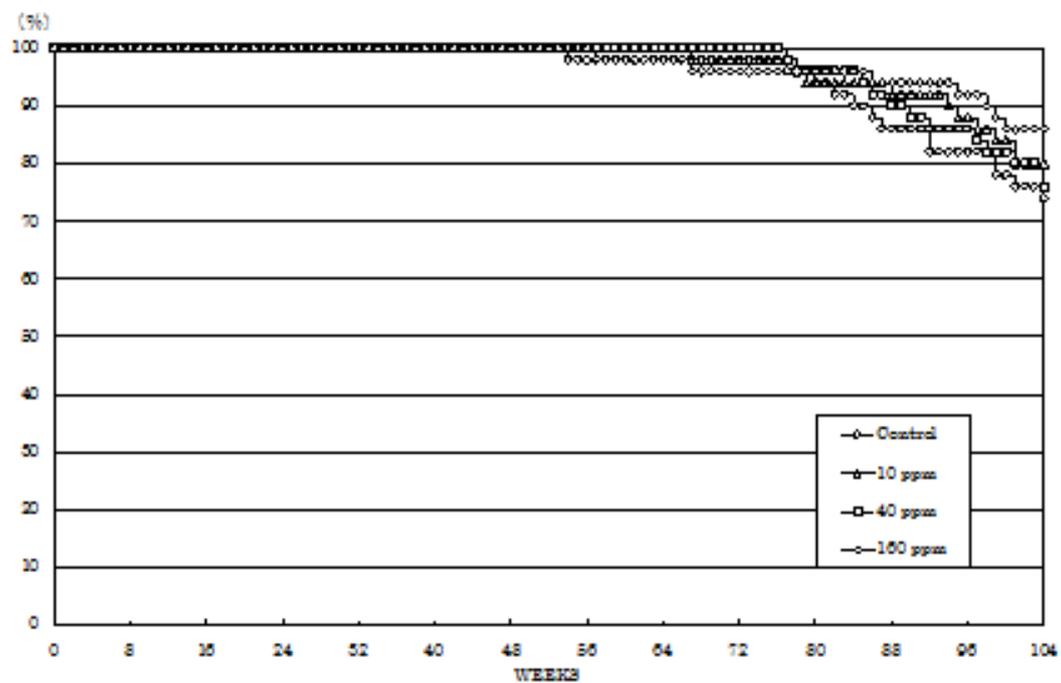
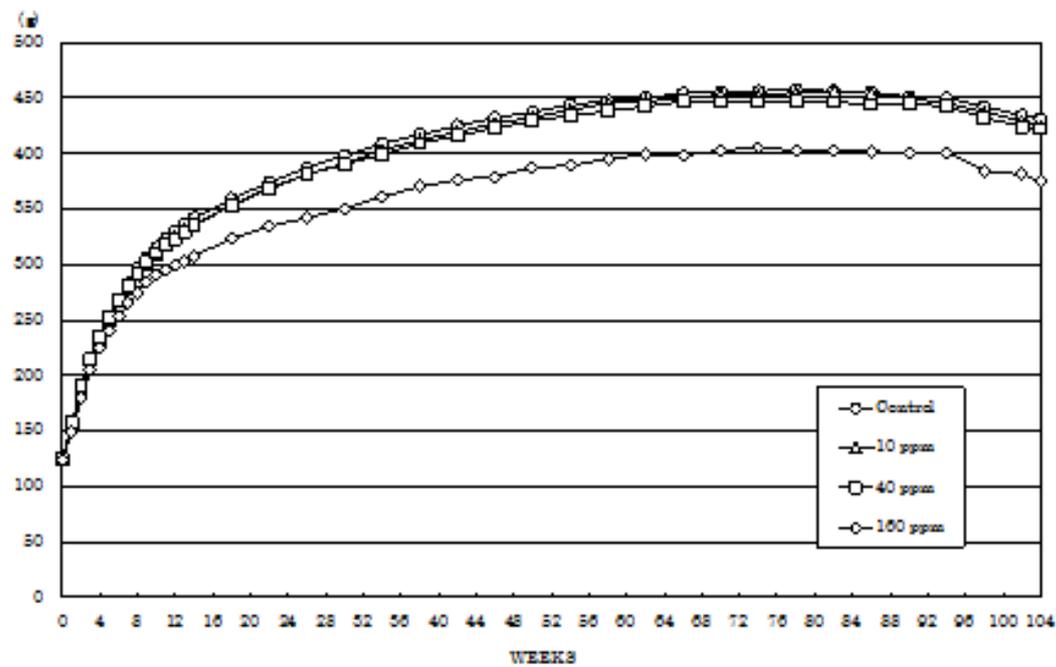


図2 アクリル酸のラットを用いたがん原性試験における体重推移

(雄)



(雌)

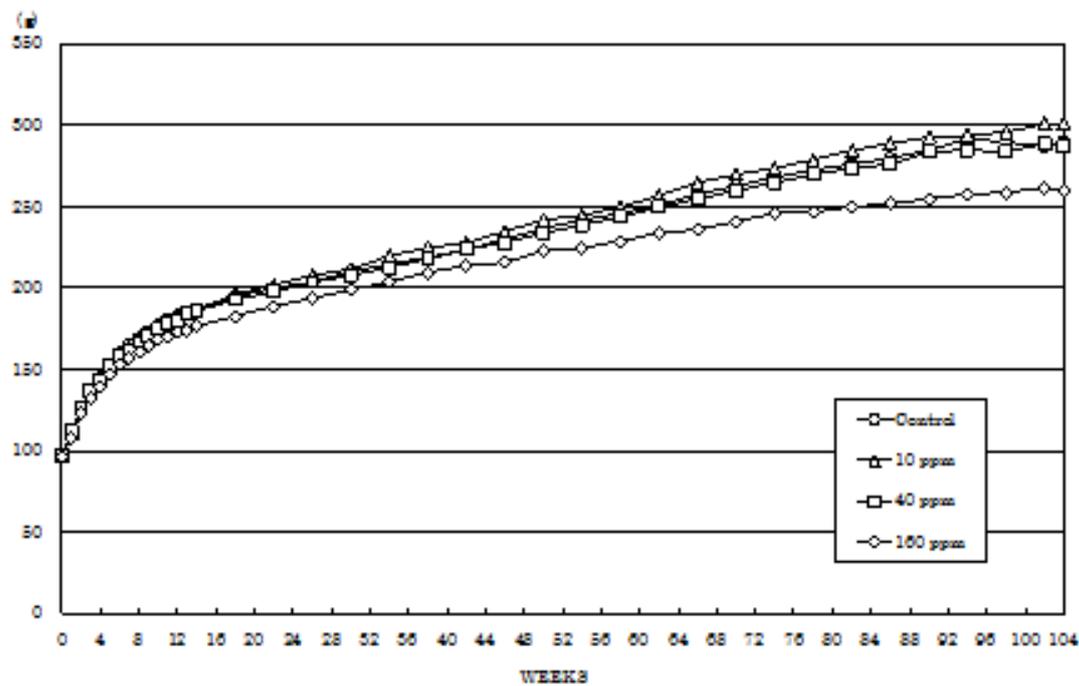
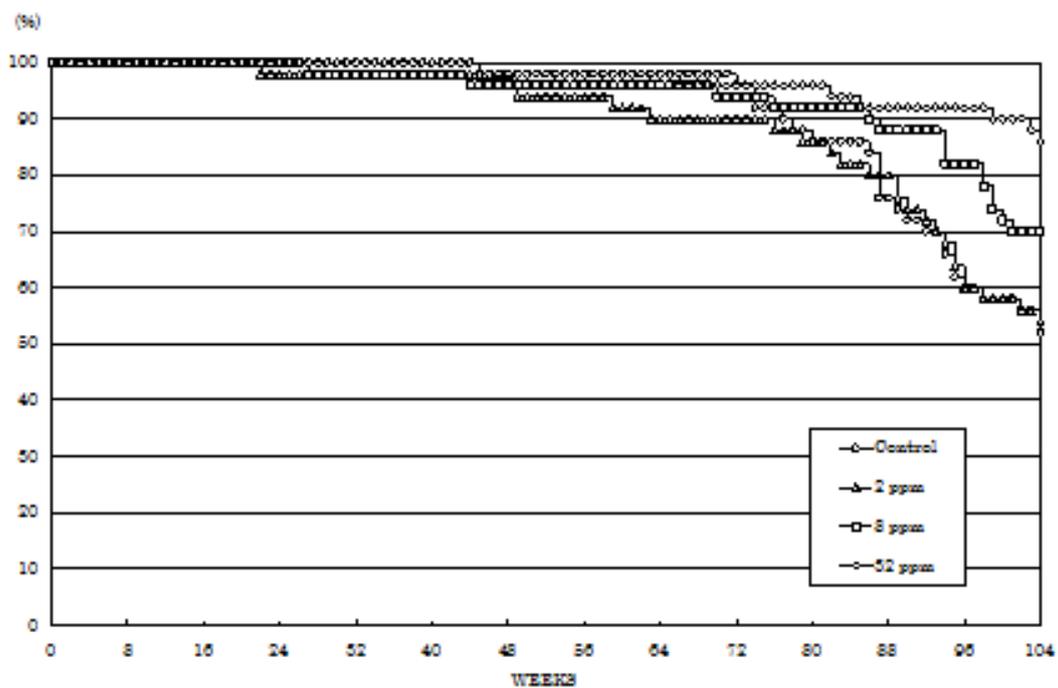


図3 アクリル酸のマウスを用いたがん原性試験における生存率

(雄)



(雌)

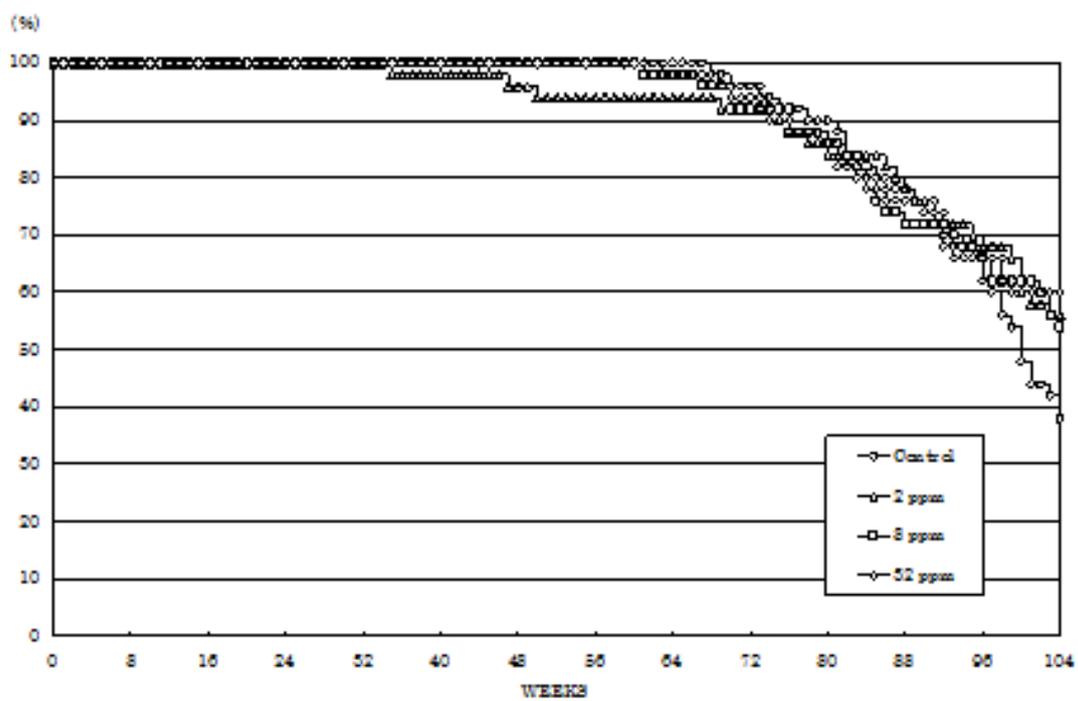
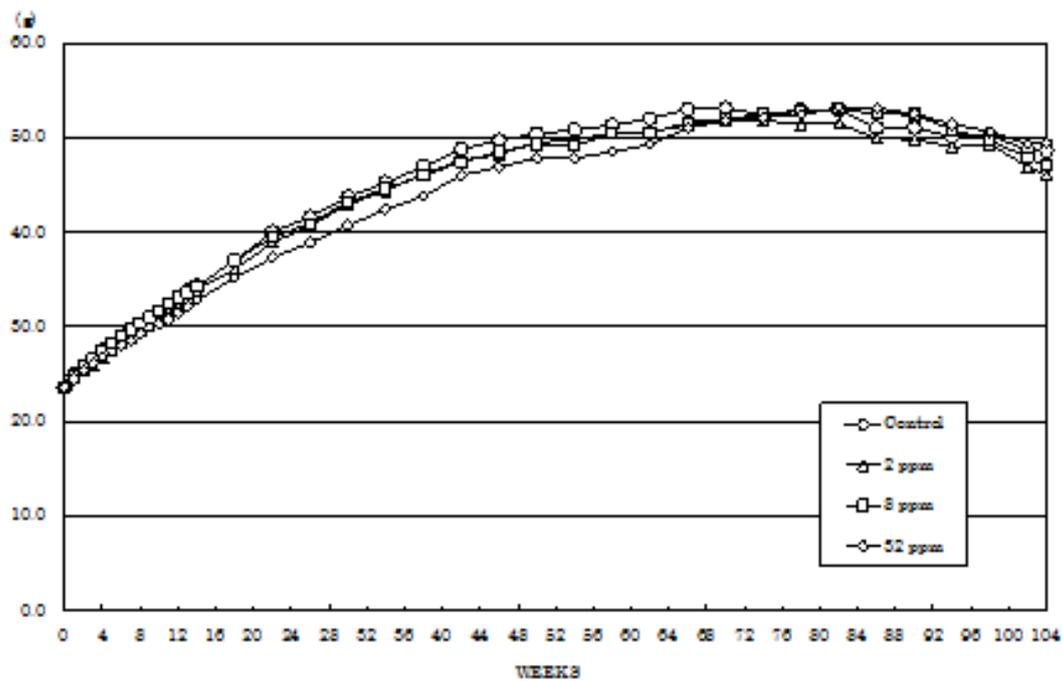
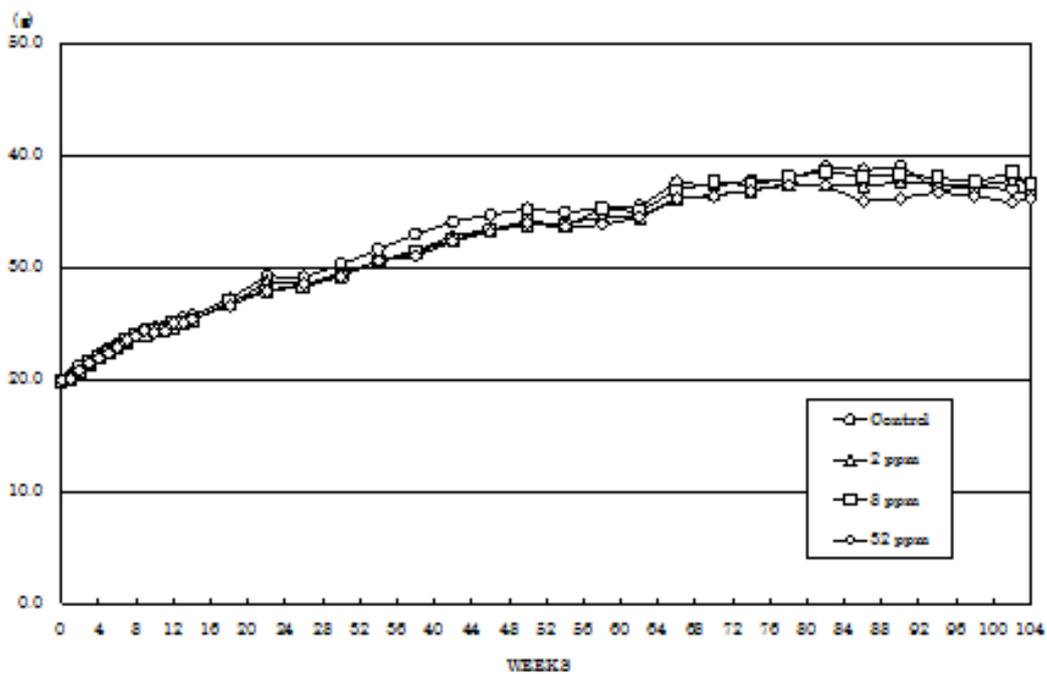


図4 アクリル酸のマウスを用いたがん原性試験における体重推移

(雄)



(雌)



文献

1. U.S. National Library of Medicine, Specialized Information Services 2005. Acrylic acid Chemical/Physical Properties. Hazardous Substances DataBank(HSDB). Available: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> [accessed 13 November 2007].
2. 化学工業日報社.2011.2011年版 15911 の化学商品. 東京: 化学工業日報社, 354-455.
3. 経済産業省.2009.化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成19年度実績)結果報告(確報)
4. 安全衛生情報センターモデルMSDS(アクリル酸) Available: <http://www.jaish.gr.jp>[accessed 05 October 2011].
5. Cameron T, Rogera-Back A, Lowlor T, Harbell J, Seifried H and Dunkel V, 1991. Genotoxicity of Multifunctional Acrylates in the Salmonella/Mammalian-Microsome Assay and Mouse Lymphoma TK+/-Assay. Environmental and Molecular Mutagenesis. 17: 264-271.1998.
6. Moore M, Amtower A, Doerr C, Brock K and Dearfield K, 1988. Genotoxicity of Acrylic Acid, Methyl Acrylate, Ethyl Acrylate, Methyl Methacrylate, and Ethyl Methacrylate in L5178Y Mouse Lymphoma Cells. Environmental and Molecular Mutagenesis.11:49-63.