

メチルアミン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：メチルアミン (Methylamine)

CAS No. : 74-89-5

1-2 構造式及び分子量 (文献 1)

構造式： $\text{H}_3\text{C}-\text{NH}_2$

分子量：31.06

1-3 物理化学的性状等 (文献 1)

性状：無色の気体

沸点： -6.3°C 蒸気圧： $2.65 \times 10^3 \text{ mmHg}$ (25°C)

溶解性：水、エタノール、アセトンに可溶

保管条件：室温で暗所に保管

1-4 用途 (文献 2)

農薬・医薬品、染料、スラリー爆薬などの原料として使用される。

1-5 生産量、製造業者 (文献 2、3)

製造・輸入量：100t~1,000t

製造業者：三菱ガス化学、日産化学工業

輸入業者：エアプロダクツジャパン、タミンコ

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：10ppm

ACGIH：TWA 5ppm, STEL 15ppm

労働安全衛生法：労働安全衛生施行令別表第 1 危険物 (可燃性のガス)、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 : 未評価

1-7 変異原性

メチルアミンの変異原性については、微生物変異原性試験での陰性の報告が2報と、マウスリンパ腫を用いた遺伝子突然変異試験での陽性の報告が1報ある。

微生物変異原性試験の2報のうちの1つは、NTPで実施したプレインキュベーション法による試験(文献5)であり、33~10000 $\mu\text{g/plate}$ のメチルアミン(溶媒:水)でネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537を用いて、ラット及びハムスター S9を用いた代謝活性化による場合とよらない場合の両方で試験を実施している。試験結果は、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株においても陰性であった。

もう1つは、当センターで実施したガス暴露法による試験(文献6)であり、メチルアミンをガス化して0.005~50%(陰性対照:空気)の濃度で、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537及び大腸菌 WP2uvrAに、ラット S9を用いた代謝活性化による場合とよらない場合の両方で暴露を実施した。試験結果は、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株においても陰性であった。

従って、上記のそれぞれの試験条件では、プレインキュベーション法とガス暴露法の両方で、微生物に対して変異原性を示さなかった。

マウスリンパ腫を用いた遺伝子突然変異試験(文献7)は、Caspary (1986)らの報告であり、0.325~5.2 mMのメチルアミン(溶媒:水)で代謝活性化系によらない場合のみで、マウスリンパ腫 L5178Yを用いて実施している。試験結果は陽性であり、ほ乳類の培養細胞に対して遺伝子突然変異を誘発することを示した。

2 目的

メチルアミン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/DuCr1Cr1j) とマウス (B6D2F1/Cr1j) 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、メチルアミンを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5、20及び80 ppm(公比4)とした。マウスは雌雄とも5、15及び45 ppm(公比3)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

メチルアミンの暴露の結果、生存率にメチルアミンの暴露による影響はみられなかった（図1）。

一般状態では、雌の 80 ppm群で外部腫瘍の発生がやや多かったが、それに関連する腫瘍の発生増加はみられなかった。

体重は、雄の 80 ppm群で投与期間の初期に軽度の増加抑制がみられたが、投与 8 週以降は回復し、対照群と同様な体重推移を示した。雌ではメチルアミンの影響と思われる変化はみられなかった（図2）。

摂餌量にもメチルアミンの影響と思われる変化はみられなかった。

病理組織学的検査の結果は次のとおり。

一雄

1) 腫瘍性病変（表1）

被験物質の暴露による腫瘍の発生増加はみられなかった。

なお、下垂体の腺腫の発生が対照群の 8匹、16%、5 ppm群の 11匹、22%、20 ppm群と 80 ppm群の各 17匹、34%にみられ、Peto検定（有病率法、死亡率法+有病率法）で増加傾向を示し、Fisher検定で 20 ppm群と 80 ppm群に増加がみられた。しかしながら、20 ppm群と 80 ppm群における下垂体腺腫の発生率 34%は、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 10%～最大 66%、平均発生率 31.0%）内であった。また、下垂体の腺腫と腺癌を合わせた発生が、対照群の 8匹、16%、5 ppm群の 12匹、24%、20 ppm群の 17匹、34%、80 ppm群の 18匹、36%にみられ、Peto検定（有病率法、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 20 ppm群と 80 ppm群に増加がみられた。しかしながら、20 ppm群と 80 ppm群における腺腫と腺癌を合わせた発生率 34%と 36%は、いずれの投与群も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 10%～最大 66%、平均発生率 32.3%）内であった。従って、下垂体の腺腫の発生及び腺腫と腺癌を合わせた発生の増加は、被験物質の暴露による影響ではないと判断した。

また、脾臓の単核球性白血病の発生が Peto検定（死亡率法）で増加傾向を示した。しかし、Fisher検定では投与群に発生増加はみられず、また、各投与群における単核球性白血病の発生（5 ppm群：6匹、12%、20 ppm群：4匹、8%、80 ppm群：10匹、20%）は、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 2%～最大 22%、平均発生率 11.5%）内であることから、脾臓の単核球性白血病の発生は被験物質の暴露による影響ではないと判断した。

2) 非腫瘍性病変

<鼻腔>

呼吸上皮に病変の増加が観察された。

呼吸上皮領域の炎症と扁平上皮化生の発生匹数の増加が 80 ppm群で認められ、これらの病変の程度は多くの動物で軽度であった。呼吸上皮領域の炎症は呼吸上皮から固有層にかけて、好中球やリンパ球を中心とした炎症性細胞浸潤がみられる変化であり、主に、鼻の前方に近い切り出しレベル1の鼻骨甲介の先端、上顎甲介及び鼻腔側壁に認められた。呼吸上皮の扁平上皮化生は、呼吸上皮が扁平上皮に置き換えられた変化であり、切り出しレベル1の鼻甲介の先端、上顎甲介の上部及び鼻中隔に認められた。また、80 ppm群では、移行上皮の過形成の発生がわずかに増加し、呼吸上皮の潰瘍が少数例に認められた。

その他、鼻腔の異物性鼻炎の発生が 80 ppm群で減少した。

なお、80 ppm群の肝臓のヘルニアの発生が、対照群との間に統計学的に有意な差を示したが、先天的要因で起こる変化であり、被験物質の影響ではなかった。

一雌

1) 腫瘍性病変 (表2)

被験物質の暴露による腫瘍の発生増加はみられなかった。

なお、乳腺では線維腺腫の発生が Peto検定 (有病率法、死亡率法+有病率法) と Cochran-Armitage検定で増加傾向を示した。しかし、各投与群における線維腺腫の発生 (5 ppm群 : 3匹、6%、20 ppm群 : 5匹、10%、80 ppm群 : 10匹、20%) は、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 20%、平均発生率 11.2%) 内であった。また、線維腺腫、腺腫と腺癌を合わせた発生が Peto検定 (有病率法、死亡率法+有病率法) と Cochran-Armitage検定で増加傾向を示した。しかし、各投与群における線維腺腫、腺腫と腺癌を合わせた発生 (5 ppm群 : 3匹、6%、20 ppm群 : 6匹、12%、80 ppm群 : 12匹、24%) も、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 26%、平均発生率 14.3%) 内であった。従って、乳腺の線維腺腫の発生及び線維腺腫、腺腫と腺癌を合わせた発生の増加は、被験物質の暴露による影響ではないと判断した。

2) 非腫瘍性病変

<鼻腔>

呼吸上皮に病変の増加が観察された。呼吸上皮領域の炎症と扁平上皮化生の発生匹数の増加が 80 ppm群で認められ、これらの病変の程度はほとんどの動物で軽度で

あった。また、80 ppm群では、移行上皮の過形成の発生がわずかに増加し、呼吸上皮の潰瘍が少数例に認められた。

これらの結果より、本試験におけるメチルアミンのラットに対する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20 ppmであると考えられた。

4-2 マウス

メチルアミンの暴露の結果、生存率及び一般状態にメチルアミンの暴露による影響はみられなかった（図3）。

体重は、雄の45 ppm群では投与期間の初期に軽度の増加抑制がみられ、また、投与期間の終盤、対照群に比べやや低値であった。雌では、15 ppm群と45 ppm群は投与26週以降、対照群に比べ体重はやや低値であったが、投与期間の後半は両群とも対照群と同様に推移した（図4）。

摂餌量は、雄ではメチルアミンの影響と思われる変化はみられなかった。雌は投与18週から54週にかけて、各投与群において摂餌量がやや低値であった。

病理組織学的検査の結果は次のとおり。

—雄

1) 腫瘍性病変（表3）

被験物質の暴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>

移行上皮に病変の増加が観察された。移行上皮領域の炎症と上皮過形成の発生匹数の増加が45 ppm群で認められた。移行上皮の過形成は鼻腔前方の移行上皮が増生して多層化を示す変化、移行上皮領域の炎症は移行上皮と固有層に好中球やリンパ球を中心とした炎症細胞浸潤がみられる変化で、いずれの例も軽度であった。

その他、鼻腔の固有層の腺の呼吸上皮化生が全投与群で、脳の鉍質沈着が15 ppm以上の群で、それぞれ発生匹数が減少した。

—雌

1) 腫瘍性病変（表4）

被験物質の暴露による腫瘍の発生増加はみられなかった。

なお、骨の骨肉腫の発生が、対照群の1匹、2%、5 ppm群と15 ppm群の0匹、0%、

45 ppm群の 3匹、6%にみられ、Peto検定（死亡率法+有病率法）と Cochran-Armitage検定で増加傾向を示したが、Fisher検定では増加を示さなかった。45 ppm群の発生は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 2%、平均発生率 0.4%）を超えたが、45 ppm群の発生は 3匹と僅かであったこと、また、対照群にも発生がみられたことから、骨肉腫の発生増加は被験物質の暴露による増加とは判断しなかった。また、下垂体の腺腫の発生が、対照群の 4匹、8%、5 ppm群の 9匹、18%、15 ppm群の 8匹、16%、45 ppm群の 13匹、27%にみられ、Peto検定（有病率法、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45 ppm群に発生増加がみられた。しかし、各投与群の発生率は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 2%～最大 34%、平均発生率 14.8%）内であった。従って、下垂体の腺腫の発生増加は被験物質の暴露による影響ではないと判断した。

2) 非腫瘍性病変

<鼻腔>

移行上皮と嗅上皮に病変の増加が観察された。

移行上皮領域には炎症と上皮過形成の発生匹数の増加が 15 ppm以上の群で、扁平上皮化生の発生匹数の増加が 45 ppm群で認められた。移行上皮の過形成と炎症は雄と同様の変化で、ほとんどの例で軽度であった。移行上皮の扁平上皮化生は、移行上皮部の呼吸上皮が扁平上皮に置き換えられた変化であり、ほとんどの例で軽度であった。嗅上皮ではエオジン好性変化の発生匹数の増加が 45 ppm群で認められた。

なお、移行上皮の潰瘍（対照群：0匹、5 ppm群：1匹、15 ppm群：2匹、45 ppm群：3匹）が投与群に少数例みられたが、それぞれ極めて軽度の変化であり、雄にはみられなかったことから、被験物質の暴露の影響とは断定できなかった。

これらの結果より、本試験におけるメチルアミンのマウスに対する 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 5 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、メチルアミン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、メチルアミンのマウスに対するがん原性はないと結論する。

表1 メチルアミン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	5	20	80	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	3	3	1		
	皮下組織	線維腫	4	2	4	5		
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	5	4	8	3		
	膵臓	島細胞腺腫	5	5	4	5		
	下垂体	腺腫	8	11	17 *	17 *	↑	
	甲状腺	C-細胞腺腫	9	7	12	4		
	副腎	褐色細胞腫	5	10	4	8		
	精巣	間細胞腫	37	44	34	33		
悪性 腫瘍	脾臓	単核球性白血病	6	6	4	10	↑ ^a	

表2 メチルアミン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	5	20	80	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	17	15	16	15		
	甲状腺	C-細胞腺腫	6	10	3	7		
	副腎	褐色細胞腫	4	1	0	2		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	8	4	7	9		
	乳腺	線維腺腫	5	3	5	10	↑	↑
悪性 腫瘍	脾臓	単核球性白血病	6	6	9	5		

いずれかの群に5%以上の発生が認められた腫瘍を記載した。

a: 死亡率法のみ有意に増加

*: $p \leq 0.05$ 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 メチルアミン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	5	15	45	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	6	4	2	3		
	肝臓	肝細胞腺腫	9	5	7	7		
	ハーダー腺	腺腫	1	1	5	0		
悪性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	2	5	2	5		
	リンパ節	悪性リンパ腫	11	5	11	8		
	脾臓	血管肉腫	1	3	2	1		
	肝臓	肝細胞癌	4	7	3	5		
		血管肉腫	2	6	1	2		
		組織球性肉腫	1	3	1	2		

表4 メチルアミン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	5	15	45	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数			50 ¹⁾	50	50	50 ¹⁾		
良性 腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	0	2	1	3		
	肝臓	肝細胞腺腫	4	1	3	3		
	下垂体	腺腫	4	9	8	13 [*]	↑	↑
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	1	3	0	3		
悪性 腫瘍	リンパ節	悪性リンパ腫	16	17	16	20		
	肝臓	組織球性肉腫	4	1	2	1		
	下垂体	腺癌	2	2	0	0		
	子宮	組織球性肉腫	11	13	8	10		
	骨	骨肉腫	1	0	0	3	↑	↑
	皮下	線維肉腫	0	3	2	1		

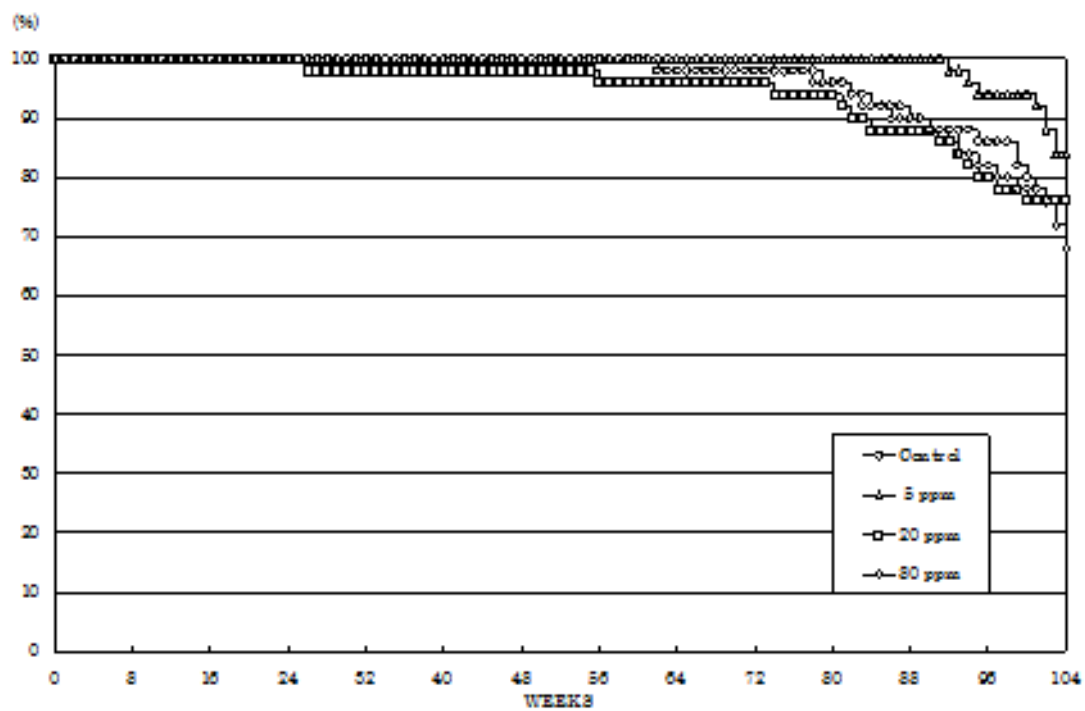
いずれかの群に5%以上の発生が認められた腫瘍を記載した。

1) : 下垂体の検索数 49

* : $p \leq 0.05$ 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 メチルアミンのラットを用いたがん原性試験における生存率

(雄)



(雌)

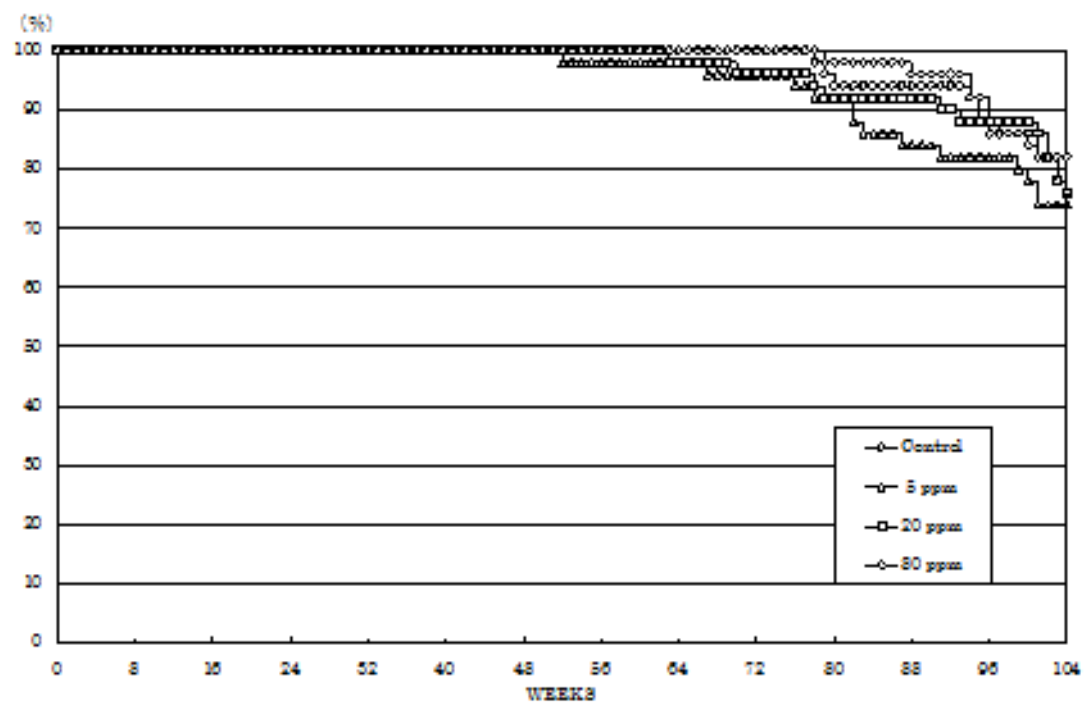
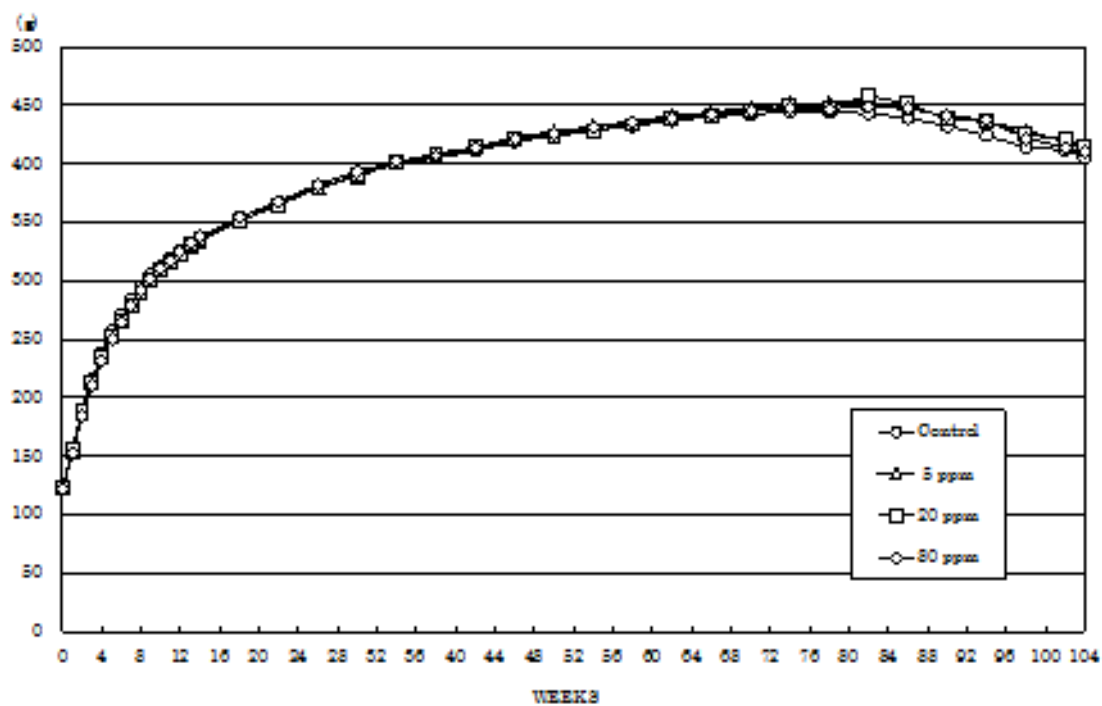


図2 メチルアミンのラットを用いたがん原性試験における体重推移

(雄)



(雌)

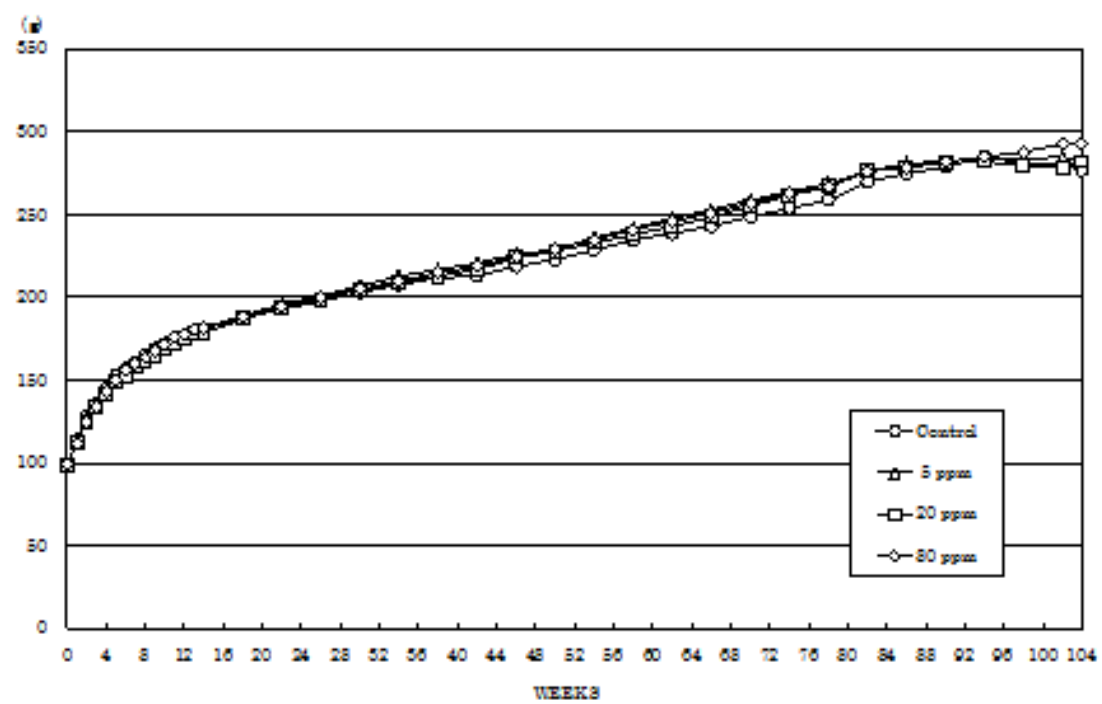
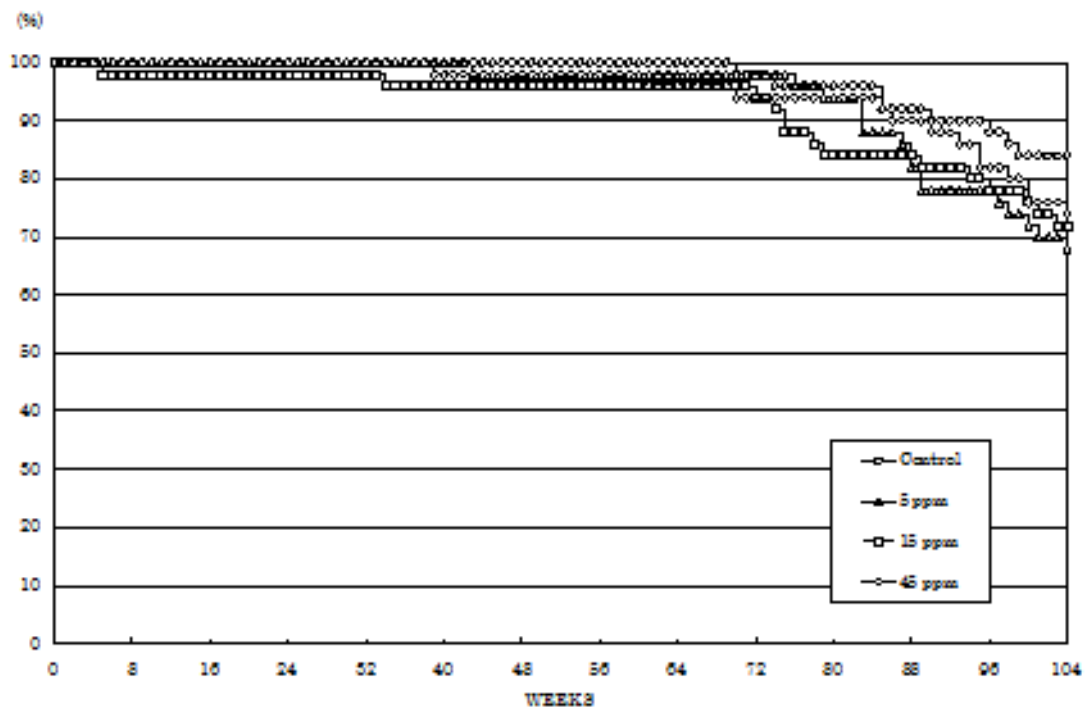


図3 メチルアミンのマウスを用いたがん原性試験における生存率

(雄)



(雌)

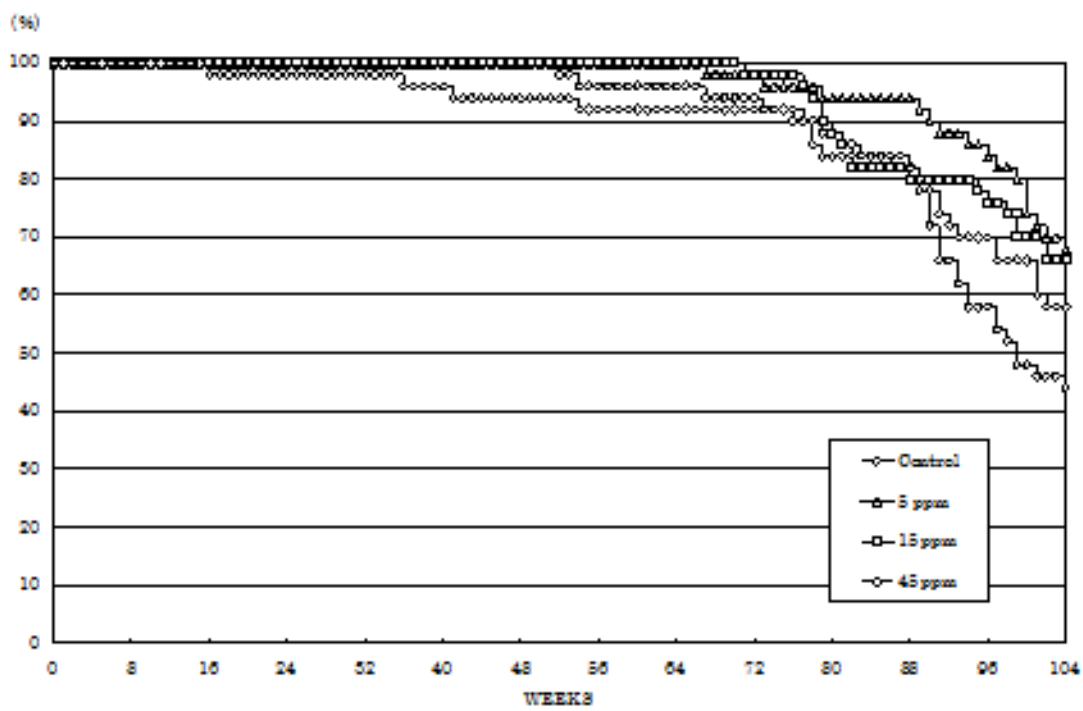
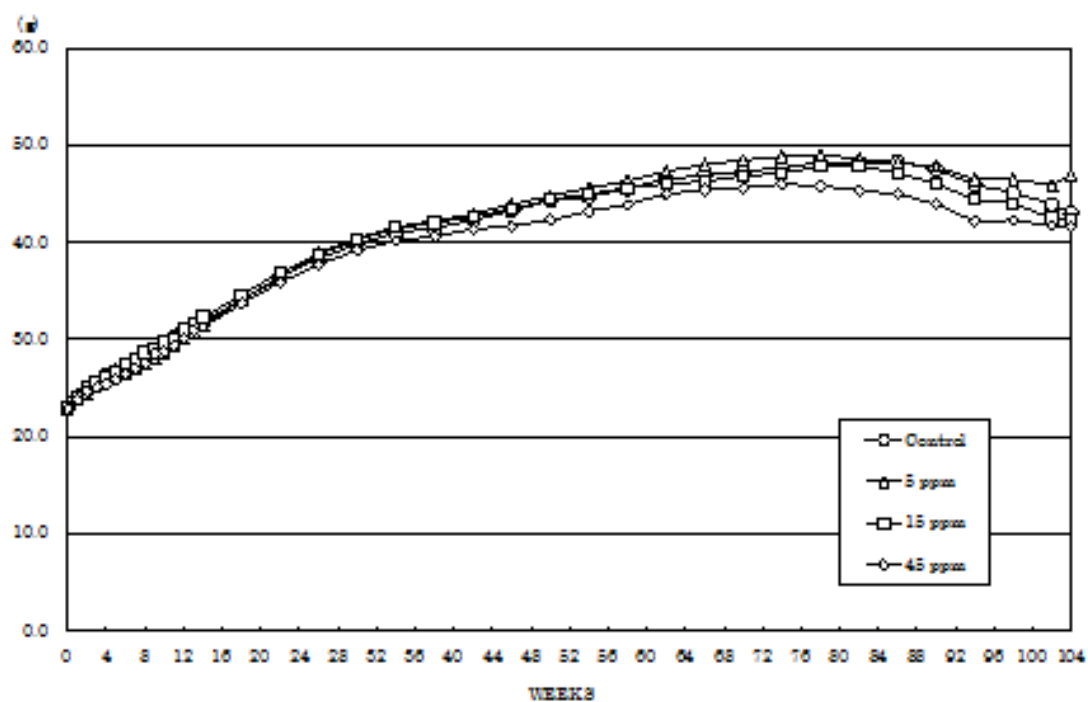
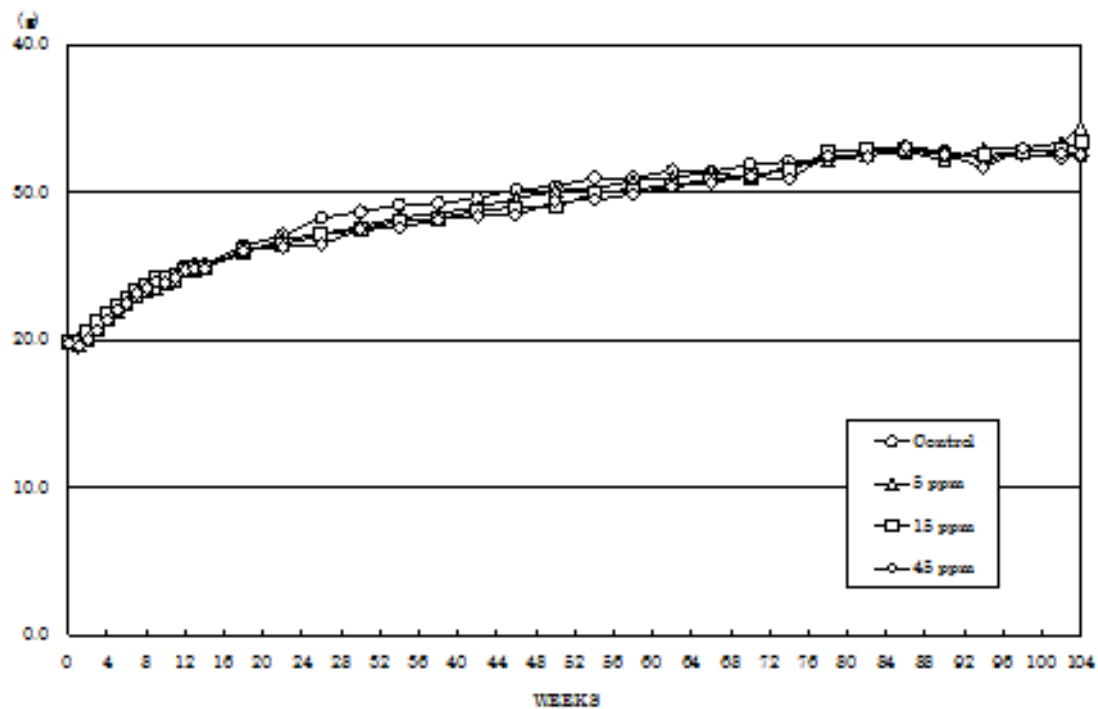


図4 メチルアミンのマウスを用いたがん原性試験における体重推移

(雄)



(雌)



文献

1. U.S. National Library of Medicine, Specialized Information Services 2007. Methylamine Chemical/Physical Properties. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). Available: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> [accessed 2007/01/19].
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, 624-626.
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(メチルアミン) Available: <http://www.jaish.gr.jp>[accessed 27 August 2012].
5. National Toxicology Program. 1982. Database Search Application. Methylamine, Genetic Toxicity Studies. Available: http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm. [accessed 2011/08/17].
6. 日本化学物質安全・情報センター . 1997.「既存化学物質 変異原性試験データ集(補遺版)」。東京: 日本化学物質安全・情報センター . 250-252.
7. Caspary WJ, Myhr B. 1986. Mutagenicity of methylisocyanate and its reaction products to cultured mammalian cells. Mutation Research. 174: 285-293.