

## メタクリル酸ブ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

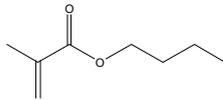
名称：メタクリル酸ブチル (Butyl methacrylate)

別名：n-ブチルメタクリレート

CAS 番号：97-88-1

## 1-2 構造式及び分子量 (文献 1、2)

構造式：



分子量：142.20

## 1-3 物理化学的性状等 (文献 1、2)

性状：無色透明の液体

比重：0.8936 (20°C)

沸点：160°C

蒸気圧：2.12 mmHg (25°C)

溶解性：エタノール、エチルエーテルに可溶。水に800 mg/L (25°C) 溶解

保管条件：室温、暗所に保管

## 1-4 製造量等 (文献 3、4)

製造、輸入量はメタクリル酸アルキル(C=2~20)として20,000 t 以上30,000 t 未満 (H28年度製造・輸入数量)

排出・移動量 52,519 kg (H28年度PRTRデータの概要)

## 1-5 用途 (文献 2)

可塑性樹脂、繊維処理剤、紙加工用、紙コーティング材、潤滑油添加剤、金属表面処理剤、塗料内部可塑剤。

## 1-6 許容濃度等

管理濃度：未設定

日本産業衛生学会：未設定

ACGIH：未設定

IARC：情報なし

DFG：Sh(皮膚感作性) (文献5)

## 2 目的

メタクリル酸ブ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、メタクリル酸ブチルを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）、30、125及び500 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

メタクリル酸ブチルのばく露の結果、動物の生存率は、雄の500 ppm群で低下が認められたが、雌では対照群と比較して差を認めなかった。一般状態では、雌雄ともメタクリル酸ブチルばく露の影響と考えられる所見の増加は認められず、体重は雌雄の500 ppm群で投与期間を通して低値傾向で推移した。摂餌量は、雄の500 ppm群で投与終期に、雌の500 ppm群で投与中期以降に低値が散見された。また、雄の125 ppm群では投与中期に、雌の30 ppm群と125 ppm群では投与初期から中期にかけて高値が散見された。

### 病理組織学的検査の結果

#### —雄—

##### ① 腫瘍性病変

##### <脾臓>

単核球性白血病の発生は、対照群で8匹（16%）、30 ppm群で8匹（16%）、125 ppm群で11匹（22%）、500 ppm群で14匹（28%）に認められ、Peto検定（死亡率法、死亡率法+有病率法）で有意な増加を示した。なお、単核球性白血病は肉眼的観察で脾臓の腫大として認められ、胸水を伴う例もみられた。

単核球性白血病により死亡/瀕死した動物（Peto検定致死腫瘍例）は、対照群5匹に対して500 ppm群11匹であり、この6匹の増加による500 ppm群における生存率の低下がPeto検定の判定に反映されたものと考えられた。脾臓の単核球性白血病は、F344ラットに好発する自然発生腫瘍の一つであり（文献6、7）、本試験における対照群の発生数は、直近10年間（13試験、649匹）のヒストリカルコントロールデータ（最小4%～最大14%、平均9.4%）と比較し、その最大発生数を1例超えていたが、当センターの全ヒストリカルコントロールデータ67試験（1987年～2017年、3348匹、最小2%～最大22%、平均発生11.0%）との比較では、対照群の発生は変動の範囲内であり、対照群における発生率はヒストリカルコントロールデータの範囲内にとどまっていると判定した。一方、500 ppm群における発生率はヒスト

リカルコントロールデータの最大発生率を超えており、被験物質投与による影響と判定される所見であった。従って、雄に認められた脾臓の単核球性白血病の発生増加は、ラットに対するがん原性を示唆する証拠と考えられた。

#### <皮下組織>

線維腫の発生は、対照群で4匹(8%)、30 ppm群で5匹(10%)、125 ppm群で3匹(6%)、500 ppm群で6匹(12%)に認められ、Peto検定(死亡率法)で有意な増加を示した。線維腫は、当センターのヒストリカルコントロールデータ(最小6%~最大16%、平均11.6%)でみられる腫瘍であり、本試験における発生は、いずれもヒストリカルコントロールデータの範囲内であった。従って、線維腫の発生増加は被験物質のばく露による影響ではないと判断した。

#### <精巣>

間細胞腫の発生は、対照群で43匹(86%)、30 ppm群で48匹(96%)、125 ppm群で44匹(88%)、500 ppm群で48匹(96%)に認められ、Peto検定(有病率法)で有意な増加を示した。間細胞腫は、当センターのヒストリカルコントロールデータ(最小72%~最大98%、平均81.8%)でみられる腫瘍であり、本試験における発生は、いずれもヒストリカルコントロールデータの範囲内であった。従って、間細胞腫の発生増加は被験物質のばく露による影響ではないと判断した。

その他、下垂体の腺腫の発生はFisher検定で500 ppm群に減少がみられた。

## ② 非腫瘍性病変

#### <鼻腔>

呼吸上皮と嗅上皮に病変の増加が観察された。

呼吸上皮には、扁平上皮化生の発生匹数の増加が500 ppm群で認められ、その程度は軽度から中等度であった。嗅上皮では、萎縮と色素沈着の発生匹数の増加が30 ppm以上の群で、再生と基底細胞の過形成が500 ppm群で認められた。萎縮の程度は軽度から中等度、再生、基底細胞の過形成及び色素沈着の程度は軽度であった。更に、嗅上皮の壊死(軽度)が125 ppm以上の群で少数例に認められた。色素沈着は、橙色の色素が嗅上皮の嗅細胞層の基底側に認められるものが多かった。

#### <骨髄>

造血亢進の発生匹数の増加が125 ppm以上の群で認められ、この程度は軽度から中等度であった。

その他、肝臓の好酸性小増殖巣の増加が30 ppm群のみで認められたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。また、鼻腔の異物性炎症(異物性鼻炎)の発生匹数の減少と嗅上皮のエオジン好性変化の程度の減弱が500 ppm群でみられた。

① 腫瘍性病変

<乳腺>

線維腺腫の発生は、対照群で6匹(12%)、30 ppm群で4匹(8%)、125 ppm群で6匹(12%)、500 ppm群で9匹(18%)に認められ、Peto検定(有病率法)で有意な増加を示した。線維腺腫は、当センターのヒストリカルコントロールデータ(最小6%~最大20%、平均11.5%)でみられる腫瘍であり、本試験における発生は、いずれもヒストリカルコントロールデータの範囲であった。従って、線維腺腫の発生増加は被験物質のばく露による影響ではないと判断した。

<甲状腺>

C-細胞腺腫とC-細胞癌を合わせた発生は、対照群で4匹(8%)、30 ppm群で3匹(6%)、125 ppm群で11匹(22%)、500 ppm群で8匹(16%)に認められ、Fisher検定で125 ppm群のみで増加を示した。C-細胞腺腫とC-細胞癌は、当センターのヒストリカルコントロールデータ(最小2%~最大26%、平均12.9%)でみられる腫瘍であり、本試験における発生は、いずれもヒストリカルコントロールデータの範囲内であった。また、それぞれ単独での発生増加は認められなかった。従って、C-細胞腺腫とC-細胞癌を合わせた発生の増加は被験物質のばく露による影響ではないと判断した。

その他、子宮の子宮内膜間質性ポリープの発生はFisher検定で30 ppm群に減少がみられた。

② 非腫瘍性病変

<鼻腔>

呼吸上皮と嗅上皮に病変の増加が観察された。

呼吸上皮には、扁平上皮化生の発生匹数の増加が125 ppm以上の群で認められ、その程度は軽度であった。また、嗅上皮では、萎縮と色素沈着の発生匹数の増加が30 ppm以上の群、基底細胞の過形成が500 ppm群で認められた。萎縮の程度は軽度から中等度、色素沈着と基底細胞の過形成の程度は軽度であった。更に、嗅上皮の再生及び壊死が500 ppm群で少数例に認められ、それらの程度は軽度であった。

その他、鼻腔の嗅上皮のエオジン好性変化が125 ppm以上の群で程度が減弱し、呼吸上皮のエオジン好性変化は500 ppm群で発生がみられなかった。更に、肝臓の好塩基性小増殖巣が30 ppm群で程度が減弱した。

5 まとめ

F344/DuCr1Cr1j ラットを用いて、メタクリル酸ブチルの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、1) 雄ラットに対するがん原性を示唆する証拠が得られた(some evidence of carcinogenic activity)、2) 雌ラット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。

表1 メタクリル酸ブ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	30	125	500	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		50	50	50	50		
肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	3	3	3	3		
膵臓	島細胞腺腫	5	6	3	4		
	島細胞腺癌 <sup>#</sup>	0	2	4	1		
精巣	間細胞腫	43	48	44	48	↑	
前立腺	腺腫	3	1	0	2		
下垂体	腺腫	11	5	10	4 *		
副腎	褐色細胞腫	5	4	3	4		
甲状腺	C-細胞腺腫	7	9	4	8		
	C-細胞癌 <sup>#</sup>	4	4	2	3		
皮膚	角化棘細胞腫	4	0	1	0		
皮下組織	線維腫	4	5	3	6	↑	
脾臓	単核球性白血病 <sup>#</sup>	8	8	11	14	↑↑	

表2 メタクリル酸ブ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	30	125	500	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		50	50	50	50		
肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	2	0	1	3		
下垂体	腺腫	8	9	7	9		
	腺癌 <sup>#</sup>	1	3	1	3		
甲状腺	C-細胞腺腫	4	3	9	6		
	C-細胞癌 <sup>#</sup>	0	0	2	2		
	C-細胞腺腫 + C-細胞癌 <sup>#</sup>	4	3	11 *	8		
乳腺	線維腺腫	6	4	6	9	↑	
陰核腺	腺腫	3	0	2	0		
子宮	子宮内膜間質性ポリープ	10	3 *	4	6		
脾臓	単核球性白血病 <sup>#</sup>	5	8	9	6		

上段：上皮系腫瘍      下段：非上皮系腫瘍

#：悪性腫瘍

\*： $p \leq 0.05$  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

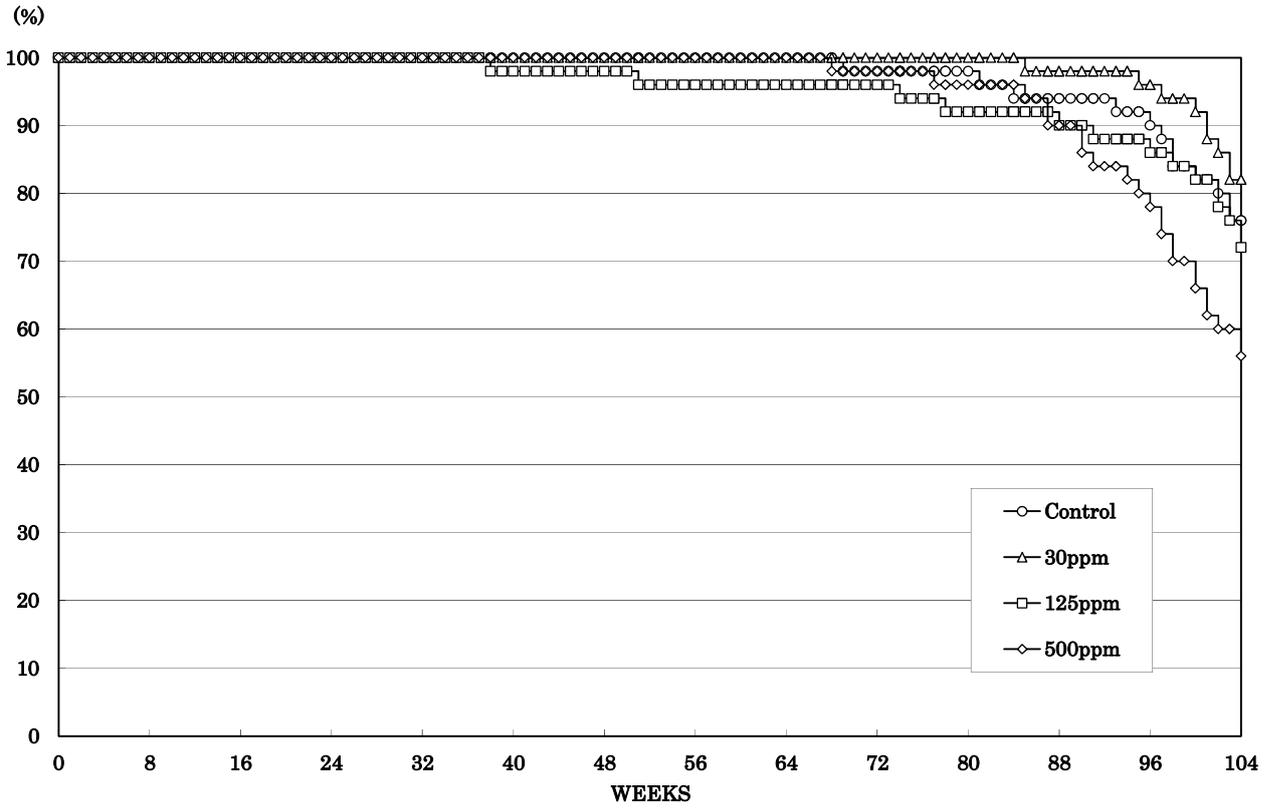
(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓： $p \leq 0.05$  で有意減少

↓↓： $p \leq 0.01$  で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

(雄)



(雌)

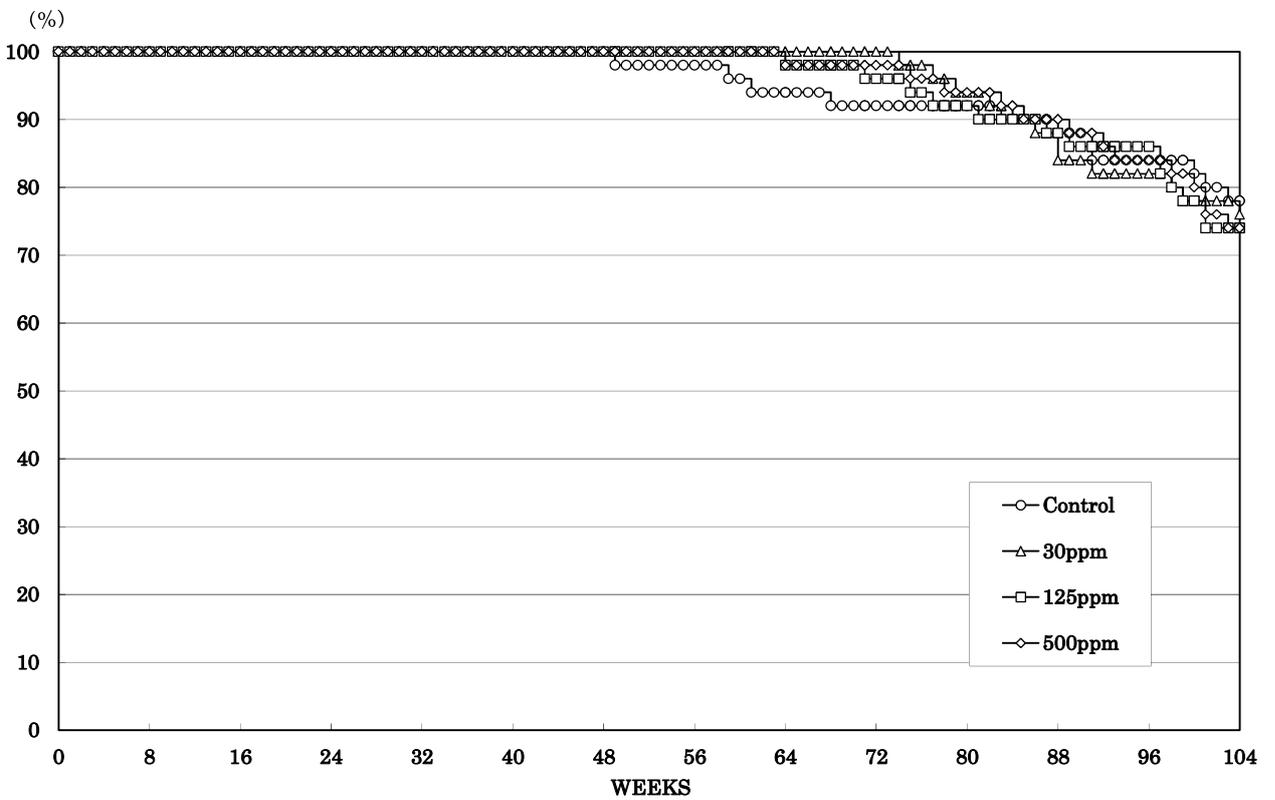
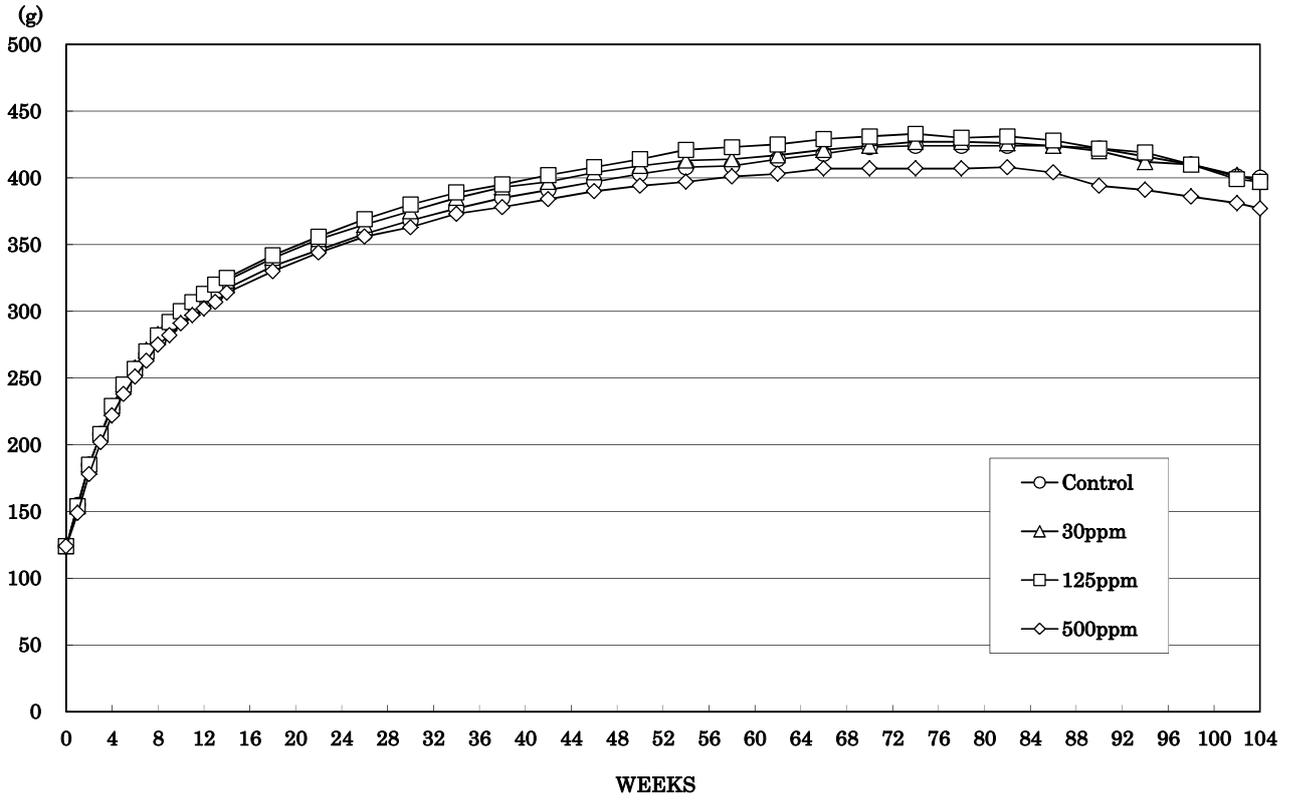


図1 メタクリル酸ブチルのがん原性試験における生存率 (ラット)

(雄)



(雌)

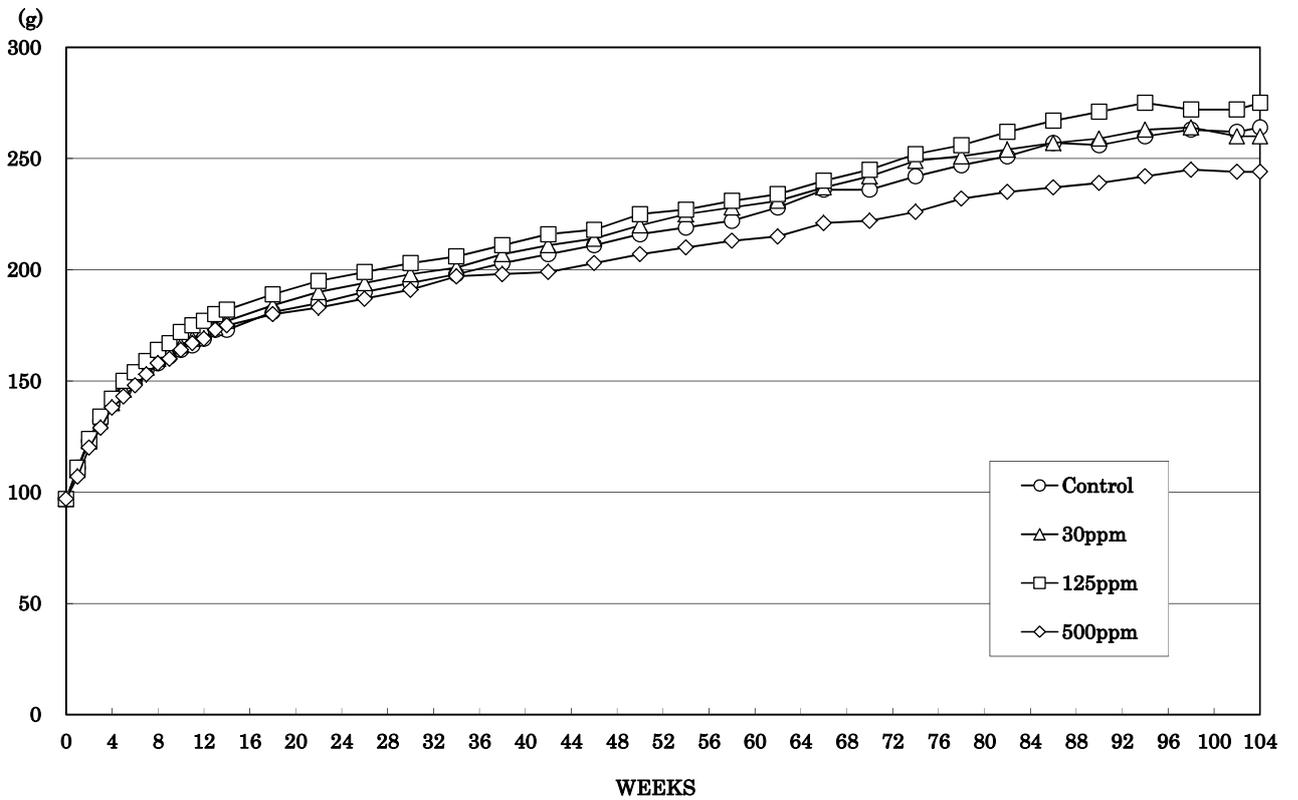


図2 メタクリル酸ブチルのがん原性試験における体重推移 (ラット)

## 文献

1. U.S. National Library of Medicine. Hazardous Substance Data Bank (HSDB).  
Available: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> [accessed 2014/12/11]
2. 16514 の化学商品 (化学工業日報社)
3. 平成 28 年度一般化学物質の製造・輸入数量 (経済産業省)
4. 平成 28 年度 PRTR データの概要 - 化学物質の排出利用・移動量の集計結果 - (経済産業省、環境省)
5. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). List of MAK and BAT Values 2017: Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. WILEY - VCH Verlag. Weinheim, Germany.
6. 高信健司, 相磯成敏, 梅田ゆみ, 妹尾英樹, 齋藤美佐江, 片桐卓, ら. 2015. F344/DuCr1Cr1j ラットの自然発生腫瘍. 産業衛生学雑誌 57: 85-96.
7. Thomas J, Haseman JK, Goodman JI, Ward JM, Loughran TP Jr, Spencer PJ. 2007.  
A review of large granular lymphocytic leukemia in Fischer 344 rats as an initial step toward evaluating the implication of the endpoint to human cancer risk assessment. Toxicol Sci. 99: 3-19.