

## メタクリル酸ブ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

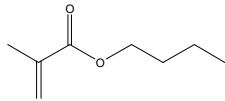
名称：メタクリル酸ブチル (Butyl methacrylate)

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 B6D2F1/Cr1 マウス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）、8、30 及び 125 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。

なお、当センターで実施したマウスを用いたがん原性試験では、これまで国内生産による B6D2F1/Cr1j マウスの系統を使用し、飼料は CRF-1 固形飼料を使用してきた。近年、同系統マウスを使用したがん原性試験結果では、アミロイドーシスの発症と腎臓病変による死亡が増加していることから、本試験から使用マウスを IGS (International genetic standardization) 生産システムによる B6D2F1/Cr1 マウスに変更した。更に、使用飼料も長期飼育用に設計された蛋白質含量を低減した CR-LPF 固形飼料に変更した。

本試験の対照群で好発した腫瘍はこれまで当センターで蓄積したヒストリカルコントロールデータと変化はなく、メタクリル酸ブチルのがん原性試験結果の評価判断に、B6D2F1/Cr1j マウス（2008 年～2015 年、吸入試験 8 試験、雄：399 匹、雌：400 匹）のヒストリカルコントロールデータを評価の参考とした。

## 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 8 ppm 群と 125 ppm 群で低下が認められ、8 ppm 群では試験早期での死亡がやや多かった。なお、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、雌雄とも被験物質投与の影響と考えられる所見の増加は認められなかった。体重は、雄の 125 ppm 群で投与初期から終期にかけて有意な増加抑制が認められ、投与期間を通して対照群より低値傾向で推移した。また、雌の 125 ppm 群では投与初期と中期に有意な増加抑制が認められた。摂餌量は、雄の 125 ppm 群で投与期間の多くの週で低値がみられ、雌の 125 ppm 群では投与初期から中期にかけて低値が散見された。

### 病理組織学的検査の結果

—雄—

#### ① 腫瘍性病変

<肝臓>

肝細胞腺腫の発生は、対照群で 23 匹（46 %）、8 ppm 群で 27 匹（54 %）、30 ppm 群で 30 匹（60 %）、125 ppm 群で 24 匹（48 %）に認められ、Peto 検定（死亡率法）

で有意な増加を示した。なお、肝細胞癌の発生増加は認められなかった。更に、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生は、対照群で32匹(64%)、8 ppm群で33匹(66%)、30 ppm群で41匹(82%)、125 ppm群で31匹(62%)認められ、Fisher検定で30 ppm群のみ増加を示した。125 ppm群ではFisher検定による増加を示さなかったが、これは雄125 ppm群で体重の増加抑制がみられており、動物の栄養状態の不良によって肝臓腫瘍の発生が抑制されていたためと考えられた。従って、雄の肝細胞腺腫、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生は、マウスに対するがん原性を示唆する証拠と考えられた。

なお、これまで使用してきたB6D2F1/Cr1jマウスのヒストリカルコントロールデータと比較すると、雄の肝細胞腺腫(最小8%~最大36%、平均20.1%)の発生率は対照群を含めた全ての群でヒストリカルコントロールデータの範囲を超えていた。本試験における肝細胞腺腫の発生率のヒストリカルコントロールからの逸脱の原因については、IGSマウスへの変更、低蛋白飼料への変更が考慮されるが、現段階では詳細は不明である。

#### <全臓器>

組織球性肉腫の発生は、対照群で0匹、8 ppm群で1匹(2%)、30 ppm群で1匹(2%)、125 ppm群で3匹(6%)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。本試験における組織球性肉腫の発生は、皮下組織、肝臓、精巣上体及び腹膜に認められたが、各臓器ごとでの発生増加は認められなかった。従って、雄の全臓器の組織球性肉腫を合わせた発生は、マウスに対するがん原性を示す不確実な証拠と考えられた。

なお、これまで使用してきたB6D2F1/Cr1jマウスのヒストリカルコントロールデータと比較すると、雄の全臓器の組織球性肉腫(最小2%~最大12%、平均7.8%)の発生率はヒストリカルコントロールデータと同程度であった。

## ② 非腫瘍性病変

### <鼻腔>

嗅上皮、呼吸上皮、固有層の腺に病変の増加が観察された。

嗅上皮では、再生の発生匹数の増加が8 ppm以上の群、萎縮、呼吸上皮化生及びエオジン好性変化の発生匹数の増加が125 ppm群で認められた。再生の程度はいずれも軽度、萎縮、呼吸上皮化生及びエオジン好性変化の程度は、軽度から中等度であった。嗅上皮の呼吸上皮化生は第2~第3レベル背側に認められた。

呼吸上皮では、エオジン好性変化の発生匹数の増加が125 ppm群で認められ、その程度は軽度から中等度であった。

呼吸上皮や嗅上皮の固有層に分布する、腺の呼吸上皮化生の発生匹数の増加が125 ppm群で認められ、その程度は軽度から重度であった。腺の呼吸上皮化生は対照群を含めた全ての群で第1~2レベルの背側の鼻腺や嗅腺に認められ、投与群ではさらに第2レベルの呼吸上皮と嗅上皮の境界部、第3レベルの背側や篩骨甲介にも認められた。

#### <鼻咽頭>

エオジン好性変化の発生匹数の増加が 125 ppm 群で認められ、その程度は軽度であった。

その他、腎臓の近位尿細管の再生が 8 ppm 以上の群、包皮腺の炎症が 30 ppm 以上の群、包皮腺の腺管拡張が 8 ppm 群、腺胃の過形成が 125 ppm 群で発生匹数の減少または程度の減弱が認められた。

#### —雌—

##### ① 腫瘍性病変

#### <下垂体>

前葉腺腫の発生は、対照群で 3 匹 (6%)、8 ppm 群で 1 匹 (2%)、30 ppm 群で 4 匹 (8%)、125 ppm 群で 6 匹 (12%) に認められ、Peto 検定 (死亡率法+有病率法) で有意な増加を示した。しかし、その発生増加は僅かであり、前葉腺癌の発生、前葉腺腫と前葉腺癌を合わせた発生及び前腫瘍変化と考えられる前葉の過形成の発生に有意な増加は認められなかった。従って、雌の下垂体前葉腺腫の発生は、マウスに対するがん原性を示す不確実な証拠と考えられた。

なお、これまで使用してきた B6D2F1/Cr1j マウスのヒストリカルコントロールデータと比較すると、雌の下垂体の前葉腺腫 (最小 4%~最大 20%、平均 12.8%) の発生率はヒストリカルコントロールデータと同程度であった。

#### <全臓器>

血管肉腫の発生は、対照群で 1 匹 (2%)、8 ppm で 2 匹 (4%)、30 ppm 群で 2 匹 (4%)、125 ppm 群で 4 匹 (8%) に認められ、Peto 検定 (有病率法) で有意な増加を示した。本試験における血管肉腫の発生は、皮下組織、骨髄、脾臓、肝臓、子宮、腹膜及び後腹膜に認められたが、各臓器ごとでの発生増加は認められなかった。また、血管腫の発生増加は認められなかった。従って、雌の全臓器の血管肉腫を合わせた発生は、マウスに対するがん原性を示す不確実な証拠と考えられた。

なお、これまで使用してきた B6D2F1/Cr1j マウスのヒストリカルコントロールデータと比較すると、雌の全臓器の血管肉腫 (最小 0%~最大 6%、平均 3.0%) の発生率はヒストリカルコントロールデータと同程度であった。

##### ② 非腫瘍性病変

#### <鼻腔>

嗅上皮、呼吸上皮、固有層の腺に病変の増加や程度の増強が観察された。

嗅上皮では、再生の発生匹数の増加が 8 ppm 群と 30 ppm 群、萎縮の発生匹数の増加が 30 ppm 群、呼吸上皮化生の発生匹数の増加が 30 ppm 以上の群、エオジン好性変化の発生匹数の増加が 125 ppm 群で認められた。再生、呼吸上皮化生及びエオジン好性変化の程度は軽度から中等度、萎縮の程度は軽度であった。

呼吸上皮では、エオジン好性変化の程度の増強が 125 ppm 群で認められ、その程度は軽度から重度であった。一方、8 ppm 群では程度の減弱が認められ、その程度

は軽度から中等度であった。

呼吸上皮や嗅上皮の固有層に分布する、腺の呼吸上皮化生の発生匹数の増加が 30 ppm 以上の群で認められ、その程度は軽度から重度であった。なお、嗅上皮の呼吸上皮化生と腺の呼吸上皮化生の分布は、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が、30 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。

<脾臓>

濾胞過形成の程度の増強が 30 ppm 以上の群で認められ、ヘモジデリン沈着の発生匹数の増加が 125 ppm 群で認められた。濾胞過形成の程度は軽度から重度、ヘモジデリン沈着の程度は軽度から中等度であった。

<胃>

腺胃の過形成の程度の増強が 125 ppm 群で認められ、その程度は軽度から重度であった。

<子宮>

子宮の腺の過形成が 30 ppm 群で発生匹数が増加し、その程度は軽度であった。

その他、腎臓の硝子円柱が 8 ppm 群、肝臓のリンパ球浸潤が 125 ppm 群で発生匹数が減少した。

## 5 まとめ

B6D2F1/Cr1 マウスを用いて、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) 雄マウス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) 雌マウスに対するがん原性を示す不確実な証拠が得られた (equivocal 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 (マウス 雄)

投与濃度 (ppm)		0	8	30	125	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	7	5	8	3	↑	
	細気管支-肺胞上皮癌 <sup>#</sup>	2	5	3	3		
肝臓	肝細胞腺腫	23	27	30	24		
	肝細胞癌 <sup>#</sup>	12	13	16	10		
	肝細胞腺腫 + 肝細胞癌 <sup>#</sup>	32	33	41 *	31		
膵臓	島細胞腺腫	1	2	3	0		
ハーダー腺	腺腫	4	4	4	3		
肝臓	血管腫	4	3	2	0	↑	
全臓器	組織球性肉腫 <sup>#</sup>	0	1	1	3		
肝臓	〃	0	0	1	1		
精巣上体	〃	0	0	0	1		
腹膜	〃	0	0	0	1		
皮下組織	〃	0	1	0	0		

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)

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 (マウス 雌)

投与濃度 (ppm)		0	8	30	125	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	3	2	1		
肝臓	肝細胞腺腫	7	6	10	6		
卵巣	嚢胞腺腫	1	2	1	4		
下垂体	腺腫, 前葉	3	1	4	6	↑	
	腺癌, 前葉 <sup>#</sup>	0	1	0	0		
	腺腫, 前葉 + 腺癌, 前葉 <sup>#</sup>	3	2	4	6		
ハーダー腺	腺腫	2	0	0	3		
子宮	組織球性肉腫 <sup>#</sup>	5	5	8	10		
全臓器	悪性リンパ腫 <sup>#</sup>	11	12	10	7		
リンパ節	〃	9	9	10	6		
脾臓	〃	2	3	0	1		
全臓器	血管肉腫 <sup>#</sup>	1	2	2	4	↑	
肝臓	〃	0	1	0	1		
子宮	〃	0	0	1	0		
骨髄	〃	0	0	0	1		
脾臓	〃	1	0	0	2		
腹膜	〃	0	0	0	1		
後腹膜	〃	0	0	0	1		
皮下組織	〃	0	1	1	1		

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

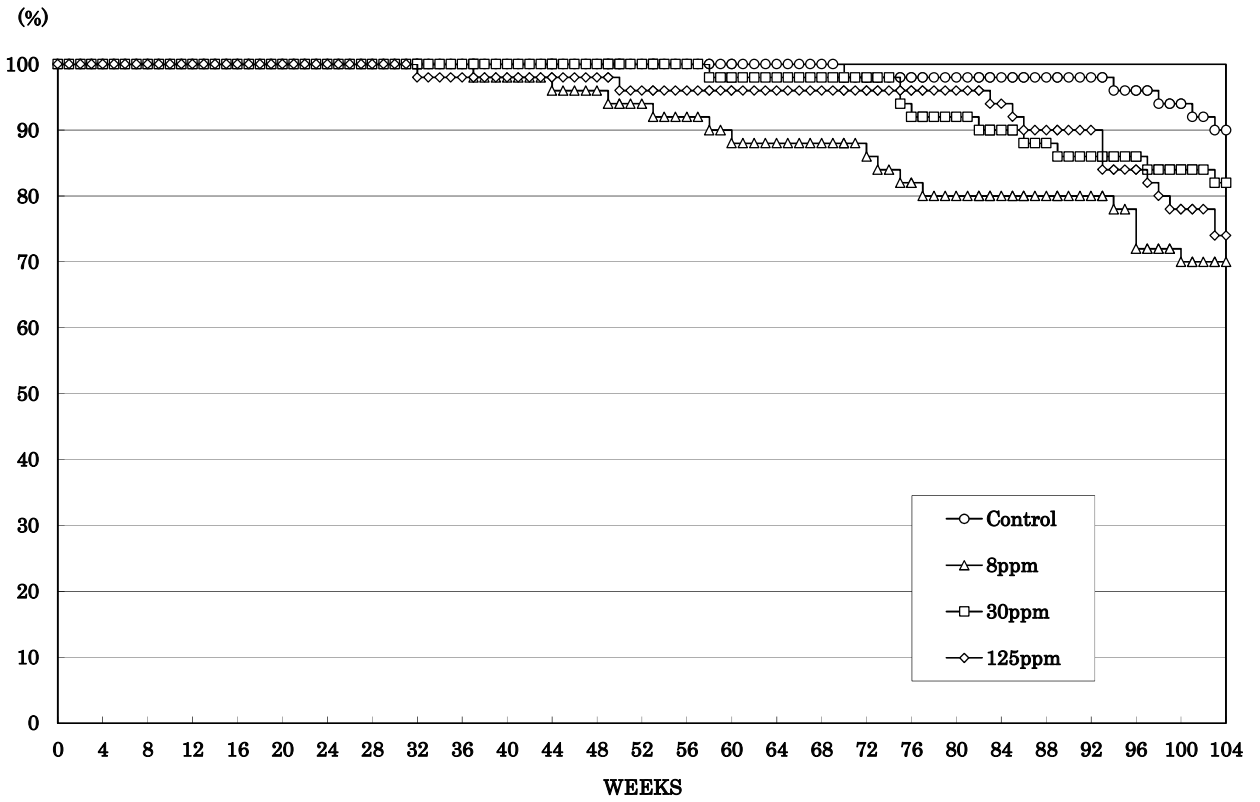
(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓： $p \leq 0.05$  で有意減少

↓↓： $p \leq 0.01$  で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

(雄)



(雌)

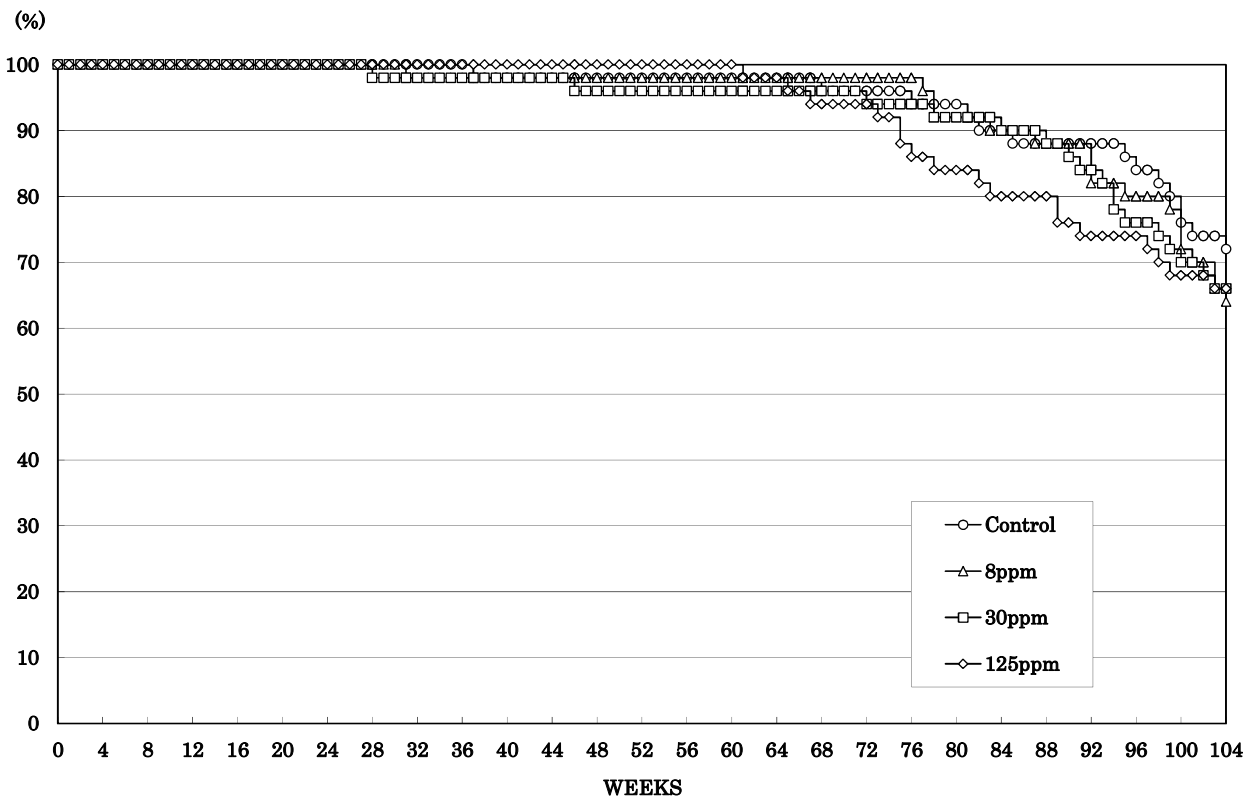
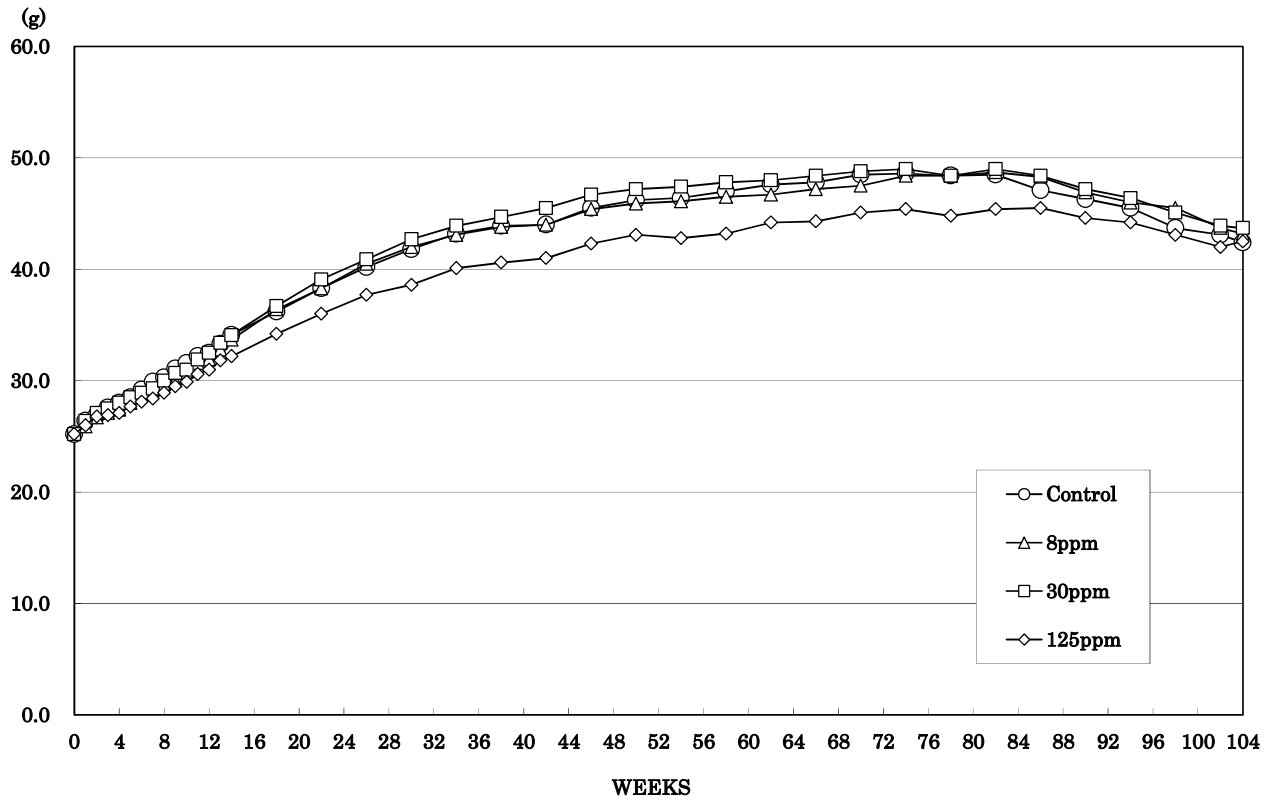


図1 メタクリル酸ブチルのがん原性試験における生存率 (マウス)



(雄)



(雌)

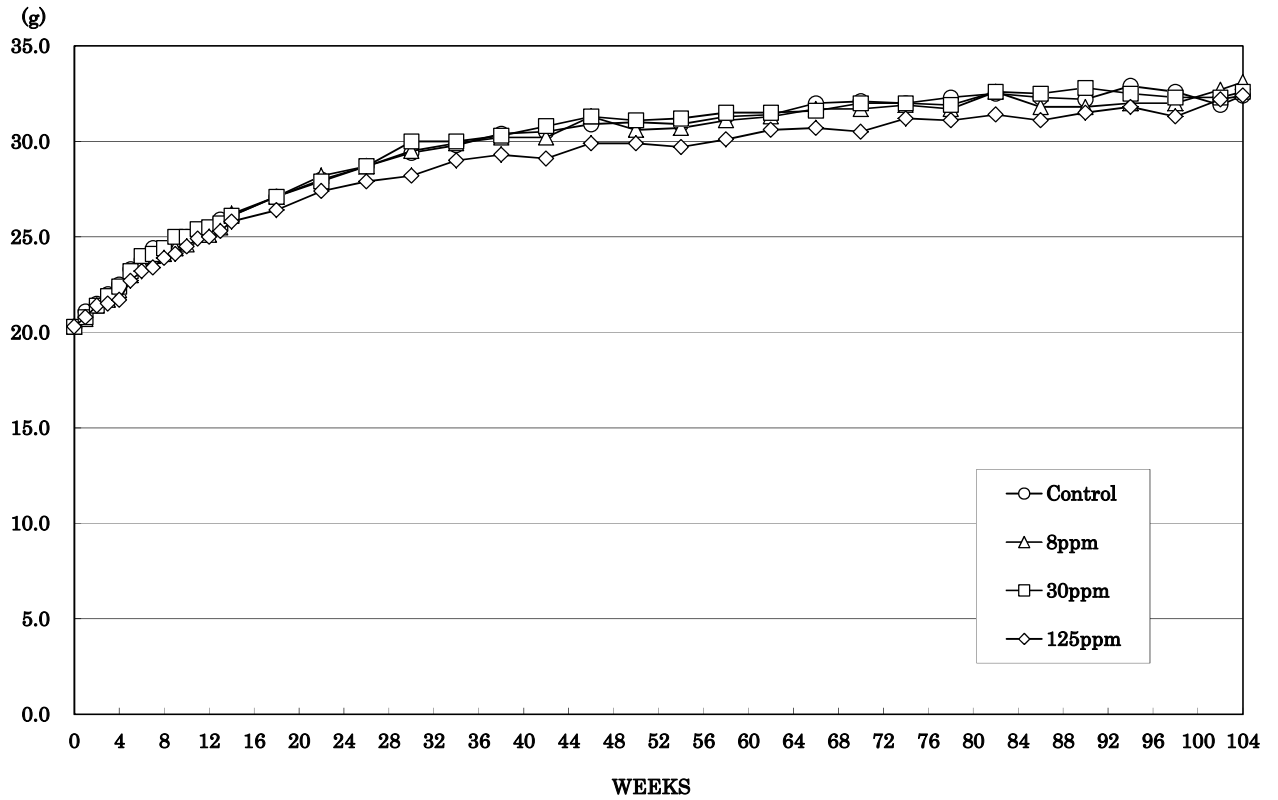


図2 メタクリル酸ブチルのがん原性試験における体重推移 (マウス)

## 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.