

2-ブロモプロパンの rasH2 マウスを用いた吸入による中期がん原性試験結果

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

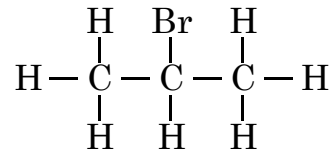
名 称： 2-ブロモプロパン (2-Bromopropane)

別 名： 臭化イソプロピル

CAS No. : 75-26-3

1-2 構造式及び分子量 (文献 1、2)

構 造 式 :



分 子 量 : 122.99

1-3 物理化学的性状等 (文献 1、2)

性 状 : 無色透明な液体

比 重 : 1.3097 (20/4 °C)

沸 点 : 59.4 °C

蒸気圧 : 236.3 mmHg (25 °C)

溶解性 : 水に微溶、エタノール、エーテル、ベンゼン、クロロホルムに可溶

保管条件 : 室温、暗所に保管

1-4 被験物質の製造量等

経済産業省の「一般化学物質等の製造・輸入数量」においては平成 28 年度実績は 1~1,000 トン未満とされているが、平成 23、26 年度実績においては 1,000~2,000 トン未満とされている (文献 3)。また、経済産業省、環境省による「平成 28 年度 PRTR データの概要—化学物質の排出量・移動量の集計結果—」においては、大気への排出量が 3,308 kg/年、主に産業廃棄物としての移動量が 13,904kg/年とされている (文献 4)。

1-5 主な用途 (文献 2)

医薬中間体、農薬中間体、感光剤中間体

1-6 許容濃度等

管理濃度 : 未設定

日本産業衛生学会 : 許容濃度 1 ppm (5mg/m³) (文献 5)

米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) : 未設定

国際がん研究機関 (IARC) : 未設定

2 目的

2-ブロモプロパンを rasH2 マウスに 26 週間全身暴露（経気道投与）し、そのがん原性を検索した。

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 25 匹とし、合計 200 匹を用いた。被験物質の投与は、2-ブロモプロパンを 1 日 6 時間、1 週 5 日間、26 週間、動物に全身暴露することにより行った。投与濃度は、雌雄とも 0（対照群）、67、200 及び 600 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、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

26 週間の試験の結果、雌の 600 ppm 群の生存率がやや低下した。雌雄とも一般状態には暴露の影響はみられなかった。体重は、雄の全投与群で対照群に対して軽度の体重増加の抑制がみられ、雌では 600 ppm 群では投与期間を通して体重増加の抑制、あるいは低値がみられた。

病理組織学的検査の結果

—雄—

① 腫瘍性病変

<肺>

細気管支-肺胞上皮癌は、Peto 検定（有病率法）と Cochran-Armitage 検定で有意な増加を示した。さらに、細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌を合わせた発生は、Peto 検定（有病率法）で有意な増加を示した。従って、肺の細気管支-肺胞上皮癌及び細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌を合わせた発生は 2-ブロモプロパンの投与による影響と判断した。

細気管支-肺胞上皮癌の発生は、当センターで行われた rasH2 マウスの無処置動物 50 匹の試験（2%、1/50 匹）と他施設のヒストリカルコントロールデータ（試験単位での最大発生率：6.7%）（文献 6, 7, 8）を比較すると、600 ppm 群の細気管支-肺胞上皮癌の発生（16%、4/25 匹）はいずれの平均発生率より高く、試験単位での最大発生率を超えていた。従って、細気管支-肺胞上皮癌の発生はがん原性を示す証拠（some evidence of carcinogenic activity）と判断した。細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌を合わせた発生は、600 ppm 群での発生（32%、8/25 匹）が当センターの rasH2 マウスの無処置動物 50 匹の試験（6%、3/50 匹）より高かった。以上のことから、細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌を合わせた発生増加はがん原性を示す証拠（some evidence of carcinogenic activity）と判断した。

<皮下>

皮下の血管腫と血管肉腫を合わせた発生は、Peto 検定（死亡率法+有病率法）で有意な増加を示した。しかしながら、全臓器の血管腫と血管肉腫を合わせた検定では増加の傾向があると思われるものの、Peto 検定では P 値 5%未満の有意差は示さなかった（Peto 検定、死亡率法+有病率法で P 値は 5.58%）。したがって、全臓器の血管系腫瘍の発生については、増加の可能性はあるが明らかでなかった。

② 非腫瘍性病変

<精巣>

精原細胞の壊死の発生匹数の増加が 200 ppm 以上の群で認められ、その程度は 200 ppm 群では軽度～重度、600 ppm 群では重度であった。また、間細胞の過形成の増加が 600 ppm 群で認められ、その程度は重度であった。精原細胞の壊死は、精細管の精祖細胞から精子までの段階が認められなかったものを重度とした。間細胞の過形成は精原細胞の壊死が重度に認められた精細管の周囲に認められた。

<精巣上部>

精上皮系細胞の残屑の発生匹数の増加が 600 ppm 群で認められ、その程度は重度であった。精上皮系細胞の残屑は、多くが精巣の精細管の壊死に対応して認められた。

—雌—

① 腫瘍性病変

<肺>

細気管支-肺胞上皮癌の発生は統計による差はみられなかったが、600 ppm 群の発生 (20%、5/25 匹) は、当センターで行われた rasH2 マウスの無処置動物の発生率 (0/50 匹)、および他施設のヒストリカルコントロールデータ (文献 6, 7, 8) における試験単位での最大発生率 (7.1%) を超えていた。細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌を合わせた発生は、Peto 検定 (有病率法) で有意な増加を示し、600 ppm 群の発生 (32%、8/25 匹) は、当センターで行われた rasH2 マウスの無処置動物試験の発生率 (1/50 匹) より高かった。以上のことから、細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌を合わせた発生増加は被験物質暴露の影響と考え、がん原性を示す証拠 (some evidence of carcinogenic activity) と判断した。

<リンパ節>

悪性リンパ腫の発生は、Peto 検定 (死亡率法、死亡率法+有病率法) と Cochran-Armitage 検定で有意な増加を示した。

<全臓器>

悪性リンパ腫の発生は、リンパ節と胸腺に認められ、Peto 検定 (死亡率法、死亡率法+有病率法) と Cochran-Armitage 検定で有意な増加を示した。

雌の全臓器 (リンパ節、胸腺) の悪性リンパ腫は、当センターで行われた無処置動物の試験で発生がなかったが、本試験の 600 ppm 群の悪性リンパ腫の発生 (4 匹、16%) は、他施設のヒストリカルコントロールデータ (文献 6, 7, 8) の試験単位での最大発生率 (26.7%) を下回った。

② 非腫瘍性病変

投与による影響は認められなかった。

5. まとめ

2-ブロモプロパンの rasH2 マウスを用いた吸入による中期がん原性試験を行った結果、以下の結論を得た。

雌雄に腫瘍の発生増加が示されたことから、雌雄 rasH2 マウスに対するがん原性を示す証拠 (some evidence of carcinogenic activity) が得られたと結論された。

表1 2-ブロモプロパンの中期がん原性試験における主な腫瘍発生 (rasH2 マウス雄)

投与濃度 (ppm)		0	67	200	600	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		25	25	25	25		
肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	3	3	2	5		
	細気管支-肺胞上皮癌 [#]	0	1	3	4	↑	↑
	細気管支-肺胞上皮腺腫 +細気管支-肺胞上皮癌 [#]	3	4	5	8	↑	
リンパ節	悪性リンパ腫 [#]	0	0	2	0		
胸腺	悪性リンパ腫 [#]	0	1	0	1		
全臓器	悪性リンパ腫 [#]	0	1	2	1		
脾臓	血管肉腫 [#]	1	1	2	2		
皮下組織	血管腫	0	0	0	1		
	血管肉腫 [#]	0	0	1	1		
	血管腫 + 血管肉腫 [#]	0	0	1	2	↑	
全臓器	血管腫	0	0	0	1		
	血管肉腫 [#]	1	1	3	3		
	血管腫 + 血管肉腫 [#]	1	1	3	4		

表2 2-ブロモプロパンの中期がん原性試験における主な腫瘍発生 (rasH2 マウス雌)

投与濃度 (ppm)		0	67	200	600	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		25	25	25	25		
肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	2	1	5	4		
	細気管支-肺胞上皮癌 [#]	2	2	2	5		
	細気管支-肺胞上皮腺腫 +細気管支-肺胞上皮癌 [#]	4	3	7	8	↑	
リンパ節	悪性リンパ腫 [#]	0	0	0	2	↑	↑
胸腺	悪性リンパ腫 [#]	1	0	0	2		
全臓器	悪性リンパ腫 [#]	1	0	0	4	↑↑	↑↑
皮下組織	血管腫	0	1	0	0		
骨髄	血管腫	1	0	0	0		
鼻腔	血管肉腫 [#]	0	0	1	0		
脾臓	血管肉腫 [#]	1	3	1	0		
腔	血管肉腫 [#]	0	0	2	0		
全臓器	血管腫	1	1	0	0		
	血管肉腫 [#]	1	3	3	0		
	血管腫 + 血管肉腫 [#]	2	4	3	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

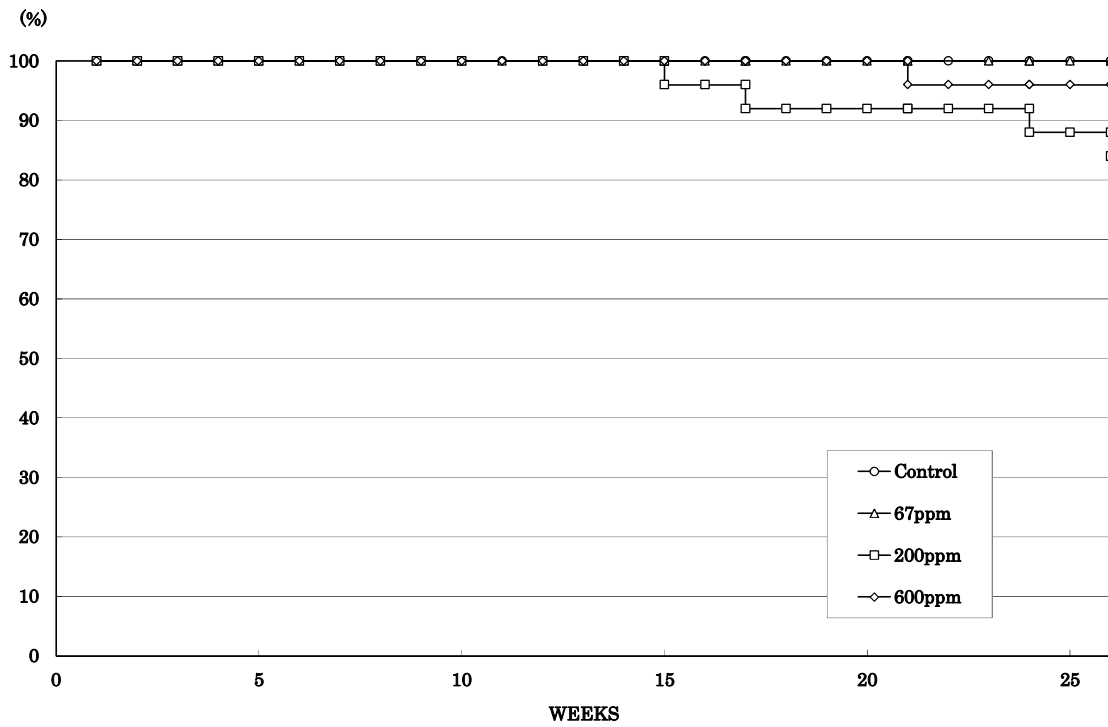
(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓： $p \leq 0.05$ で有意減少

↓↓： $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

(雄)



(雌)

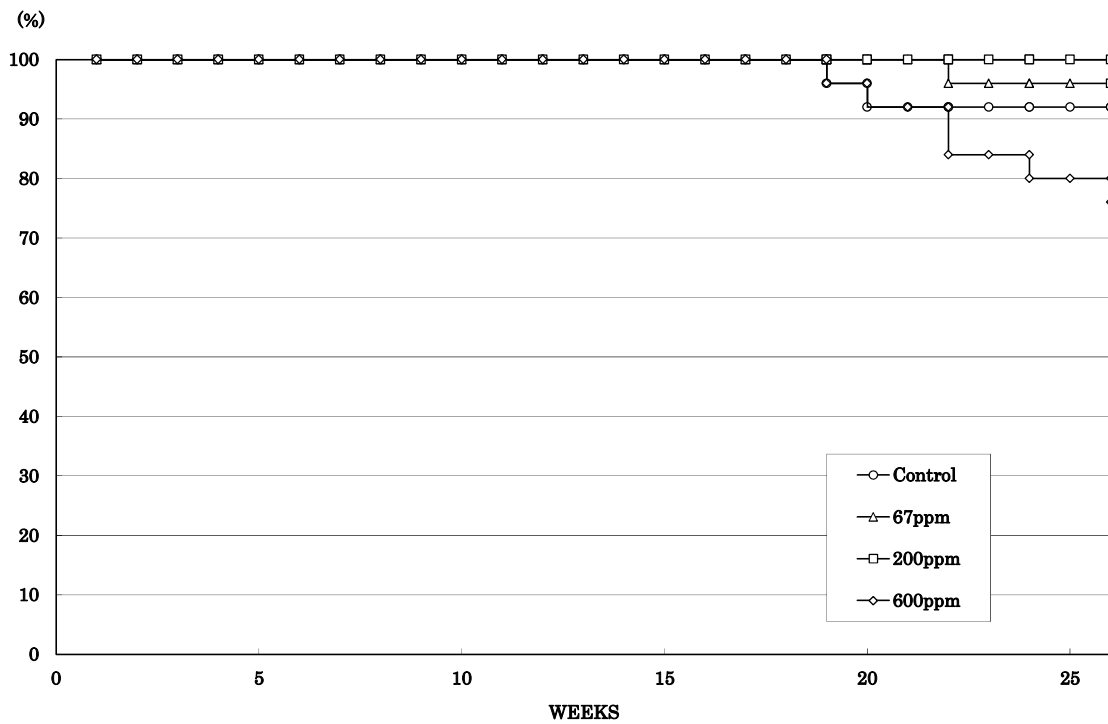
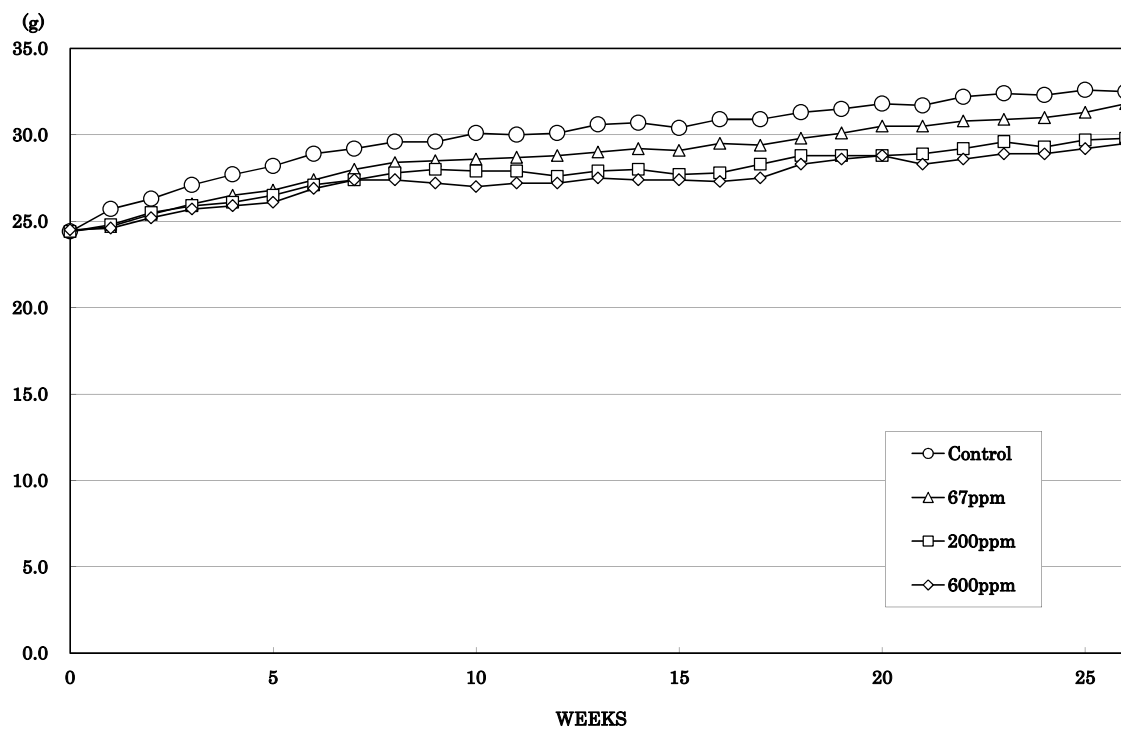


図1 2-ブロモプロパンの中期がん原性試験における生存率 (rasH2 マウス)

(雄)



(雌)

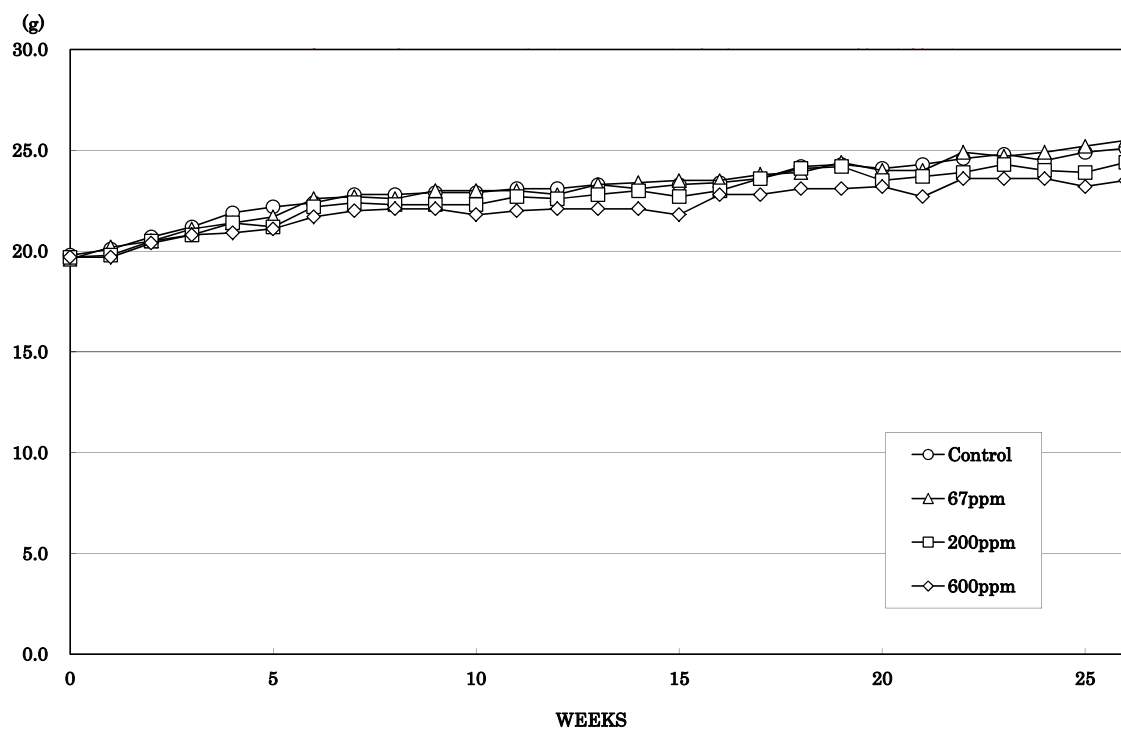


図 2 2-ブロモプロパンの中期がん原性試験における体重推移 (rasH2 マウス)

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 2018/5/14]
- 2) 化学工業日報社. 2014. 2014 年版 16514 の化学商品. 東京: 化学工業日報社, 953-954.
- 3) 経済産業省、一般化学物質等の製造・輸入数量 (平成 28 年度実績)
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/H28jisseki-matome.html[accessed 2018/5/14]
- 4) 平成 28 年度 P R T R データの概要 — 化学物質の排出量・移動量の集計結果 —
経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課
平成 30 年 3 月
- 5) (社)日本産業衛生学会 : 許容濃度の暫定値の提案理由、産業衛生学雑誌 41 :142 (1999).
- 6) Paranjpe, M. G., Elbekaei, R. H., Shah, S. A., Hickman, M., Wenk, M. L., & Zahalka, E. A. (2013).
Historical control data of spontaneous tumors in transgenic CByB6F1-Tg (HRAS) 2Jic (Tg.
rasH2) mice. *International journal of toxicology*, 32(1), 48-57.
- 7) Nambiar, P. R., Turnquist, S. E., & Morton, D. (2012). Spontaneous tumor incidence in rasH2
mice: review of internal data and published literature. *Toxicologic pathology*, 40(4), 614-623.
- 8) Takaoka, M., Sehata, S., Maejima, T., Imai, T., Tor, M., Satoh, H. & Ueda, M. (2003).
Interlaboratory comparison of short-term carcinogenicity studies using CB6F1-rasH2
transgenic mice. *Toxicologic pathology*, 31(2), 191-199.