

メタクリル酸エチルのラットを用いた強制経口投与による肝中期発がん性試験

株式会社 DIMS 医科学研究所

## 1 被験物質

### 1.1 名称等

名称 : メタクリル酸エチル  
Ethyl methacrylate  
製造元 : 東京化成工業株式会社  
CAS No. : 97-63-2  
ロット番号 : AQSP0  
純度 : 99.5% (GC)  
分子量 : 114.14

### 1.2 物理化学的性状等 (文献 1)

外観及び性状 : 無色透明の液体  
比重 : 0.91  
融点 : -75°C  
沸点 : 117°C  
溶解性 : 水に不溶

### 1.3 製造・輸入量及び用途

製造・輸入量 : 20000 トン (H27 年度)  
用途 : 塗料、繊維処理剤、接着剤、成形材料原料

### 1.4 有害性情報

急性毒性 (文献 1)  
LC<sub>50</sub> (ラット吸入) : 8300 ppm/4H  
LD<sub>50</sub> (ラット経口) : 14800 mg/kg  
遺伝毒性  
Bhas42 形質転換試験 : 陽性 (H29 年度)

## 2 目的

F344/DuCrIj 系ラットを用いた肝中期発がん性試験 (伊東法) を用いて、メタクリル酸エチルの肝臓に対するプロモーション作用の有無を検索し、その発がん性を予測した。

## 3 方法

試験は、被験物質投与群 3 群、陰性 (媒体) 対照群及び陽性対照群の計 5 群の構成で、各群とも 20 匹の F344 雄ラットを用いた。起始物質としてジエチルニトロソアミン

(DEN) 200 mg/kg を単回腹腔内投与した（以降、DEN 処置と表記）。DEN 処置後、第 3 週目より 6 週間、コーン油に溶解した被験物質を 0（媒体対照群）、100、300 及び 1000 mg/kg/day の用量で毎日 1 回、強制経口投与し、陽性対照群にはフェノバルビタールナトリウム (S.PB) を 500 ppm の濃度で混餌投与した。なお、DEN 処置後、第 3 週目の終わりに肝臓の 2/3 切除手術（以後、PH と表記）を行った。投与終了日の翌日に生存動物を剖検し、肝臓の前腫瘍性病変である胎盤型 Glutathione S-transferase (GST-P) 陽性細胞巢の個数及び面積を計測した。

#### 4 投与量設定の理由

被験物質の投与量は、2 週間反復投与毒性試験（株式会社 DIMS 医科学研究所、試験番号 18537）及び用量設定試験（株式会社 DIMS 医科学研究所、試験番号 18539）の結果を基に決定した。雄 F344 ラットに被験物質を 0、500、1000 及び 2000 mg/kg/day の用量で 2 週間強制経口投与した結果、1000 及び 2000 mg/kg/day 群で肝臓の相対重量の有意な高値が認められ、2000 mg/kg/day 群で体重の低値傾向が認められたことから、用量設定試験における投与量は、1000 及び 2000 mg/kg/day とした。

用量設定試験では本試験と同様に DEN 処置及び PH を実施し、被験物質を 3 週間強制経口投与した。その結果、1000 及び 2000 mg/kg/day 群において体重及び摂餌量の有意な低値が認められ、同群ではさらに肝臓の相対重量の有意な高値も認められたことから、1000 mg/kg/day の用量は、肝中期発がん性試験において最小限の毒性兆候を表すのに十分な用量であると判断し、本試験における用量は 1000 mg/kg/day を最高用量とし、以下、公比約 3 で除した 300 mg/kg/day 及び 100 mg/kg/day に設定した。

#### 5 結果

被験物質による影響として、1000 mg/kg/day 投与群では体重（図 1）及び摂餌量の有意な低値が認められた。肝臓重量（表 1）では 1000 mg/kg/day 群において相対重量の有意な高値が認められたが、病理組織学的には、肝臓に被験物質投与の明らかな影響は認められなかった。肝臓の GST-P 陽性細胞巢の定量的解析（表 2）では、被験物質投与群において対照群との間に統計学的に有意な差は認められず、発がんプロモーション作用は検出されなかった。

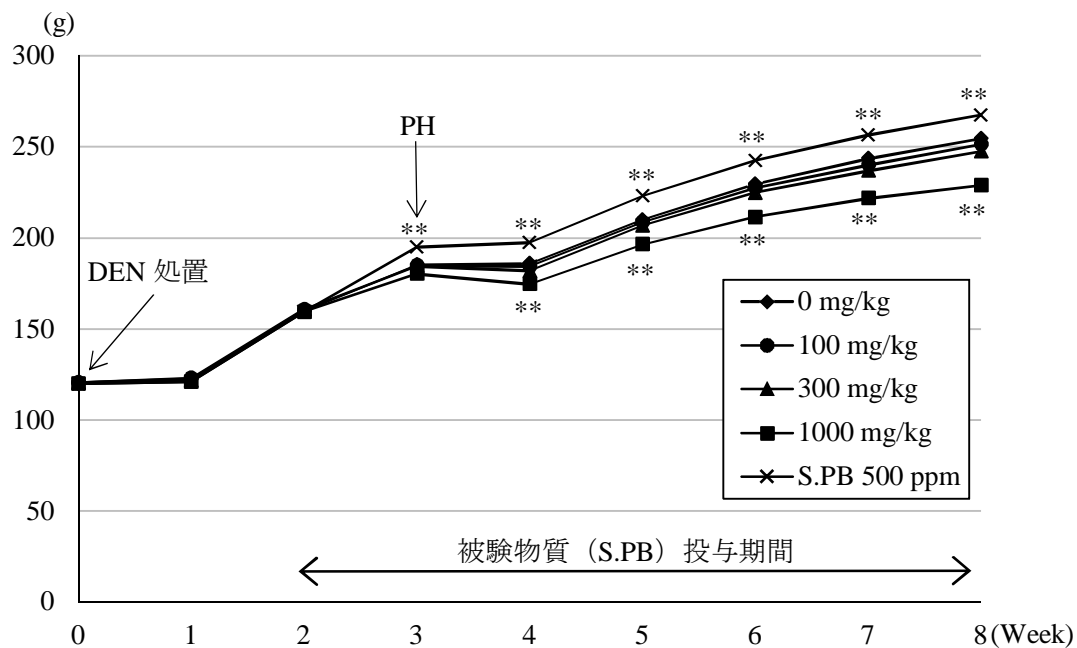
陽性対照群では、体重及び摂餌量の有意な高値、肝臓重量の有意な高値が認められ、病理組織学的検査では S.PB 投与により認められる変化が観察された。また、GST-P 陽性細胞巢は個数及び面積のいずれも統計学的に有意な高値が認められたことから、肝発がんプロモーション作用が明確に検出され、本試験の妥当性が示された。

#### 6 結論

メタクリル酸エチルは本試験条件下において、肝発がんプロモーション作用はないと判断された。

## 7 文献

- 1) 安全データシート Ethyl methacrylate 東京化成工業株式会社, 2018.



\*\* : Significantly different from control group at  $P < 0.01$ .

図 1 メタクリル酸エチルの肝中期発がん性試験における体重推移

表 1 メタクリル酸エチルの肝中期発がん性試験における肝臓重量結果

投与量 (mg/kg/day)	有効 動物数	剖検時体重 <sup>a</sup> (g)	肝臓絶対重量 (g)	肝臓相対重量 (%)
0	19	245.9 ± 10.4	5.641 ± 0.323	2.294 ± 0.080
100	20	244.2 ± 9.5	5.580 ± 0.247	2.285 ± 0.059
300	20	241.0 ± 9.7	5.602 ± 0.311	2.324 ± 0.075
1000	20	221.7 ± 9.3**	5.448 ± 0.303	2.457 ± 0.086**
S.PB 500 ppm	19	253.4 ± 12.7	8.001 ± 0.370**	3.160 ± 0.089**

a : The value presented were obtained after the animals were fasted overnight.

\*\* : Significantly different from control group at  $P < 0.01$ .

表 2 メタクリル酸エチルの肝中期発がん性試験における免疫組織化学的検査結果

投与量 (mg/kg/day)	有効 動物数	GST-P 陽性細胞巢	
		陽性細胞巢数 (No./cm <sup>2</sup> )	陽性細胞巢面積 (mm <sup>2</sup> /cm <sup>2</sup> )
0	19	2.177 ± 0.970	0.236 ± 0.215
100	20	2.177 ± 0.895	0.189 ± 0.095
300	20	1.926 ± 0.760	0.180 ± 0.090
1000	20	2.340 ± 0.783	0.208 ± 0.093
S.PB 500 ppm	19	4.956 ± 1.042**	0.642 ± 0.232**

\*\* : Significantly different from control group at  $P < 0.01$ .