資料３－１

N,N-ジメチルアセトアミド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

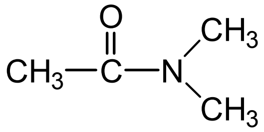
1－1 名称等

名称： *N,N*-ジメチルアセトアミド（ *N,N*-Dimethylacetamide）

CAS No.： 127-19-5

1－2　構造式及び分子量（文献 1）

構造式：



分子量： 87.12

1－3　物理化学的性状等（文献 1）

性状：無色の液体

比重： 0.94 (20℃)

融点： -20℃

沸点： 166℃(760mmHg)

蒸気圧： 1.5 mmHg（20℃）

溶解性：水に溶解

1－4　生産量、製造業者（文献 2, 3）

製造・輸入量　：10,000t

製造業者： 三菱ガス化学

輸入業者： タミンコ

1－5　用途（文献２）

反応触媒（脱離反応）、精製溶剤、樹脂溶剤、塗料はく離剤、医薬品関係（難溶化合物の溶剤）

1－6　許容濃度等（文献 4）

管理濃度：なし

日本産業衛生学会：10 ppm (36 mg/m^3)

ACGIH：TWA10 ppm

労働安全衛生法：労働安全衛生施行令第 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　　ACGIH: A4（ヒト発がん性物質とは区分できない）

１－７　変異原性

N,N-ジメチルアセトアミド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ある。 Zeiger E ら(文献 5)は、*N,N*-ジメチルアセトアミド 100～10000μg/plate の用量（溶媒：水）で、ネズミチフス菌 TA98、TA97、TA100、TA1535 を使用して、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微生物変異原性試験を実施したが、試験結果は、いずれの菌株においても代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。

２　目的

N,N-ジメチルアセトアミド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/DuCrlCrlj）とマウス（B6D2F1/Crlj）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、各群雌雄とも 50匹とし、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、*N,N*-ジメチルアセトアミドを 1日 6時間、1週 5日間、104週間、動物に全身暴露することにより行った。

投与濃度は、ラットは雌雄とも 0（対照群）、 18、90及び 450 ppmとし、マウスは雌雄とも 0（対照群）、 12、60及び 300 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

４－１　ラット

N,N-ジメチルアセトアミドの暴露の結果、生存率、一般状態に被験物質の暴露による影響はみられなかった（図１）。

体重は、雌雄とも 450 ppm 群で投与期間を通じて増加抑制がみられた。雄の投与群の最終体重は、対照群に対して 18 ppm 群：100%、90 ppm 群：98%、450 ppm 群：84%であった。雌の投与群の最終体重は、対照群に対して 18 ppm 群：106%、90 ppm 群：105%、450 ppm 群：91%であった（図２）。

摂餌量は、雄では投与期間を通じて 450 ppm 群で減少傾向がみられ、雌では投与開始直後から 7 週まで 450 ppm 群で減少傾向がみられたが、それ以降は徐々に回復した。剖検では、雄の 450 ppm 群で肝臓の結節が多くみられた。臓器重量では、雌雄とも 90 ppm 以上の群で肝臓の実重量と体重比の高値がみられた。

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１）

＜肝臓＞

肝細胞腺腫の発生は Peto検定（有病率法）とCochran-Armitage検定で増加傾向を示し、 Fisher検定で 450 ppm群に増加が認められた。 450 ppm群における肝細胞腺腫の発生は 9匹（18%）であり、この群の発生率はヒストリカルコントロールデータの範囲（最小 0%～最大 12%、平均発生率 2.1%）を超えた。また、肝細胞癌の発生は Peto検定（有病率法）と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示した。 450 ppm群における肝細胞癌の発生は 4匹（8%）であり、この群の発生率はヒストリカルコントロールデータの範囲（最小 0%～最大 4%、平均発生率 0.5%）を超えた。従って、450 ppm群における肝細胞腺腫と肝細胞癌のそれぞれの発生増加は被験物質の暴露によるものと考えられた。さらに、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた肝腫瘍の発生も Peto検定（有病率法）と Cochran-Armitage検定で増加傾向を示した。 450 ppm群における肝腫瘍の発生は 12匹（16%）であり、この群の発生率は Fisher検定で増加を示し、かつヒストリカルコントロールデータの範囲（最小 0%～最大 12%、平均発生率 2.1%）を超えた。

また、投与群で発生した肝細胞腺腫と肝細胞癌の腫瘍細胞には非腫瘍性病変に認められた巣状脂肪変性と同様の小型の脂肪滴がしばしば認められた。

＜副腎＞

褐色細胞腫の発生が対照群の 2匹、18 ppm群と 90 ppm群の各 1匹、450 ppm群の 5匹にみられ、 Peto検定（有病率法）と Cochran-Armitage検定で増加傾向を示した。しかしながら、 450 ppm群における褐色細胞腫の発生率 10%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 40%、平均発生率 11.5%）内であった。従って、副腎の褐色細胞腫の発生の増加は、被験物質の投与による影響ではないと判断した。

甲状腺の C－細胞腺腫の発生は Cochran-Armitage検定で減少傾向を示した。また、皮下組織の線維腫の発生は、 90 ppm群で統計学的に有意な減少を示した。

その他の臓器では投与群と対照群の間に腫瘍発生の差はみられなかった。

2）非腫瘍性病変

＜肝臓＞

好酸性小増殖巣の発生匹数の増加が 450 ppm群で認められ、この病変の程度は中

等度から軽度であった。特に、投与群でみられた好酸性小増殖巣は周囲の正常な肝細胞よりやや大型の細胞からなる増殖巣であり、一部に小型の脂肪滴を持つ細胞がしばしば認められた。巣状脂肪変性の発生匹数の増加が 90 ppm以上の群で認められたが、この病変の程度はいずれの動物も軽度であった。巣状脂肪変性は脂肪化の目立つ肝細胞が巣状に出現する変化で、病巣内の肝細胞は細胞質内に比較的小型の脂肪滴を多数含み、脂肪滴による核の偏在は認められなかった。褐色色素沈着の発生増加が 450 ppm群で認められたが、この病変の程度はいずれの動物も軽度であった。褐色色素沈着は肝臓のクッパー細胞内に認められた。

＜腎臓＞

近位尿細管の褐色色素沈着、嚢胞、腎盂の尿路上皮過形成が 450 ppm群で増加した。また、慢性腎症が 90 ppm以上の群で程度の増強を示した。

その他、鼻腔では嗅上皮のエオジン好性変化の発生が 450 ppm群で減少、肝臓では胆管過形成の発生が 450 ppm群で程度の減弱を示した。

－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、乳腺では線維腺腫と腺癌を合わせた発生、及び線維腺腫、腺癌と腺扁平上皮癌を合わせた発生の増加は、 18 ppm群で統計学的に有意な増加を示したが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

2) 非腫瘍性病変

＜肝臓＞

明細胞性小増殖巣の発生匹数の増加が 450 ppm群で認められ、この病変の程度はいずれの動物も軽度であった。褐色色素沈着の発生増加が 90 ppm以上の群、程度の増強が 450 ppm群で認められ、この病変は雄と同様にクッパー細胞内に褐色色素が認められたもので、病変の程度は中等度から軽度であった。また、肉芽形成の発生増加と程度の増強が 450 ppm群で認められた。すなわち、中等度から重度の肉芽形成を示した動物の発生数が対照群の 4匹に対し、 450 ppm群は 16匹に増加した。なお、投与群の肉芽組織内には褐色色素が顕著に認められた。さらに、統計学的には有意差を示さなかったが、巣状脂肪変性の発生は 450 ppm群でやや多くみられた。

＜腎臓＞

近位尿細管の褐色色素沈着が 90 ppm以上の群で増加した。

その他、鼻腔では呼吸上皮のエオジン好性変化の発生が 90 ppm以上の群で減少、嗅上皮のエオジン好性変化の発生が 450 ppm群で程度の減弱、肝臓では好塩基性小増殖巣の発生が 90 ppm以上の群で減少を示した。

４－２　マウス

N,N-ジメチルアセトアミドの暴露の結果、生存率、一般状態に被験物質の暴露による影響はみられなかった（図３）。

体重は、雄の 300 ppm 群で投与期間を通じて増加抑制がみられた。雄の投与群の最終体重は、対照群に対して 12 ppm 群：97%、60 ppm 群：98%、300 ppm 群：91%であった。一方、雌では投与群と対照群は、ほぼ同様の体重推移を示した。雌の投与群の最終体重は、対照群に対して 12 ppm 群：96%、60 ppm 群：99%、300 ppm 群：98%であった（図４）。

摂餌量は、雌雄とも 60 ppm と 300 ppm 群で投与期間の初期に増加傾向を示し、雌では投与期間の後期にも再び増加傾向を示した。

剖検では、雌雄とも 300 ppm 群で肝臓の結節が多くみられた。

臓器重量では、雌雄とも 300 ppm 群で肝臓の実重量と体重比の高値が認められた。

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）

＜肝臓＞

肝細胞腺腫の発生は Peto検定（有病率法、死亡率＋有病率法）と Cochran-Armitage検定で増加傾向を示し、 Fisher検定で 300 ppm群に増加がみられた。 300 ppm群における肝細胞腺腫の発生は 28匹（56%）であり、この群の発生率はヒストリカルコントロールデータの範囲（最小 4%～最大 38%、平均発生率 20.8%）を超えた。また、300 ppm群で認められた肝細胞腺腫は多発する傾向があった。従って、 300 ppm群における肝細胞腺腫の発生増加は暴露によるものと考えられた。なお、肝細胞癌の発生増加は認められなかったが、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた肝腫瘍の発生は Peto検定（有病率法、死亡率＋有病率法）と Cochran-Armitage検定で増加傾向を示し、Fisher検定で 300 ppm群に増加がみられた。

＜リンパ節＞

悪性リンパ腫の発生が対照群の 7匹、12 ppm群と 60 ppm群の各 8匹、300 ppm群の 12匹にみられ、 Peto検定（死亡率＋有病率法）で増加傾向を示した。しかしながら、 300 ppm群における悪性リンパ腫の発生率 24%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 28%、平均発生率 12.5%）内であった。従って、リンパ節の悪性リンパ腫の発生の増加は、被験物質の投与による影響ではないと判断した。

2) 非腫瘍性病変

＜肝臓＞

好酸性小増殖巣の発生匹数の増加が 300 ppm群で認められ、この病変の程度は重度から軽度であった。特に、投与群でみられた好酸性小増殖巣は周囲の正常な肝細胞よりやや大型の細胞からなる増殖巣であった。

＜腎臓＞

乳頭壊死が 60 ppm以上の群で認められ、その発生数は 300 ppm群で増加した。300 ppm群では、両側性にみられる重度な例も認められた。また、瘢痕が 300 ppm群で増加した。乳頭壊死は腎乳頭部の先端部に壊死、脱落、潰瘍形成を示す所見であり、瘢痕は梗塞により壊死した組織欠損が肉芽組織や膠原線維等の結合組織に置き換えられた変化であった。

その他、鼻腔では嗅上皮のエオジン好性変化の発生が 300 ppm群で減少し、肝臓では炎症性細胞集簇巣の発生が 300 ppm群で減少した。

－雌－

1) 腫瘍性病変（表４）

＜肝臓＞

肝細胞癌の発生は Peto検定（有病率法）と Cochran-Armitage検定で増加傾向を示し、 Fisher検定で 300 ppm群に増加がみられた。 300 ppm群における肝細胞癌の発生は 8匹（16%）であり、この群の発生率はヒストリカルコントロールデータの範囲（最小 0%～最大 8%、平均発生率 2.1%）を超えた。また、肝細胞腺腫の発生は Peto検定（有病率法）と Cochran-Armitage検定で増加傾向を示し、 Fisher検定で 300 ppm群に増加がみられた。 300 ppm群における肝細胞腺腫の発生は 35匹（70%）であり、この群の発生率は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 7.2%）を超えた。従って、300 ppm群における肝細胞癌と肝細胞腺腫のそれぞれの発生増加は暴露によるものと考えられた。さらに、肝細胞癌と肝細胞腺腫を合わせた肝腫瘍の発生も Peto検定（有病率法）と Cochran-Armitage検定で増加傾向を示した。 300 ppm群における肝腫瘍の発生は 37匹（74%）であり、この群の発生率は Fisher検定で増加を示し、かつヒストリカルコントロールデータの範囲（最小 2%～最大 20%、平均発生率 9.0%）を超えた。また、 300 ppm群で認められた肝細胞癌と肝細胞腺腫は多発する傾向があった。

＜下垂体＞

腺腫の発生が対照群の 8匹、12 ppm群の 6匹、60 ppm群の 11匹、300 ppm群の 8

匹にみられ、 Peto検定（死亡率）で増加傾向を示した。しかしながら、各群の発生数に大きな差がなく、いずれの群の発生率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 2%～最大 34%、平均発生率 14.4%）内であった。従って、下垂体の腺腫の発生の増加は、被験物質の投与による影響ではないと判断した。

なお、リンパ節で悪性リンパ腫の発生の増加が、 60 ppm群で統計学的に有意な減少を示したが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

2)非腫瘍性病変

＜肝臓＞

好酸性小増殖巣の発生匹数の増加が 300 ppm群で認められ、この病変の程度は軽度から重度であった。

＜腎臓＞

乳頭壊死が 60 ppm以上の群で認められ、その発生数は 300 ppm群で増加した。300 ppm群では、両側性にみられる重度な例も認められた。また、瘢痕が 300 ppm群で増加した。

その他、鼻腔では嗅上皮のエオジン好性変化と腺の呼吸上皮化生の発生が 300 ppm群で減少し、呼吸上皮のエオジン好性変化の発生が 300 ppm群で減少、 60 ppm群で増加し、嗅上皮の呼吸上皮化生が 60 ppm群で減少した。肝臓では炎症性細胞集簇巣の発生が 300 ppm群で減少した。腎臓では水腎症が 60 ppm群で増加し、硝子滴が減少した。子宮では嚢胞状内膜過形成が 12 ppm群で減少した。

5　まとめ

雄ラットでは、肝細胞腺腫、さらに肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた肝腫瘍の発生増加が認められ、雄ラットに対するがん原性を示す証拠であると考えられた。

雌ラットでは、腫瘍の発生増加は認められなかった。

雄マウスでは、肝細胞腺腫の発生増加が認められ、雄マウスに対するがん原性を示す証拠であると考えられた。

雌マウスでは、肝細胞癌と肝細胞腺腫、それぞれの発生増加が認められ、雌マウスに対するがん原性を示す明らかな証拠であると考えられた。

表１　*N,N*-ジメチルアセトアミド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	18	90	450	Peto 検定	Cochran-Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性腫瘍	皮膚	毛嚢上皮腫	1	1	3	0		
	皮下組織	線維腫	8	4	2 *	6		
	肺	細気管支−肺胞上皮腺腫	1	6	3	1		
	肝臓	肝細胞腺腫	1	1	1	9 **	↑↑	↑↑
	膵臓	島細胞腺腫	4	3	4	2		
	下垂体	腺腫	6	10	11	7		
	甲状腺	C−細胞腺腫	9	9	9	3		↓
	副腎	褐色細胞腫	2	1	1	5	↑	↑
	精巣	間細胞腫	39	45	41	40		
	包皮腺	腺腫	3	1	1	2		
悪性腫瘍	脾臓	単核球性白血病	7	5	6	2		
	肝臓	肝細胞癌	0	0	0	4	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞腺腫 ／ 肝細胞癌	1	1	1	12 **	↑↑	↑↑

表２　*N,N*-ジメチルアセトアミド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	18	90	450	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	2	0	3	1		
	肝臓	肝細胞腺腫	2	0	2	0		
	下垂体	腺腫	14	8	15	17		
	甲状腺	C−細胞腺腫	8	7	5	5		
	副腎	皮質腺腫	3	0	0	0		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	7	9	4	5		
	乳腺	線維腺腫	3	9	3	6		
悪性腫瘍	脾臓	単核球性白血病	4	8	8	2		
	肝臓	肝細胞癌	0	0	0	1		

＊: p≦0.05 で有意　　＊＊ : p≦0.01 で有意　　(Fisher 検定)
↑: p≦0.05 で有意増加　　↑↑: p≦0.01 で有意増加　　(Peto, Cochran-Armitage 検定)
↓: p≦0.05 で有意減少　　↓↓: p≦0.01 で有意減少　　(Cochran-Armitage 検定)

表３　*N,N*-ジメチルアセトアミド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	12	60	300	Peto検定	Cochran-Armitage検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性腫瘍	肝臓	肝細胞腺腫	10	8	7	28 **	↑↑	↑↑
悪性腫瘍	皮下	組織球性肉腫	3	1	0	0		
	肺	細気管支-肺胞上皮癌	5	3	6	7		
	リンパ節	悪性リンパ腫	7	8	8	12	↑	
	肝臓	肝細胞癌	7	4	2	3		
		組織球性肉腫	1	4	4	3		
		血管肉腫	0	3	2	0		
	肝臓	肝細胞腺腫／肝細胞癌	16	12	9	29 **	↑↑	↑↑

表４　*N,N*-ジメチルアセトアミド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	12	60	300	Peto検定	Cochran-Armitage検定
	検査動物数		50 ※	50	50	50		
良性腫瘍	肝臓	肝細胞腺腫	2	2	4	35 **	↑↑	↑↑
	下垂体	腺腫	8	6	11	8	↑↑	
	卵巣	嚢胞腺腫	1	3	3	4		
		血管腫	0	3	0	2		
悪性腫瘍	リンパ節	悪性リンパ腫	23	17	12 *	16		
	肝臓	肝細胞癌	0	1	0	8 **	↑↑	↑↑
		血管肉腫	2	1	3	0		
	子宮	組織球性肉腫	10	15	11	8		
	乳腺	腺癌	2	4	3	1		
	下垂体	腺癌	0	0	1	1		
	肝臓	肝細胞腺腫／肝細胞癌	2	3	4	37 **	↑↑	↑↑
	下垂体	腺腫／腺癌	8	6	12	9	↑↑	

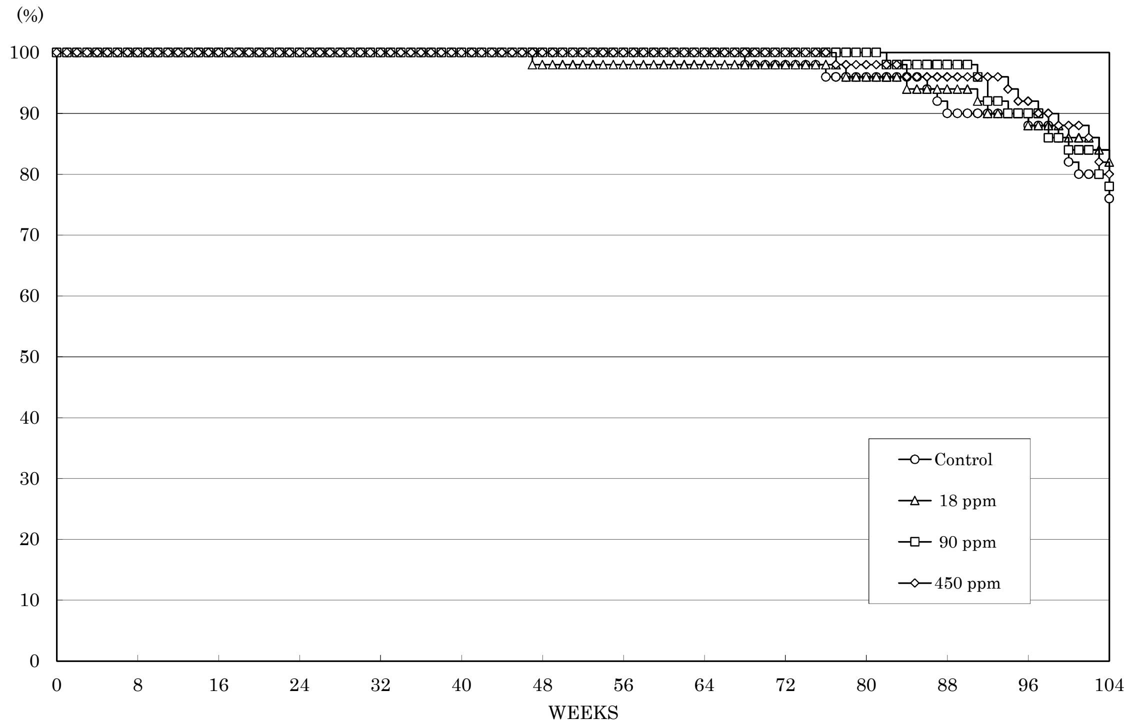
*：p≦0.05 で有意　　** ：p≦0.01 で有意　　（Fisher 検定）

↑：p≦0.05 で有意増加　　↑↑：p≦0.01 で有意増加　　（Peto, Cochran-Armitage 検定）

※： 雌の下垂体の検査動物数のみ 48

図１　*N,N*-ジメチルアセトアミドのがん原性試験における生存率（ラット）

（雄）



（雌）

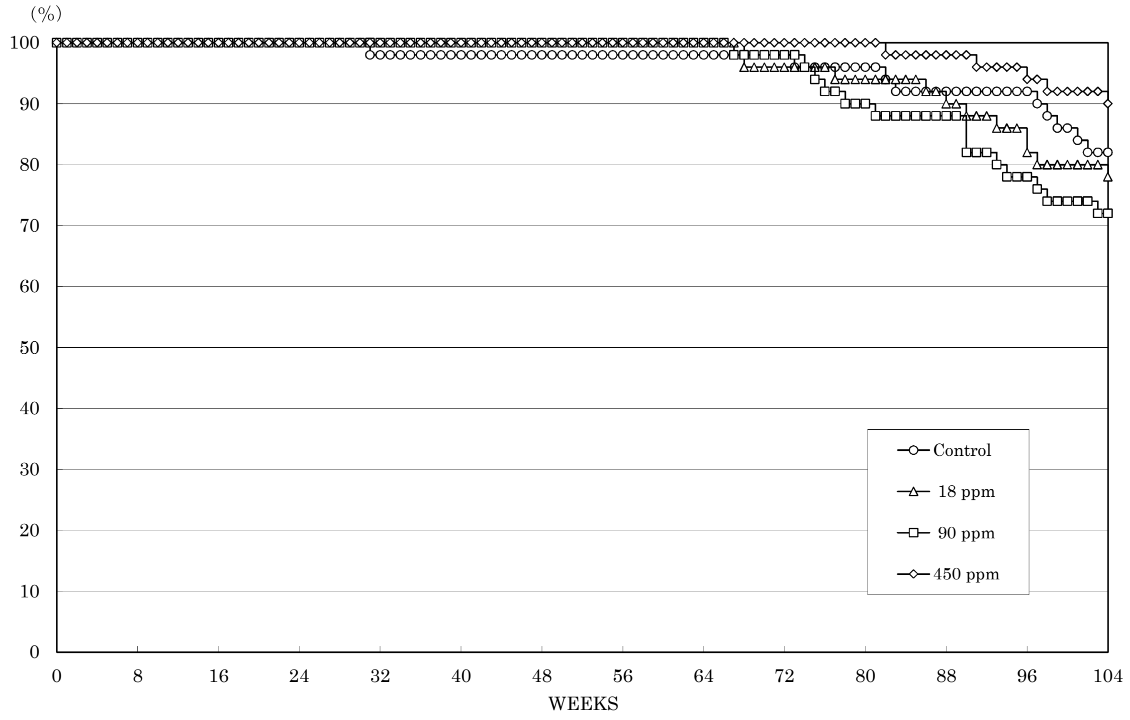
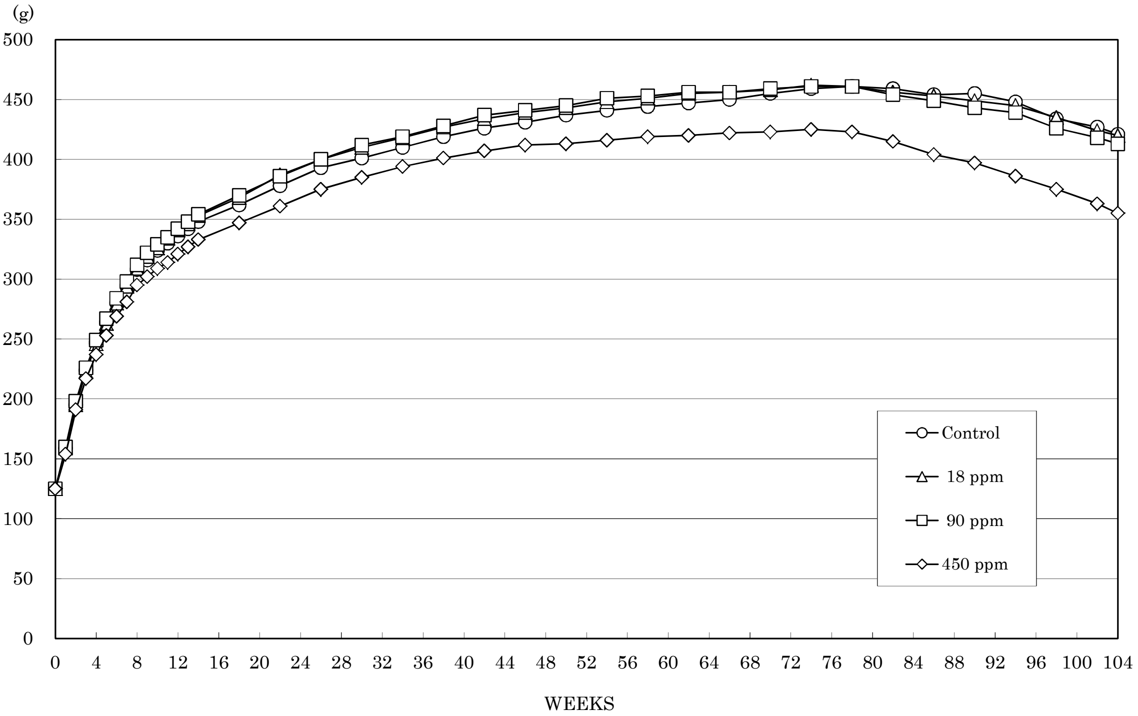


図２　*N,N*-ジメチルアセトアミドのがん原性試験における体重推移（ラット）

（雄）



（雌）

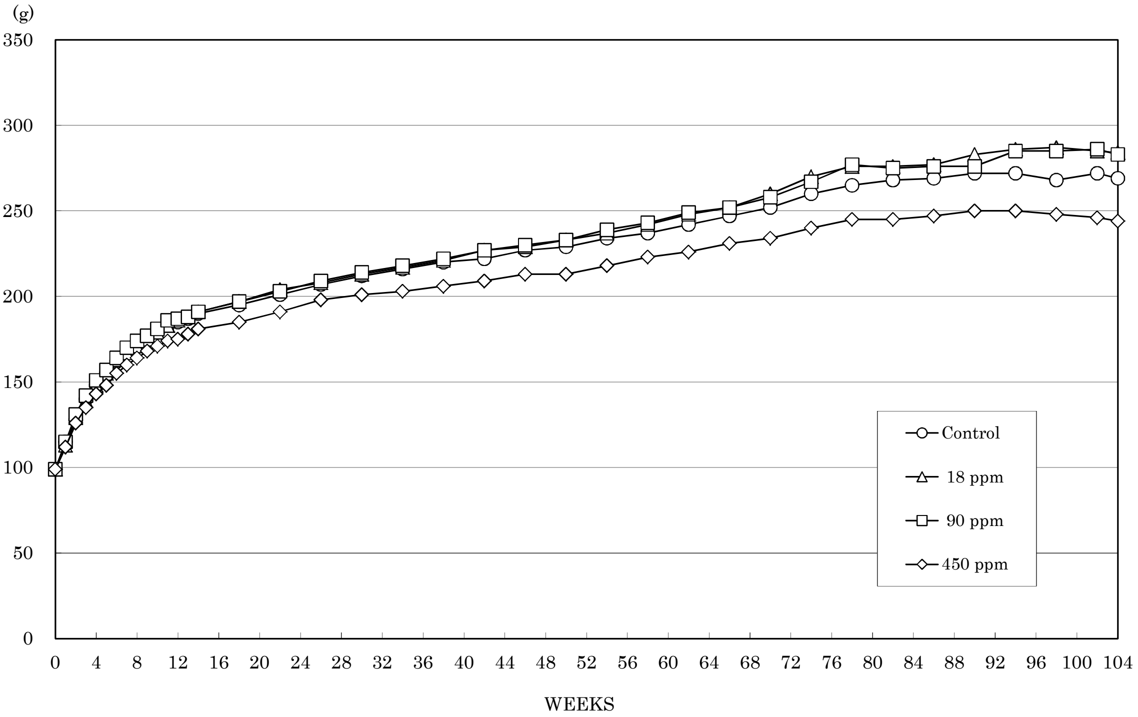
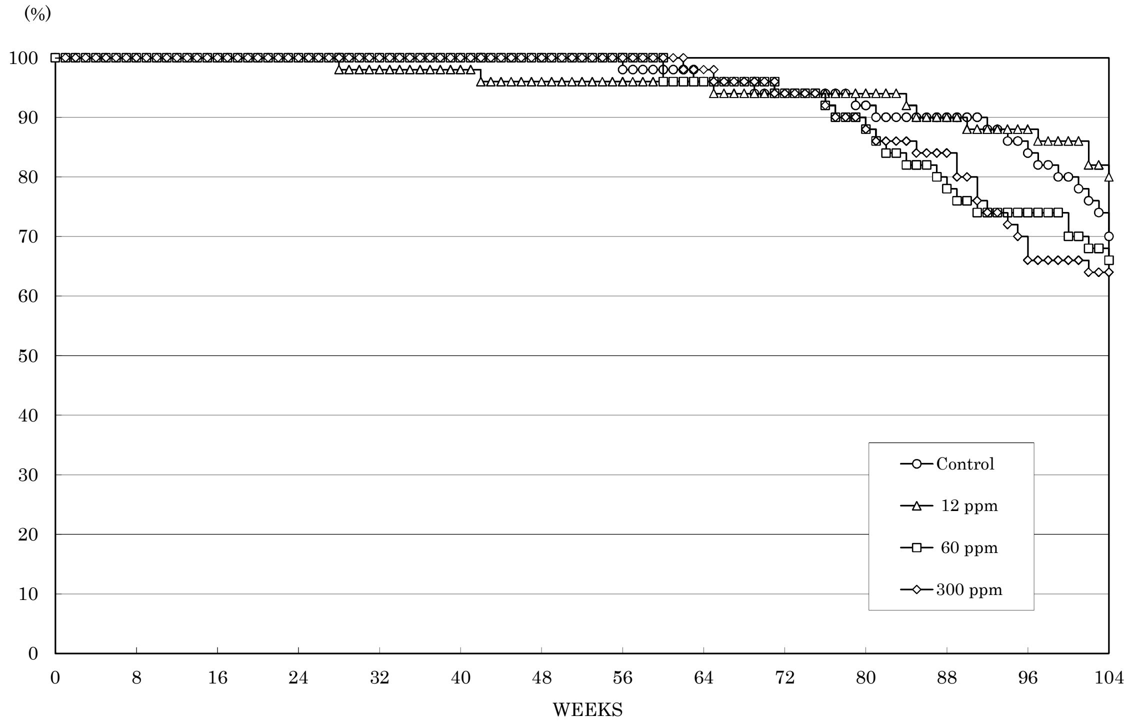


図３　*N,N*-ジメチルアセトアミドのがん原性試験における生存率（マウス）

（雄）



（雌）

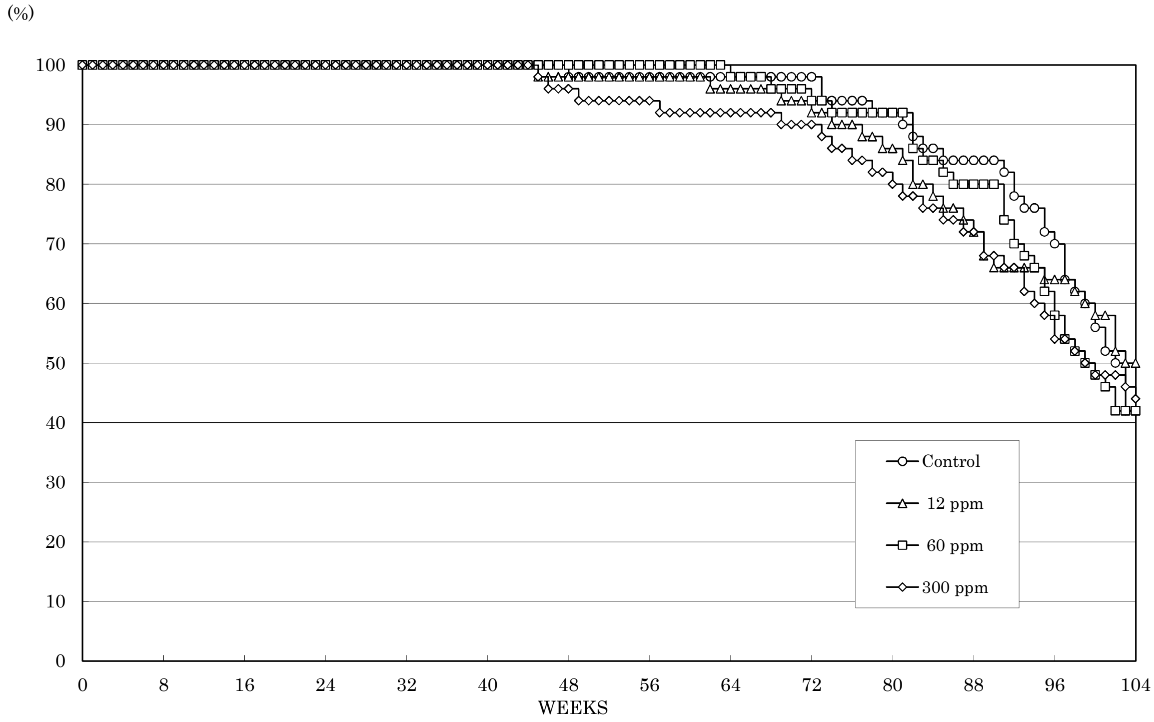
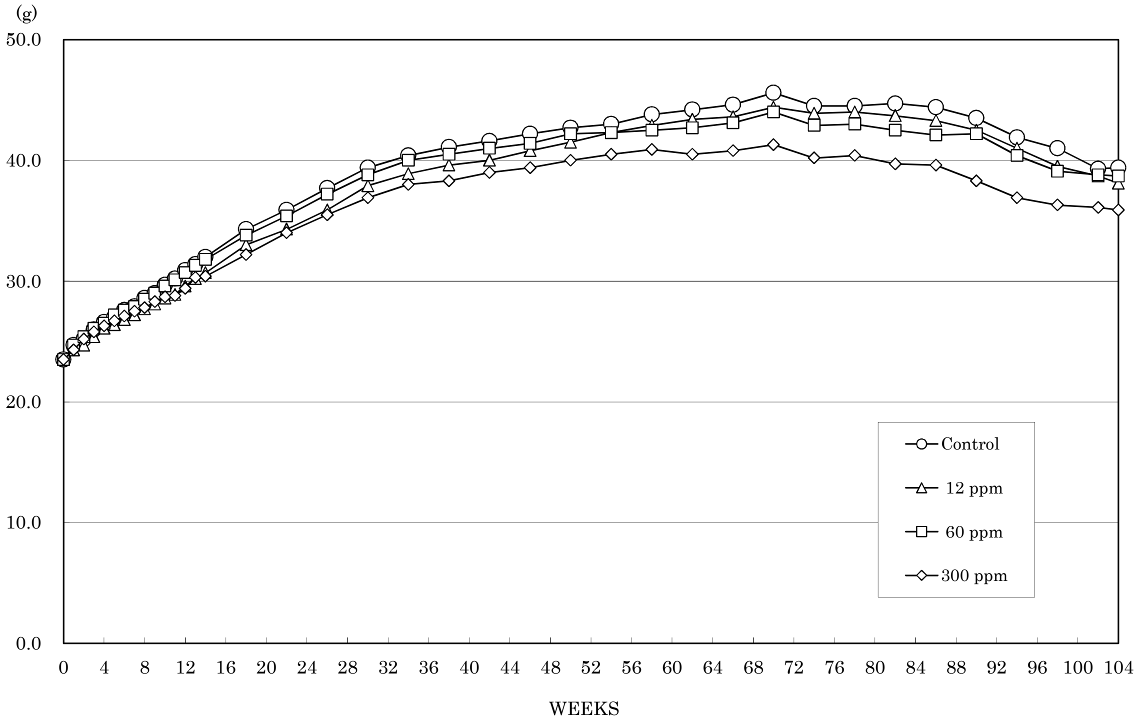
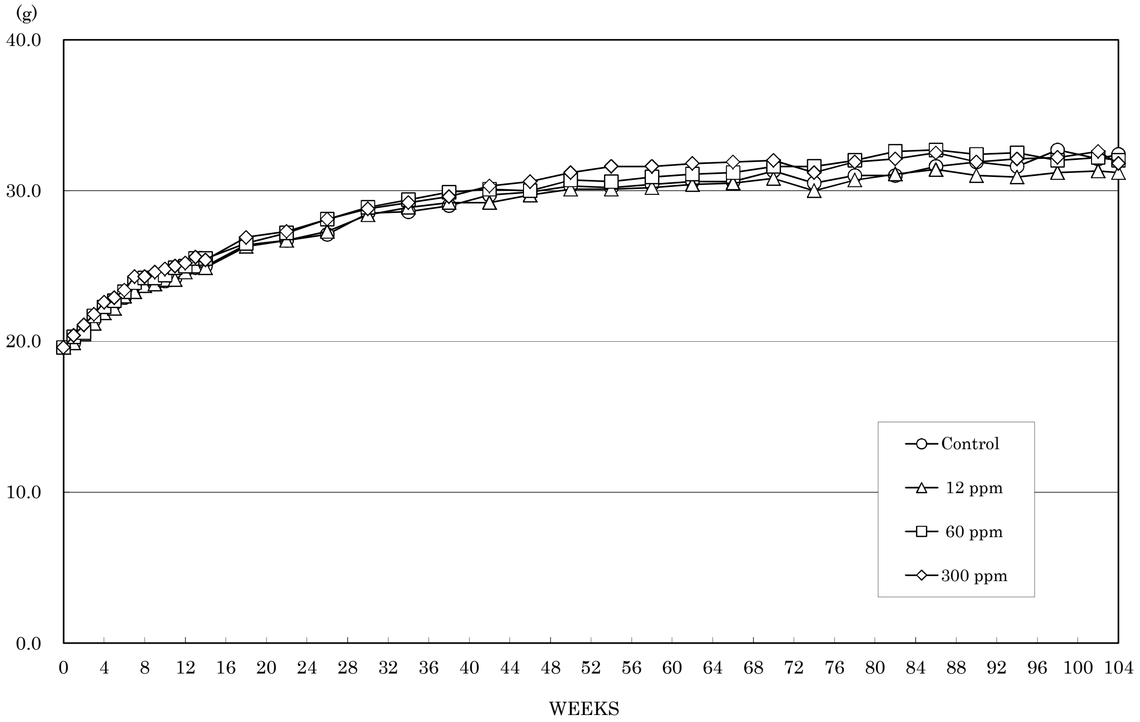


図４　*N,N*-ジメチルアセトアミドのがん原性試験における体重推移（マウス）

（雄）



（雌）



文献

1. ACGIH. 2001. N,N-Dimethyl Acetamide. Documentation of the Threshold LimitValues and Biological Exposure Indices. Cincinnati: American Conference of Governmental Industrial Hygienists. [CD-ROM 2007].

2. 化学工業日報社.2013.2013年版 16313 の化学商品. 東京: 化学工業日報社, 532.

3. 経済産業省.2012. 一般化学物質の製造・輸入数量（平成22年度実績）

4. 安全衛生情報センターモデルMSDS（N,N-ジメチルアセトアミド） Available: http://www.jaish.gr.jp[accessed 15 April 2013].

5. Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. 1988. Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. Environ Mol Mutagen, 11 Suppl 12: 1-157.