

エチレングリコールモノエチルエーテルアセテートの 吸入投与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

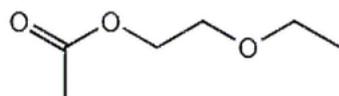
名称：エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート

別名：エチルグリコールアセテート、酢酸 2-エトキシエチル、セロソルブアセテート

CAS No. : 111-15-9

1-2 構造式及び分子量

構造式：



分子量： 132.16

1-3 物理化学的性状等

外 観：無色透明の液体

比 重：0.975 (20°C)

沸 点：156.4°C

蒸気圧：1.2torr (20°C)

溶解性：水に溶解 (23g/100g、20°C)、芳香族炭化水素と混和

1-4 製造量、製造業者 (文献 1)

製造・輸入量：1,000t 未満 (2012 年度)、3,000t (2011 年度)

製造業者：ダイセル化学工業 (現在の株式会社ダイセル)

1-5 用途 (文献 2、3)

触媒、自動車の塗料、印刷インキ、電子材料 (レジストインキ用) 溶剤

1-6 許容濃度等 (文献 2)

管理濃度： 5ppm

許容濃度： 5ppm (27mg/m³) (日本産業衛生学会、2012 年)

TWA : 5ppm (ACGIH、2012 年)

労働安全衛生法： 第 2 種有機溶剤

名称等を表示すべき危険物及び有害物

名称等を通知すべき危険物及び有害物

1-7 遺伝毒性

日本バイオアッセイ研究センターで実施したエチレングリコールモノエチルエーテルアセテートの微生物を用いた変異原性試験では、試験菌株にネズミチフス菌 TA98、TA100、TA102、TA104、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2uvrA、WP2uvrA/pKMsho101 において、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株においても陰性であった。(文献4)

Slesinski らは、微生物を用いた変異原性試験、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた HGPRT 遺伝子変異試験、CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験、Swiss-Webster マウスの腹腔内に投与した末梢血小核試験の結果は、それぞれ陰性であったが、CHO 細胞を用いた染色体異常試験は陽性の結果であり、代謝活性化による場合で強く、代謝活性化によらない場合で弱かったと報告している。(文献5)

2 目的

エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート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/DuCr1Cr1j) とマウス (B6D2F1/Cr1j) 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、各群とも雌雄 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、エチレングリコールモノエチルエーテルアセテートを 1 日 6 時間、1 週 5 日間、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、ラットは雌雄とも 0 (対照群)、12、50 及び 200 ppm の 4 段階 (公比 4) とし、マウスは、雌雄とも 0 (対照群)、11、66 及び 400 ppm の 4 段階 (公比 6) とした。

観察、検査として、一般状態の観察、体重と摂餌量の測定、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、病理組織学的検査を行った。

4 結果

4-1 ラット

エチレングリコールモノエチルエーテルアセテートのばく露の結果、生存率、一般状態に被験物質の影響はみられなかった (図1)。

体重は、200ppm 群で投与期間を通して増加の抑制がみられた。雄の投与群の最終体重は、対照群に対して 12ppm 群 : 98%、50ppm 群 : 97% 及び 200ppm 群 : 94% であった。雌の投与群の最終体重は、対照群に対して 12ppm 群 : 97%、50ppm 群 : 96% 及び 200ppm 群 : 93% であった (図2)。

摂餌量は、雄の 200 ppm 群でほぼ投与期間を通じて低値を示し、雌でも 200 ppm 群はやや低値で推移した。

剖検では、被験物質の影響と思われる所見の増加は認められなかった。臓器重量では、雄の 200ppm 群で精巣の実重量と体重比の高値がみられた。その他、副腎、脾臓、脳の

実重量の低値と肺、腎臓、脳の体重比の高値が 200 ppm 群にみられたが、搬出時体重の低値によるものと考えられた。雌では 200ppm 群で肝臓の実重量と体重比の低値がみられた。また、肝臓の実重量の低値が 50ppm 群にもみられた。その他、肺、脾臓、脳の実重量の低値と副腎の体重比の高値が 200 ppm 群にみられたが、これらは搬出時体重の低値によるものと考えられた。12 ppm 群で副腎の体重比の高値がみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

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)

被験物質の投与による腫瘍の発生増加はみられなかった。

2) 非腫瘍性病変

鼻腔で呼吸上皮、嗅上皮に病変の増加が観察された。

呼吸上皮には、エオジン好性変化の発生匹数の増加が 200 ppm 群で認められたが、病変の程度はいずれも軽度であった。嗅上皮には、上皮の萎縮の発生匹数の増加が 200 ppm 群で認められたが、病変の程度はいずれも軽度であった。また、エオジン好性変化の発生匹数の増加と程度の増強が 200 ppm 群で認められた。鼻腔の嗅上皮の萎縮は、嗅細胞の数の減少により嗅上皮の丈が低くなった変化であり、レベル 2 の背側に認められ、固有層の嗅神経の萎縮も伴っていた。エオジン好性変化は呼吸上皮や嗅上皮の細胞質内にエオジン好性に染色される滴状物質が貯留した変化である。発生部位については対照群と投与群に差はみられなかった。なお、12 ppm 群の甲状腺の C-細胞過形成と前立腺の炎症の発生が、対照群との間に統計学的に有意な差を示したが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

その他、好塩基性小増殖巢の発生が 200ppm 群で減少した。

—雌—

1) 腫瘍性病変 (表 2)

被験物質の投与による腫瘍の発生増加はみられなかった。

しかし、脾臓の単核球性白血病の発生が Cochran-Armitage 検定で減少傾向を示し、Fisher 検定で 200 ppm 群に減少を示した。乳腺の線維腺腫の発生と、腺腫及び線維腺腫を合わせた発生が Cochran-Armitage 検定で減少傾向を示し、Fisher 検定で 200 ppm 群に減少を示した。また、乳腺の腺腫、線維腺腫及び腺癌を合わせた発生が Fisher 検定で 200ppm 群に減少を示した。

2) 非腫瘍性病変

鼻腔で、呼吸上皮、嗅上皮に病変の増加が観察された。

呼吸上皮には、エオジン好性変化の発生匹数の増加が 200 ppm 群で認められたが、病変の程度はいずれも軽度であった。嗅上皮には、上皮の萎縮の発生匹数の増加が 200 ppm

群で認められたものの、病変の程度はいずれも軽度であった。また、エオジン好性変化の程度の増強が 200 ppm 群で認められた。これらの病変の病理組織学的特徴は雄と同様であった。

4-2 マウス

雄の投与群の生存率がやや低値であったが、特定の死因は認められなかった。雌の生存率にエチレングリコールモノエチルエーテルアセテートのばく露による影響はみられなかった。一般状態にはばく露の影響はみられなかった（図 3）。

体重は、雄では 400ppm 群で投与期間前半に増加の抑制がみられ、それ以降も対照群に比べやや低値で推移した。雌でも、400 ppm 群は試験期間を通じて対照群に比べやや低値であった。雄の投与群の最終体重は、対照群に対して 11ppm 群：97%、66ppm 群：101% 及び 400ppm 群：96%であった。雌の投与群の最終体重は、対照群に対して 11ppm 群：103%、66ppm 群：98%及び 400ppm 群：95%であった（図 4）。

摂餌量は、400 ppm 群でやや低値であった。

剖検では、被験物質の影響と思われる所見の増加は認められなかった。臓器重量では、被験物質の影響と思われる変化はみられなかった。なお、雌の 400ppm 群で腎臓の体重比の高値がみられたが、搬出時体重の低値によるものと考えた。また卵巣の体重比の低値が 11ppm 群でみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

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）

被験物質の投与による腫瘍の発生増加はみられなかった。なお、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生の増加が 66 ppm 群でみられたが、投与濃度に対応した発生を示さず、66 ppm 群でみられた肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生（20 匹、40%）は、ヒストリカルコントロールデータの範囲（平均 35.3%、最低 8%～最高 68%）内であったことから、投与の影響とは考えなかった。

2) 非腫瘍性病変

鼻腔で嗅上皮とその固有層の腺に病変の増加が観察された。嗅上皮には、上皮の呼吸上皮化生と萎縮の発生匹数の増加が 66 ppm 以上の群で認められた。嗅上皮の呼吸上皮化生は、主にレベル 2 の背側に認められた。嗅上皮の萎縮は、嗅細胞の数の減少により嗅上皮の丈が低くなった変化であり、固有層の嗅神経の萎縮を伴ってレベル 2 の背側に認められた。

また、固有層にある腺の呼吸上皮化生の発生匹数の増加が 400 ppm 群で認められた。これらの病変のうち嗅上皮と腺の呼吸上皮化生は、400 ppm 群で程度の増強もみられた。

その他、脳の鉍質沈着の発生が 400ppm 群で減少した。

—雌—

1) 腫瘍性病変

被験物質の投与による腫瘍の発生増加はみられなかった。なお、肝臓の血管腫と血管肉腫を合わせた発生が Peto 検定(有病率法)で増加傾向がみられたが、血管腫と血管肉腫を合わせた発生(対照群:0匹(0%)、11ppm群:3匹(6%)、66ppm群:2匹(4%)、400ppm群4匹(8%))はいずれもヒストリカルコントロールデータの範囲(平均3.5%、最低0%~最高12%)内であったことから投与の影響とは考えなかった。

2) 非腫瘍性病変

鼻腔で呼吸上皮、嗅上皮及びその固有層の腺に病変の増加が観察された。嗅上皮には、上皮の呼吸上皮化生と萎縮の増加が66ppm以上の群で認められた。また、固有層の腺には呼吸上皮化生の増加が66ppm以上の群で認められた。さらに、呼吸上皮には、エオジン好性変化の発生匹数の増加が66ppm以上の群で認められた。これらの病変の特徴は雄と同様であった。エオジン好性変化は、呼吸上皮や嗅上皮の細胞質内にエオジン好性に染色される滴状物質が貯留した変化である。発生部位については対照群と投与群に差はみられなかった。これらの病変のうち嗅上皮と腺の呼吸上皮化生は、400ppm群では程度の増強もみられた。

その他、嗅上皮のエオジン好性変化、小腸のアミロイド沈着、腎臓の癒痕の発生が11ppm群で減少し、副腎の紡錘形細胞の増生の程度が400ppm群で減弱した。

5 まとめ

ラット、マウスの雌雄とも腫瘍の発生増加は認められず、エチレングリコールモノエチルエーテルアセテートのラット、マウスに対するがん原性はなかった。

表 1

エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート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	12	50	200	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	皮下組織	線維腫	4	4	4	3		
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	6	2	4	1		
	膵臓	島細胞腺腫	6	7	3	3		
	下垂体	腺腫	8	9	12	6		
	甲状腺	C-細胞腺腫	9	15	8	9		
	副腎	褐色細胞腫	4	3	8	6		
	精巣	間細胞腫	43	46	40	44		
悪 性 腫 瘍	脾臓	単核球性白血病	3	4	2	4		
	腹膜	中皮腫	1	0	3	0		

表 2

エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート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	12	50	200	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	下垂体	腺腫	12	12	12	9		
	甲状腺	C-細胞腺腫	2	7	2	6		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	4	7	3	7		
	乳腺	線維腺腫	10	6	6	2 *		↓
悪 性 腫 瘍	脾臓	単核球性白血病	9	7	5	2 *		↓
	甲状腺	C-細胞癌	1	1	4	1		
	副腎	褐色細胞腫：悪性	0	3	0	1		
	子宮	子宮内膜間質性肉腫	3	0	2	2		

対照群または投与群の何れかの群に5%以上の発生が認められた腫瘍のみ記載

* : $p \leq 0.05$ 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 3

エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート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	11	66	400	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	4	3	7	5		
	肝臓	肝細胞腺腫	4	8	10	9		
	ハーダー 腺	腺腫	4	0	2	3		
悪 性 腫 瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	4	3	6	6		
	リンパ節	悪性リンパ腫	14	8	11	13		
	肝臓	肝細胞癌	5	4	11	5		
	肝臓	肝芽腫	0	1	0	0		
	肝臓	血管肉腫	3	4	2	4		
	肝臓	肝細胞腺腫 + 肝細胞癌	9	11	20 *	13		
	肝臓	肝細胞腺腫 + 肝細胞癌 + 肝芽腫	9	12	20 *	13		

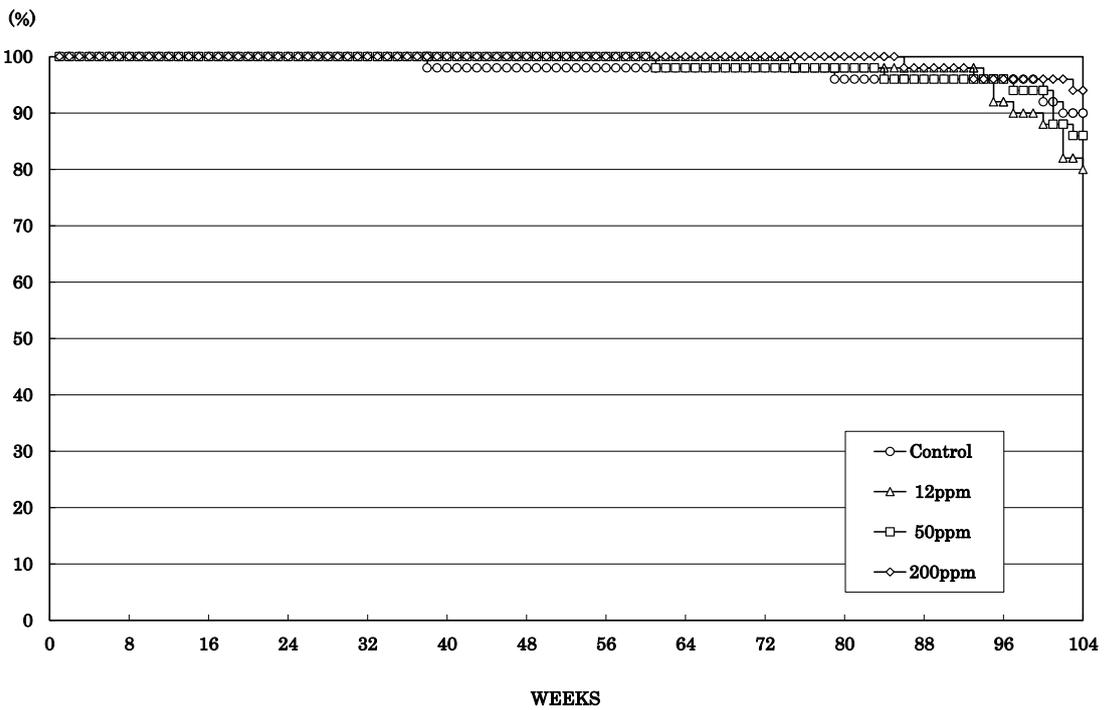
表 4

エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート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	11	66	400	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	3	0	2		
	肝臓	肝細胞腺腫	4	6	1	7		
	肝臓	血管腫	0	1	0	2		
	下垂体	腺腫	2	7	7	6		
悪 性 腫 瘍	リンパ節	悪性リンパ腫	17	16	19	10		
	脾臓	組織球性肉腫	0	3	0	0		
	肝臓	組織球性肉腫	3	0	0	4		
	肝臓	血管肉腫	0	2	2	2		
	子宮	組織球性肉腫	10	12	6	10		
	肝臓	血管腫 + 血管肉腫	0	3	2	4	↑	

図1: エチレングリコールモノエチルエーテルアセテートのがん原性試験における生存率(ラット)

(雄)



(雌)

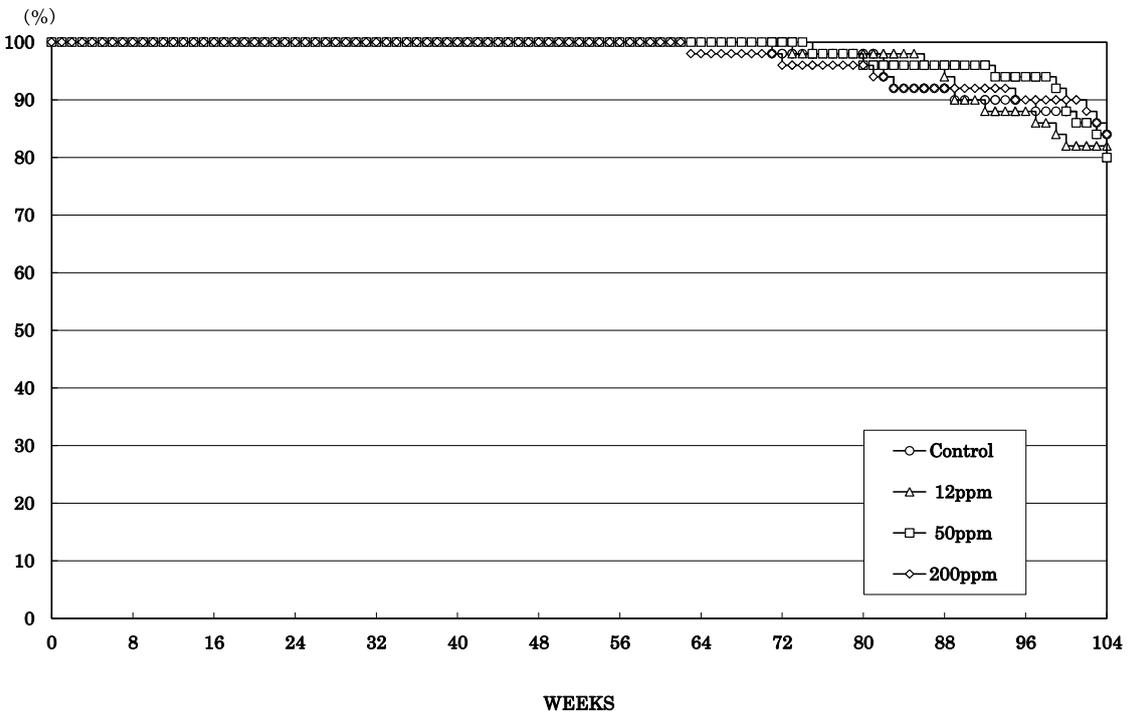
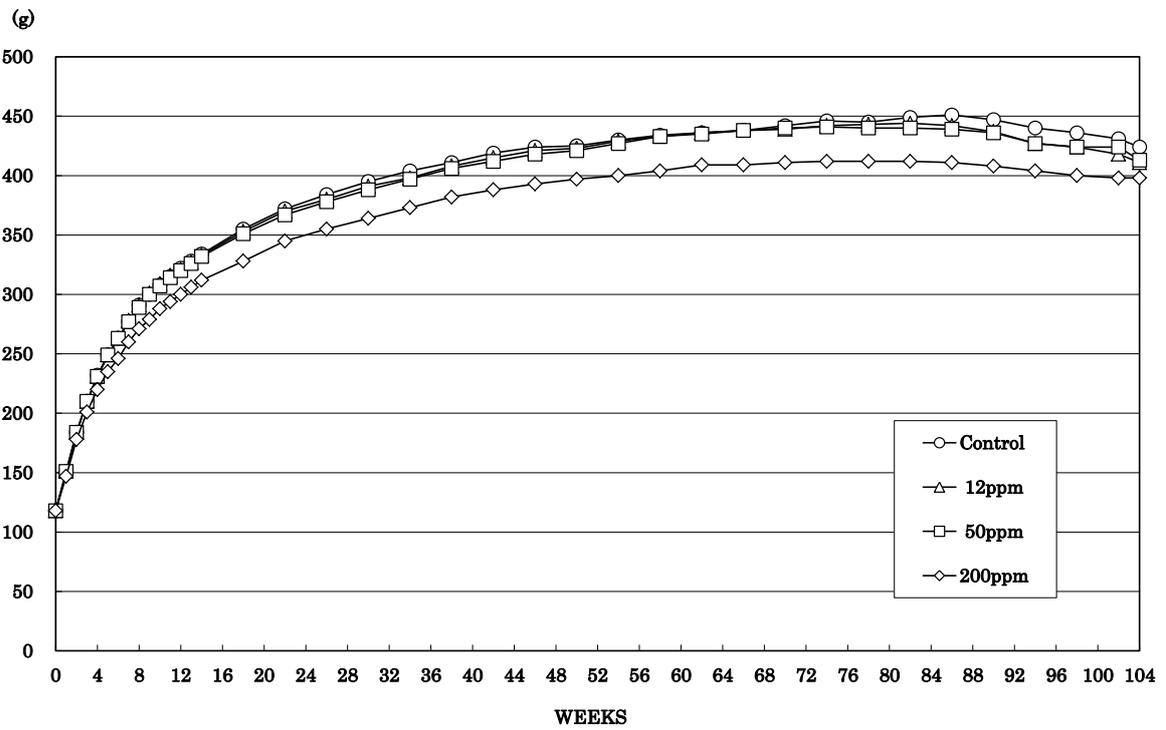


図2：エチレングリコールモノエチルアセテートのがん原性試験における体重推移（ラット）

(雄)



(雌)

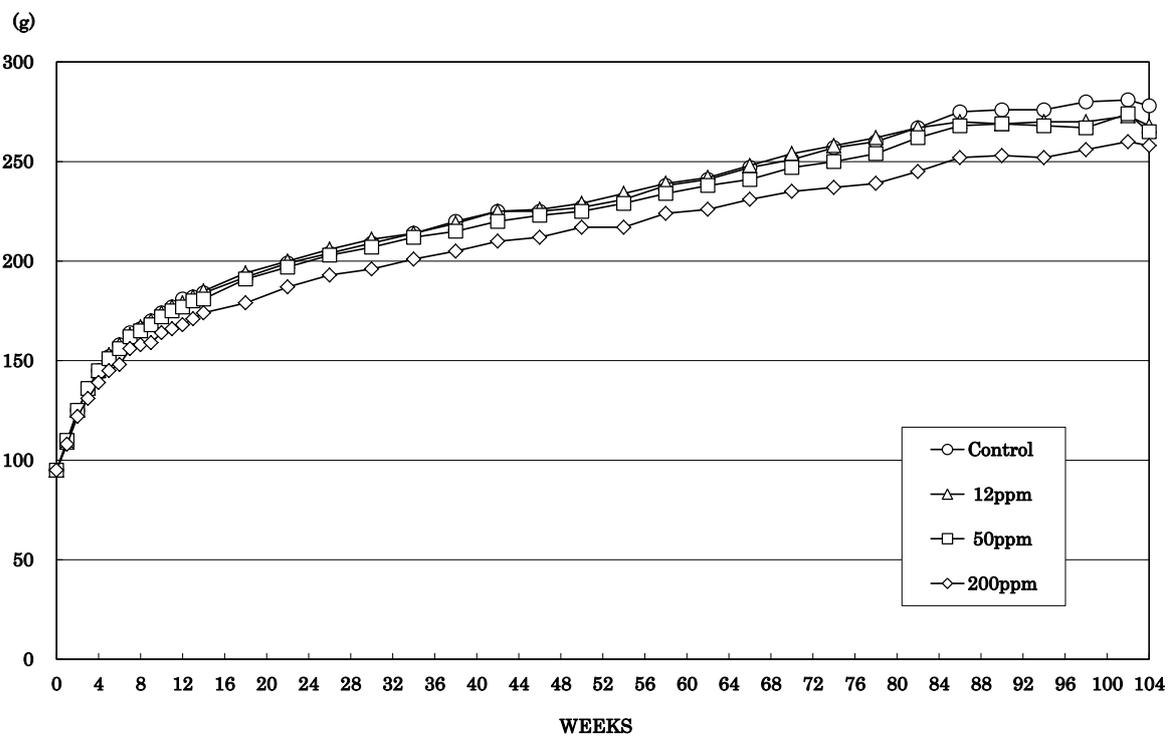
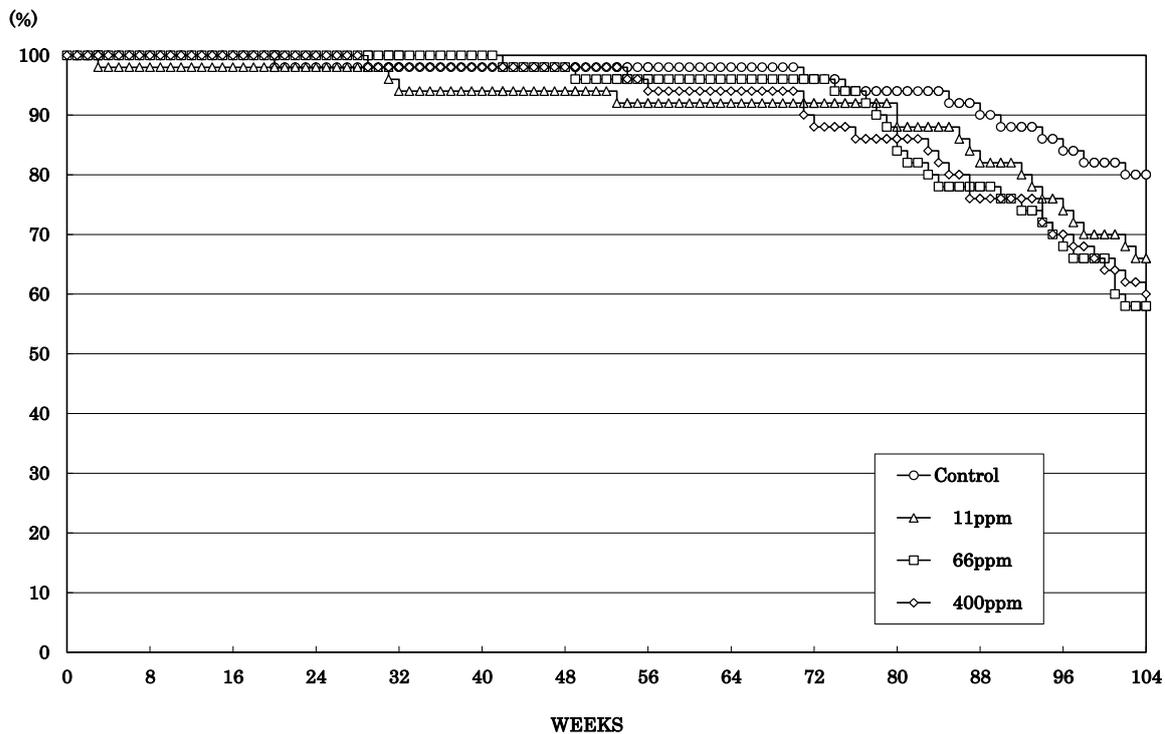


図3：エチレングリコールモノエチルエーテルアセテートのがん原性試験における生存率（マウス）

(雄)



(雌)

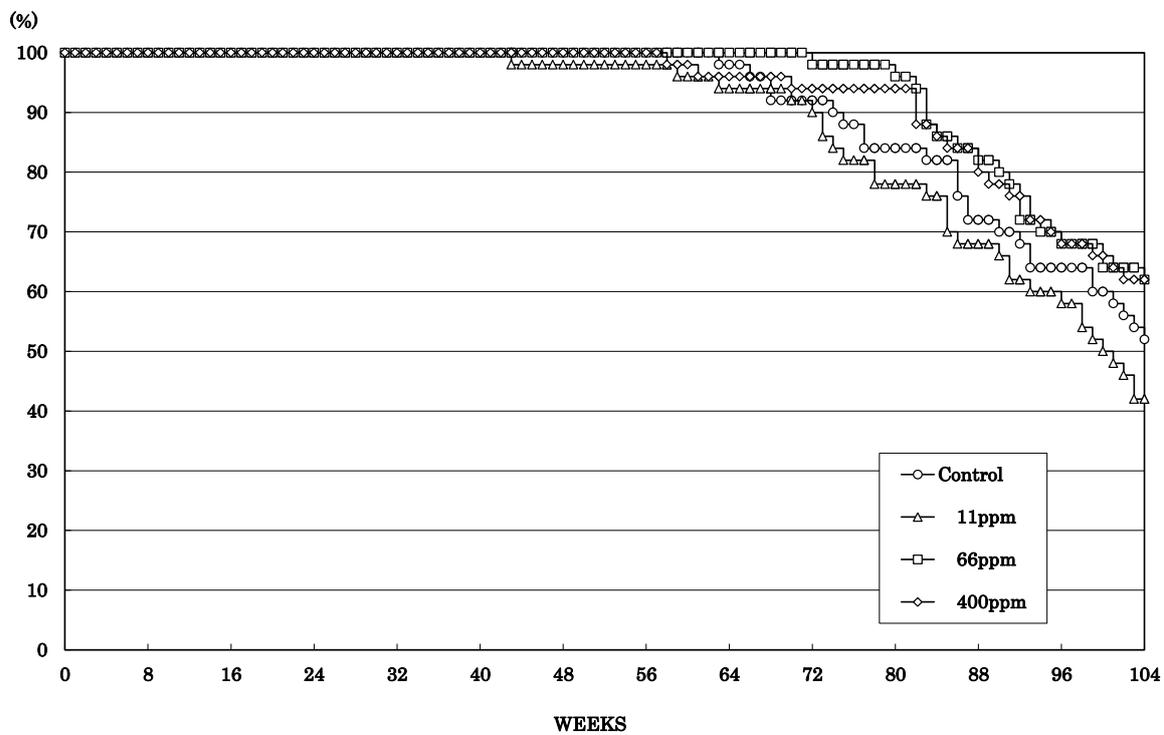
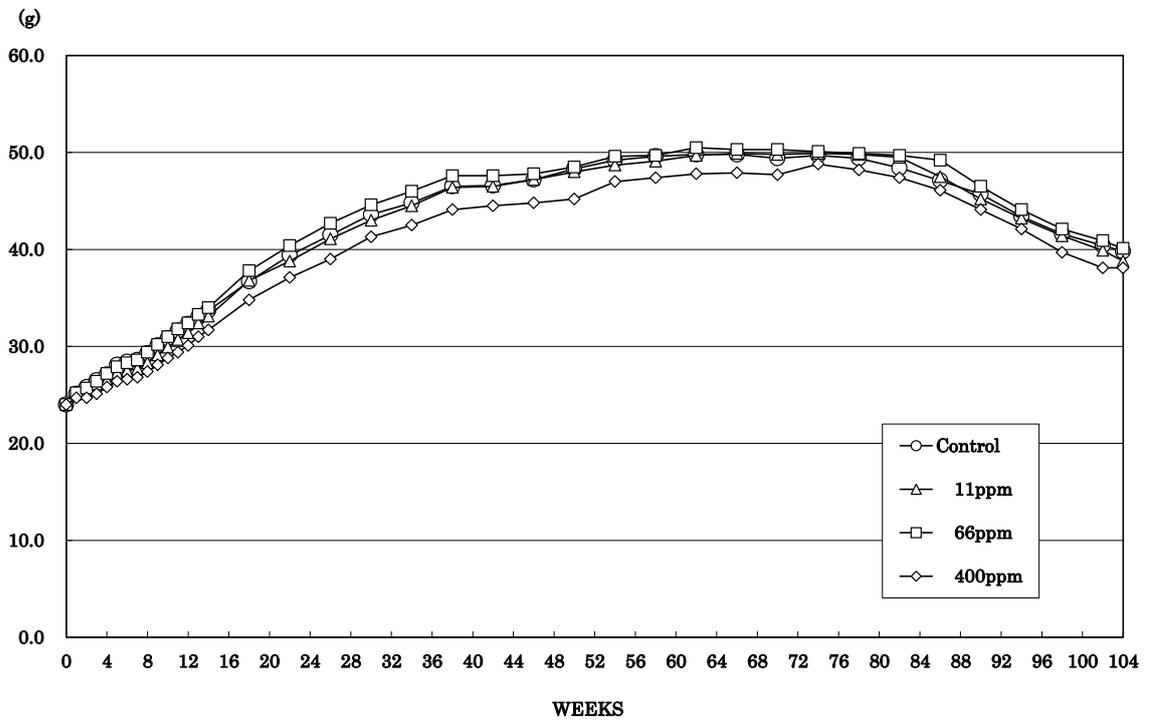
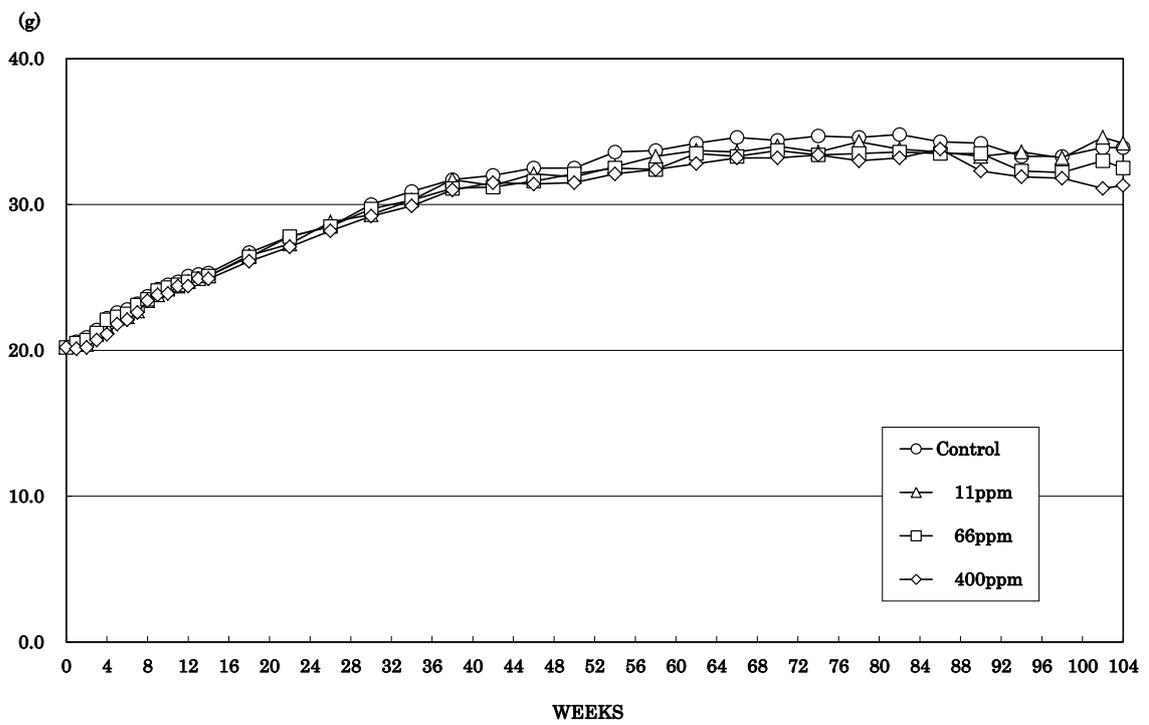


図4：エチレングリコールモノエチルエーテルアセテートのがん原性試験における体重推移（マウス）

(雄)



(雌)



文献

1. 2011年版 15911の化学商品 東京：化学工業日報社, 447
2. 職場のあんぜんサイト安全データシート
(<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen/gmsds/111-15-9.html>)
3. 化学物質総合情報提供システム (CHRIP)
(<http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>)
4. 日本化学物質安全・情報センター. 2000. 「既存化学物質 変異原性試験データ集 (補遺2版)」. 東京：日本化学物質安全情報センター. 63-65
5. Slesinski RS, Guzzie PJ, Tyler TR. 1988. Cytotoxicity and genotoxic potential of ethylene glycol monoethyl ether acetate (EGEE・Ac) in a battery of short term test systems. Environ Mol Mutagen, 11 Suppl 11: 97