

## メタクリル酸 = 2,3-エポキシプロピ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

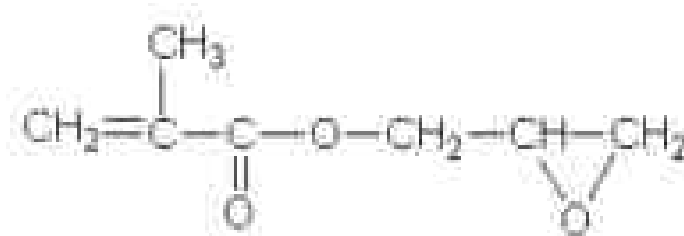
名称：メタクリル酸 = 2,3-エポキシプロピル (2,3-Epoxypropyl methacrylate)

別名：メタクリル酸グリシジル、グリシジルメタクリレート

CAS 番号： 106-91-2

#### 1 - 2 構造式及び分子量 (文献 1)

構造式：



分子量： 142.15

#### 1 - 3 物理化学的性状等 (文献 1、2)

性状： 無色澄明の液体

比重： 1.07 (25 )

沸点： 189

蒸気圧： 0.622 mmHg (25 )

溶解性： 水に可溶 (16.5 g/L、25 )、ベンゼン、エチルエーテル、エタノールに易溶

保管条件： 室温、暗所に保管

#### 1 - 4 製造量等 (文献 3)

9,000t (H25 製造、輸入量)

6,000t (H24 製造、輸入量)

#### 1 - 5 用途 (文献 4)

熱硬化性塗料、繊維処理剤、接着剤、帯電防止剤、塩ビ安定剤、ゴム、樹脂などの改質剤、イオン交換樹脂、印刷インキのバインダー等。

## 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

## 1 - 7 遺伝毒性

メタクリル酸=2,3-エポキシプロピルの変異原性に関しては、*in vitro* 試験系で微生物を用いた変異原性試験 (Ames 試験)、哺乳類培養細胞を用いた試験 (遺伝子突然変異試験、姉妹染色分体交換試験、染色体異常試験) 及び *in vivo* 試験系でマウスを用いた小核試験の報告がある。

これらの報告の結果は全て陽性であったため、メタクリル酸=2,3-エポキシプロピルは *in vitro* 及び *in vivo* の両方の条件下で変異原性を示す遺伝毒性物質であると考えられた。

### ・ *in vitro* 試験系

微生物を用いた試験系では、Canter ら (文献 7) がネズミチフス菌 TA97、TA98、TA100 及び TA1535 の 4 菌株を用いて、代謝活性化の有無で Ames 試験を実施し、代謝活性化によらない場合及びよる場合両方で、TA97、TA100 及び TA1535 で陽性、TA98 で陰性であることを報告した。この論文のデータから比活性値を算出すると、1000 Revertants/mg を超える強い変異原性を示す値となった。

哺乳類の培養細胞を用いた試験系では、Schweikl ら (文献 8) がチャイニーズ・ハムスター培養細胞 (V79) を用いて、短時間処理は代謝活性化の有無で、連続処理は代謝活性化によらない場合のみで遺伝子突然変異試験を実施し、短時間処理の代謝活性化によらない場合及び連続処理で陽性、短時間処理の代謝活性化による場合で陰性の結果を報告した。

また、von der Hude ら (文献 9) は、チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (V79) を用いて、姉妹染色分体交換 (SCE) 試験を実施した結果、統計学的に有意な SCE 誘発を示し、被験物質用量に依存した有意な増加傾向が認められたことを報告した。

さらに、染色体異常試験では (文献 10)、チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHL/IU) を用いて、短時間処理は代謝活性化の有無で、連続処理 (24 時間及び 48 時間) は代謝活性化によらない場合のみで試験が実施された。

その結果、染色体の構造異常は全ての処理法で陽性、染色体の倍数体誘発は短時間処理の代謝活性化による場合及び連続処理の 48 時間で陽性であったと報告されている。

### ・ *in vivo* 試験系

*in vivo* 骨髄小核試験では (文献 10)、各群 5 匹の Crj:BDF1 マウスを用い、雄は 0、188、375、750 mg/kg、雌は 0、250、500、1000 mg/kg で被験物質を強制経口投与し、投与の 48 時間後に骨髄の塗抹標本が作製された。

その結果、小核出現頻度は雌雄の高濃度群で各溶媒対照群に比較して統計学的に有意な増加を示し、傾向検定では、雌雄ともに被験物質用量に依存した有意な増加傾向が認められたと報告されている。

## 2 目的

メタクリル酸 = 2,3-エポキシプロピルのがん原性を検索する目的で B6D2F1/Crlj 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 = 2,3-エポキシプロピルを 1 日 6 時間、1 週 5 日間で 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、雌雄とも 0 (対照群) 0.6、2.5 及び 10 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。

## 4 結果

メタクリル酸 = 2,3-エポキシプロピルの暴露の結果、動物の生存率は、雄は 2.5 ppm 以上の群で、雌は 0.6 ppm 群と 10 ppm 群で対照群に比べ低下した。体重は、雄では 10 ppm 群が投与期間を通じて対照群よりやや低値で推移し、雌は 0.6 ppm 群と 10 ppm 群で投与期間の初期に軽度の増加抑制がみられた。

### 病理組織学的検査の結果

雄 -

腫瘍性病変

< 鼻腔 >

血管腫の発生は Peto 検定 (有病率法) と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示し、Fisher 検定で 10 ppm 群に増加がみられた。また、血管腫は当センターのヒストリカルコントロールデータにはみられない極めて稀な腫瘍であるが、本試験における血管腫の発生は 10 ppm 群で 8 匹 (16%)、2.5 ppm 群で 3 匹 (6%) であった。また、血管肉腫の発生は Peto 検定 (死亡率法、有病率法、死亡率法+有病率法) と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示し、Fisher 検定で 10 ppm 群に増加がみられた。10 ppm 群における血管肉腫の発生は 10 匹 (20%) であり、この群の発生率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 2%、平均発生率 0.0%) を超えた。さらに、血管腫と血管肉腫を合わせた発生も Peto 検定 (死亡率法、有病率法、死亡率法+有病率法) と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示し、Fisher 検定で 10 ppm 群に増加がみられた。10 ppm 群における血管腫と血管肉腫を合わせた発生は 16 匹 (32%) であり、この群の発生率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 2%、平均発生率 0.0%) を超えた。また、2.5 ppm 群においても血管腫と血管肉腫を合わせた発生が 4 匹 (8%) にみられ、こ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を超えた。従って、血管腫及び血管肉腫の発生増加は被験物質の暴露によるものと考えられた。なお、血管腫と血管肉腫は主に鼻腔の呼吸部前方の中隔、壁側や鼻甲介の呼吸上皮下に発生した。

血管腫と血管肉腫の診断は毒性病理組織学 (文献 5) を参考にした。血管腫は不規

則に拡張した血管腔を形成し、腫瘍性の血管内皮細胞が単層に増殖していた。また、正常な血管内皮と比べて腫瘍細胞の核は大きく、血管内腔への突出が顕著であった。血管肉腫では、腫瘍性内皮細胞の多層化や周囲の鼻腔組織（中隔や鼻骨）への浸潤、破壊など浸潤性増殖が認められた。

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た。10 ppm 群における腺腫の発生は 3 匹(6%)であり、この群の発生率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 2%、平均発生率 0.1%)を超えた。従って、腺腫の発生増加は被験物質の暴露によるものと考えられた。なお、腺腫は鼻腔の呼吸上皮分布領域前方の鼻甲介や壁側にみられた。腺腫の診断は Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse respiratory tract (文献 6)を参考にした。腫瘍細胞は線毛を持たない呼吸上皮に類似しており、内腔に突出する乳頭状増殖を示していた。

なお、鼻腔にみられた血管腫、血管肉腫及び腺腫を合わせた発生は Peto 検定(死亡率法、有病率法、死亡率法+有病率法)と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示し、Fisher 検定で 10 ppm 群に増加がみられた。

#### < 肺 >

細気管支 - 肺胞上皮腺腫の発生は Peto 検定(有病率法)で増加傾向を示した。しかしながら、10 ppm 群における細気管支 - 肺胞上皮腺腫の発生は 6 匹(12%)であり、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 18%、平均発生率 8.7%)内であった。従って、肺の細気管支 - 肺胞上皮腺腫の発生増加は、被験物質の暴露によるものとは判断しなかった。

#### < 胃 >

前胃の扁平上皮乳頭腫の発生は Peto 検定(有病率法)と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示した。10 ppm 群における扁平上皮乳頭腫の発生は 3 匹(6%)であり、この群の発生率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 2%、平均発生率 0.3%)を超えた。従って、扁平上皮乳頭腫の発生増加は被験物質の暴露によるものと考えられた。

#### < ハーダー腺 >

腺腫の発生は Peto 検定(有病率法)で増加傾向を示した。しかしながら、10 ppm 群と 2.5 ppm 群における腺腫の発生は各 5 匹(10%)であり、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 10%、平均発生率 4.6%)内であった。従って、ハーダー腺の腺腫の発生増加は、被験物質の暴露によるものとは判断しなかった。

### 非腫瘍性病変

#### < 鼻腔 >

呼吸上皮、嗅上皮及び固有層の腺に病変の増加が観察された。

呼吸上皮には、炎症、再生と扁平上皮化生の発生匹数の増加が 10 ppm 群で認められ、これらの病変の程度はいずれも軽度であった。また、移行上皮過形成とエオジン好性変化の発生匹数の増加が 10 ppm 群で認められ、この病変の程度は軽度から中等

度であった。嗅上皮には、呼吸上皮化生の発生匹数の増加と程度の増強が 0.6 ppm 以上の群で認められ、この病変の程度は軽度から中等度であった。また、エオジン好性変化の発生匹数の増加が 10 ppm 群で認められ、この病変の程度はいずれも軽度であった。さらに、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増加と程度の増強が 0.6 ppm 以上の群で認められ、この病変の程度は軽度から重度であった。移行上皮の過形成は鼻腔の呼吸上皮分布領域前方にみられ、線毛を持たない呼吸上皮（移行上皮）が限局性に増生する変化であった。また、上皮細胞の壊死や変性、炎症性細胞浸潤を伴っており、中には基底細胞の増生の強いもの、異型を伴ったものもみられた。さらに、少数例ではあるが呼吸上皮の固有層には血管拡張が 2.5 ppm 群に 1 匹、10 ppm 群に 3 匹みられ、血管拡張は血管内皮細胞の軽度な増生を伴っていた。

#### < 鼻咽頭 >

エオジン好性変化の発生匹数の増加が 10 ppm 群で認められ、この病変の程度は軽度から中等度であった。

### - 雌 -

#### 腫瘍性病変

##### < 鼻腔 >

血管腫の発生は Peto 検定（有病率法）と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示し、Fisher 検定で 10 ppm 群に増加がみられた。10 ppm 群における血管腫の発生は 7 匹（14%）であり、この群の発生率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 2%、平均発生率 0.0%）を超えた。また、2.5 ppm 群においても血管腫の発生が 3 匹（6%）にみられ、こ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を超えた。また、血管肉腫の発生は Peto 検定（死亡率法、有病率法、死亡率法+有病率法）と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示した。血管肉腫は当センターのヒストリカルコントロールデータにはみられない極めて稀な腫瘍であるが、本試験における血管肉腫の発生は 10 ppm 群で 4 匹（8%）、2.5 ppm 群で 1 匹（2%）であった。さらに、血管腫と血管肉腫を合わせた発生も Peto 検定（死亡率法、有病率法、死亡率法+有病率法）と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示し、Fisher 検定で 10 ppm 群に増加がみられた。10 ppm 群における血管腫と血管肉腫を合わせた発生は 11 匹（22%）であり、この群の発生率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 2%、平均発生率 0.0%）を超えた。また、2.5 ppm 群においても血管腫と血管肉腫を合わせた発生が 4 匹（8%）にみられ、こ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を超えた。従って、血管腫及び血管肉腫の発生増加は被験物質の暴露によるものと考えられた。

腺癌の発生は 10 ppm 群に 1 匹（2%）みられ、雄にみられた腺腫と同様に呼吸上皮分布領域前方に認められた。腺癌は当センターのヒストリカルコントロールデータにはみられない極めて稀な腫瘍である。従って、鼻腔の腺癌の発生増加は被験物質の暴露によるものと考えられた。腺癌の腫瘍細胞は線毛をもたない呼吸上皮に類似した形態を示し、腫瘍細胞の細胞異型や構造異型が強く、さらに周囲組織への浸潤が認められた。

なお、鼻腔にみられた血管腫、血管肉腫及び腺癌を合わせた発生は Peto 検定（死亡率法、有病率法、死亡率法+有病率法）と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示し、Fisher 検定で 10 ppm 群に増加がみられた。また、2 種類の悪性腫瘍（血管肉腫、腺癌）を合わせた発生も、Peto 検定（死亡率法、有病率法、死亡率法+有病率法）と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示し、Fisher 検定で 10 ppm 群に増加がみられた。

#### < 肺 >

細気管支 - 肺胞上皮癌の発生は Peto 検定（有病率法、死亡率法+有病率法）と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示し、Fisher 検定で 10 ppm 群に増加がみられた。10 ppm 群における細気管支 - 肺胞上皮癌の発生は 5 匹（10%）であり、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 8%、平均発生率 2.7%）を超えた。従って、肺の細気管支 - 肺胞上皮癌の発生増加は被験物質の暴露によるものと考えられた。

#### < 子宮 >

組織球性肉腫の発生は Peto 検定（死亡率法、有病率法、死亡率法+有病率法）と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示した。10 ppm 群における組織球性肉腫の発生は 18 匹（36%）であり、この群の発生率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 10% - 最大 34%、平均発生率 21.0%）を超えた。従って、子宮の組織球性肉腫の発生増加は被験物質の暴露によるものと考えられた。なお、子宮の組織球性肉腫の発生増加により、子宮腫瘍（組織球性肉腫）の卵巢転移も 10 ppm 群に多くみられた。

#### < ハーダー腺 >

腺腫の発生は Peto 検定（有病率法）で増加傾向を示した。しかしながら、10 ppm 群における腺腫の発生は 4 匹（8%）であり、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 12%、平均発生率 3.1%）内であった。従って、ハーダー腺の腺腫の発生増加は、被験物質の暴露によるものとは判断しなかった。

### 非腫瘍性病変

#### < 鼻腔 >

呼吸上皮、嗅上皮及び固有層の腺と血管に病変の増加が観察された。

呼吸上皮には、移行上皮の過形成と扁平上皮化生の発生匹数の増加が 10 ppm 群で認められ、これらの病変の程度はいずれも軽度であった。また、再生の発生匹数の増加が 2.5 ppm 以上の群で認められ、この病変の程度は軽度から中等度であった。嗅上皮には、呼吸上皮化生の発生匹数の増加と程度の増強が 0.6 ppm 以上の群で認められ、この病変の程度は軽度から中等度であった。また、壊死とエオジン好性変化の発生匹数の増加が 10 ppm 群で認められ、この病変の程度はいずれも軽度であった。さらに、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増加と程度の増強が 0.6 ppm 以上の群で認められ、この病変の程度は軽度から重度であった。また、呼吸上皮の固有層では、血管拡張が 10 ppm 群で認められ、この病変の程度は軽度から中等度であった。

< 鼻咽頭 >

エオジン好性変化の発生匹数の増加が 0.6 ppm 以上の群で認められ、この病変の程度は軽度から中等度であった。

5 まとめ

雄では、鼻腔と前胃に腫瘍の発生増加が認められ、これらの腫瘍の発生増加は雄マウスに対するがん原性を示す明らかな証拠と考えられた。

雌では、鼻腔、肺及び子宮に腫瘍の発生増加が認められ、これらの腫瘍の発生増加は雌マウスに対するがん原性を示す明らかな証拠と考えられた。

表1 メタクリル酸=2,3-エポキシプロピ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	0.6	2.5	10	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性腫瘍	鼻腔	血管腫	0	0	3	8 **		
		腺腫	0	0	0	3		
	肺	細気管支 - 肺胞上皮腺腫	4	2	1	6		
	前胃	扁平上皮乳頭腫	0	1	0	3		
	ハート腺	腺腫	1	1	5	5		
悪性腫瘍	鼻腔	血管肉腫	0	0	1	10 **		
	肺	細気管支 - 肺胞上皮癌	1	0	6	1		
	鼻腔	血管腫+血管肉腫	0	0	4	16 **		
		血管腫+血管肉腫+腺腫	0	0	4	19 **		

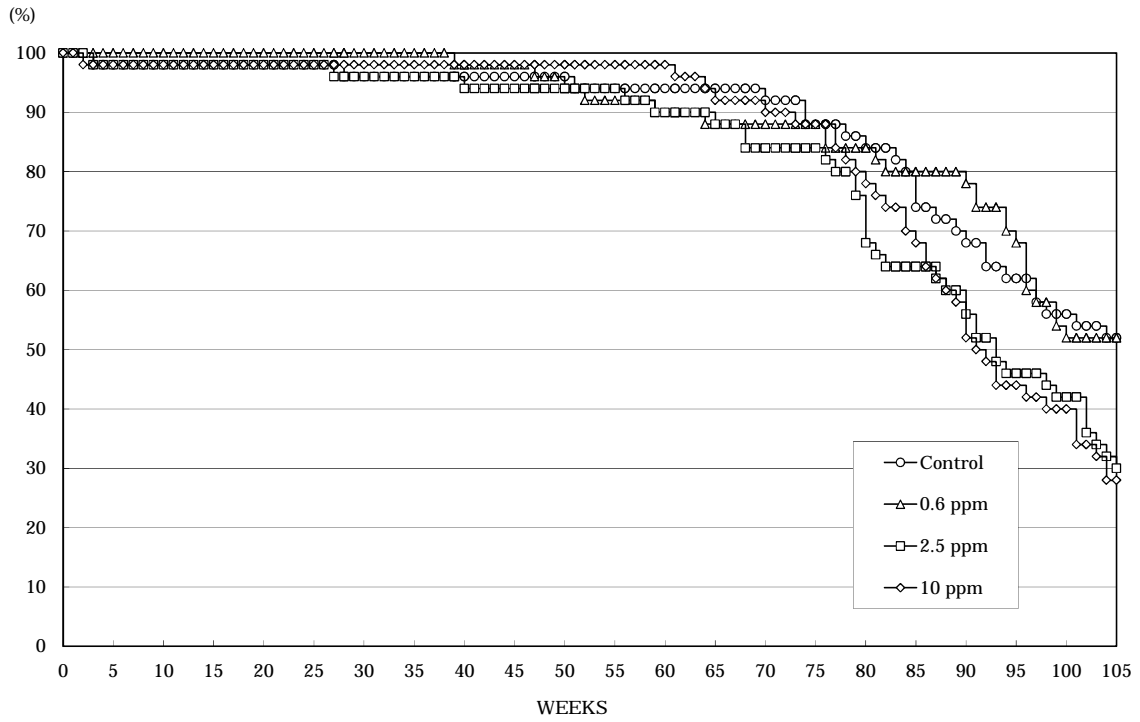
表2 メタクリル酸=2,3-エポキシプロピルのがん原性試験における主な腫瘍発生 (マウス 雌)

		投与濃度 (ppm)	0	0.6	2.5	10	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性腫瘍	鼻腔	血管腫	0	0	3	7 **		
	肺	細気管支 - 肺胞上皮腺腫	2	2	2	0		
	ハート腺	腺腫	1	1	2	4		
悪性腫瘍	鼻腔	血管肉腫	0	0	1	4		
		腺癌	0	0	0	1		
	肺	細気管支 - 肺胞上皮癌	0	2	0	5 *		
	子宮	組織球性肉腫	11	10	12	18		
	鼻腔	血管腫+血管肉腫	0	0	4	11 **		
		血管腫+血管肉腫+腺癌	0	0	4	12 **		
		血管肉腫+腺癌	0	0	1	5 *		

\* : 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 )



(雄)



(雌)

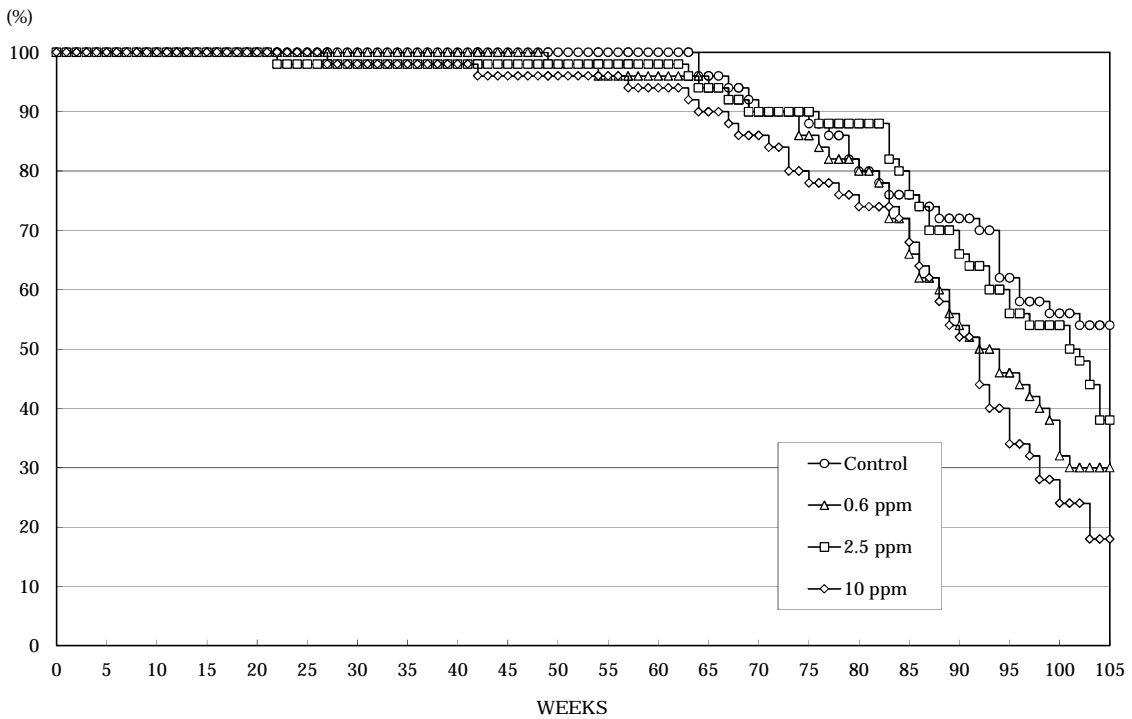
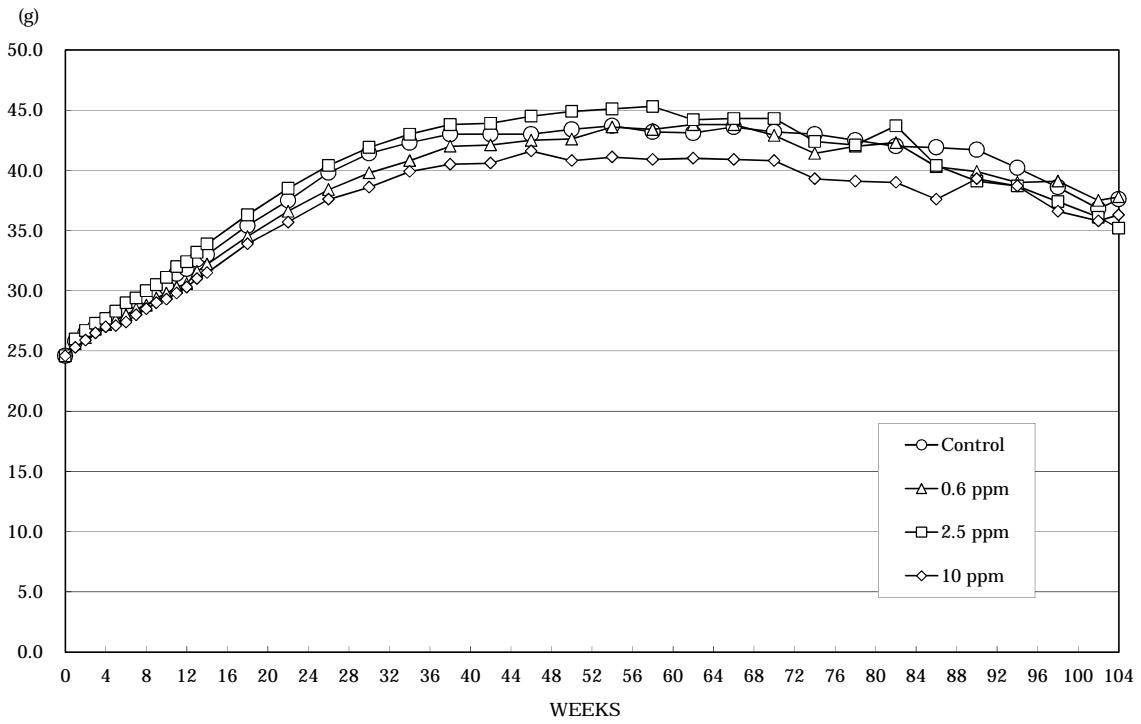


図1 メタクリル酸=2,3-エポキシプロピルのがん原性試験における生存率(マウス)

(雄)



(雌)

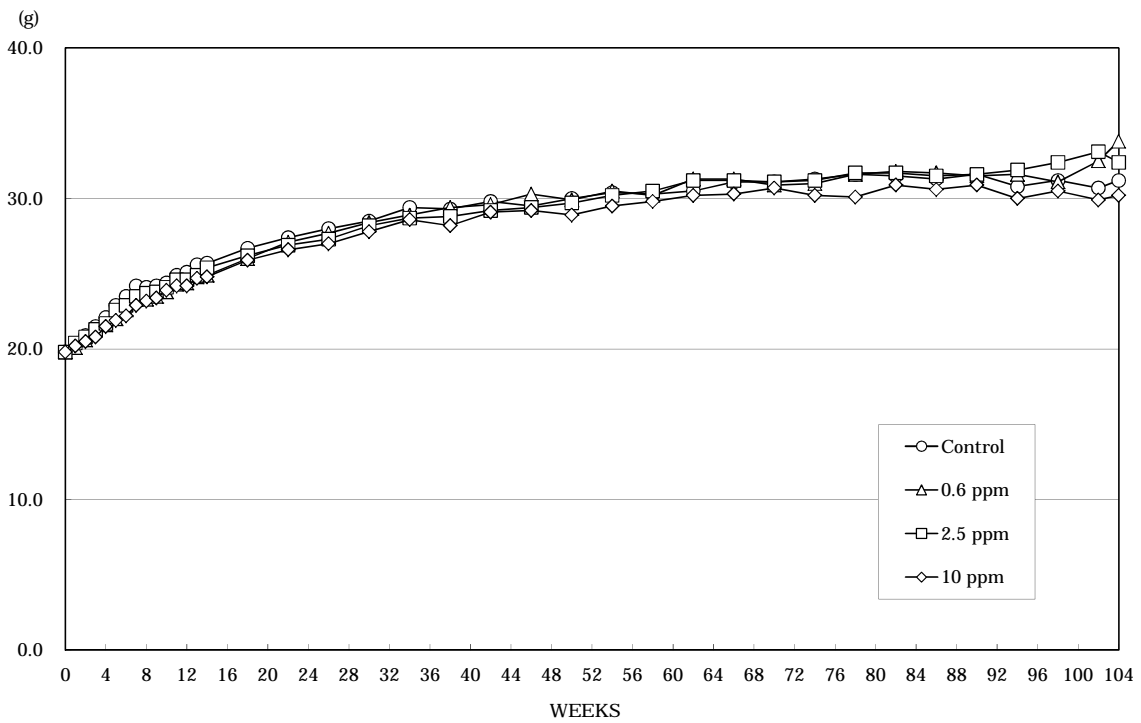


図2 メタクリル酸=2,3-エポキシプロピルのがん原性試験における体重推移(マウス)

## 文献

1. U.S. National Library of Medicine, Specialized Information Services 2007. Glycidyl methacrylate. Chemical/Physical Properties. Hazardous Substances Data Bank(HSDB). Available: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search> [accessed 2009/11/19] .
2. Syracuse Research Corporation. 2010. PhysProp Database. North Syracuse, NY:SRC. Available: <http://www.srcinc.com/what-we-do/databaseforms.aspx?id=386> [accessed2010/01/08] .
3. 一般化学物質の製造・輸入数量(経済産業省).
4. 16615の化学商品(化学工業日報社).
5. 長野嘉介 . 2000 . 各論1 章 , 上部気道 . 毒性病理組織学 ( 日本毒性病理学会編 ) . 名古屋 : 日本毒性病理学会 , 99-116 .
6. Renne R, Brix A, Harkema J, Herbert R, Kittel B, Lewis D, March T, Nagano K, Pino M, Rittinghausen S, Rosenbruch M, Tellier P, Wohrmann T. 2009. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse respiratory tract. *Toxicol Pathol* 37:5S-73S.
7. Canter DA, Zrrol E, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. 1986 . Comparative mutagenicity of aliphatic epoxides in Salmonella. *Mutation Research*. 172: 105-138.
8. Schweikl H, Schmalz G, Rackebrandt K. 1998 . The mutagenic activity of unpolymerized resin monomers in Salmonella typhimurium and V79 cells. *Mutation Research*. 415: 119-130.
9. von der Hude W, Carstensen S, Obe G. 1991. Structure-activity relationships of epoxides: induction of sister-chromatid exchanges in Chinese hamster V79 cells. *Mutation Research*. 249 : 55 -70.
10. 化学物質点検推進連絡協議会. 1997. 「化学物質毒性試験報告 ( 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修 ) 」 . 東京: 化学物質点検推進連絡協議会. 377-385.