

2-ビニルピリジン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

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

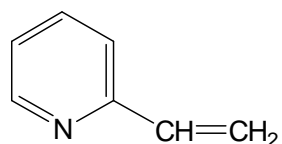
名称 : 2-ビニルピリジン (2-Vinylpyridine)

別名 : 2-エテニルピリジン

CAS No. : 100-69-6

1-2 構造式及び分子量 (文献 1)

構造式 :



分子量 : 105.14

1-3 物理化学的性状等 (文献 1)

性状 : 茶色(淡黄色)液体

比重 : 0.9983 (20)

融点 : -30 以下

沸点 : 159 ~ 160

蒸気圧 : 1.33 kPa (44.5)

溶解性 : メタノール、ヘキサン、クロロホルムに可溶
水に 27.5 g/L (20) 溶解

1-4 製造量、製造業者 (文献 2、12)

製造・輸入数量 : 1,000 トン未満 2012 年度

排出・移動量 : 4331kg 2010 年度

製造業者 : 有機合成薬品工業

1-5 用途 (文献 2)

用途 : タイヤコード接着剤、医薬用原料

1-6 許容濃度等

管理濃度 : 設定なし

ACGIH の TLV-TWA : 設定なし

日本産業衛生学会の許容濃度 : 設定なし

IARC の発がん性分類 : 設定なし

1 - 7 遺伝毒性

ネズミチフス菌を用いた遺伝子突然変異試験 (文献 3、4、5) 及びラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (文献 4) で陰性と報告されているが、NTP による PCB 誘導のチャイニーズハムスター-S9 を 30% 添加したネズミチフス菌を用いた遺伝子突然変異試験 (文献 6) 及びラット S9 を 10% 添加した大腸菌を用いた遺伝子突然変異試験 (文献 5、7) で陽性 (比活性値 1.02×10^2 rev./mg : WP2 $uvrA$ /pKM101、+S9)、また、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験 (文献 8、9) で陽性 (D20 値 0.00557 mg/mL : 24 時間連続処理法、-S9) の報告がある。in vivo 遺伝毒性試験に関する報告はなかった。

2 目的

2 段階発がんモデルによるラット肝中期発がん性試験 (伊東法) を用いて、2-ビニルピリジンの肝発がん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 4 群、陰性 (媒体) 対照群及び陽性対照群の計 6 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、オリブ油に溶解した被験物質を 0 (媒体対照群)、15、30、60、120 mg/kg の用量で、また陽性対照群として生理食塩水に溶解したフェノバルビタールナトリウムを 25 mg/kg の用量で毎日 1 回、強制経口投与した。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安楽死させ、肝臓の前腫瘍性病変である胎盤型 Glutathione S-transferase (GST-P) 陽性細胞巢の発生を検査した。

4 投与量の設定期理由

投与量は、2-ビニルピリジンの SD ラットを用いた強制経口投与による 28 日間及び 92 日間反復投与毒性試験報告 (文献 10、11)、及び当センターにおいて F344 ラットの雄を用いて実施した用量設定試験の結果を参考に決定した。

28 日間試験 (文献 10) では、雌雄の SD ラットに 2-ビニルピリジンを 12.5、50 及び 200 mg/kg の用量で 28 日間強制経口投与した。その結果、投与による死亡は認められず、200 mg/kg 群の雄に体重増加の抑制 (対照群の約 88%) が認められた。50 mg/kg 群と 200 mg/kg 群の雌雄には、2-ビニルピリジンの腐食性 (刺激性) に起因する胃粘膜傷害がみられ、200 mg/kg 群では胃粘膜の浮腫や糜爛も観察された。肝臓への影響は、200 mg/kg 群の雌の相対重量が増加した以外に認められなかった。

92 日間試験 (文献 11) では、雌雄の SD ラットに 2-ビニルピリジンを 20、60 及び 180

mg/kg の用量で 92 日間強制経口投与した結果、180 mg/kg 群の雄に体重増加の抑制が認められた。60 mg/kg 群と 180 mg/kg 群には、2-ビニルピリジンの腐食性（刺激性）に起因する胃粘膜傷害がみられた。肝臓への影響は、60 mg/kg 群と 180 mg/kg 群の雌雄の相対重量が増加した以外は認められなかった。

用量設定試験では、F344 ラットの雄を用い起始物質投与及び PH を実施した群と実施しない群を設定し、上記 2 試験報告（文献 10、11）を参考に、2-ビニルピリジンを 60 及び 180 mg/kg の用量で計 6 週間の強制経口投与を実施した。起始物質投与後 3 週目からの 180 mg/kg の 2-ビニルピリジン投与では、体重減少や抑制がみられ、起始物質投与と PH を実施した動物は、PH 後の投与により動物の状態が悪くなり投与を中止した。60 mg/kg を投与した動物には、2-ビニルピリジン投与による状態異常は認められなかった。

以上の試験報告及び用量設定試験により、180 mg/kg の用量では 2-ビニルピリジンの刺激性による胃粘膜への障害が強く、それは起始物質投与と PH により動物の体重低下及び状態異常を重症化させると推測された。また、60 mg/kg では体重や一般状態に影響がなく、胃粘膜への障害は弱く、起始物質投与と PH により影響を受けない用量と推測された。したがって、本試験では 180 mg/kg の用量は高く、60 mg/kg の用量は低いと判断し、180 mg/kg と 60 mg/kg との間をとり、120 mg/kg を最高投与量として、以下 60、30 及び 15 mg/kg を設定した。

5 結果

被験物質による影響として、60 及び 120 mg/kg 投与群で投与後に流涎が散見され、また 60 及び 120 mg/kg 投与群で体重増加の有意な抑制及び 120 mg/kg 投与群で摂餌量の高値が認められた（図 1）。被験物質投与による死亡動物は認められなかった。肝臓重量は、用量依存的に増加傾向を示し、60 及び 120 mg/kg 投与群で相対重量の有意な増加が認められた（表 1）。肝臓の GST-P 陽性細胞巢の単位面積あたりの個数及び面積は、媒体対照群と比較して低値傾向を示したが、統計学的な有意差は認められなかった（表 2）。投与による肝臓の組織学的変化も認められなかった。陽性対照群における GST-P 陽性細胞巢の単位面積あたりの個数及び面積は、ともに媒体対照群と比較して有意な高値を示した。

本試験は、被験物質の最高投与量を体重の増加抑制及び肝重量の増加を示す用量まで実施した。また、媒体対照群を含む被験物質投与群の最終的な有効動物は各群 15 匹以上であり、また媒体対照群及び陽性対照群の GST-P 陽性細胞巢の単位面積あたりの個数及び面積はバックグランドデータの範囲内であり試験は適切に実施されていた。

6 結論

2-ビニルピリジンは、ラット肝臓における発がんプロモーション作用を示さず、その発がん性は陰性と結論した。

7 文献

- 1)新エネルギー・産業技術総合開発機構 .2005 .化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 . No.18 2-ビニルピリジン .

- 2) 化学工業日報社 . 2013 . 16373 の化学品 . 東京 : 化学工業日報社、859-860 .
- 3) Simmon V.F. and Baden J.F. (1980) Mutagenic activity of vinyl compounds and derived epoxides. Mutation Res. 78: 227-231.
- 4) Brunnemann K.D., Rivenson A., Cheng S.C., Saa V. and Hoffmann D. (1992) A study of tobacco carcinogenesis XLVII. Bioassay of vinylpyridines for genotoxicity and for tumorigenicity in A/J mice. Cancer Let. 65: 107-113.
- 5) 厚生省 . 1997 . 2-ビニルピリジンの細菌を用いる復帰突然変異試験 . 生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修, 化学物質点検推進連絡協議会編 . 5. 323-327.
- 6) U.S. National Institute of Environmental Health Sciences (2002) Department of Health and Human Services, Chemical Effects in Biological Systems.
(<http://tools.niehs.nih.gov/cebs3/ntpViews/?activeTab=summary&studyNumber=A86958> Accessed 2014/3/26)
- 7) 労働省 . 2005 . 労働安全衛生法に基づく既存化学物質変異原性試験データ集 補遺 3 版 . 労働基準局安全衛生部化学物質調査課監修, 日本化学物質安全・情報センター編集 . pp195-196 .
- 8) 厚生省 . 1997 . 2-ビニルピリジンの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 . 生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修, 化学物質点検推進連絡協議会編 . 5. 309-321.
- 9) 労働省 . 2008 . 労働安全衛生法に基づく既存化学物質変異原性試験データ集 補遺 4 版 . 労働基準局安全衛生部化学物質調査課監修, 日本化学物質安全・情報センター編集 . pp174-175 .
- 10) 厚生省 . 1997 . 2-ビニルピリジンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験 . 生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修, 化学物質点検推進連絡協議会編 . 5. 309-321.
- 11) Eastman Kodak Co. 1984. Basic toxicity of 2-Vinyl pyridine; 09/28/92; EPA Doc. No. 88-920008941; Fiche No. ots0546362.
(新エネルギー・産業技術総合開発機構、「化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0、No.18 2-ビニルピリジン」より引用)
- 12) 経済産業省.2014.化審法一般化学物質の製造・輸入数量(平成24年度実績)

図 1 2-ビニルピリジンの肝中期発がん性試験における体重推移

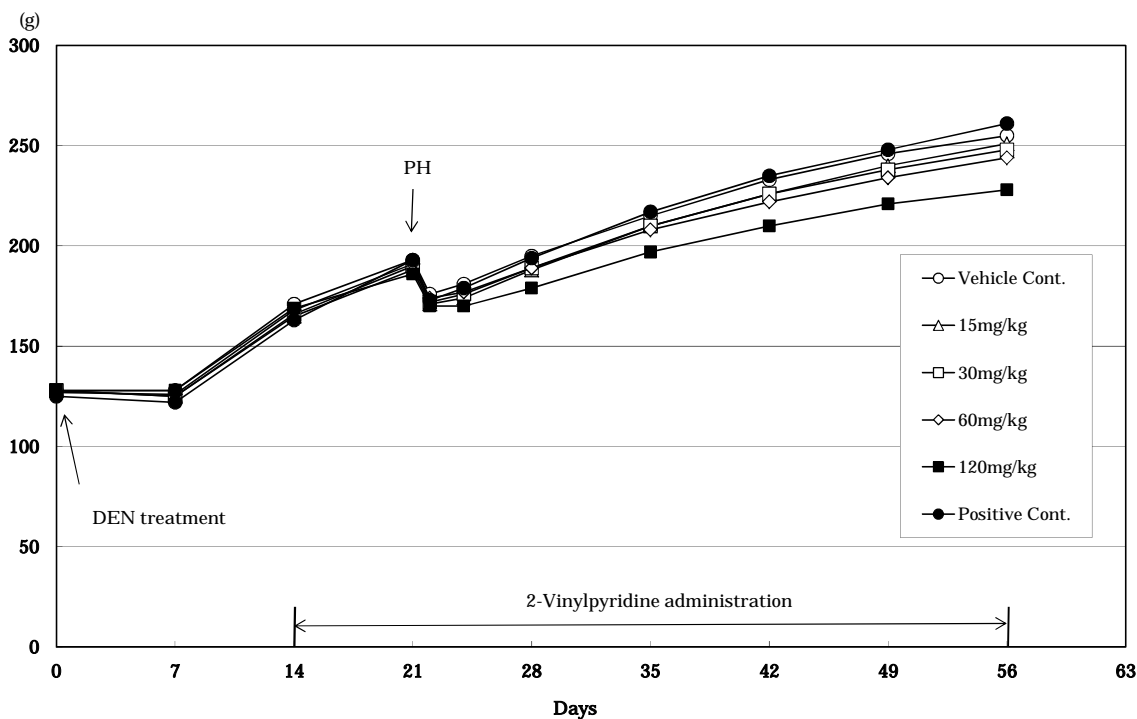


表 1 2-ビニルピリジンの肝中期発がん性試験結果（肝臓重量）

投与量	評価動物数 (匹)	体重 (g)	肝臓重量 (g)	肝臓相対重量 (%)
0 mg/kg (媒体対照群)	18	255±8	7.802±0.590	3.057±0.176
15 mg/kg	16	251±11	7.842±0.590	3.126±0.124
30 mg/kg	19	248±15	7.695±0.688	3.093±0.138
60 mg/kg	19	244±14*	8.149±0.802	3.338±0.183**
120 mg/kg	16	228±7**	8.216±0.346	3.609±0.129**
フェノバルビタールナトリウム 25 mg/kg (陽性対照群)	13	261±11	9.398±0.594##	3.601±0.097##

*、** : p 0.05、p 0.01 (Dunnett 検定)

: p 0.01 (Student t 検定)

表 2 2-ビニルピリジンの肝中期発がん性試験結果（肝臓の GST-P 陽性細胞巣）

投 与 量	評 価 動物数 (匹)	GST-P 陽性細胞巣	
		陽性細胞巣数 (細胞巣数 / cm ²)	陽性細胞巣面積 (mm ² / cm ²)
0 mg/kg (媒体対照群)	18	3.57±0.83	0.32±0.13
15 mg/kg	16	3.28±0.90	0.25±0.08
30 mg/kg	19	3.21±1.16	0.26±0.12
60 mg/kg	19	2.78±1.18	0.21±0.11
120 mg/kg	16	3.18±1.29	0.26±0.17
フェノバルピタールナトリウム 25 mg/kg (陽性対照群)	13	6.94±1.52**	0.50±0.12##

** : p 0.01 (Aspin-Welch 検定)

: p 0.01 (Student t 検定)