

酢酸イソプロピルの吸入ばく露によるがん原性試験結果
 (平成21年12月15日開催「第1回有害性評価小検討会」資料8-2)

日本バイオアッセイ研究センター

1 被験物質について

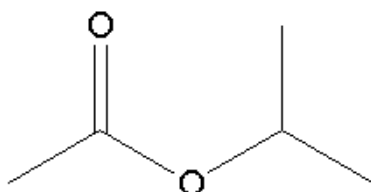
1-1 名称等

名称：酢酸イソプロピル(Isopropyl acetate)

CAS No. : 108-21-4

1-2 構造式及び分子量(文献1)

構造式：



分子量：102.13

1-3 物理化学的性状等(文献1)

性状：無色透明の液体

沸点：88.6℃

蒸気圧：60.37mmHg (25℃)

比重：0.8718 (20℃/4℃)

溶解性：アセトン、エタノールに可溶

保管条件：室温で暗所に保管

1-4 用途(文献2)

塗料用溶剤、印刷用インキ用溶剤、反応用溶剤、医薬用抽出剤

1-5 生産量、製造業者(文献2)

①生産量

400t (平成19年度推定)

(酢酸プロピルとして) 1,000t~10,000t (経済産業省 平成16年度化学物質の製造・輸入量に関する実態調査)

②製造業者

神港有機化学工業、ダイセル化学工業

1-6 許容濃度等

日本産業衛生学会：なし

ACGIH：100ppm(TWA)、200ppm(STEL)

IARC：なし

労働安全衛生法：労働安全衛生施行令別表第1危険物（引火性の物）、労働安全衛生施行令第18条（名称等を表示すべき危険物及び有害物）、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）、施行令別表第6の2（第2種有機溶剤）

1-7 変異原性（文献3）

日本バイオアッセイ研究センターでプレインキュベーションによる微生物を用いた変異原性試験を、ネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535 及びTA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*/pKM101）を用いて実施している。その結果、代謝活性化の有る場合と無い場合ともに、全5菌株で陰性の結果を示した。

2 目的

酢酸イソプロピル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/DuCrIj）とマウス（B6D2F1/CrIj）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、雌雄各群とも50匹、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、酢酸イソプロピルを1日6時間、1週5日間、104週間（2年間）、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1000、2000 及び4000 ppm（公比2）とした。マウスは雌雄とも1000、2000 及び4000 ppm（公比2）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

ラットでは、酢酸イソプロピルのばく露の結果、動物の生存率及び一般状態に酢酸イソプロピルの影響はみられなかった。体重は、雄では投与群と対照群は同様な推移を示したが、4000 ppm 群は投与期間終期（98 週以降）に対照群に比べ低値（最終体重、対照群の94%）であった。雌は4000 ppm 群で投与期間の後半（74 週以降）、増加の抑制（最終体重、対照群の92%）がみられた。摂餌量は雌雄とも、4000 ppm 群で投与期間の後半にやや低値であった。腫瘍性病変として、雄の腹膜の中皮腫の発生が増加傾向を示し、4000 ppm

群の発生率はヒストリカルコントロールデータの範囲を超えていた。雌ではばく露に関連した腫瘍性病変の発生増加は認められなかった。非腫瘍性病変としては鼻腔に変化がみられ、雄では呼吸上皮と嗅上皮に、雌では呼吸上皮にエオジン好性変化を呈する動物数の増加がみられた。以上のように、F344/DuCr1Cr1j ラットを用いて、酢酸イソプロピルの2年間（104週間）にわたる吸入によるがん原性試験を行った結果、雄に腹膜の中皮腫の発生増加が認められ、腹膜における悪性腫瘍の発生増加は雄ラットに対するがん原性を示す証拠である。雌では腫瘍の発生増加は認められなかった。

マウスでは、酢酸イソプロピルのばく露の結果、動物の生存率及び一般状態に酢酸イソプロピルの影響はみられなかった。体重は雌雄の4000 ppm 群で増加の抑制（最終体重、雄：対照群の89%、雌：対照群の91%）がみられた。摂餌量は雌雄とも、4000 ppm 群は投与期間を通じて、2000 ppm 群は投与期間前半、やや低値であった。病理組織学的検査の結果、雌雄とも酢酸イソプロピルに関連した腫瘍の発生増加は認められなかった。非腫瘍性病変としては、雌雄とも鼻腔に嗅上皮の萎縮と呼吸上皮化生及び粘膜下の腺組織の呼吸上皮化生の増加がみられ、特に、嗅上皮の萎縮は雌雄とも最低濃度群の1000 ppm 群までみられた。また、本試験における酢酸イソプロピルのマウスに対する2年間吸入ばく露による最小毒性量（LOAEL）は、鼻腔への影響をエンドポイントとして1000 ppm であると考えられた。以上のように、B6D2F1/Cr1j マウスを用いて、酢酸イソプロピルの2年間（104週間）にわたる吸入によるがん原性試験を行った結果、雌雄とも腫瘍の発生増加は認められず、酢酸イソプロピルのマウスに対するがん原性はなかった。

4 まとめ

ラットでは、雄に腹膜の中皮腫の発生増加が認められ、腹膜における悪性腫瘍の発生増加は雄ラットに対するがん原性を示す証拠である。雌では腫瘍の発生増加は認められなかった。

マウスでは、雌雄とも腫瘍の発生増加は認められず、マウスに対するがん原性はないと結論する。

表1 酢酸イソプロピル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	1000	2000	4000	Peto 検定	Cochran-A rmitage 検定
	検査動物数		50	50	50	50		
良性 腫瘍	皮下組織	線維腫	4	8	5	3		
	膵臓	島細胞腺腫	2	6	2	2		
	下垂体	腺腫	10	13	5	3*		↓
	甲状腺	C-細胞腺腫	7	5	6	9		
	副腎	褐色細胞腫	10	1**	4	0**		↓↓
	精巣	間細胞腫	41	44	46	47		
悪性 腫瘍	脾臓	単核球性白血病	4	1	6	3		
	甲状腺	C-細胞癌	1	2	3	1		
	腹膜	中皮腫	2	2	1	7	↑	↑

表2 酢酸イソプロピル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	1000	2000	4000	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	8	7	5		
	甲状腺	C-細胞腺腫	6	5	4	3		
	副腎	褐色細胞腫	0	4	4	1		
	子宮	子宮内膜間質性ポリー プ	6	6	3	8		
	乳腺	線維腺腫	8	8	5	5		
	陰核腺	腺腫	1	2	4	0		
悪性 腫瘍	脾臓	単核球性白血病	9	5	4	4		
	子宮	子宮内膜間質性肉腫	3	2	1	1		

*: $p \leq 0.05$ 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 酢酸イソ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	1000	2000	4000	Peto 検定	Cochran-A rmitage 検定
		検査動物数	49	50	50	50		
良 性 腫 瘍	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	2	3	2	1		
	肝臓	肝細胞腺腫	15	15	6*	9		
悪 性 腫 瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	5	3	1	1		
	リンパ節	悪性リンパ腫	7	9	4	5		
	肝臓	肝細胞癌	6	4	3	4		
		組織球性肉腫	0	1	3	2		

表4 酢酸イソ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	1000	2000	4000	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	8	4	4	7		
	下垂体	腺腫	9	10	6	4		
	卵巣	血管腫	3	1	1	1		
	子宮	子宮内膜間質性ポリー プ	1	3	2	1		
	ハーダー 腺	腺腫	4	1	4	1		
悪 性 腫 瘍	肺	細気管支-肺胞上皮癌	2	3	2	0		
	リンパ節	悪性リンパ腫	16	16	9	9		
	肝臓	血管肉腫	1	5	1	0		
		組織球性肉腫	3	2	2	1		
	子宮	組織球性肉腫	10	9	11	9		
	乳腺	腺癌	1	0	3	0		

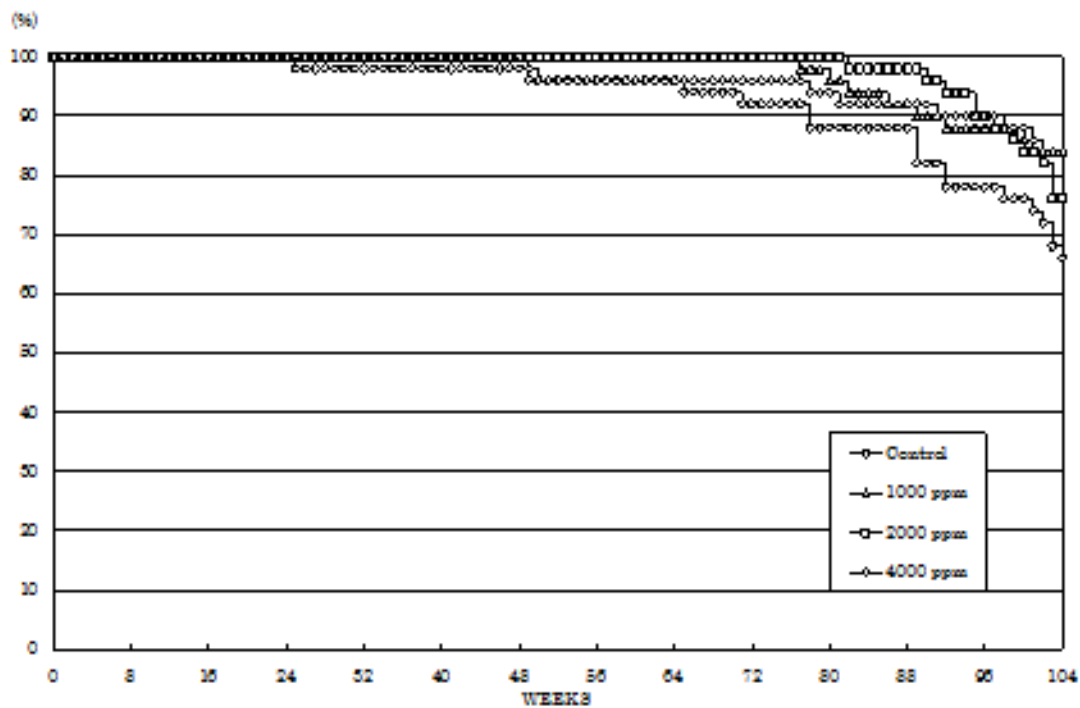
*: $p \leq 0.05$ で有意 **: $p \leq 0.01$ で有意 (Fisher 検定)

↑: $p \leq 0.05$ 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)

図1 酢酸イソプロピルのラットを用いたがん原性試験における生存率

(雄)



(雌)

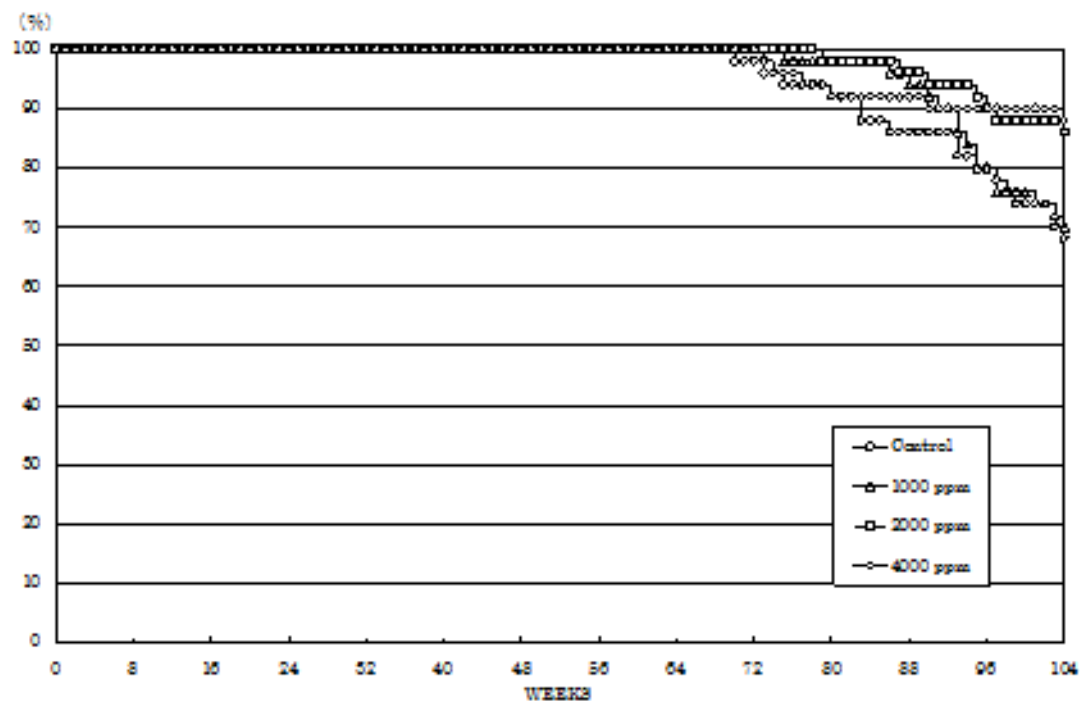
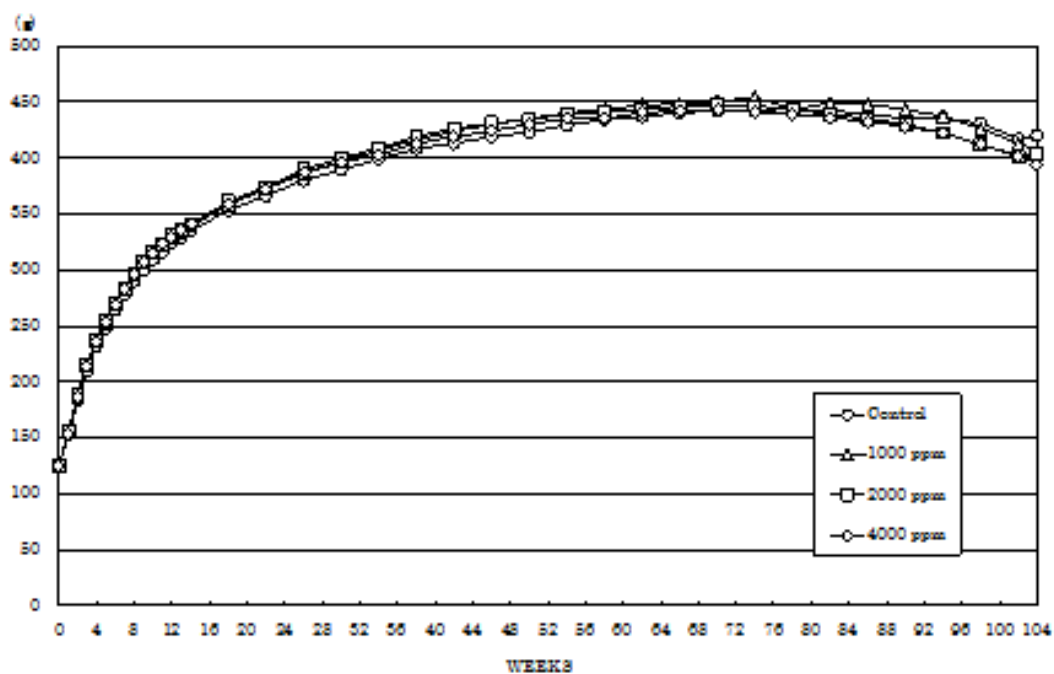


図2 酢酸イソプロピルのラットを用いたがん原性試験におけるラットの体重変化

(雄)



(雌)

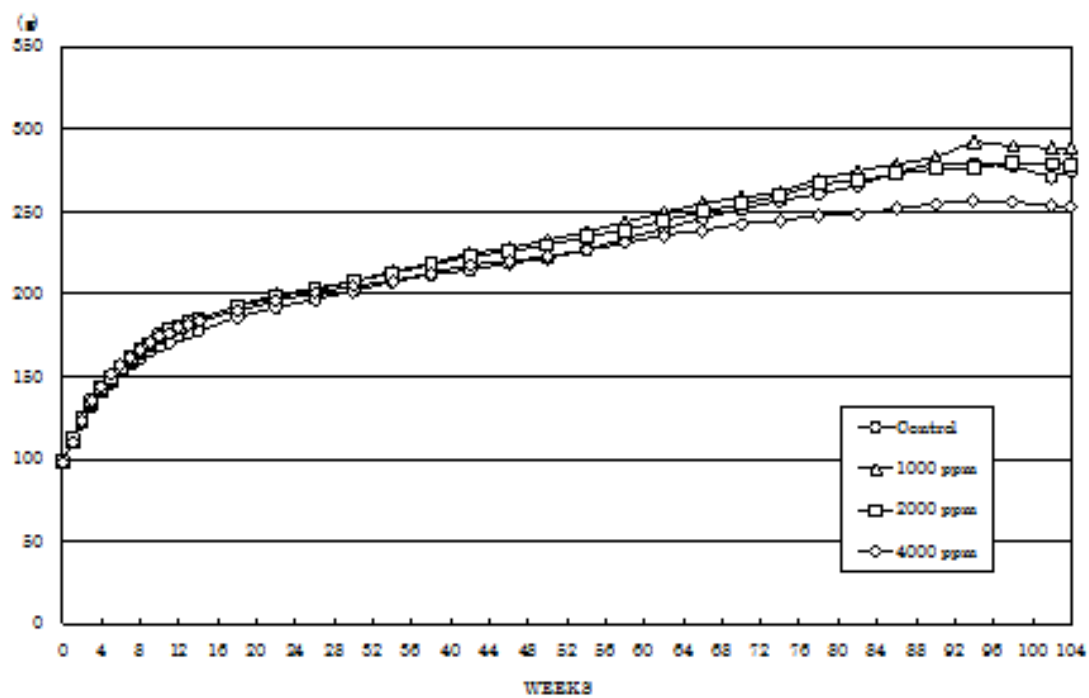
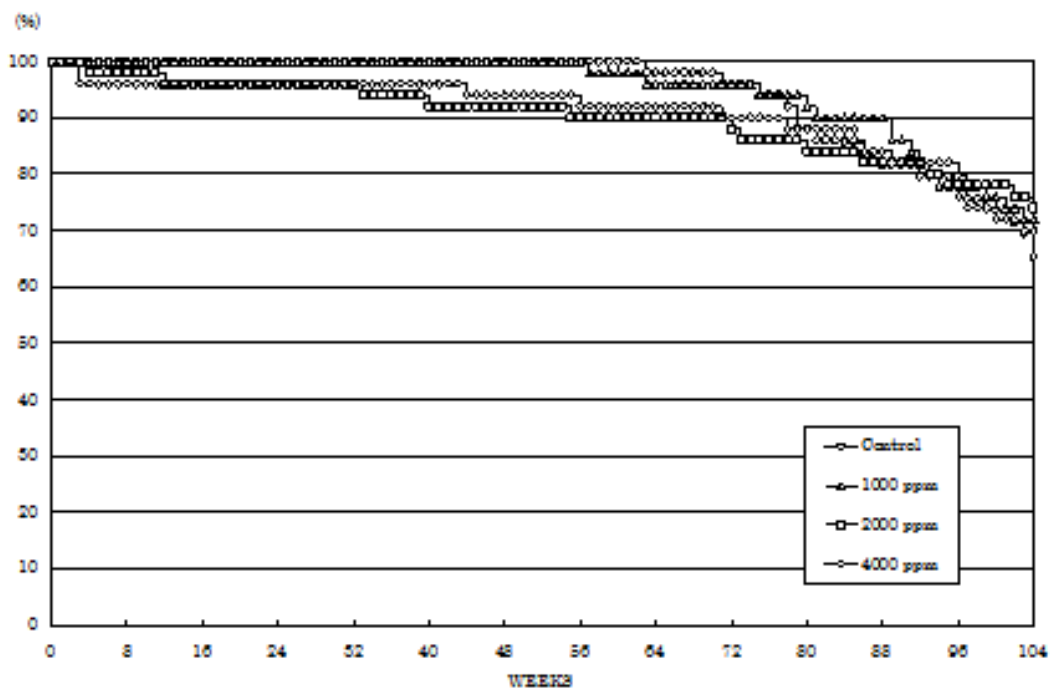


図3 酢酸イソプロピルのマウスを用いたがん原性試験におけるマウスの生存率

(雄)



(雌)

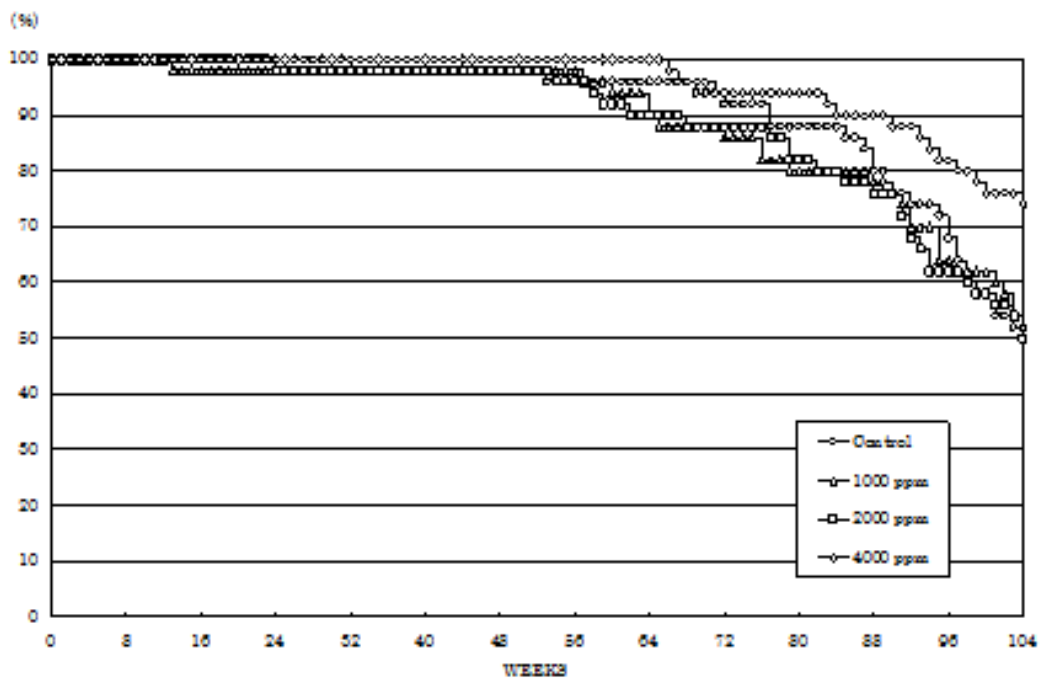
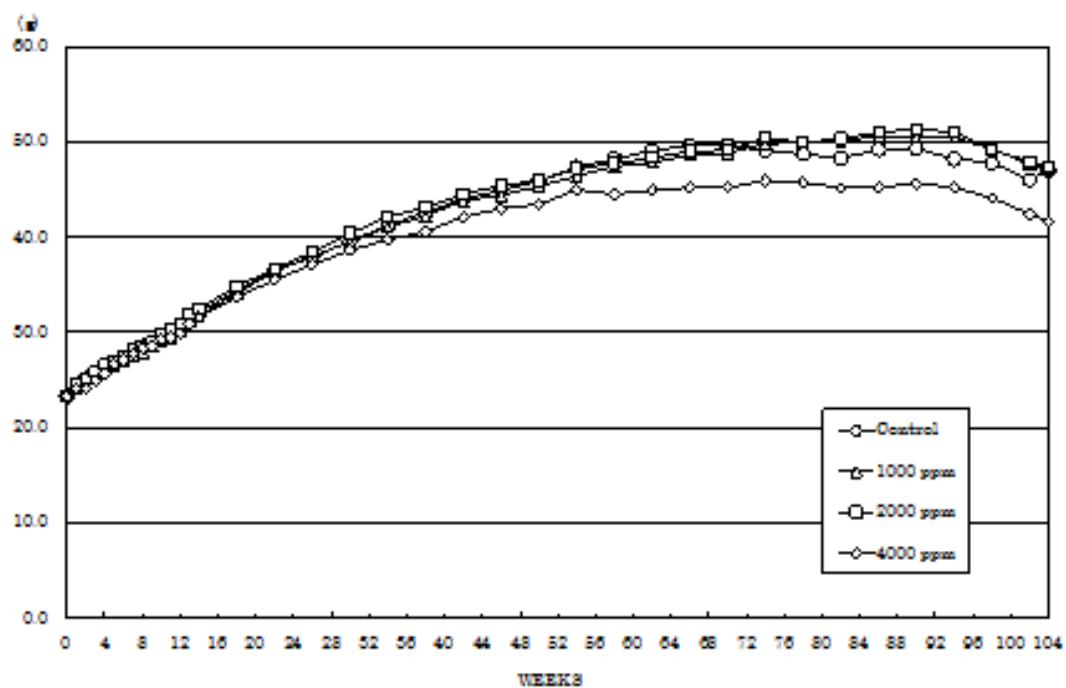
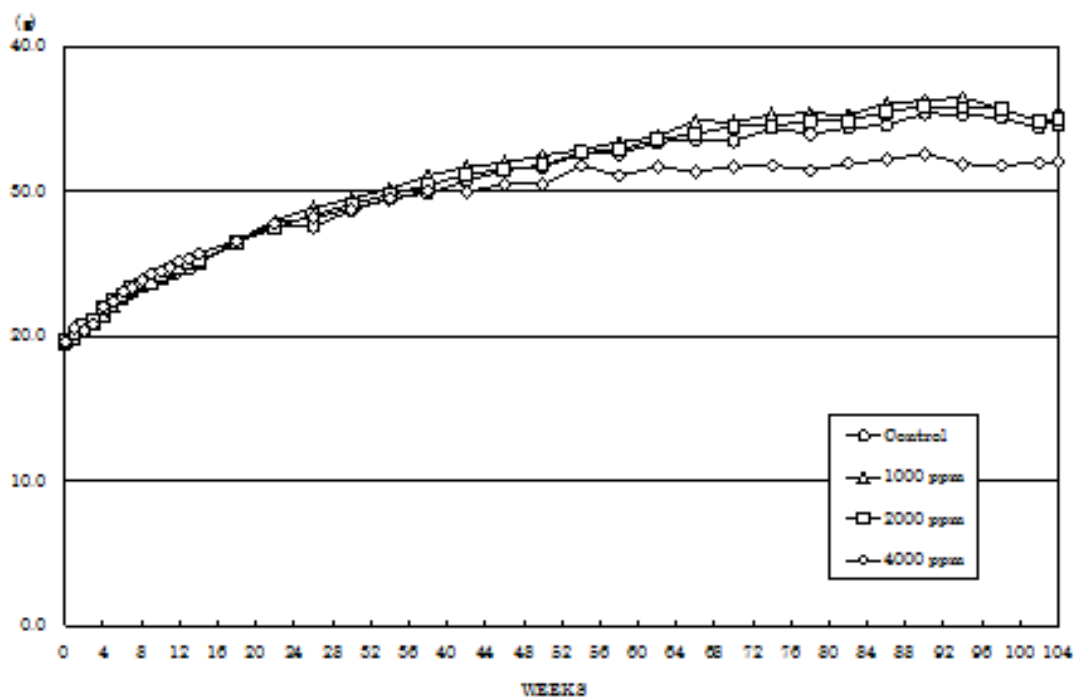


図4 酢酸イソプロピルのマウスを用いたがん原性試験におけるマウスの体重変化

(雄)



(雌)



文献

- 1 U.S. National Library of Medicine. 2009. Isopropyl acetate, Chemical/Physical Properties. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). Available: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search>. [accessed 3 February 2009].
- 2 「15909の化学商品」 (化学工業日報社)
- 3 中央労働災害防止協会. 2005. 「既存化学物質に係る変異原性の評価に関する調査研究平成16年度(補遺)」. 東京: 中央労働災害防止協会. 17-19.