

1,3,5-トリス (2,3-エポキシプロピル) ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリオ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	: 1,3,5-トリス (2,3-エポキシプロピル) ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリオン (別名 1,3,5-トリスグリシジル-イソシアヌル酸 : TGIC)
製造元	: 東京化成工業 (株)
CAS No.	: 2451-62-9
ロット番号	: LL3GF
含量	: 99.6%
分子量	: 297.27

1.2 物理化学的性状等

外観及び性状	: 白色～ほとんど白色の結晶～粉末
融点	: 108℃
溶解性	: 水に難溶

1.3 製造・輸入量及び用途

製造・輸入量	: 5,000 – 6,000t (2015 年)
用途	: 粉体塗料・エポキシ樹脂改質剤・難燃プラスチック安定剤・光半導体封止樹脂原料

1.4 有害性情報

急性毒性	: LD ₅₀ (ラット経口) 188 mg/kg
刺激性	: 眼: 強い、皮膚: 軽度から中程度
遺伝毒性	: 強い変異原性あり (エームス試験陽性、染色体異常試験陽性)、 変異原性指針
発がん性	: 情報なし
特定標的臓器毒性	: なし

2 目的

F344/DuCrIj ラットを用いた肝中期発がん性試験 (伊東法) を用いて、TGIC の肝臓に対するプロモーション作用の有無を検索した。

3 方法

試験は、被験物質投与群3群、媒体対照群及び陽性対照群の計5群の構成で、各群22匹のF344ラット(雄6週齢)を用いて行った。起始物質として*N*-ニトロソジエチルアミン(DEN)200 mg/kgを腹腔内へ投与した後、第3週目より6週間、オリブ油に混和させた被験物質を0(媒体対照群)、3、10及び30 mg/kg/dayの用量で、また、陽性対照群にはフェノバルビタールナトリウムを25 mg/kg/dayの用量で、毎日1回、強制経口投与した。DEN処置後、第3週目の終わりには肝臓の2/3を切除する手術を行った。動物は投与終了日の翌日に安楽死させ、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(直径0.2 mm以上)の数及び面積を計測し、肝臓単位面積当たりの陽性細胞巢の数及び面積を算出することでプロモーション作用の有無を評価した。

4 投与量設定の理由

被験物質の投与量は、用量設定試験の結果を基に決定した。被験物質投与量を0(媒体対照群、オリブ油)、20、40、60及び80 mg/kgに設定し、1用量当たり5匹のF344ラット(雄6週齢)にDEN200 mg/kgを腹腔内投与した後、8週齢から毎日、4週間、被験物質を強制経口投与した。その結果、死亡や一般状態の異常は観察されなかったが、全ての投与群で投与量に対応した体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められた。投与4週間後の体重は媒体対照を100%とすると、20 mg/kgは91%、40 mg/kgは80%、60 mg/kgは79%、80 mg/kgは77%であった。また、全ての投与群で腎臓の相対重量増加及び肝臓の絶対重量低下、40 mg/kg以上で腎臓の絶対重量低下及び肝臓の相対重量増加が認められた。病理組織学検査の結果、60 mg/kg以上で腎臓の近位尿細管上皮の核の大小不同が散見された。

この結果を基に、本試験の高用量を最終決定する目的で、被験物質投与量を0(媒体対照群、オリブ油)、10、30及び40 mg/kgに設定し、部分肝切除した1用量当たり6匹のF344ラット(雄9週齢)に、部分肝切除翌日から毎日、14日間、被験物質を強制経口投与した。その結果、死亡や一般状態の異常は観察されなかったが、全ての投与群で投与量に対応した体重増加の抑制及び摂餌量の減少がみられ、特に40 mg/kgを投与した動物は投与開始時体重以下に減少した。2週間投与終了後の体重は媒体対照を100%とすると、10 mg/kgは96%、30 mg/kgは84%、40 mg/kgは77%であった。また、30 mg/kg以上の投与で腎臓と肝臓の絶対重量低下が認められた。

以上の用量設定試験の結果から、本試験に用いる高用量は、動物に最小限の毒性兆候がみられるが、動物が部分肝切除及び6週間の投与に耐え得る用量として、30 mg/kgが適切であると判断した。したがって、本試験では、高用量を30 mg/kgに設定し、公比3で除して中用量を10 mg/kg、低用量を3 mg/kgとした。

5 結果

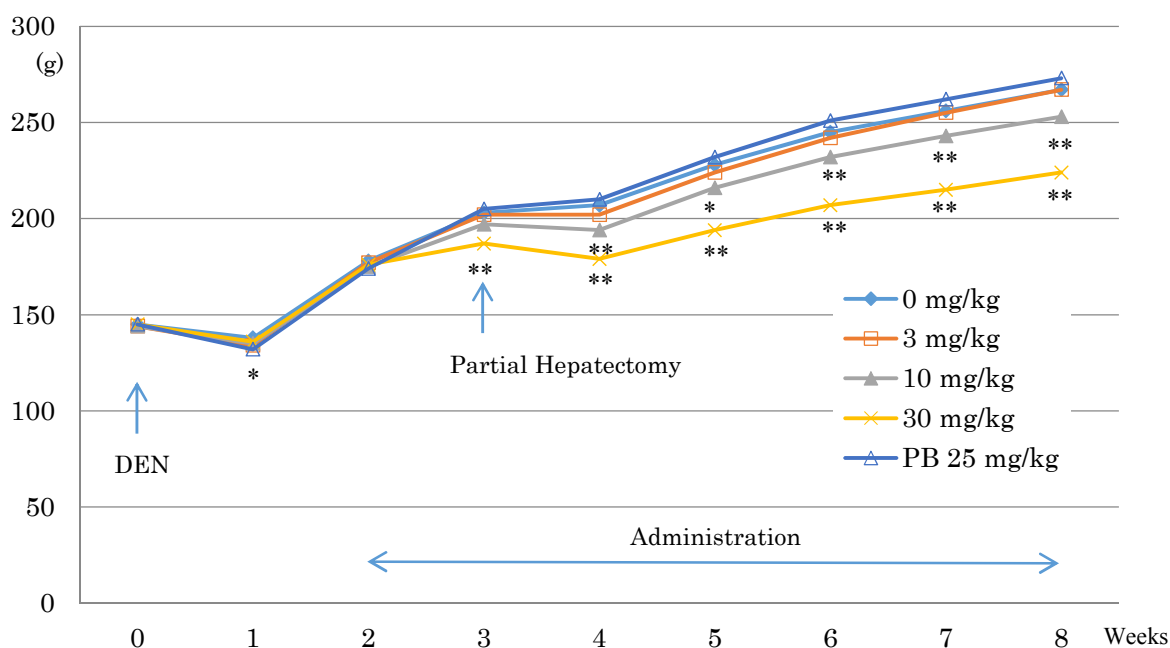
被験物質投与に起因する一般状態所見は観察されなかったが、10 mg/kg以上の群に体重増加の抑制と摂餌量の減少が認められた。また、10 mg/kg以上の群に腎臓の相対重量の増加がみられ、30 mg/kg群では肝臓及び腎臓の絶対重量の低下が認められた。病理組織学的検査では30 mg/kg群

に腎臓の近位尿細管上皮の核増大が認められた。肝臓の GST-P 陽性細胞巣には、単位面積当たりの数、面積ともに被験物質投与の影響は認められなかった。

陽性対照群では、媒体対照群に比較して摂餌量、肝臓重量（絶対重量・相対重量）及び腎臓重量（絶対重量・相対重量）が増加した。また、肝臓の GST-P 陽性細胞巣については単位面積当たりの数、面積が増加し、肝臓に対する発がんプロモーション作用は陽性であることを確認した。

6 結論

1,3,5-トリス（2,3-エポキシプロピル）ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリオンは、本試験条件下では肝臓に対する発がんプロモーション作用を示さないと結論した。



*, ** : Significantly different from control group at $p < 0.05$, 0.01 , respectively.

図1 T G I Cの肝中期発がん性試験における体重推移

表1 T G I Cの肝中期発がん性試験における肝臓重量結果

投与量 (mg/kg/day)	有効 動物数	剖検時体重 ^a (g)	肝臓絶対重量 (g)	肝臓相対重量 (%)
0	22	249 ± 15	6.053 ± 0.476	2.430 ± 0.103
3	20	248 ± 12	5.999 ± 0.447	2.420 ± 0.170
10	22	233 ± 11**	5.763 ± 0.382	2.470 ± 0.125
30	20	206 ± 15**	4.918 ± 0.390**	2.391 ± 0.103
PB 25	20	251 ± 13	7.823 ± 0.514**	3.111 ± 0.094**

^a : The value presented were obtained after the animals were fasted overnight.

** : Significantly different from control group at $p < 0.01$.

表2 T G I Cの肝中期発がん性試験における免疫組織化学的検査結果

投与量 (mg/kg/day)	有効 動物数	GST-P 陽性細胞巢	
		陽性細胞巢数 (no./cm ²)	陽性細胞巢面積 (mm ² /cm ²)
0	22	5.607 ± 1.910	0.520 ± 0.200
3	20	5.189 ± 2.050	0.536 ± 0.313
10	22	6.831 ± 2.242	0.719 ± 0.425
30	20	6.717 ± 2.043	0.578 ± 0.272
PB 25	20	8.302 ± 1.795**	1.017 ± 0.382**

** : Significantly different from control group at $p < 0.01$.