

アクロレインのラット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：アクロレイン (Acrolein)

別 名：アクリルアルデヒド、2-プロペナール

CAS 番号： 107-02-8

1-2 構造式及び分子量 (文献 1)

構造式： $\text{CH}_2=\text{CHCHO}$

分子量： 56.06

1-3 物理化学的性状等 (文献 1)

性状： 無色～淡黄色の透明液体

比重： 0.8389 (20 °C)

沸点： 52.6 °C

蒸気圧： 274 mmHg (25 °C)

溶解性： エタノール、エーテル、アセトンに可溶、クロロホルムに微溶

保管条件： 冷蔵、暗所に保管

1-4 製造量等 (文献 2)

131t (H26 製造、輸入量)

1-5 用途 (文献 3)

医薬品 (メチオニンなど)、繊維処理剤、アリルアルコール、グリセリンの原料グルタルアルデヒド ($\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$)、1,2,6-ヘキサントリオール ($\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$) 及び架橋結合剤などの原料になる。コロイド状オスミウム、ロジウム、ルテニウムの製造、溶剤、抽出に用いる。

1-6 許容濃度等

管理濃度：未設定

日本産業衛生学会：0.1ppm

ACGIH：未設定

IARC：情報なし

2 目的

アクロレインのがん原性を検索する目的で F344/DuCr1Cr1j ラット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、アクロレインを 1 日 6 時間、1 週 5 日間で 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、雌雄とも 0（対照群）、0.1、0.5 及び 2 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

アクロレインのばく露の結果、動物の生存率は雌の 2 ppm 群で投与期間の終盤、低下した。一般状態では、雌雄ともアクロレインの影響と思われる所見はみられなかった。体重は、雌雄の 2 ppm 群で増加の抑制がみられ、雌雄とも投与期間を通じて、対照群より低値、またはやや低値で推移した。摂餌量は、雄では 2 ppm 群で投与期間を通じて、雌は 2 ppm 群で投与 14 週まで、それぞれ対照群より低値であった。

病理組織学的検査の結果

—雄—

① 腫瘍性病変

<鼻腔>

扁平上皮癌の発生が 2 ppm 群に 1 匹（2%）認められた。扁平上皮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（検査総匹数 599 匹、腫瘍発生匹数 0 匹）極めて稀な腫瘍である。扁平上皮癌は、腫瘍細胞の異型が明らかであり、扁平上皮における正常な層状分化の過程を取らない増殖を示した。

② 非腫瘍性病変

<鼻腔>

呼吸上皮、嗅上皮、固有層の腺、嗅上皮の固有層及び骨（甲介）に病変の増加が観察された。

呼吸上皮には、炎症、扁平上皮化生、移行上皮過形成及び杯細胞過形成の発生匹数の増加が 2 ppm 群で認められ、これらの病変の程度は軽度から中等度であった。嗅上皮には、エオジン好性変化、呼吸上皮化生及び萎縮の発生匹数の増加が 2 ppm 群で認められ、エオジン好性変化の程度は軽度から重度、呼吸上皮化生と萎縮の程度は軽度から中等度であった。

呼吸上皮や嗅上皮の固有層に分布する腺には、呼吸上皮化生の発生匹数の増加が 2 ppm 群で認められ、病変の程度は軽度から重度であった。また、嗅上皮の粘膜固有層には、浮腫と横紋筋の増殖の発生匹数の増加が 2 ppm 群で認められ、これらの

病変の程度は軽度から中等度であった。さらに、甲介の癒着の発生匹数の増加が 2 ppm 群で認められ、病変の程度は軽度であった。また、鼻腔には異物性炎症の発生匹数の増加が 2 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。

移行上皮の過形成は線毛を持たない呼吸上皮細胞の増殖であり、過形成には壊死や変性、炎症性細胞浸潤を伴っていた。嗅上皮粘膜の固有層に認められた浮腫と横紋筋の増殖は、鼻腔の背側で認められるものが多かった。横紋筋の増殖では、横紋筋組織にみられる横紋が確認された。

<その他>

0.1 ppm 群では眼球に白内障の程度の増強がみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。また、肝臓の好酸性小増殖巣が 0.1 と 2 ppm 群で発生匹数の減少、腎臓の慢性腎症が 2 ppm 群で程度の減弱がみられた。

—雌—

① 腫瘍性病変

<鼻腔>

扁平上皮癌の発生が 2 ppm 群に 2 匹 (4%) 認められた。扁平上皮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 (検査総匹数 600 匹、腫瘍発生匹数 0 匹) 極めて稀な腫瘍である。扁平上皮癌の形態は、雄と同様であった。

また、横紋筋腫の発生が Peto 検定 (有病率法) と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示した。横紋筋腫は、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 (検査総匹数 600 匹、腫瘍発生匹数 0 匹) 極めて稀な腫瘍であるが、本試験における横紋筋腫の発生は 2 ppm 群で 4 匹 (8%) であった。従って、横紋筋腫の発生増加は被験物質のばく露によるものと考えられた。横紋筋腫は鼻腔の中ほどの第 2 レベルの背側にある嗅上皮の固有層に認められ、横紋を有する横紋筋組織が塊状に増殖する形態を示していた。

なお、上記の鼻腔に認められた腫瘍 (扁平上皮癌と横紋筋腫) を合わせた発生は 2 ppm 群で 6 匹となり、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 2 ppm 群で増加を示した。

<下垂体>

腺腫の発生は Peto 検定 (死亡率法) で増加傾向を示した。しかしながら、その発生は 0 ppm 群 14 匹 (28%)、0.1 ppm 群 15 匹 (30%)、0.5 ppm 群 20 匹 (40%)、2 ppm 群 17 匹 (34%) であり、いずれもヒストリカルコントロールデータの範囲 (最小 22%~最大 42%、平均発生率 27.5%) 内であり、また、投与濃度に対応した増加ではなかった。従って、腺腫の発生増加は、被験物質のばく露によるものとは判断しなかった。

② 非腫瘍性病変

<鼻腔>

呼吸上皮、嗅上皮、固有層の腺、嗅上皮の固有層及び骨 (甲介) に病変の増加が観察された。

呼吸上皮には、炎症、扁平上皮化生、移行上皮過形成及び杯細胞過形成の発生匹数の増加が2 ppm 群で認められ、炎症と扁平上皮化生の程度は軽度から中等度、移行上皮過形成と杯細胞過形成の程度は軽度であった。嗅上皮には、呼吸上皮化生と萎縮の発生匹数の増加が2 ppm 群で認められ、萎縮の程度は軽度から重度、呼吸上皮化生の程度は軽度から中等度であった。呼吸上皮や嗅上皮の固有層に分布する腺には、呼吸上皮化生の程度の増強が2 ppm 群で認められ、この病変の程度は軽度から重度であった。嗅上皮の粘膜固有層には、浮腫の発生匹数の増加が2 ppm 群で認められ、病変の程度は軽度であった。また、嗅上皮の粘膜固有層には、横紋筋の増殖の発生が2 ppm 群で認められ、病変の程度は軽度から重度であった。さらに、甲介の癒着の発生が2 ppm 群で認められ、病変の程度は軽度であった。また、鼻腔には異物性炎症の発生匹数の増加が2 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。

鼻腔に認められた病変の形態はいずれも雄と同様であった。また、固有層に認められた横紋筋の増殖は、横紋筋腫の発生と同じ部位に認められた。

<その他>

鼻腔の呼吸上皮のエオジン好性変化は全投与群で、腎臓の慢性腎症と眼球の白内障は2 ppm 群でそれぞれ発生匹数が減少した。

5 まとめ

雌雄とも鼻腔に扁平上皮癌の発生が認められた。また、雌では鼻腔に横紋筋腫の発生が認められた。これらの腫瘍の発生は雌雄ラットに対するがん原性を示す証拠と考えられた。

表1 アクロレイン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	0.1	0.5	2	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	8	1 *	4	3	↓
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	4	4	4	3	
	膵臓	島細胞腺腫	4	5	0	6	
	下垂体	腺腫	10	8	11 a)	3 *	
	甲状腺	C-細胞腺腫	8	10	8	10	
	副腎	褐色細胞腫	6	0 *	3	1	
	精巣	間細胞腫	40	43	41	46	
悪 性 腫 瘍	鼻腔	扁平上皮癌	0	0	0	1	
	脾臓	単核球性白血病	2	5	7	1	
	膵臓	島細胞腺癌	2	1	3	2	
	甲状腺	C-細胞癌	4	0	2	0	
	腹膜	中皮腫	1	0	1	3	

a) : 検査動物数 49 匹

* : $p \leq 0.05$ 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2 アクロレイン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	0.1	0.5	2	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	鼻腔	横紋筋腫	0	0	0	4	↑↑	↑↑
	肝臓	肝細胞腺腫	0	1	3	0		
	下垂体	腺腫	14	15	20	17	↑	
	甲状腺	C-細胞腺腫	12	10	6	8		
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	7	7	4	10		
	乳腺	線維腺腫	4	6	2	3		
	陰核腺	腺腫	1	2	3	2		
	悪 性 腫 瘍	鼻腔	扁平上皮癌	0	0	0	2	
脾臓		単核球性白血病	5	6	4	3		
下垂体		腺癌	0	2	1	0		
甲状腺		C-細胞癌	1	0	4	2		
子宮		腺癌	3	1	0	1		
	鼻腔	横紋筋腫+扁平上皮癌	0	0	0	6 *	↑↑	↑↑

*: $p \leq 0.05$ 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

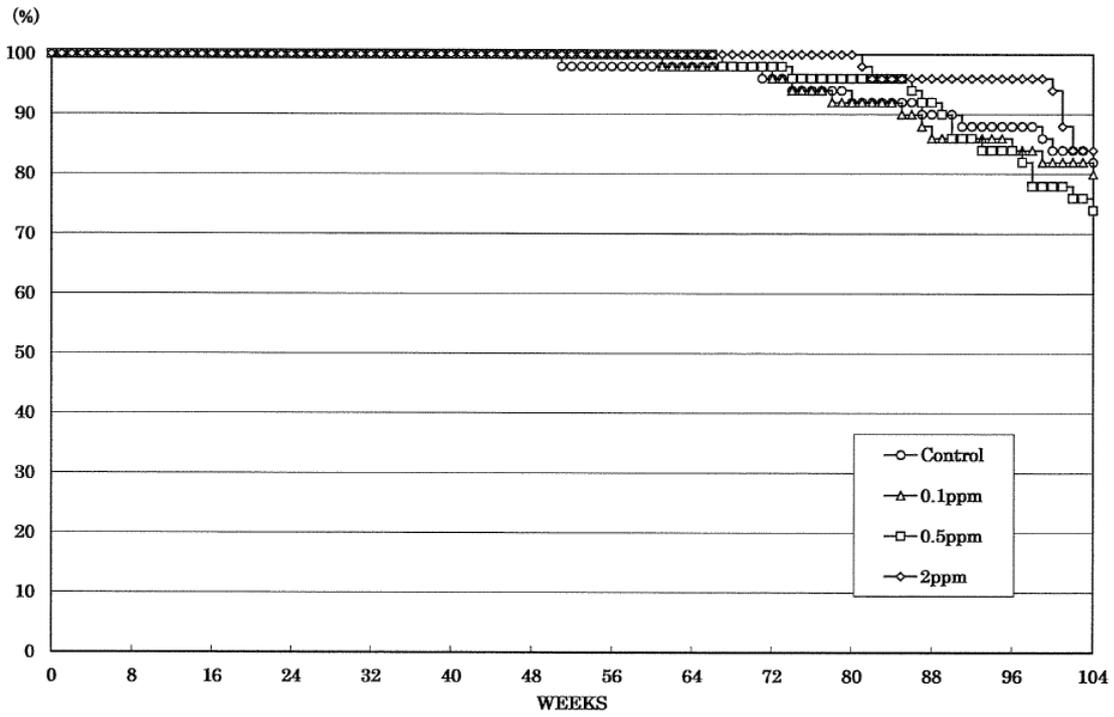
(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓: $p \leq 0.05$ で有意減少

↓↓: $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

(雄)



(雌)

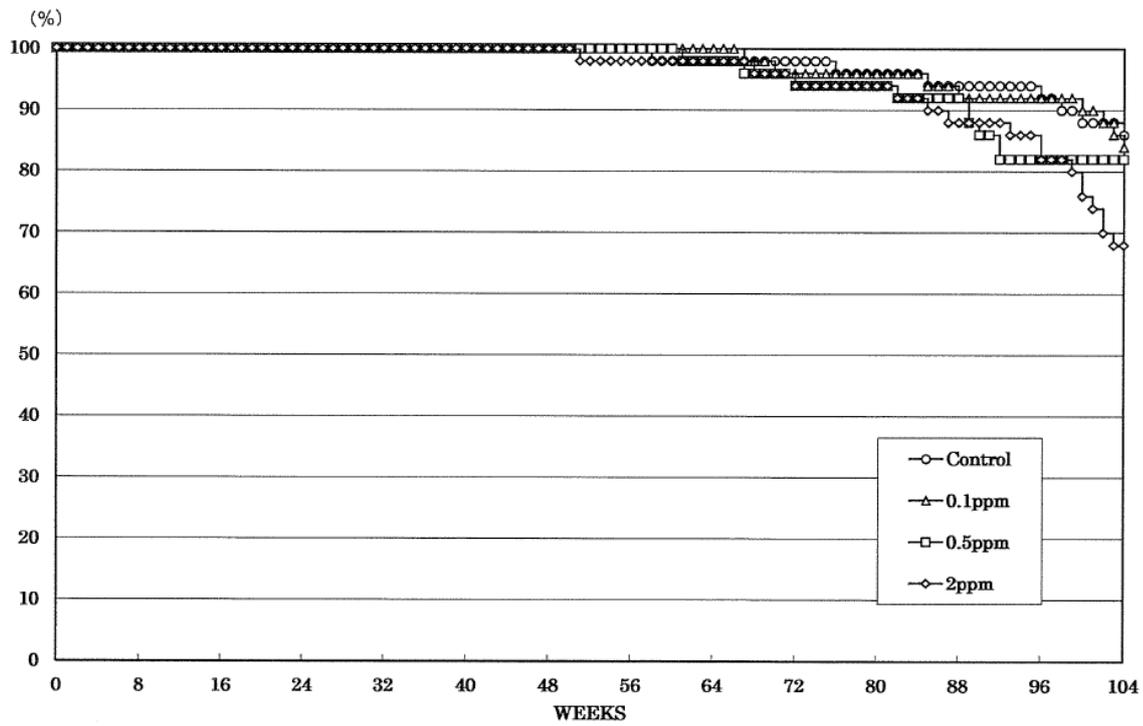
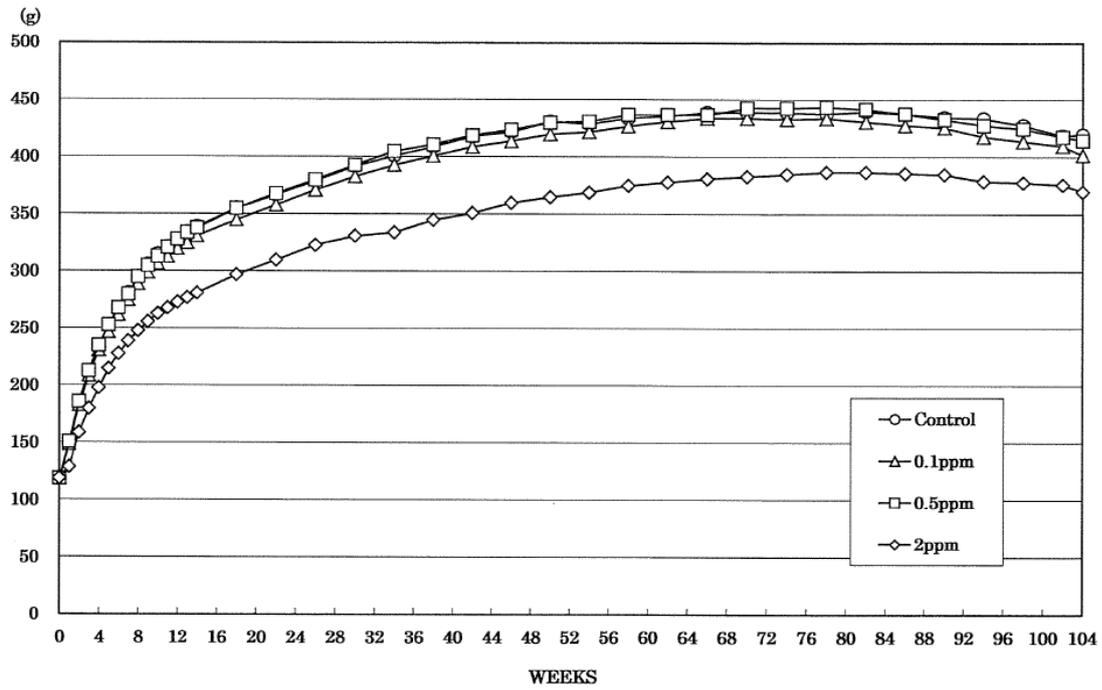


図1 アクロレインのがん原性試験における生存率 (ラット)

(雄)



(雌)

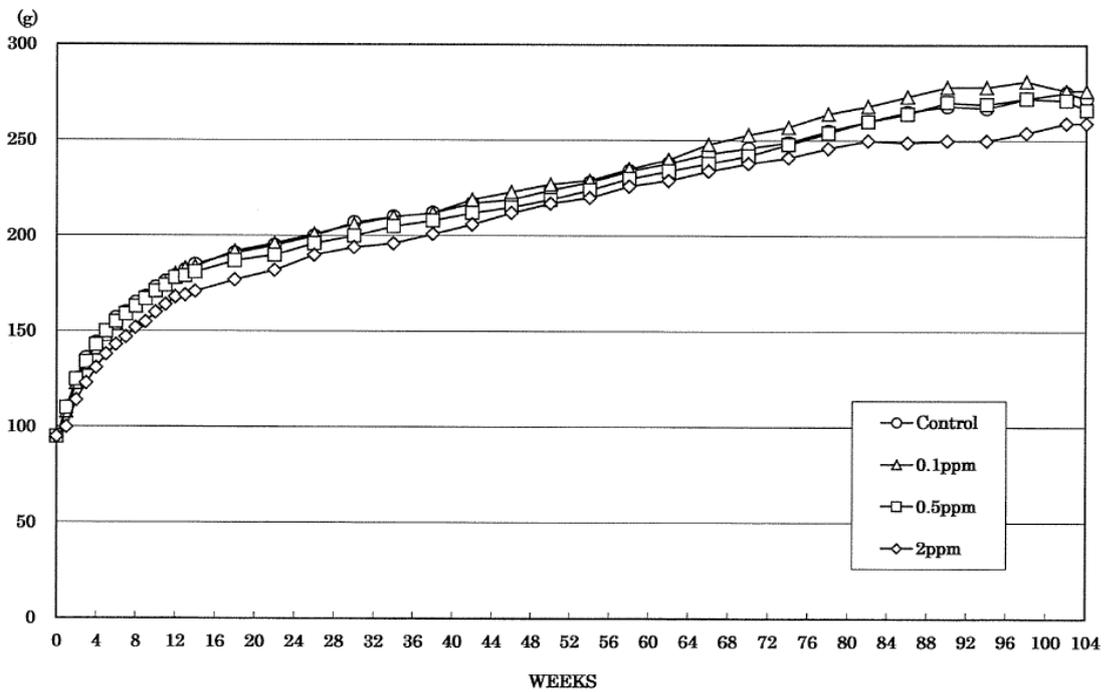


図2 アクロレインのがん原性試験における体重推移 (ラット)

文献

1. U.S. National Library of Medicine, Specialized Information Services 2007.
Acrolein. Chemical/Physical Properties. Hazardous Substances Data Bank (HSDB).
Available: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search> [accessed 2011/01/06].
2. 優先評価化学物質の製造・輸入数量 (経済産業省)
3. 16615の化学商品 (化学工業日報社)