

アクロレイン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：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 B6D2F1/Crlj マウスを用いた吸入による雄マウス 93 週間、雌マウス 99 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 日間で雄マウス 93 週間、雌マウス 99 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、0.4 及び 1.6 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、動物の生存率及び一般状態に雌雄ともアクロレインの影響はみられなかった。なお、雌雄とも腎臓病変とアミロイドの沈着による死亡の増加により、各群で生存率が低下した。体重は、雌雄の 1.6 ppm 群で増加に抑制がみられ、雄は投与期間を通じて対照群より低値、雌は投与 82 週まで対照群よりやや低値で推移した。摂餌量は、雄では 1.6 ppm 群が投与 26 週以降、雌は 1.6 ppm 群が投与 18 週以降、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>

腺腫の発生が 1.6 ppm 群に 1 匹 (2%) 認められた。しかしながら、1.6 ppm 群の腺腫の発生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 0.2%) 内であった。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、鼻腔内及び骨 (甲介、中隔) に病変の増加が観察された。

呼吸上皮には、エオジン好性変化、炎症、再生、過形成の発生匹数の増加が 1.6 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。また、扁平上皮化生と移行上皮過形成の発生匹数の増加が 1.6 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。嗅上皮には、呼吸上皮化生と萎縮の発生匹数の増加が 1.6 ppm 群で認められ、呼吸上皮化生の程度は軽度から中等度、萎縮の程度は軽度であった。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 1.6 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。鼻腔内には滲出液の発生匹数の増加が 1.6 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。また、甲介の萎縮と癒着の発生匹数の増加が 1.6 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。

上記に加え、中隔欠損が 1.6 ppm 群に 2 匹みられ、程度は軽度であった。なお、呼吸上皮の過形成は線毛を持つ呼吸上皮細胞の増殖、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、これらの上皮過形成には壊死や変性、または炎症性細胞浸潤を伴っていた。

—雌—

① 腫瘍性病変

<鼻腔>

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、Fisher 検定で 1.6 ppm 群に増加がみられた。腺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 500 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 1.6 ppm 群の腺腫の発生は 16 匹(32%)であった。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考えられた。腺腫は鼻腔先端側の中隔の線毛を待つ呼吸上皮分布領域にみられ、腫瘍細胞は鼻腔内に突出する乳頭状増殖や固有層内に増殖する形態を示していた。

<リンパ節>

悪性リンパ腫の発生は Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示した。しかしながら、1.6 ppm 群における悪性リンパ腫の発生(17 匹、34%)は、ヒストリカルコントロールデータの範囲(最小 28%~最大 46%、平均発生率 33.8%)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、悪性リンパ腫の発生増加は、被験物質のばく露によるものとは判断しなかった。

<子宮>

組織球性肉腫の発生は Fisher 検定で 0.4 ppm 群に増加がみられた。しかしながら、0.4 ppm 群における組織球性肉腫の発生(14 匹、28%)は、ヒストリカルコントロールデータの範囲(最小 18%~最大 34%、平均発生率 22.8%)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、組織球性肉腫の発生増加は、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、鼻腔内及び骨(甲介骨、中隔)に病変の増加が観察された。

呼吸上皮には、炎症と過形成の発生匹数の増加が 0.4 ppm と 1.6 ppm 群で認められ、再生と扁平上皮化生の発生匹数の増加が 1.6 ppm 群で認められた。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、呼吸上皮化生の発生匹数の増加と程度の増強が 1.6 ppm 群で認められ、病変の程度は軽度から中等度であった。また萎縮の発生匹数の増加が 1.6 ppm 群で認められ、その程度はいずれも軽度であつ

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 1.6 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。鼻腔内には滲出液の発生匹数の増加が 1.6 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。上記に加えて、1.6 ppm 群では、甲介骨の癒着が 3 匹、萎縮が 1 匹、中隔欠損が 2 匹に認められ、これらの病変の程度はいずれも軽度であった。呼吸上皮と移行上皮の過形成は雄と同様の形態を示した。また、呼吸上皮の過形成がみられた部位は主に腺腫のみられた部位と同じ鼻腔先端側の中隔であった。

<その他>

0.4 ppm 群で腺胃の過形成、0.1 ppm 群で卵巣の萎縮の程度の増強がみられたが、それぞれ投与濃度に対応した変化ではなかった。また、卵巣のアミロイド沈着の程度が 1.6 ppm 群で減弱した。

5 まとめ

雄では、腫瘍の発生増加は認められず、アクロレインの雄マウスに対するがん原性はなかった。

雌では、鼻腔の腺腫の発生増加が認められ、この腫瘍の発生増加は雌マウス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 (マウス 雄)

		投与濃度 (ppm)		0	0.1	0.4	1.6	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数		50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	鼻腔	腺腫	0	0	0	1			
	肝臓	血管腫	0	4	2	1			
	肝臓	肝細胞腺腫	4	1	3	3			
悪 性 腫 瘍	リンパ節	悪性リンパ腫	1	3	2	4			

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 (マウス 雌)

		投与濃度 (ppm)		0	0.1	0.5 0.4	2 1.6	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数		50	50	50	50		
良 性 腫 瘍	鼻腔	腺腫	0	0	0	16 **	↑↑	↑↑	
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	1	3	0	0			
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	1	1	2	3			
悪 性 腫 瘍	リンパ節	悪性リンパ腫	12	8	6	17		↑	
	肝臓	組織球性肉腫	0	2	0	3			
	子宮	組織球性肉腫	6	13	14 *	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)

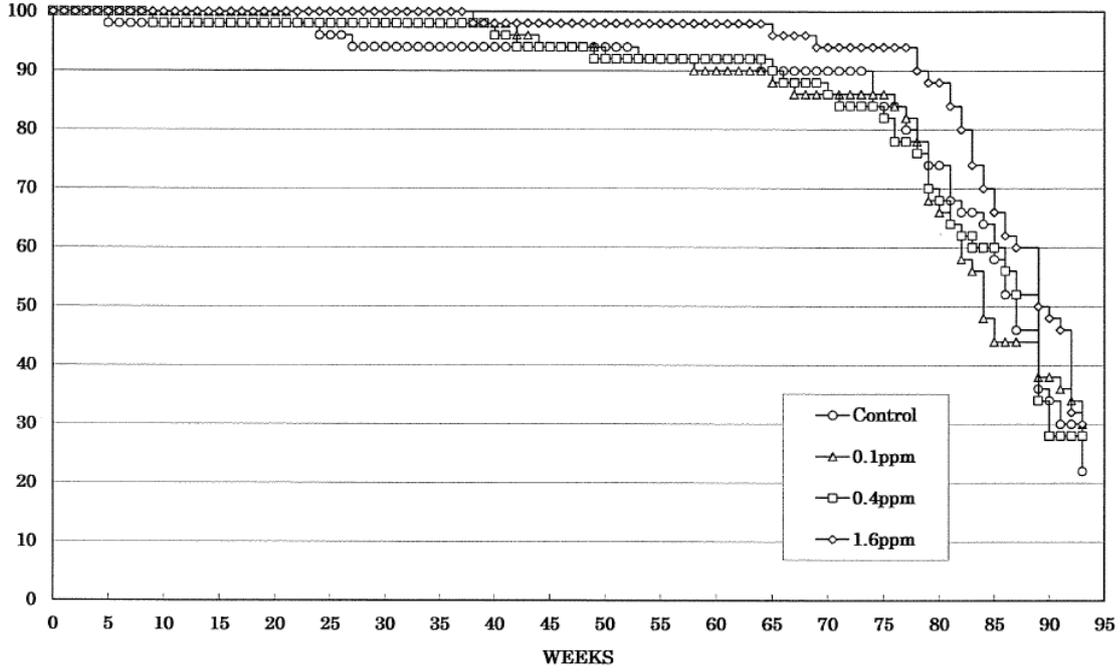
↓: $p \leq 0.05$ で有意減少

↓↓: $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

(雄)

(%)



(雌)

(%)

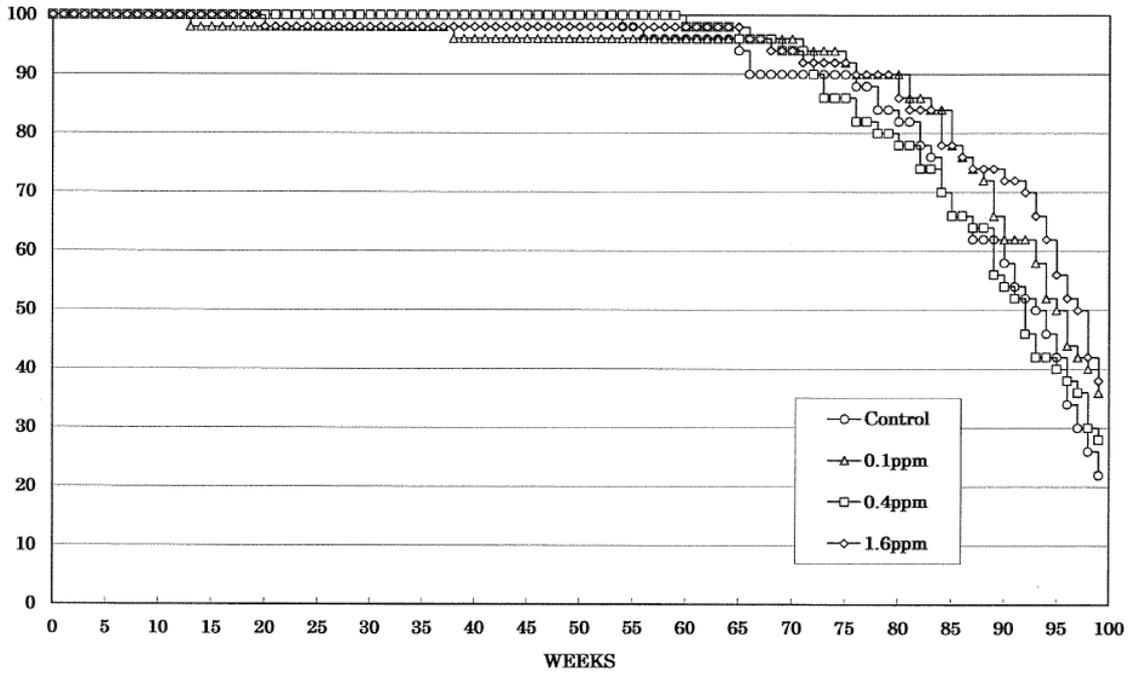
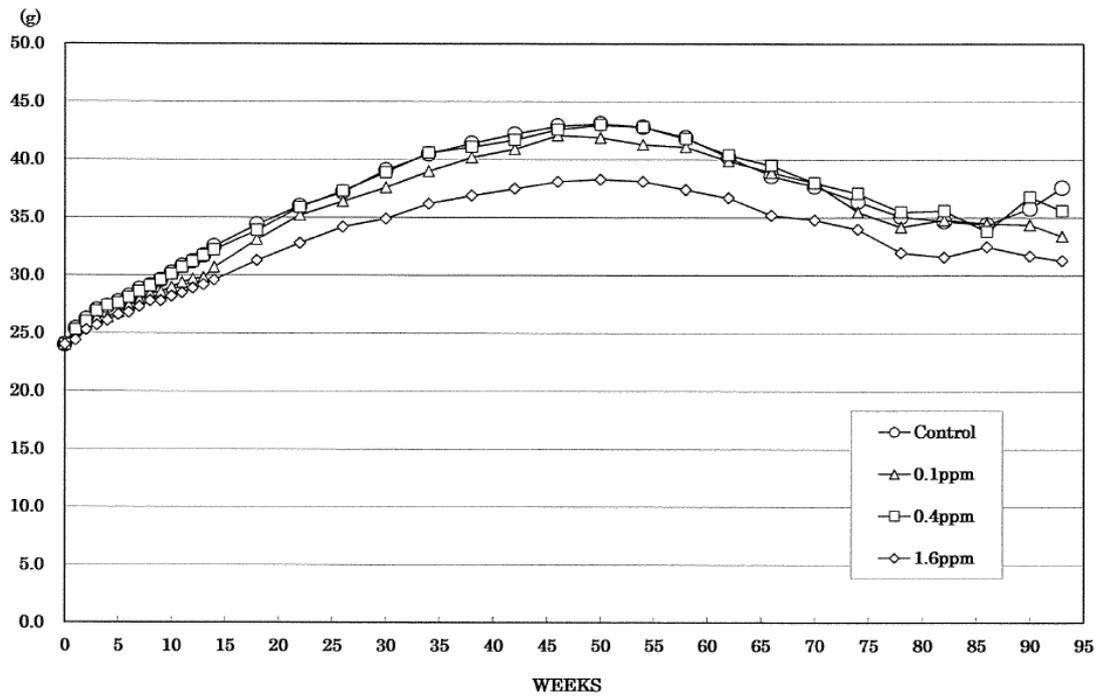


図1 アクロレインのがん原性試験における生存率 (マウス)

(雄)



(雌)

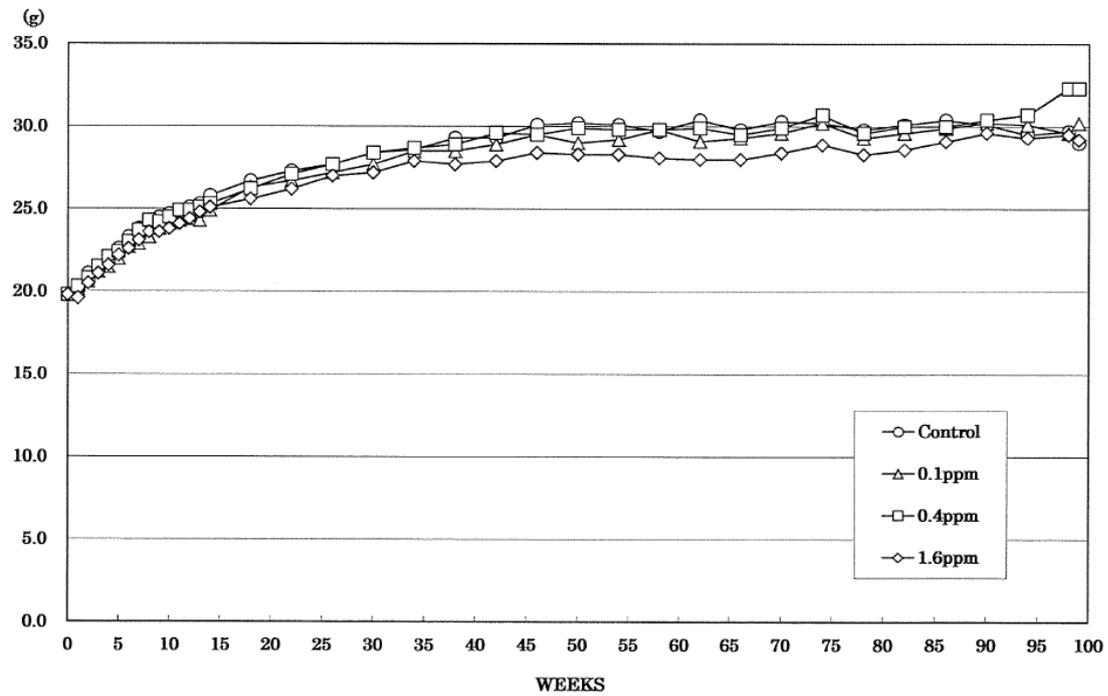


図2 アクロレインのがん原性試験における体重推移 (マウス)

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)