

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/DuCr1Cr1j 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 DEN 200 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

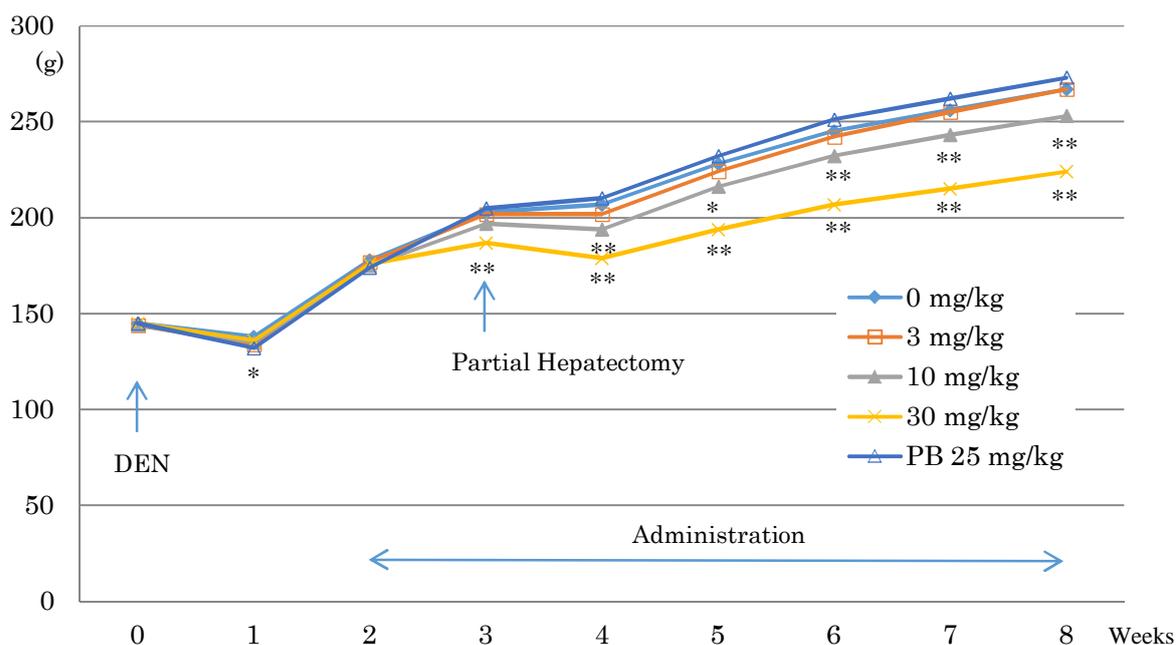
被験物質投与に起因する一般状態所見は観察されなかったが、10 mg/kg 以上の群に体重増加の抑制と摂餌量の減少が認められた。また、10 mg/kg 以上の群に腎臓の相対重量の増加がみられ、30 mg/kg 群では肝臓及び腎臓の絶対重量の低下が認められた。病理組織学的検査では 30 mg/kg 群

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 陽性細胞巢には、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 陽性細胞巢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 $p < 0.01$.