

メタクリル酸 2-(ジメチルアミノ)エチル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

株式会社ボゾリサーチセンター

1 被験物質

1.1 名称等

名称 : メタクリル酸 2-(ジメチルアミノ)エチル
2-(Dimethylamino)ethyl Methacrylate (stabilized with MEHQ)
製造元 : 東京化成工業株式会社
CAS No. : 2867-47-2
ロット番号 : AYX8C
純度 : 99.7% (GC)
分子量 : 157.21

1.2 物理化学的性状等 (文献 1)

外観及び性状 : 液体、透明、無色～ほとんど無色
沸点/沸騰範囲 : 70°C
溶解性 : 可溶 (10.6 g/100 mL)、多くの有機溶剤に可溶

1.3 製造・輸入量及び用途

製造・輸入量 : 3,000 t / 1,000 t 未満 (H28 年度)
用途 : 塗料・繊維処理剤・高分子凝集剤・イオン交換樹脂原料、樹脂 (塗料, 接着剤, イオン交換樹脂) の合成原料, 繊維処理剤, 潤滑油添加剤の合成原料, ゴム配合剤 (強度向上安定剤), 紙加工剤

1.4 有害性情報

急性毒性
LD50 (ラット経口) : 1751 mg/kg¹⁾
遺伝毒性試験
エームス試験 : 陽性²⁾
染色体異常試験 : 陽性³⁾

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、メタクリル酸 2-(ジメチルアミノ)エチルの肝臓に対するプロモーション作用の有無を検索し、その発がん性を予測した。

3 方法

試験は、被験物質投与群 3 群、陰性 (媒体) 対照群及び陽性対照群の計 5 群の構成で、各群とも 25 匹の F344 雄ラットを用いた。起始物質としてジエチルニトロソアミン (DEN) 200 mg/kg

を単回腹腔内投与した（以降、DEN 処置と表記）。DEN 処置後、第3週目より6週間、コーン油に溶解した被験物質を0（媒体対照群）、250、500及び1000 mg/kgの用量で毎日1回、強制経口投与した。陽性対照群にはフェノバルビタールナトリウム（PB）を25 mg/kgの用量で毎日1回強制経口投与した。なお、DEN 処置後、第3週目の終わりに肝臓の2/3切除手術（以後、PHと表記）を行った。投与終了日の翌日に生存動物を剖検し、肝臓の前腫瘍性病変である胎盤型 Glutathione S-transferase（GST-P）陽性細胞巢の個数と面積を計測した。

4 投与量設定の理由

先に実施した部分肝切除ラットを用いた2週間反復経口投与による用量設定毒性試験（株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号N-2453、投与量：1000、2000及び3000 mg/kg）では、3000及び2000 mg/kg投与群の全例が死亡し、1000 mg/kg投与群では死亡の発生は認められなかったが、体重増加抑制（媒体対照群比-10%）が認められた。したがって、本試験では1000 mg/kgを高用量に設定し、以下公比2で除した500及び250 mg/kgを中及び低用量に設定した。

5 結果

500 mg/kg投与群では体重増加抑制（媒体対照群と比較して-7%、図1）及び肝臓の絶対重量の減少（表1）がみられた。1000 mg/kg投与群では起始物質投与45日後及び55日後にそれぞれ1例が死亡した。これらの動物では間代性痙攣がみられており、本被験物質は中枢神経系へ影響を及ぼすことが報告されているため⁴⁾、被験物質投与の影響による死亡と考えられた。また、1000 mg/kg投与群の生存動物でも起始物質投与45日以降、間代性痙攣が2~6例にみられ、強い体重増加抑制（媒体対照群と比較して-20%、図1）、肝臓の絶対重量の減少及び相対重量の増加（表1）並びに小葉中心性の肝細胞肥大がみられた。しかし、被験物質投与群のGST-P陽性肝細胞巢の単位面積当たりの個数及び面積は媒体対照群との間に差はなかった（表2）。陽性対照群では、体重及び摂餌量の増加、肝臓重量の増加、小葉中心性の肝細胞肥大がみられた。また、GST-P陽性肝細胞巢の単位面積当たりの個数及び面積のいずれにも統計学的に有意な高値がみられたことから、本試験の妥当性が示された。

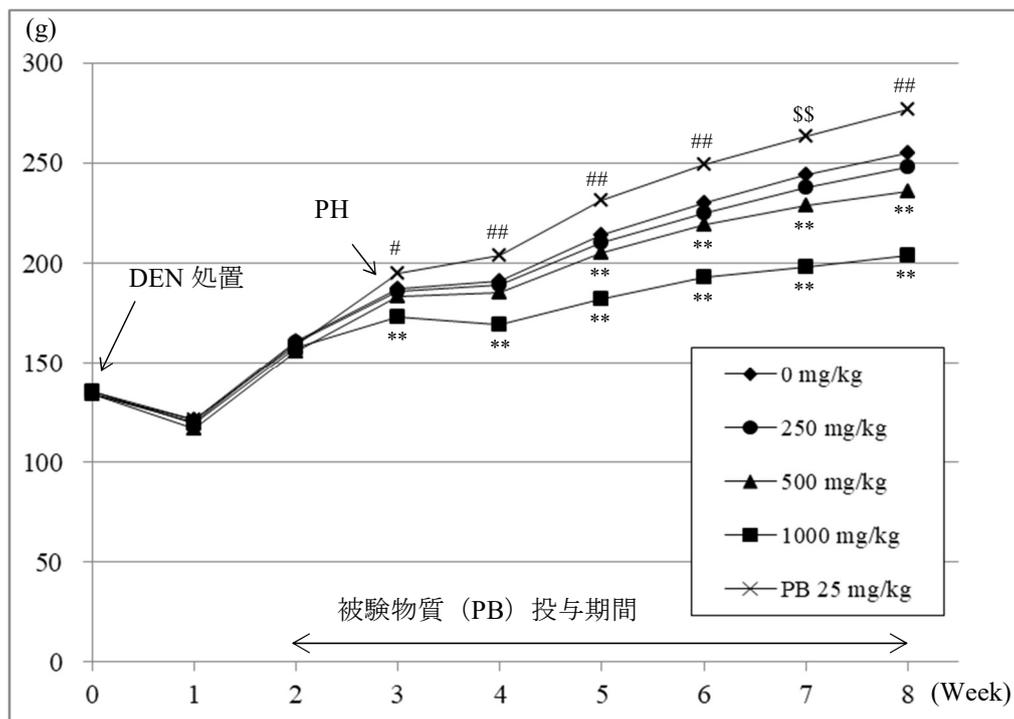
6 結論

以上の結果から、メタクリル酸2-(ジメチルアミノ)エチルは本試験条件下において肝発がんプロモーション作用を示さないと判断された。

7 文献

- 1) 安全データシート 2-(Dimethylamino)ethyl Methacrylate (stabilized with MEHQ) 東京化成工業株式会社, 2018
- 2) 2-(ジメチルアミノ)エチルメタクリレートの細菌を用いた復帰突然変異試験（試験番号：96-066）, 最終報告書, 財団法人畜産生物科学安全研究所. (既存化学物質毒性データベース)

- 3) 2-(ジメチルアミノ)エチルメタクリレートの哺乳動物培養細胞を用いた染色体異常試験（試験番号：96-067），最終報告書，財団法人畜産生物科学安全研究所．（既存化学物質毒性データベース）
- 4) 2-(ジメチルアミノ)エチルメタクリレートのラットを用いた経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（試験番号：6L673），最終報告書，株式会社三菱化学安全科学研究所．（既存化学物質毒性データベース）



** : Significantly different from control group at $P \leq 0.01$ (Dunnett's test)
 ## : Significantly different from control group at $P \leq 0.05/0.01$ (t-test)
 \$\$: Significantly different from control group at $P \leq 0.01$ (Aspin-Welch's t-test)

図1 メタクリル酸 2-(ジメチルアミノ)エチルの肝中期発がん性試験における体重推移

表1 メタクリル酸 2-(ジメチルアミノ)エチル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	剖検前体重 (g)	肝臓絶対重量 (g)	肝臓相対重量 (g/100 g)
0	24	254 ± 10	7.60 ± 0.53	3.00 ± 0.14
250	23	247 ± 14	7.34 ± 0.55	2.97 ± 0.10
500	23	234 ± 13**	7.12 ± 0.59**	3.04 ± 0.19
1000	22	202 ± 12**	6.40 ± 0.53**	3.16 ± 0.16**
PB 25	23	277 ± 14\$\$	10.17 ± 0.70##	3.68 ± 0.11##

** : Significantly different from control group at $P \leq 0.01$ (Dunnett's test)
 ## : Significantly different from control group at $P \leq 0.01$ (t-test)
 \$\$: Significantly different from control group at $P \leq 0.01$ (Aspin-Welch's t-test)

表2 メタクリル酸 2-(ジメチルアミノ)エチルの肝中期発がん性試験における
GST-P 陽性肝細胞巣結果

投与量 (mg/kg/day)	有効動物数	GST-P 陽性細胞巣	
		陽性細胞巣数 (No./cm ²)	陽性細胞巣面積 (mm ² /cm ²)
0	24	2.318 ± 1.135	0.252 ± 0.242
250	23	2.279 ± 0.919	0.243 ± 0.153
500	23	2.092 ± 0.824	0.310 ± 0.244
1000	22	2.463 ± 1.010	0.355 ± 0.190
PB 25	23	7.688 ± 1.767\$\$	0.834 ± 0.252##

: Significantly different from control group at P≤0.01 (t-test)

\$\$: Significantly different from control group at P≤0.01 (Aspin-Welch's t-test)