

クロロエタンの p53KO マウスを用いた吸入による中期発がん性試験結果概要

日本バイオアッセイ研究センター

1 被験物質 (文献 1、2、3、4)

1-1 名称等

名 称 : クロロエタン (Chloroethane)
 別 名 : 塩化エチル (Ethyl chloride)
 CAS No. : 75-00-3

1-2 構造式及び分子量



分子量 : 64.52

1-3 物理化学的性状等

性 状 : 常温でエーテル臭を持つ無色気体
 相対蒸気密度 : 2.22 (空気=1)
 融 点 : -136.4 °C
 沸 点 : 12.3 °C
 溶 解 性 : 水に微溶、アルコール、エーテルと自由に混和する
 保 管 条 件 : 室温

1-4 製造量等 (文献 5)

日本 : 1,000 t 化学物質排出把握管理促進法における製造・輸入区分 (2003 年)

1-5 用途 (文献 2、3、4)

オレフィン重合触媒原料、発泡助剤、エチル化剤、農薬

1-6 許容濃度等 (文献 3、4、6、7)

日本産業衛生学会 ; 100ppm (1993年)
 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) ; TLV-TWA値 100ppm (264 mg/m³),
 Skin, A3. (2001年)
 国際がん研究機関 (IARC) ; 3 (not classifiable) (1999年)

1-7 遺伝毒性 (文献 3、4、6、7)

エームス試験 ; 陽性 (S9±)
 DNA 修復試験 (マウス初代培養肝細胞) ; 陰性
 小核試験 (マウス末梢血、25,000ppm に 1 日 6 時間、3 日間暴露) ; 陰性

2 目的

クロロエタンを遺伝子改変マウス (p53KO マウス) に 26 週間全身吸入暴露 (経気道投与) し、その発がん性を検索した。

3 方法

投与群 3 群、対照群 1 群の計 4 群 (各群: 雌雄とも 25 匹) を設け、クロロエタンの濃度は、0 (対照群)、2,400、6,000 及び 15,000 ppm (体積比 v/v) とし、1 日 6 時間、1 週 5 日間、26 週間暴露した。観察・検査項目として、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 26 週間試験の投与濃度設定理由

投与濃度は、雌雄の C57BL/6J マウス (8 週齢) を用いた 4 週間の予備試験結果をもとに決定した。0 (対照群)、2,500、5,000、10,000 及び 15,000 ppm の濃度で吸入暴露した結果、雌雄各群に死亡は認められず、一般状態の変化は観察されなかった。体重も順調に増加し、各群間に差は認められなかった。病理組織学的検査では、雌雄に濃度依存的な肺の細気管支上皮細胞の空胞変性が認められた。肺以外の臓器では、特記すべき変化は認められなかった。

15,000 ppm の濃度で 26 週間の投与を行なったとしても、生死にかかわる重篤な変化は引き起こさないと判断し、15,000 ppm を最高濃度に設定し、以下、6,000 ppm、2,400 ppm (公比 2.5) とした。

5 結果

雌雄とも生存率、一般状態に、投与の影響はみられなかった。雌雄の 15,000 ppm 群で有意な体重増加の抑制がみられた一方で、摂餌量は、雌雄の 15,000 ppm 群とも投与期間を通して多く、体重増加抑制とは一致しなかった。

(生存率：図 1、体重：図 2、摂餌量：図 3)

病理組織学的検査の結果

—雄—

① 腫瘍性病変 (表 1)

被験物質投与による腫瘍の発生増加は認められなかった。

② 非腫瘍性病変

<肺>

気管支上皮の空胞変性が 2,400 ppm 以上の群でみられ、6,000 ppm 以上の群で有意に増加した。病変の程度は軽度から中等度であった。

<精巣>

精細管萎縮が 2,400 ppm 以上の群でみられ、15,000 ppm 群で有意に増加した。病変の程度は軽度から中等度であった。

<肝臓>

肝臓の小葉中心性の脂肪変性の発生が 6,000 ppm 以上の群で有意に減少した。

—雌—

① 腫瘍性病変 (表 2)

被験物質投与による腫瘍の発生増加は認められなかった。

② 非腫瘍性病変

<肺>

気管支上皮の空胞変性が 2,400 ppm 以上の群でみられ、濃度に対応して多くみられたが、有意差は示さなかった。病変の程度は軽度から中等度であった。

6 まとめ

遺伝子改変マウス (p53KO マウス) を用いて、クロロエタンの 26 週間の吸入による中期発がん性試験を行った結果、雌雄マウスに対する発がん性を示す証拠は得られなかった (no evidence of carcinogenic activity) と結論した。

表 1 クロロエタンの中期発がん性試験における腫瘍発生 (p53KO マウス 雄)

投与濃度 (ppm)		0	2,400	6,000	15,000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		25	25	25	25		
リンパ節	悪性リンパ腫 [#]	1	0	0	0		
ハーダー腺	血管腫	0	0	1	0		

表 2 クロロエタンの中期発がん性試験における腫瘍発生 (p53KO マウス 雌)

投与濃度 (ppm)		0	2,400	6,000	15,000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		25	25	25	25		
肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	1	1	0	0		
骨髄	血管腫	0	0	1	0		
胸腺	悪性リンパ腫 [#]	0	0	1	0		
骨	骨肉腫 [#]	1	0	0	0		

上段：上皮系腫瘍 下段：非上皮系腫瘍

[#]：悪性腫瘍

*： $p \leq 0.05$ 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

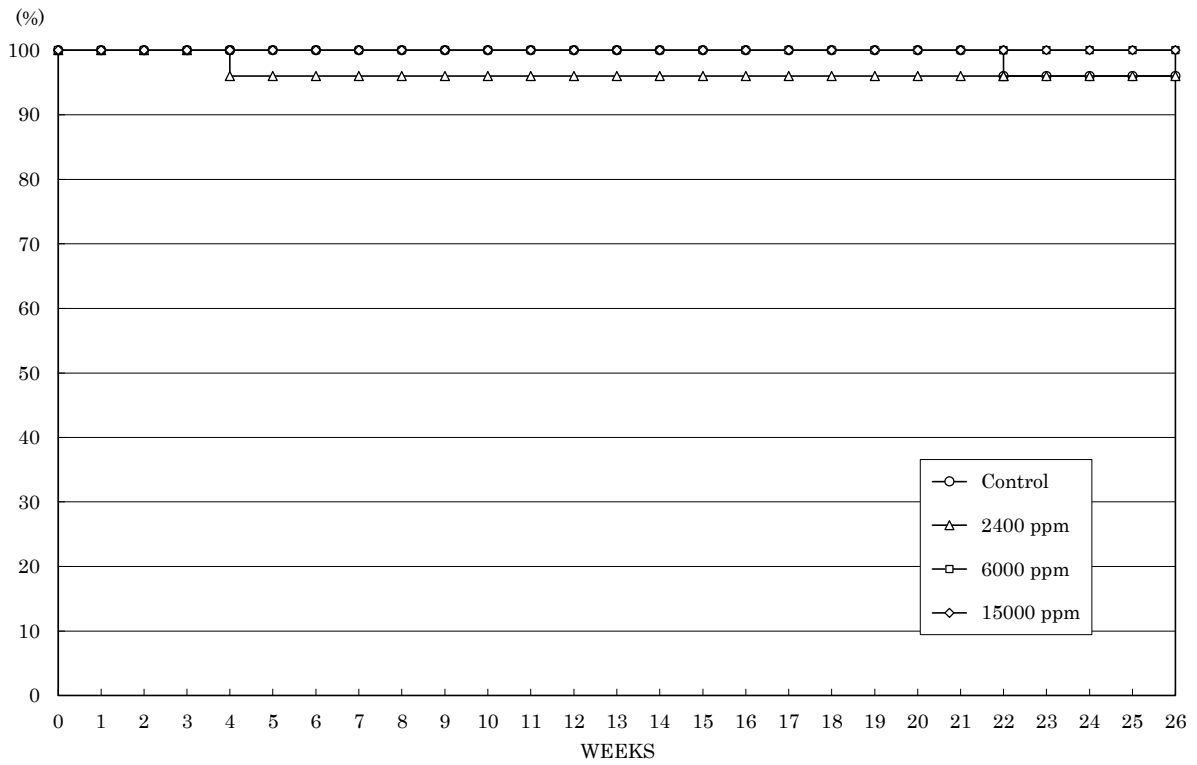
(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓： $p \leq 0.05$ で有意減少

↓↓： $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

(雄)



(雌)

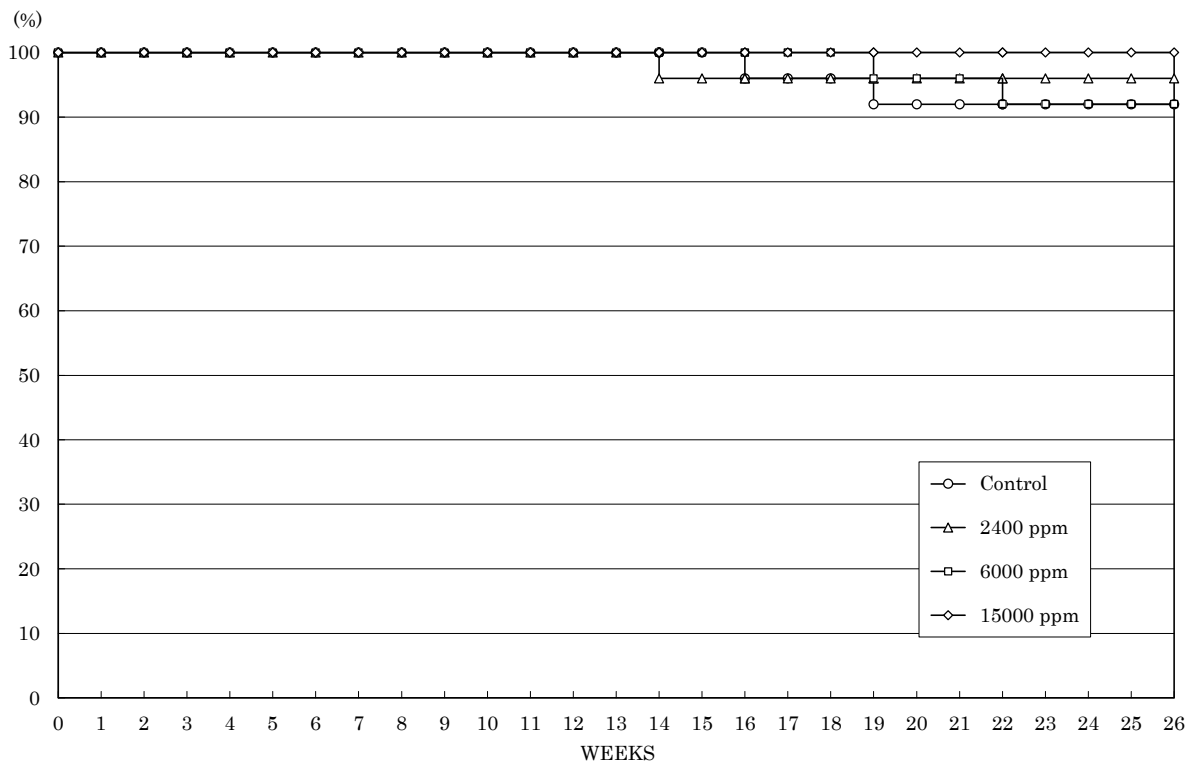
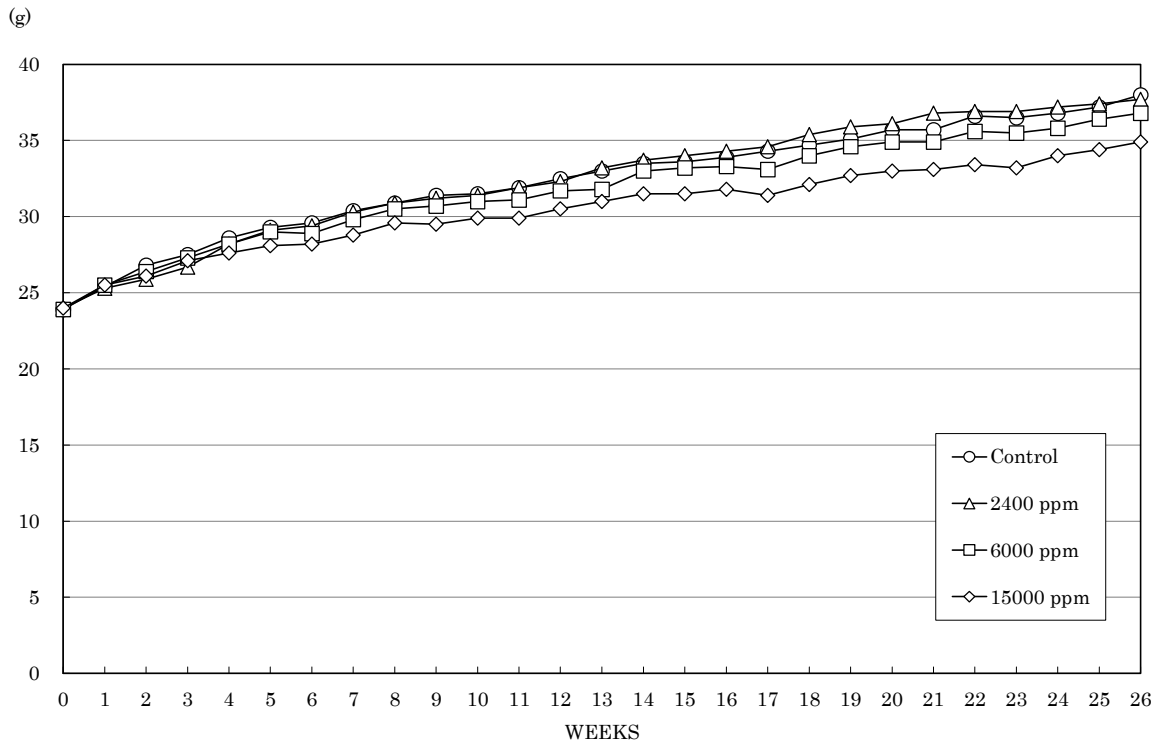


図1 クロロエタンの p53KO マウスを用いた吸入による
中期発がん性試験における生存率

(雄)



(雌)

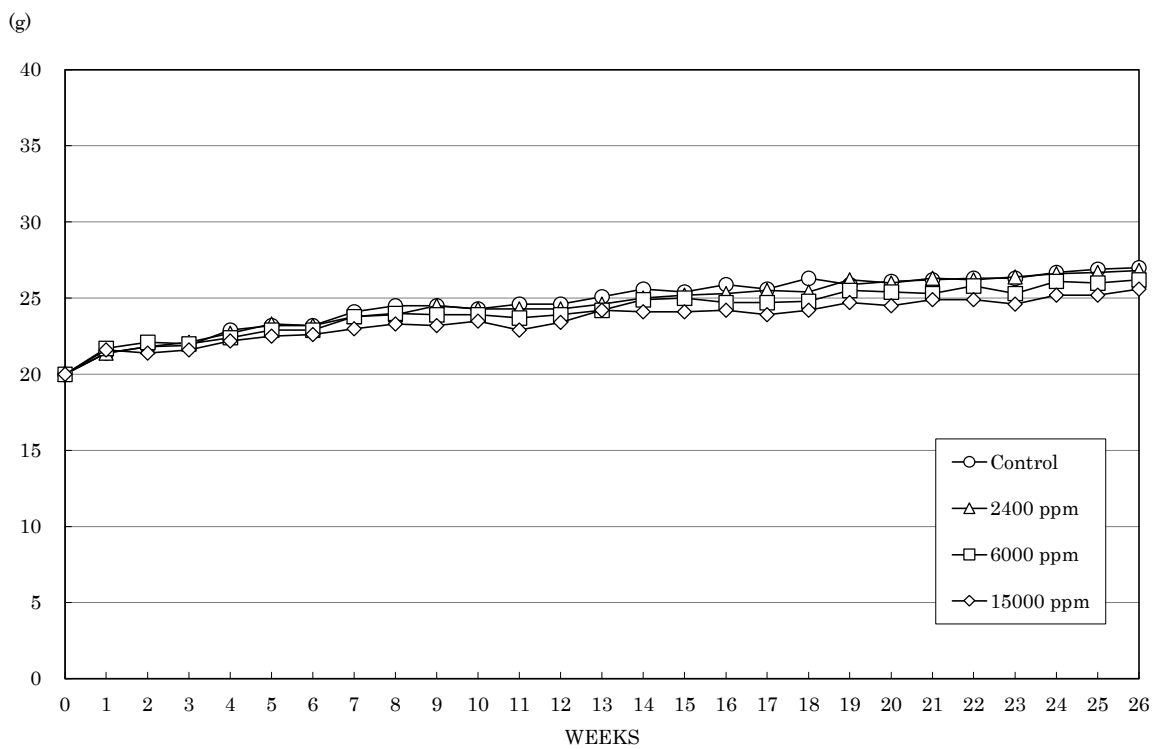
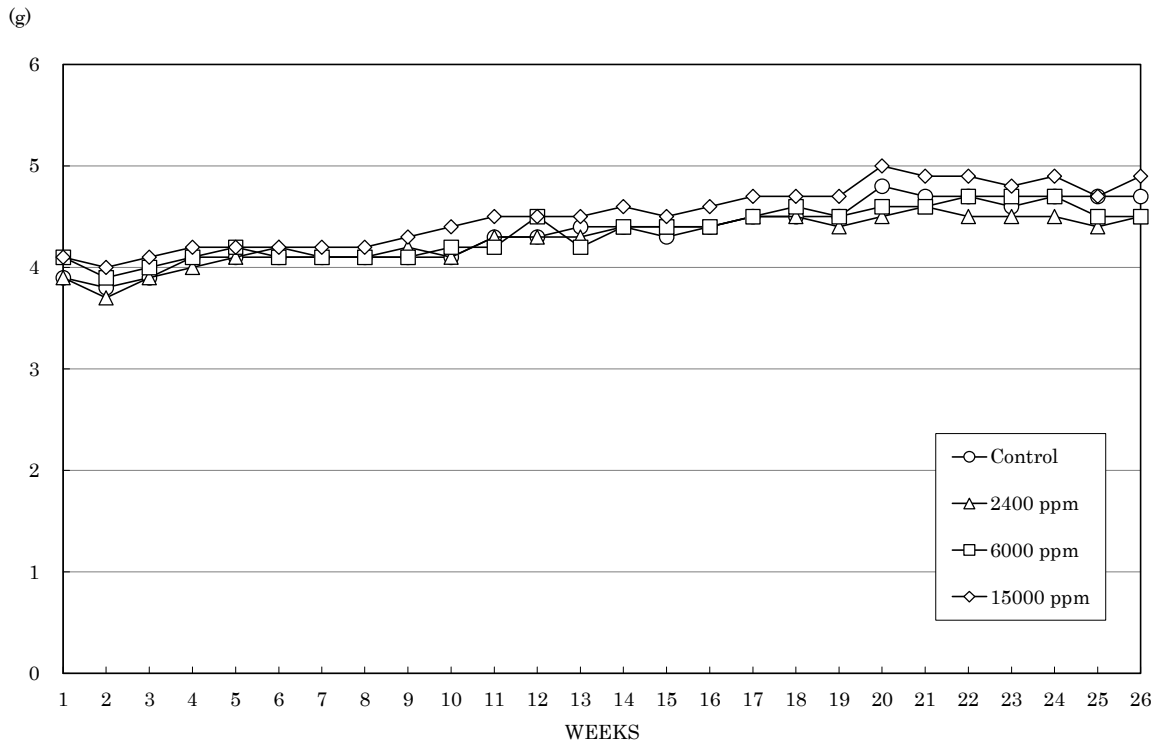


図2 クロロエタンの p53KO マウスを用いた吸入による
中期発がん性試験における体重推移

(雄)



(雌)

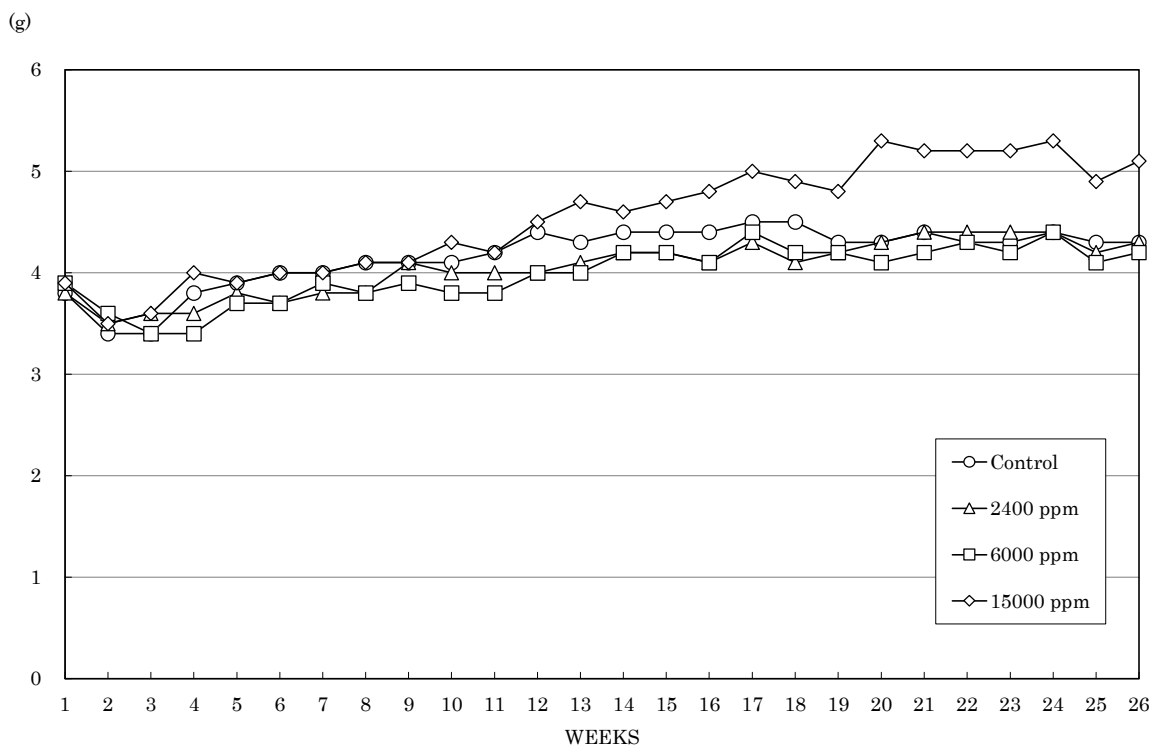


図3 クロロエタンの p53KO マウスを用いた吸入による
中期発がん性試験における摂餌量

文献

- 1) National Toxicology Program (NTP). 1989. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Chloroethane (Ethyl chloride)(CAS NO. 75-00-3) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). Technical Report Series No.346:
<https://ntp.niehs.nih.gov/go/tr346.pdf> [accessed 2021/06/14]
- 2) 化学工業日報社. 2014. 16514 の化学商品東京 : クロロエタン, 909.
- 3) International Agency for Research on Cancer (IARC). 1991. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Chlorinated Drinking-water; Chlorination By-products; Some Other Halogenated Compounds; Cobalt and Cobalt Compounds. Vol. 52: 315-335. Lyon: IARC.
- 4) International Agency for Research on Cancer (IARC). 1999. Chloroethane. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide Vol. 71: 1345-1349.
- 5) 環境省. 化学物質の環境リスク評価第4巻. クロロエタン
<https://www.env.go.jp/chemi/report/h17-21/pdf/chpt1/1-2-2-04.pdf>
- 6) 日本産業衛生学会. 2020. 許容濃度等の勧告 (2020 年度). 産業衛生学会雑誌 62: 198-230.
- 7) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 2001. Ethyl Chloride. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. Cincinnati, OH: ACGIH.