

アリルアルコールのラットを用いた吸入によるがん原性試験結果概要

日本バイオアッセイ研究センター

1 被験物質 (文献 1, 2)

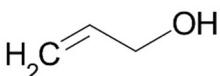
1-1 名称等

名 称 : アリルアルコール (Allyl alcohol)

別 名 : 2-プロペン-1-オール

CAS No. : 107-18-6

1-2 構造式及び分子量

構 造 式 : 

分 子 量 : 58.08

1-3 物理化学的性状等

性 状 : 無色の液体

比 重 : 0.8520 (4/20 °C)

沸 点 : 96.9 °C

蒸 気 圧 : 17.3 mmHg (20 °C)

溶 解 性 : アルコール、エーテル、クロロホルムに可溶

保 管 条 件 : 室温、暗所

1-4 製造量等 (文献 3, 4)

経済産業省の「一般化学物質等の製造・輸入数量」においては、届出事業者数が2社以下であるため届け出はあるものの非公表とされている。また、経済産業省、環境省による「令和2年度 PRTR データの概要－化学物質の排出量・移動量の集計結果－」において、大気への排出量が 1,958 kg/年、公共用水域への排出量が 1,002 kg/年、主に産業廃棄物としての移動量が 63,548 kg/年と報告されている。

1-5 用途 (文献 5)

合成原料(アリルグリシジルエーテル及びエピクロロヒドリン)、合成樹脂原料(ジアリルフタレート樹脂)、医薬品、香料、難燃化剤の合成原料

1-6 許容濃度、発がん分類等 (文献 6, 7, 8)

管理濃度 : 未設定

日本産業衛生学会 : 許容濃度 1 ppm (2.4 mg/m³)米国産業衛生専門家会議 : TLV-TWA 0.5 ppm (1.2 mg/m³)

(ACGIH) 発がん性分類 A4

(Not Classifiable as a Human Carcinogen)

ドイツ研究振興協会 (DFG) : MAK Value 未設定 (経皮吸収による危険性)
発がん性分類 Category 3
国際がん研究機関 (IARC) : 発がん性分類 未評価

1-7 遺伝毒性 (文献 9, 10, 11)

- (1) Ames 試験 (ネズミチフス菌 TA100) ; 陽性 (±S9mix)
- (2) ほ乳類培養細胞 (V79) の *hprt* 遺伝子突然変異試験 ; 陽性 (-S9mix)
- (3) ほ乳類培養細胞 (CHL/IU) の染色体異常試験 (GLP 試験) ; 陽性 (+S9mix)

2 目的

アリルアルコールをラットに 104 週間全身暴露 (経気道投与) し、そのがん原性を検索した。

3 方法

対照群 1 群及び被験物質投与群 3 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、アリルアルコールを 1 日 6 時間、1 週 5 日間、104 週間、動物に全身暴露することにより行った。投与濃度は、雌雄とも 0 (対照群)、4、10 及び 25 ppm (体積比 v/v) とし、観察・検査として、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

4 投与濃度設定理由

投与濃度は 13 週間試験の結果を参考にして決定した (文献 12)。13 週間試験は雌雄のラットを用いて 0 (対照群)、1.6、3.1、6.3、12.5 及び 25 ppm の濃度で実施した。その結果、投与による死亡は各群に認められず、特記すべき一般状態の変化はなかった。しかし、雌雄の 25 ppm 群で体重増加の抑制及び摂餌量の低値がみられた。最終体重は対照群に対して雄 88 %、雌 93 %であった。病理組織学的検査では、雌雄の鼻腔にアリルアルコールの刺激性によると思われる影響がみられた。呼吸部の炎症と呼吸上皮の異形成が 12.5 ppm 以上の群、呼吸上皮の扁平上皮化生が 6.3 ppm 以上の群に認められ、呼吸上皮の再生は 6.3 ppm と 12.5 ppm 群にみられた。嗅部では炎症と嗅上皮の呼吸上皮化生、萎縮、壊死及び再生が 25 ppm 群に発生または発生増加が認められた。しかしながら、呼吸上皮の異形成と扁平上皮化生の程度は軽度から中等度であり、これらの所見は上皮の修復、増生に関わる変化であるが、最高濃度である 25 ppm 群においても気道を塞ぐ強い変化ではなかった。更に、傷害性変化である壊死、炎症が 25 ppm 群の呼吸部と嗅部にみられたが、その程度はいずれも軽度であり、投与期間を延長しても動物の生死にかかわる重篤な変化は引き起こさないと判断した。以上の結果から、104 週間試験の最高濃度は 25 ppm とし、以下 10、4 ppm に設定した。

5 結果

投与による最終生存率への影響は、雌雄とも認められなかった。また、一般状態観察でも、投与に関連した特徴的な所見あるいは異常所見の増加は認められなかった。

体重は、25 ppm 群で雌雄とも投与期間を通して有意な低値を示し、体重増加の抑制が認められた。4 及び 10 ppm 群では、雄は投与期間初期と終期に、雌は投与初期に低値を示した。なお、最終計測日の 25 ppm 群の体重は、対照群に対し雄 89 %、雌 90 %であった。

摂餌量は、25 ppm で雄の 1 週から 26 週にかけて、雌の 1 週から 10 週にかけて多くの週で有意な低値が認められた。また、雌雄の 4 及び 10 ppm 群で投与期間中に有意な低値あるいは高値がみられたが、各投与群の平均摂餌量は対照群と比べて顕著な差はなかった。(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

(1) 腫瘍性病変 (表 1, 2)

—雄—

<肝臓>

雄の肝臓で肝細胞腺腫が対照群：0 匹 (0 %)、4 ppm 群：2 匹 (4 %)、10 ppm 群：6 匹 (12 %)、25 ppm 群：3 匹 (6 %) に認められた。10 ppm 群は対照群と比較して有意な増加 (Fisher 検定) を示したが、高濃度の 25 ppm 群では有意な発生増加は示されず、傾向検定 (Peto 検定、Cochran-Armitage 検定) でも有意な増加傾向は示されなかった。当センターで直近 10 年間に実施した雄 F344 ラットのヒストリカルコントロールデータ (11 試験、雄 550 匹) では、肝細胞腺腫の発生率は平均 2.7 % (試験毎の発生率：最小 0 %～最大 8 %) であり、10 ppm 群の発生 (6 匹、12 %) はヒストリカルコントロールデータの範囲を僅かに超えた。しかしながら、肝臓腫瘍の前腫瘍性病変と考えられる好酸性小増殖巣の発生増加はみられなかった。

以上の結果から、雄 F344 ラットの肝臓の肝細胞腺腫の発生は、がん原性を示す不確実な証拠であると判断した。

—雌—

雌では腫瘍の発生増加は認められず、雌 F344 ラットに対するがん原性を示す証拠は得られなかった。

(2) 非腫瘍性病変

雌雄の鼻腔に投与による影響が認められた。鼻腔の呼吸上皮に扁平上皮化生及び鼻炎の発生が、雄の全投与群、雌の 10 ppm 以上の群で増加し、鼻炎については雄の 10 ppm 以上の群、雌の 25 ppm 群でその程度が増強した。

鼻腔病変は前方のレベル 1 から 2 の鼻甲介に強く認められ、高濃度ではより広い領域により強い病変として認められた。鼻炎は好中球性の炎症細胞浸潤に加え、移行上皮 (呼吸上皮) の増生及び杯細胞化生も伴っていた。これらの鼻腔病変は、アリルアルコールの刺激性ないし傷害性病変及びその修復を示す病変と考えられた。

6 まとめ

F344/DuCr1Cr1j ラットを用いて、アリルアルコールの2年間（104週間）にわたる吸入によるがん原性試験を実施した結果、以下の結論を得た。

- 1) 雄 F344 ラットに対するがん原性を示す不確実な証拠 (equivocal evidence of carcinogenic activity) が得られたと結論した。
- 2) 雌 F344 ラットに対するがん原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 アリルアルコール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	4	10	25	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		50	50	50	50		
肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	4	4	4	3		
肝臓	肝細胞腺腫	0	2	6 *	3		
膵臓	島細胞腺腫	5	4	1	6		
下垂体	腺腫（前葉腺腫）	7	6	0 **	3		
甲状腺	C-細胞腺腫	12	10	16	14		
	C-細胞癌 [#]	6	1	1	4		
副腎	褐色細胞腫	3	2	3	3		
腹膜	中皮腫 [#]	1	3	0	2		
皮下組織	線維腫	4	2	4	0		
脾臓	単核球性白血病 [#]	10	9	14	16		
精巣	間細胞腫	45	46	46	40		
骨	骨肉腫 [#]	0	1	3	0		

表2 アリルアルコール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	4	10	25	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		50	50	50	50		
膵臓	島細胞腺腫	3	0	1	1		
下垂体	腺腫（前葉腺腫）	7	8	7	5		
甲状腺	C-細胞腺腫	13	15	8	10		
	C-細胞癌 [#]	4	1	0	2		
乳腺	線維腺腫	1	4	3	2		
脾臓	単核球性白血病 [#]	6	2	5	5		
子宮	子宮内膜間質性ポリープ	10	6	11	10		

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

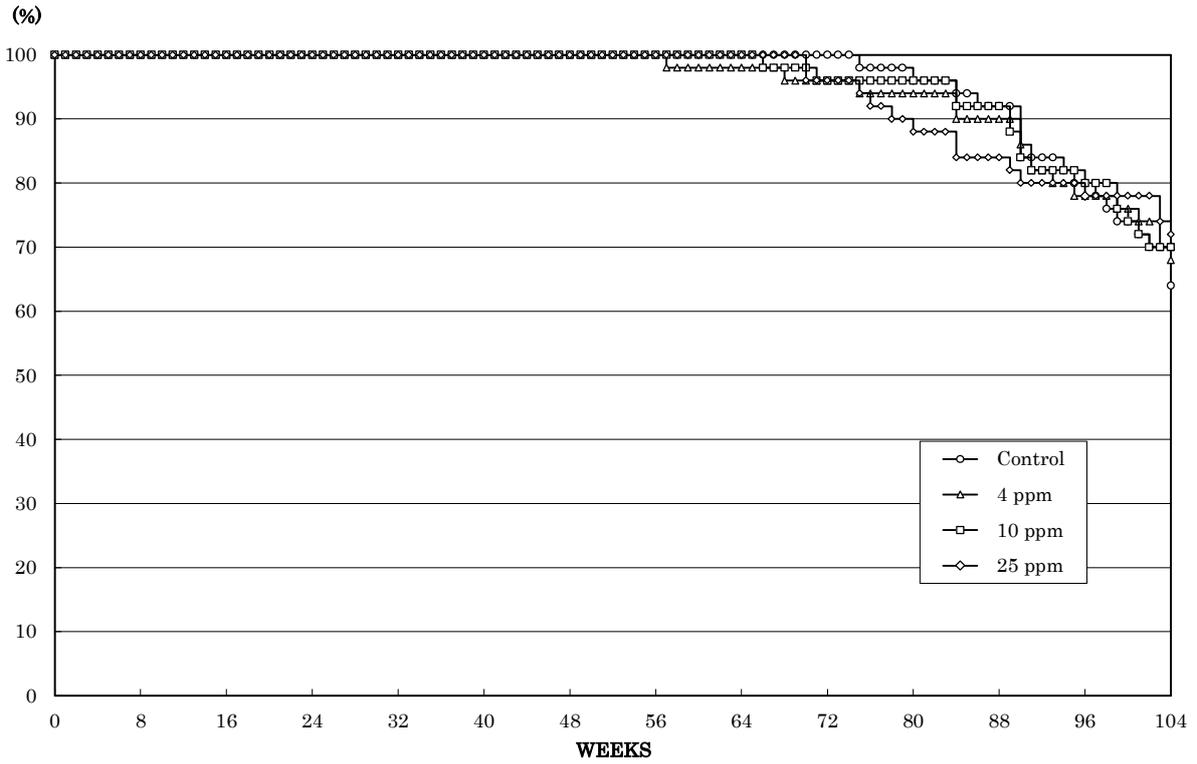
(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓： $p \leq 0.05$ で有意減少

↓↓： $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

(雄)



(雌)

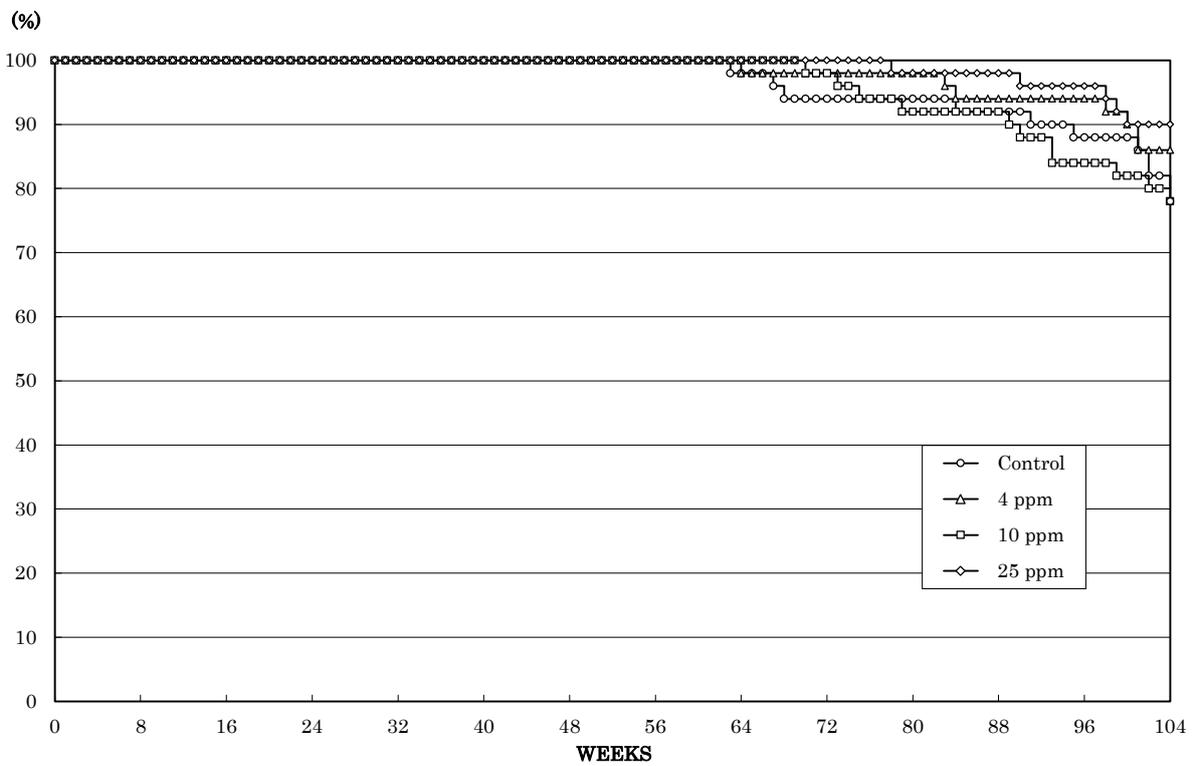
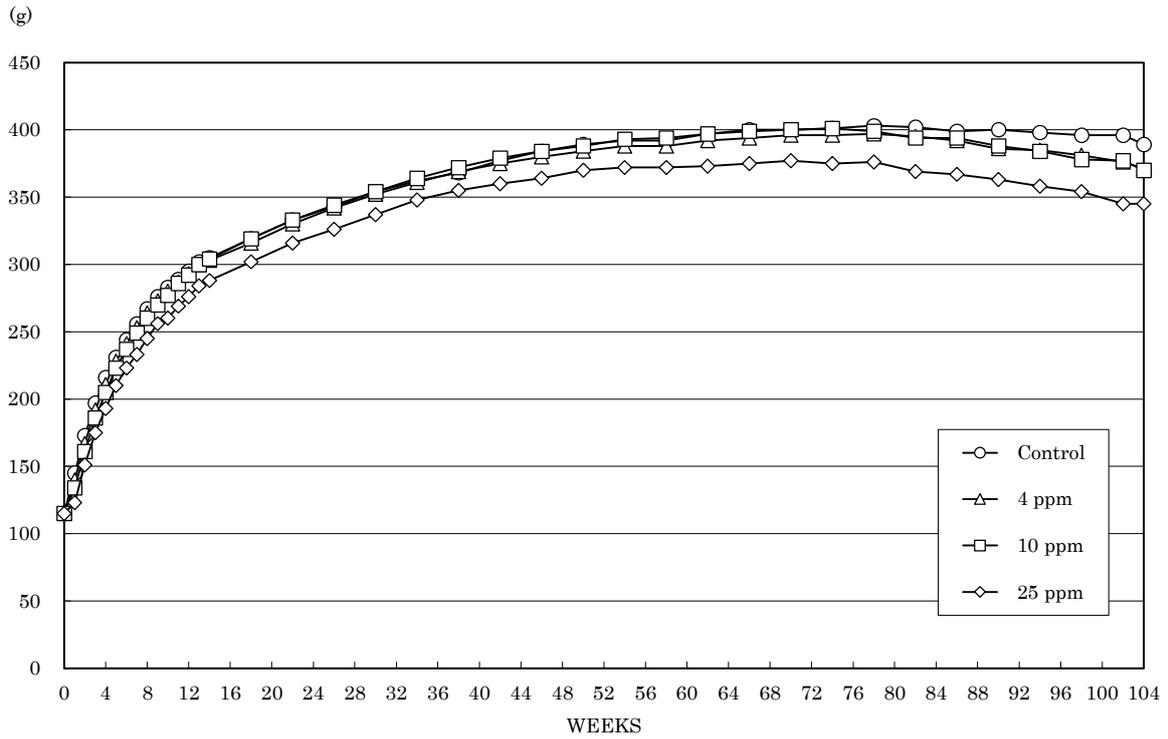


図1 アリルアルコールのラットを用いた吸入によるがん性試験における生存率

(雄)



(雌)

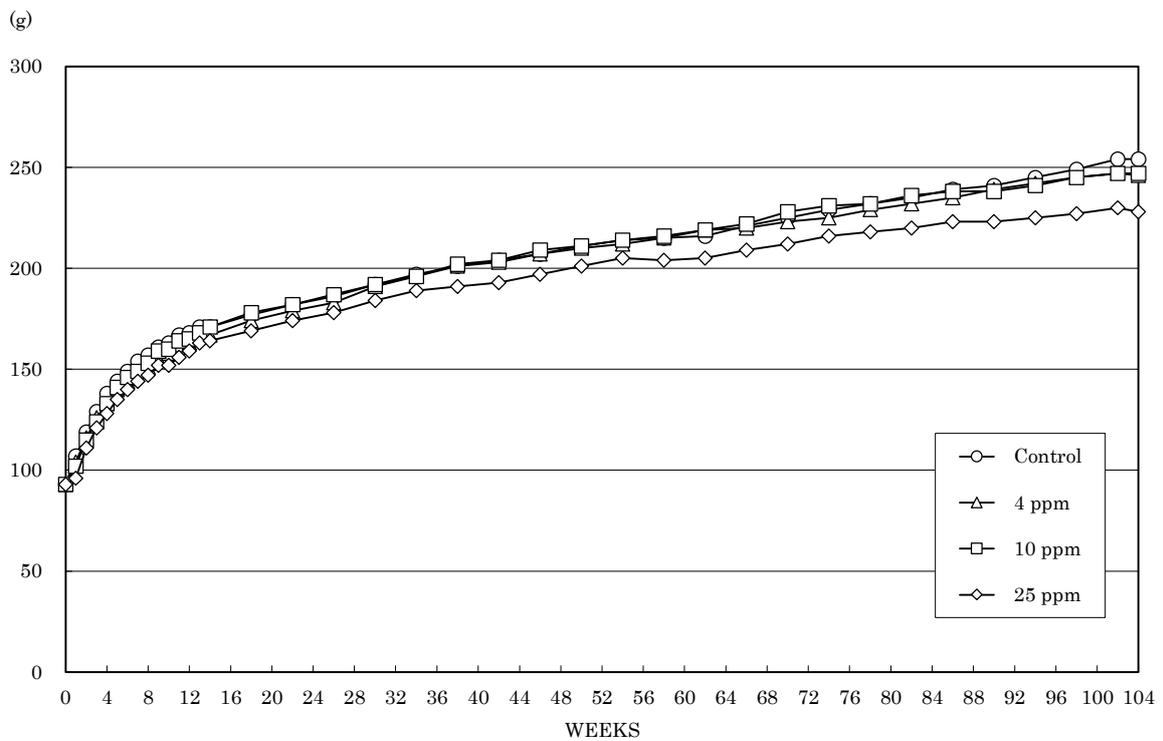
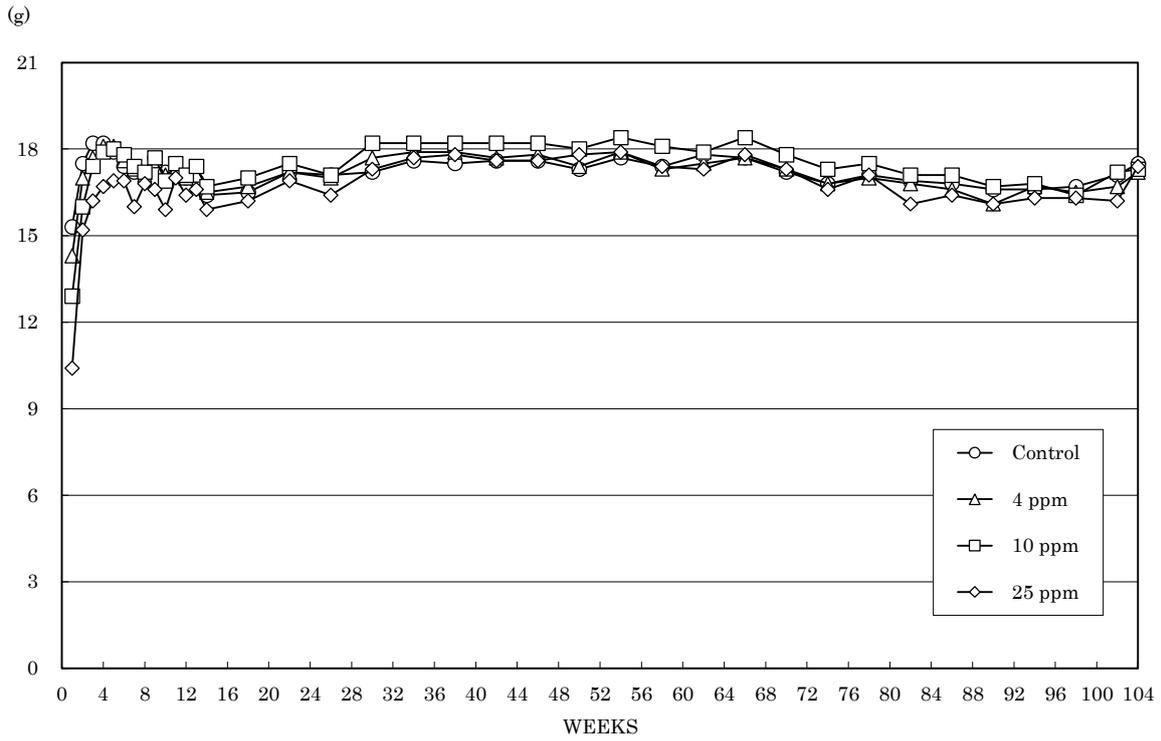


図2 アリルアルコールのラットを用いた吸入によるがん性試験における体重推移

(雄)



(雌)

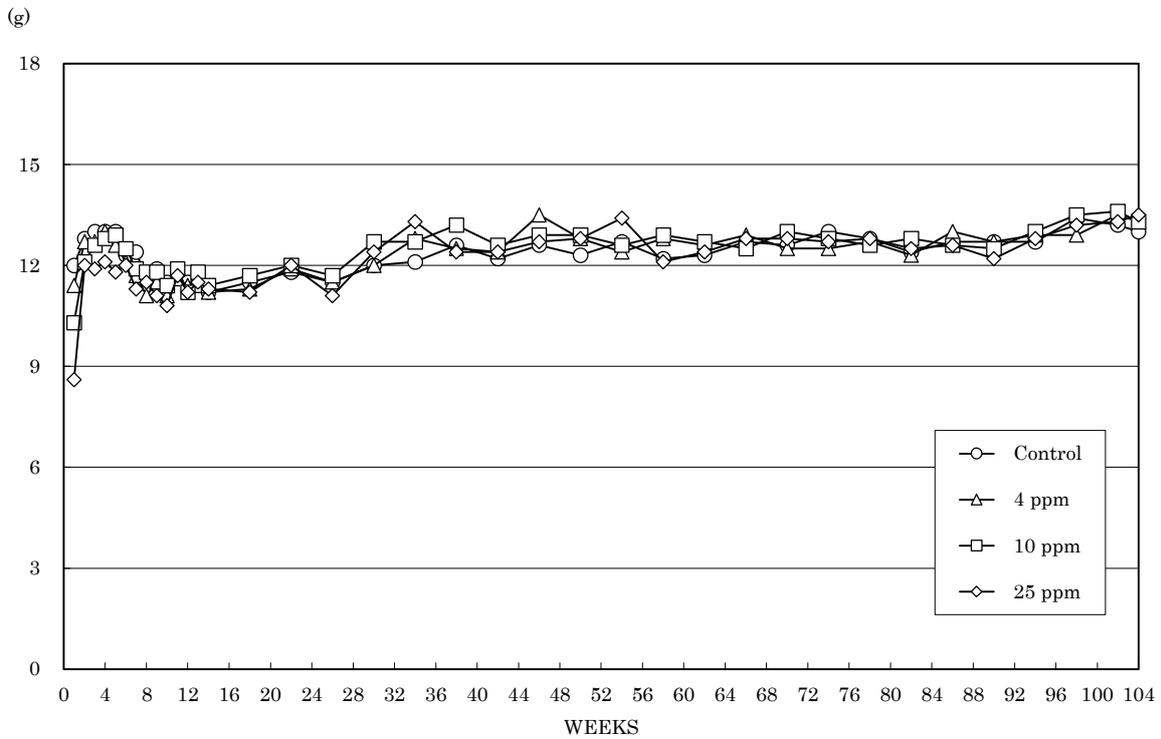


図3 アリルアルコールのラットを用いた吸入によるがん性試験における摂餌量推移

文献

- 1) U. S. National Library of Medicine. 2018. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). Allyl alcohol, Accessed on 29 June 2022.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/192>
- 2) 化学工業日報社. 2022. 17322 の化学商品. アリルアルコール. 東京: 化学工業日報社, 433-434.
- 3) 経済産業省. 2022. 一般化学物質等の製造・輸入数量 (2020 年度実績) について. Accessed on 29 June 2022.
https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/volume/general/volume_general_2020FY.pdf
- 4) 環境省. 2022. 令和 2 年度 PRTR データの概要 - 化学物質の排出量・移動量の集計結果 -. Accessed on 29 June 2022.
https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/r2kohyo/04gaiyou/07_shukeihyo1.pdf
- 5) 製品評価技術基盤機構、化学物質評価研究機構、新エネルギー・産業技術開発機構. 2007. 化学物質の初期リスク評価書. No. 80 アリルアルコール.
- 6) 日本産業衛生学会. 1978. 許容濃度の提案理由書 アリルアルコール. 産業医学 20 188.
- 7) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 2001. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th Ed. Cincinnati, OH : ACGIH.
- 8) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). 2020. List of MAK and BAT Values 2020. Report 56, Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Kennedyallee, Bonn: DFG.
- 9) Lutz, D., Eder, E., Neudecker, T. and Heschler, D. 1982. Structure-mutagenicity relationship in α , β -unsaturated carbonylic compounds and their corresponding allylic alcohols. *Mutat. Res.*, 93, 305-315.
- 10) Smith, R.A., Cohen, S.M. and Lawson, T.A. 1990. Acrolein mutagenicity in the V79 assay. *Carcinogenesis.*, 11, 497-498.
- 11) JETOC. 2008. Allyl alcohol. 労働安全衛生法 有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性データ集 補遺 4 版. 176-177.
- 12) 日本バイオアッセイ研究センター. 2019. アリルアルコールのラットを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書 (試験番号 0902). 神奈川: 独立行政法人労働者健康安全機構 日本バイオアッセイ研究センター.