

アリルアルコールの rasH2 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)

1-1 名称等

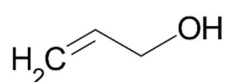
名 称 : アリルアルコール (Allyl alcohol)

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遺伝子改変マウス (rasH2 マウス) に 26 週間全身暴露 (経気道投与) し、その発がん性を検索した。

3 方法

対照群 1 群、被験物質投与群 3 群の計 4 群 (各群雌雄 25 匹) を設け、投与濃度は、雌雄とも 0 (対照群)、0.15、0.5 及び 1.5 ppm (体積比 v/v) (1.5 ppm 群は投与開始から 3 回目まで投与濃度 1 ppm) とした。投与は 1 日 6 時間、1 週 5 日間の全身暴露による経気道投与で 26 週間 (27 週目-4 日まで) 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、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、雌雄の rasH2 マウス (non-Tg) を用いた 6 週間の反復投与毒性試験結果をもとに決定した (文献 12)。アリルアルコールを 6 週間、0 (対照群)、1、2、4 及び 8 ppm (体積比 v/v) の濃度 (2 ppm 以上の群は、アリルアルコールの刺激に馴化させるために、それぞれの設定濃度まで段階的に投与濃度を上げた) で暴露した結果、動物の死亡は認められず、一般状態の変化も観察されなかった。2 ppm 以上の群で対照群に比べて体重増加の抑制、あるいは体重の低下がみられ、雌雄の 8 ppm 群では最終体重が群分け時体重よりも低下していた。4 ppm 群でも雄の体重はほとんど増加していなかった。最終体重は対照群に対し、雄で 1 ppm 群 : 95 %、2 ppm 群 : 88 %、4 ppm 群 : 82 %、8 ppm 群 : 81 %、雌では、1 ppm 群 : 100 %、2 ppm 群 : 93 %、4 ppm 群 : 89 %、8 ppm 群 : 84 %であった。摂餌量も 2 ppm 以上の群で対照群に比べて低値であった。病理組織学的検査では、雌雄の鼻腔に投与による影響 (呼吸上皮領域の炎症、呼吸上皮の壊死、再生と扁平上皮化生及び嗅上皮の壊死) がみられたが、これらの変化は動物の生存に影響する変化ではなかった。以上の結果から、2 ppm 以上の濃度では中期発がん性試験で投与期間を延長した場合、摂餌量の低値からみても体重増加の抑制がさらに強くなる可能性が高いと思われた。一方、1 ppm 群では体重の抑制がわずかであった。したがって、体重の結果を基準に 2 ppm と 1 ppm の間の 1.5 ppm を最高濃度とし、以下、0.5、0.15 ppm を設定した。

5 結果

動物の最終生存率及び一般状態に、アリルアルコール投与による影響は雌雄とも認められなかった。体重は雄の 1.5 ppm 群で投与期間を通して、雌でも投与期間の多くの週で有意な低値がみられ、最終計測日の 1.5 ppm 群の体重は、対照群に対して雄 83 %、雌 93 %であった。摂餌量は雄の 1.5 ppm 群では投与期間を通して、雌の 1.5 ppm 群でも多くの週で有意な低値がみられた。(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—

<肺>

細気管支-肺胞上皮腺腫の発生は、対照群：2 匹 (8 %)、0.15 ppm 群：6 匹 (24 %)、0.5 ppm 群：6 匹 (24 %)、1.5 ppm 群：3 匹 (12 %) に認められた。細気管支-肺胞上皮癌の発生は、対照群：0 匹 (0 %)、0.15 ppm 群：1 匹 (4 %)、0.5 ppm 群：5 匹 (20 %)、1.5 ppm 群：0 匹 (0 %) に認められ、0.5 ppm 群は Fisher 検定で対照群と比較して有意な増加を示した。また、細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌を合わせた発生は、対照群：2 匹 (8 %)、0.15 ppm 群：7 匹 (28 %)、0.5 ppm 群：9 匹 (36 %)、1.5 ppm 群：3 匹 (12 %) に認められ、0.5 ppm 群は Fisher 検定で対照群と比較して有意な増加を示した。一方、傾向検定 (Peto 検定、Cochran-Armitage 検定) では 1.5 ppm 群の発生が低下したため有意差を認めなかった。

当センターで過去に実施した雄 rasH2 マウスのヒストリカルコントロールデータ (6 試験、150 匹) では、細気管支-肺胞上皮腺腫の発生率は平均 6.0 % (試験ごとの発生率：最小 0 %~最大 12 %) であり、細気管支-肺胞上皮癌の発生はなかった。また、本試験の対照群では、細気管支-肺胞上皮腺腫の発生が 2 匹 (8 %)、細気管支-肺胞上皮癌の発生はなかった。本試験における、0.5 ppm 群の細気管支-肺胞上皮癌の発生 (5 匹、20 %)、細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌を合わせた発生 (9 匹、36 %)、0.15 ppm 群と 0.5 ppm 群の細気管支-肺胞上皮腺腫の発生 (各 6 匹：24 %) は、ヒストリカルコントロールデータの範囲を大きく超えた。したがって、0.15 ppm 群と 0.5 ppm 群における肺腫瘍の発生は投与による影響であると判断した。しかしながら、高濃度の 1.5 ppm 群では肺腫瘍の発生増加はみられなかった。

<肝臓>

肝細胞腺腫は、対照群：1 匹 (4 %)、0.15 ppm 群：0 匹 (0 %)、0.5 ppm 群：5 匹 (20 %)、1.5 ppm 群：1 匹 (4 %) に認められ、0.5 ppm 群で多くみられたが、統計学的に肝細胞腺腫の発生増加は示されなかった。また、肝細胞癌の発生もみられなかった。

ヒストリカルコントロールデータでは、肝細胞腺腫の発生率は平均 0.7 % (試験ごとの発生率：0 %~4 %) であるが、0.5 ppm 群の発生は、ヒストリカルコントロールデータの範囲を大きく超えた。したがって、0.5 ppm 群における肝細胞腺腫の発生増加も投与による影響と考えられた。しかしながら、肺腫瘍と同様に高濃度の 1.5 ppm 群では肝臓腫瘍の発生増加はみられなかった。

<鼻腔>

鼻腔腫瘍の発生は認められなかったが、腫瘍関連病変として、前腫瘍性病変と考えられる移行上皮過形成が対照群と 0.15 ppm 群に発生はなく、0.5 ppm 群と 1.5 ppm 群では全匹に発生が認められた。

以上の結果から、高濃度群 (1.5 ppm) における肺及び肝臓腫瘍の発生増加は認められなかったものの、雄 rasH2 マウスの肺及び肝臓における腫瘍の発生増加は発がん性を示す明らかな証拠と判断した。

—雌—

<肺>

細気管支-肺胞上皮腺腫の発生は、対照群 1 匹 (4 %)、0.15 ppm 群 : 0 匹 (0 %)、0.5 ppm 群 : 4 匹 (16 %)、1.5 ppm 群 : 1 匹 (4 %) に認められ、0.5 ppm 群で発生が多くみられたが、統計学的に有意な増加は示されなかった。また、細気管支-肺胞上皮癌の発生は、対照群 : 1 匹 (4 %)、0.15 ppm 群 : 0 匹 (0 %)、0.5 ppm 群 : 1 匹 (4 %)、1.5 ppm 群 : 2 匹 (8 %) に認められた。さらに、細気管支-肺胞上皮腺腫と細気管支-肺胞上皮癌を合わせた発生は、対照群 : 2 匹 (8 %)、0.15 ppm 群 : 0 匹 (0 %)、0.5 ppm 群 : 5 匹 (20 %)、1.5 ppm 群 : 3 匹 (12 %) に認められ、0.5 ppm 群で発生が多くみられたが、Fisher 検定で対照群と比較し有意な増加はなく、傾向検定でも有意差はなかった。

雌 rasH2 マウスのヒストリカルコントロールデータ (6 試験、150 匹) では、細気管支-肺胞上皮腺腫の発生率は平均 4.0 % (試験ごとの発生率 : 0 %~12 %) であり、本試験の 0.5 ppm 群の細気管支-肺胞上皮腺腫の発生 (4 匹、16 %) は、ヒストリカルコントロールデータの範囲を超えた。0.5 ppm 群における細気管支-肺胞上皮腺腫の発生増加は投与による影響と考えられたが、雄と同様に高濃度の 1.5 ppm 群では肺腫瘍の発生は対照群と変わらなかった。

<鼻腔>

ヒストリカルコントロールデータに発生のない極めて稀な腫瘍である乳頭腫が 1.5 ppm 群の 1 匹 (4 %) に発生した。また、乳頭腫の前腫瘍性病変である移行上皮過形成が、対照群と 0.15 ppm 群に発生はなく、0.5 ppm 群と 1.5 ppm 群では高率に発生した (0.5 ppm 群 : 19 匹、1.5 ppm 群 : 23 匹)。鼻腔の移行上皮過形成は、特に鼻腔レベル 1 の移行上皮 (線毛のない呼吸上皮) に認められ、乳頭腫の発生部位に一致していた。したがって、雌でみられた鼻腔腫瘍の発生は 1 匹であるが投与の影響を否定できないと考えた。

以上の結果から、雌 rasH2 マウスの肺の細気管支-肺胞上皮腺腫の発生及び鼻腔の乳頭腫の発生は、発がん性を示す不確実な証拠であると判断した。

(2) 非腫瘍性病変

被験物質投与の影響は、雌雄の鼻腔に認められた。前述した移行上皮の過形成のほかに、雌雄で嗅上皮の呼吸上皮化生（1.5 ppm 群）、雄で嗅上皮の萎縮（1.5 ppm 群）が増加した。さらに、雌では嗅上皮の萎縮（0.5 ppm 及び 1.5 ppm 群）と滲出液（1.5 ppm 群）の発生が少数例に認められた。嗅上皮の呼吸上皮化生や萎縮は、鼻腔に対する傷害性やその修復を示す変化であり、鼻腔に対する傷害性の変化は、雌雄とも 0.5 ppm 以上の群で認められた。

6 まとめ

遺伝子改変マウス（rasH2 マウス）を用いて、アリルアルコールの 26 週間の吸入による中期発がん性試験を行った結果、以下の結論を得た。

- 1) 雄 rasH2 マウスに対する発がん性を示す明らかな証拠（clear evidence of carcinogenic activity）が得られたと結論した。
- 2) 雌 rasH2 マウスに対する発がん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。

表1 アリルアルコールの中期発がん性試験における腫瘍発生 (rasH2 マウス 雄)

投与濃度 (ppm)		0	0.15	0.5	1.5	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(A)	2	6	6	3		
	細気管支-肺胞上皮癌#(B)	0	1	5*	0		
	A + B	2	7	9*	3		
肝臓 ハーダー腺	肝細胞腺腫	1	0	5	1		
	腺腫	0	1	0	0		
リンパ節	悪性リンパ腫#	0	0	0	1		
脾臓	血管腫	2	1	0	0		
	血管肉腫#	0	1	0	0		
肺	血管腫	1	0	0	0		
唾液腺	血管腫	1	0	0	0		
筋肉	血管腫	1	0	0	0		
胸膜	血管肉腫#	1	0	0	0		

表2 アリルアルコールの中期発がん性試験における腫瘍発生 (rasH2 マウス 雌)

投与濃度 (ppm)		0	0.15	0.5	1.5	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		25	25	25	25		
皮膚/付属器	扁平上皮乳頭腫	0	1	0	1		
	乳頭腫	0	0	0	1		
肺	細気管支-肺胞上皮腺腫(A)	1	0	4	1		
	細気管支-肺胞上皮癌#(B)	1	0	1	2		
	A + B	2	0	5	3		
胃	扁平上皮乳頭腫	1	1	0	1		
ハーダー腺	腺腫	1	1	2	0		
脾臓	血管腫	3	3	3	0		
	血管肉腫#	1	0	0	0		
肝臓	血管腫	1	0	0	0		
筋肉	血管腫	0	0	0	1		
胸膜	血管肉腫#	0	1	0	0		
子宮	子宮内膜間質性肉腫#	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

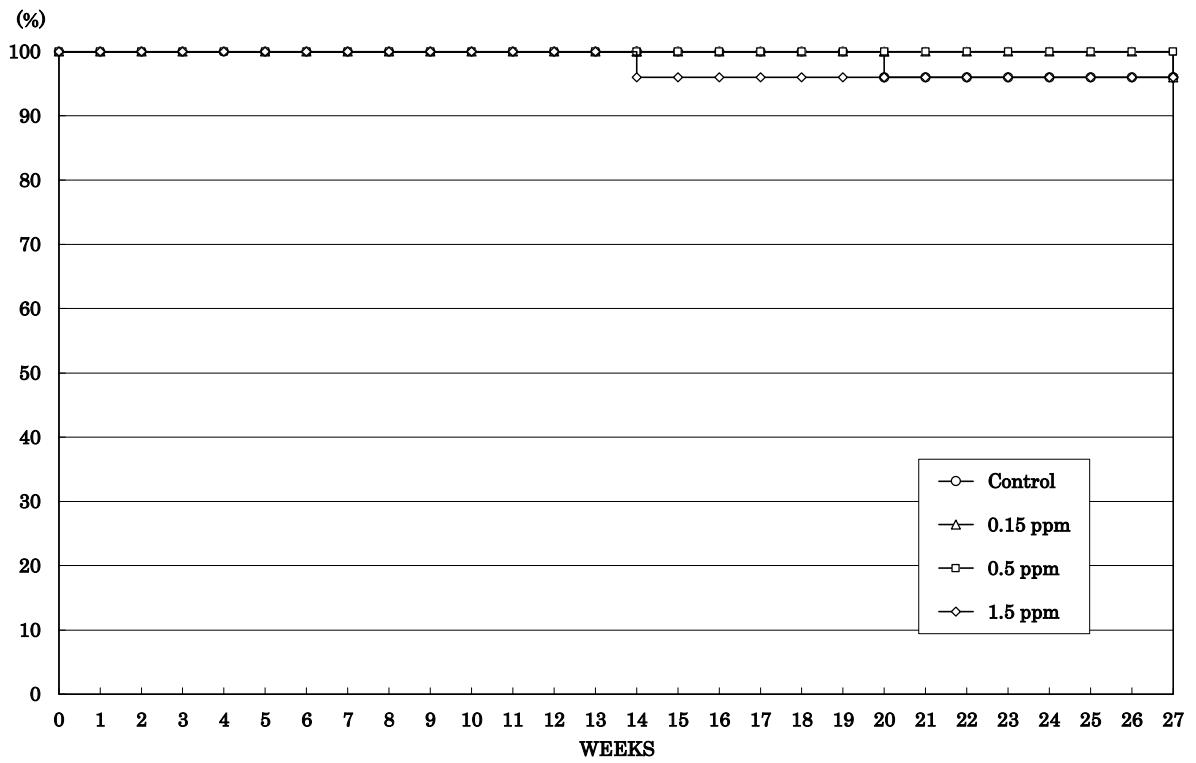
(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓： $p \leq 0.05$ で有意減少

↓↓： $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

(雄)



(雌)

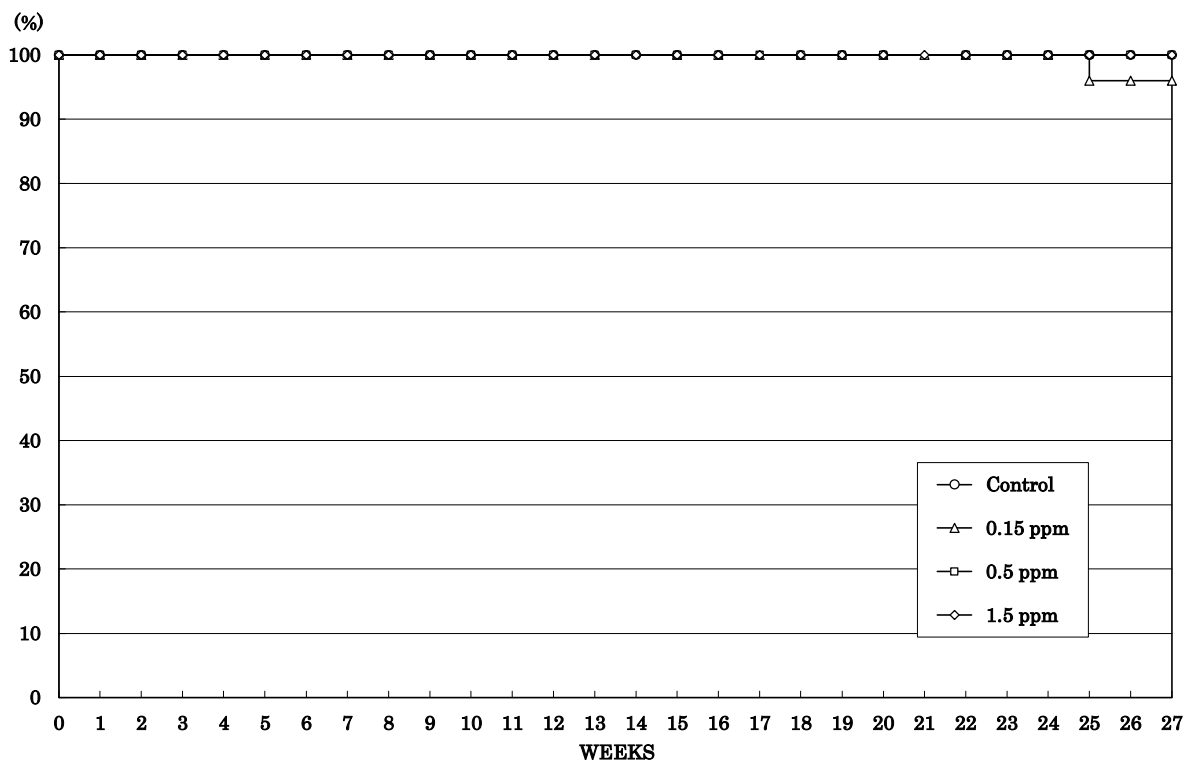
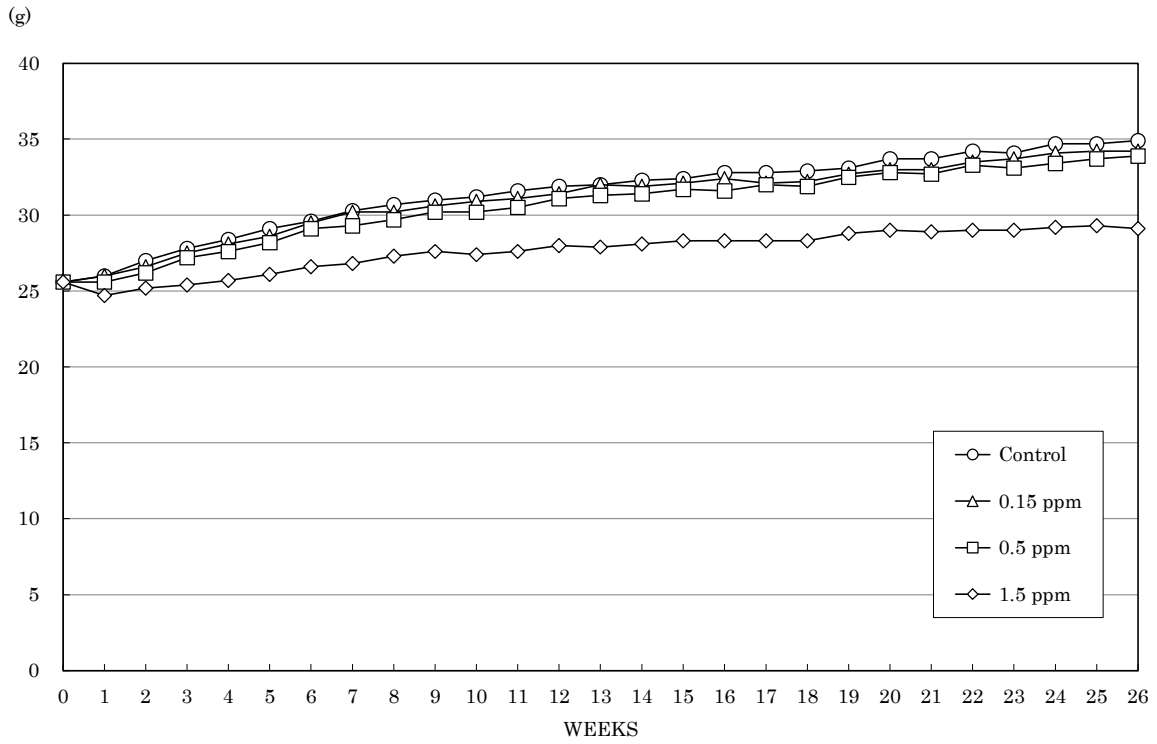


図1 アリルアルコールの rasH2 マウスを用いた吸入による中期発がん性試験における生存率

(雄)



(雌)

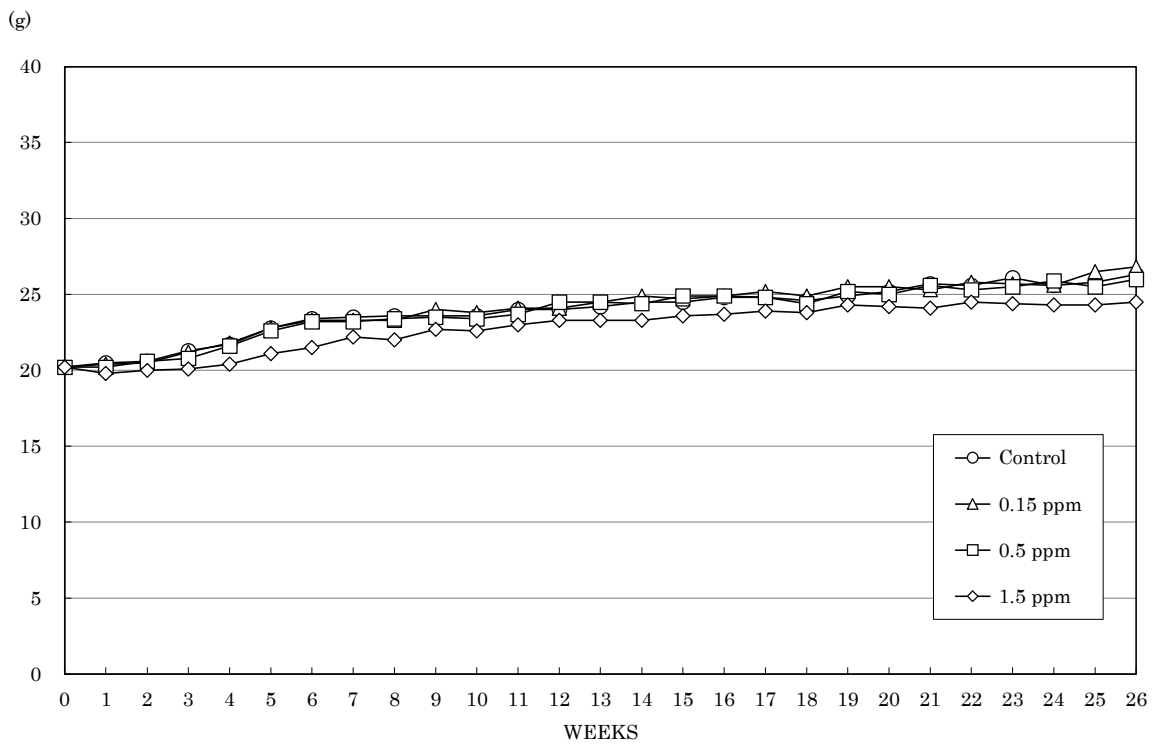
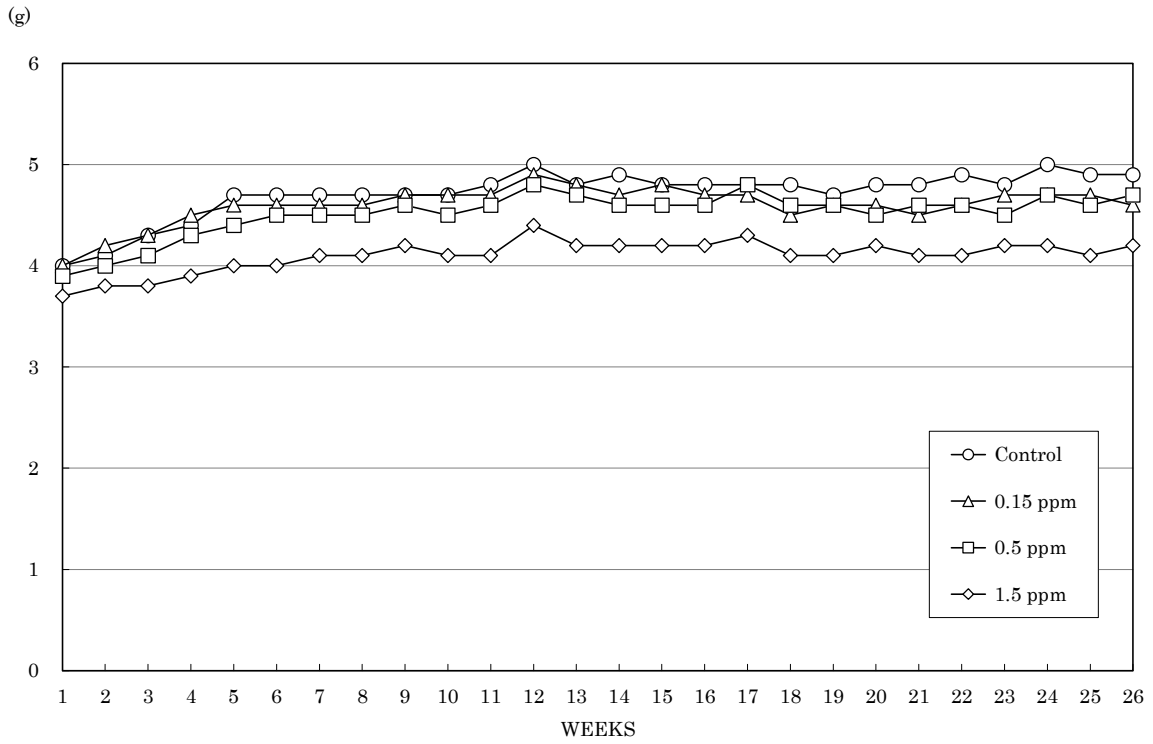


図2 アリルアルコールの rasH2 マウスを用いた吸入による中期発がん性試験における体重推移

(雄)



(雌)

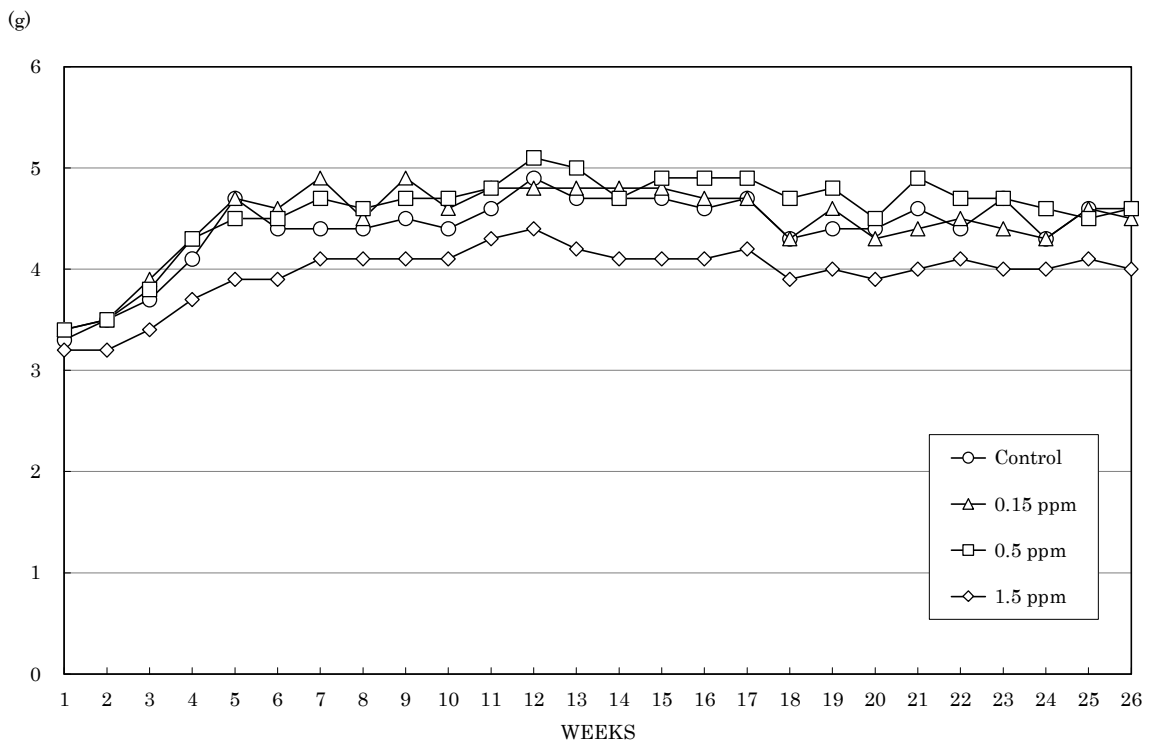


図3 アリルアルコールの rasH2 マウスを用いた吸入による中期発がん性試験における摂餌量推移

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 rasH2 マウス (non-Tg) を用いた吸入による反復投与毒性試験報告書. 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.