

2,2'-[1,2-エタンジイルビス(オキシメチレン)]ビス(オキシラン) 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

1 被験物質

1.1 名称等

名称 : 2,2'-[1,2-エタンジイルビス(オキシメチレン)]ビス(オキシラン)
(2,2'-[1,2-Ethanediyilbis(oxymethylene)]bis-oxirane)
製造元 : 東京化成工業株式会社
CAS No. : 2224-15-9
ロット番号 : MGDRK
含量 : オキシラン酸素として 12.1% (規格値 11.5~12.3%)
分子量 : 174.19

1.2 物理化学的性状等 (文献 1 及び 2)

外観及び性状 : 透明の液体、無色〜ごくうすい黄色
臭い : 特異臭
引火点 : 157°C
溶解性 : 水、エタノール及びアセトンに極めて溶けやすい

1.3 製造・輸入量及び用途

製造・輸入量 : 1,000 t 以上 2,000 t 未満又は 4,000 t 以上 5,000 t 未満 (H25 年度)
用途 : 紙・繊維加工剤、樹脂改質剤、架橋剤

1.4 有害性情報

ラットを用いた反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験³⁾では、反復投与毒性試験における無影響量は雌雄ともに 12.5 mg/kg/day、生殖発生毒性学的な無影響量は親動物及び児動物ともに 12.5 mg/kg/day とされている。また、細菌を用いる復帰突然変異試験⁴⁾及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験⁵⁾において、いずれも陽性と判定されている。

2 目的

F344/DuCrIj 系ラットを用いた肝中期発がん性試験 (伊東法) を用いて、2,2'-[1,2-エタンジイルビス(オキシメチレン)]ビス(オキシラン) 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、注射用水に溶解した被験物質を 0 (媒体対照群)、6、20 及び 60 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 2,2'-[1,2-エタンジイルビス(オキシメチレン)]ビス(オキシラン) の F344 雄性ラットを用いた 1 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: E-Z3004、投与量: 60、200 及び 600 mg/kg) では、600 mg/kg 投与群の 1/5 例が死亡した。また、200 mg/kg 投与群では強い体重増加抑制 (-11%) がみられ、200 mg/kg は 2 段階肝発がんモデルにおける最大耐量を上回ると判断した。引き続き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-B918、投与量: 6、20 及び 60 mg/kg) では、60 mg/kg の用量でも動物の状態悪化は認められなかった。また、SD ラットを用いた反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (株式会社日本バイオリサーチセンター、試験番号: 100130、投与量: 12.5、50 及び 200 mg/kg) では、200 mg/kg 群の雄で投与期間を通して体重の低値ないし低値傾向が、雌で投与初期に体重の低値がみられ、雌雄で前胃に扁平上皮過形成と腺胃に慢性潰瘍が認められた。また、50 mg/kg 投与群の雄では投与 4 週目に体重の有意な低値 (-7%) がみられ、雌雄の腺胃に慢性潰瘍が認められたと報告されている³⁾。したがって、本試験では、部分肝切除ラットに被験物質を 6 週間反復投与することから、軽度の毒性が発現する可能性のある 60 mg/kg を高用量に設定し、以下公比約 3 で除した 20 及び 6 mg/kg を中及び低用量に設定した。

5 結果

被験物質投与による一般状態の変化及び死亡の発生はみられず、体重 (図 1)、摂餌量にも変化はみられなかった。肝臓重量の増加が 60 mg/kg 投与群でみられたが (表 1)、肝臓に被験物質投与による組織学的変化はみられなかった。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には媒体対照群と差はなかった (表 2)。陽性対照群では、体重及び摂餌量の増加、肝重量の増加、小葉中心性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も統計学的に有意な高値がみられ、本試験の妥当性が示された。

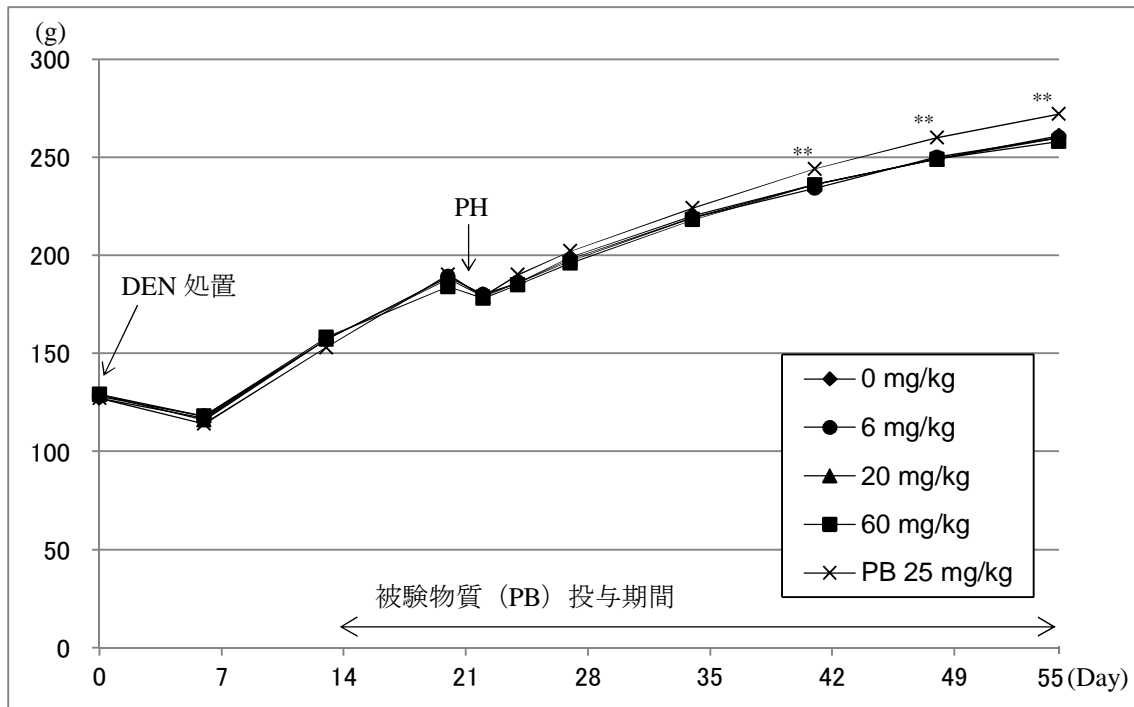
6 結論

以上の結果から、2,2'-[1,2-エタンジイルビス(オキシメチレン)]ビス(オキシラン) は、本試験条件下において、肝発がんプロモーション作用はないと判断された。

7 文献

- 1) 安全データシート Ethylen Glycol Diglycidyl Ether 東京化成工業株式会社、2014.
- 2) 安全データシート エチレングリコールジグリシジルエーテル 和光純薬工業株式会社、2016.

- 3) 2,2'-[1,2-エタンジイルビス(オキシメチレン)]ビス(オキシラン) のラットを用いる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: 100130), 最終報告書改正版, 株式会社日本バイオリサーチセンター; 2013.
- 4) 2,2'-[1,2-エタンジイルビス(オキシメチレン)]ビス(オキシラン) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (試験番号: 900830), 最終報告書, 株式会社日本バイオリサーチセンター; 2011.
- 5) 2,2'-[1,2-エタンジイルビス(オキシメチレン)]ビス(オキシラン) のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (試験番号: 970530), 最終報告書, 株式会社日本バイオリサーチセンター; 2011.



** : Significantly different from control group at $P \leq 0.01$ (t-test)

図1 2,2'-[1,2-エタンジイルビス(オキシメチレン)]ビス(オキシラン) の肝中期発がん性試験における体重推移

表1 2,2'-[1,2-エタンジイルビス(オキシメチレン)]ビス(オキシラン) 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	20	260 ± 11	7.91 ± 0.39	3.04 ± 0.09
6	20	261 ± 9	7.96 ± 0.50	3.05 ± 0.12
20	23	259 ± 11	8.05 ± 0.53	3.10 ± 0.11
60	22	258 ± 11	8.26 ± 0.57	3.20 ± 0.16**
PB 25	20	273 ± 11##	10.24 ± 0.48##	3.75 ± 0.12##

** : 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)

表2 2,2'-[1,2-エタンジイルビス(オキシメチレン)]ビス(オキシラン) の肝中期発がん性試験における GST-P 陽性細胞巣結果

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	20	5.369 ± 1.744	0.470 ± 0.197
6	20	5.562 ± 1.764	0.533 ± 0.237
20	23	6.161 ± 1.890	0.625 ± 0.242
60	22	5.645 ± 1.420	0.558 ± 0.220
PB 25	20	9.852 ± 2.076**	1.067 ± 0.340##

** : 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)