

2-メトキシエチル=アクリラート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-メトキシエチル=アクリレート (2-Methoxyethyl Acrylate)
製造元 : 東京化成工業株式会社
CAS No. : 3121-61-7
ロット番号 : AF62H
含量 : 100.0%
分子量 : 130.14

1.2 物理化学的性状等 (文献 1)

外観及び性状 : 透明の液体、無色～ごくうすい黄色
臭い : エステル臭
沸点 : 56°C
溶解性 : 水に可溶

1.3 製造・輸入量及び用途

製造・輸入量 : 4,000 t 以上 5,000 t 未満 (H25 年度)
用途 : アクリルゴム改質剤、繊維処理剤

1.4 有害性情報

急性毒性 (文献 1)

LD50 (ラット経口) : 400 µL/kg

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-メトキシエチル=アクリラート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)、20、60 及び 200 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-メトキシエチル=アクリラートの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-Z3007)では、10、30及び100 mg/kgの用量で5日間投与した後に20、60及び200 mg/kgの用量に増量して2日間投与したところ、LD₅₀の1/2量に相当する200 mg/kgにおいても、体重、血液学検査、血液化学検査、器官重量及び剖検では明らかな毒性は認められなかった。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-B921、投与量:20、60及び200 mg/kg)では、200 mg/kg投与群で軽度な体重増加抑制(-7%)がみられた。したがって、本試験では200 mg/kgを2段階肝発がんモデルにおける最大耐量と判断して高用量に設定し、以下公比約3で除した60及び20 mg/kgを中及び低用量に設定した。

5 結果

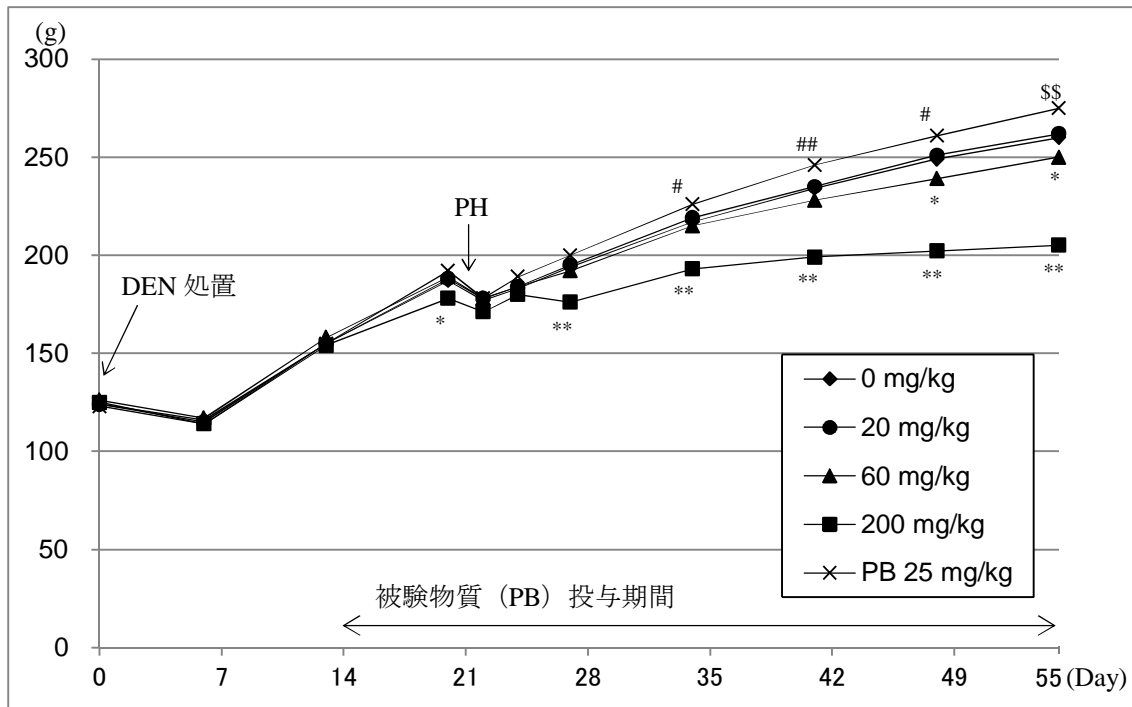
被験物質による一般状態の変化及び死亡の発生はみられなかった。60及び200 mg/kg投与群では、体重増加抑制(それぞれ媒体対照群の-4%及び-21%)(図1)と摂餌量の減少がみられた。また、200 mg/kg投与群では、剖検で前胃の隆起巣、精巣の小型化及び胸腺の小型化がみられた。200 mg/kg投与群では、肝臓の絶対重量が統計学的に有意な低値を示す一方で、相対重量では逆に有意な高値を示したが、これらは剖検時体重の著しい低値に伴う変化であり、毒性学的意義のない変化と判断した(表1)。GST-P陽性肝細胞巢の単位面積当たりの個数及び面積にはいずれの投与群でも媒体対照群と差はなく(表2)、肝臓のH・E標本でも被験物質投与による変化はみられなかった。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-メトキシエチル=アクリラートは、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 2-Methoxyethyl Acrylate 東京化成工業株式会社、2014.



*/** : Significantly different from control group at $P \leq 0.05/0.01$ (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 2-メトキシエチル=アクリラートの肝中期発がん性試験における体重推移

表1 2-メトキシエチル=アクリラート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	15	259 ± 16	7.51 ± 0.60	2.90 ± 0.09
20	19	261 ± 10	7.61 ± 0.51	2.91 ± 0.11
60	19	248 ± 12*	7.28 ± 0.51	2.93 ± 0.10
200	23	204 ± 11**	6.25 ± 0.42**	3.07 ± 0.16**
PB 25	18	274 ± 9##	9.80 ± 0.56##	3.58 ± 0.15\$\$

*/** : Significantly different from control group at $P \leq 0.05/0.01$ (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 2-メトキシエチル=アクリラート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	15	5.919 ± 1.744	0.503 ± 0.186
20	19	5.564 ± 1.932	0.473 ± 0.228
60	19	5.178 ± 2.059	0.428 ± 0.245
200	23	4.695 ± 1.364	0.406 ± 0.202
PB 25	18	11.422 ± 1.830**	1.028 ± 0.255**

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