厚生省生活衛生局　殿

試 験 報 告 書

2-(ジメチルアミノ)エチルメタクリレートの
ラットを用いた経口投与による急性毒性試験

(試験番号：6L672)

株式会社三菱化学安全科学研究所

目 次

要 約 ……7
緒 言 ……8
材料および方法 ……9
1. 被験物質 ……9
2. 試験動物 ……9
3. 動物飼育 ……10
4. 投与 ……10
5. 群構成 ……11
6. 観察・測定項目 ……11
6.1 一般状態 ……11
6.2 体重 ……11
6.3 剖検 ……11
7. 統計学的解析 ……12
結果および結論 ……13
1. 死亡 ……13
2. 一般状態 ……13
3. 体重 ……13
4. 剖検所見 ……13
5. 病理組織所見 ……13
6. 結論 ……13
参考文献 ……14

図および群別表

要 約

2-(ジメチルアミノ)エチルメタクリレートについて，雌雄のSD系ラットに1回経口投与した時の急性毒性を検討した．

投与用量は2000，1000，500 mg/kgの3用量とし，各用量雌雄各5匹に投与した後14日間の観察を行った．また，溶媒を同一液量投与する対照群を設けた．

投与の結果，死亡例はみられず，一般状態および体重にも異常は認められなかった．剖検では，2000 mg/kgの雄2例に前胃の隆起巣がみられ，病理組織学的検査では2000 mg/kgの雄1例に前胃粘膜の乳頭状過形成が認められた．

2-(ジメチルアミノ)エチルメタクリレートをラットに1回経口投与した時の半数致死量(LD_{50}値)は雌雄ともに2000 mg/kg以上であった．

緒 言

2-(ジメチルアミノ)エチルメタクリレートは，塗料，繊維処理剤，ゴム強度向上・安定剤，潤滑油添加剤，接着剤，紙加工剤，イオン交換樹脂などに使用されている[1)]．

今回，既存化学物質の安全性点検調査事業の一環として，ラットを用いて急性毒性試験を実施し，生体への毒性学的影響について検討したので報告する．

材料および方法

1. 被験物質

から提供された 2-(ジメチルアミノ) エチルメタクリレート (略称 : DMMA, CAS No. 2867-47-2, ロット番号 : 純度 : 99.9%) を使用した. 被験物質は下記の化学名, 示性式, 分子量を有する融点 -30 ℃, 沸点 182 ～ 192 ℃ , 比重 0.936 の水, アセトンおよび DMSO に溶けやすい, アミン臭のある無色透明液体である.

試験に使用したロットの安定性は, 投与前および投与後に被験物質供給者が分析し, 確認した.

化学名 : 2-(ジメチルアミノ) エチルメタクリレート

示性式 : $CH_2=C(CH_3)COOCH_2CH_2N(CH_3)_2$

分子量 : 157.21

不純物 : メトキシハイドロキノン : 2000 ppm(重合禁止剤)

ジメチルアミノエタノール : 0.1% 以下

メチルメタクリレート : 0.02% 以下

2. 試験動物

日本チャールス・リバー㈱から 1997 年 1 月 22 日に入手した SD 系 [Crj:CD(SD) IGS, SPF] ラットを, 動物入荷後 7 日間検疫・馴化し, 健康状態が良好なことを確認した後, 使用した. 投与前日に体重別層化無作為抽出法によって各群の平均体重がほぼ均一となるように群分けした. 投与日の週齢は 5 週齢, 体重範囲は雄が 134 ～ 152 g, 雌が 108 ～ 125 g であった.

動物の尾に油性ペンによる番号付けを行い, 個体識別した. ケージには試験番号, 被験物質名, 動物番号, 性別, 用量, 投与日, 系統および動物種を記載したラベルを付けた.

3. 動物飼育

検疫・馴化期間を含む全飼育期間を通して，温度 22 ± 2 ℃，相対湿度 55 ± 15 %，換気約 12 回／時，照明 12 時間／日 (7:00 - 19:00) に自動調節した飼育室を使用した．

動物は滅菌済の実験動物用床敷 (ベータチップ，日本チャールス・リバー㈱) を敷いたポリカーボネート製ケージ (265W × 426D × 200H mm，トキワ科学器械㈱) に 5 匹 (同性) 収容し，スチール製架台 (トキワ科学器械㈱) 上に配置して飼育した．給餌には滅菌済ステンレス製固型飼料用給餌器 (トキワ科学器械㈱) を，給水には滅菌済ポリカーボネート製給水瓶 (700 mL，トキワ科学器械㈱) を使用した．ケージ (含床敷)，給餌器および給水瓶は週 1 回交換した．

動物には，実験動物用固型飼料 (MF，オリエンタル酵母工業㈱) と , 5 μm のフィルター濾過後，紫外線照射した水道水を自由に摂取させた．飼料および水道水は週 1 回交換した．

床敷と飼料中の残留農薬等の汚染物質濃度が，当研究所で定めた基準に適合していることを確認した．また，飲水は水道法に準拠した定期的な水質検査結果から，分析値が基準範囲内にあることを確認した．

4. 投与

OECD ｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ (No.401, 1987) に従い，投与経路は経口，投与回数は 1 回とした．投与前日から約 18 時間絶食させたラットにゾンデを用いて強制経口投与した．投与後約 3 時間は飼料を与えなかった．

投与用量は，2000，1000，500 mg/kg の 3 用量とし，さらに溶媒 (コーン油) のみを投与する対照群も設けた．投与液量は 10 mL/kg とし，投与直前の体重に基づいて算出した．投与液の調製は投与日に行った．被験物質をコーン油 (純正化学㈱：ロット番号 5K2189) に溶解調製した．調製液中の被験物質の安定性について，2 から 200 mg/mL の範囲内で検討し，室温下で 5 時間安定であることを確認した．また，各用量群の投与液を分析し，被験物質の濃度が設定通りであることを確認した (添付資料)．

5. 群構成

群 名	動物数 (匹)	動物番号
0 mg/kg	雄 5 雌 5	10101 ～ 10105 50101 ～ 50105
500 mg/kg	雄 5 雌 5	10201 ～ 10205 50201 ～ 50205
1000 mg/kg	雄 5 雌 5	10301 ～ 10305 50301 ～ 50305
2000 mg/kg	雄 5 雌 5	10401 ～ 10405 50401 ～ 50405

6. 観察・測定項目

次の項目を検査した．なお，日の表記は投与日を第 1 日とした．

6.1 一般状態

投与日は 30 分，1，3 および 6 時間の 4 回，以後は 1 日 1 回，14 日間にわたって各動物の生死および一般状態を観察した．

6.2 体重

全例について投与直前，4，8 および 15 日に電子上皿天秤 (EB-5000, ㈱島津製作所) を用いて測定した．

6.3 剖検

全動物を観察終了後 (15 日) にチオペンタール・ナトリウム (ラボナール：田辺製薬㈱) の腹腔内投与により麻酔し，腹大動脈を切断・放血し，安楽死させた後剖検した．また，剖検で異常が認められた 2000 mg/kg 群の雄 2 例の胃については，10% 中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定後，常法に従ってヘマトキシリン・エオジン (H.E.) 染色標本を作製し，鏡検した．

7. 統計学的解析

体重測定値はBartlett法による等分散性の検定を行い，分散が等しい場合は一元配置分散分析，分散が等しくない場合はKruskal-Wallisの検定を行った．群間に有意差が認められた場合はDunnet法またはDunnet型の多重比較検定を行った．

結果および結論

1. 死亡

死亡は認められなかった.

2. 一般状態

異常はみとめられなかった.

3. 体重 (Figure 1, Table 1, Appendix 1)

雌雄とも対照群と同様な推移を示した.

4. 剖検所見 (Table 2, Appendix 2)

2000 mg/kg 群の雄 2 例で前胃の隆起巣がみられた. その他に異常は認められなかった.

5. 病理組織所見 (Table 3, Appendix 2)

剖検時に異常のみられた 2000 mg/kg 群の雄 2 例の胃を検査したところ, 1 例の前胃粘膜に軽度の乳頭状過形成が限局性に認められた. その他に異常はみられなかった.

6. 結論

2-(ジメチルアミノ)エチルメタクリレートをラットに 500, 1000, 2000 mg/kg の用量で 1 回経口投与した.

いずれの群でも死亡例はみられず, 一般状態および体重の推移にも異常はみられなかった. 剖検では 2000 mg/kg 群の雄に前胃の隆起巣がみられ, 対応する変化として病理組織学的に前胃粘膜の乳頭状過形成が認められた. 本被験物質を含むアクリル酸エステルは粘膜に対し急性刺激性をもつことが知られており, ラットではエチルアクリレートの経口投与により前胃粘膜の過形成が報告されている[2)]. この変化は刺激物に対する局所の炎症反応の過程と考えられている[2)]ことから, 本被験物質でみられた前胃の変化も刺激に対する炎症反応の収束過程と思われる.

2-(ジメチルアミノ)エチルメタクリレートの半数致死量 (LD_{50}値)は雌雄ともに2000 mg/kg 以上であった.

参 考 文 献

1) 第9類　脂肪族系有機薬品，アクリル樹脂モノマー，メタクリル酸ジメチルアミノエチル．"12093 の化学商品" 東京，化学工業日報社，p.314 ～ 315.

2) Ghanayen B.I., Maronpot R.R. and Matthews H.B. (1985): Ethyl acrylate-induced gastric toxicity. Toxicology and applied pharmacology, 80, 323-335.

図 お よ び 群 別 表

Figure 1　体重 …… 1

Table 1　体重 …… 3

Table 2　剖検所見 …… 5

Table 3　病理組織所見 …… 5

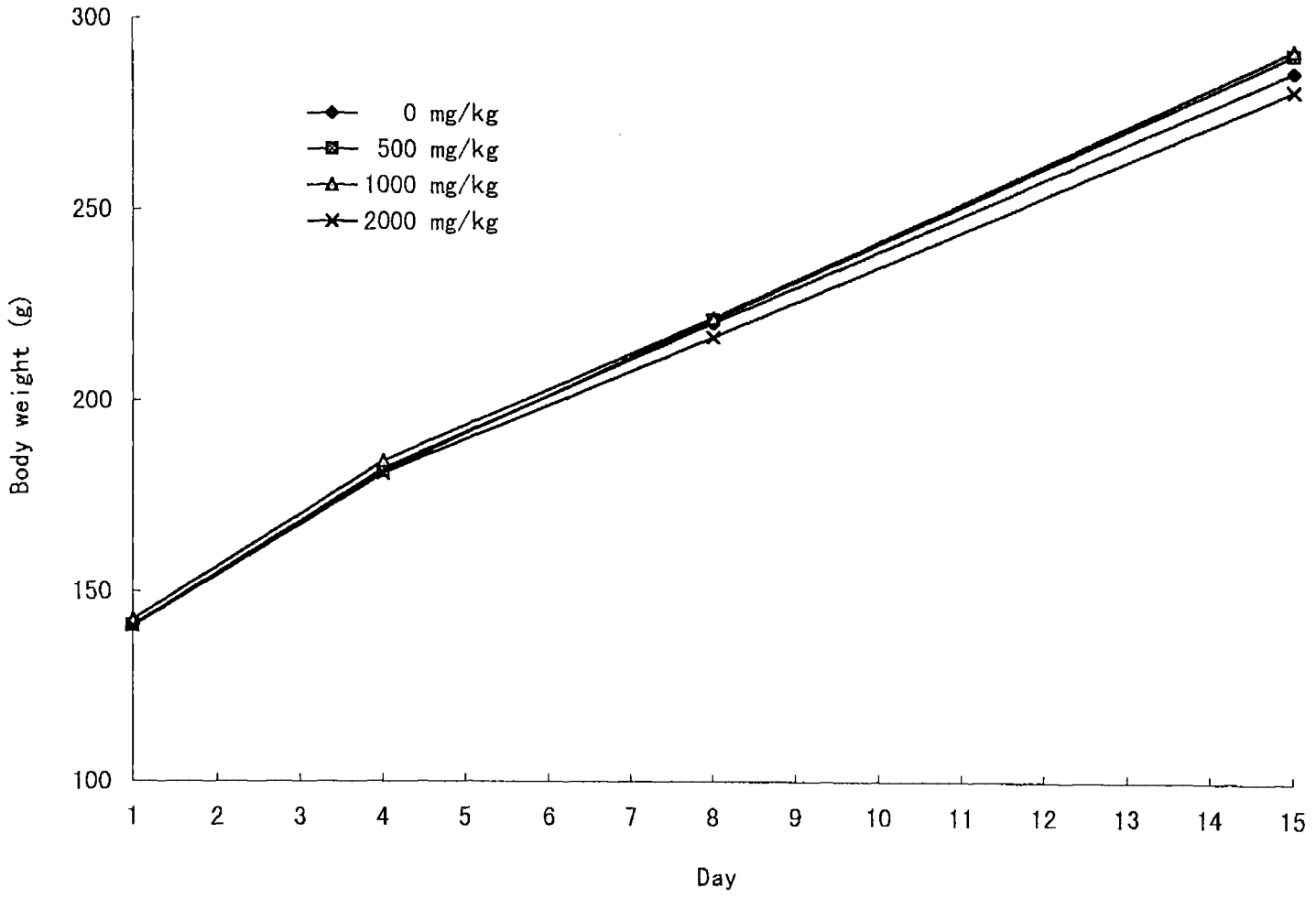

Figure 1-1 Body Weight - male

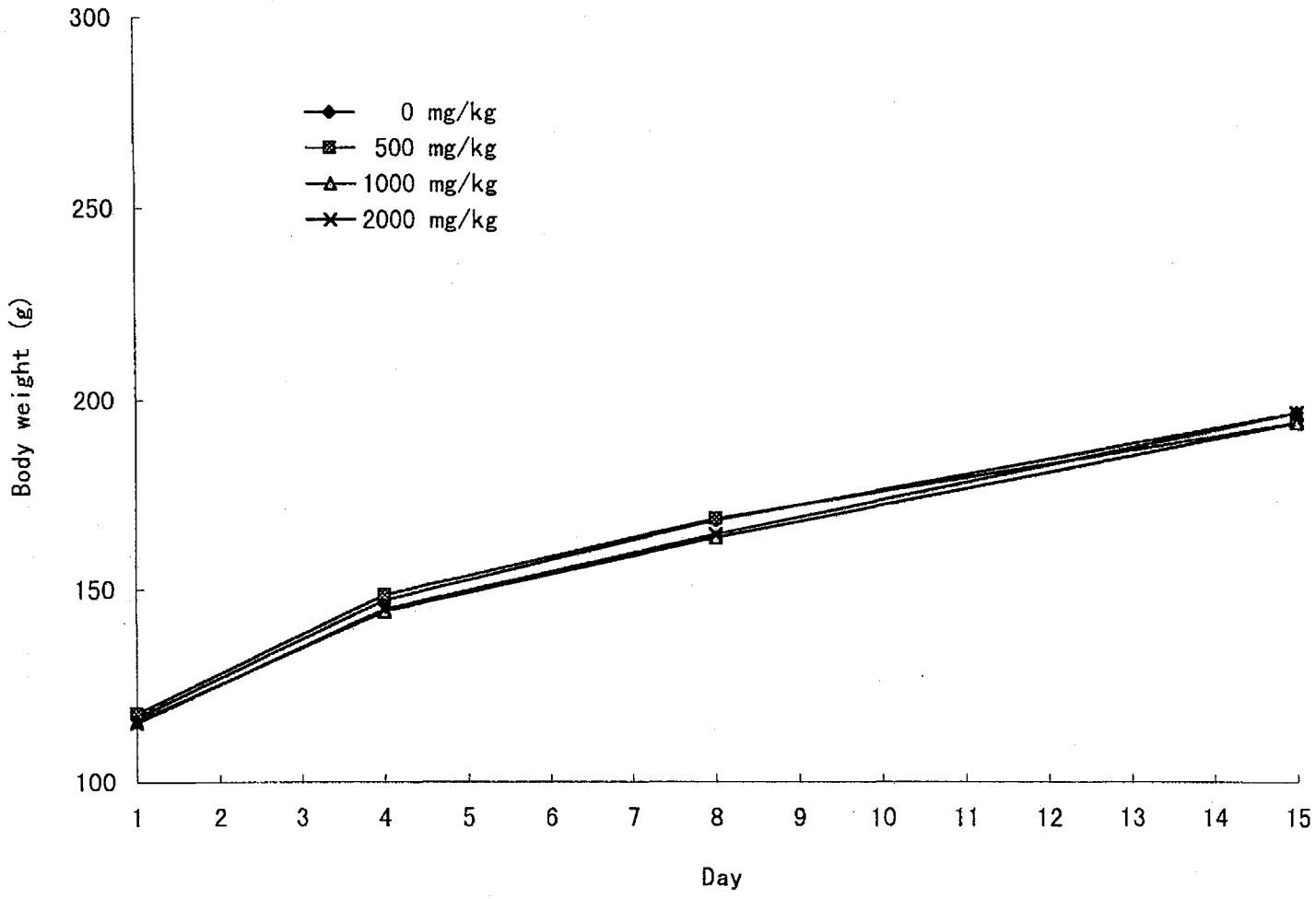

Figure 1-2 Body Weight - female

Table 1 - 1 Body Weight - Summary

Test Substance : DMMA

Male

Study No. 6L672

Unit : g

Dose(mg/kg)	Day	1	4	8	15
0	Mean	141.0	182.0	220.4	286.2
	S.D.	2.4	3.8	3.7	6.2
	n	5	5	5	5
500	Mean	141.0	181.2	221.4	290.8
	S.D.	5.9	6.1	6.7	7.9
	n	5	5	5	5
1000	Mean	142.6	184.0	221.8	292.0
	S.D.	6.4	6.8	7.6	11.1
	n	5	5	5	5
2000	Mean	140.8	180.8	216.8	281.4
	S.D.	5.3	7.8	9.0	9.5
	n	5	5	5	5

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 1 - 2 Body Weight - Summary

Test Substance : DMMA

Female

Study No. 6L672

Unit : g

Dose(mg/kg)	Day	1	4	8	15
0	Mean	116.6	147.2	168.2	196.4
	S.D.	4.5	9.0	9.5	15.7
	n	5	5	5	5
500	Mean	117.8	148.6	168.6	193.8
	S.D.	6.5	7.5	12.6	19.3
	n	5	5	5	5
1000	Mean	115.8	144.2	163.6	193.8
	S.D.	3.9	6.1	9.6	12.2
	n	5	5	5	5
2000	Mean	115.2	144.8	164.4	196.4
	S.D.	6.5	9.4	11.0	15.6
	n	5	5	5	5

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 2 Necropsy Findings - Summary Study No. 6L672
Test Substance : DMMA

Organ Findings	Sex :	Male				Female			
	Dose (mg/kg) :	0	500	1000	2000	0	500	1000	2000
	Number of Animals :	5	5	5	5	5	5	5	5
Stomach									
Raised patch, forestmach		0	0	0	2	0	0	0	0

Table 3 Histological Findings - Summary Study No. 6L672
Test Substance : DMMA

Organ Findings	Sex :	Male				Female			
	Dose (mg/kg) :	0	500	1000	2000	0	500	1000	2000
	Number of Animals :	5	5	5	5	5	5	5	5
	Number of Animals Examined :	<0>	<0>	<0>	<2>	<0>	<0>	<0>	<0>
Stomach									
Papillomatous hyperplasia, focal, forestomach(+)					1				