

有意に増加した⁵⁾。以上の結果より、ジベンゾ [a.] ピレンの発がん性は動物実験の強い証拠があると考えられた。

ジベンゾ [a.] ピレンの一部は代謝活性化され anti-dibenzo [a.] pyrene-11,12-diol-13,14-oxide-DNA アダクトを形成する⁶⁾ことが示されている。以上の結果より、ジベンゾ [a.] ピレンは代謝活性化された物質が発がん性を示す証拠があると考えられた。

以上より、日本産業衛生学会はジベンゾ [a.] ピレンを第2群 A とすることを提案する。

2. 勧告の履歴

2016 年度 (新設) 発がん性分類 第2群 A

文 献

- 1) IARC. Monograph 32 Polynuclear Aromatic Compounds, Part 1: Chemical, Environmental and Experimental Data. Lyon: IARC, 1983: 343-347.
- 2) IARC. Monograph 92 Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures. Lyon: IARC, 2010: 442-449.
- 3) Higginbotham S, RamaKrishna NVS, Johansson SL, Rogan EG, Cavalieri EL. Tumor-initiating activity and carcinogenicity of dibenzo [a.] pyrene versus 7,12-dimethylbenz [a] anthracene and benzo [a] pyrene at low doses in mouse skin. *Carcinogenesis* 1993; 14: 875-878.
- 4) Cavalieri E, Rogan E, Higginbotham S, Cremonesi P, Salmasi S. Tumor-initiating activity in mouse skin and carcinogenicity in rat mammary gland of dibenzo [a] pyrenes: The very potent environmental carcinogen dibenzo [a.] pyrene. *J Cancer Res clin Oncol* 1989; 115: 67-72.
- 5) Cavalieri EL, Higginbotham S, RamaKrishna NVS, et al. Comparative dose-response tumorigenicity studies of dibenzo [a.] pyrene versus 7,12-dimethylbenz [a] anthracene, benzo [a] pyrene and two dibenzo [a.] pyrene dihydrols in mouse skin and rat mammary gland. *Carcinogenesis* 1991; 12: 1939-1944.
- 6) Prahalad AK, Ross JA, Nelson GB, et al. Dibenzo [a.] pyrene-induced DNA adduction, tumorigenicity, and Ki-ras oncogene mutations in strain A/J mouse lung. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1955-1963.

1-ニトロピレン



[CAS No. 5522-43-0]

発がん性分類 第2群 A

1. 発がん性分類の提案

IARC は 1989 年のモノグラフ 46 「Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes」¹⁾において、1-ニトロピレンを Group 2B に分類した。その後の動物実験による体内動態および代謝についての報告を踏まえ、2014 年のモノグラフ 105 「Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes」²⁾で、動物実験について十分な証拠があると評価して、1-ニトロピレンを

Group 2A に分類した。

1-ニトロピレンについてのヒトの疫学データは示されていない。動物実験については、マウスおよびラットでの腫瘍増加が報告されている。新生仔の雄 CD-1 マウスに 1/7, 2/7, 4/7 の割合で 3 回に分けて総量として 173 あるいは 692 μg を腹腔内投与した 1 年後に肝腫瘍が有意に増加した³⁾。また、6 から 8 週齢の雌雄 A/J マウスに 6 週間に 17 回に分けて総量として 175, 525 および 1,575 mg/kg 体重を各々腹腔内投与した結果、24 週後に高曝露群に肺腫瘍の有意な増加があった⁴⁾。また、雌 SD ラットに出生後 4 時間以内に 1 回、その後週 1 回、16 週間、1 回あたり 0, 24, 62 mg/kg 体重を経口投与した結果、96 週後、対照群に比べ乳腺癌が有意に増加し、高曝露群で肺腺腫および肺腺癌を合わせた発生が有意に増加した⁵⁾。以上の結果より、1-ニトロピレンの発がん性は動物実験の強い証拠があると考えられた。

1-ニトロピレンは環の酸化やニトロ基の還元によって代謝され、ヒドロキシルアミノ代謝物が DNA と付加体 (N-(deoxyguanosin-8-yl)-1-aminopyrene) などを生成^{6,7)}、サルモネラ菌あるいはヒト細胞で GC から TA への塩基置換による DNA ダメージを起こし⁸⁾、また酸化代謝物が変異原性を示す⁹⁾ことが示されている。以上の結果より、1-ニトロピレンは代謝活性化された物質が発がん性を示す証拠があると考えられた。

以上より、日本産業衛生学会は 1-ニトロピレンを第2群 A とすることを提案する。

2. 勧告の履歴

2016 年度 (新設) 発がん性分類 第2群 A

文 献

- 1) IARC. Monograph 46 Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. Lyon: IARC, 1987: 321-358.
- 2) IARC. Monograph 105 Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. Lyon: IARC, 2014: 621-688.
- 3) Wislocki PG, Bagan ES, Lu AY, et al. Tumorigenicity of nitrated derivatives of pyrene, benz [a] anthracene, chrysene and benzo [a] pyrene in the newborn mouse assay. *Carcinogenesis*. 1986 Aug; 7 (8): 1317-1322.
- 4) El-Bayoumy K, Hecht SS, Sackl T, Stoner GD. Tumorigenicity and metabolism of 1-nitropyrene in A/J mice. *Carcinogenesis* 1984 Nov; 5 (11): 1449-1452.
- 5) El-Bayoumy K, Rivenson A, Johnson B, DiBello J, Little P, Hecht SS. Comparative tumorigenicity of 1-nitropyrene, 1-nitrosopyrene, and 1-aminopyrene administered by gavage to Sprague-Dawley rats. *Cancer Res* 1988; 48 (15): 4256-4260.
- 6) Malia SA, Vyas RR, Basu AK. Site-specific frame-shift mutagenesis by the 1-nitropyrene-DNA adduct N-(deoxyguanosin-8-yl)-1-aminopyrene located in the (CG) 3 sequence: effects of SOS, proofreading, and mismatch repair. *Biochemistry* 1996; 35 (14): 4568-4577.

- 7) Watt DL, Utzat CD, Hilario P, Basu AK. Mutagenicity of the 1-nitropyrene-DNA adduct N-(deoxyguanosin-8-yl)-1-aminopyrene in mammalian cells. *Chem Res Toxicol* 2007; 20 (11): 1658-1664.
- 8) Silvers KJ, Eddy EP, McCoy EC, Rosenkranz HS, Howard PC. Pathways for the mutagenesis of 1-nitropyrene and dinitropyrenes in the human hepatoma cell line HepG2. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 6: 195-200.
- 9) Rosser PF, Ramachandran P, Sangaiah R, Austin RN, Gold A, Ball LM. Role of O-acetyltransferase in activation of oxidised metabolites of the genotoxic environmental pollutant 1-nitropyrene. *Mutat Res* 1996; 369 (3-4): 209-220.

6-ニトロクリセン



[CAS No. 7496-02-8]

発がん性分類 第2群A

1. 発がん性分類の提案

IARCは1989年のモノグラフ46「Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes」において、6-ニトロクリセンをGroup 2Bに分類した。その後の動物実験の結果の体内動態および代謝についての報告を踏まえ、2014年のモノグラフ105「Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes」²⁾で、動物実験について十分な証拠があると評価して、6-ニトロクリセンをGroup 2Aに分類した。

6-ニトロクリセンについてのヒトの疫学データは示されていない。動物実験については、マウスおよびラットでの腫瘍増加が報告されている。新生仔の雌雄 Swiss-Webster BLU-Ha マウスに3回に分けて総量として0, 38, 189 μg を腹腔内投与し26週後で肺腫瘍が有意に増加した³⁾。新生仔の雌雄 CD-1 マウスに3回に分けて総量として0, 692 μg を腹腔内投与した1年後に肝臓の腺腫と腺癌および悪性リンパ腫の有意な増加が見られた。また10週齢の雌雄 CD-1 マウスに173 μg を1回腹腔内投与した1年後に肝腫瘍、肺腫瘍および悪性リンパ腫が有意に増加した⁴⁾。50から55日齢の雌 CD-1 マウスの皮膚に10回に分けて総量として1 mgを塗布後、プロモータとしてTPA (12-O-Tetradecanoylphorbol 13-acetate)を25週塗布した結果、扁平上皮乳頭腫が有意に増加した⁵⁾。また、30日齢の雌仔 CD-1 ラットに毎週1回投与を8週間続けて総量として0, 24.7, 49.5および98.9 μg を経口投与した23週後に乳腺癌などが有意に増加した⁶⁾。以上の結果より、6-ニトロクリセンの発がん性は動物実験の強い証拠があると考えられた。

6-ニトロクリセンは環酸化などの代謝を経て、ヒドロキシルアミノ代謝物がDNAとの付加体5-(deoxyguanosin-N₂-yl)-1,2-dihydroxy-1,2-dihydro-6-aminochryseneなどを生成する^{7,8)}ことが示されている。以上の結果より、

6-ニトロクリセンは代謝活性化された物質が発がん性を示す証拠があると考えられた。

以上より、日本産業衛生学会は6-ニトロクリセンを第2群Aとすることを提案する。

2. 勧告の履歴

2016年度(新設)発がん性分類 第2群A

文献

- 1) IARC. Monograph 46 Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. Lyon: IARC, 1987: 267-276.
- 2) IARC. Monograph 105 Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. Lyon: IARC, 2014: 577-600.
- 3) Busby WF Jr, Garner RC, Chow FL, et al. 6-Nitrochrysene is a potent tumorigen in newborn mice. *Carcinogenesis* 1985; 6 (5): 801-803.
- 4) Wislocki PG, Bagan ES, Lu AY, et al. Tumorigenicity of nitrated derivatives of pyrene, benz [a] anthracene, chrysene and benzo [a] pyrene in the newborn mouse assay. *Carcinogenesis* 1986; 7 (8): 1317-1322.
- 5) El-Bayoumy K, Hecht SS, Hoffmann D. Comparative tumor initiating activity on mouse skin of 6-nitrobenzo [a] pyrene, 6-nitrochrysene, 3-nitroperylene, 1-nitropyrene and their parent hydrocarbons. *Cancer Lett* 1982; 16 (3): 333-337.
- 6) El-Bayoumy K, Desai D, Boyiri T, et al. Comparative tumorigenicity of the environmental pollutant 6-nitrochrysene and its metabolites in the rat mammary gland. *Chem Res Toxicol* 2002; 15 (7): 972-978.
- 7) El-Bayoumy K, Sharma AK, Lin JM, et al. Identification of 5-(deoxyguanosin-N₂-yl)-1,2-dihydroxy-1,2-dihydro-6-aminochrysene as the major DNA lesion in the mammary gland of rats treated with the environmental pollutant 6-nitrochrysene. *Chem Res Toxicol* 2004; 17 (12): 1591-1599.
- 8) Boyiri T, Leszczynska J, Desai D, Amin S, Nixon DW, El-Bayoumy K. Metabolism and DNA binding of the environmental pollutant 6-nitrochrysene in primary culture of human breast cells and in cultured MCF-10A, MCF-7 and MDA-MB-435 cell lines. *Int J Cancer* 2002; 100 (4): 395-400.

タングステンカーバイドを含むコバルト金属

Co [CAS No. 7440-48-4]

WC [CAS No. 12070-12-1]

発がん性分類 第2群A

1. 発がん性分類の提案

日本産業衛生学会は、1995年に「コバルトおよびコバルト化合物」を第2群Bとしている¹⁾。また、脚注として「発がんに関与する物質のすべてが同定されているわけではない」と記載している。その後のコホート研究による発がん性に関する報告が増え、国際がん研究機関(IARC)においても、2006年のモノグラフ (Vol. 86)²⁾において、「タングステンカーバイドを含むコバルト金属」をGroup 2Aに変更し、「タングステンカーバイドを含ま