

IARC, 2010: 428-431.

- 4) Biancifiore C, Caschera F. The relation between pseudopregnancy and the chemical induction by four carcinogens of mammary and ovarian tumours in BALB/C mice. *Br J Cancer* 1962; 16: 722-730.
- 5) Flesher JW, Horn J, Lehner AF. Comparative carcinogenicity of picene and dibenz [a,h] anthracene in the rat. *Biochem biophys Res Commun* 2002; 290: 275-279.
- 6) Wood AW, Levin W, Thomas PE, et al. Metabolic activation of dibenzo (a,h) anthracene and its dihydrodiols to bacterial mutagens. *Cancer Res* 1978; 38 (7): 1967-1973.
- 7) Buening MK, Levin W, Wood AW, et al. Tumorigenicity of the dihydrodiols of dibenzo (a,h) anthracene on mouse skin and in newborn mice. *Cancer Res* 1979; 39: 1310-1314.

ジベンゾ [a,j] アクリジン  
C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>N  
[CAS No. 224-42-0]  
発がん性分類 第 2 群 A

### 1. 発がん性分類の提案

IARC は 1973 年のモノグラフ 3 「Certain Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Heterocyclic Compounds」<sup>1)</sup>において、ジベンゾ [a,j] アクリジンをヒトのデータはないがマウスの皮膚塗布で皮膚がん、皮下投与で肉腫、経口投与で肺腫瘍の発生が認められ動物での発がん性は十分な証拠があると、モノグラフ 32 「Polynuclear Aromatic Compounds, Part 1: Chemical, Environmental and Experimental Data」<sup>2)</sup>で動物での発がんは十分な証拠があり Group 2B に分類し、2013 年のモノグラフ 103 「Bitumens and Bitumen Emissions, and Some N- and S-Heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons」<sup>3)</sup>で追加のデータをまとめ Group 2A に分類した。

ジベンゾ [a,j] アクリジ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、マウスでの腫瘍増加が報告されている。7 から 8 週齢の雌 Hsd: (ICR) BR マウスに 13.95 μg を週 2 回皮膚塗布し 99 週後に皮膚腫瘍が有意に増加した<sup>4)</sup>。7 から 8 週齢の雌 Hsd: (ICR) BR マウスに 55.8 μg を 1 回皮膚塗布した後、プロモータとして TPA (12-O-Tetradecanoylphorbol 13-acetate) を皮膚塗布した結果、皮膚の乳頭腫が有意に増加した<sup>5)</sup>。以上の結果より、ジベンゾ [a,j] アクリジンの発がん性は動物実験の証拠があると考えられた。

ジベンゾ [a,j] アクリジンの代謝物である trans-3,4-dihydroxy-anti-1,2-epoxy-1,2,3,4-tetrahydrodibenz [a,j] acridine が DNA アダクトに関与している<sup>6)</sup>ことが示されている。以上の結果より、ジベンゾ [a,j] アクリジ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,j] アクリ

ジンを第 2 群 A とすることを提案する。

### 2. 報告の履歴

2016 年度 (新設) 発がん性分類 第 2 群 A

### 文 献

- 1) IARC. Monograph 3 Certain Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Heterocyclic Compounds. Lyon: IARC, 1973: 254-259.
- 2) IARC. Monograph 32 Polynuclear Aromatic Compounds, Part 1: Chemical, Environmental and Experimental Data. Lyon: IARC, 1983: 283-288.
- 3) IARC. Monograph 103 Bitumens and Bitumen Emissions, and Some N- and S-Heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. Lyon: IARC, 2013: 241-246.
- 4) Warshawsky D, Barkley W, Miller ML, et al. Carcinogenicity of 7H-dibenzo [c,g] carbazole, dibenz [a,j] acridine and benzo [a] pyrene in mouse skin and liver following topical application. *Toxicology* 1994; 93: 135-149.
- 5) Warshawsky D, Barkley W, Miller ML, et al. Comparative tumor-initiating ability of 7H-dibenzo (c,g) carbazole and dibenz (a,j) acridine in mouse skin. *Toxicology* 1992; 71: 233-243.
- 6) Xue W, Schneider J, Mitchell K, et al. trans-3,4-dihydroxy-anti-1,2-epoxy-1,2,3,4-tetrahydrodibenz [a,j] acridine involvement in dibenz [a,j] acridine DNA adduct formation in mouse skin consistent with Ha-ras mutation patterns in tumors. *Chem Res Toxicol* 2001; 14: 871-878.

ジベンゾ [a,l] ピレン  
C<sub>24</sub>H<sub>14</sub>  
[CAS No. 191-30-0]  
発がん性分類 第 2 群 A

### 1. 発がん性分類の提案

IARC はモノグラフ 32 「Polynuclear Aromatic Compounds, Part 1: Chemical, Environmental and Experimental Data」<sup>1)</sup>で動物での発がん性は十分な証拠があると Group 2B に分類し、2010 年のモノグラフ 92 「Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures」<sup>2)</sup>で追加のデータをまとめ Group 2A に分類した。

ジベンゾ [a,l] 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などで腫瘍増加が報告されている。8 週齢の雌 SENCAR マウスに各々 0.30, 1.2, 2.4 μg を週 1 回 40 週間皮膚塗布し 48 週間後に扁平上皮乳頭腫と癌および肺腺腫などが有意に増加した<sup>3)</sup>。8 週齢の雌 SENCAR マウスの皮膚でのイニシエーション・プロモーション試験で 242 μg を 1 回皮膚塗布し 26 週後に有意に乳頭腫が増加した<sup>4)</sup>。また、8 週齢の雌 SD ラットに各々 605, 2420 μg を乳腺内に 1 回投与し 24 週後に乳腺の腺癌と線維肉腫が

有意に増加した<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>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 dihydrools 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」<sup>1)</sup>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」<sup>2)</sup>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  $\mu$ g を腹腔内投与した 1 年後に肝腫瘍が有意に増加した<sup>3)</sup>。また、6 から 8 週齢の雌雄 A/J マウスに 6 週の間に 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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>6,7)</sup>。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<sup>8)</sup>、また酸化代謝物が変異原性を示す<sup>9)</sup>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.