

実験動物等の毒性試験の概要

2. 実験動物等における影響

(1) 急性毒性

ラットでは、経口半数致死量 (LD₅₀) は 150~203 mg/kg と報告されている (McCollister et al. 1964、Fullerton and Barnes 1966、Tilson and Cabe 1979)。

雄ラットにアクリルアミド 200 mg/kg を単回経口投与する試験を実施したところ、急性症状として後肢 (協調) 運動機能障害がみられたが、7 日後には完全に回復したと報告されている (Tilson and Cabe 1979)。

マウスでの経口 LD₅₀ は 107 mg/kg であり、急性症状として神経障害 (後肢の脆弱及び運動失調) がみられたと報告されている (Hashimoto et al. 1981)。

ウサギでの経口 LD₅₀ は 150~180 mg/kg であったと報告されている (McCollister et al. 1964)。

(2) 亜急性毒性試験

①アクリルアミド

a. 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (雌雄、各群 8 匹) におけるアクリルアミド (0、0.14、0.35、0.70、1.41、3.52 mmol/L (雄: 0、3.2、6.9、13.3、32.8、70.0 mg/kg 体重/日、雌: 0、3.5、7.8、16.4、31.4、83.1 mg/kg 体重/日)) の 13 週間飲水投与試験が行われた。

雄の 0.35 mmol/L を除く全投与群及び雌の 3.52 mmol/L 投与群で体重増加抑制がみられた。雌雄の 3.52 mmol/L 投与群で脳の絶対重量の減少、雄の 1.41 mmol/L 投与群で肝臓の相対重量の増加がみられた。

3.52 mmol/L 投与群の雌雄に後肢麻痺及び坐骨神経及び腰髄 (側索) での神経根神経障害 (退行病変) がみられ、この神経根神経障害は軸索の肥大、萎縮及びミエリン鞘の拡張及び空胞化を伴う神経線維の変性を特徴としており、重症度は最小から中度であった。3.52 mmol/L 投与群の雌雄では膀胱の拡張を併発していた。3.52 mmol/L 投与群において、雌の 8 例中 6 例が発情休止期で、卵巣における種々の発達段階の黄体の欠如あるいは排卵後の黄体退縮がみられた。雄では、精巣における胚上皮細胞の欠如がみられた (NTP 2012)。

b. 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (雌雄、各群 8 匹) におけるアクリルアミド (0、18.5、37、74、185、370 mg/kg 飼料 (雄: 0、3.3、6.6、12.0、32.1、59.4 mg/kg 体重/日、雌: 0、3.7、7.5、13.9、35.1、64.0 mg/kg 体重/日)) の 13 週間混餌投与試験が行われた。

1 雄では、185 mg/kg 飼料投与群で 20 日目に、370 mg/kg 飼料投与群で 61 日
2 目にそれぞれ 1 匹ずつ死亡がみられた。雌雄ともに 370 mg/kg 飼料で体重増加
3 抑制、脳及び肝臓の絶対重量の減少がみられた。

4 370 mg/kg 飼料投与群の全てのマウスに後肢麻痺がみられ、370 mg/kg 飼料
5 投与群の雌雄及び 180 mg/kg 飼料投与群の雌 1 例に坐骨神経の神経根神経障害
6 (退行性病変) がみられた。この神経根神経障害は軸索の肥大、萎縮及びミエリ
7 ン鞘の拡張及び空胞化を伴う神経線維の変性を特徴としており、重症度は軽微か
8 ら中等度であった。370 mg/kg 飼料投与群では膀胱の拡張を併発していた。370
9 mg/kg 飼料投与群において、雌では全例の卵巣が発情休止期を呈し、種々の発
10 達段階の黄体の欠如、排卵後の黄体退縮がみられ、雄では精巣の胚上皮細胞の欠
11 如及び精巣上体の精子減少がみられた (NTP 2012)。

12 13 c. 14 日間亜急性毒性試験 (ラット)

14 F344 ラット (雄、各群 10 匹) におけるアクリルアミド (0、2.5、10、50 mg/kg
15 体重/日) の 14 日間飲水投与試験が行われた。

16 10 mg/kg 体重/日以上投与群において、血清ホルモンの変化 (黄体形成ホルモ
17 ンの増加並びに卵胞刺激ホルモン、テストステロン及びプロゲステロンの減少)
18 がみられた。50 mg/kg 体重/日投与群において、精巣重量の減少、ライディッヒ
19 細胞の小型化、精巣生殖細胞の枯渇及び剥離、精子遺残、精子細胞のアポトーシ
20 ス、精巣上体における剥離生殖細胞がみられた (Camacho et al. 2012)。

21 22 d. 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)

23 SDラット (雄、各群10匹、3及び7週齢) におけるアクリルアミド (0、50、
24 100、200 ppm (3週齢 : 0、8.27、15.73、26.37 mg/kg体重/日、7週齢 : 0、6.26、
25 12.63、19.07 mg/kg体重/日)) の4週間飲水投与試験が行われた。

26 3週齢では、100 ppm以上投与群において体重増加抑制、200 ppm投与群にお
27 いて摂餌量及び飲水量の減少がみられ、7週齢では200 ppm投与群において飲水
28 量の減少がみられた。100 ppm以上で3週齢、7週齢ともに歩行異常がみられたが、
29 3週齢では7週齢よりも異常の発生が早期にみられ、重症化した。臓器重量につい
30 ては、3週齢では100 ppm以上投与群において脳の絶対重量の減少が、200 ppm
31 投与群において脳の相対重量の増加並びに精巣及び精巣上体の絶対重量の減少
32 がみられた。7週齢では、200 ppm投与群において精巣上体の絶対重量の減少が
33 みられた。

34 神経系及び生殖器系臓器組織の病理組織学的検査が行われ、3週齢及び7週齢の
35 いずれにおいても100 ppm以上投与群で用量依存的な三叉神経の中心性染色質
36 溶解及び坐骨神経の軸索変性がみられた。3週齢では、精子細胞の顕著な変性及
37 び減少が100 ppm以上投与群でみられた。投与終了時の精巣中のGST活性は、投

1 与量に関係なく3週齢の方が7週齢より有意に低値を示したが、肝臓及び精巣中の
2 グルタチオン (GSH) 含量に週齢差はみられなかった。精巣のコメットアッセイ
3 では100 ppm以上投与群で、小核試験では200 ppm投与群で7週齢に比し3週齢の
4 方が高値を示した (Takahashi et al. 2011) 。

5 6 e. 12 週間亜急性毒性試験 (ラット)

7 F344 ラットにアクリルアミド (0、10、20、40 ppm) を分娩直後から哺育期
8 間中 (3 週間) 母動物 (各群 3 匹) に飲水投与し、離乳後の児動物 (各群 24 匹：
9 雄 7~13 匹、雌 11~17 匹) に同じ濃度で 9 週間飲水投与を行い、児動物への影
10 響を観察した。投与期間中の児動物の平均アクリルアミド摂取量は、雄で 0、1.0、
11 2.1、4.4 mg/kg 体重/日、雌で 0、1.2、2.5、4.9 mg/kg 体重/日であった。

12 20 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制がみられた。雄の臓器重量には投与に
13 よる影響はみられなかったが、雌では 40 ppm 投与群において脳及び心臓の絶対
14 重量の減少、甲状腺及び脾臓の相対重量の増加がみられた。また、40 ppm 投与
15 群では、雄で精巣の精上皮の変性・壊死及び精巣上体の剥離精上皮がみられた
16 (Takami et al. 2012) 。

17 18 f. 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

19 F344/N ラット (雌雄、各群 8 匹) におけるアクリルアミド (0、0.14、0.35、
20 0.70、1.41、3.52 mmol/L (雄 : 0、0.8、2.1、4.5、8.6、22.3 mg/kg 体重/日、
21 雌 : 0、1.1、2.7、6.0、12.3、26.3 mg/kg 体重/日) の 13 週間飲水投与試験が行
22 われた。

23 雄の 3.52 mmol/L 投与群及び雌の 1.41 mmol/L 以上投与群で体重増加抑制が
24 みられた。雌雄の 3.52 mmol/L 投与群で脳の絶対重量の減少が、雄の 3.52
25 mmol/L 投与群で肝臓の絶対及び相対重量の減少がみられたが、雌の同投与群で
26 は肝臓の相対重量の増加がみられた。雌雄の 3.52 mmol/L 投与群において、対照
27 群と比較して有意な飲水量及び摂餌量の減少がみられた。

28 3.52 mmol/L 投与群の雌雄で後肢麻痺及び坐骨神経及び腰髄での神経根神経障
29 害 (退行病変) がみられた。この神経根神経障害は軸索の肥大、萎縮、ミエリン
30 鞘の拡張及び空胞化を伴う神経線維の変性を特徴としており、重症度は軽微から
31 軽度であった。3.52 mmol/L 投与群の雌雄では膀胱の拡張を併発していた。

32 3.52 mmol/L 投与群で、脾臓の脾洞及び小血管における赤血球捕捉
33 (sequestration) がみられ、捕捉された一部の赤血球は脾洞内張り細胞に貪食
34 されている可能性があり、通常の赤血球の鮮やかな赤色よりも茶褐色であった。
35 また、ヘモジデリン色素が増加していた。骨組織及び骨髄では、雌雄の 3.52
36 mmol/L 投与群において、貧血の応答反応と考えられる赤血球前駆細胞の過形成
37 がみられた。

1 0.70 mmol/L以上投与群で精巣における生殖細胞の変性及び精巣上体における剥
2 離・変性生殖細胞がみられた。

3 3.52 mmol/L投与群において、雌では全例の卵巢が発情休止期を呈し、種々の
4 発達段階の黄体の欠如、排卵後の黄体退縮がみられ、子宮の特徴として、立方上
5 皮で覆われた子宮内膜及び子宮内膜腺及び性周期の停止を示す有糸分裂像の減
6 少がみられた (NTP 2012)。

7 8 g. 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

9 F344/N ラット (雌雄、各群 8 匹) におけるアクリルアミド (0、7.4、18.5、
10 37、74、185 mg/kg 飼料 (雄 : 0、0.5、1.4、2.8、5.5、14.2 mg/kg 体重/日、雌 :
11 0.6、1.6、3.2、6.6、17.9 mg/kg 体重/日)) の 13 週間混餌投与試験が行われた。

12 雌雄の 185 mg/kg 飼料投与群で体重増加抑制がみられた。雄の 185 mg/kg 飼
13 料投与群では肝臓の相対重量の増加がみられ、雌の同投与群では脳及び肝臓の絶
14 対重量の減少がみられた。

15 185 mg/kg 飼料投与群の雌雄で後肢麻痺及び坐骨神経の神経根神経障害 (退行
16 病変) がみられた。この神経根神経障害は軸索の肥大、萎縮、ミエリン鞘の拡張
17 及び空胞化を伴う神経線維の変性を特徴としており、重症度は軽微から軽度であ
18 った。185 mg/kg 飼料投与群の雌雄では膀胱の拡張を併発していた。

19 185 mg/kg 飼料投与群の雄で、脾臓での色素沈着がみられた。精巣の生殖細胞
20 及び精巣上体の剥離・変性生殖細胞で 7.4 mg/kg 飼料投与群から用量反応関係が
21 みられた (NTP 2012)。

22 23 h. 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

24 F344 ラット (雄 : 対照群 26 匹、各投与群 23~29 匹、雌 : 各群 10 匹) にお
25 けるアクリルアミド (0、0.05、0.2、1、5、20 mg/kg 体重/日) の 90 日間飲水
26 投与試験が行われた。その後、144 日間の回復期で観察を継続した。

27 90 日間の投与後の変化として、20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制
28 が、雌のみに飲水量の減少がみられた。血清コリンエステラーゼ活性の減少及び
29 アルカリフォスファターゼ活性の増加が 20 mg/kg 体重/日投与群の雌のみに観察
30 され、血中血球容積 (PCV) 、赤血球数及びヘモグロビン濃度の減少が 20 mg/kg
31 体重/日投与群の雄及び 5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌でみられた。臓器重量に
32 ついては、20 mg/kg 体重/日投与群において、絶対重量の減少が、雌雄の脳、肝
33 臓、腎臓及び胸腺、雌の心臓でみられた。相対重量の増加が、雌雄の脳、心臓、
34 肝臓及び腎臓でみられ、相対重量の減少が雌の胸腺でみられた。、雄の精巣では
35 絶対及び相対重量の減少がみられた。また、5 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の
36 絶対及び相対重量の増加がみられた。

1 後肢開脚テスト及び一般状態の変化として、20 mg/kg 体重/日投与群において
2 後肢開脚幅の増加、つま先変形、後肢脆弱及び協調運動障害がみられ、投与期間
3 中に重症度が進行した。肉眼的観察及び病理組織学的所見として、20 mg/kg 体
4 重/日投与群において神経変性に伴う二次的障害と思われる骨格筋の萎縮、精巣萎
5 縮、膀胱拡張がみられた。20mg/kg/日投与群でみられた精巣萎縮は、144 日の回
6 復期後にほぼ回復した。144 日の回復期後にも、輸精管の局所的/びまん性の萎縮
7 及びミネラル (mineral) は認められたが、精子形成に影響はみられなかった。
8 雄のみに行った電子顕微鏡検査における所見として、20 mg/kg 体重/日投与群に
9 坐骨神経におけるシュワン細胞におけるミエリン変性及び脂質蓄積、ミエリン変
10 性に伴う軸索変性及び欠損、細胞小器官や微小体を包含するミエリンの軸索鞘へ
11 の陥入がみられた。これら 20 mg/kg 体重/日投与群においてみられた所見の多く
12 は 144 日間の回復期間中に完全又は部分的に回復した。5 mg/kg 体重/日投与群
13 で 20 mg/kg 体重/日投与群より軽度の軸索変性を伴うシュワン細胞、微小体の蓄
14 積を伴う軸索鞘の陥入が坐骨神経でみられたが、回復期 111 日には完全に回復し
15 した。1 mg/kg 体重/日投与群においては、20 mg/kg 体重/日投与群及び 5 mg/kg 体
16 重/日投与群で観察されたよりも軽度の末梢神経の軸索鞘の陥入のみが坐骨神経
17 で観察されたが、回復期 25 日には完全に回復した。0.05 及び 0.2 mg/kg 体重/
18 日投与群で電子顕微鏡所見として影響はみられなかった。

19 電子顕微鏡での検査は投与 7 日間及び 33 日間でも行われたが、7 日間では末
20 梢神経に対する変化はみられなかった。33 日間では 90 日間と同様のミエリンの
21 軸索変性が 20 mg/kg 体重/日投与群でみられた。

22 (Burek et al. 1980)。

23 JECFA (2006、2011b) は、Burek ら (1980) の電子顕微鏡検査でみられた末
24 梢神経障害に基づき、非発がん影響の NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日としている
25 (JECFA 2011b)。

26 i. 13 週間亜急性毒性試験 (ハムスター)

27 シリアンハムシター (雌雄、各群 9 匹) におけるアクリルアミド (0、20、30、
28 50 mg/kg 体重/日) の 13 週間飲水投与試験が行われた。

29 50 mg/kg 体重/日投与群において、雌雄ともに 4 週間で歩行異常がみられ、そ
30 の後全例で後肢麻痺を引き起こした。30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 50
31 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制がみられた。雄の 30 mg/kg 体重/日投
32 与群で胸腺、肺及び腎臓の相対重量が増加したが、雌に変化はみられなかった。
33 試験終了時に 30 mg/kg 体重/日投与群の雌で赤血球数及びヘモグロビンの減少が
34 みられた。組織学的には、全投与群の雌雄で坐骨神経の軸索/ミエリンの変性がみ
35 られた。いずれの投与群においても腓管/小腓管に明らかな変化はみられなかった
36 (Imai and Kitahashi 2012)。
37

1
2 **②グリシドアミド**

3 JECFA (2011b) によると、NTPにおいて、アクリルアミド飲水投与試験と平
4 行してグリシドアミドについても同一プロトコールで飲水投与による以下の二つ
5 の13週間亜急性毒性試験が実施されている。

6
7 **a. 13週間亜急性毒性試験（マウス）**

8 JECFA (2011b) における引用によれば、Beland (2010) らは、B6C3F1マ
9 ウス（雌雄、各群8匹）におけるグリシドアミド（0、0.14、0.35、0.70、1.41、
10 3.52 mmol/L）の13週間飲水投与試験を実施している。

11 1.41 mmol/L 投与投与群の雌1例を除き、13週間試験の終わりまで生存した。
12 3.52 mmol/L 投与群の雌雄で体重はそれぞれの対照群の約90%であった。3.52
13 mmol/L 投与群の雄で後肢麻痺がみられ、また低頻度（1/8例）であるが、脊髄
14 の変性及び膀胱の拡張がみられた。

15
16 **b. 13週間亜急性毒性試験（ラット）**

17 JECFA (2011b) における引用によれば、Beland (2010) らは、F334ラット
18 （雌雄、各群8匹）におけるグリシドアミド（0、0.14、0.35、0.70、1.41、3.52
19 mmol/L）の13週間飲水投与する試験を実施している。

20 3.52 mmol/L 投与群の雌雄の体重は、それぞれの対照群の78%であった。3.52
21 mmol/L 投与群の全ラットに後肢麻痺がみられ、また雄の2/8例に脊髄の変性及
22 び膀胱の拡張がみられた。

23
24 **（3）慢性毒性試験及び発がん性試験**

25 **①アクリルアミド**

26 **a. 2年間慢性毒性及び発がん性試験（マウス）**

27 B6C3F1マウス（雌雄、各群48匹）におけるアクリルアミド（0、0.0875、
28 0.175、0.35、0.70 mmol/L（雄：0、1.04、2.20、4.11、8.93 mg/kg 体重/日、雌：
29 0、1.10、2.23、4.65、9.96 mg/kg 体重/日））の2年間飲水投与試験が行われた。

30 0.7 mmol/L 投与群の雄及び0.35 mmol/L 以上投与群の雌において生存率の低
31 下がみられた。散発的な体重変化がみられたが、対照群と比較して変動が6%を
32 超えることはなかった。飲水量については、雄では投与による影響はみられな
33 かったが、雌では0.70 mmol/L 投与群で76週目から用量依存的な増加傾向がみら
34 れた。摂餌量については、雌雄ともに0.70 mmol/L 投与群で増加がみられた。非
35 腫瘍性病変として、雄の0.70 mmol/L 及び雌の0.35 mmol/L 以上投与群におい
36 て白内障、雌雄の0.70 mmol/L 投与群で前胃上皮の過形成、雄の0.70 mmol/L
37 及び雌の0.35 mmol/L 以上投与群で脾臓の造血細胞の増殖、雄の0.35 mmol/L

1 以上投与群で包皮腺の炎症、雄の 0.70 mmol/L 投与群で局所的な肺胞上皮の過形
2 成、雌の 0.0875 及び 0.35 mmol/L 以上投与群で卵巣嚢腫がみられた。腫瘍性変
3 化としては、雄でハーダー腺腫及びハーダー腺腫/腺癌が全投与群で用量依存的に
4 発生頻度が増加した。また、肺の肺胞/細気管支腺腫及び肺の肺胞/細気管支腺腫/
5 癌腫の発現頻度 p が 0.175 及び 0.70 mmol/L 投与群で増加し、前胃の扁平上皮
6 細胞乳頭腫及び前胃の扁平上皮細胞乳頭腫/癌腫の発現頻度が 0.35 mmol/L 以上
7 投与群で増加した。雌では、ハーダー腺腫の発現頻度が全投与群で増加し、乳腺
8 の腺棘細胞腫/腺癌の発現頻度が 0.175 mmol/L 以上投与群で増加した。乳腺の腺
9 癌の発現頻度が 0.175 及び 0.70 mmol/L 投与群で増加した。また、肺の肺胞/細
10 気管支腺腫及び悪性間葉系皮膚腫瘍（線維肉腫、血管肉腫、脂肪肉腫、粘液肉腫、
11 神経線維肉腫又は肉腫）の発現頻度が 0.35 mmol/L 以上投与群で増加した。前胃
12 の扁平上皮細胞乳頭腫の発現頻度が 0.175 mmol/L 投与群から用量依存的な増加
13 傾向がみられた。卵巣の良性顆粒膜細胞腫瘍の発現頻度が 0.70 mmol/L 投与群で
14 増加した。

15 本試験を実施した NTP は、この試験からアクリルアミドが B6C3F1 マウスに
16 おいて明らかな発がん性のエビデンスがあるとしている（NTP 2012）。

17 JECFA (2011b) は、Beland ら (2010)¹ の NTP で行われた 2 年間飲水投与
18 試験における発がん性試験から、雄マウスのハーダー腺腫の BMDL₁₀ を 0.18
19 mg/kg 体重/日としている（JECFA 2011b）。

20 21 b. 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）

22 F344 ラット（雌雄、各群 90 匹）におけるアクリルアミド（0、0.01、0.1、0.5、
23 2.0 mg/kg 体重/日）の 2 年間飲水投与試験が行われた。

24 2.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、22 か月目以降に生存率の低下がみ
25 られた。雄の 2.0 mg/kg 体重/日投与群では 89 日目以降、投与期間が終了するま
26 でわずかな（5%未満）体重減少がみられたが、雌では投与による変化はみられ
27 なかった。摂餌量、飲水量、尿検査、血液検査及び血液生化学（clinical chemistry）
28 検査において投与に関連する変化はみられなかった。投与 210 日目に数匹のラッ
29 トに過剰な流涙及び唾液腺炎ウイルス感染を伴う唾液腺の拡張が確認されたが、
30 10 日以内に症状は回復した。電子顕微鏡検査では、2.0 mg/kg 体重/日投与群の
31 雌雄でミエリン及び軸索の断片化を伴う神経線維の局所的腫脹並びに好酸球及
32 びマクロファージを含む空胞形成からなる脛骨神経変性の頻度増加が認められ
33 た。腫瘍性変化については、雄では甲状腺濾胞細胞腺腫、良性の副腎褐色細胞腫、
34 雌では良性の乳腺腫瘍（腺腫、線維腺腫、線維腫）、グリア由来の中樞神経系腫

¹ JECFA (2011b) では、NTP より提供された未発表の研究として Beland ら (2010) に基づき
評価をしているが、本評価書案では NTP (2012) の最終報告書を参照している。

1 瘍、甲状腺濾胞細胞腺腫/癌腫、口腔扁平上皮乳頭腫、子宮腺癌、良性の陰核腺腺
2 腫、下垂体腺腫の発現頻度がいずれも 2.0 mg/kg 体重/日投与群で増加した。0.5
3 mg/kg 体重/日投与群では雄の精巣鞘膜中皮腫の増加がみられた (Johnson et al.
4 1986)。

5 EPA (2010) は、本試験から 2 年間飲水投与試験における神経毒性の NOAEL
6 を 0.5 mg/kg 体重/日、LOAEL を 2.0 mg/kg 体重/日としている (EPA 2010)。
7

8 c. 2 年間慢性毒性及び発がん性試験 (ラット)

9 F344/N ラット (雌雄、各群 48 匹) におけるアクリルアミド (0、0.0875、0.175、
10 0.35、0.70 mmol/L (雄 : 0、0.33、0.66、1.32、2.71 mg/kg 体重/日、雌 : 0、
11 0.44、0.88、1.84、4.02 mg/kg 体重/日)) の 2 年間飲水投与試験が行われた。

12 生存率については、雄では投与による影響はみられなかったが、雌では 0.175
13 mmol/L 以上投与群で生存率の低下がみられた。0.70 mmol/L 投与群の雄で 80
14 週目から、雌で 8 週目から体重増加抑制がみられた。摂餌量の増加傾向が雌雄で
15 散発的にみられた。飲水量の変化は雄ではみられなかったが、雌の 0.70 mmol/L
16 投与群では 72 週目及び 84~104 週目で増加した。非腫瘍性病変として、雄の 0.7
17 mmol/L 及び雌の 0.35 mmol/L 以上投与群において網膜の変性、雌雄の
18 0.70mmol/L 投与群で坐骨神経の軸索変性、雄の 0.175 mmol/L 以上投与群で包
19 皮腺拡張症の頻度増加、雌の 0.70 mmol/L 投与群で脾臓の造血細胞の増殖、副腎
20 皮質での球状帯又は索状層の局所的な肥大及び索状層又は網状帯の細胞質の空
21 胞化、雌の 0.35mmol/L 以上投与群で骨髓過形成及び卵巣の萎縮が増加した。腫
22 瘍性病変として、雄で精巣上体の悪性中皮腫及び精巣上体/精巣の悪性中皮腫、心
23 臓の悪性神経鞘腫、膵島の腺腫、甲状腺濾胞細胞癌及び甲状腺濾胞細胞腺腫/癌腫
24 の発現頻度が 0.70 mmol/L 投与群で増加した。雌では陰核腺癌の発現頻度が
25 0.0875、0.175、0.70 mmol/L 投与群で増加し、乳腺線維腺腫が 0.175 mmol/L
26 以上投与群で、0.70 mmol/L 投与群では口腔粘膜扁平上皮乳頭腫及び口腔粘膜/
27 舌扁平上皮乳頭腫/癌腫、皮膚線維腫/線維肉腫/肉腫、甲状腺濾胞細胞腺腫/癌腫の
28 発現頻度の増加がみられた。

29 本試験を実施した NTP は、この試験からアクリルアミドが F344/N ラットに
30 において明らかな発がん性のエビデンスがあるとしている (NTP 2012)。

31 JECFA (2011b) は、Beland ら (2010)² の NTP で行われた 2 年間飲水投与
32 試験における発がん性試験から、雌ラットの乳腺腫の BMDL₁₀ を 0.31 mg/kg 体
33 重/日としている (JECFA 2011b)。
34

² JECFA (2011b) では、NTP より提供された未発表の研究として Beland ら (2010) に基づき
評価をしているが、本評価書案では NTP (2012) の最終報告書を参照している。

1 d. 106 週間慢性毒性及び発がん性試験（ラット）

2 F344 ラットを用いてアクリルアミド（雄：0、0.1、0.5、2.0 mg/kg 体重/日（各
3 群 75～204 匹）、雌：0、1.0、3.0 mg/kg 体重/日（各群 100 匹））の 106～108
4 週間飲水投与試験が行われた。

5 生存率が 2.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で 60 週目以降に低下したが、雌では変
6 化はみられなかった。体重増加抑制が 2.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で 8 週目以
7 降及び 3.0 mg/kg 体重/日投与群の雌で 3 週目からみられた。摂餌量及び飲水量
8 に変化はみられなかった。電子顕微鏡検査において、神経線維の空胞化を特徴と
9 した末梢神経（坐骨神経）の変性が 2.0 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 3.0 mg/kg
10 体重/日投与群の雌でみられた。腫瘍性病変として、雄では甲状腺濾胞細胞腺腫及
11 び甲状腺濾胞細胞腺腫/癌腫、精巣鞘膜の中皮腫が 2.0 mg/kg 体重/日投与群で増
12 加した。雌では乳腺線維腺腫及び乳腺線維腺腫/腺癌が全投与群で増加し、甲状腺
13 濾胞細胞腺腫/癌腫の増加が 3.0 mg/kg 体重/日投与群でみられた (Friedman et al.
14 1995)。

15 EPA (2010) は、本試験から 2 年間飲水投与試験における神経毒性の NOAEL
16 を雄で 0.5 mg/kg 体重/日、雌で 1.0 mg/kg 体重/日、LOAEL を雄で 2.0 mg/kg
17 体重/日としている (EPA 2010)。

18
19 ②グリシドアミド

20 JECFA (2011b) によると、NTP において、アクリルアミド飲水投与試験と平行
21 してグリシドアミドについても同一プロトコールで飲水投与による以下の二つの 2
22 年間慢性毒性試験が実施されている。

23
24 a. 2 年間慢性毒性及び発がん性試験（マウス）

25 JECFA (2011b) における引用によれば、Beland (2010) らは、B6C3F1 マ
26 ウス（雌雄、各群 48 匹）におけるグリシドアミド（0、0.0875、0.175、0.35、
27 0.70 mmol/L（雄：0、1.21、2.68、5.18、9.68 mg/kg 体重/日、雌：0、1.39、
28 2.93、5.72、13.13 mg/kg 体重/日））の 2 年間飲水投与試験を実施している。

29 一般状態に投与に関連した変化はみられなかった。0.175 mmol/L 以上投与群
30 の雄及び 0.35 mmol/L 以上投与群の雌において生存率の低下がみられた。試験期
31 間を通して散発的な体重変化がみられた。飲水量については、雌で 80 週目以降
32 に用量依存的な増加がみられた。非腫瘍性病変として、肺胞上皮の過形成が高用
33 量群の雄に、前胃上皮の過形成が高用量群の雄雌にみられた。また、腫瘍形成の
34 増加に伴うと考えられる白内障、脾臓の造血細胞の過形成及び骨髄のミエロイド
35 の過形成が雌雄で高頻度にみられた。腫瘍性病変として、雄では用量依存的にハ
36 ーダー腺腫及びハーダー腺腫/癌腫、肺の肺胞/細気管支腺腫及び肺の肺胞/細気管
37 支腺腫/癌腫がみられ、皮膚扁平上皮細胞乳頭腫、前胃扁平上皮細胞乳頭腫及び前

1 胃扁平上皮細胞乳頭腫/癌腫が 0.70 mmol/L 投与群で増加した。雌では用量依存的にハーダー腺腫がみられ、肺の肺胞/気管支腺腫及び肺の肺胞/気管支腺腫/癌腫、
2 乳腺癌及び乳腺腺棘細胞腫、皮膚線維肉腫、前胃扁平上皮細胞乳頭腫の発現頻度
3 が 0.70 mmol/L 投与群で増加した (Beland 2010、JECFA 2011b)。
4

5 6 b. 2年間慢性毒性及び発がん性試験 (ラット)

7 JECFA (2011b) における引用によれば、Beland (2010) らは、F344/N ラ
8 ット (雌雄、各群 48 匹) におけるグリシドアミド (0、0.0875、0.175、0.35、
9 0.70 mmol/L (雄 : 0、0.39、0.80、1.59、3.40 mg/kg 体重/日、雌 : 0、0.55、
10 1.10、2.27、4.72 mg/kg 体重/日)) の 2 年間飲水投与試験を実施している。

11 一般状態に投与に関連した変化はみられなかった。0.175 mmol/L 以上投与群
12 の雄及び 0.35 mmol/L 投与群の雌で生存率の低下がみられた。0.70 mmol/L 投与
13 群の雌雄において体重減少がみられた。腫瘍性病変として、雄では精巣の中皮腫
14 が 0.35 mmol/L 投与群以上で、心臓の悪性神経鞘腫、口腔扁平上皮乳頭腫及び口
15 腔扁平上皮乳頭腫/扁平上皮癌、甲状腺濾胞細胞腺腫、甲状腺濾胞細胞癌及び甲状
16 腺濾胞細胞腺腫/癌腫が 0.70 mmol/L 投与群で増加した。また、単核細胞白血病
17 が用量依存的に認められた。雌では乳腺線維腺腫及び乳腺線維腺腫/腺癌、単核細
18 胞白血病が用量依存的にみられ、陰核腺癌及び陰核腺腫/癌、口腔扁平上皮癌/扁
19 平上皮乳頭腫、甲状腺濾胞細胞腺腫及び甲状腺濾胞細胞腺腫/癌腫の発現頻度が
20 0.70 mmol/L 投与群で増加した (Beland 2010、JECFA 2011b)。
21

22 (4) 神経毒性

23 ①90日間飲水試験 (ラット) ((2) 亜急性毒性試験①h. と同じ試験)

24 前述の Burek ら (1980) による F344 ラットの 90 日間飲水投与試験において、
25 一般状態の変化として、20 mg/kg 体重/日投与群に後肢開脚幅の増加、つま先変形、
26 後肢脆弱及び協調運動障害がみられ、投与期間中に重症度が進行した。形態学的変
27 化として、20 mg/kg 体重/日投与群において神経変性に伴う二次的障害と思われる
28 骨格筋の萎縮、膀胱拡張がみられた。電子顕微鏡所見として、20 mg/kg 体重/日投
29 与群の雄において坐骨神経におけるシュワン細胞におけるミエリン変性及び脂質
30 蓄積、ミエリン変性に伴う軸索変性及び欠損、細胞小器官や微小体を包含するミエ
31 リンの軸索鞘への陥入及び脱髄がみられた。これら 20 mg/kg 体重/日投与群におい
32 てみられた所見の多くは 144 日間の回復期間中に完全又は部分的に回復した。5
33 mg/kg 体重/日投与群の雄で 20 mg/kg 体重/日投与群と同様の軽度の軸索変性が坐
34 骨神経でみられたが、回復期 111 日には完全に回復した。1 mg/kg 体重/日投与群
35 の雄において、非常に軽度な末梢神経の軸索鞘の陥入のみが坐骨神経で観察された
36 が、回復期 25 日には完全に回復した。0.05 及び 0.2 mg/kg 体重/日投与群で電子顕
37 微鏡所見として影響はみられなかった。

1 電子顕微鏡での検査は投与 7 日間及び 33 日間でも行われたが、7 日間では末梢
2 神経に対する変化はみられなかった。33 日間では 90 日間と同様の軸索変性が 20
3 mg/kg 体重/日投与群でみられた (Burek et al. 1980)。

4 JECFA (2006、2011b) は、Burek ら (1980) の電子顕微鏡検査でみられた末
5 梢神経障害に基づき、非発がん影響の NOAEL を 0.2 mg/kg 体重/日としている
6 (JECFA 2011b)。

7 8 ②2 年間飲水試験 (ラット) ((3) 慢性毒性試験①b. と同じ試験)

9 前述の Johnson ら (1986) による F344 ラットの 2 年間飲水投与試験において、
10 電子顕微鏡検査で 2.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄にミエリン及び軸索の断片化を
11 伴う神経線維の局所的腫脹並びに好酸球及びマクロファージを含む空胞形成から
12 なる脛骨神経変性の頻度増加が認められた (Johnson et al. 1986)。

13 EPA (2010) は、本試験から 2 年間飲水投与試験における神経毒性の NOAEL
14 を 0.5 mg/kg 体重/日、LOAEL を 2.0 mg/kg 体重/日としている (EPA 2010)。

15 16 ③106 週間飲水試験 (ラット) ((3) 慢性毒性試験①d. と同じ試験)

17 前述の Friedman ら (1995) による F344 ラットの 106~108 週間飲水投与試験
18 において、電子顕微鏡検査で神経線維の空胞化を特徴とした末梢神経 (坐骨神経)
19 の変性が 2.0 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 3.0 mg/kg 体重/日投与群の雌でみられ
20 た (Friedman et al. 1995)。

21 EPA (2010) は、本試験から 2 年間飲水投与試験における神経毒性の NOAEL
22 を雄で 0.5 mg/kg 体重/日、雌で 1.0 mg/kg 体重/日、LOAEL を雄で 2.0 mg/kg 体
23 重/日としている (EPA 2010)。

24 25 (5) 免疫毒性

26 アクリルアミドの免疫学的な懸念を示すヒト及び実験動物のデータがないことか
27 ら、現時点では免疫毒性試験の必要性は低いと考えられている (ATSDR 2012)。

28 29 (6) 生殖・発生毒性試験

30 ①生殖毒性試験 (マウス)

31 ddY マウス (雄、各群 9~14 匹) にアクリルアミド (0、0.3、0.6、0.9、1.2 mM :
32 0、3.3、9.0、13.3、16.3 mg/kg 体重/日) を 4 週間飲水投与する試験が行われた。投
33 与終了後に 8 日間アクリルアミド未投与の雌と交配を行った。1.2 mM 投与群と交配
34 した雌に受胎率の低下がみられた。妊娠 13 日目に調べた 1.2 mM 投与群において胚
35 吸収数の増加がみられ、0.9 mM 以上投与群に一腹当たりの胎児数の減少がみられた。
36 分娩時に調べた 1.2 mM 投与群においても一腹当たりの新生児数の減少がみられた。

1 また、1.2 mM 投与群の雄に精子数の減少及び異常精子率の増加がみられた
2 (Sakamoto & Hashimoto 1986)。

3 EPA (2010) は、Sakamoto & Hashimoto (1986) の試験から、マウスの雄の生
4 殖毒性のNOAELを0.6 mM (9.0 mg/kg体重/日)、LOAELを0.9 mM (13.3 mg/kg
5 体重/日) としている (EPA 2010)。

6 7 ②生殖毒性試験 (マウス)

8 NMRI マウス (8~10 週齢の雄、各群 10 匹) における、アクリルアミド (0、5、
9 10 mg/kg 体重/日) の 2 か月間飲水投与試験が行われた。

10 5 mg/kg 体重/日以上投与群で精子の直進運動率 (高速及び低速) が減少し、無動率
11 が増加したが、非直進運動率及び形態に影響はみられなかった。10 mg/kg 体重/日投
12 与群では精子数が減少した。また、精子の細胞膜健全性 (integrity) 評価において、
13 5 mg/kg 体重/日以上投与群で精子生存率及び精子尾部の健全な細胞膜が減少し、10
14 mg/kg 体重/日投与群で精子頭部の健全な細胞膜が減少した (Kermani-Alghoraishi et
15 al. 2010)。

16

17 ③生殖毒性試験 (マウス)

18 C57Bl/6J マウス (雄、各群 16~35 匹) に、脂肪比率 10%の通常食又は 60%の高
19 脂肪食を 5 週齢から 30 週齢まで混餌投与させる試験が行われた。その後、30 週齢か
20 ら、通常食を投与した痩せマウス及び高脂肪食を投与した肥満マウス (16~22 匹) に
21 アクリルアミド (0、25 mg/kg 体重/日) を 5 日間強制経口投与させる試験を行った。

22 肥満マウスは痩せマウスに比べ体重及び体脂肪が増加した。また、肥満マウスと通
23 常食を投与した雌を交配させた結果、雌マウスのプラグ数及び妊娠数が減少した。精
24 巢及び精巢上体の重量、形態及び精子数に変化はみられなかった。肥満マウスは痩せ
25 マウスに比べて精子運動能が 20%減少したが、痩せマウスは 90 分培養した精子の活
26 性化が 3 倍に増加した。肥満マウスは痩せマウスに比べ、精巢内の mRNA の中で
27 Pparg 発現が 2.2 倍増加し、Crem、Sh2b1、Dhh、Igf1、Lepr 発現がそれぞれ 6.7、
28 1.4、3.2、1.6、7.2 倍減少した。また、肥満マウスは痩せマウスに比べ、空腹時の血
29 清レプチン及びインスリン濃度が約 5 倍上昇し、血清グルコース、コレステロール及
30 び中性脂肪濃度も上昇した。アクリルアミド投与は雄マウスの受精能 (fertility) を
31 低下させ、肥満及び痩せマウスと交配した雌の妊娠率、着床数及び生存児率を低下さ
32 せ、胚の再吸収率を増加させたが、この影響は肥満マウスでより顕著であった
33 (Ghanayem et al. 2010)。

34

35 ④生殖毒性試験 (ラット)

36 SD ラット (雄、各群 12 匹) にアクリルアミド (0、5、15、30 mg/kg 体重/日) を
37 離乳した 3 週間目から 4 週間 (週 5 回) 強制経口投与する試験が行われた。

1 15 mg/kg 体重/日投与群で軽度の後肢開脚幅の増加がみられ、30 mg/kg 体重/日投
2 与群で後肢開脚幅の増加、歩行障害、体重減少及び食物利用率 (food availability) の
3 減少がみられた。精巣、前立腺及び精嚢の臓器重量 (organ index) が 5 mg/kg 体重/
4 日投与群から用量依存的に減少した。30 mg/kg 体重/日投与群で精巣上皮の損傷、精
5 細管での細胞変性、精子及びライディッヒ細胞の減少がみられた。精巣上体において
6 も上皮損傷、結合組織の過形成及び精子の減少がみられた。精子運動能、精子生存率、
7 精子数が用量依存的に減少し、異常精子が用量依存的に増加した。血清中卵胞刺激ホ
8 ルモン (FSH) 及びテストステロン (TS) 濃度が用量依存的に増加し、黄体形成ホル
9 モン (LH) 濃度は用量依存的に減少した (Ma et al. 2011)。

11 ⑤生殖毒性試験 (ラット)

12 SD ラット (雄、各群 10 匹) にアクリルアミド (0、5、10 mg/kg 体重/日) を離乳
13 した 21 日目から 8 週間飲水投与する試験が行われた。

14 5 mg/kg 体重/日以上投与群において体重増加抑制がみられ、精巣及び精巣上体の絶
15 対重量が減少したが、相対重量に変化はみられなかった。5 mg/kg 体重/日以上投与群
16 において精巣上体尾部の精子濃度は部分的に減少していたが、精子の形態変化に影響
17 はみられなかった。10 mg/kg 体重/日投与群でライディッヒ細胞数及び TS 濃度の増
18 加がみられた。病理組織学的検査において、10 mg/kg 体重/日投与群で精巣上皮での
19 生殖細胞の減少、精巣輸出管での隣接するライディッヒ細胞の過形成、生殖細胞の減
20 少による空胞形成がみられた。(Wang H et al. 2010)。

22 ⑥生殖毒性試験 (ラット)

23 Long-Evans ラット (雌雄、各群 15 匹) にアクリルアミド (雄 : 0、50、100、200
24 ppm (0、4.6、7.9、11.9 mg/kg 体重/日)、雌 : 0、25、50、100 ppm (0、5.1、8.8、
25 14.6 mg/kg 体重/日)) を雄に 70 日齢から 10 週間、雌に 80~90 日齢から妊娠期を
26 経て授乳期まで飲水投与する試験が行われた。投与開始 3 週間後にそれぞれアクリル
27 アミド未投与の雌雄と交配を行った。

28 雄の 200 ppm 投与群及び雌の 50 ppm 以上投与群において体重増加抑制及び飲水量
29 減少がみられた。雄への影響として、100 ppm 投与群で精子数の減少、妊娠率の低下
30 及び着床後胚損失率の増加がみられた。雌への影響として、50 ppm 以上投与群で児
31 動物の体重増加抑制がみられた (Zenick et al. 1986)。

32 EPA (2010) は、Zenick ら (1986) の試験から、ラットの雄の生殖毒性の LOAEL
33 を 100 ppm (7.9 mg/kg 体重/日) とし、50 ppm 投与群において雄の受精能 (fertility)
34 のの評価を行っていないことから NOAEL は設定しないとしている。また、ラットの
35 雌の生殖毒性の NOAEL を 25 ppm (5.1 mg/kg 体重/日)、LOAEL を 50 ppm (8.8
36 mg/kg 体重/日) としている (EPA 2010)。

1 ⑦生殖毒性試験（ラット）

2 Long-Evans ラット（雄、各群 10～11 匹）にアクリルアミド（0、15、30、60 ppm :
3 0、1.5、2.8、5.8 mg/kg 体重/日）を 80 日間飲水投与する試験が行われた。72 日目か
4 ら 8 日間アクリルアミド未投与の雌と交配を行った。30 ppm 以上投与群と交配した
5 妊娠 13 日目の雌に着床前後の胚損失率の増加がみられた（Smith et al. 1986）。

6 EPA（2010）は、Smith ら（1986）の試験から、ラットの雄の生殖毒性の NOAEL
7 を 15 ppm（1.5 mg/kg 体重/日）、LOAEL を 30 ppm（2.8 mg/kg 体重/日）としてい
8 る（EPA 2010）。

9
10 ⑧2 世代生殖・発生毒性試験（マウス）

11 CD-1マウス（雌雄、各群20匹）にアクリルアミド（0、3、10、30 ppm : 0、0.81、
12 3.19、7.22 mg/kg体重/日）を7日間飲水投与する試験が行われた。その後、98日間交
13 配のために雌雄（F0）を同居させ投与を継続し、その後雌マウスは分娩まで投与を継
14 続した。得られたF1マウスを一腹の匹数を雌雄2匹ずつに選別し、親マウスと同量の
15 飲水投与を行った。生後74日目に雌のF1マウスを同腹でない雄マウスと交配させ、
16 F2マウスへの影響が観察された。また、F0雄は投与98日目にアクリルアミド未投与
17 の雌と交配させ、優性致死について調べられた。神経毒性を評価するために握力テス
18 トを行った。

19 F0の30 ppm投与群で、一腹当たりの生存児数が減少し、雄の30 ppm投与群で前肢
20 及び後肢握力、雌の10 ppm以上投与群で前肢握力の低下がみられた。優性致死試験
21 において、30 ppm投与群で早期胚吸収数、胎児死亡数及び総胚損失数の増加がみら
22 れ、生存胎児数の減少がみられた。F1の30 ppm投与群で、一腹当たりの生存児数及
23 び体重の減少がみられ、雄の10 ppm以上投与群で前肢握力の低下がみられた（Chapin
24 et al. 1995）。

25 EPA（2010）は、Chapinら（1995）の試験から、マウスの生殖毒性のNOAELを
26 10 ppm（3.19 mg/kg体重/日）、LOAELを30 ppm（7.22 mg/kg体重/日）としている
27 （EPA 2010）。

28
29 ⑨2 世代生殖・発生毒性試験（ラット）

30 F344ラット（F0、雌雄、各群30匹）におけるアクリルアミド（0、0.5、2.0、5.0 mg/kg
31 体重/日）の飲水投与試験が行われた。10週間の投与後に交配を行い、雌ラットは分
32 娩後、授乳1週間後まで投与が継続された。得られたF1ラット（雌雄、各群30匹）に
33 も親ラットと同量の飲水投与を行い、11週間後に交配させ、F2ラットへの影響が観
34 察された。また、F0雄は交配を終えて雌と離れた後も投与を継続し、64日後に2日間
35 あけてからアクリルアミド未投与の雌と交配させ、優性致死について調べられた。

36 0.5 mg/kg体重/日以上投与群のF0雄に体重増加抑制がみられ、雌では交配前のF0
37 で0.5 mg/kg体重/日以上投与群、妊娠期のF1で2.0 mg/kg体重/日以上投与群、交配前

1 のF1、妊娠期のF0、授乳期のF0及びF1で5.0 mg/kg体重/日投与群に体重増加抑制が
2 みられた。頭位傾斜がF0雄の0.5及び5.0 mg/kg体重/日投与群、F1雄の5.0 mg/kg体重
3 /日投与群にみられ、後肢開脚幅の増加がF0雄の0.5及び5.0 mg/kg体重/日投与群、F0
4 雌の2.0 mg/kg体重/日以上投与群でみられた。F0及びF1において、着床数及び一腹当
5 たりりの出生時生存児数の減少、着床後胚損失率の増加が5.0 mg/kg体重/日投与群でみ
6 られた。授乳期の影響として、F1及びF2の5.0 mg/kg体重/日投与群で生後4日目まで
7 の生存率が減少した。5.0 mg/kg体重/日投与群のF1雄において、神経毒性として軽
8 度から中度の末梢神経軸索の断片化及び肥大がみられたが、F1雌では脊髄に変化はみ
9 られなかった。優性致死試験において、5.0 mg/kg体重/日投与群で一腹当たりの総着
10 床数及び生存着床胚数 (live implants/litter) の減少、着床前後胚損失数の増加がみ
11 られた。

12 これらの結果から、著者らは出生前優性致死のNOELを2.0 mg/kg体重/日、体重増
13 加抑制及び神経毒性から成体ラットの全身毒性のNOELを0.5 mg/kg体重/日以上とし
14 ている (Tyl et al. 2000a)。

15

16 ⑩発生毒性試験 (マウス)

17 CD-1マウス (雌、各群30匹) にアクリルアミド (0、3、15、45 mg/kg体重/日) を
18 妊娠6~17日まで強制経口投与する試験が行われた。45 mg/kg体重/日投与群で母動物
19 の体重増加抑制、後肢開脚幅の増加がみられ、胎児では45 mg/kg体重/日投与群で体
20 重減少及び3 mg/kg体重/日以上で過剰肋骨の発現頻度の増加がみられたが奇形はみ
21 られなかった (Field et al. 1990)。

22 EPA (2010) は、Fieldら (1990) の試験から、マウスの母体毒性 (体重増加抑制)
23 のNOAELを15 mg/kg体重/日、LOAELを45 mg/kg体重/日とし、胎児の発達毒性の
24 NOAELを最高用量の45 mg/kg体重/日としている (EPA 2010)。

25

26 ⑪発生毒性試験 (マウス)

27 マウスの雌にアクリルアミド (0、25 µg/kg 体重/日) を妊娠6日目から分娩まで
28 強制経口投与 (対照群20匹、投与群40匹) 又は通常食の30%をポテトチップスと
29 して投与 (20匹) する試験が行われ、妊娠14、16、17日の胎児及び新生児について
30 調べられた。

31 母動物の病理組織学的検査において、強制経口投与群及び混餌投与群で、肝臓、腎
32 臓、心筋、骨端軟骨に異常がみられた。強制経口投与群で流産率の増加がみられ、混
33 餌投与群で新生児の死亡率の増加がみられた。また、両投与群で胎児及び新生児の総
34 数の減少、頭殿長及び体重の低値がみられ、体重の低値は17日目の胎児で顕著であ
35 り、混餌投与群で最も低値であった。先天性奇形として、脊柱後弯症、片側及び両側
36 の前肢及び後肢の奇形、頸部短縮 (smaller neck region)、尾のねじれ、頭部の皮膚
37 出血による表面上の斑点、体幹表面上の血腫が両投与群でみられ、混餌投与群でわず

1 かに顕著であった。軸性及び四肢の骨化に 14 日目の胎児で遅延がみられ、骨化中心
2 の長さが 14、16、17 日目の胎児で減少した。混餌投与群で骨化中心の欠落がみられ
3 た (El-Sayyad et al. 2011a)。

4 5 ⑫発生毒性試験 (ラット)

6 SDラット (雌、各群29~30匹) にアクリルアミド (0、2.5、7.5、15 mg/kg体重/
7 日) を妊娠6~20日まで強制経口投与する試験が行われた。15 mg/kg体重/日投与群で
8 母動物の体重増加抑制がみられ、胎児の2.5 mg/kg体重/日以上で過剰肋骨の発現頻度
9 の増加がみられたが奇形はみられなかった (Field et al. 1990)。

10 EPA (2010) は、Fieldら (1990) の試験から、ラットの母体毒性 (体重増加抑制)
11 のNOAELを7.5 mg/kg体重/日、LOAELを15 mg/kg体重/日とし、胎児の発達毒性の
12 NOAELを最高用量の15 mg/kg体重/日としている (EPA 2010)。

13 14 ⑬発生毒性試験 (ラット)

15 SDラット (雌、各群4匹) にアクリルアミド (0、25、50、100 ppm : 0、3.72、
16 7.89、14.56 mg/kg 体重/日) を妊娠6日目から分娩後21日目まで飲水投与する試験
17 が行われた。アクリルアミドを投与した母動物から得られた児動物は生後4日目に大
18 部分が雌雄各4匹になるよう一腹8匹に選別した。また、未投与の2匹の母動物から
19 得られた児動物に生後2~21日目までアクリルアミド (50 mg/kg/日) を週3回腹腔
20 内投与し、母動物を介さない児動物の毒性が調べられた。

21 母動物において、100 ppm 投与群に哺育2日目から歩行異常がみられ、21日目に
22 は重度に進行した。また神経毒性症状が進行するにつれて体重減少がみられた。50
23 ppm 投与群でも、哺育18日目から軽度な歩行異常がみられた。摂餌量及び飲水量の
24 減少が授乳期の100 ppm 投与群にみられた。妊娠期において影響はなく着床数、出
25 生児率及び性比に対する変化はみられなかった。

26 アクリルアミドを投与した母動物から得られた児動物 (雌雄、各群3~8匹) では
27 投与に関連した一般状態の変化はみられなかったが、腹腔内投与した児動物 (雄4匹、
28 雌5匹) では生後15日目から歩行異常がみられた。母動物に100 ppm 投与した児動
29 物及び腹腔内投与した児動物に体重減少がみられた。

30 病理組織学的検査では、母動物に100 ppm 投与した児動物の雄ラット全てに精子
31 形成の遅れがみられた。腹腔内投与した児動物の雄ラット全てにも同様な影響がみら
32 れた (Takahashi et al. 2009)。

33
34

1 (7) 発達神経毒性試験

2 ①発達神経毒性試験 (ラット)

3 Albino ラットの雌 (45 匹) にアクリルアミド (0、10 mg/kg 体重/日) を妊娠 7 日
4 目から分娩まで強制経口投与して得られた児動物 (出生前投与群、6 匹)、妊娠 7 日
5 目から分娩後 28 日目まで強制経口投与して得られた児動物 (周産期投与群、6 匹) 及
6 びアクリルアミドを投与していない母動物から得られた児動物 (対照群、6 匹) の、
7 外見及び小脳の発達に関して調べられた。

8 投与された母動物に分娩後、運動失調、後肢開脚幅の増加、後肢脆弱、最終的に後
9 肢麻痺がみられた。十分な授乳が行われなかったため、周産期投与群の児動物に栄養
10 失調がみられた。また、両投与群の児動物に毛生、耳介の開展及び開眼までの期間に
11 遅れがみられ、体重増加抑制もみられた。両投与群の児動物の発達中の小脳において、
12 チオバルビツール酸反応物質の増加及び酸化ストレスの増加に伴う還元型グルタチ
13 オン、総チオール、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 及びペルオキシダーゼ活
14 性の減少がみられ、周産期投与群でより顕著であった。病理組織学的検査において、
15 両投与群の児動物の顆粒細胞層の増殖の遅延、細胞移動及び細胞分化の遅延及びプル
16 キンエ細胞消失がみられた。また、電子顕微鏡検査において、周産期投与群の児動物
17 でプルキンエ細胞の微小空胞化及び細胞消失がみられた (Allam et al. 2011) 。

18

19 ②発達神経毒性試験 (ラット)

20 Albino ラットの雌にアクリルアミド (0、30 mg/kg 体重/日) を妊娠 6 日目から分
21 娩後 4 週間まで強制経口投与 (対照群 20 匹、投与群 40 匹) 又は通常食の 30% をポテ
22 トチップスとして投与 (20 匹) する試験が行われた。

23 強制経口投与群及び混餌投与群で児動物の成長抑制、体重増加抑制及び脳重量減少
24 がみられた。超微細構造分析で、両投与群の 3 週齢の児動物に小脳皮質表面の未熟な
25 襞の減少がみられた。光学顕微鏡検査では、両投与群の児動物に小脳の内及び外顆粒
26 細胞層の崩壊による組織構造の変化がみられた。1 週齢の児動物に核溶解又は核濃縮
27 による萎縮を伴うプルキンエ細胞数の減少、3 及び 4 週齢の児動物に内顆粒細胞層崩
28 壊がみられた。これらの組織学的変化は混餌投与群でより顕著であった。プルキンエ
29 細胞の電子顕微鏡検査では、両投与群の 3 週齢の児動物にヘテロクロマチンの凝集を
30 伴う核の萎縮、核溶解及び核クロマチンの変性を伴う核膜の破壊がみられた。細胞小
31 器官での構造及び分布の異常、粗面小胞体の崩壊、ポリリボゾームの正常配列の欠如、
32 ミトコンドリアの膨張及び欠如及びゴルジ装置の伸張及び肥大がみられた。腓腹筋で
33 は、筋原線維の変性がみられ、混餌投与群でより顕著であった (El-Sayyad et al.
34 2011b) 。

35

③発達神経毒性試験（ラット）

F344 ラットの雌にアクリルアミド（0、0.1、0.3、1.0、5.0 mg/kg 体重/日）を妊娠 6 日目から分娩まで強制経口投与する試験が行われた。生後 1 日目に、一腹当たりの雌雄を 4 匹ずつに分け、生後 1～21 日目に母動物と同じ用量を児動物に強制経口投与した。生後 22 日目に離乳させ、同腹同性の児動物をまとめて飼育し、強制経口投与と同じ用量で飲水投与する試験に変更し、85 日まで継続した。レバー押しの試験期間中は食物強化刺激³（固形飼料）を得る動機付けのために給餌の量を制限し、一腹当たり雌雄各 1 匹の児動物を用いて、約 6～12 週齢の児動物に強化刺激を得るレバー押しの累進比率スケジュールによる試験を行った。累進比率スケジュールを 14 セッション設け、約 6 週間で完了した。

Tukey の HSD 検定（事後解析：post hoc tests）では、対照群と比較して 5 mg/kg 体重/日投与群で強化刺激の獲得数の減少及び反応率の低下がみられた。どの投与群においても、強化刺激獲得後の次のレバー押しまでの休止時間、及び体重に差異はみられなかった。（Garey and Paule 2007）。

さらに、Garey and Paule（2010）では、上述の試験と同様のプロトコールで児動物を離乳させるまでアクリルアミドの投与を行い、8 か月齢まで飲水投与を継続した。レバー押しの試験期間中は上述の試験と同様に給餌を制限し、一腹当たり雌雄各 1 匹（雌雄、各群 8～9 匹）を用いて、レバー押しの増分反復獲得（IRA：incremental repeated acquisition）課題を 52 セッション設け、生後 36～240 日目まで行った。

Tukey の HSD 検定では、5 mg/kg 体重/日投与群で対照群と比較して課題完了率の低下及び反応率の低下がみられたが、課題の正確性に影響はみられなかった。累進比率課題を実施した Garey and Paule（2007）と合わせて考えると、この反応率の低下は食欲（appetitive motivation）の低下によるものであることが示唆されたとしている（Garey and Paule 2010）。

④発達神経毒性試験（ラット）

F344 ラットの雌（88 匹）にアクリルアミド（0、0.5、1.0、2.5、5、10 mg/kg 体重/日）を妊娠 7 日目から分娩まで強制経口投与する試験が行われた。生後 1 日目に、一腹当たりの児動物を性比が同じになるよう最低 7 匹ずつに選別し、生後 1～22 日目まで児動物（各群 5～10 匹）に母動物と同じ用量を強制経口投与し、児動物の行動に及ぼす影響について調べた。

1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で体重増加抑制がみられた。開眼及び毛生までの期間に影響はみられなかったが、10 mg/kg 体重/日投与群で耳介の開展までの期間に遅れがみられた。正向反射（生後 4～7 日目）、前肢握力（生後 12～16 日目）、

³ 強化刺激（Reinforcer）：ある反応の自発に後続して起こる環境事象。たとえば、反応の直後に提示される餌や水（提示に伴う環境事象の変化を含む）。

1 オープンフィールドでの活動性（生後 19 及び 20 日目）に有意差はみられなかった。
2 10 mg/kg 体重/日投与群で傾斜板（負の走地性）⁴（生後 8～10 日目）の反応低下がみ
3 られ、ローターロッドテスト⁵（生後 21 及び 22 日目）による落下までの時間に用量
4 依存的な減少傾向がみられた（Garey et al. 2005）。

5 また、Garey らのグループは上述の試験結果を踏まえ、F344 ラット（雌、各群 48
6 ～58 匹）にアクリルアミド（0、0.1、0.3、1.0、5.0 mg/kg 体重/日）を妊娠 6 日目か
7 ら分娩まで強制経口投与する試験が行われた。生後 1 日目に、一腹当たりの児動物を
8 性比が同じくなるよう最低 7 匹ずつに選別し、生後 1～21 日まで児動物に母動物と同
9 じ用量を強制経口投与した。

10 5.0 mg/kg 体重/日投与群で生後 1 日目の児動物の体重が対照群と比較して減少し、
11 雄においてはその後 22 日目まで体重増加抑制がみられた。児動物の毛生、耳介の開
12 展、開眼までの期間に影響はみられなかった。正向反射（生後 4～7 日目）、負の走
13 地性（生後 8～10 日目）、前肢握力（生後 12～16 日目）、ローターロッドテスト（生
14 後 21 及び 22 日目）に影響はみられなかったが、5.0 mg/kg 体重/日投与群の児動物で
15 オープンフィールドでの活動性（生後 19 及び 20 日目）が 30～49%低下した（Ferguson
16 et al. 2010）。

17

18 ⑤発達神経毒性（ラット）

19 SD ラット（雌、各群 12 匹）にアクリルアミド（0、5、10、15、20 mg/kg 体重/
20 日）を妊娠 6 日目から分娩後 10 日目まで強制経口投与する試験が行われた。生後 0
21 日目に一腹の匹数を雌雄 6 匹ずつとした。また、一腹当たり雌雄各 1 匹を用いて生後
22 13、17、21 及び 59 日目に神経行動学テストを行った。15 mg/kg 体重/日以上投与群
23 において児動物の授乳期の死亡率増加がみられた。母動物において、15 mg/kg 体重/
24 日以上投与群の妊娠期及び 10 mg/kg 体重/日以上投与群の授乳期に体重増加抑制がみ
25 られ、15 mg/kg 体重/日以上投与群で後肢開脚幅の増加がみられた。離乳前（生後 21
26 日目まで）の児動物の雌では 5 mg/kg 体重/日以上投与群に、雄では 10 mg/kg 体重/
27 日以上投与群に体重増加抑制がみられ、離乳後では 15 mg/kg 体重/日投与群の雄のみ
28 に抑制がみられた。

29 神経行動学テストでは、自発運動活性の低下が生後 21 日目の雌の 15 mg/kg 体重/
30 日投与群にみられ、離乳後の生後 22 日目の雌雄に聴覚驚愕反応の低下がみられたが、
31 生後 59 日目の成熟ラットでは、雌のみに聴覚驚愕反応低下がみられた。受動的回避
32 テスト及び神経系の組織学的検査に影響はみられなかった。これらの結果から、著者

⁴ 負の走地性（Negative Geotaxis）：動物を傾斜板上に頭を下に向けて置いたときに発現する上
方に向き直る運動または上方に登る運動を評価する。

⁵ ローターロッドテスト（Rotor Rod Test（回転棒試験））：一定の速度で回転する棒上に動物
を置き、落下するまでの時間あるいは頻度をもって運動協調性の障害の程度を評価する試験。

1 らは発達毒性の NOAEL を 5 mg/kg 体重/日、母体毒性の NOAEL を 5 mg/kg 体重/
2 日、発達神経毒性の NOAEL を 10 mg/kg 体重/日としている (Wise et al. 1995)。

3

4 ⑥発達神経毒性試験 (ラット)

5 SD ラット (雌、各群 3 匹) にアクリルアミド (0、50、100、200 ppm : 0、9.9、
6 16.7、22.2 mg/kg 体重/日) を妊娠 10 日目から分娩後 21 日目まで飲水投与する試験
7 が行われた。生後 3 日目に一腹当たりの児動物を 8 匹 (雌雄各 4 匹) に選別した。母
8 動物への影響として、200 ppm 投与群において飲水量の減少、用量依存的な摂餌量の
9 減少及び 100 ppm 以上投与群において体重増加抑制がみられた。着床数、生存児率
10 及び性比に影響はみられなかった。児動物への影響として、50 ppm 以上投与群の雄
11 及び 100 ppm 以上投与群の雌の児動物において生後 2 日目から体重減少がみられた。
12 離乳時の病理組織学的検査において、雌雄の 200 ppm 投与群に小脳での外顆粒細胞
13 層の増加がみられ、100 ppm 以上投与群の雄及び 200 ppm 投与群の雌において肝臓
14 及び脾臓の髄外造血の減少がみられた。また、雄の 100 ppm 以上投与群において精
15 子形成の遅れがみられたが、精巣上体への影響はみられなかった。離乳時及び生後 11
16 週目に行った形態計測では、離乳時の 200 ppm 投与群の雄で坐骨神経の密度及び 3µm
17 未満の有髓神経の増加がみられたのみであった。

18 著者らは、母体毒性の影響で栄養不良になり、児動物の乳汁からのアクリルアミド
19 曝露が少なかったことが、成長遅延以外にアクリルアミド誘発性の毒性がなかった原
20 因と考えられたとしている (Takahashi et al. 2008)。

21 なお発生毒性試験⑬に記載した前述の試験の続報では、SD ラット (雌、各群 4 匹)
22 にアクリルアミド (0、25、50、100 mg/L : 0、3.72、7.89、14.56 mg/kg 体重/日)
23 を妊娠 6 日目から分娩後 21 日目まで飲水投与する試験、また、未投与の 2 匹の母動
24 物から得られた児動物に生後 2~21 日目までアクリルアミド (50 mg/kg/日) を週 3
25 回腹腔内投与し、母動物を介さない児動物の神経毒性を調べる試験が行われている。

26 母動物において、100 mg/L 投与群に哺育 2 日目から歩行異常がみられ、21 日目には
27 重度に進行した。また神経毒性症状が進行するにつれて体重減少がみられた。50
28 mg/L 投与群でも、哺育 18 日目から軽度な歩行異常がみられた。腹腔内投与した児動
29 物にも歩行異常がみられ、母動物に 100 mg/L 投与した児動物及び腹腔内投与した児
30 動物に体重減少がみられた。病理組織学的検査では、50 mg/L 以上投与群の母動物及
31 び腹腔内投与した児動物の三叉神経で神経節細胞の中心性染色質溶解が、100 mg/L
32 投与群の母動物及び腹腔内投与した児動物に坐骨神経の軸索変性及び直径 3µm 未満
33 の有髓神経の増加がみられた。100 mg/L 投与群の母動物には小脳分子層に点状のシ
34 ナプトフィジン免疫反応構造の増加もみられた (Takahashi et al. 2009)。

35

1 ⑦発達神経毒性試験（ラット）

2 SD ラット（雌、各群 6 匹）に、アクリルアミド（0、4、20、100 ppm）を妊娠 10
3 日目から分娩後 21 日目に児動物が離乳するまで飲水投与する試験が行われた。生後 4
4 日目に一腹当たりの児動物を雄 8 匹（足りない場合には雌も）に選別した。生後 21
5 日目及び 77 日目に雄の児動物（各群 10～12 匹）を用いて免疫組織化学的検査を行っ
6 た。また、未投与の 16 匹の母動物から得られた児動物（各群 12 匹）に生後 4～21
7 日目までアクリルアミド（0、50 mg/kg 体重/日）を週 3 回腹腔内投与し、母動物を介
8 さない児動物の毒性が調べられた。

9 100 ppm 投与群及び腹腔内投与した児動物に体重及び脳の絶対重量の減少がみら
10 れた。100 ppm 投与群及び腹腔内投与した児動物で生後 21 日目に海馬の歯状回門で
11 リーリン陽性細胞及びニューロン特異的核タンパク質（NeuN : Neuron-specific
12 nuclear protein）陽性細胞の密度が増加した。生後 77 日目には 20 ppm 以上投与群
13 及び腹腔内投与した児動物で NeuN 陽性細胞のみの密度が増加した。20 ppm 以上投
14 与群及び腹腔内投与した児動物で生後 21 日目に顆粒細胞下帯（SGZ）で増殖性細胞
15 核抗原（PCNA : Proliferating cell nuclear antigen）陽性細胞が減少した。。100 ppm
16 投与群で生後 21 日目に SGZ で、ダブルコルチン及びジヒドロピリミジナーゼ様 3 タ
17 ンパク質（dihydropyrimidinase-like 3）陽性細胞が減少した（Ogawa B et al. 2012）。

18

19 ⑧発達神経毒性試験（ラット）

20 SD ラット（雌、各群 4 匹）にアクリルアミド（0、25、50、100 ppm : 0、3.72、
21 7.89、14.56 mg/kg 体重/日）を妊娠 6 日から分娩後 21 日に児動物が離乳するまで飲
22 水投与する試験が行われた。生後 3 日目に一腹の匹数を 8 匹とし、大部分が雌雄各 4
23 匹になるように選別した。また、未投与の 2 匹の母動物から得られた児動物に生後 2
24 ～21 日目までアクリルアミド（0、50 mg/kg 体重/日）を週 3 回腹腔内投与し、母動
25 物を介さない児動物の毒性が調べられた。

26 母動物において、100 ppm 投与群で哺育 2 日目から歩行障害がみられ、症状が進行
27 していくのと並行して体重増加抑制がみられた。50 ppm 投与群でも、哺育 18 日目か
28 ら軽度な歩行異常がみられた。摂餌量及び飲水量の減少が授乳期の 100 ppm 投与群
29 にみられた。妊娠期に影響はなく、着床数、出生児率及び性比に対する変化はみられ
30 なかった。児動物において、アクリルアミドを投与した母動物から得られた児動物（雌
31 雄、各群 3～8 匹）では投与に関連した一般状態の変化はみられなかったが、腹腔内
32 投与した児動物（雄 4 匹、雌 5 匹）では生後 15 日目から歩行異常がみられた。母動
33 物に 100 ppm 投与した児動物及び腹腔内投与した児動物において体重減少がみられ
34 た。免疫組織化学的検査において、海馬の歯状回門でリーリン陽性細胞の密度が雄の
35 50 ppm 以上投与群、雌の 100 ppm 投与群及び腹腔内投与した雌で増加した。グルタ
36 ミン酸デカルボキシラーゼ 67 陽性細胞の密度が雄の 50 ppm 以上投与群及び腹腔内
37 投与した雄で増加した。カルビジン D28K 陽性細胞は雄の 25 ppm 投与群においての

1 み増加した。神経芽細胞を産生する SGZ でアポトーシス小体の減少が雄の 100 ppm
2 投与群及び腹腔内投与した雄でみられた。PCNA の減少が雄の 25 ppm 以上投与群で
3 みられた。著者らは、神経発達期に、母動物を介しての低用量のアクリルアミド曝露
4 が引き起こす神経の発達障害及び神経細胞の誤移動に対して、修正するための代償性
5 の調節メカニズムが存在することが示唆されたとし、LOAEL を 25 ppm (3.72 mg/kg
6 体重/日) としている (Ogawa B et al. 2011)。

7 8 ⑨発達神経毒性試験 (ラット)

9 Wistar outbred ラットの (雄、各群 18 匹) にアクリルアミド (0、30 mg/kg 体重/
10 日) を生後 21~46 日目まで強制経口投与する試験が行われた。投与群に体重増加抑
11 制がみられ、各群 12 匹に行った神経行動学テストでは、後肢開脚幅の増加、後肢握
12 力の低下、自発運動の低下がみられた。47 日目に屠殺し、脊髄、坐骨神経及び小脳
13 を用いて遺伝子の転写への影響を調べると、脊髄では筋収縮に関与する Myl1pf 遺伝子、
14 坐骨神経では神経因性疼痛を制御するオピオイド受容体遺伝子 Oprk 1、小脳ではド
15 ーパミン作動性ニューロンの発達及び維持に必要な核受容体遺伝子 Nr4a2 の発現がい
16 ずれも顕著に抑制された (Seale et al. 2012)。

17 18 (8) 遺伝毒性試験

19 ① *in vitro* 試験 (ヒト細胞を含む)

20 アクリルアミドの *in vitro* 試験の結果を表○に示す。

21 22 a. 微生物遺伝子突然変異

23 *Salmonella typhimurium* の複数の菌株又は *Escherichia coli* WP2uvrA-を用い
24 た復帰突然変異試験においては、代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった
25 (Hashimoto and Tanii 1985、Jung et al. 1992、Knaap et al. 1988、Lijinsky and
26 Andrews 1980、Müller et al. 1993、Tsuda et al. 1993、Zeiger et al. 1987)。

27 28 b. 微生物 DNA 損傷/修復

29 代謝活性化の有無にかかわらず、*S. typhimurium* の TA1535/pSK1002 及び
30 OY1002/2E1 を用いた *umu* 試験は陰性であったが (Koyama et al. 2011b)、
31 *Batillus subtilis* を用いた *rec* アッセイでは陽性であった (Tsuda et al. 1993)。

32 33 c. 哺乳類細胞遺伝子突然変異

34 ヒトリンパ芽球株化細胞 (TK6) を用いた遺伝子突然変異試験において、代謝活
35 性化なしで弱陽性反応が示された。また、TK6 株化細胞ではヒト肝臓ミクロソーム
36 による代謝活性化でラット S9 による代謝活性化よりも強い陽性反応が示された
37 (Koyama et al. 2011b)。

1 チャイニーズハムスターV79H3細胞を用いた試験では、HPRT遺伝子座では突
2 然変異を誘発しなかったが(Tsuda et al. 1993)、マウスリンパ腫細胞L5178Y TK^{+/+}
3 を用いた試験では代謝活性化なしで陽性反応がみられた(Mei et al. 2008)。

4 5 d. 哺乳類細胞染色体異常

6 チャイニーズハムスター細胞を用いた試験において、染色体異常(Knaap et al.
7 1988、Tsuda et al. 1993、Oliveira et al. 2009)、倍数性(Tsuda et al. 1993、
8 Warr et al. 1990)及び紡錘体障害(Adler et al. 1993、Warr et al. 1990)が誘発
9 された。また、小核試験では、ヒトヘパトーマG2細胞(Jiang et al. 2007)及び
10 TK6細胞(Koyama et al. 2011b)で陽性反応がみられ、ラット精子細胞(Lähdetie
11 et al. 1994)では陰性反応がみられた。

12 13 e. 哺乳類細胞姉妹染色分体交換

14 チャイニーズハムスターV79細胞において、姉妹染色分体交換が誘発された
15 (Knaap et al. 1988、Tsuda et al. 1993、Martins et al. 2007)。

16 17 f. 哺乳類細胞DNA損傷/修復及びDNA付加体形成

18 ヒトヘパトーマG2細胞を用いたコメット試験は陽性であり、8-OHdGの増加が認
19 められた(Jiang et al. 2007)。マウスの精巣細胞及びヒトの末梢血リンパ球を用
20 いたコメット試験は陰性であった(Hansen et al. 2010)。また、ヒト乳腺上皮細
21 胞を用いた不定期DNA合成試験は陽性であったが、ラットの培養肝細胞を用いた
22 試験では陰性であった(Butterworth et al. 1992)。

23 チャイニーズハムスターV79細胞(Martins et al. 2007)、マウス胚線維芽細胞
24 (Besaratnia and Pfeifer 2004)、ヒト気管支上皮細胞(Besaratinia and Pfeifer
25 2004)及びTK6細胞(Koyama et al. 2011b)においてDNA付加体が形成されたが、
26 マウスリンパ腫細胞L5178Y TK^{+/+}(Mei et al. 2008)、AHH-1及びh2E1v2細胞
27 (Koyama et al. 2011b)では検出されなかった。

28 29 g. 哺乳類細胞細胞形質転換

30 マウス株化細胞(C3H/10T1/2、NIH/3T3、BALB/c3T3)及びシリアンハムスタ
31 ー胚細胞で細胞形質転換が誘発されたが(Banerjee and Segal 1986、Park et al.
32 2002、Tsuda et al. 1993)、C3H/10T1/2細胞では陰性結果も示された(Abernethy
33 and Boreiko 1987)。

34 35 ② *in vivo* 試験

36 アクリルアミドの *in vivo* 試験の結果を表○に示す。

1 a. 遺伝子突然変異

2 マウスに腹腔内投与した試験において、リンパ球の tk 及び HPRT 遺伝子座 (Von
3 Tungeln et al. 2009) 及び lac Z 遺伝子座 (Hoorn et al. 1993) に突然変異の増加
4 がみられ、飲水投与した試験においては、リンパ球の HPRT 遺伝子座 (Manjanatha
5 et al. 2006)、肝臓及び精巣の cII 遺伝子座 (Wang RS et al. 2010) に突然変異の
6 増加がみられた。また、ラットに飲水投与した試験において、精巣の gpt 遺伝子座
7 (Koyama et al. 2011a)、リンパ球の HPRT 遺伝子座、骨髄及び甲状腺の cII 遺
8 伝子座 (Mei et al. 2010) に突然変異の増加がみられたが、肝臓の gpt 遺伝子座
9 (Koyama et al. 2011a)、精巣、乳腺及び肝臓の cII 遺伝子座 (Mei et al. 2010)
10 には増加はみられなかった。

11 b. 染色体異常

12 マウスの染色体異常試験においては、精母細胞及び一次分裂受精卵で陽性 (Adler
13 1990、Pacchierotti et al. 1994、Marchetti et al. 1997)、脾臓及び精原細胞で陰
14 性 (Backer et al. 1989、Kligerman et al. 1991、Adler 1990、Adler et al. 1988)、
15 骨髄では陽性及び陰性の両方の結果が示された (Shiraishi 1978、Adler et al. 1988、
16 Čihák and Vontorková 1988)。ラットでは骨髄で陰性であった (Krishna and
17 Theiss 1995)。

18 また、マウスの試験において、倍数性及び異数性 (Shiraishi 1978) が誘発され
19 たが、シナプトネマ構造異常は弱陽性又は陰性であり (Backer et al. 1989)、紡
20 錘体障害は誘発されなかった (Adler et al. 1993)。

21
22
23 マウスの小核試験では、骨髄、脾臓、精子細胞で陽性 (Adler et al. 1988、Čihák
24 and Vontorková 1988、1990、Knaap et al. 1988、Backer et al. 1989、Kligerman
25 et al. 1991、Collins et al. 1992、Russo et al. 1994)、網状赤血球では陽性 (Russo
26 et al. 1994、Manjanatha et al. 2006、Zeiger et al. 2009、Ghanayem et al. 2005b)
27 又は陰性の結果 (Von Tungeln et al. 2009) が示された。

28 ラットでは、精子細胞で陽性 (Xiao and Tates 1994、Lähdetie et al. 1994)、
29 網状赤血球で陰性 (Mei et al. 2010)、骨髄では陽性又は陰性の結果が示された
30 (Yener and Dikmenli 2009、Koyama et al. 2011a)。

31 c. 優性致死

32 マウス及びラットに飲水、腹腔内又は経皮投与した優性致死試験において、どの
33 投与経路においても陽性であった (Adler et al. 2000、Chapin et al. 1995、
34 Gutierrez-Espeleta et al. 1992、Sakamoto and Hashimoto 1986、Shelby et al.
35 1987、Smith et al. 1986、Sublet et al. 1989、Tyl et al. 2000a、2000b、Working
36 et al. 1987a、Zenick et al. 1986)。

1 d. 遺伝性転座

2 マウスに腹腔内又は経皮投与した試験において、遺伝性転座がみられた (Adler
3 1990、Adler et al. 1994、2004、Shelby et al. 1987)。

5 e. 姉妹染色分体交換

6 マウスの精原細胞及び脾臓において、姉妹染色分体交換が誘発された (Russo et
7 al. 1994、Backer et al. 1989、Kligerman et al. 1991)。

9 f. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成

10 マウス及びラットの試験において、多くの臓器で DNA 損傷 (Sega and Generoso
11 1990、Dobrzynska 2007、Ghanayem et al. 2005b、Recio et al. 2010、Koyama et
12 al. 2011a) 及び不定期 DNA 合成 (Butterworth et al. 1992、Sega et al. 1990) が
13 誘発されたが、一部で陰性の結果もみられた (Ghanayem et al. 2005b、Recio et al.
14 2010、Butterworth et al. 1992)。

15 マウス及びラットの多くの臓器で DNA 付加体が形成された (Sega et al. 1990、
16 Segerbäck et al. 1995、Gamboa da Costa et al. 2003、Doerge et al. 2005c、Von
17 Tungeln et al. 2009、Koyama et al. 2011a、Zeiger et al. 2009)。

19 g. 非哺乳類遺伝子突然変異

20 体細胞突然変異及び組換え (Batiste-Alentorn et al. 1991、Knaap et al. 1988、
21 Tripathy et al. 1991) 及び伴性劣性致死 (Tripathy et al. 1991) がショウジョウ
22 バエ幼虫の混餌投与試験で誘発された。

24 表〇 遺伝毒性試験結果 (*in vitro*)

試験名	対象	試験結果		試験条件	著者名、 発行年
		代謝活性化 あり	なし		
原核生物					
a. 微生物遺伝子突然変異					
復帰突然変異	<i>Salmonella.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	— (+)	—	10,000 µg/plate (TA100、 TA98 の 100 µg/plate の活性化	10 ~ 10,000 µg/plate Zeiger et al. 1987

				ありの時のみ (+)		
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA97、TA1535	—	—	10,000 μg/plate	100 ~ 10,000 μg/plate	Zeiger et al. 1987
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537	—	—	100 mg/plate	1 ~ 100 mg/plate	Knaap et al. 1988
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	—	—	50 mg/plate	0.5 ~ 50 mg/plate	Tsuda et al. 1993
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	—	—	1,000 μg/plate	~ 1,000 μg/plate	Lijinsky and Andrews 1980
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA102	—	—	5,000 μg/plate	~ 5,000 μg/plate	Muller et al. 1993 Jung et al. 1992
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	—	—	5,000 μg/plate	0.5 ~ 5,000 μg/plate	Hashimoto and Tanii 1985
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	—	—	30 mg/plate	0.001 ~ 3.0 mg/plate 又は 3.0 ~ 30 mg/plate	Bull et al. 1984a
復帰突然変異	<i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA-	—	—	50 mg/plate	0.5 ~ 50 mg/plate	Tsuda et al. 1993
遺伝子突然変異	<i>Klebsiella.pneumoni</i> <i>ae ur- pro-</i>	ND	—	10 mg/mL	2~10 mg/mL	Knaap et al. 1988
b. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成						

DNA 損傷	<i>S. typhimurium</i> TA1535/pSK1002	—	—	10 mM	2~10 mM	Koyama et al. 2011b
DNA 損傷	<i>S. typhimurium</i> OY1002/2E1	ND	—	10 mM	2~10 mM	Koyama et al. 2011b
DNA 修復	<i>Batillus subtilis</i> H17 (rec ⁺)及び M45 (rec ⁻)	+	+	10 mg/disk	1~50 mg/disk	Tsuda et al. 1993
真核生物						
c. 哺乳類遺伝子突然変異						
遺伝子突然変異	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/-}	ND	+	600 µg/mL	600 ~ 850 µg/mL	Moore et al. 1987
遺伝子突然変異	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/-} , tk 座	ND	+	12 mM	8~18 mM	Mei et al. 2008
遺伝子突然変異	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/-} 、 HPRT 座、tk 座	—	—	(細胞毒性濃度のみ)	0.5 ~ 7.5 mg/mL	Knaap et al. 1988
遺伝子突然変異	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/-} 、 HPRT 座 (哺乳類細胞との共培養活性)	+	+	0.3 mg/mL	0.1 ~ 0.5 mg/mL	Knaap et al. 1988
遺伝子突然変異	チャイニーズハムスターV79H3、HPRT 座	ND	—	7.0 mM	1.0~7.0 mM	Tsuda et al. 1993
遺伝子突然変異	ヒトリンパ芽球株化細胞 (TK6)	(+)	(+)	15 mM	5~15 mM	Koyama et al. 2011b
遺伝子突然変異	ヒトリンパ芽球株化細胞 (AHH-1)	ND	(+)	3.0 mM	~3.0 mM	Koyama et al. 2011b
遺伝子突然変異	ヒトリンパ芽球株化細胞 (h2E1v2)	ND	(+)	3.0 mM	~3.0 mM	Koyama et al. 2011b

遺伝子突然変異	ヒト前骨髄球性白血病 HL-60 及び NB4 株化細胞、HPRT 座	ND	+	700 mg/L	0~700 mg/L	Ao et al. 2008
d. 哺乳類細胞染色体異常						
染色体異常	チャイニーズハムスターV79H3	ND	+	2.0 mM	0.5~5.0 mM	Tsuda et al. 1993
染色体異常	チャイニーズハムスターV79	+	+	0.1 mg/mL	0.1~3 mg/mL	Knaap et al. 1988
染色体異常	チャイニーズハムスターV79	ND	+	2.0 mM	2.0 mM	Oliveira et al. 2009
染色体異常	チャイニーズハムスターV79	ND	(+)	2,000 μ M	250 ~ 2,000 μ M	Martins et al. 2007
倍数性	チャイニーズハムスターV79H3	ND	+	1.0 mM	0.5~5.0 mM	Tsuda et al. 1993
倍数性	チャイニーズハムスター肺 LUC2 p5	ND	+	500 μ g/mL	12.5 ~ 500 μ g/mL	Warr et al. 1990
紡錘体障害	チャイニーズハムスター肺 LUC2 p5	ND	+	10 μ g/mL	10 ~ 1,000 μ g/mL	Warr et al. 1990
紡錘体障害	チャイニーズハムスター肺 DON:Wg3h	ND	+	200 μ g/mL	200 ~ 2,000 μ g/mL	Warr et al. 1990
紡錘体障害	チャイニーズハムスターV79	ND	+	0.01 mg/mL	0.01 ~ 1.0 mg/mL	Adler et al. 1993
小核	SD雄ラット精細管切片	ND	-	50 μ g/mL	5~50 μ g/mL	Lahdetie et al. 1994
小核	ヒト Hepatoma G2	ND	+	0.625 mM	0.625 ~ 2.5 mM	Jiang et al. 2007

小核	ヒトリンパ芽球株化細胞 (TK6)	—	+	15 mM	5~15 mM	Koyama et al. 2011b
小核	ヒトリンパ芽球株化細胞 (AHH-1)	ND	(+)	3 mM	~3 mM	Koyama et al. 2011b
小核	ヒトリンパ芽球株化細胞 (h2E1v2)	ND	(+)	3 mM	~3 mM	Koyama et al. 2011b
e. 姉妹染色分体交換						
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスターV79	+	+	0.3 mg/mL	0.1~1 mg/mL	Knaap et al. 1988
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスターV79	ND	+	1.0 mM	0.5~2.5 mM	Tsuda et al. 1993
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスターV79	ND	+	2,000 μ M	250 ~ 2,000 μ M	Martins et al. 2007
f. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成						
DNA 損傷	マウスの精巣細胞及びヒトの末梢血リンパ球	ND	—	5 mM	0.2~5 mM	Hansen et al. 2010
DNA 切断 (コメットアッセイ)	ヒト Hepatoma G2	ND	+	2.5 mM	2.5~20 mM	Jiang et al. 2007
酸化的 DNA 損傷	ヒト Hepatoma G2	ND	+	5 mM	1.25~20 mM	Jiang et al. 2007
不定期 DNA 合成	F344 雄ラット初代培養肝細胞	ND	—	1 mM	0.01~10 mM	Butterworth et al. 1992
不定期 DNA 合成	ヒト乳腺上皮	ND	+	1 mM	1、10 mM	Butterworth et al. 1992

DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	チャイニーズハムスターV79	ND	(+)	2,000 μ M	500 ~ 2,000 μ M	Martins et al. 2007
DNA 付加体 (N7-GA-Gua,N3-GA-Ade)	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+}	ND	-	20 mM	8~20 mM	Mei et al. 2008
DNA 付加体	Big blue マウス胚線維芽細胞 (lambdaファージ cII 導入遺伝子)	ND	+	0.0032 mM	0.0032 ~ 16 mM	Besaratini a and Pfeifer 2004
DNA 付加体	ヒト気管支上皮細胞 (TP53)	ND	+	0.32 mM	0.32、3.2 mM	Besaratini a and Pfeifer 2004
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	ヒトリンパ芽球株化細胞 (TK6)	(+)	(+)	15 mM	~15 mM	Koyama et al. 2011b
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	ヒトリンパ芽球株化細胞 (AHH-1)	ND	-	2.8 mM	0.7~2.8 mM	Koyama et al. 2011b
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	ヒトリンパ芽球株化細胞 (h2E1v2)	ND	-	2.8 mM	0.7~2.8 mM	Koyama et al. 2011b
g. 哺乳類細胞細胞形質転換						
形態学的形質転換	マウス C3H/10T1/2 clone 8	ND	+	50 μ g/mL	25 ~ 200 μ g/mL	Banerjee and Segal 1986
形態学的形質転換	マウス NIH/3T3	ND	+	12.5 μ g/mL	2~200 μ g/mL	Banerjee and Segal 1986

形態学的形質転換	マウス C3H/10T1/2	ND	—	300 μg/mL	10 ~ 300 μg/mL	Abernethy and Boreiko 1987
形態学的形質転換	マウス BALB/c3T3	ND	+	1.0 mM	0.5~2.0 mM	Tsuda et al. 1993
形態学的形質転換	シリアンハムスター 胚	ND	+	0.5 mM	0.1~0.7 mM	Park et al. 2002

1 ND: no data、—: negative result、+: positive result、(+): weakly positive result

2

3 表〇 遺伝毒性試験結果 (*in vivo*)

試験名	対象	試験結果/用量		試験条件	著者名、発行年
a. 遺伝子突然変異					
遺伝子突然変異	B6C3F1/TK ⁺ マウス (脾臓リンパ球(tk、HPRT 座))	—	0.70 mmol/kg	0.14、0.70 mmol/kg、生後1、8、15日に腹腔内投与	Von Tungeln et al. 2009
遺伝子突然変異	B6C3F1/TK ⁺ マウス (脾臓リンパ球(tk、HPRT 座))	+	0.14 mmol/kg	0.14、0.70 mmol/kg、生後1~8日に腹腔内投与	Von Tungeln et al. 2009
遺伝子突然変異	(102/E1 × C3H/E1)F1 マウス (精原細胞)	+	100 mg/kg	単回、100、125 mg/kg、無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	Ehling and Neuhaeuser-Klaus 1992
遺伝子突然変異	(T × HT)F1 マウス (出生児被毛色遺伝子座)	+	50 mg/kg	単回、50、75 mg/kg、妊娠雌に腹腔内投与	Neuhaeuser-Klaus and Schmahl 1989
遺伝子突然変異	(T × HT)F1 マウス (出生児被毛色遺伝子座)	+	50 mg/kg	3日間、50、75 mg/kg、妊娠雌に腹腔内投与	Neuhaeuser-Klaus and Schmahl 1989

遺伝子突然変異	(101/R1 × C3H/R1)F1 マウス (精原細胞)	+	50 mg/kg	5日間、50 mg/kg、無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	Russell et al. 1991
遺伝子突然変異	TG Muta®マウス (肝臓(lacZ 座))	-	100 mg/kg	単回、50、100 mg/kg、腹腔内投与	Krebs and Favor 1997
遺伝子突然変異	TG Muta®マウス (骨髄(lacZ 座))	(+)	50 mg/kg	5日間、50 mg/kg、腹腔内投与	Hoorn et al. 1993
遺伝子突然変異	Big Blue TG マウス (脾臓リンパ球 (HPRT 座))	+	100 mg/L	3~4週間、100、500 mg/L (19~25、98~107 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Manjanath a et al. 2006
遺伝子突然変異	Big Blue TG マウス (肝臓 (cII 座))	+	500 mg/L	3~4週間、100、500 mg/L (19~25、98~107 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Manjanath a et al. 2006
遺伝子突然変異	Big Blue TG 雄マウス雄 (精巣 (cII 座))	+	1.4 mM	4週間、1.4、7.0 mM (19、98 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Wang RS et al. 2010
遺伝子突然変異	Big Blue TG マウス (肺 cII 座)	+	7.1 mM	4週間、1.4、7.1 mM、飲水投与	Guo et al. 2009
遺伝子突然変異	gpt delta TG F344 雄ラット (3週齢)(精巣 gpt 座)	+	80 ppm	4週間、20~80 ppm (3.01~12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Koyama et al. 2011 a
遺伝子突然変異	gpt delta TG F344 雄ラット(11週齢)(精巣 gpt 座)	-	80 ppm	4週間、20~80 ppm (1.83~7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Koyama et al. 2011 a
遺伝子突然変異	gpt delta TG F344 雄ラット (3週齢)(肝臓 gpt 座)	-	80 ppm	4週間、20~80 ppm (3.01~12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Koyama et al. 2011a
遺伝子突然変異	gpt delta TG F344 雄ラット(11週齢)(肝臓 gpt 座)	-	80 ppm	4週間、20~80 ppm (1.83~7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Koyama et al. 2011 a
遺伝子突然変異	Big Blue TG 雌雄ラット (脾臓リンパ球(HPRT 座))	+	1.4 mM	60日間、0.7、1.4 mM (3.9~5.2、7.7~10.3 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Mei et al. 2010

遺伝子突然変異	Big Blue TG 雄ラット (骨髄及び甲状腺 cII 座)	(+)	1.4 mM	60 日間、0.7、1.4 mM (3.9、7.7 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Mei et al. 2010
遺伝子突然変異	Big Blue TG 雌ラット (骨髄及び甲状腺 cII 座)	+	1.4 mM	60 日間、0.7、1.4 mM (5.2、10.3 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Mei et al. 2010
遺伝子突然変異	Big Blue TG 雄ラット (肝臓、精巣及び乳腺 cII 座)	-	1.4 mM	60 日間、0.7、1.4 mM (3.9 ~ 5.2、7.7 ~ 10.3 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Mei et al. 2010
遺伝子突然変異	SD 雌ラット (乳腺腫瘍の H-ras 遺伝子)	+	40 ppm	30 週間、0、20、40 ppm、飲水投与 (MNU 50 mg/kg を単回腹腔内投与でイニシエートした後に投与)	Cho et al. 2009
b. 染色体異常					
染色体異常	DDY 雄マウス (骨髄)	-	500 ppm	7~21 日間、500ppm (78 mg/kg 体重/日)、混餌投与	Shiraishi 1978
染色体異常	DDY 雄マウス (骨髄)	-	200 mg/kg	単回、100~200 mg/kg、腹腔内投与	Shiraishi 1978
染色体異常	(101/E1 × C3H/E1)F1 マウス (骨髄)	+	50 mg/kg	単回、50~150 mg/kg、腹腔内投与	Adler et al. 1988
染色体異常	ICR-SPF 雄マウス (骨髄)	+	100 mg/kg	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	Cihak and Vontorkova 1988
染色体異常	C57BL/6J 雄マウス (脾臓リンパ球)	-	125 mg/kg	単回、50~125 mg/kg、腹腔内投与	Backer et al. 1989
染色体異常	C57BL/6 雄マウス (脾細胞)	-	100 mg/kg	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	Kligerman et al. 1991
染色体異常	(102/E1 × C3H/E1)F1 雄マウス (精母細胞)	+	100 mg/kg	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	Adler 1990

染色体異常	(102/E1 × C3H/E1)F1 雄マウス (精原細胞)	－	50 mg/kg	5日間、50 mg/kg、腹腔内投与	Adler 1990
染色体異常	(101/E1 × C3H/E1)F1 マウス (精原細胞)	－	150 mg/kg	単回、50～150 mg/kg、腹腔内投与	Adler et al. 1988
染色体異常	C57BL/6J 雄マウス (精原細胞)	－	125 mg/kg	単回、50～125 mg/kg、腹腔内投与	Backer et al. 1989
染色体異常	B6C3F1 雄マウス (一次分裂受精卵)	＋	75 mg/kg	単回、75、125 mg/kg 又は5日間、50 mg/kg を無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	Pacchierotti et al. 1994
染色体異常	B6C3F1 雄マウス (一次分裂受精卵)	＋	50 mg/kg 体重/日	5日間、50 mg/kg 体重/日を無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	Marchetti et al. 1997
染色体異常	ラット (骨髄)	－	100 mg/kg	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	Krishna and Theiss 1995
倍数性、異数性	DDY 雄マウス (骨髄、精原細胞)	＋	100 mg/kg	単回、100～200 mg/kg、腹腔内投与	Shiraishi 1978
倍数性、異数性	DDY 雄マウス (骨髄、精原細胞)	＋	500 ppm	7～21日間、500ppm (78 mg/kg 体重/日)、混餌投与	Shiraishi 1978
紡錘体障害	(102/E1 × C3H/E1)F1 雄マウス (骨髄)	－	120 mg/kg	単回、120 mg/kg、腹腔内投与	Adler et al. 1993
小核	(101/E1 × C3H/E1)F1 マウス (骨髄)	＋	50 mg/kg	単回、50～125 mg/kg、腹腔内投与	Adler et al. 1988
小核	ICR-SPF 雄マウス (骨髄)	＋	100 mg/kg	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	Cihak and Vontorkova 1988
小核	Swiss NIH マウス (骨髄)	＋	136 mg/kg	単回、136 mg/kg、腹腔内投与	Knaap et al. 1988

小核	ICR-SPF 雄マウス (骨髄)	+	25 mg/kg	2日間、25～100 mg/kg、腹腔内投与	Cihak and Vontorkova 1988
小核	ICR-SPF マウス (骨髄)	+	雄 : 55 mg/kg 雌 : 42.5 mg/kg	1～3日間、42.5～100 mg/kg、腹腔内投与	Cihak and Vontorkova 1990
小核	BALB/c 雄マウス (網状赤血球)	+	50 mg/kg	単回、50、100 mg/kg、腹腔内投与	Russo et al. 1994
小核	CBA雄マウス (網状赤血球)	+	25 mg/kg	単回、25～100 mg/kg、腹腔内投与	Paulsson et al. 2002
小核	B6C3F1/TK ^{+/+} マウス (網状赤血球、正染性赤血球)	-	0.70 mmol/kg	0.14、0.70 mmol/kg を生後 1、8、15 日に腹腔内投与	Von Tungeln et al. 2009
小核	B6C3F1/TK ^{+/+} マウス (網状赤血球、正染性赤血球)	-	0.70 mmol/kg	0.14、0.70 mmol/kg を生後 1～8 日に腹腔内投与	Von Tungeln et al. 2009
小核	Big Blue TG 雄マウス雄 (網状赤血球)	+	500 mg/L	3～4週間、500 mg/L (98～107 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Manjanatha et al., 2006
小核	B6C3F1 雄マウス (網状赤血球)	+	6 mg/kg 体重/日	28日間、0.125～24 mg/kg 体重/日、強制経口投与	Zeiger et al. 2009
小核	B6C3F1 雄マウス (正染性赤血球)	+	4 mg/kg 体重/日	28日間、0.125～24 mg/kg 体重/日、強制経口投与	Zeiger et al. 2009
小核	雌マウス (野生型又は CYP2E1 欠損型)(赤血球)	+	25 mg/kg (野生型のみ)	5日間、25、50 mg/kg、腹腔内投与	Ghanayem et al. 2005b
小核	C57BL/6J 雄マウス(脾臓リンパ球)	+	50 mg/kg	単回、50～125 mg/kg、腹腔内投与	Backer et al. 1989

小核	C57BL/6 雄マウス (脾細胞)	+	100 mg/kg	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	Kligerman et al. 1991
小核	C57BL/6J 雄マウス (精子細胞)	+	50 mg/kg	単回、10~100 mg/kg、腹腔内投与	Collins et al. 1992
小核	BALB/c 雄マウス (精子細胞)	+	50 mg/kg	単回、50、100 又は 4 日間、50 mg/kg、腹腔内投与	Russo et al. 1994
小核	Lewis 雄ラット (精子細胞)	+	100 mg/kg	単回、50、100 又は 4 日間、50 mg/kg、腹腔内投与	Xiao and Tates 1994
小核	SD 雄ラット (精子細胞)	+	4 日間×50 mg/kg	単回、50、100 又は 4 日間、50 mg/kg、腹腔内投与	Lahdetie et al. 1994
小核	SD 雄ラット (骨髄)	+	125 mg/kg	単回、125~175 mg/kg、強制経口投与	Yener and Dikmenli 2009
小核	SD 雄ラット (骨髄)	-	100 mg/kg	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	Paulsson et al. 2002
小核	ラット (骨髄)	-	100 mg/kg	単回、100 mg/kg、腹腔内投与	Krishna and Theiss 1995
小核	gpt delta TG F344 雄ラット (3 週齢)(骨髄)	+	80 ppm	4 週間、20~80 ppm (3.01~12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Koyama et al., 2011a
小核	gpt delta TG F344 雄ラット (11 週齢)(骨髄)	-	80 ppm	4 週間、20~80 ppm (1.83~7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Koyama et al., 2011a
小核	Big Blue TG ラット (網状赤血球)	-	1.4 mM	60 日間、0.7、1.4 mM (3.9~5.2、7.7~10.3 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Mei et al. 2010
シナプトネマ構造異常	C57BL/6J 雄マウス (生殖細胞、減数分裂前期)	(+)	50 mg/kg	単回、50~150 mg/kg、腹腔内投与	Backer et al. 1989

シナプトネマ構造異常	C57BL/6J 雄マウス (生殖細胞)	—	150 mg/kg	単回、50~150 mg/kg、腹腔内投与	Backer et al. 1989
c. 優性致死					
優性致死	(102/E1 × C3H/E1)F1 マウス	+	125 mg/kg 体重/日	単回、125 mg/kg 体重/日、無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	Adler et al. 2000
優性致死	(C3H/R1 × 101/R1)F1 マウス	+	25 mg/kg 体重/日	5日間、25~125 mg/kg 体重/日、無処置雌との交配前に雄に経皮投与	Gutierrez-Espeleta et al. 1992
優性致死	(C3H/101)F1 マウス	+	40 mg/kg 体重/日	5日間、40、50 mg/kg 体重/日、無処置雌との交配前に雄に腹腔内投与	Shelby et al. 1987
優性致死	DDY マウス	+	1.2 mM	4週間、0.3~1.2 mM、無処置雌との交配前に雄に飲水投与	Sakamoto and Hashimoto 1986
優性致死	CD-1 マウス	+	30 ppm	14週間、3~30 ppm (0.81~7.22 mg/kg 体重/日)、無処置雌との交配前に雄に飲水投与	Chapin et al. 1995
優性致死	Long-Evans ラット	+	15 mg/kg 体重/日	5日間、5~60 mg/kg 体重/日、無処置雌との交配前に雄に強制経口投与	Sublet et al. 1989
優性致死	F344 ラット	+	30 mg/kg 体重/日	5日間、30 mg/kg 体重/日、無処置雌との交配前に雄に強制経口投与	Working et al. 1987a
優性致死	F344 ラット	+	5.0 mg/kg 体重/日	64日間、0.5~5.0 mg/kg 体重/日、無処置雌との交配前に雄に飲水投与	Tyl et al. 2000a、2000b
優性致死	Long-Evans ラット	+	100 ppm	10週間、50~100ppm、無処置雌との交配前に雄に飲水投与	Zenick et al. 1986
優性致死	Long-Evans ラット	+	30 ppm	80日間、15~60ppm (1.5~5.8 mg/kg 体重/日)、無処置雌との交配前に雄に	Smith et al. 1986

				飲水投与	
d. 遺伝性転座					
遺伝性転座	C3H/E1 雄マウス (出生児精子細胞)	+	50 mg/kg 体重/日	単回、50、100 mg/kg 体重 /日を無処置雌との交配前 に雄に腹腔内投与	Adler et al. 1994
遺伝性転座	(C3H/101)F1 マウ ス (出生児精母細胞)	+	40 mg/kg 体重/日	5 日間、40、50 mg/kg 体 重/日を無処置雌との交配 前に雄に腹腔内投与	Shelby et al. 1987
遺伝性転座	C3H/E1 雄マウス (出生児精母細胞)	(+)	50 mg/kg 体重/日	5 日間、50 mg/kg 体重/日 を無処置雌との交配前に 雄に経皮投与	Adler et al. 2004
遺伝性転座	C3H/E1 雄マウス (出生児精母細胞)	+	50 mg/kg	5 日間、50 mg/kg/日を無 処置雌との交配前に雄に 腹腔内投与	Adler 1990
e. 姉妹染色分体交換					
姉妹染色分体 交換	BALB/c 雄マウス (精原細胞)	+	50 mg/kg	単回、50、100 mg/kg、腹 腔内投与	Russo et al. 1994
姉妹染色分体 交換	C57BL/6J 雄マウ ス(脾臓リンパ球)	+	50 mg/kg	単回、50~125 mg/kg、腹 腔内投与	Backer et al. 1989
姉妹染色分体 交換	C57BL/6 雄マウ ス (脾細胞)	+	100 mg/kg	単回、100 mg/kg、腹腔内 投与	Kligerman et al. 1991
f. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成					
DNA 切断	(C3H × C57BL/10)F1 雄 マウス (パキテン 期精母細胞、早期 精子細胞)	+	25 mg/kg	単回、025~125 mg/kg、 腹腔内投与	Sega and Generoso 1990
DNA 切断 (コ メットアッセ イ)	Pzh:SFIS 雄マウ ス (骨髄、脾臓、 肝臓、腎臓、肺、 精巣)	+	50 mg/kg	単回、50~125 mg/kg、腹 腔内投与	Dobrzynsk a 2007

DNA 切断 (コメントアッセイ)	雌マウス (野生型 又は CYP2E1 欠損型)(白血球、肝臓)	+	25 mg/kg (野生型のみ)	5 日間、25、50 mg/kg、腹腔内投与	Ghanayem et al. 2005b
DNA 切断 (コメントアッセイ)	雌マウス (野生型 又は CYP2E1 欠損型)(肺)	-	50 mg/kg	5 日間、25、50 mg/kg、腹腔内投与	Ghanayem et al. 2005b
DNA 切断 (コメントアッセイ)	B6C3F1 雄マウス (白血球、肝臓、十二指腸、精巣胚細胞、精巣生殖細胞)	+	12.5 mg/kg	4 日間、12.5~50 mg/kg 体重/日、強制経口投与	Recio et al. 2010
DNA 切断 (コメントアッセイ)	F344/N 雄ラット (白血球、甲状腺、十二指腸、精巣生殖細胞)	+	12.5 mg/kg	4 日間、12.5~50 mg/kg 体重/日、強制経口投与	Recio et al. 2010
DNA 切断 (コメントアッセイ)	F344/N 雄ラット (肝臓、精巣胚細胞)	-	50 mg/kg	4 日間、12.5~50 mg/kg 体重/日、強制経口投与	Recio et al. 2010
DNA 切断 (コメントアッセイ)	gpt delta TG F344 雄ラット (3 週齢)(肝臓)	+	80 ppm	4 週間、20~80 ppm (3.01~12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Koyama et al. 2011a
DNA 切断 (コメントアッセイ)	gpt delta TG F344 雄ラット (11 週齢)(肝臓)	+	40 ppm	4 週間、20~80 ppm (1.83~7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Koyama et al. 2011a
不定期 DNA 合成	(C3H × 101)F1 及び (C3H × BL10)F1 のハイブリッドマウス (胚細胞)	+	7.8 mg/kg	単回、7.8 ~ 125 mg AA/kg、腹腔内投与	Sega et al. 1990
不定期 DNA 合成	F344 雄ラット (精母細胞)	+	5 日間× 30 mg/kg	単回、100 mg/kg 又は 5 日間、30 mg/kg、強制経口投与	Butterworth et al. 1992
不定期 DNA 合成	F344 雄ラット (肝細胞)	-	100 mg/kg 又は 5 日間 × 30	単回、100 mg/kg 又は 5 日間、30 mg/kg、強制経口投与	Butterworth et al. 1992

			mg/kg		
DNA 付加体	(C3H × 101)F1 及び (C3H × BL10)F1 のハイ ブリッドマウス (精巣)	+	46 mg/kg	単回、46 mg AA/kg、腹腔 内投与	Sega et al. 1990
DNA 付加体	(C3H × 101)F1 及び (C3H × BL10)F1 のハイ ブリッドマウス (肝臓)	+	46 mg/kg	単回、46 mg AA/kg、腹腔 内投与	Sega et al. 1990
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	Balb/c マウス (肝 臓、腎臓、脳)	+	53 mg/kg 体重/日	単回、53 mg/kg 体重/日、 腹腔内投与	Segerback et al. 1995
DNA 付加体 (N7-GA-Gua ,N3-GA-Ade)	C3H/HeNMTV 雄 マウス (肝臓、肺)	+	1 mg/kg	単回、1~50 mg/kg、腹腔 内投与	Gamboa da Costa et al. 2003
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、 N3-GA-Ade)	C3H/HeNMTV 雄 マウス 及び C57B1/CN 雌マウ ス (肝臓、肺、腎 臓)	+	50 mg/kg	単回、50 mg/kg、腹腔内 投与	Gamboa da Costa et al. 2003
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、 N3-GA-Ade)	B6C3F1 マウス新 生児 (全身)	+	50 mg/kg	単回、50 mg/kg、腹腔内 投与	Gamboa da Costa et al. 2003
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、 N3-GA-Ade)	B6C3F1 マウス (肝臓、肺、腎臓、 白血球、精巣)	+	50 mg/kg	単回、50 mg/kg、腹腔内 投与	Doerge et al. 2005c
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、 N3-GA-Ade)	B6C3F1 マウス (肝臓)	+	1 mg/kg 体重/日	14 日間、1 mg/kg 体重/日、 飲水投与	Doerge et al. 2005c
DNA 付加体 (N7-GA-Gua ,N3-GA-Ade)	B6C3F1/TK ^{+/+} マ ウス (肺、肝臓、 脾臓、骨髄)	+	0.14 mmol/k g (骨髄で	0.14、0.70 mmol/kg を生 後 1、8、15 日に腹腔内投 与	Von Tungeln et al. 2009

			の N3 付加体は -)		
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、N3-GA-Ade)	B6C3F1/TK ^{+/+} マウス (肺、肝臓、脾臓)	+	0.14 mmol/kg	0.14、0.70 mmol/kg を生後 1~8 日に腹腔内投与	Von Tungeln et al. 2009
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	B6C3F1 雄マウス (肝臓)	+	0.125 mg/kg 体重/日	28 日間、0.125~24 mg/kg 体重/日、強制経口投与	Zeiger et al. 2009
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	SD ラット (肝臓、肺、腎臓、脾臓、脳、精巣)	+	46 mg/kg 体重/日	単回、46 mg/kg 体重/日、腹腔内投与	Segerback et al. 1995
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、N3-GA-Ade)	F344 ラット (肝臓、脳、甲状腺、白血球、乳腺、精巣)	+	50 mg/kg	単回、50 mg/kg、腹腔内投与	Doerge et al. 2005c
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	F344 ラット (肝臓)	+	1 mg/kg 体重/日	14 日間、1 mg/kg 体重/日、飲水投与	Doerge et al. 2005c
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	gpt delta TG F344 雄ラット (3 週齢)(肝臓、精巣、乳腺、甲状腺)	+	20 ppm	4 週間、20~80 ppm (3.01~12.19 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Koyama et al. 2011a
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	gpt delta TG F344 雄ラット(11 週齢)(肝臓、精巣、乳腺、甲状腺)	+	20 ppm	4 週間、20~80 ppm (1.83~7.05 mg/kg 体重/日)、飲水投与	Koyama et al. 2011a
g. 非哺乳類遺伝子突然変異					
伴性劣性致死	キイロショウジョウバエ	-	50 mM	単回、40、50mM、腹腔内注入投与	Knaap et al. 1988
伴性劣性致死	キイロショウジョウバエ	+	1 mM	48 時間、0.25~5.0mM、幼虫に混餌投与	Tripathy et al. 1991

体細胞突然変異及び組換え	キイロショウジョウバエ	+	1 mM	48 時間、0.25～5.0mM、幼虫に混餌投与	Tripathy et al. 1991
体細胞突然変異及び組換え	キイロショウジョウバエ	+	1.0	1.0、1.5、蛹化（囲蛹殻形成）まで幼虫に混餌投与	Knaap et al. 1988
体細胞突然変異及び組換え	キイロショウジョウバエ	+	1.0 mM	1.0、1.5mM、蛹化まで幼虫に混餌投与	Batiste-Ale ntorn et al. 1991

1 ND: no data、-: negative result、+: positive result、(+): weakly positive result

2

3

4 (参考) グリシドアミドの遺伝毒性試験

5

6 表○ グリシドアミド遺伝毒性試験結果 (*in vitro*)

試験名	対象	試験結果			試験条件	著者名、発行年
		代謝活性化あり	代謝活性化なし	用量		
原核生物						
a. 微生物遺伝子突然変異						
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA100、TA1535	+	+	500 μg/plate	5 ~ 5,000 μg/plate、GA	Hashimoto and Tanii 1985
b. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成						
DNA 損傷	<i>S. typhimurium</i> TA1535/pSK1002	ND	+	2 mM	2 ~ 10 mM、 GA	Koyama et al. 2011b
真核生物						
c. 哺乳類遺伝子突然変異						
遺伝子突然変異	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+} 、tk 座	ND	+	2 mM	0.25～4 mM、 GA	Mei et al. 2008
遺伝子突然変異	ヒトリンパ芽球株化 細胞 (TK6)	+	+	0.5 mM	0.5～2 mM、 GA	Koyama et al. 2011b
d. 哺乳類細胞染色体異常						

染色体異常	チャイニーズハムスターV79	ND	±	250 μM	1~1,000 μM、GA	Martins et al. 2007
小核	ヒトリンパ芽球株化細胞 (TK6)	+	+	1.5mM	0.5~2 mM、GA	Koyama et al. 2011b
e. 姉妹染色分体交換						
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスターV79	ND	+	10 μM	1~1,000 μM、GA	Martins et al. 2007
f. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成						
DNA 損傷	マウスの精巣細胞及びヒトの末梢血リンパ球	ND	+	0.5 mM	0.2~5 mM、GA	Hansen et al. 2010
DNA 切断	チャイニーズハムスター株化細胞 AA8	ND	+	2 mM	0.5~8 mM、GA	Johansson et al. 2005
不定期 DNA 合成	F344 雄ラット初代培養肝細胞	ND	+	1 mM	0.01~10 mM、GA	Butterworth et al. 1992
不定期 DNA 合成	ヒト乳腺上皮	ND	+	1 mM	1、10 mM、GA	Butterworth et al. 1992
DNA 付加体 (N7-GA-Gua, N3-GA-Ade)	チャイニーズハムスターV79	ND	+	1 μM	1~2,000 μM、GA	Martins et al. 2007
DNA 付加体 (N7-GA-Gua, N3-GA-Ade)	マウスリンパ腫 L5178Y TK ^{+/+}	ND	±	0.5 mM	0.5~4 mM、GA	Mei et al., 2008
DNA 付加体 (N7-GA-Gua)	ヒトリンパ芽球株化細胞 (TK6)	+	+	2.4 mM	2.4、4.8 mM、GA	Koyama et al. 2011b

1 ND: no data、-: negative result、+: positive result、(+): weakly positive result

2

3 表O グリシドアミド遺伝毒性試験結果 (*in vivo*)

試験名	対象	試験結果/用量	試験条件	著者名、 発行年	
a. 遺伝子突然変異					
遺伝子突然変異	B6C3F1/TK ^{+/+} マウス (脾臓リンパ球(tk、HPRT 座))	+	0.70 mmol/kg (HPRT 座のみ)	0.14、0.70 mmol/kg、生後1、8、15日に腹腔内投与、GA	Von Tungeln et al. 2009
遺伝子突然変異	B6C3F1/TK ^{+/+} マウス (脾臓リンパ球(tk、HPRT 座))	+	0.14 mmol/kg	0.14、0.70 mmol/kg、生後1~8日に腹腔内投与、GA	Von Tungeln et al. 2009
遺伝子突然変異	Big Blue TG 雄マウス雄 (精巣 (cII 座))	+	1.4 mM	4週間、1.4、7.0 mM (25、88 mg/kg 体重/日)、飲水投与、GA	Wang RS et al. 2010
遺伝子突然変異	Big Blue TG マウス (肺 cII 座)	+	7.1 mM	4週間、1.4、7.1 mM、飲水投与、GA	Guo et al. 2009
遺伝子突然変異	Big Blue TG ラット (脾臓リンパ球 (HPRT 座))	+	1.4 mM	60日間、0.7、1.4 mM (4.6~5.9、8.9~12.1 mg/kg 体重/日)、飲水投与、GA	Mei et al. 2010
遺伝子突然変異	Big Blue TG 雄ラット (骨髄及び甲状腺 cII 座)	(+)	1.4 mM	60日間、0.7、1.4 mM (4.6、8.9 mg/kg 体重/日)、飲水投与、GA	Mei et al. 2010
遺伝子突然変異	Big Blue TG 雌ラット (骨髄及び甲状腺 cII 座)	+	1.4 mM	60日間、0.7、1.4 mM (5.9、12.1 mg/kg 体重/日)、飲水投与、GA	Mei et al. 2010
遺伝子突然変異	Big Blue TG 雌雄ラット (精巣、乳腺及び肝臓 cII 座)	-	1.4 mM	60日間、0.7、1.4 mM (4.6、8.9 mg/kg 体重/日)、飲水投与、GA	Mei et al. 2010
b. 染色体異常					
小核	B6C3F1/TK ^{+/+} マウス (網状赤血球、正染性赤血球)	+	0.70 mmol/kg	0.14、0.70 mmol/kg を生後1、8、15日に腹腔内投与、GA	Von Tungeln et al. 2009

小核	B6C3F1/TK ^{+/+} マウス (網状赤血球、正染性赤血球)	+	0.14 mmol/kg (正染性のみ)	0.14、0.70 mmol/kg を生後 1~8 日に腹腔内投与、GA	Von Tungeln et al. 2009
小核	Big Blue TG ラット (網状赤血球)	-	1.4 mM	60 日間、0.7、1.4 mM (4.6~5.9、8.9~12.1 mg/kg 体重/日)、飲水投与、GA	Mei et al. 2010
c. DNA 損傷/修復及び DNA 付加体形成					
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、N3-GA-Ade)	C3H/HeNMTV 雄マウス及び C57B1/CN 雌マウス (肝臓、肺、腎臓)	+	50 mg/kg	単回、50 mg/kg、腹腔内投与、GA	Gamboa da Costa et al. 2003
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、N3-GA-Ade)	B6C3F1 マウス新生児 (全身)	+	50 mg/kg	単回、50 mg/kg、腹腔内投与、GA	Gamboa da Costa et al. 2003
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、N3-GA-Ade)	B6C3F1/TK ^{+/+} マウス (肺、肝臓、脾臓、骨髄)	+	0.14 mmol/kg (骨髄での N3 付加体は 0.70 で +)	0.14、0.70 mmol/kg を生後 1、8、15 日に腹腔内投与、GA	Von Tungeln et al. 2009
DNA 付加体 (N7-GA-Gua、N3-GA-Ade)	B6C3F1/TK ^{+/+} マウス (肺、肝臓、脾臓)	+	0.14 mmol/kg	0.14、0.70 mmol/kg を生後 1~8 日に腹腔内投与、GA	Von Tungeln et al. 2009

1 ND: no data、-: negative result、+: positive result、(+): weakly positive result

2

3