

発がん性分類暫定物質 (2020) の提案理由

2020年 5月25日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

N,N-ジメチルホルムアミド 化学式 C_3H_7NO [CAS No. 68-12-2] 発がん性分類 第2群 A

日本産業衛生学会は、1991年に *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF, *N,N*-Dimethylformamide) の発がん性分類を 2B とした。一方、国際がん研究機関 (IARC) は、1999年のモノグラフ vol. 71¹⁾ で発がん性分類を Group3 とした。IARC は、新たな知見を踏まえて発がん性分類を評価し、2018年のモノグラフ vol. 115²⁾ で DMF について Group2A とした。日本産業衛生学会は、DMF の発がん性分類について検討した。

疫学研究は、航空機修理従事者、皮革なめし従事者、化学薬品製造従事者を対象としたものがある。米軍の航空機修理施設において、DMF 取扱い作業工程とその周辺業務に従事した白人男性153名から3名の精巣胚細胞腫瘍の発生が報告された³⁾。本事例を受け、DMF 曝露が確認されている航空機修理施設の男性680名 (DMF 曝露群) と DMF 曝露が無い同施設の男性446名 (非曝露群) を対象に調査が行われた。DMF 曝露群から4名の精巣胚細胞腫瘍の発生が確認され、非曝露群からは腫瘍の発生が確認されなかった。DMF 曝露群の罹患率は、国家統計の罹患率に比し4.21倍 (95%信頼区間; 1.15-10.78, $p < 0.02$) 高かった³⁾。米国の皮革なめしの吹き付け工程の DMF 取扱い作業従事者において3名の精巣腫瘍の症例が報告された⁴⁾。これを受け、皮革なめしの吹き付け工程従事男性80名を対象にコホート調査が行われた。標準化罹患率は、ニューヨーク州の期待罹患数を基に算出すると40.5 (95%信頼区間, 8.1-118.4) だった⁵⁾。さらにこの3名の症例を含む精巣腫瘍と診断された男性10名を症例群、同年齢の129名を対照群として症例対照研究が行われた。精巣腫瘍発生への皮革産業界従事歴の寄与は、オッズ比5.8 (95%信頼区間1.5-22.0) だった⁵⁾。

動物実験は、BDF₁マウスと F344ラット (雌雄50匹/群, 6週齢) に純度99.8%以上の DMF を 0, 200, 400, 800 ppm の濃度で、1日に6時間、週に5日、104週にわたり吸入曝露した実験が行われている。その結果、雄マウスに肝細胞腺腫、肝細胞癌および肝芽腫、雌マウスと雌雄ラットに肝細胞腺腫と肝細胞癌の有意 ($p < 0.01$) な発生増加が認められた⁶⁾。また、雄の F344ラット (雌雄50匹/群, 6週齢) に純度99.5%以上の DMF を104週間

にわたり吸入曝露、飲水投与または吸入曝露と飲水投与の複合投与をした実験でも、肝細胞腺腫や肝細胞癌の発生増加がみられている⁷⁾。これらの結果から、DMF の発がん性について動物実験からの証拠は十分であると考えられる。

DMF は酸化ストレスが示唆されている。疫学調査においては、曝露者の血中 superoxide dismutase (SOD) が非曝露者に比し有意に増加していた⁸⁾。人の肝細胞を用いた *in vitro* 試験⁹⁾、人の白血病細胞を用いた *in vitro* 試験^{10, 11)} において reactive oxygen species (ROS) の増加、人の結腸癌細胞を用いた *in vitro* 試験ではグルタチオンの減少¹²⁾ が認められた。ラットを用いた *in vivo* 試験では、DMF の腹腔内投与により肝臓のグルタチオンの減少¹³⁻¹⁵⁾、マウスへの混餌によるグルタチオンの減少¹⁶⁾ が認められた。マウスのリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 試験では、DMF の代謝物質である N-Methylformamide によってグルタチオンの減少が認められた¹⁷⁾。抗酸化作用を有するグルタチオンの減少は、酸化ストレスをもたらすと考えられる。また、DMF による細胞増殖が示唆されている。ヒト白血病細胞を用いた *in vitro* 試験で、アポトーシス¹¹⁾、DNA 断片化¹¹⁾、ラットを用いた *in vivo* 試験で肝細胞の細胞増殖¹⁸⁾ が認められた。

ヒト疫学研究における発がん性は、DMF 取扱い作業者に精巣腫瘍の症例がみられるが、業務歴以外の人種、喫煙歴、精巣の疾患や外傷、混合曝露等の危険因子による調整は十分でなく限定的と判断する。動物実験における発がん性は、マウス、ラットにおける吸入実験において DMF 投与による腫瘍発生の増加が認められていることから十分と判断する。発がんメカニズムは、DMF による酸化ストレス、細胞増殖が *in vitro* 試験、*in vivo* 試験により認められており十分であると判断する。以上から、日本産業衛生学会は、DMF の発がん性分類を第2群 B から第2群 A へ変更することを提案する。

勧告の履歴

2020年 (改定案) 第2群 A
1991年 (新規提案) 第2群 B

文 献

- 1) IARC. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1999;71.
- 2) IARC. Some Industrial Chemicals. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2018;115.
- 3) Ducatman AM, Conwill DE, Crawl J. Germ cell tumors of the testicle among aircraft repairmen. The Journal of Urology 1986;136(4):834-6.
- 4) Levin SM, Baker DB, Landrigan PJ, Monaghan SV, Frumin E,

- Braithwaite M et al. Testicular cancer in leather tanners exposed to dimethylformamide. *Lancet* 1987;2(8568):1153.
- 5) Centers for Disease Control (CDC). Testicular cancer in leather workers—Fulton County, New York. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989;38(7):105–6, 111–4.
 - 6) Senoh H, Aiso S, Arito H, Nishizawa T, Nagano K, Yamamoto S et al. Carcinogenicity and chronic toxicity after inhalation exposure of rats and mice to N,N-dimethylformamide. *J Occup Health* 2004;46(6):429–39.
 - 7) Ohbayashi H, Umeda Y, Senoh H, Kasai T, Kano H, Nagano K et al. Enhanced hepatocarcinogenicity by combined inhalation and oral exposures to N,N-dimethylformamide in male rats. *J Toxicol Sci* 2009;34(1):53–63.
 - 8) Cheng J, Liu Q, Xu B, Wu Z, Ye M, Jiang X et al. Effect of N,N-dimethylformamide on oxidation or antioxidation status among occupational exposed workers. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi. Chin J Prev Med* 2014;48:28–32.
 - 9) Wang C, Huang C, Wei Y, Zhu Q, Tian W, Zhang Q. Short-term exposure to dimethylformamide and the impact on digestive system disease: an outdoor study for volatile organic compound. *Environ Pollut* 2014;190:133–8.
 - 10) Speier C, Newburger PE. Changes in superoxide dismutase, catalase, and the glutathione cycle during induced myeloid differentiation. *Arch Biochem Biophys* 1986;251(2):551–7.
 - 11) Katschinski DM, Robins HI, Schad M, Frede S, Fandrey J. Role of tumor necrosis factor alpha in hyperthermia-induced apoptosis of human leukemia cells. *Cancer Res* 1999;59(14):3404–10.
 - 12) Cordeiro RF, Savarese TM. Reversal by L-cysteine of the growth inhibitory and glutathione-depleting effects of N-methylformamide and N,N-dimethylformamide. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;122(2):798–803.
 - 13) Kim TH, Kim YW, Shin SM, Kim CW, Yu IJ, Kim SG. Synergistic hepatotoxicity of N,N-dimethylformamide with carbon tetrachloride in association with endoplasmic reticulum stress. *Chem Biol Interact* 2010;184(3):492–501.
 - 14) Jyothi K, Kalyani D, Nachiappan V. Effect of acute exposure of N,N-dimethylformamide, an industrial solvent on lipid peroxidation and antioxidants in liver and kidney of rats. *Indian J Biochem Biophys* 2012;49(4):279–84.
 - 15) Scailteur V, Lauwerys R. In vivo metabolism of dimethylformamide and relationship to toxicity in the male rat. *Arch Toxicol* 1984;56(2):87–91.
 - 16) Rui D, Daojun C, Yongjian Y. Liver and heart toxicity due to 90-day oral exposure of ICR mice to N,N-dimethylformamide. *Environ Toxicol Pharmacol* 2011;31(3):357–63.
 - 17) Bill CA, Gescher A, Hickman JA. Effects of N-methylformamide on the growth, cell cycle, and glutathione status of murine TLX5 lymphoma cells. *Cancer Res* 1988;48(12):3389–93.
 - 18) Ohbayashi H, Yamazaki K, Aiso S, Nagano K, Fukushima S, Ohta H. Enhanced proliferative response of hepatocytes to combined inhalation and oral exposures to N,N-dimethylformamide in male rats. *J Toxicol Sci* 2008;33(3):327–38.