

## [1] アクリロニトリル

本物質は「化学物質の環境リスク評価 第2巻（環境省環境保健部環境リスク評価室）平成15年3月」において一般毒性及び生殖発生毒性に関する健康リスク初期評価が行われたほか、発がん性の定性的評価が行われ、発がん性に関する定量的なリスク評価を行う候補とされたものである。その後、本物質については環境中の有害大気汚染物質による健康リスクの低減を図るための指針となる数値が定められたことから、吸入暴露経路の初期評価については対象外とし、経口暴露量の再検討を行った上で、経口暴露経路について発がん性の定量的リスク評価を行うとともに、非発がん影響のリスクの判定方法を見直し、本物質の健康リスクについて総合的な評価を行った。

### 1. 物質に関する基本的事項

本物質に関する基本的事項については、「化学物質の環境リスク評価 第2巻」を参照。

## 2. 暴露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には一般環境等からの暴露を評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

アクリロニトリルは化学物質排出把握管理促進法(化管法)の第一種指定化学物質である。同法に基づき集計された平成13年度の届出排出量・移動量及び届出外排出量を表2.1に示す。

表 2.1 平成13年度 PRTR データによる排出量及び移動量

	届出						届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)				移動量 (kg/年)		排出量 (kg/年)				届出 排出量	届出外 排出量	合計
	大気	公共用水 域	土壌	埋立	下水道	事業所 外	対象業 種	非対象業 種	家庭	移動体			
全排出・移動量	880387	71617	0	0	204	622568	955565				952004	955565	1907569

業種別届出量(割合)

化学工業	637603 (72.4%)	23504 (32.8%)	0	0	204 (100%)	611657 (98.2%)
繊維工業	97200 (11%)	6100 (8.5%)	0	0	0	25 (0.004%)
倉庫業	75900 (8.6%)	0	0	0	0	2650 (0.4%)
窯業・土石製品製造業	35000 (4%)	42000 (58.6%)	0	0	0	950 (0.2%)
プラスチック製品製造業	34297 (3.9%)	0	0	0	0	3877 (0.6%)
パルプ・紙・紙加工品製造業	210 (0.02%)	0	0	0	0	0
その他の製造業	170 (0.019%)	0	0	0	0	2 (0.0003%)
医薬品製造業	7 (0.001%)	13 (0.02%)	0	0	0	7 (0.001%)

総排出量の構成比 (%)	
届出	届出外
50	50

本物質の平成13年度における環境中への総排出量は、1,908 tと報告されており、そのうち届出排出量は952 tで全体の50%であった。届出排出量のうち880 tが大気へ、72 tが公共用水域へ排出されるとしており、大気への排出量が多い。主な届出排出源は、大気への排出が多い業種は化学工業(72.4%)、繊維工業(11%)及び倉庫業(8.6%)であり、公共用水域への排出が多い業種は窯業・土石製品製造業(58.6%)及び化学工業(32.8%)であった。

表2.1に示したようにPRTR公表データでは、届出排出量は媒体別に報告されその集計結果が公表されているが、届出外排出量の推定は媒体別には行われていない。別途行われている届出外排出量の媒体別配分の推定結果<sup>1)</sup>と届出排出量を媒体別に合計したものを表2.2に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

		推定排出量(kg)
大	気	1,764,065
水	域	143,503
土	壤	0

## (2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を PRTR データ活用環境リスク評価支援システムにより予測した<sup>2)</sup>。予測の対象地域は、平成 13 年度環境中への推定排出量が最大であった山口県（大気への排出量 215 t、公共用水域への排出量 1 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

		分配割合 (%)
大	気	48.8
水	域	50.9
土	壤	0.2
底	質	0.1

(注) 環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの。

## (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。各媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 に示す。ここでは、経口による暴露量の評価に必要な媒体に限って検討を行った。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体		幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年	文献
食物	μg/g	< 0.0005	< 0.0005			0.0005	0/45	全国	1999	3
地下水	μg/L	< 0.03	< 0.03	< 0.03	0.27	0.03	1/15	全国	2000	4
公共用水域・淡水	μg/L	< 0.03	< 0.03	< 0.03	0.24	0.03	8/65	全国	2000	4

注：検出下限値の欄において、斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

## (4) 人に対する暴露の推定（経口による一日暴露量の予測最大量）

地下水及び食物の実測値を用いて、人に対する経口暴露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の人による一日暴露量の算出に際しては、人の 1 日の飲水量及び食事量をそれぞれ 2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平均	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.03 µg/L 未満(2000)	0.0012 µg/kg/day 未満
	公共用水域・淡水	0.03 µg/L 未満(2000)	0.0012 µg/kg/day 未満
均	食物	0.0005 µg/g 未満(1999)	0.02 µg/kg/day 未満
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
最大値	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.27 µg/L 程度(2000)	0.011 µg/kg/day 程度
	公共用水域・淡水	0.24 µg/L 程度(2000)	0.0096 µg/kg/day 程度
等	食物	0.0005 µg/g 未満(1999)	0.02 µg/kg/day 未満
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった

人の経口による一日曝露量の集計結果を表 2.6 に示す。一日曝露量の予測最大量は 0.011 µg/kg/day 以上 0.031 µg/kg/day 未満であった。なお、本物質の土壌からの曝露量は少ないと推定推定された。

表 2.6 人の一日曝露量

		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
水質	飲料水		
	地下水	<u>0.0012</u>	0.011
	公共用水域・淡水	( <u>0.0012</u> )	(0.0096)
食物		<u>0.02</u>	<u>0.02</u>
土壌			
経口曝露量合計		<u>0.0212</u>	0.011+ <u>0.02</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、曝露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

2) ( ) 内の数字は、経口曝露量合計の算定に用いていない。

### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。ここでは吸入暴露経路の初期評価については対象外とし、本物質の経口暴露による健康リスクについて発がん性も含め総合的に評価を行ったものである。

#### (1) 体内動態、代謝

ラットに  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 11、217 mg/m<sup>3</sup> を 6 時間吸入させた結果、速やかに吸収・分布し、9 日以内に 69～82% が尿中に、3～4% が糞中に、3～6% が呼気中に CO<sub>2</sub> として排泄された<sup>1)</sup>。また、 $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 46 mg/kg をラットに強制経口投与した結果、24 時間後に 67% が尿中に、11% が糞中に、11% が呼気中に CO<sub>2</sub> として排泄され、体内では前胃、血液及び膀胱に多く分布した<sup>2)</sup>。ヒトではボランティア 3 人に 20 mg/m<sup>3</sup> を 4 時間暴露したところ、呼吸器官における本物質の保持率は 46±1.6% であった<sup>3)</sup>。

本物質の主な代謝経路はグルタチオン *S*-トランスフェラーゼ (GST) を介すグルタチオン抱合を経てシステイン抱合体にまで代謝されて尿中に排泄される経路、チトクローム P-450 による酸化を受けて 2-シアノエチレンオキシドに代謝される経路であり<sup>4,5)</sup>、2-シアノエチレンオキシドは自然に酸化及び還元される他、グルタチオン抱合を受けてシステイン抱合体を生成したり<sup>6)</sup>、あるいはエポキシド加水分解酵素によってシアン化物及びチオシアン酸塩を含む代謝物を生成する<sup>6,7)</sup>。

2-シアノエチレンオキシドは反応性のあるエポキシドであり、本物質の発がん性に重要な役割をもつと考えられている<sup>8)</sup>。また、ヒト、ラット及びマウスでは、2-シアノエチレンオキシドの生成速度は肺や脳よりも肝ミクロソームで速いことから、主に肝臓で生成されると推測されている<sup>9)</sup>。ヒトではチトクローム P-450 のうち主に CYP2E1 が 2-シアノエチレンオキシドの生成に関与することが示唆されており<sup>9,10)</sup>、エポキシド加水分解酵素活性も肝ミクロソームで認められたが、マウス、ラットではみられなかった<sup>8)</sup>。

#### (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

本物質に関する一般毒性等については、「化学物質の環境リスク評価 第2巻」を参照。

#### (3) 発がん性

##### ① 主要な機関による発がん性の評価

国際的に主要な機関による本物質の発がん性の評価については、表 3.1 に示すとおりである。

表 3.1 主要な機関による対象物質の発がん性評価一覧

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1999 年)	2B ヒトに対して発がん性があるかもしれない。
EU	EU (2000 年)	2 ヒトに対して発がん性であるとみなされるべき物質。
USA	EPA (1991 年)	B1 ヒトでの発がん性の限られた証拠に基づき、恐らくヒト発がん性物質。
	ACGIH (2000 年)	A3 動物に対して発がん性が確認されたが、ヒトへの関連性は不明な物質。
	NTP (2002 年)	— 合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質。
日本	日本産業衛生学会 (1992 年)	2A 人間に対して恐らく発がん性があると考えられる物質のうち、証拠がより十分な物質。
ドイツ	DFG (1999 年)	2 動物の発がん性物質であり、ヒトの発がん性物質でもあると考えられる。

## ② 発がん性の知見

### ○ 遺伝子傷害性に関する知見

*in vitro* 試験系では、ネズミチフス菌では代謝活性化系の存在下で遺伝子突然変異を誘発するが<sup>11,12)</sup>、大腸菌<sup>13)</sup>及びマウスリンパ腫細胞(L5178Y)<sup>14,15)</sup>では代謝活性化系の有無に係らず遺伝子突然変異を誘発した。チャイニーズハムスター培養細胞(CHO、CHL/IU)で染色体異常<sup>16,17)</sup>、マウス胚細胞(C3H/10T1/2、BALB/3T3)<sup>18,19)</sup>及びシリアンハムスター胚細胞<sup>20)</sup>で形質転換、ヒトリンパ球で姉妹染色分体交換<sup>21)</sup>を誘発した。

*in vivo* 試験系では、マウスの小核試験<sup>22)</sup>、マウス及びラットの骨髓細胞の染色体異常試験<sup>22,23)</sup>で陰性の結果であったが、ショウジョウバエでは体細胞突然変異を誘発した<sup>24,25)</sup>。ヒトでは、3.3 mg/m<sup>3</sup>に平均 15.3 年暴露した労働者と対照群の末梢血リンパ球の染色体異常頻度を比較したところ、有意差はなかった<sup>26)</sup>。

<sup>14</sup>Cでラベルした本物質を経口投与したラットの肺及び睾丸<sup>27,28)</sup>で本物質由来のDNA付加体が検出され、本物質の代謝物である2-シアノエチレンオキシドは*in vitro*で仔牛胸腺DNAと結合した<sup>29)</sup>。また、本物質の暴露を受けた労働者でヘモグロビンとの付加体が検出された<sup>30)</sup>。

なお、本物質の代謝物である2-シアノエチレンオキシドはネズミチフス菌<sup>31)</sup>及びヒトリンパ芽球様細胞(TK6)<sup>32)</sup>で遺伝子突然変異を誘発し、*in vitro*でDNAをアルキル化する速度は本物質よりも速かった<sup>33,34)</sup>。

### ○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雌雄各 48 匹を 1 群とし、0、0.0035、0.01、0.03%の濃度で飲水に添加して 2 年間投与した結果、0.0035%以上の群で脳・脊髄の星状細胞腫の発生率が用量に依存した有意な増加を認め、前がん病変と考えられた神経膠症(星状細胞の過剰増殖)の発生率は 0.0035%以上の群の雄及び 0.0035、0.03%群の雌で有意な増加を示した。また、0.03%群の雄及び 0.0035%以上の群の雌でジンバル腺腫及びがん、0.0035%以上の群の雄

及び0.01%以上の群の雌で前胃の扁平上皮乳頭腫及びがん、0.01%以上の群で舌の扁平上皮乳頭腫及びがんの発生率の有意な増加を認めた。さらに、雌では0.0035、0.01%群で乳腺腫瘍、0.01%以上の群で小腸の嚢胞腺がん及びムチン沈着の発生率の有意な増加を認めた<sup>35,36)</sup>。

U.S.EPAはこの実験結果から、雄の投与量は0、3.4、8.5、21.2 mg/kg/dayであったとし、下記に示した腫瘍の発生率に線形多段階モデルを適用して、スロープファクターを $9.9 \times 10^{-1} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出している<sup>37)</sup>。

雄ラット：経口投与量 mg/kg/day	0	3.4	8.5	21.2
脳・脊髄の星状細胞腫及び神経膠症、ジンバル腺・耳管の腺腫及びがん、前胃の扁平上皮乳頭腫及びがん	4/80	18/47	36/48	45/48

一方、カナダの環境省及び厚生省<sup>38)</sup>、CICAD<sup>39)</sup>は同じ実験結果の雌のデータから、雌では投与量は0、4.4、10.8、25 mg/kg/dayであったとし、下記に示した腫瘍の発生率（ただし、25 mg/kg/day群を除く）に線形多段階モデルを適用し、TD<sub>0.05</sub>を0.56 mg/kg/dayと算出している。なお、25 mg/kg/dayを除いてTD<sub>0.05</sub>を求めたことに関して、雌では10.8 mg/kg/day以上の群で死亡率の差が小さくなったため、25 mg/kg/day群を含めて計算するとモデルの適合が悪く、25 mg/kg/day群を除くと良く適合したためと説明されていた。

雌ラット：経口投与量 mg/kg/day	0	4.4	10.8	25
脳・脊髄の星状細胞腫及び神経膠症	1/80	22/48	26/48	31/47

Sprague-Dawley ラット雌雄各100匹を1群とし、0、0.0001、0.01%の濃度で飲水に添加して雄に22ヶ月間、雌に19ヶ月間飲水投与した結果、0.01%群で脳の星状細胞腫、ジンバル腺・耳管の腺腫及びがん、前胃の扁平上皮乳頭腫及びがんの発生率の有意な増加を認め、雌では脊髄でも星状細胞腫の発生率の有意な増加を認めた<sup>36,40)</sup>。

U.S.EPAはこの実験結果から、雄の投与量は0、0.09、7.98 mg/kg/dayであったとし、下記に示した腫瘍の発生率に線形多段階モデルを適用し、スロープファクターを $4.0 \times 10^{-1} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出している<sup>37)</sup>。

雄ラット：経口投与量 mg/kg/day	0	0.09	7.98
脳・脊髄の星状細胞腫及び神経膠症、ジンバル腺・耳管の腺腫及びがん、前胃の扁平上皮乳頭腫及びがん	6/100	6/98	36/98

Fischer 344 ラット雌雄各100匹を1群とし、0、0.0001、0.0003、0.001、0.003、0.01%の濃度で飲水に添加して雄には26ヶ月間、雌には23ヶ月間飲水投与した結果、0.003%以上の群の雄及び0.001%以上の群の雌で脳の星状細胞腫、0.01%群の雄及び0.001%群の雌で脊髄の星状細胞腫、0.003%以上の群の雄及び0.001%以上の群の雌でジンバル腺乳頭腫、腺腫及びがん、0.0003、0.001、0.003%群の雄及び0.003%群の雌で前胃の扁平上皮乳頭腫及びがんの有意な発生を認めた<sup>36,41)</sup>。

U.S.EPAはこの実験結果から、雄の投与量は0、0.1、0.3、0.8、2.5、8.4 mg/kg/dayであったとし、下記に示した腫瘍の発生率に線形多段階モデルを適用し、スロープファクターを $4.0 \times 10^{-1} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出している<sup>37)</sup>。

雄ラット：経口投与量 mg/kg/day	0	0.1	0.3	0.8	2.5	8.4
脳・脊髄の星状細胞腫及び神経膠症、ジンバル腺・耳管の腺腫及びがん、前胃の扁平上皮乳頭腫及びがん	5/200	4/100	5/100	7/100	20/100	36/100

### ○ ヒトに関する発がん性の知見

本物質の暴露を扱った 25 例の疫学調査結果について、部位別のがん死亡率と暴露との関係をメタ分析した結果、メタ相対リスク (mRR) は肺がんで 0.9 (95%信頼区間 0.9~1.1)、脳のがんで 1.2 (同 0.8~1.7)、前立腺がんで 1.0 (同 0.7~1.5) であり、これらのがんでは有意な死亡率の増加はなかった。また、膀胱がんの mRR は 1.8 (同 1.0~3.4) で、死亡率の有意な増加を認めたが、その変化には用量依存性がなく、過剰死亡の発生も芳香族アミン類の暴露の可能性があった化学工場に限られていたことから、本物質との関連性は低いと考えられた<sup>42)</sup>。なお、これらのデータの中には米国のアクリル繊維製造工場の労働者で肺がんの過剰発生を認めたとした論文<sup>43)</sup>で、WHO<sup>44)</sup>や U.S.EPA<sup>37)</sup>で吸入暴露のユニットリスク算出の根拠となったものも含まれていた。

このように職業暴露の疫学調査は多くみられたが、すべてが吸入暴露に関するものであり、経口暴露による発がん性の知見は得られなかった。

## (4) 健康リスクの評価

### ① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性に関する知見が得られており、発がん性については、実験動物で発がん性を示す証拠があり、ヒトに対しても発がん性があるかもしれないとされている。

非発がん影響については、中・長期毒性イ)のラットの試験から得られた NOAEL 0.25 mg/kg/day (腎臓・心臓の重量増加)が信頼性のある最も低用量の知見であると判断できる。発がん性について閾値を示した知見は得られなかったため、非発がん影響の NOAEL 0.25 mg/kg/day を無毒性量等として採用する。

発がん性について閾値なしを前提とする知見として、U.S.EPA はラットの実験結果 3 例から幾何平均により求めた  $5.4 \times 10^{-1} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$  をスロープファクターとして設定しており、その他参考としての EPI (Exposure/Potency Index) 算出に必要な  $\text{TD}_{0.05}$  については、ラットの実験から 0.56 mg/kg/day が得られているが、環境中の有害大気汚染物質による健康リスクの低減を図るための指針となる数値<sup>45)</sup>の設定時の考え方を踏まえ、ここではこれらを採用しないこととする。

### ② リスク評価の結果

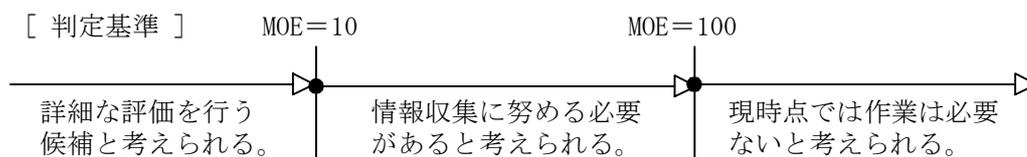
経口暴露については、地下水・食物を摂取する場合、平均暴露量は 0.021 µg/kg/day 未満、予測最大暴露量は 0.011 µg/kg/day 以上 0.031 µg/kg/day 未満であった。

表 3.2 経口暴露による健康リスク (MOE の算定)

暴露経路・媒体		平均暴露量	予測最大暴露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水・ 食物	—	—	0.25 mg/kg/day ラット	—
	地下水・ 食物	0.021 µg/kg/day 未満	0.011 µg/kg/day 以上 0.031 µg/kg/day 未満		81 超 ~230

無毒性量等 0.25 mg/kg/day と予測最大暴露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮してさらに 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は、81 超 230 以下となる。

従って、本物質の経口暴露による健康リスクの判定はできない。本物質は生物濃縮性が低く、環境中では主として水域及び大気中に分配されると予測されているが、検出下限値を下げて測定した場合には地下水の摂取による暴露と合わせて MOE が 100 以下の値を示し情報収集が必要とされる可能性も考えられるため、環境排出量等の推移を見守るとともに、本物質への食物への移行経路に関する情報の収集を行った上で、検出下限値等を見直して本物質の食物中の濃度を把握する必要性について検討する必要があると考えられる。



## 4. 引用文献等

## (1) 暴露評価

- 1) 環境省環境リスク評価室、(社) 環境情報科学センター (2003) : PRTR データ活用環境リスク評価支援システム 2.0a
- 2) (独) 国立環境研究所 (2004) : 平成 15 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書
- 3) (財) 日本食品分析センター(2000): 平成 11 年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書 (環境庁請負業務)
- 4) 環境省水環境部水環境管理課 (2001): 平成 12 年度要調査項目測定結果

## (2) 健康リスクの初期評価

- 1) Young, J.D., R.W. Slauter and R.J. Karbowski (1977): The pharmacokinetic and metabolic profile of <sup>14</sup>C-acrylonitrile given to rats by three routes. Dow Chemical USA. Cited in: U.S.EPA (1983): Health assessment document for acrylonitrile. Final report.
- 2) Burka, L.T., I.M. Sanchez, A.E. Ahmed and B.I. Ghanayem (1994): Comparative metabolism and disposition of acrylonitrile and methylacrylonitrile in rats. Arch. Toxicol. 68: 611-618.
- 3) Rogaczewska, T. and J. Piotrowski (1968): Routes of acrylonitrile absorption in man. Med. Pr. 19: 349-353.
- 4) Langvardt, P.W., C.L. Putzig, W.H. Braun and J.D. Young (1980): Identification of the major urinary metabolites of acrylonitrile in the rat. J. Toxicol. Environ. Health. 6: 273-282.
- 5) Kedderis, G.L., S.J.C. Sumner, S.D. Held, R. Batra, M.J. Turner Jr, A.E. Roberts and T.R. Fennell (1993): Dose-dependent urinary excretion of acrylonitrile metabolites by rats and mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 120: 288-297.
- 6) Kedderis, G.L., R. Batra and M.J. Turner (1995): Conjugation of acrylonitrile and 2-cyanoethylene oxide with hepatic glutathione. Toxicol. Appl. Pharmacol. 135: 9-17.
- 7) Kim, S.G., G.L. Kedderis, R. Batra, R.F. Novak (1993): Induction of rat liver microsomal epoxide hydrolase by thiazole and pyrazine : hydrolysis of 2-cyanoethylene oxide. Carcinogenesis. 14:1665-1670.
- 8) Woutersen, R.A.(1998): Toxicologic profile of acrylonitrile. Scand. J. Work Environ. Health. 24(supple 2): 5-9.
- 9) Kedderis, G.L., R. Batra and D.R. Koop (1993): Epoxidation of acrylonitrile by rat and human cytochromes P450. Chem. Res. Toxicol. 6: 866-871.
- 10) Guengerich, F.P., D.-H. Kim and M. Iwasaki (1991): Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. Chem. Res. Toxicol. 4: 168-179.
- 11) de Meester, C., F. Poncelet, M. Roberfroid and M. Mercier (1978): Mutagenicity of acrylonitrile. Toxicology. 11: 19-27.
- 12) Zeiger, E. and S. Haworth (1985): Tests with a preincubation modification of the *Salmonella*/microsome assay. Prog. Mutat. Res. 5: 187-199.
- 13) Venitt, S., C.T. Bushell and M. Osborne (1977): Mutagenicity of acrylonitrile (cyanoethylene) in *Escherichia coli*. Mutat. Res. 45: 283-288.
- 14) Rudd, C. J. (1983): L5178Y TK +/- Mouse Lymphoma Cell Forward Mutation Assay of Acrylonitrile (Final Report Prepared for Environmental Protection Agency under Contract No. 68-02-3703; SRI Project LSU-3447).
- 15) Amacher, D. E. and G.N. Turner (1985): Tests for gene mutational activity in the L5178Y/TK assay system. Prog. Mutat. Res. 5: 487-496.
- 16) Natarajan, A.T., C.J.M. Bussmann, A.C.M. Van Kesteren-Van Leeuwen, M. Meijers and J.L.S. Van Rijn (1985): Tests for chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary (CHO) cells in culture. Prog. Mutat. Res. 5: 433-437.
- 17) Ishidate, M.J. and T. Sofuni (1985) The *in vitro* chromosomal aberration test using Chinese hamster lung (CHL) fibroblast cells in culture. Prog. Mutat. Res. 5: 427-432.
- 18) Banerjee, S. and A. Segal (1986): *In vitro* transformation of C3H/10T1/2 and NIH/3T3 cells by acrylonitrile and acrylamide. Cancer Lett. 32: 293-304.
- 19) Matthews, E. J., T. Delbalzo and J.O. Rundell (1985): Assays for morphological transformation and mutation to ouabain resistance of Balb/c-3T3 cells in culture. Prog. Mutat. Res. 5: 639-650.
- 20) Barrett, J. C. and P.W. Lamb (1985): Tests with the Syrian hamster embryo cell transformation

- assay. *Prog. Mutat. Res.* 5: 623-628.
- 21) Perocco, P., G. Pane, S. Bolognesi and M. Zannotti (1982): Increase of sister chromatid exchange and unscheduled synthesis of deoxyribonucleic acid by acrylonitrile in human lymphocytes *in vitro*. *Scand. J. Work Environ. Health.* 8: 290-293.
  - 22) Leonard, A., V. Garny, F. Poncelet and M. Mercier (1981): Mutagenicity of acrylonitrile in mouse. *Toxicol. Lett.* 7: 329-334.
  - 23) Rabello-Gay, M.N. and A.E. Ahmed (1980): Acrylonitrile: *in vivo* cytogenetic studies in mice and rats. *Mutat. Res.* 79: 249-255.
  - 24) Fujikawa, K., H. Ryo and S. Kondo (1985): The *Drosophila* reversion assay using the unstable zeste-white somatic eye color system. *Prog. Mutat. Res.* 5: 319-324.
  - 25) Vogel, E. W. (1985): The *Drosophila* somatic recombination and mutation assay (SRM) using the white-coral somatic eye color system. *Prog. Mutat. Res.* 5: 313-317.
  - 26) Thiess, A.M. and I. Fleig (1978): Analysis of chromosomes of workers exposed to acrylonitrile. *Arch. Toxicol.* 41: 149-152.
  - 27) Ahmed, A.E., A.H. Abdel-Aziz, S.Z. Abdel-Rahman, A.K. Haque, A.M. Nour-Al Deen and S.A. Shouman (1992): Pulmonary toxicity of acrylonitrile: covalent interaction and effect on replicative and unscheduled DNA synthesis in the lung. *Toxicology.* 76: 1-14.
  - 28) Ahmed, A. E., S.Z. Abdel-Rahman and A.M. Nour-Al Deen (1992): Acrylonitrile interaction with testicular DNA in rats. *J. Biochem. Toxicol.* 7: 5-11.
  - 29) Solomon J.J., A. Segal (1989): DNA adducts of propylene oxide and acrylonitrile epoxide: hydrolytic deamination of 3-alkyl-dCyd to 3-alkyl-dUrd. *Environ. Health Perspect.* 81:19-22.
  - 30) Tavares, R., H. Borba, M. Monteiro, M.J. Proenca, N. Lynce, J. Rueff, E. Bailey, G.M.A. Sweetman, R.M. Lawrence and P.B. Farmer (1996): Monitoring of exposure to acrylonitrile by determination of *N*-(2-cyanoethyl)valine at the *N*-terminal position of haemoglobin. *Carcinogenesis.* 17: 2655-2660.
  - 31) Cerna, M., J. Kocisova, I. Kodytkova, J. Kopecky and R.J. Šram (1981): Mutagenic activity of oxiranecarbonitrile (glycidonitrile). Cited in: IPCS (2002) : Concise International Chemical Assessment Document No. 39. Acrylonitrile.
  - 32) Recio, L. and T.R. Skopek (1988): Mutagenicity of acrylonitrile and its metabolite 2-cyanoethylene oxide in human lymphoblasts *in vitro*. *Mutat. Res.* 206: 297-305.
  - 33) Solomon J.J., I.L. Cote, M. Wortman, K. Decker and A. Segal (1984): *In vitro* alkylation of calf thymus DNA by acrylonitrile. Isolation of cyanoethyl-adducts of guanine and thymine and carboxyethyl-adducts of adenine and cytosine. *Chem. Biol. Interact.* 51: 167-190.
  - 34) Solomon J.J., U.S. Singh and A. Segal (1993): *In vitro* reactions of 2-cyanoethylene oxide with calf thymus DNA. *Chem. Biol. Interact.* 88: 115-135.
  - 35) Quast J.F., C.E. Wade, C.G. Humiston, R.M. Carreon, E.A. Hermann, C.N. Park and B.A. Schwetz (1980): A two-year toxicity and oncogenicity study with acrylonitrile incorporated in the drinking water of rats. Dow Chemical USA, Health and Environmental Sciences, Toxicology Research Laboratory (TSCATS Accession No. 48306; Document I.D. No. 88-920003736; Microfiche No. OTS0540235).
  - 36) U.S.EPA (1983): Health assessment document for acrylonitrile. Final report.
  - 37) U.S.EPA(1991): IRIS(Integrated Risk Information Systems). No.0206: Acrylonitrile.
  - 38) カナダ環境省及び厚生省 (2000) : Priority Substances List Assessment Report. Acrylonitrile.
  - 39) IPCS (2002) : Concise International Chemical Assessment Document No. 39. Acrylonitrile.
  - 40) Bio/Dynamics Inc. (1980) A twenty-four month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered to Spartan rats in the drinking water. Final report. Vols. 1 and 2. Submitted to Monsanto Company. (Project No. 77-1745; BDN-77-28).
  - 41) Bio/Dynamics Inc. (1980) A twenty-four month oral toxicity/carcinogenicity study of acrylonitrile administered in the drinking water to Fischer 344 rats. Final report. Vols. 1-4. Submitted to Monsanto Company. (Project No. 77-1744; BDN-77-27).
  - 42) O'Berg, M.T. (1980): Epidemiologic study of workers exposed to acrylonitrile. *J. Occup. Med.* 22: 245-252.
  - 43) Collins, J.J. and J.F. Acquavella (1998): Review and meta-analysis of studies of acrylonitrile workers. *Scand. J. Work Environ. Health.* 24 (Suppl 2): 71-80.
  - 44) WHO Regional Office for Europe (2000): Air Quality Guidelines for Europe. Second Edition.
  - 45) 中央環境審議会 (2003): 今後の有害大気汚染物質対策のあり方について (第七次答申). アクリロニトリルに係る健康リスク評価について