

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		ウレタン (Ethyl Carbamate) の人体への安全性評価			
研究テーマ (欧文) AZ		Evaluation of the Effects of Urethane (Ethyl Carbamate) on Humans			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓) ノムラ	名) タイセイ	研究期間 B	2009～2011年
	漢字 CB	野村	大成	報告年度 YR	2011年
	ローマ字 CZ	NOMURA	TAISEI	研究機関名	(独) 医薬基盤研究所
研究代表者 CD 所属機関・職名		独立行政法人医薬基盤研究所・プロジェクトリーダー			
<p>概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)</p> <p>ウレタン(urethane; ethyl carbamate) 鎮痛剤等 200 を超える医薬品の溶媒として、1950 年から 1975 年にかけて、日本で 5 千万人に注射された。体重あたりのヒトでの常用量はマウスでの発がん量を超えており、発表の同日に全製品製造禁止、世界中から回収された (Nomura, Cancer Res, 1975)。</p> <p>ウレタンは、実験動物では、催奇性、遺伝毒性、発がん性を示し、本研究でも、特定の遺伝素因があるとウレタンで発がんしやすいこと、ウレタンによりマウスに肺がん(腺がん)を高発する高感受性遺伝子が第6染色体にあることを証明した。</p> <p>ウレタンは、実験動物ではあらゆる臓器にがんを誘発するため、人類においてその発がん性を証明するのは困難であったが、肺がんは先進国では、禁煙に伴い発生率が低下しているのに対し、日本ではその増加率が世界1であること、しかもその中身がタバコで誘発される扁平上皮がんではなく、マウスにウレタンで誘発される腺がんと同じであることから、本研究で病院調査を行った。その結果、1984年から1987年の予備調査では、1950年から1975年の間に外科手術を受けた患者(術後、ウレタン含有鎮痛剤を注射)に、肺腺がんが圧倒的に多いことが判明した。すなわち、ウレタンはマウスにおいてもヒトにおいても肺に腺がんを誘発しているようだ。</p> <p>ウレタンは気化性が強く、マウスに高率に肺腺がんを誘発する。ウレタン製造工場の従業員の調査が必要である。また、ウレタンは、発酵飲料等(ワイン、ウィスキー、ヨーグルト、パン、等)に微量であるが自然発生する。</p> <p>以上の成果は、2<sup>nd</sup> Asian Conference on Environmental Mutagenにて招待講演した(Dec. 15-18, Pataya, Thailand)。Gene and Environment 誌に掲載される予定である(資料添付)。</p>					
キーワード FA					

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Carcinogenicity of Urethane (Ethyl Carbamate) in the Lung is Determined by a Specific Gene and Environment							
	著者名 <sup>GA</sup>	Nomura, T.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Gene and Environment					
	ページ <sup>GF</sup>	執筆中	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	2	巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要 EZ

Urethane (ethyl carbamate) was contained as a solvent of drugs in more than 200 injections, which were commonly used for the patients as analgesics after surgical operation instead of morphine, and about 100-million ampoules containing carcinogenic doses of urethane were injected to 50,000,000 peoples from 1950 in Japan and also in some countries until it's medical use was banned in 1975 (Nomura, 1975), while its carcinogenicity, teratogenicity and clastogenicity had been reported in experimental animals. Urethane specifically induces adenocarcinoma in the mouse lung. Although mutagenicity of urethane has not been detected in bacteria, cell transformation assays and other *in vitro* systems, our previous studies revealed potent mutagenic effects of urethane in various *in vivo* experimental systems in mice, such as coat color mutations and transgenerational effects. Furthermore, urethane is volatile and sublimed urethane gas induced high incidence of adenocarcinoma in the mouse lung (Nomura et al, 1990). In humans, highest increasing rate of lung cancer incidence in the world is observed in Japan and majority is adenocarcinoma, but not squamous cell carcinoma which links to cigarette smoking. Our preliminary hospital study (Osaka University Hospital) from 1984 to 1987 revealed that lung cancer patients (adenocarcinoma) had received surgical operations in significantly higher incidence in the patient's past history from 1950 to 1975 than non-lung cancer patients ( $p < 0.001$ ), and an increased type of cancer was adenocarcinoma, but not squamous cell carcinoma, indicating that urethane may specifically induce adenocarcinoma in the lung of mice and humans. Epidemiological study in the industry workers who were specifically exposed to urethane has not yet been permitted by that industry and Japanese Ministry. Small amounts of urethane are formed spontaneously in wine, Japanese sake, brandy, whisky and fermented beverages and foods. Further studies should be conducted. (Supported by the Sumitomo Foundation)