

IPCS  
UNEP//ILO//WHO  
国際化学物質簡潔評価文書  
Concise International Chemical Assessment Document

No57. Glyoxal(2004)  
グリオキサール

世界保健機関 国際化学物質安全性計画



国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

2007

## 目次

### 序言

1. 要約	5
2. 物質の特定および物理的・化学的性質	9
3. 分析方法	10
3.1 大気	10
3.2 水圏	11
3.3 固体	11
3.4 ヒトの血液および血漿	11
4. ヒトおよび環境の暴露源	12
4.1 自然源	12
4.2 推定生産量	12
4.3 用途	12
4.4 排出	13
5. 環境中の移動・分布・変換	13
5.1 環境中の移動・分布	13
5.2 非生物変換	14
5.3 生物変換と生分解	14
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量	15
6.1 環境中の濃度	15
6.1.1 大気	15
6.1.2 水圏	15
6.1.3 堆積物	16
6.1.4 食物	16
6.2 ヒトの暴露量	17
6.2.1 一般住民の暴露	17
6.2.2 職業性暴露	18
6.2.3 ヒトの血漿および尿	18
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較	19
7.1 内因性グリオキサール	19
7.2 吸収・分布・排出	21
7.3 生物変換	21
7.4 共有結合	22
8. 実験哺乳類および <i>in vitro</i> 試験系への影響	23
8.1 単回暴露	23
8.2 短期暴露	24

8.3	中期暴露	24
8.4	長期暴露と発がん性	27
8.5	遺伝毒性と関連エンドポイント	29
8.6	生殖毒性	31
8.6.1	生殖能への影響	31
8.6.2	発生毒性	31
8.7	刺激と感作	32
8.7.1	皮膚刺激	32
8.7.2	眼への刺激	33
8.7.3	感作	33
8.8	毒性発現機序	33
9.	ヒトへの影響	34
10.	実験室および自然界の生物への影響	35
10.1	水生環境	35
10.2	陸生環境	36
11.	影響評価	36
11.1	健康への影響評価	36
11.1.1	危険有害性の特定と用量反応の評価	37
11.1.2	耐容摂取量・濃度の設定基準	38
11.1.3	リスクの総合判定例	39
11.1.4	ヒトの健康リスク判定とリスクの総合判定における不確実性	40
11.2	環境への影響評価	40
11.2.1	水生環境	40
11.2.2	陸生環境	41
11.2.3	環境への影響評価における不確実性	42
12.	国際機関によるこれまでの評価	42
	参考文献	43
	添付資料 1 原資料	64
	添付資料 2 CICAD ピアレビュー	65
	添付資料 3 CICAD 最終検討委員会	67
	添付資料 4 略語と頭字語	70
	添付資料 5 エアロゾル暴露モデル	72

国際化学物質安全性カード

グリオキサール(40%溶液) ICSC1162 ..... 74

表 1 : グリオキサール・工業用グリオキサール水溶液(40%)の物理的・化学的性質  
..... 75

表 2 : グリオキサールの水生・陸生毒性 ..... 76

## 国際化学物質簡潔評価文書 (Concise International Chemical Assessment Document 57)

### No.57 グリオキサール (Glyoxal)

#### 序言

<http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html> を参照

#### 1. 要約

グリオキサールに関する本 CICAD は、環境関連既存化学物質に関するドイツ諮問委員会 (German Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance) の報告 (BUA, 1997) に基づいて、ドイツのハノーバーにある Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine が作成した。報告書作成後に発表されたため採用されていない文献を確認するため、2003 年 2 月まで関連するデータベースの総括的な検索が行われた。原資料の作成とピアレビューに関する情報は、添付資料 1 に示す。本 CICAD のピアレビューに関する情報は、添付資料 2 に示す。本 CICAD は、2003 年 9 月 8～11 日ブルガリアのバルナで開催された最終検討委員会において、国際評価として承認された。最終検討委員会関係者は、添付資料 3 に示す。国際化学物質安全性計画 (IPCS) が作成した、グリオキサールに関する国際化学物質安全性カード (ICSC 1162) (IPCS, 2002) も本 CICAD に転載する。

無水グリオキサール (CAS 番号 : 107-22-2) の融点は約 15 °C である。しかし、グリオキサールは一般に水和オリゴマーを含む水溶液 (通常はグリオキサール 30～50% 含有) として使用される。グリオキサールは、医薬品や染料の製造における中間体、一連のポリマー製造での架橋剤、殺生物性製剤、消毒剤として使用される。環境への放出は主として大気と水への排出である。

環境におけるグリオキサールの主要な標的コンパートメントは、水圏 (約 46%) と土壌 (約 54%)、さらに程度は低いが大気 (<1%) である。米国、ヨーロッパ、アジアにおける大気中グリオキサール濃度は、約 0.1 ～10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  である。ヨーロッパの河川と地下水では、最高濃度 12  $\mu\text{g}/\text{L}$  まで報告されている。グリオキサールはオゾン消毒の副産物であり、飲料水中に低い濃度 ( $\mu\text{g}/\text{L}$ ) で検出されている。

グリオキサールは、微生物の作用、油の非酵素的自動酸化、糖類の褐変反応などによっ

て、発酵食品や発酵飲料において高い頻度で検出される。グリオキサールはいろいろな銘柄のビール、ワイン、茶などの飲料で約 20 µg/L(紅茶)から最高 1556 µg/L(シェリー酒)まで認められた。さらに、味噌やヨーグルトなど発酵製品(0.63~4.2 mg/kg)、パンなどベーカリー製品(0.07~1.6 mg/kg)、植物材料(3~14 mg/kg)、食用油(最高で 6.5 mg/kg)でも検出された。

環境中に放出されたグリオキサールは、光化学的に生成されたヒドロキシラジカルによる変換などの非生物的過程により、速やかに変換される。報告されている土壌吸着係数( $K_{oc}$ )は低く、土壌から地下水へ浸出する可能性がある。しかし、細菌や菌類により容易に生分解され、酵素的に直ちに变換される。オクタノール/水分配係数( $K_{ow}$ )も低く、グリオキサールは生物濃縮の可能性がないことが分かる。

消毒剤の使用によるグリオキサールへの職業性暴露の主要経路は、エアロゾルの吸入および皮膚吸収である。一般住民の暴露は、おもにグリオキサール含有食品の摂取によるが、市街地の汚染した空気や飲料水に含まれる痕跡量のグリオキサールへの暴露も考えられる。

グリオキサールは、複数の非酵素依存的経路により、体内で正常な細胞代謝の過程において産生される。さらに、グリコールアルデヒド、エチレングリコール、 $\beta$ -ヒドロキシ置換の *N*-ニトロソアミンなどの化合物の代謝、およびミクロソーム酸化により産生されることもある。ヒトの血漿中グリオキサール濃度は 0.1~1 µmol/L であり、糖尿病や腎不全の患者では濃度が高いと報告されている。生体物質中では、存在するグリオキサールの反応性カルボニル基のほとんどが可逆的にタンパクのシステイン、リジン、アルギニン残基に結合されているため、非結合型(遊離グリオキサールおよび水和物)の水溶液は 10%未満である。

タンパクのアミノ基、ヌクレオチド、脂質を攻撃するグリオキサールは、糖化最終産物(AGE)の生成における重要な中間代謝物とされている。AGE 修飾がタンパク機能を変更、酵素を不活性化して、細胞代謝の妨害、タンパク質分解の障害、細胞増殖とタンパク合成の阻害を引き起こされる。反応性の高いグリオキサールによる有害作用は、反応性の低いグリコール酸にグリオキサールを変換する遍在性のグルタチオン(GSH)依存グリオキサラーゼシステムにより相殺される。

実験動物に対するグリオキサールの急性毒性は、実際に検査した製品のグリオキサール濃度に基づき、軽~中等度である。ラットでは、40%グリオキサールのエアロゾル 1 回 4 時間吸入の  $LC_{50}$  は 2440 mg/m<sup>3</sup>、経口  $LD_{50}$  は 3000~9000 mg/kg 体重(雌の感受性が高い)、経皮  $LD_{50}$  は 2000 mg/kg 体重よりも大きい。吸入暴露では、眼および呼吸器官への局所刺

激、肺のうっ血と泡沫分泌がおもな症状である。グリオキサール経口暴露後の肉眼的観察では、消化管刺激、および消化管・肺・腎・副腎のうっ血がみられる。顕著な標的器官である脾と腎では、グリオキサールの毒性により、糖尿病による症状に類似した重症の退行性変化が引き起こされる。

ラットを用いたグリオキサール短期間(29日)吸入暴露試験では、喉頭における局所作用の無影響量(NOEL)は0.6 mg/m<sup>3</sup>(名目濃度0.4 mg/m<sup>3</sup>)、全身への影響(体重測定、血液学的・生化学的パラメータ、尿分析、肉眼的・組織学的検査)のNOELは>8.9 mg/m<sup>3</sup>(名目濃度10 mg/m<sup>3</sup>)であった。ラットを用いたグリオキサール28日間飲水投与試験では、無毒性量(NOEL)は100 mg グリオキサール/kg 体重/日であった。ラットにグリオキサールを90日間混餌投与した結果、NOELは125 mg/kg 体重/日(100%グリオキサールに対応する用量)であった。28日・90日試験において高用量投与の影響は、飲料水と飼料摂取量の減少(28日間試験)、体重増加の遅延(両試験)であった。さらに感度の高いエンドポイント(血清の臨床生化学検査)の試験では、最低用量107 mg/kg 体重/日(99%グリオキサール)が、ラット90日間飲水暴露の最小毒性量(LOEL)に相当した。イヌ90日間混餌投与試験では、最高用量115 mg/kg 体重/日(100%グリオキサール)でも、被験物質に関連した変化を明らかにすることはできなかった。

動物試験では、グリオキサール30%・40%水溶液により、適用時間に応じて軽微～明確な皮膚刺激が認められた。グリオキサールは粘膜への刺激性があり、ヒトと実験動物に対して皮膚感作物質として作用する。

グリオキサールによる胎児毒性は、母体毒性を誘発する用量で初めて発生する。ラットを用いた発生毒性試験で、胚子毒性のNOELはグリオキサール二水和物300 mg/kg 体重/日以上(グリオキサール185 mg/kg 体重/日以上に相当)であるのに対し、母体毒性の最小作用量(LOEL)(体重増加の低下)はグリオキサール二水和物200 mg/kg 体重/日(グリオキサール123 mg/kg 体重/日相当)であった。ウサギを用いた発生毒性の用量設定試験において、母体毒性と胚子毒性とも、NOELはグリオキサール二水和物200 mg/kg 体重/日(グリオキサール123 mg/kg 体重/日相当)であった。

グリオキサールは細菌および哺乳動物細胞において *in vitro* で直接的な遺伝毒性を示し、DNA付加物、突然変異、染色体異常、DNA修復、姉妹染色分体交換、DNA一本鎖切断を引き起こす。*in vivo* では、グリオキサールの遺伝毒性は、ラット幽門部粘膜の適用部位での不定期DNA合成とDNA一本鎖切断によって確認された。経口投与後、DNA一本鎖切断はラット肝臓でも認められた。グリオキサール吸入暴露による発がんの生物学的検定は実施されていない。グリオキサールは、雄Wistarラットの二段階腺胃発がんモデルで腫瘍

形成プロモーション作用を示したが、短期の肝病巣試験では不活性であった。グリオキサールによる、皮膚で 1 件の腫瘍形成イニシエーション作用試験、および複数の細胞形質転換試験において、グリオキサールは陰性を示した。

喉頭における局所作用の NOEL $0.6 \text{ mg/m}^3$ を示したラット 29 日間グリオキサール吸入暴露試験において、種差 10、個体差 10 の不確実係数を用い、短期暴露の喉頭における局所作用の耐容濃度は、 $6 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ と推定された。

一般住民のサンプルリスク評価で、暴露のシナリオは最悪の状況を想定して作成されている。食品を介するグリオキサールの 1 日最大摂取量を  $10 \text{ mg}$  とすると、推定摂取量はグリオキサール  $0.16 \text{ mg/kg}$  体重/日と算定される。この値は、グリオキサールに対する生涯経口暴露量の耐容摂取量約  $0.2 \text{ mg/kg}$  体重/日に近い。

次のサンプルリスク評価において、消毒剤を使用する看護師、病院清掃員、一般の消費者が消毒や表面清掃のため、代表的な銘柄( $100 \text{ g}$  中  $7.5 \text{ g}=7.5\%$ グリオキサール)を 1%希釈( $0.075\%$ グリオキサール)で利用することを想定する。 $0.1\%$ に丸めたグリオキサール溶液および計算モデルを採用し、体重を  $64 \text{ kg}$  と仮定すれば、摂取量は約  $4 \text{ }\mu\text{g/kg}$  体重/日となる。この摂取量は、生涯経口暴露での耐容摂取量は約  $0.2 \text{ mg/kg}$  体重/日よりもはるかに少ない ( $1/50$ )。しかしながら、最悪の状況である 4%グリオキサール暴露および上記と同じ条件を採用すれば、約  $0.15 \text{ mg/kg}$  体重となり、この値は生涯経口暴露の耐容摂取量約  $0.2 \text{ mg/kg}$  体重/日とほぼ同量である。

最終のサンプルリスク評価では、グリオキサール含有の殺生物性製品で家畜小屋を噴霧消毒する農業従事者を一例とした。既定の条件に基づく計算モデルによると、短期間暴露濃度は 6 分間暴露でグリオキサール  $24 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ 、15 分間暴露で  $32 \text{ }\mu\text{g/m}^3$  と予測される。これは、短期暴露による喉頭への局所作用の推定耐容濃度  $6 \text{ }\mu\text{g/m}^3$  に匹敵する。グリオキサールを噴霧すると、喉頭への局所作用および皮膚刺激などの知覚リスクが認められる。

グリオキサール暴露では、好気性菌、嫌気性菌、緑藻類 (緑藻 *Pseudokirchneriella subcapitata*[旧名 *Selenastrum capricornutum*])に対する 96 時間  $\text{EC}_{50}$  約  $149 \text{ mg/L}$ 、および無脊椎動物の活性を抑制することが明らかにされている。試験された 4 魚種のうち、報告された 96 時間  $\text{LC}_{50}$  最低値は  $215 \text{ mg/L}$  であった (ファットヘッドミウ *Pimephales promelas*)。

最近の実測データに基づく地域の予測環境濃度(PEC)と、対応する予測無作用濃度(PNEC)の比を算定し、水生環境のリスク判定が実施された。不確実係数 1000 を適用し、



EC<sub>5</sub>最低値 149 mg/L から、表層水の PNEC は 149 µg/L と推定された。最近測定された表層水中グリオキサールの最高濃度(1.9 µg/L)を用いると、PEC/PNEC 指数は 0.013 であった。この値は 1 より小さいので、これ以上の情報、試験、リスク軽減対策は必要とされていない。

公表された唯一の試験において、キクイモ(*Helianthus tuberosus*)の根茎フラグメントの増殖抑制に対する無作用濃度(NOEC)は 68 mg/L と確認され、相当する EC<sub>30</sub>は 136 mg/L であった。陸生微生物または無脊椎動物に対するグリオキサールの毒性のデータは、これ以上入手できないため、信頼できる定量的リスク判定はできなかった。

## 2. 物質の特定および物理的・化学的性質

グリオキサール(CAS No.107-22-2;C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)には、エタンジアル(ethanedial)、ジホルミル(diformyl)、エタンジオン(ethanedione)、ビフォルマル(biformal)、オキサール(oxal)などの別称もある。無水グリオキサールは室温で液体、融点はおよそ 15°Cである。単量体型は黄色の不揃い～柱状の結晶である。しかし、一般にグリオキサールは水溶液として使用され(通常グリオキサール 30～50%含有)、これには求核付加反応による水とオリゴマーが含まれる(Chastrette et al., 1983; Hoechst AG, 1984a)。

グリオキサールには、cis 形-trans 形の回転異性体があり、trans-グリオキサールが安定した異性体である(Bulat & Toro-Labbé, 2002)。

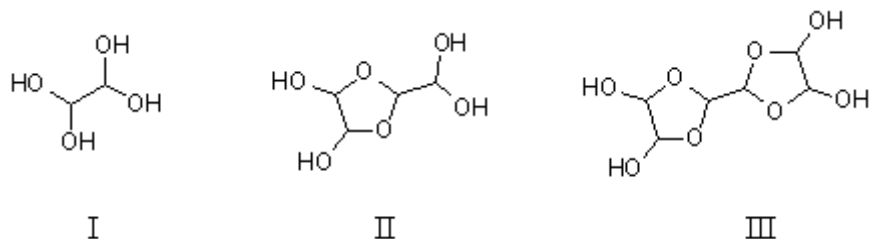


*trans*-グリオキサール

*cis*-グリオキサール

水溶液中で求核付加反応により生成される、グリオキサール誘導体の最も重要な水和物をいくつか以下に示す(Whipple, 1970; Chastrette et al., 1983)。すなわち、単量体エタン-1,1,2,2-テトラオール(ethane-1,1,2,2-tetraol)(I)、二量体 2-ジヒドロキシメチル-(1,3)ジオキサソラン-4,5-trans-ジオール(2-dihydroxymethyl-(1,3)dioxolane-4,5-trans-diol) (II)、三量体ビス-(ジオキサソラン)(bis(dioxolane))(2,2'-ビ-1,3-ジオキサソラニル-4,4',5,5'-テトラオール(2,2'-bi-1,3-dioxolanyl-4,4',5,5'-tetraol)(III)であり cis 形、trans 形を含む。しかし、さまざま

まな構造の割合は、濃度と pH に応じて異なる。



発生毒性の研究では、グリオキサールの三量体二水和物(CAS No. 4405-13-4)を使用している。

表 1 は、環境に関するグリオキサールおよび工業用グリオキサール 40%水溶液の物理的・化学的性質である。その他の物理的・化学的性質は、本文書に転載した国際化学物質安全性カード(ICSC)を参照のこと。

大気中グリオキサール(101.3kPa, 20°C)の変換係数<sup>1</sup> :

$$1\text{ppm}=2.41\text{mg}/\text{m}^3$$

$$1\text{mg}/\text{m}^3=0.414\text{ppm}$$

### 3. 分析方法

一般に認められたグリオキサールの検出法および定量法を基質に応じて示す。その他の詳細情報は、BAU(1997)とその参考文献を参照。

#### 3.1 大気

大気中グリオキサールは、適切な誘導体化物質を塗布した固体吸着剤に  $\alpha$ -ジカルボニルを濃縮、溶剤脱着後、高速液体クロマトグラフィ(HPLC)で検出する。Zhou と Mopper(1990)の報告によると、2,4-ジニトロフェニルヒドラジン (2,4-dinitrophenylhydrazine) (DNPH)

<sup>1</sup> SI 単位で測定する WHO の規定に沿い、CICAD では大気中のガス状化学物質濃度の全てを SI 単位とする。原著または原資料において SI 単位で濃度が示される場合、本文書にこれを記載する。原著または原資料において容積測定単位で濃度が示される場合、本換算係数を用いて換算する(101.3kPa, 20°C)。有効数字 2 桁まで換算。

を塗布した C18 カートリッジを使用、四塩化炭素で溶出、HPLC で検出、検出限界は大気試料 100L に対しおよそ  $0.05\mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。その他の測定法として、Ho & Yu(2002)は、ペンタフルオロベンジルヒドロキシルアミン pentafluorobenzyl hydroxylamine(PFBHA)を塗布した吸着剤で抽出、熱脱離後、生成されたオキシムをガスクロマトグラフィ/質量分析(GC/MS)により検出、4.8L のサンプルで最小検出限界は  $0.24\mu\text{g}/\text{m}^3$  であるとした。

### 3.2 水圏

Edelkraut と Brockmann(1990)は、標準的な 2,4-DNPH による誘導体化後、ダイオード・アレー検出器付き HPLC を用いて、360 nm で試水中グリオキサールを検出・定量した。報告された検出限界は  $295\text{ng}/\text{L}$  であった。Glaze ら(1989)は、水相 PFBHA 誘導体化を利用し、ペンタフルオロベンジル・オキシム(pentafluorobenzyl oxim)を発生させ、n-ヘキサン抽出、GC/電子捕獲検出器(ECD)または GC/MS により検出した。GC/ECD による最小検出限界は  $5.1\mu\text{g}/\text{L}$  であったが、GC/MC では  $7.7\mu\text{g}/\text{L}$  であった。米国環境保護庁(US EPA, 1999)の 556.1 方式では、同様の検出法(水相 PFBHA 誘導体化 - ヘキサン抽出および高速 GC/ECD 検出)を勧め、同方式による検出限界は  $0.13\sim 0.39\mu\text{g}/\text{L}$  としている。Steinberg と Kaplan(1984)は、氷霧サンプルの 2,4-DNPH による誘導体化とジクロロメタンによる抽出、HPLC および GC/MS を併用、さらに直接挿入プローブ/MS でグリオキサールを検出、定量した。その他に、*o*-フェニレンジアミン(*o*-phenylenediamine)による誘導体化、相当するキノキサリン(quinoxaline)を HPLC/紫外(UV)吸光検出する方法もある(Barros et al., 1999)。

### 3.3 固体

通常、グリオキサールは、気体試料および液体試料と同じく懸濁試料中で直接にあるいは *o*-フェニレンジアミンを利用して抽出後に、誘導体化して GC/ECD で検出、あるいは 2,4-DNPH で誘導体化して HPLC/UV で検出する。Kawata ら (1980)は、沈殿物試料の分析でグリオキサールを検出し、検出限界  $0.02\text{ mg}/\text{kg}$  を確認した。土壌分析に特定した利用可能な方法はない(BUA, 1997)。

### 3.4 ヒトの血液および血漿

全血サンプルのグリオキサール濃度は、1,2-ジアミノ-4,5-ジメトキシベンゼン(1,2-diamino-4,5-dimethoxybenzene)で誘導体化、固相抽出、抽出したキノキサリン(quinoxaline)付加物を HPLC、蛍光分析により検出した(Thornalley et al., 1996)。バッチ間の変動係数 20%、検出限界  $40\text{pmol}$ 、回収率 99%であった。Odani ら(1999)は、同様の

手法で血漿中グリオキサールを 2,3-ジアミノナフタレン(2,3-diaminonaphthalene)で定量的に誘導体化、有機的に抽出、HPLC で分析、エレクトロスプレーイオン化/MS により検出した。Lapolla ら(2003)は、血漿中グリオキサールを *O*-(2,3,4,5,6-ペンタ-フルオロベンジル)ヒドロキシルアミン・塩酸塩 [*O*-(2,3,4,5,6-penta-fluorobenzyl)hydroxylamine hydrochloride]で誘導体化、GC/MS で定量した。

## 4. ヒトおよび環境の暴露源

### 4.1 自然源

グリオキサールには、複数の自然発生源がある。有用な副生成物として生物学的に(マンガニン依存性ペルオキシダーゼに必要な過酸化水素の生成のため ; Kersten, 1990)、あるいは脂質の自動酸化により非酵素的に産生される(Hirayama et al., 1984)。さらに、オゾンとヒドロキシラジカル的一方または両方が存在すると、芳香族化合物との非生物反応により生成される。Mopper と Stahovec(1986) は、海水の光化学反応によってフミン酸からグリオキサールが生成されることを確認した。Mopper ら(1991)は、大西洋 Sargasso 海の海水(0~4000m)で光化学反応によるグリオキサール生成率を炭素 0.4~1.1nmol /時間と推定した。さらに、家庭用・住宅用暖炉からグリオキサールが発生するとの報告もあり(Kleindienst et al.,1986; McDonald et al., 2000)、自然火災からその他のアルデヒドとともに放出されることが考えられる。オゾンを上水用殺菌剤として利用すると、上水中の有機炭素からのグリオキサール生成を触媒することがある(Glaze et al., 1989; Le Lacheur et al., 1991; Lopez et al., 1999)。

### 4.2 推定生産量

グリオキサールの生成については、触媒として銅または銀が存在する、高温(約 300℃)下のエチレン・グリコール(ethylene glycol)と空気の気相酸化、あるいはアセトアルデヒド(acetaldehyde)と硝酸の液相酸化(Chumbhale & Awasarkar, 2001)、二つの過程が定着している。ドイツでは、1992 年の(40%)グリオキサール生産量は 10000 トン未満であったが(BAU, 1997)、2002 年 BASF は新たに年間約 60000 トンの生産能力をもつ生産工場を稼働させた(BASF AG, personal communication, 2003)。1999 年の日本のグリオキサール生産量は 13000 トンであった(J. Sekizawa, personal communication, 2001)。グリオキサールの世界生産量は、約 120~170 キロトンである(OECD, 2002)。

### 4.3 用途

グリオキサールは、医薬品と染料の生産に化学的中間体として使用される。また工業的に、 $\alpha$ -ヒドロキシアルキル尿素( $\alpha$ -hydroxyalkylureas)の生産(尿素にグリオキサールを添加)に利用され、繊維製品(パーマネントプレス加工製品) (Hoechst AG, 1984a; Choi et al., 1998, 1999; Choi, 2002)、紙製品(Xu et al., 2002)、タンパク類(Marquie, 2001) など、さまざまなポリマー製造で架橋剤として利用される。殺生物性製剤や消毒剤として使用され、また表面消毒用洗剤など多数の製品に含まれる(BPI, 1993; OECD, 2002; BASF AG, personal communication, 2003)。

#### 4.4 排出

一般に、グリオキサールは、その製造または使用時に放出されると考えられる(BAU, 1997; § 4.3 項も参照)。車輛からの排出とこれを原因として発生する光化学スモッグが、グリオキサールの生成を誘発することがよく知られている(カリフォルニア大気資源局 California State Air Resource Board, 1984; Jing et al., 2001)。紙巻タバコの煙にも、微量のグリオキサールが含まれている(Moree-Testa & Saint-Jalm, 1981)。その他に、家庭用・住宅用暖炉が発生源となる可能性もある(Kleindienst et al., 1986; McDonald et al., 2000)。Kleindienst ら(1986)と McDonald ら(2000)は、紫外線照射光源を備えたスモッグチャンバを使用し、最大でほぼ  $110 \mu\text{g}/\text{m}^3$  のグリオキサールを検出した。大気圧でアセチレンとエチレンの乱流火炎中に、微量のグリオキサールが検出された(Tichy et al., 1998)ことは興味深い。

### 5. 環境中の移動・分布・変換

#### 5.1 環境中の移動・分布

環境中でのグリオキサールのおもな標的コンパートメントは、水圏(約 46%)および土壌(約 54%)、さらに、程度は低いが大気(<1%; EPI v.3.1 によりフガシティーレベル III)である。Thomas(1982)によると、報告されているヘンリー定数  $\leq 3.38 \times 10^{-4} \text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$  (Betterton & Hoffmann, 1988) は、水相グリオキサールが基本的に不揮発性であることを示している。したがって、グリオキサールが水相から気相へ顕著な転換をみせることは考えられない。気相において、(さまざまな殺生物性製剤など)抑制物質の存在の指標として Hela 細胞を使用した Harke と Hoffler の研究結果(1984) により、これが裏付けられている。この研究では、その他に試験したホルムアルデヒドなどの殺生物製剤とは異なり、グリオキサールが溶液から気相に転換されなかったことが指摘された。しかし、報告によ

ればグリオキサールの  $\log K_{oc} (<1)$  は低く (BUA, 1997)、土壌中の移動性が非常に高い物質と考える必要がある。水溶性が非常に高く、 $\log K_{ow}$  が低いいため、生物濃縮は考えられない。

## 5.2 非生物変換

Atkinson(2000)の算定によると、ヒドロキシラジカルが存在する場合、グリオキサールの寿命は 1.1 日であった(日中 12 時間平均濃度  $2 \times 10^6$  分子/cm<sup>3</sup> と想定)。同じく、(頭上の太陽による)光分解で変換されると、寿命は 5 時間であった。Li と Schlegel(2001)は、衝突のない条件下でグリオキサールの光開裂が進行し、内部転換により振動励起状態となり、 $H_2 + CO + CO(28\%)$ 、 $H_2CO$ (ホルムアルデヒド)+ $CO(65\%)$ 、 $HCOH$ (ヒドロキシカルベン)+ $CO(7\%)$ に解離することを明らかにした。したがって、グリオキサールが大気中に放出されると、その環境コンパートメント中で急速に分解される。Yadav と Gupta(2000)によると、水酸化ナトリウムを触媒とするグリオキサールの加水分解は、二次速度定数  $9.3 \times 10^{-6} (25^\circ C)$  cm<sup>3</sup>/mol・秒で進行し、グリコール酸を生じる。Brunet ら(1984)は、オゾンが存在するとグリオキサールがグリオキシル酸を経てシュウ酸に変化するとした。

## 5.3 生物変換と生分解

経済協力開発機構(OECD)ガイドライン 301C に準拠する生分解試験において、グリオキサールは容易に生分解された(生物化学的酸素要求量[BOD]は理論的酸素要求量[ThOD]の 65%、14 日間培養; MITI, 1992)。Zahn Wellens 法でも同様の結果が得られ、7 日間で溶解性有機体炭素の >70% が除去された(Hoechst AG, 1991a)。Conway ら(1983)は、下水の接種によってグリオキサールの顕著な生物酸化を観察したが(20 日で ThOD の 76%)、Gerike と Gode(1990)は、OECD ガイドライン 301D のクローズドボトル試験によりグリオキサールの生分解性を示し(28 日で ThOD の 90%)、酸素消費量の抑制試験および OECD の確認試験により、抑制限界は 500mg/L とした。したがって、水・下水処理施設が有害影響を受けるのは、流入が高濃度の場合に限られるはずである。実際に、微生物による異化作用では、多数の微生物酵素がグリオキサールの中間生成物への変換を触媒する。Sakai ら(2001)は、枯草菌(*Bacillus subtilis*)由来のグリオキサール還元酵素により、グリオキサールをグリコールアルデヒドへと効率的に変換できると報告した。グリオキサールは真菌性(Kersten, 1990) や細菌性(Whittaker et al., 1999)のグリオキサール酸化酵素など酵素によって効果的に酸化され、グリオキシル酸を生じるが、これは微生物に存在する多数の代謝系列(グリオキシル酸回路)に共通の中間代謝物である。最終的に、微生物グリオキサラーゼシステムは(Cooper, 1984)、メチルグリオキサールとの反応と同様、グリコール酸を賛成し、一方 2-オキソアルデヒドに対して十分な活性をもつ微生物のアルデヒド・デヒドロゲナーゼはグリオキシル酸を産生するはずである。

生理条件下であっても、グリオキサールはアルギニンと迅速に反応し、1-(4-アミノ-4-カルボキシブチル)-2-イミノ-5-オキソ-イミダゾリジン 1-(4-amino-4-carboxybutyl)-2-imino-5-oxo-imidazolidine を生成する(Schwarzenbolz et al., 1997)。このように、タンパク類に含まれるアルギニン基は、グリオキサールに対しスカベンジャーとして作用することがある。さらに、グリオキサールは、フェニルアラニンなどアミノ酸を酸化し、シュトレッカーアルデヒド (Strecker aldehydes)、*O*-ヘテロ環、*N*-ヘテロ環など多くの生成物を産生し(Adamiec et al., 2001)、さらにリシン (Glomb & Pfahler, 2001)やアルギニン(Glomb & Lang, 2001)などのアミノ酸からアミド類を産生する。

## 6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

### 6.1 環境中の濃度

#### 6.1.1 大気

住宅地域での木材燃焼から、暖炉用広葉樹材 1kg あたり最大約 600 mg のグリオキサールが放出されると報告されている(McDonald et al., 2000)。Borrego ら(2000)は Giesta 地方(ポルトガル、Aveiro の南東 20km)で採取した環境大気からグリオキサールを検出、平均濃度は 3.7  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったと報告した。Kawamura ら(2000)は、米国ロサンゼルス周辺の 4 ヶ所(都市化と交通量が低～高程度)で採取した大気試料中にグリオキサールが含まれ、濃度は約 0.096~2.3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったと報告した。最近では、Ho と Yu(2000)が香港(九龍清水湾 Clear Water Bay, Kowloon)の Clear Water Bay Road バス停留所周辺で 24 時間環境大気を分析し、グリオキサールの最低濃度(約 1.2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )を早朝(01:00~05:00)に測定したが、最高濃度(約 9.9  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )は明らかに交通量の増加(9:00~13:00)と関連があった。Jing ら(2001)は、米国ラスベガスの都市大気試料から、夏期(0.29~0.9  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )および冬期(0.22~0.51  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )のグリオキサール濃度を測定した。

#### 6.1.2 水圏

Steinberg と Kaplan(1984)は、米国ロスアンゼルス近郊 Topanga Canyon の霧試料中で最高濃度約 1.9 mg/L のグリオキサールを検出した。

ドイツ、Brunsbüttel 周辺で採取されたエルベ川の河川水試料中に 4~12  $\mu\text{g}/\text{L}$ (Edelkraut & Brockmann, 1990)のグリオキサールが検出され、また Sargasso 海の試料中(濃度不明、Mopper et al., 1991)にも検出されたことが報告されている。Le Lacheur ら(1991)は、米国

Fort Dix で採取した飲用原水試料に低濃度( $\mu\text{g/L}$ )のグリオキサールを確認した。さらに最近、Nawrocki ら(1996)は、蒸留試薬水( $0.9 \mu\text{g/L}$ )および再蒸留試薬水( $0. \mu\text{g/L}$ )に含まれるグリオキサールを検出した。Dabrowska ら(2003)は、ポーランドの地下水(Mosina 取水口からPoznań に給水)と表層水試料(Bogdanka 川)に最高で  $1.9 \mu\text{g/L}$  のグリオキサールが含まれることを証明した。原水試料のグリオキサール濃度は、二酸化塩素処理後にも有意な上昇を示さなかった。IPCS(2000)の報告では、オゾン処理された飲用水に含まれるグリオキサールの中央値は  $9 \mu\text{g/L}$  であった。

### 6.1.3 底質

Kawata ら(1980)は、日本の河川底質試料の乾燥重量  $1 \text{ kg}$  あたり最高  $13 \mu\text{g}$  のグリオキサールが含まれると報告した。

### 6.1.4 食物

グリオキサールは、発酵食品と飲料から高い頻度で検出される。これは、おもに糖類のカラメル化やメイラード反応と呼ばれる非酵素的褐変反応と微生物活性によるものである(Hollnagel & Kroh, 1998; Glomb & Tschirnich, 2001; Hollnagel & Kroh, 2002)。Barros ら(1999)は、ポルトガルで販売されている各種銘柄のビールやワインからグリオキサールを検出した。3 銘柄の白ワイン試料から、濃度  $6.2 \mu\text{mol/L}$ (約  $360 \mu\text{g/L}$ )、 $8.7 \mu\text{mol/L}$ (約  $464 \mu\text{g/L}$ )、 $26 \mu\text{mol/L}$ (約  $1509 \mu\text{g/L}$ )のグリオキサールが検出された。De Revel と Bertrand(1993)は、フランスワインのうち、白ワイン 1 銘柄(平均  $125 \mu\text{g/L}$ )、赤ワイン数銘柄( $151 \sim 368 \mu\text{g/L}$ )、シェリー酒 5 銘柄(最低濃度は Seco の  $435 \mu\text{g/L}$ 、最高濃度は Olorosso の  $1556 \mu\text{g/L}$ )からグリオキサールを検出した。Palamand ら (1970)は、8 銘柄のビールから約  $230 \sim 1000 \mu\text{g/L}$  のグリオキサールを検出した。Nagao ら(1986)は、バーボンウィスキー( $390 \mu\text{g/L}$ )、ワイン( $970 \mu\text{g/L}$ )、アップルブランデー( $33 \mu\text{g/L}$ )、紅茶( $20 \mu\text{g/L}$ )、インスタントコーヒー( $340 \mu\text{g/L}$ )、作りおきのコーヒー( $870 \mu\text{g/L}$ )からグリオキサールを検出した。Yamaguchi ら(1994)は、ビール( $20 \sim 40 \mu\text{g/L}$ )、白ワイン( $510 \mu\text{g/L}$ )、赤ワイン( $740 \mu\text{g/L}$ )からグリオキサールを検出した。

Nagao ら(1986)は、味噌( $4.2 \text{ mg/kg}$ )、醤油( $4.9 \text{ mg/L}$ )、トースト( $0.5 \text{ mg/kg}$ )、パン( $0.3 \text{ mg/kg}$ )に含まれるグリオキサールを検出した。Markianova ら(1971)は、パンに使用されたイーストの種類に応じ、 $0.07 \sim 0.31 \text{ mg/kg}$  のグリオキサール濃度を報告した。しかし、Roiter と Borovikova(1972)は、製パンにアミラーゼを使用すると、グリオキサール濃度はパンの皮が最高  $1.4 \text{ mg/kg}$ 、パン粉が最高  $1.6 \text{ mg/kg}$  となるとした。醸造に使用する植物性の素材(コメ約  $14 \text{ mg/kg}$ 、大麦  $3 \text{ mg/kg}$ 、麦芽約  $7 \text{ mg/kg}$ )にも、グリオキサールが含まれる



(Palamand et al., 1970)。Yamaguchi ら (1994)は、ヨーグルト(約 0.63~0.92 mg/kg)などの発酵食品に含まれるグリオキサールを検出した。最高 6.5 mg/kg のグリオキサールが含まれる鰯油のように、加熱による自動酸化のため、食用油にはグリオキサールが含まれると考えられる(Hirayama et al., 1984)。

## 6.2 ヒトの暴露量

### 6.2.1 一般住民の暴露

一般住民のグリオキサール暴露は、グリオキサールを含む飲料水と食品の摂取がおもな経路と考えられる。グリオキサールは、さまざまな食品に含まれている。しかし、肉類、乳製品、魚類など食品に含まれるグリオキサールに関するデータ不足のため、正確な数値は得られない。その他にも、一般住民が、紙巻タバコや住宅用暖炉の煙、自動車の排ガスなどに含まれるグリオキサールに暴露することが考えられる。

暴露のシナリオは、最悪のケースを想定している。食糧と飲料からグリオキサール 10 mg/日の摂取量については、グリオキサール含有量の判明した食品を基に算定した(§6.1.4 参照)。1日あたり、作りおきのコーヒー約 3 杯(>400 µg グリオキサール)、トースト(>50 µg グリオキサール)、炒飯(>4 mg グリオキサール)、油(>500 µg グリオキサール)、醤油(>200 µg グリオキサール)、ビール 1 パイント(約 500 cc 英国)(500 µg グリオキサール)、ヨーグルト 1 個(>130 µg グリオキサール)、シェリー酒 1 杯(>30 µg グリオキサール)から、グリオキサール約 6 mg を摂取することになる。それ以外の 3~4 mg/日は、発酵食品(乳製品や野菜)、焼き物や揚げ物(肉、魚、キノコ類、ソーセージ類)、ベーカリー製品から摂取すると考えられる。

一日の吸気量 20 m<sup>3</sup> 中約 4 µg/m<sup>3</sup> (Borrego, et al.,2000)、1日の水分消費量 2 L 中 9 µg/L(オゾン処理飲料水の中央値、IPCS, 2000)がグリオキサール含有量と仮定し、食品からのグリオキサール1日推定摂取量が 10 mg であれば、体重を 6 kg と仮定した1日摂取量は、体重 1 kg あたり約 160 µg と算定される。この摂取量は、ほとんど全てが食品からのものである。

この算定にあたり、グリオキサールを含む排気ガスに1日2時間暴露した数値を加え[4 µg/m<sup>3</sup>を 9.9 µg/m<sup>3</sup> (Ho & Yu, 2002)に変更]、水分と食品に関しては上記の数値を使用しても、グリオキサール摂取量は有意に上昇しなかった。

家庭用洗剤は、最大 4%のグリオキサールを含むこともあると報告されている(スイス、

デンマーク、ドイツの製品関連データバンク、R. Hertel, personal communication, 2003)。したがって、一般住民が洗剤を使用したためにグリオキサールに暴露することも考えられる。

### 6.2.2 職業性暴露

グリオキサールは、溶液からの蒸発はないと考えられる(Harke & Hoffler, 1984)。ヘンリ一定数は $\leq 3.38 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (Betterson & Hoffmann, 1988)と報告されており、水相では本質的に不揮発性であることを示している。したがって、吸入による職業性暴露は、グリオキサールを含むエアゾルの放出時に限定してよいだろう。このような暴露状況は、グリオキサールを含む殺生物性製品の噴霧により発生すると考えられる。

農業従事者が市販製品で家畜小屋を噴霧消毒した、最悪のケースのエアロゾル吸入暴露を想定し、エアロゾルのシミュレーションプログラムにより算定モデルを作成した(詳細は添付資料 5 参照)。算定モデルでは、グリオキサール濃度  $24 \mu\text{g}/\text{m}^3$  に 6 分間、 $32 \mu\text{g}/\text{m}^3$  に 15 分間の暴露を想定している。

皮膚暴露(消毒用溶液を無防備に使用)を、Derm Win v.1.43 によって概算できる(米国 EPA 2000)。消毒と表面洗浄に使用する場合、標準的な消毒剤(100g 中 7.5g=グリオキサール 7.5%)の 1%希釈が推奨される(グリオキサール 0.075%)。数値を丸めたグリオキサール 0.1%溶液およびグリオキサール  $K_p$  値 ( $\log K_p = -2.72 + 0.71 \log K_{ow} - 0.0061 MW$  で概算)  $5.63 \times 10^{-5} \text{ cm}/\text{時間}$ (Derm Win v.1.43, 米国 EPA, 2000;  $K_p$  は水からの透過係数、MW は分子量)を使用すると、暴露ごとの皮膚吸収量(最終的にグリオキサール水溶液  $1 \text{ mg}/\text{cm}^2$ [0.1%]による表面洗浄、暴露時間 30 分と想定)は、露出した皮膚では摂取量  $2.8 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (Fick's first law)の見込みである。1 日 10 回暴露した最悪のケースでは、皮膚からの吸収率を 100%と仮定し、手の表面積  $840 \text{ cm}^2$ (米国 EPA, 1997)であれば、グリオキサール  $235 \mu\text{g}/\text{日}$ の暴露であり、体重  $64 \text{ kg}$  として  $3.7 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重に相当する。

### 6.2.3 ヒトの血漿および尿

グリオキサールは体内で生成され、健康なヒトの血漿中に普通に存在し、ある研究では約  $67 \text{ ng}/\text{mL}$ (約  $1.16 \mu\text{mol}/\text{L}$  に相当、Odani et al., 1999)、その他に  $0.23 \mu\text{mol}/\text{L}$ (Agalou et al., 2002)、 $0.3 \mu\text{mol}/\text{L}$ (Lapolla et al., 2003)などの数値が報告されている。糖尿病や腎疾患に伴い数値は上昇する(§7.1 参照)。両疾患を伴わないと、尿中グリオキサールは約  $132 \mu\text{mol}/\text{L}$ であった(Espinosa-Mansilla et al., 1998)。両疾患の患者は、組織と体液中のグリオキサール濃度が低く、効率的なグリオキサラーゼ活性が想定され、この数値とは明らか

な食い違いをみせる。

## 7. 実験動物およびヒトの体内動態・代謝の比較

### 7.1 内因性グリオキサール

グリオキサールは、タンパクのアミノ基と還元糖の自動的な反応(Maillard reaction メイラード反応)、糖類の自動酸化、DNA 酸化、多価不飽和脂肪酸の過酸化、UV 傷害など多数の酵素非依存性経路による正常な細胞代謝において、そして酸化ストレスや GSH 枯渇状態にあるとき、体内で生成される(Loidl-Stahlhofen & Spiteller, 1994; Shibamoto, 1994; Murata-Kamiya et al., 1995; 1997a; Wells-Knecht et al., 1995; Fu et al., 1996; Mlakar & Spiteller, 1996; Abordo et al., 1999; Miyata & Kurokawa, 1999; Thornalley et al., 1999; Kasper & Funk, 2001; Ulrich & Cerami, 2001; Kasai, 2002; Thornalley, 2002; Wondrak et al., 2002a )(Fig1 参照)。また、グリオキサールは、グリコールアルデヒド、エチレングリコール、*beta*-ヒドロキシ置換の *N*-ニトロソアミンなどの代謝およびマイクロソーム酸化により生成され、これらの物質の毒性、遺伝毒性、腫瘍誘発性作用の一因とも考えられている。

生体物質中では、反応性カルボニル基の多くは、タンパク質のシステイニル・リシル・アルギニル残基と可逆的に結合しているため、水溶液中に非結合型で存在するグリオキサール(遊離型グリオキサールおよび水和物)は、10%未満である(Thornalley, 1995)。

ヒトの組織と体液に含まれる内因性のグリオキサール濃度は、グリオキサラーゼシステムの触媒効率がよく(Thornalley, 1995)、グリオキサールとタンパク質の反応が迅速であるため(Sady et al., 2000)、その他の  $\alpha$ -オキソアルデヒド類と同様に抑制される。

糖尿病、尿毒症など一定の疾患では、グリオキサール濃度の上昇が認められている。対象である正常なヒトの血液試料グリオキサール濃度( $n=19$ )は、 $0.21 \pm 0.14 \mu\text{mol/kg}$ であった(Thornalley, et al., 1996)。血漿濃度は、健常者はおおよそ  $0.1 \mu\text{mol/L}$ と推定され、糖尿病患者はその2倍になることもある(Thornalley, 1998; Thornalley, et al., 2000)。

血漿グリオキサール濃度は、コントロール  $0.23 \pm 0.13 \mu\text{mol/L}$ ( $n=6$ )、軽症～中等度の尿毒症  $0.4 \pm 0.16 \mu\text{mol}$  ( $n=10$ )、透析中の腎疾患末期  $0.76 \pm 0.21 \mu\text{mol/L}$ ( $n=5$ )であった(Agalou et al., 2002)。Lapolla ら(2003)も同じような数値を報告している ( $n=3$ 人/グループ): 健常者は平均  $17.3 \mu\text{g/L}$  ( $0.3 \mu\text{mol/L}$ )、管理不良の糖尿病  $26.4 \mu\text{g/L}$  ( $0.45 \mu\text{mol/L}$ )、

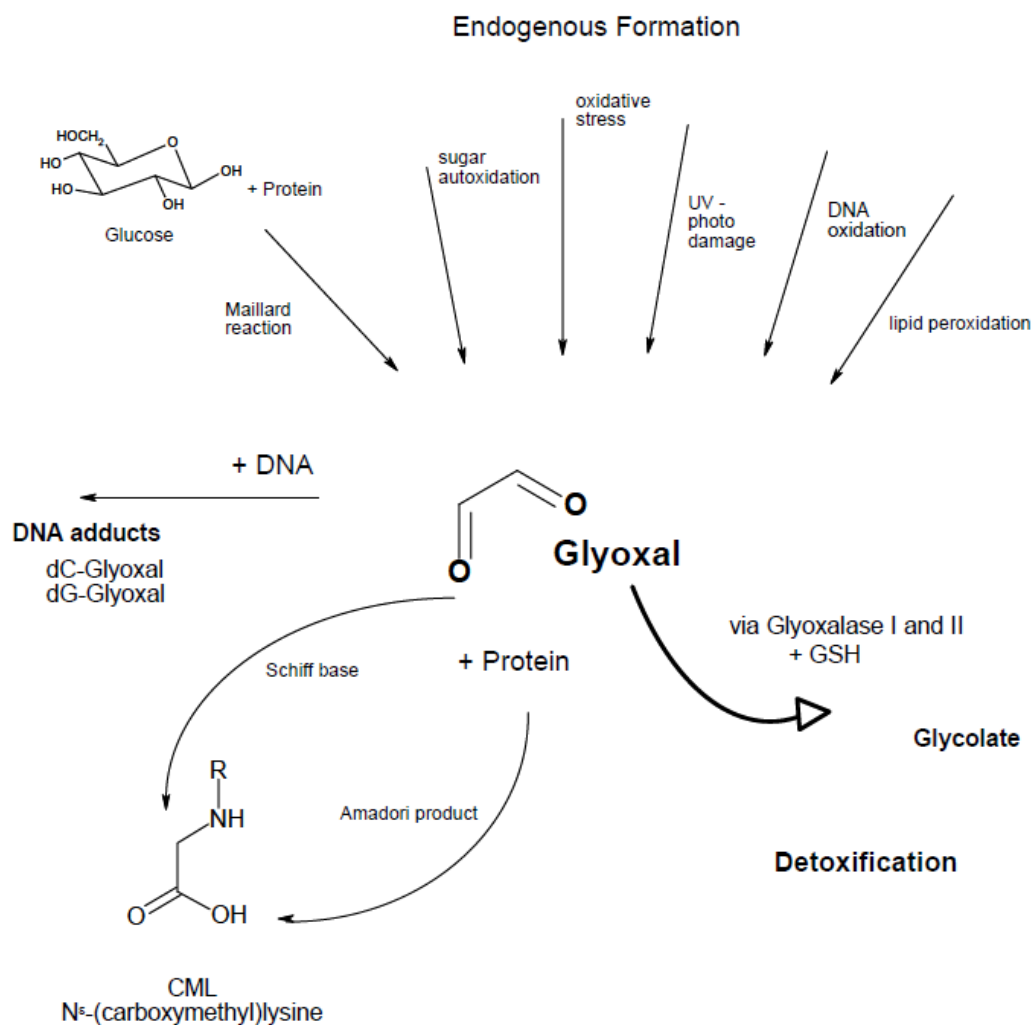


Fig. 1: Scheme of formation, detoxification, and protein and DNA adduct formation of glyoxal

慢性腎不全 27.2  $\mu\text{g/L}$  (0.47  $\mu\text{mol/L}$ )。その他の作業グループは、より高濃度の血漿グリオキサール (n = 15–20 対象) を報告している。すなわち、正常なコントロール 67  $\mu\text{g/L}$ 、インスリン非依存性糖尿病 78  $\mu\text{g/L}$  で、およそ 1  $\mu\text{mol/L}$  相当である。慢性腎不全によりグリオキサールが蓄積すると、平均血漿濃度は 221  $\mu\text{g/L}$  (約 4  $\mu\text{mol/L}$ ) となったが、これは尿毒症でグルコースの自動酸化が促進された結果とも考えられる (Odani et al., 1999)。糖尿病に伴う高血糖症では、グリオキサールの非生理的産生が増加し、局所的な蓄積に至ったと考えられた (Akhand et al., 2001)。

ブタの虚血性心組織では、超虚血性心組織と比較して、脂質画分のグリオキサール濃度 (遊離型グリオキサールの測定) は、虚血状態が最大 4 時間継続すると 2 倍に、6 時間継続する

と 24 倍になった(0.2 µg/g 脂質)(Dudda et al., 1996)。

P388D1 細胞 (マウスのマクロファージ細胞株)の培養液における細胞内バックグラウンド濃度は、グリオキサール 31.2 pmol/10<sup>6</sup> 生存細胞数(遊離型グリオキサールとタンパク質に可逆結合したグリオキサールとの合計)であった。細胞内で産生されたグリオキサールは、おそらくは受動拡散により容易に細胞膜を通過する。細胞のペプチドとタンパク質に可逆結合しているにもかかわらず、細胞外媒体中でのグリオキサール蓄積を実証することは可能であり、3 時間の培養期間中の培地内濃度は、検出限界以下から 61 nmol/L( $P < 0.01$ )に上昇した(Abordo et al., 1999)。

## 7.2 吸収・分布・排出

ヒトと実験動物に関するグリオキサールの吸収・分布に関し、定性的データは限られており、定量的データは存在しない。短時間および短期の吸入暴露の影響は、眼と呼吸器官への局所作用であり、全身への吸収量は不明である。短時間および長期経口投与後には、赤血球、肝、肺、腎、脾、副腎への分布を伴う、全身への吸収の徴候がみられる(BAU, 1997; §8 も参照、例 Ueno et al., 1991a)。皮膚暴露後のグリオキサール吸収については、定性的な証拠がある。皮膚塗布に因る明確な血糖値上昇とともに、肝、腎、脾の顆粒状および空胞変性が観察されている(Ito, 1963)。さらに、皮膚感作に関するデータ (§8.7, §9 参照) は、グリオキサールの皮膚吸収を裏付ける定性的証拠である。

健常者の尿中グリオキサール濃度は、HPLC 分析で 132 µmol/L であった(Espinosa Mansilla et al., 1998)。これは、体内で産生されたものか、あるいは食品の摂取など外因性のものか、いずれかであると考えられる。

## 7.3 生物変換

細胞質 GSH 依存性グリオキサラーゼシステムは、グリオキサールの無毒化のための主要経路である(Fig1 参照)。グリオキサールは GSH と非酵素的に反応、生成されたヘミチオアセタール(hemithioacetal)は、グリオキサラーゼ I により S-グリコリルグルタチオン(S-glycolylglutathione)に変換される。グリオキサラーゼ II は、S-グリコリルグルタチオンのグリコラートへの加水分解を触媒し、最初の反応の GSH を再生成する。グリオキサラーゼ I 活性そのものは、GSH の細胞質濃度にはほぼ比例する。しかし、GSH が(酸化ストレスにより)激しく枯渇しても、2-オキソアルデヒド・デヒドロゲナーゼやアルドース還元酵素によりグリオキサールは代謝される。細胞内の酸化還元系が不均衡であると、このような解毒機構が損なわれ、グリオキサール濃度が上昇する(Thornalley, 1995, 1998; Abordo et

al., 1999; Miyata et al., 1999, 2001)。さらに、グリオキサラーゼ III による無毒化のための GSH 非依存性経路が存在する。グリオキサラーゼ III は、大腸菌(*Escherichia coli*)に最も豊富にあるグリオキサラーゼであると報告されている (MacLean et al., 1998; Okada-Matsumoto & Fridovich, 2000)。

ヒト組織と血球中のグリオキサラーゼ I 濃度は、約 0.2 $\mu$ g/g タンパクであった。特定の活性は、ヒト組織のうち脾、肺、腎、脳でもっとも高く、脂肪組織と肝臓でもっとも低い。胎児組織では、特定の活性が対応する成人組織の約 3 倍であった。ヒトのグリオキサラーゼ I は遺伝子多型を示し、ダイアレル遺伝子から 3 種の表現型が現れることが分かった。さまざまな集団の GLO<sup>1</sup> アレルの頻度は、平均して 0.046~0.853 である (Thornalley, 1993)。

グリオキサールに暴露すると、ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* strains TA 100 と TA104 の中で、グリオキサラーゼ I 活性が誘導されたが(グリオキサール 0.1mg/mL)(Ueno et al., 1991b)、これは雄 Sprague-Dawley ラットの赤血球、肝、腎においても同様であった(飲料水中グリオキサール 4000 mg/L または 6000 mg/L を 30 日間、暴露期間に応じた活性の上昇はみられなかった; 詳細は§8.3 参照)(Ueno et al., 1991a)。

#### 7.4 共有結合

グリオキサールは、タンパク質、ヌクレオチド、脂質のアミノ基を活性の強いカルボニル基によって攻撃する。バックグラウンドがタンパク質のリシン・アルギニン残基の 0.1~1% および DNA のヌクレオチド 10<sup>7</sup> 中 1 の範囲であれば、糖化と呼ばれる一連の非酵素的反応によって、安定した AGE が生成される。

現時点で確認されているタンパク質のリシン・アルギニン残基とグリオキサールとの反応から生じる AGE は、N<sup>ε</sup>-(カルボキシメチル)リシン(CML)、グリオキサール-リシン二量体とイミダゾリジンなどイミダゾリウム架橋、アルギニン由来イミダゾリウム産物、アルギニン-リシン架橋である。環状イミダゾリドン化合物は、アルギニン残基との反応から生成すると考えられる。

グリオキサールは、グアニンの環外窒素と同様に、N-1 との反応でグアノシンと安定した付加物を生成する。生理条件下で、グリオキサール-グアニン付加物の生成は、迅速である (Loeppky et al., 1999)。in vitro の生理条件下で、安定した三環式グリオキサール-DNA 付加物がグアニンの 2 つの窒素との共有結合で生成される(詳細は BAU 参照、1997)。8-ヒドロキシ-デオキシグアノジンの他にも、グリオキサール-デオキシグアノジン(dG) 付加物は主要なデオキシグアノジン酸化反応生成物の 1 つであり、酸素ラジカル、脂質過酸化シ

システム、さまざまな形の酸化ストレス、UV 照射、*in vivo*での  $\beta$ -ヒドロキシ置換の *N*-トロソアミン暴露などにより生成される(Murata-Kamiya et al.,1997a,b; Leoppky et al., 1999; Mistry et al., 1999; Cooke et al., 2000; Kasai, 2002)。

グリオキサールとデオキシシチジン(dC)の反応により、5-ヒドロキシアセチル-デオキシシチジン(5-hydroxyacetyl-deoxycytidine)が生成され、あるいは脱アミノ反応により、デオキシウリジン(deoxyuridine)が生成される。5-メチル-デオキシシチジン(5-methyl-deoxycytidine)の脱アミノ反応も考えられ、デオキシチミジン(deoxythymidine)が生成される。*in vitro*で生成された DNA 架橋に含まれる DNA 塩基の分析において、デオキシグアノジン-グリオキサール-デオキシシチジン付加物およびデオキシグアノジン-グリオキサール-デオキシアデニン付加物が認められた(Kasai et al., 1998)。

ラットの網膜培養液をグリオキサール(<300  $\mu\text{mol/L}$ 、9 時間)とインキュベートすると、網膜の各層でアポトーシスが増加した。グリオキサール 800  $\mu\text{mol/L}$  では、網膜の各層で細胞のおよそ 50%にアポトーシスが発生した。グリオキサールが誘発する迅速な CML 生成は、網膜モデルによって *in vitro*の AGE 関連イベントがシミュレートできることを示している。網膜において細胞死の割合が有意に増加することから、グリオキサールが誘導する AGE 生成の神経毒性が証明された(Reber et al., 2003)。

## 8. 実験哺乳類および *IN VITRO* 試験系への影響

### 8.1 単回暴露

実験動物に対するグリオキサールの急性毒性は、検査した製品に実際に含まれている濃度に応じ弱性～中等度である。しかし、 $\text{LC}_{50}$ または  $\text{LD}_{50}$ の数値が特定の濃度の被検製品に関するものなのか、またはその数値が 100%グリオキサールの濃度に換算されたものなのか、研究報告の資料から必ずしも明確でない。急性毒性データの詳細は、原資料を参照(BAU,1997)。

ラットを 40%グリオキサールのエアロゾルに 4 時間 1 回吸入暴露、算出した  $\text{LC}_{50}$ は 2440  $\text{mg/m}^3$ (雌 2410  $\text{mg/m}^3$ 、雄 2470  $\text{mg/m}^3$ )であった (Hoechst AG, 1984b)。10 匹のラットを技術的に実現可能な最高濃度(1300  $\text{mg/m}^3$ )の 80%グリオキサール粉塵を含む大気に吸入暴露したが、全ラットが生存していた(Hoechst AG, 1984c)。全ラットは、高濃度(濃度の特定なし)の 30%グリオキサール(Mellon Institute, 1958, 1965)または 40%グリオキサール(Hoechst AG, 1984d,e)を含む大気への 7 時間および 8 時間吸入暴露後に生存していた。吸

入暴露すると、眼や呼吸器官への局所刺激、肺の充血と泡沫状分泌物などの所見が報告された。観察期間後 14 日間生存していたこれらのラットに関し、器官の肉眼的変化は報告されなかった(Hoechst AG, 1984d,e)。

複数の研究で、40%グリオキサールを含む製品の経口投与によるラットの LD<sub>50</sub> は、2960 mg/kg 体重(雌の最低値)~8979 mg/kg 体重(雄の最高値)と報告され、雌ラットの感受性が高いことが実証された。40%グリオキサールによるマウス(雌雄不明)の LD<sub>50</sub> は、4064 mg/kg 体重であった。80%グリオキサールを含む製剤では、ラットの経口 LD<sub>50</sub> は 2000 mg/kg 体重、モルモットの LD<sub>50</sub> は 900 mg/kg 体重であった。経口摂取後の肉眼的所見として、消化管の刺激、消化管・肺・腎・副腎のうっ血などが報告されている(BUA, 1997)。

皮膚塗布による 40%グリオキサールの LD<sub>50</sub> は、ラット>2000 mg/kg 体重、ウサギ 12700 mg/kg 体重、モルモット>5000 mg/kg 体重であった(詳細は BUA 参照, 1997)。

1940~1960 年代、グリオキサールの短時間適用試験による組織病理学的所見から、グリオキサールの影響と糖尿病の過程で引き起された影響との関連が指摘された。内因性グリオキサールの作用機序と糖尿病合併症発症へのグリオキサールの関与については、最近の集中的な研究によって確認された(§8.8 参照)。

膵と腎は、グリオキサールの毒性が顕著に現れる標的器官とされていた。これらの器官では重症の退行性変化が認められたが、組織内のグリオキサラーゼ活性が抑制された結果と考えられた。ウサギ(心臓内にグリオキサール 105 mg/kg 体重を投与、皮下にグリオキサール 32 mg/kg 体重を 2 回投与)とネコ(227 mg/kg 体重、投与方法不明)で、ランゲルハンス島 B 細胞を含む壊死部位が膵の変性として顕著に認められた。同時に、ウサギとネコではアロキサン誘発糖尿病に匹敵する血糖値の上昇が認められた(Doerr et al., 1948)。膵臓は、アロキサン毒性も顕著に現れる標的器官であり、フリーラジカルが介在する(Younes, 1997)。ラットにグリオキサール 100~200 mg/kg 体重を静注すると、血糖値は用量依存性・可逆性・再現性のある低下を示したが、これは膵臓の浮腫性変化に伴う、グリオキサールによるインシュリンの分泌刺激の結果と考えられた。より高濃度(175 mg/kg 体重を静注)では、その他の器官の肉眼的変化に関連する B 細胞の不可逆性の壊死や脱顆粒など、さらに重症の変化が認められた。しかし、膵 B 細胞は、グリオキサールの毒性に最大の感受性を示した(Helge, 1959)。グリオキサールの腎毒性作用は、腎の空胞変性を特徴とする(ネコにグリオキサール 460 mg 皮下投与)(Doerr, 1957a,b)。複数の研究で、他の経路と比較して膵臓に認められた急性影響は、全てグリオキサールの非経口投与により発生したようであった。これは毒物動態学上の理由によると考えられる。



さらにウサギを使用した研究で、40%グリオキサール溶液を1回皮膚塗布後40日で、肝・腎・脾に病理組織学的変化が認められ、塗布部位に重症の壊死性皮膚炎が生じたが、投与量は特定されなかった。肝・腎・脾の顆粒状変性と空胞変性、ランゲルハンス島の萎縮と線維性変化を評価したところ、糖尿病の経過中にこれらの組織に認められる変化と酷似していた。グリオキサールの塗布試験後5日および10日に行ったブドウ糖負荷試験において、血糖値はコントロールが一定であるのと比較して明確に上昇した(Ito, 1963)。

## 8.2 短期暴露

OECD ガイドライン 412 準抛吸入試験で、グリオキサール(40%水溶液)を含むエアロゾル0、0.4、2.0、10 mg/m<sup>3</sup>(分析濃度0、0.6、2.3、8.9 mg/m<sup>3</sup> 空気動力的中央粒子径0.8~1.2 μm)により、Wister ラット雌雄各5匹を1群としたラット群を29日間吸入暴露した(鼻だけ暴露、6時間/日、5日/週)。全用量群に耐容性が認められ、全身への影響は認められなかった(体重測定、血液・生化学パラメータ、尿検査、肉眼的・組織学的検査)。喉頭に認められた唯一の局所作用は、中等~高用量群でのごくわずかな粘膜下白血球浸潤を伴う、喉頭蓋上皮組織の微細な扁平上皮化生であった。ラットのグリオキサール短期吸入暴露に関し、局所作用 NOEL は0.6 mg/m<sup>3</sup>(名目濃度0.4 mg/m<sup>3</sup>)であった(Hoechst AG, 1995)。

OECD ガイドライン 407 準抛 28 日間経口毒性試験で、Sprague-Dawley ラットを各用量群雌雄各6匹として、グリオキサール(40%水溶液)0、100、300、1000 mg/kg 体重/日飲水投与した。中等量群(軽度の作用)と高用量群(有意な作用)は、飼料摂取量の減少に伴い用量依存性に体重増加が遅延した。最低用量の雄ラットと中等~高用量の雌ラット(グリオキサール濃度は飲水量に応じ調整)は、飲水量が用量依存性に減少した。赤血球数の増加や尿量の減少など、中等量~高用量群に認められた変化は、飲水量減少によると考えられた。高用量群のさまざまな臓器重量の変化は、体重低下に伴うものとされた。肉眼的・組織学的検査で変化は認められなかった。本試験の NOAEL は、グリオキサール 100 mg/kg 体重/日である(Société Française Hoechst, 1987)(本CICADの著者はこれ以上の詳細を入手できなかった。100%グリオキサールで調整された濃度であるか否かは不明。未調整の場合 NOAEL は100%グリオキサールで調整して約40 mg/kg 体重)。

## 8.3 中期暴露

Wister ラット(各用量群雌雄各10匹)を40%グリオキサールに暴露する、90日間混餌試験を実施した。雌雄ラットに対し、100%グリオキサールに換算して、32、63、125、250 mg/kg 体重/日相当を投与した。高用量群の雄ラットでは、暴露開始2週間の体重増加は可逆的に有意に遅延したが、飼料摂取量の減少は伴わなかった。高用量群では、肝・腎重量が有意

に増加した(他の臓器重量の測定なし)。胸腹部臓器(脾の検査なし)に、グリオキサールに関連した肉眼的・顕微病理学的変化は認められなかった。血液・生化学パラメータは分析されなかった。以上の観察から、NOAELは(100%グリオキサール)125 mg/kg 体重/日と推定された(Mellon Institute, 1966)。

ビーグル犬(各用量群 3 匹)の食餌中に同じグリオキサール製剤を加え、投与量 31、65、115 mg/kg 体重/日(100%グリオキサール)で暴露した。高用量群でも、グリオキサールに関連した体重、飼料消費量、肝・腎重量、血液学・血清臨床化学パラメータなどの変化はなく、さらに胸腹部臓器(脾の検査なし)に肉眼的・病理組織学的変化は認められなかった。イヌを使用した 90 日間グリオキサール混餌投与の NOEL は >115 mg/kg 体重/日(100%グリオキサール相当)であった(Mellon Institute, 1966)。

Sprague-Dawley ラットの雄 5 匹を 1 群として、グリオキサール(純度 98.7%)2000、4000、6000 mg/L に 30、60、90 日間(第 I 相試験)飲水投与した(Ueno et al., 1991a)。飼料摂取量減少の結果、暴露時間の延長(30、60、90 日)に伴い実際の投与量は減少し、低用量群 188、135、107 mg/kg 体重/日、中等用量群 407、239、234 mg/kg 体重/日、高用量群 451、344、315 mg/kg 体重/日であった。試験では、臨床症状、体重、主要臓器(肝・腎・脾・心臓・精巣・脳)重量、血清臨床化学検査値などを観察、グリオキサラーゼ活性と肝・腎・赤血球中の脂質過酸化反応(GSH および 2-チオバルビツール酸反応物質の量)などの生化学検査を実施するものとした。

体重の増加は用量依存性に遅延し、特に中等～高用量群では有意であり、飼料摂取量と水分摂取量も用量依存性に減少した。本試験の第 II 相試験(下記参照)では、体重減少は飼料摂取量に相当せず、グリオキサールの全身への影響を反映したとの結論を得た。全投与量群の肝・腎・脾・心臓の絶対重量は、各時点で有意に減少した。高用量群の相対的腎重量は、90 日後に有意に増加した。脂質過酸化が増加した兆候はなかった。

グリオキサラーゼ I 活性は、中等～高用量群の肝臓と赤血球、高用量群の腎臓で 30 日間の投与終了時に有意に増加していたが、さらに暴露期間が長いと増加しなかった。しかし、血清臨床パラメータのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニン・アミノトランスフェラーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ、アルブミン、総タンパク量は、中等量と高用量群の一方または両方で、各検査時点において有意に低下していた。低用量群では、アラニン・アミノトランスフェラーゼと総タンパク量が有意に低下したため、本試験の NOAEL を求めることはできなかった。結果として、投与量 107 mg/kg 体重/日(99%グリオキサール)は、ラットの 90 日暴露による LOAEL に相当する(Ueno et al., 1991a)。血清タンパク濃度の低下は、タンパク合成の低下によるものであり、グリオキサールの短時間暴露後に

明白になったが(Ueno et al., 1991a)、グリオキサールの作用機序によって説明される (§8.8 参照)。

第 II 相試験では、飲料水にグリオキサール 6000 mg/L(第 I 相試験の最高用量)を加え、ラット 5 匹に 90 日間および 180 日間与えた。コントロールの 1 群には制限せず食餌を与え、別の 1 群にはグリオキサール投与群の飼料消費量と同量を与えた。投与量は、315 mg/kg 体重/日を 90 日間、298 mg/kg 体重/日を 180 日間であった(グリオキサール純度 98.7%)。試験範囲は、第 I 相試験と同程度であり、肝・腎・脾・胃・胸腺・腸間膜リンパ節の肉眼的・組織病理学的検査を追加した。最終体重がペア飼育のコントロールより有意に少なかったため、体重減少がグリオキサールの全身毒性を反映したことになる。グリオキサール投与群では、肝・腎・心臓の絶対重量が有意に減少、相対重量が有意に増加した(Ueno et al., 1991a)。

長期試験の投与量の範囲設定のため、グリオキサール 0、1000、2000、4000、8000、16000 mg/L/日を 90 日間毎日 Fischer344 ラット(各用量雌雄各 10 匹)に飲水投与した。最高用量群の全ラットは、12 日目に時期を早め瀕死屠殺した。最低用量群のラットでは、用量依存性の体重および臓器重量の減少とともに、水分と飼料の消費量減少が認められた。長期暴露によるラットの最大耐量は、感受性の高い雄ラットは 500~2000 mg/L(水分摂取量は最大で 28%減少)、雌ラットは 1000~4000 mg/L(水分摂取量は最大で 46%減少)と推定された(NTP, 1991a)。

同様の試験において、同用量のグリオキサール(0、1000、2000、4000、8000、16000 mg/L/日 90 日間)を飲水投与、さらに B6C3F1 マウス(各用量群雌雄各 10 匹)に毎日与えたが、全マウスが生存した。顕著な特徴としては、体重減少(4000~16000 mg/L 群に 7~30%の減少)、主要臓器重量の減少、水分と飼料の消費量の減少がみられ、各用量群の雄マウスにはグリオキサールに関連したと考えられる唾液腺の変化(顎下腺の分泌量減少)が観察された。飲水量の減少(用量依存性に約 10~15%)は、グリオキサール混入した飲用水の味の変化に起因し、その結果 1 日の投与量と飼料消費量が(最大 24%)減少したと考えられた。本予備調査に続き、長期暴露を伴う以後の試験への勧告濃度は、感受性の高い雄マウスで 500~2000 mg/L(水分摂取量は最大で 12%減少)、雌マウスで 1000~4000 mg/L(水分摂取量は最大で 27%減少)と推定された(NTP, 1991b)。

#### 8.4 長期暴露と発がん性

グリオキサールの吸入または経口長期暴露に関する試験は、確認できなかった。

Sprague-Dawley ラットの飲用水にグリオキサール 6000 mg/L 加え、最大 180 日間の暴露後(詳細は§8.3 参照)、肝・腎・脾・胃・胸腺・腸間膜リンパ節の肉眼的・組織病理学的検査で腫瘍性変化は認められなかった(Ueno et al., 1991a)。

二段階腺胃発がんモデルにおいて、雄 Wister ラットの飲用水に N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine)を加え(100 mg/L)、10%塩化ナトリウム栄養補助飼料とともに与え、8 週間イニシエーションの後、グリオキサールは腫瘍形成プロモーション作用を示した。続く(第 8~40 週までのグリオキサール 0.5%飲水暴露による)プロモーション後は、イニシエーションのみのラットと比較して、腺がんおよび腺胃幽門部過形成の発生率が有意に上昇した。グリオキサール投与のみでは、幽門の腫瘍性変化や過形成性変化は引き起こされなかった(Takahashi et al., 1989)。しかし、ラット胃の幽門粘膜では、不定期 DNA 合成や鎖切断などの遺伝毒性が明らかになった(§8.5 参照; Furihata et al., 1985, 1989; Furihata & Matsushima, 1989)。腫瘍形成プロモーション作用に関しては、グリオキサール 150~400 mg/kg 体重 1 回投与後、幽門粘膜においてオルニチンデカルボキシラーゼおよび複製 DNA 合成が用量依存性に誘発されたことから認められた(Furihata et al., 1985; Furihata & Matsushima, 1989, 1995)。

対照的に、ジエチルニトロソアミン(diethylnitrosamine)によるイニシエーション(200 mg/kg 体重を腹腔内 1 回投与、2 週間の回復期間後グリオキサール投与開始、第 3 週に部分肝切除)の後、6 週間グリオキサール飲水投与(5000 mg/L または 2000 mg/L、発表により濃度が異なる)する短期肝臓結節形成試験では、腫瘍形成プロモーション作用は認められなかった。イニシエーションされたコントロール群と比較して、グリオキサール投与の F344 ラットでは、肝のグルタチオン-S-トランスフェラーゼ胎盤型(GST-P)陽性の病巣数と範囲、さらに体重、肝の絶対重量、摂水量が有意に減少した(Hasegawa & Ito, 1992; Hasegawa et al., 1995)。

C3H/HeJ マウスにグリオキサール 3 $\mu$ L(市販の 2 製品、12.5%水溶液)を週 3 回生涯塗布したが、皮膚腫瘍の増加は認められなかった。グリオキサール塗布ラットの生存率は、コントロールより高かった。グリオキサール塗布ラット数匹に、壊死部位を伴う皮膚刺激が認められた(Bushy Run, 1982)。

CD-1 マウスにおいてグリオキサールの腫瘍イニシエーション作用を評価すると、グリオキサール皮膚塗布(グリオキサール総投与量 30 mg/マウスを 37~43%水溶液でイニシエーション、2 回/週を 5 週間)のみでは 53 週以内の皮膚腫瘍を誘発しなかった。12-O-テトラデカノイルホルボル-13-アセタート 12-O-tetra-decanoyl-phorbol-13-acetate による 47 週間プロモーション後、10 匹中 2 匹に合計 4 ヶ所の皮膚乳頭腫が発生したが、この経路でグリ

オキサールの有意な腫瘍イニシエーション作用は認められなかった(Miyakawa et al., 1991)。

## 8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント

グリオキサールは、*in vitro* で直接的に細菌・哺乳類細胞への遺伝毒性を示す。*In vivo* 試験ではさまざまな所見がみられた。細菌試験系での遺伝毒性試験の概要は、原資料に詳細な報告がある(BAU, 1997)。

サルモネラ／マイクロソーム試験(エームス試験)で、グリオキサール(被験物質は 30～40% グリオキサール)は、TA100、TA102、TA104、TA2638 菌株に対し直接の突然変異誘発物質であり、代謝活性化システムの存在下では反応は弱まった(BUA, 1997)。グリオキサールの直接的な遺伝毒性は、ネズミチフス菌(*S. typhimurium*)BA9 と BA13 を用いた L-アラビノース耐性突然変異試験(Ruiz-Rubio et al., 1985; Ariza et al., 1988)、大腸菌(*E.coli*)PQ37 を用いた SOS クロモテスト(von der Hude et al., 1988)においてさらに明白に示された。

さらに、ネズミチフス菌(*S. typhimurium*)TA1535/pSK1002 を用いた SOSumu テスト(Ono et al., 1991a,b)、枯草菌(*Bacillus subtilis*) を用いたレックアッセイ(および代謝活性化;Matsui et al., 1989)、大腸菌(*E.coli*)K-12/343/636uvrB<sup>+</sup>/recA<sup>+</sup>および K-12/343/591uvrB<sup>-</sup>/recA<sup>-</sup>を用いた DNA 修復試験(Hellmér & Bolcsfoldi, 1992a)など、DNA 修復試験では代謝活性化システムの有無に関らず陽性であった。後者の試験をマウス宿主経由試験として行い、グリオキサール 570 mg/kg 体重または 1700 mg/kg 体重を経口投与および細菌を静注したが、血液・肝・肺・腎・精巣から分離した細菌には、遺伝毒性の明白な証拠は認められなかった(Hellmér & Bolcsfoldi, 1992b)。これはおそらくグリオキサールがタンパク質などに高い反応性をもつためと考えられる (§8.8 参照)。出芽酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)D61.M では、有糸分裂組み換えが誘導され、グリオキサールと DNA の反応が指摘されるが、タンパク質の修飾は、染色体喪失(染色体の分離異常を誘発する強力なプロピオニトリルの存在下)によって明らかであり、グリオキサールが微小管の機能を障害する可能性を示唆していた (Zimmermann & Mohr, 1992)。

代謝活性化の有無によらず大腸菌 *E.coli* WP2 uvrA では、いわゆるプレート法陰性であったが(Hoechst AG, 1984f)、立証は不十分ながらプレインキュベーション法では陽性の報告もあった(Kato et al., 1989)。Ueno らは(1991b)、ネズミチフス菌 *S. typhimurium*TA100 および TA104 を用いてグリオキサールによる変異原性(特に活性酸素の役割)の特徴を検討した。一重項酸素のスカベンジャーは、グリオキサールの変異原性作

用をほぼ完全に抑制した。

グリオキサールの直接的な遺伝毒性作用は、代謝活性化を行わない哺乳類培養細胞を用いるさまざまな試験によって立証された(BAU, 1997 参照)、すなわち、マウスリンパ腫細胞を用いる変異原性試験(TK 試験)(Wangenheim & Bolcsfoldi, 1988)、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞(NOTOX, 1986)および V79 細胞(Nishi et al., 1989)を用いる染色体異常試験、シリアンハムスターTC-SV40 細胞を用いる不定期 DNA 合成試験(Cornago et al., 1989)、CHO 細胞およびヒトのリンパ球で姉妹染色分体交換試験、CHO 細胞で核内倍加試験(Tucker et al., 1989)、マウスリンパ腫細胞での DNA 鎖切断試験(Garberg et al., 1988)などである。ラットの初代肝細胞がんにおいては、グリオキサールにより DNA1 本鎖切断が生じたが、DNA 架橋は生じなかった(Ueno et al., 1991c)。

ヒトリンパ芽球様細胞 TK6 においては濃度依存性のテールモーメント値・テール長増が誘発され、コメット法によっても DNA 損傷が確認された(Henderson et al., 1998)。高濃度(0.5~10 mg/mL)のグリオキサール暴露ラットの初代肝細胞がんは、濃度依存性にタイプの異なる DNA 損傷を生じる。テールモーメントおよびヘッドとテールを有するコメットの生成(DNA 鎖切断を示す)は、グリオキサール濃度の上昇に伴い減少したが、中等濃度および高濃度では、高度の凝縮域をもつ円形 DNA スポットが漸増した。試験した 100 物質では、本損傷は特定のアルデヒド類に特有であり、DNA 架橋作用の結果と考えられた(Kuchenmeister et al., 1998)。ヒトの臍帯静脈内皮細胞培養において、細胞内ヒドロペルオキシド濃度が上昇していない場合、グリオキサール 100 µg/ml を加えると、ホルムアミドピリミジン *N*-グリコシラーゼ(FPG)に対する感受性の高い部位(コメット法により測定)が有意に増加した。FPG は、酸化的 DNA 損傷と脱塩基部位を修復するが、さらにグアニン-グリオキサール付加物も修復することが推定された(Shimoi et al., 2001)。

予備試験において、キイロショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)の伴性劣性致死率が有意に上昇したと報告されたが(Mazar Barnett & Muñoz, 1969)、その後の試験では追認されなかった、すなわち成熟精子と精子形成初期での伴性劣性致死試験、同じく成熟精子での染色体異常誘発性試験(相互転座、優勢致死、染色体消失)において、遺伝毒性がないと認められた。しかし、グリオキサールによる前処理で、放射線により染色体異常誘発作用が上昇したため、グリオキサールが標的細胞と接触したと判断された。グリオキサールに対する解毒機構や、ショウジョウバエにみられるグリオキサール誘発性損傷の効率的修復などの可能性が検討された(Mazar Barnett & Muñoz, 1989)。

マウス骨髄小核試験において染色体異常誘発性は認められなかった(Société Française Hoechst, 1986; 以後のデータなし)。

胃挿管による投与後、適用部位においてグリオキサールの遺伝毒性が実証された。グリオキサール 400～500 mg/kg 体重投与後 2 時間以内に、雄 Fischer 344 ラット幽門粘膜で不定期 DNA 合成と DNA 1 本鎖切断が有意に増加した。細胞毒性は報告されなかった (Furihata et al., 1985, 1988, 1989; Furihata & Matsushima, 1989)。一方、ラット肝細胞では不定期 DNA 合成試験陰性であった (CCR, 1992)。グリオキサール 200～1000 mg/kg 体重 1 回経口投与 2～9 時間後に、ラット肝細胞において DNA 鎖切断が引き起こされることも明らかになった (Ueno et al., 1991b)。グリオキサール 200～1000 mg/kg 体重 1 回経口投与から 2 時間以内に、ラット肝細胞で 1 本鎖切断も確認された。暴露後 9 時間で切断の頻度が最大になった。その他の組織では、グリオキサール 1000 mg/kg 体重投与しても DNA 損傷はほとんど認められなかった。グリオキサールは、*in vivo*、*in vitro* の暴露とともに、ラット肝細胞において 1 本鎖切断を引き起こす (Ueno et al., 1991c)。

グリオキサール含有の 3 種類の市販品(試験濃度 0.0013～0.195  $\mu\text{L}/\text{ml}$ )は、C3H/10T1/2 細胞を使用する細胞形質転換試験陰性であった (Mason 1980a,b,c)。

## 8.6 生殖毒性

### 8.6.1 生殖能への影響

グリオキサールの生殖能への影響に関する研究は入手できなかった。

### 8.6.2 発生毒性

Sprague-Dawley ラットを使用する発生毒性試験において、予備試験ではグリオキサール三量体二水和物 0、200、800、1200、1600、2000 mg/kg 体重/日、本試験では 50、150、300 mg/kg 体重/日を妊娠第 6～15 日に胃管投与した (NTP, 1991c, 1994a,b)。最初の用量設定試験では、グリオキサール二水和物 200 mg/kg 体重/日(グリオキサール 123 mg/kg 体重/日に相当)で母体毒性(体重増加の低下)が認められ、グリオキサール 800 mg/kg 体重/日では毒性による臨床症状および妊娠子宮重量の減少、1200 mg/kg 体重/日以上では母体死亡がみられた (NTP, 1991C)。しかし、本試験の最高用量 300mg/kg 体重/日(グリオキサール 185mg/kg 体重/日に相当)で母体毒性は認められなかった。予備試験のグリオキサール二水和物 200mg/kg 体重/日と本試験の最高用量で、胚子毒性は認められなかった。

OECD ガイドライン 414 準拠試験において、交尾後第 6～19 日に雌 Wister ラット 19～24 匹に 40%グリオキサール水溶液 0、5、25、125 mg/kg 体重/日(100%グリオキサール)

を投与した。125 mg/kg 体重/日で、母体毒性(飼料消費量の有意な減少、補正体重増加の有意な減少)が認められた。妊娠パラメータや胎仔にグリオキサール関連の影響はみられなかった。母体毒性の NOAEL は 25 mg/kg 体重/日、胚子毒性の NOAEL は 125 mg/kg 体重/日と規定された(BASF & Clariant, 2000)。

New Zealand 白色ウサギにグリオキサールを胃管投与する発生毒性用量設定試験では、母体毒性および胚子毒性に対する NOEL はグリオキサール三量体二水和物 200 mg/kg 体重/日で、グリオキサール 123 mg/kg 体重/日相当(NTP, 1991d)、LOEL はグリオキサール二水和物 400 mg/kg 体重/日で、グリオキサール 247 mg/kg 体重/日相当であった(NTP, 1992)。全身毒性による母体の徴候および体重パラメータの低下に伴い、胎仔体重が減少した(NTP, 1992)。グリオキサール二水和物 200 mg/kg 体重/日の適用範囲は、物質の腐食性で妊娠ウサギの胃粘膜が傷害されるため、問題があるとされた(NTP, 1993; 未発表所見)。続く試験において、グリオキサール 31 mg/kg 体重/日相当のグリオキサール二水和物 50 mg/kg 体重/日 1 回投与すると、妊娠動物の死亡や持続する毒性症状はみられなかったが、体重増加と飼料消費量はごくわずかに減少した。グリオキサール暴露では、着床後死亡率は有意に変化せず、胎仔体重や外表・内臓・骨格奇形の発生率にも影響がなかった。著者らによれば、発生毒性の NOAEL は、グリオキサール二水和物 50 mg/kg 体重/日で、グリオキサール 31 mg/kg 体重/日相当であった(NTP, 1993)。

エチレングリコールとその代謝産物の影響調査において、グリオキサールのラット全胚培養試験を行った(アルコール脱水素酵素やアセトアルデヒド脱水素酵素など、生物変換酵素活性の欠如したヘッドフォールド期のラット胚)(Klug et al., 2001)。グリオキサール 3 mmol/L での異形態発生胚の発生頻度は過去の試験成績の範囲内であったが、グリオキサール 6 mmol/L では、胚子毒性への全般的影響が認められ、濃度-反応間係が顕著であった。10 mmol/L では、胚の発育と分化は確認できなかった。本試験とグリオキサールの *in vivo* 毒性との関連性は、明確でない。

## 8.7 刺激と感作

### 8.7.1 皮膚刺激

OECD ガイドライン 404 準拠試験で、ウサギを使用して 40%グリオキサール 4 時間パッチテストを実施したが、刺激は生じなかった。しかし、初期のテスト(白色ウサギの剃毛背部に 30%または 40%グリオキサール塗布するパッチテスト)では、適用時間(1 分、5 分、15 分、20 時間)に応じ軽度～顕著な刺激が認められた。Wister ラット雌雄各 5 匹の背側および側背部の剃毛した皮膚に、40%グリオキサールを 24 時間 1 回皮膚塗布(閉塞貼付)する



と、全ラットに紅斑が生じた(BAU, 1997)。

白色ウサギの剃毛背部に、40%グリオキサール溶液を塗布した(時間の詳細なし)。3日目に降、強い炎症による発赤が観察され、組織に分界線を伴う壊死が生じた。病理組織検査では、4日目に皮膚に重症の壊死性病変が、18日目に表皮の再生が認められた(Ito, 1963)。

したがって、さらに長期に及ぶ暴露試験を考慮にいと、グリオキサールには明らかに皮膚への刺激性がある(詳細は BAU, 1997)。

### 8.7.2 眼への刺激

OECD ガイドライン 405 準拠試験で、40%グリオキサールにより、8日以内に結膜に可逆性の発赤と浮腫がみられ、刺激作用があることが明らかになった。したがって、過去にグリオキサールの刺激とウサギの眼の壊死性病変を報告した試験が追認された(詳細は BAU, 1997)。

### 8.7.3 感作

Magnusson および Kligman テストを使用した2件の試験、モルモットによる Buhler テストを使用した1件の試験ではともに陽性であった。したがって、グリオキサールは感作物質と考えられる(詳細は BAU, 1997)。

グリオキサールのヒトへの感作性も証明されている(\$9 参照)。

## 8.8 毒性発現機序

グリオキサールは、AGE 生成の重要な中間代謝物と考えられ、タンパク質のアミノ基、ヌクレオチド、脂質を攻撃する。AGE 化によって、タンパク質機能の変更、酵素の非活性化から、細胞性代謝障害、タンパク質分解機能障害、細胞増殖とタンパク合成の抑制に至る(Gan & Ansari, 1986; Ueno et al., 1991a,b; Kasper et al., 1999; Witowski et al., 2000; Bulteau et al., 2001; Kasper & Funk, 2001; Murata-Kamiya & Kamiya, 2001)。タンパク質の寿命延長に伴い、AGE 化が進む。したがって、AGE は、コラーゲン、水晶体、神経細胞などの長寿命タンパク質と特に関連が強いが、ヘモグロビン、血漿タンパク、リポタンパク、細胞内タンパクなどの短寿命タンパク質中にも確認されている。糖尿病、アルツハイマー病などの神経変性疾患、慢性炎症性疾患、関節炎、粥状硬化症、血管損傷、白内障、加齢による皮膚変化、肺線維症、腎不全など、多くの病的な状態の発症および進行、腹膜

透析合併症にさらに AGE が関与する(Miyata et al., 1999, 2000; Thornalley et al., 1999; Cerami & Ulrich, 2001; Ulrich & Cerami, 2001; Thornalley, 2002)。グリオキサールは、AGE 生成の中間代謝物として知られているが、上記はグリオキサールの影響とは特定されていない。

細菌を用いる変異原性試験である阻害試験において、グリオキサールから活性酸素種のスーパーオキシド、過酸化水素、一重項酸素が生成されることが実証された。グリオキサールの変異原性は、一重項酸素と細胞内 GSH 濃度に関する(Suwa et al., 1982; Garst et al., 1983; Yamaguchi & Nakagawa, 1983; Ueno et al., 1991b)。ヒドロキシラジカルは、グリオキサール誘発性 DNA 切断に顕著な役割を果たしている(Roberts et al., 2003)。

グリオキサールの感作性は、求電子的反応性の高い電子不足型  $\alpha, \beta$ -ジカルボニル構造によって生じる。グリオキサールはリシン・アルギニン基と容易に Schiff 塩基を生成し、そのため皮膚タンパクと結合する(Roberts et al., 1999)。

## 9. ヒトへの影響

グリオキサールのヒトへの影響について、限られたデータしか確認されていない。

グリオキサール 7.5%(w/w)、グルタラル glutaral 9.5%、ジデシルジメチルアンモニウムクロリド didecyldimethylammoniumchloride 9.6%を含む消毒剤 50~300ml を自殺目的で経口摂取した 31 歳女性では、上部消化管と気道全体の粘膜に重症の凝固壊死が認められた。作用は重症であったが、おそらくアルデヒドのカルボニル基により変性、固定され、物質が浸透しなかったため、粘膜に穿孔は起こらなかった(Menzner et al., 1998)。

作業員 14 人中 9 人には、40%グリオキサールに触れたために、前腕と指に限局した接触性皮膚炎が発症した。20%グリオキサール溶液によるパッチテストでは、9 人中 7 人の作業員が陽性反応を示した(Ito, 1963)。

皮膚過敏性に関するドイツの多施設共同臨床試験において、アレルギー部門 24 部門の医療従事者 31849 人について、1992~1995 年のデータを検討したところ、医療専門家の女性患者 774 人の 4.2%は、グリオキサールのパッチテストに陽性反応を示すことがわかったが、コントロール群(医療専門家でない 1895 人)では 1.4%に過ぎなかった(Schnuch et al., 1998)。

1997～1999年にこの多施設試験が継続され、患者 2689 人にグリオキサール(三量体；ワセリン中 1%)でパッチテストを実施したと報告されている。患者の 1.6%に陽性反応(アレルギー性)が認められたが、刺激性(0.3%)および不確定反応(0.6%) (非アレルギー性など)が認められる頻度は低かった。診断用パッチテスト実施以前にすでに、グリオキサールに感作した患者 44 人中 23 人は消毒剤に、10 人は洗剤による皮膚炎が疑われていた。職業の内訳は、看護師( $n=15$ )、室内清掃員( $n=12$ )、歯科看護師( $n=5$ )、老人介護士( $n=3$ )、その他医療関連( $n=5$ )で、非医療関連( $n=4$ )はごく少数であった(Uter et al., 2001)。

ドイツ、Osnabrück 職業性皮膚炎クリニックの記録に基づいた後ろ向き記述分析において、1993～1999年、職業性皮膚炎患者 189 人にグリオキサールのパッチテストを実施した(1%水溶液、または三量体としてワセリン中 1%)。グリオキサールに陽性反応を示した 11 人中 9 人は、看護師または室内清掃員であり、職業性と判定された(Uter et al., 2001)。

ポーランドの医療従事者 280 人による試験においては、アルデヒド(1%ホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド glutaraldehyde、グリオキサール)へのアレルギー性皮膚炎を伴うアレルギー発生頻度は 22.8%であった。大多数は、単一のアルデヒドに感受性を示し、交差反応の欠如を示した。グルタルアルデヒド陽性は 12.4%、グリオキサール陽性は 1.9%であった(Kieć-Świerczyńska et al., 1998)。さらに、1995～1999年に歯科看護師 27 人の職業性皮膚疾患の原因を検討し、グリオキサールによる接触感作性 3 例を認めた(Kieć-Świerczyńska & Kręcisz, 2000)。

マキシマイゼーション試験において、試験した全患者 24 人が 10%グリオキサール溶液(誘発)と 2%溶液(誘発刺激)に陽性、非常に強い皮膚感作性を示した(Kligman, 1966)。

## 10. 実験室および自然界の生物への影響

### 10.1 水生環境

グリオキサールは、生産、使用、適用されることで水圏に入るが、自然作用で生成されることもある。

異なる栄養段階にある水生生物に対する、グリオキサールの毒性を立証する短時間試験は、少数が実施されたのみである(表 2 に概要；詳細なデータは BAU, 1997 参照)。 *Pseudomonas putida* などの好気性従属栄養細菌、嫌気性細菌、*Photobacterium phosphoreum* を使用する試験では、*P. putida*(エンドポイント＝細胞増殖の阻害、16 時間)は、EC<sub>50</sub>最低値 134 mg/L を示した(Hoechst, AG, 1989)。

試験した藻類は、*Pseudokirchneriella subcapitata*(旧名 *Selenastrum capricornutum*)のみで、96 時間 EC<sub>50</sub> は 149 mg/L であった(Bollman et al., 1990)。

試験した無脊椎動物種は、*Daphnia magna* のみで、24 時間 EC<sub>50</sub> は 430 mg/L と報告された(OECD, 1992)。

魚類 4 種の短時間毒性試験において、LC<sub>50</sub> 最低値(96 時間培養)は、ファットヘッド・ミノウ(*Pimephales promelas*)の場合のグリオキサール 215 mg/L であった(Conway et al., 1983)。

## 10.2 陸生環境

土壌に結合した微生物活性、陸生無脊椎動物、脊椎動物などに対するグリオキサールの毒性、陸生生態系に対するグリオキサールの影響に関するデータは、入手できない。陸生コンパートメントに関しては、グリオキサールによる *Helianthus tuberosus* 根茎フラグメントの増殖抑制を報告した毒性試験のみで、NOEC は 68mg/L、対応する EC<sub>30</sub> は 136mg/L であった(BAU, 1997)。

## 11. 影響評価

### 11.1 健康への影響評価

グリオキサールは、体内で複数の非酵素的経路により、正常な細胞代謝の過程で産生される。細胞質の GSH 依存グリオキサラーゼシステムは、グリオキサールの解毒の主要経路である。GSH の枯渇が深刻であると、2-オキソアルデヒド・デヒドロゲナーゼおよびアルドース・レダクターゼもグリオキサールを代謝する。

グリオキサールは、カルボニル基の反応性が高いため、タンパク質、ヌクレオチド、脂質を攻撃し、反応の進行により AGE が生成される。これらの付加物は、正常な細胞機能を妨害することがあり、カルボニルストレスや酸化ストレスを引き起こし、細胞のタンパク質機能や情報伝達経路に影響を与え、細胞増殖、遺伝毒性、プログラム細胞死など一連の病理学的変化を引き起こす。

糖尿病、尿毒症などの病的な状態では、血漿グリオキサール濃度の上昇が測定されてい

る。

グリオキサールへの短時間環境暴露でも、血中濃度は上昇するのか、グリオキサラーゼシステムの高い触媒性によりその解毒は可能であるのかなどは分かっていない。

#### 11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

患者と自発的被験者における調査によって、グリオキサールの感作性が確認され、動物試験により、立証された。グリオキサールは、粘膜への刺激性がある。動物試験において、グリオキサール 30%および 40%水溶液の適用時間に応じ、軽度～明確な皮膚刺激が起きる。

ヒトを対象としたその他の毒性エンドポイントに関しては、データがほとんど存在しない。

ヒトに関するデータは少ないので、グリオキサールの危険有害性の特定と用量反応の分析は、主として動物試験に基づいて行う。

実験動物に対するグリオキサールの急性毒性は、弱性～中等度である。吸入暴露による症状は、眼と呼吸器官への局所刺激が目立つ。グリオキサール経口摂取後の肉眼的観察により、消化管の刺激、消化管・肺・腎・副腎のうっ血が認められる。脾と腎には、グリオキサールの毒性作用により糖尿病に類似した重症の退行性変化が引き起こされる。

ラットを用いた 29 日間鼻だけ吸入暴露試験において、40%グリオキサールによる、喉頭での局所作用の NOEL は 0.6 mg/m<sup>3</sup>(名目濃度 0.4 mg/m<sup>3</sup>)、全身への影響 NOEL は >8.9 mg/m<sup>3</sup>(名目濃度 10 mg/m<sup>3</sup>)であった(Hoechst AG, 1995)。

ラットを用いた 90 日間混餌試験において、NOAEL は(100%グリオキサール相当)125 mg/kg 体重/日であった。ラットを用いる 28 日間飲水暴露試験において、NOAEL は 40%グリオキサール 100 mg/kg 体重/日であった(Société Francaise Hoechst,1987)。高用量では、飲水量と食餌量の減少、体重増加の遅延などが認められた(Mellon Institute, 1966)。イヌを用いる 90 日間混餌試験において、最高用量である(100%グリオキサール相当)115 mg/kg 体重/日では、グリオキサールに起因する変化を認めるに至らなかった(Mellon Institute, 1966)。

ラットを用いて、感度の高いエンドポイントを検討する 90 日間飲水投与試験において、最低用量の 99%グリオキサール 107 mg/kg 体重/日が血清臨床パラメータの LOAEL と認め

られた(Ueno et al., 1991a)。

グリオキサールの受胎能に与える影響について、データは得られない。胎児毒性や発生毒性は、グリオキサールが母体毒性を引き起こす用量において初めて発生する。

グリオキサールは細菌と哺乳類の細胞内において、*in vitro* で直接的な遺伝毒性を示す。*in vivo* では、ラットの幽門粘膜への適用部位で、不定期 DNA 合成および DNA 一本鎖切断が実証され、グリオキサールの遺伝毒性が証明された。経口投与すると、さらにラット肝でも DNA 鎖切断が観察された。グリオキサールは、タンパクや DNA の塩基と安定した付加物を生成する。

吸入暴露による発がん性試験について、データは得られない。雄 Wister ラットの腺胃二段階発がんモデルにおいて、グリオキサールの腫瘍形成プロモーション作用が認められたが(Takahashi et al., 1989)、短期間の肝病巣の検査では不活性であった(Hasegawa & Ito, 1992; Hasegawa et al., 1995)。腫瘍形成イニシエーション作用の検討のための皮膚塗布試験、および細胞形質転換試験において、グリオキサールの試験結果は陰性であった。皮膚塗布の生涯試験においては腫瘍の増加はみられなかったが、皮膚塗布した一部のラットに壊死部位を伴う皮膚刺激が認められた。

#### 11.1.2 耐容摂取量・濃度の設定基準

データの不足により、グリオキサールの発がん性の有無を確定することはできない。しかし、*in vitro* では細菌と哺乳類の細胞において遺伝毒性を示し、*in vivo* でも同様とする証拠がある。グリオキサールは、容易に DNA 付加物を生成し、潜在性発がん物質であるグリオキシル酸デオキシグアノシンおよびグリオキシル酸デオキシシチジンを生成する。

外因性グリオキサールに暴露すると局所作用があるが、これは AGE の生成に起因すると考えられる。職業性暴露は、グリオキサールを含む消毒剤や接着剤の使用がおもな原因であり、エアロゾルの吸入または経皮経路による刺激と感作の作用が引き起こされる。

ラットを用いたグリオキサール 29 日間吸入試験において、暴露による喉頭への局所作用 NOEL は、0.6 mg/m<sup>3</sup>であった。種差の不確実係数 10、固体差の不確実係数 10 を使用すると、短期暴露による喉頭での局所作用の耐容濃度は、6 µg/m<sup>3</sup>であった。

経口投与による暴露試験では、NOAEL は約 100 mg/kg 体重/日(100%グリオキサールで調整)であった。種差の不確実係数 10、個体差の不確実係数 10、生涯暴露量未満の場合に

係数 5 を使用すると、グリオキサール生涯経口暴露の耐容摂取量約 0.2 mg/kg 体重/日になる。短期試験、中期試験とも同様の結果で、全身への影響の徴候がないのは、外因性グリオキサールが効率的に解毒され、体内に蓄積されないためと考えられる。生涯外挿の不確実係数(係数 5)を使用することは、LOAEL 125 mg/kg 体重と NOAEL 25 mg/kg 体重の用量差が大きいことから、妥当と考えられる(BASF & Clariant, 2000)。

### 11.1.3 リスクの総合判定例

*例 1 一般*：暴露のシナリオは、最悪の状況を想定して作成されている。§ 6.2.1 に記載したように、食品に含まれるグリオキサールの最大 1 日摂取量 10mg とすると、グリオキサールの推定摂取量 0.16 mg/kg 体重/日と予測できる。これは、経口によるグリオキサールへの生涯暴露の耐容摂取量、約 0.2 mg/kg 体重/日よりわずかに少ない量である(§ 11.1.2 参照)。

*例 2 看護師・病院清掃員・消毒剤使用の一般消費者*：代表的な消毒剤(100 g 中 7.5 g = 7.5%グリオキサール)は、1%希釈で消毒と表面清掃に使用する(0.075%グリオキサール)。0.1%に丸めたグリオキサール溶液および算定モデルを使うと、体重 64 kg と仮定して摂取量は約 4 µg/kg 体重/日である(§ 6.2.2)。

これは、経口による生涯暴露量の耐容摂取量約 0.2 mg/kg 体重/日よりはるかに少ない(1/50)(§ 11.1.2 参照)。

しかし、グリオキサールにはグルタラールやホルムアルデヒドなど、その他の物質も含まれることに注意すべきである。

暴露のシナリオは、想定される最悪の状況としてまとめたものである。§ 6.2.1 と同じく 4%グリオキサール暴露を想定し、上記と同じ条件であれば約 0.15 mg/kg 体重の摂取であり、これは経口による生涯暴露量の耐容摂取量、約 0.2 mg/kg 体重/日よりわずかに少ない量である(§ 11.1.2 参照)。

しかし、グリオキサールの皮膚接触により、感作が生じる可能性があることに注意すべきである。

*例 3 家畜小屋消毒用グリオキサール含有殺生物性製品スプレーを使用する農業従事者*(§ 6 および添付資料 5 参照)：既定の条件に基づく算定モデルを使用すると、グリオキサールへの 6 分間短期暴露濃度 24 µg/m<sup>3</sup>、15 分間暴露濃度 32 µg/m<sup>3</sup>が予想される。これは、

短期暴露による喉頭への局所作用の推定耐容濃度  $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  に匹敵する (§ 11.1.2 参照)。グリオキサールの噴霧には、喉頭への局所作用と皮膚刺激の知覚リスクがある。

#### 11.1.4 ヒトの健康リスク判定とリスクの総合判定における不確実性

グリオキサールは、体内で正常な細胞代謝の過程で生成される。グリオキサールはタンパク質、ヌクレオチド、脂質を攻撃し、さらに反応が進行して AGE を生成するに至る。外因性に適用されたグリオキサールの作用については、不確実である。細胞質ゾルの GSH 依存性グリオキサラーゼシステムなどの解毒機構はその解毒に十分であると考えられるが、これを確認するデータは得られていない。

グリオキサールによるヒトへの作用に関し、感作作用を除いてデータは得られない。

グリオキサールの発がん性データ、特に吸入および経口摂取のデータは、不足している。

グリオキサールの毒物動態は、ほとんど分かっていない。

血漿や組織では正常な濃度であっても、網膜ニューロンなど長寿命細胞での、安定したタンパク付加物の蓄積性についてはほとんど分かっていない。

グリオキサール製造産業において、職業性暴露に関する情報は無い。

グリオキサールに接触する機会の多い、病院スタッフなどの皮膚暴露の情報は無い。

計算モデルには、確実性がない。

グリオキサールは、その他の化学物質とともに製品中に存在する。したがって、本 CICAD ではグリオキサールのリスク評価のみで、製品のリスク評価は行わない。

## 11.2 環境への影響評価

### 11.2.1 水生環境

環境中でグリオキサールの主要標的コンパートメントとなるのは、土壌と水である。グリオキサールは、非生物反応により迅速に変換され、容易に生物分解される。現在では、放出されている全てのグリオキサールに関して入手できるデータに基づき、信頼性ある定



量化を実施することは不可能である。

報告された  $\log K_{ow}$  値は低く、水溶解度は高いことから、グリオキサールの生物蓄積性はごくわずかであることが分かる。

ジアルデヒドグリオキサール dialdehyde glyoxal の殺菌性は、カルボニル基のアベイラビリティに関連がある。しかし、細菌を用いた阻害試験で指摘されたように、水分の存在下ではグリオキサールが水和反応(求核付加反応)を起こし、明らかに殺菌性が低下する (Eggensperger, 1977)。

EC に準じ(1996)、(測定値に基づく)PEC に対応する PNEC 比を計算すると、水圏に存在するグリオキサールのリスク総合判定ができると考えられる。

データが限られており、環境中に放出されるグリオキサールを確実に定量化することはできない。ポーランドでの最新のモニタリングによるデータは、工業地域として妥当と考えられる。報告された Bogdanka 川の表層水サンプルの最高値 1.9  $\mu\text{g/L}$  は、地域の PEC として採用できる。対応する表層水 PNEC は、不確実係数 1000(EC, 1996)を用い藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)の成長阻害に関して得られた、96 時間  $\text{EC}_{50}$  最低値(149  $\text{mg/L}$ )から予測でされる。したがって、 $\text{PNEC} = 149 \text{ mg/L} / 1000 = 0.149 \text{ mg/L}$  である。

最近の測定による表層水のグリオキサール最高濃度を使用すると、PEC/PNEC 比(1.9  $\mu\text{g/L}$  / 149  $\mu\text{g/L}$ )からリスク指数は 0.013 となる。この数値は明らかに 1 より小さく、これ以上のデータ、試験、リスク軽減対策は必要でない。さらに、表層水に関する古いデータの最大値を使用した PEC/PNEC リスク指数さえ 1 未満である。

### 11.2.2 陸生環境

グリオキサールは、おもに土壌中と水中に(それぞれ約 54%、46%;フガシテイーレベル III と算定)、さらに少ない割合で大気中に分配されると考えられる。

陸生コンパートメントに関しては、グリオキサールによる *Helianthus tuberosus* の根茎フラグメントの増殖抑制を測定した毒性試験のみ入手した( $\text{NOEC} = 68 \text{ mg/L}$ )。

報告された  $\log K_{oc}$  値は、土壌中での高い移動性を示唆し、地下水へ浸出する可能性が指摘される。しかし、迅速な生物分解性、急速な非生物的転換、ごくわずかな生物蓄積性から、グリオキサールは陸生コンパートメントにリスクをもたらす傾向が低いことが指摘さ

れる。この複雑ではないジアルデヒドについては、関連する土壌指標細胞にたいする生体毒性の有効なデータが不足しており、リスクの総合判定はできない。

### 11.2.3 環境への影響評価における不確実性

栄養段階の異なる数種類の水生種を用いて、グリオキサールの急性毒性を検討した。しかし、データはなお量的に不足しており、特に無脊椎動物や脊椎動物での長期毒性試験データは入手できない。

底質に生息する生物を用いる毒性試験データは、入手できない。

陸生コンパートメントでは、グリオキサールによる *Helianthus tuberosus* の根茎フラグメントの増殖抑制を測定する毒性試験データが唯一入手できたが、定量的なリスクの総合判定には不十分と考えられた。

## 12. 国際機関によるこれまでの評価

国際機関によるグリオキサールの評価は、これまで実施されていない。

## 参考文献

- Abordo EA, Minhas HS, Thornalley PJ (1999) Accumulation of *alpha*-oxoaldehydes during oxidative stress: a role in cytotoxicity. *Biochemical Pharmacology*, 58:641-648.
- Adamiec J, Rössner J, Velisek J, Cejpek K, Savel J (2001) Minor Strecker degradation products of phenylalanine and phenylglycine. *European Food Research and Technology*, 212:135-140.
- Agalou S, Karachalias N, Thornalley PJ, Tucker B, Dawnay AB (2002) Estimation of *alpha*-oxoaldehydes formed from the degradation of glycolytic intermediates and glucose fragmentation in blood plasma of human subjects with uraemia. *Excerpta Medica International Congress Series*, 1245:181-182.
- Akhand AA, Hossain K, Kato M, Miyata T, Du J, Suzuki H, Kurokawa K, Nakashima I (2001) Glyoxal and methylglyoxal induce aggregation and inactivation of ERK in human endothelial cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 31(10):1228-1235.
- Ariza RR, Dorado G, Barbancho M, Pueyo C (1988) Study of the cause of direct-acting mutagenicity in coffee and tea using the Ara test in *Salmonella typhimurium*. *Mutation Research*, 201:89-96.
- Atkinson R (2000) Atmospheric chemistry of VOCs and NO<sub>x</sub>. *Atmospheric Environment*, 34(12-14):2063-2101.
- Barros A, Rodrigues JA, Almeida PJ, Oliva-Teles MT (1999) Determination of glyoxal, methylglyoxal, and diacetyl in selected beer and wine, by HPLC with UV spectrophotometric detection, after derivatization with *o*-phenylenediamine. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technology*, 22(13):2061-2069.
- BASF AG (1988) *1-Octanol-Wasser. Verteilungskoeffizient von Glyoxal bei 25°C*. Unpublished report, 16 August (BRU 88.157) [cited in BUA, 1997].
- BASF AG (1991) *DIN-Sicherheitsblatt Glyoxal P*. Ludwigshafen, BASF AG, June.
- BASF AG, Clariant (2000) *Glyoxal 40% — prenatal development toxicity study in Wistar rats*. Unpublished report (BASF No. 30R0146/99011) [cited in OECD, 2002].

Betterton EA, Hoffmann MR (1988) Henry's law constants of some environmentally important aldehydes. *Environmental Science and Technology*, 22:1415-1418.

Bollman MA, Banne WK, Smith S, DeWhitt K, Kapustka L (1990) *Report on algal toxicity tests on selected Office of Toxic Substances (OTS) chemicals*. Corvallis, OR, US Environmental Protection Agency, pp. 1-42 (EPA/600/3-90/041; PB-90-212606).

Borrego C, Gomes P, Barros N, Miranda AI (2000) Importance of handling organic atmospheric pollutants for assessing air quality. *Journal of Chromatography A*, 889(1-2):271-279.

BPI (1993) *Rote Liste 1993, Pharmaceutical list of the Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)*. Aulendorf/Württemberg, Editio Cantor.

Brabec MJ (1993) Aldehydes and acetals. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's industrial hygiene and toxicology*, 4th ed., Vol. 2A. New York, NY, John Wiley & Sons, pp. 283-327.

Brunet R, Bourbigot MM, Dore M (1984) Oxidation of organic compounds through the combination ozone-hydrogen peroxide. *Ozone Science & Engineering*, 6:163-183.

BUA (1997) [*Glyoxal*]. German Chemical Society (GDCh) Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA). Stuttgart, S. Hirzel, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, pp. 1-64 (BUA Report 187) (in German).

Bulat F, Toro-Labbé A (2002) A theoretical study of the rotational isomerization of glyoxal and halogen derivatives. *Chemical Physics Letters*, 354:508-517.

Bulteau A-L, Verbeke P, Petropoulos I, Chaffotte A-F, Friguet B (2001) Proteasome inhibition in glyoxal-treated fibroblasts and resistance of glycated glucose-6-phosphate dehydrogenase to 20 S proteasome degradation *in vitro*. *Journal of Biological Chemistry*, 276(49):45662-45668.

Bushy Run (1982) *Evaluation of the dermal carcinogenicity of Aerotex glyoxal 40 and European glyoxal 40 in male C3H mice*. Prepared by Bushy Run Research Center, Export, PA, for the American Cyanamide Company (Unpublished Report No. 45-508) [cited in BUA, 1997].

California State Air Resources Board (1984) *Formation and fate of toxic chemicals in California's atmosphere*. Sacramento, CA, California State Air Resources Board, July, 38 pp. (PB85-172609).

CCR (1992) *In vivo/in vitro unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes with glyoxal*. Prepared by Cytotest Cell Research GmbH & Co. KG, Roßdorf, for the Employment Accident Insurance Fund of the German Chemical Industry (Unpublished Report CCR Project 230602) [cited in BUA, 1997].

Cerami A, Ulrich P (2001) Pharmaceutical intervention of advanced glycation endproducts. *Novartis Foundation Symposium*, 235:202-220.

Chastrette F, Bracoud C, Chastrette M, Mattioda G, Christidis Y (1983) Etude de la composition de solutions aqueuses de glyoxal en RMN-<sup>13</sup>C. *Bulletin de la Société Chimique de France*, 2:33-40.

Choi HM (2002) Effects of boron compounds on cotton fabrics treated with glyoxal for non-formaldehyde wrinkle resistant finishing. *American Association of Textile Chemists and Colorists Review*, 2:42-45.

Choi HM, Park MJ, Oh KW (1998) Nonformaldehyde crease-resistant finishing of silk with glyoxal. *Textile Chemist and Colorist*, 30(12):41-45.

Choi HM, Kim JH, Shin S (1999) Characterization of cotton fabrics treated with glyoxal and glutaraldehyde. *Journal of Applied Polymer Science*, 73(13):2691-2699.

Chou CC, Que Hee SS (1992) Microtox EC50 values for drinking water by-products produced by ozonolysis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 23(3):355-363.

Chumbhale VR, Awasarkar PA (2001) Oxidative dehydrogenation of ethylene glycol into glyoxal over phosphorus-doped ferric molybdate catalyst. *Applied Catalysis*, 205:109-115.

Conway RA, Waggy GT, Spiegel MH, Berglund RL (1983) Environmental fate and effects of ethylene oxide. *Environmental Science and Technology*, 17(2):107-112.

Cooke MS, Mistry N, Ladapo A, Herbert KE, Lunec J (2000) Immunochemical quantitation of UV-induced oxidative and dimeric DNA damage to human keratinocytes. *Free Radical Research*, 33(4):369-381.

Cooper RA (1984) Metabolism of methylglyoxal in microorganisms. *Annual Review of Microbiology*, 38:49-68.

Cornago P, Lopez Zumel M, Santos L, Pintado M (1989) Semiconservative and unscheduled DNA synthesis on mammalian cells and its modification by glyoxylic compounds. *Biochimie*, 71:1205-1210.

Dabrowska A, Swietlik J, Nawrocki J (2003) Formation of aldehydes upon ClO<sub>2</sub> disinfection. *Water Research*, 37:1161-1169.

de Revel G, Bertrand A (1993) A method for the detection of carbonyl compounds in wine: glyoxal and methylglyoxal. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 61:267-272.

Doerr W (1957a) Über Entzündung und Degeneration. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 82:685-691.

Doerr W (1957b) Über Entzündung und Degeneration. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 82:713-714.

Doerr W, Bopp F, Kuhn R, Quadbeck G (1948) Pankreasschäden durch Glyoxal. *Naturwissenschaften*, 4:125-127.

Dudda A, Spiteller G, Kobelt F (1996) Lipid oxidation products in ischemic porcine heart tissue. *Chemistry and Physics of Lipids*, 82(1):39-51.

EC (1996) *Technical guidance document in support of the Commission Directive 93/EEC on risk assessment for new notified substances and the Commission Regulation (EC)1488/94 on risk assessment for existing substances*. Ispra, European Commission, European Chemicals Bureau.

Edelkraut F, Brockmann U (1990) Simultaneous determination of carboxylic acids and carbonyl compounds in estuaries by HPLC. *Chromatographia*, 30:432-435.

- Eggensperger H (1977) Zur antimikrobiellen Wirkung von Aldehyden. *Hospital-Hygiene, Gesundheitswesen und Desinfektion*, 3:79-85.
- Espinosa-Mansilla A, Durán-Merás I, Salinas F (1998) High-performance liquid chromatographic-fluorometric determination of glyoxal, methylglyoxal, and diacetyl in urine by prederivatization to pteridinic rings. *Analytical Biochemistry*, 255:263-273.
- Fu M-X, Requena JR, Jenkins AJ, Lyons TJ, Baynes JW, Thorpe SR (1996) The advanced glycation end product, N<sup>ε</sup>-(carboxymethyl)lysine, is a product of both lipid peroxidation and glycoxidation reactions. *Journal of Biological Chemistry*, 271:9982-9986.
- Furihata C, Matsushima T (1989) Prediction of possible carcinogens, tumor-promoters and anti-tumor promoters in the glandular stomach. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 14(15):63.
- Furihata C, Matsushima T (1995) *In vivo* short-term assays for tumor initiation and promotion in the glandular stomach of Fischer rats. *Mutation Research*, 339:15-35.
- Furihata C, Yoshida S, Matsushima T (1985) Potential initiating and promoting activities of diacetyl and glyoxal in rat stomach mucosa. *Japanese Journal of Cancer Research*, 76(9):809-814.
- Furihata C, Sato Y, Matsushima T (1988) Alkaline elution of DNA from stomach pyloric mucosa of rats treated with MNNG and glyoxal. *Mutation Research*, 203:371.
- Furihata C, Hatta A, Sato Y, Matsushima T (1989) Alkaline elution of DNA from stomach pyloric mucosa of rats treated with glyoxal. *Mutation Research*, 213:227-231.
- Gan JC, Ansari GAS (1986) Non-oxidative inactivation of plasma  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor by carbonyl compounds found in cigarette smoke. *Research Communications in Substances of Abuse*, 7(1-2):59-69.
- Garberg P, Akerblom EL, Bolcsfoldi G (1988) Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutation Research* 203:155-176.

- Garst J, Stapleton P, Johnston J (1983) Mutagenicity of alpha-hydroxy ketones may involve superoxide anion radical. In: Greenwald RA, Cohen G, eds. *Oxy radicals and their scavenger system. Vol. 2. Cellular and medical aspects*. New York, NY, Elsevier, pp. 125-130.
- Gerike P, Gode P (1990) The biodegradability and inhibitory threshold concentration of some disinfectants. *Chemosphere*, 21(6):799-812.
- Glaze WH, Koga M, Cancilla D (1989) Ozonation byproducts. 2. Improvement of an aqueous-phase derivatization method for the detection of formaldehyde and other carbonyl compounds formed by the ozonation of drinking water. *Environmental Science and Technology*, 23:838-847.
- Glomb MA, Lang G (2001) Isolation and characterization of glyoxal-arginine modifications. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49:1493-1501.
- Glomb MA, Pfahler C (2001) Amides are novel protein modifications formed by physiological sugars. *Journal of Biological Chemistry*, 276(45):41638-41647.
- Glomb MA, Tschirnich R (2001) Detection of *alpha*-dicarbonyl compounds in Maillard reaction systems and *in vivo*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(11):5543-5550.
- Harke HP, Höffler J (1984) Übergang antimikrobieller Wirkstoffe von der Fläche in die Luft. *Hygiene und Medizin*, 9:259-260.
- Hasegawa R, Ito N (1992) Liver medium-term bioassay in rats for screening of carcinogens and modifying factors in hepatocarcinogenesis. *Food and Chemical Toxicology*, 30(11):979-992.
- Hasegawa R, Ogiso T, Imaida K, Shirai T, Ito N (1995) Analysis of the potential carcinogenicity of coffee and its related compounds in a medium-term liver bioassay of rats. *Food and Chemical Toxicology*, 33(1):15-20.
- Helge H (1959) Über den Glyoxaleffekt auf Pankreas und Blutzucker. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*, 42:158-163.



Hellmér L, Bolcsfoldi G (1992a) An evaluation of the *E. coli* K-12 uvrB/recA DNA repair host-mediated assay. I. *In vitro* sensitivity of the bacteria to 61 compounds. *Mutation Research*, 272:145-160.

Hellmér L, Bolcsfoldi G (1992b) An evaluation of the *E. coli* K-12 uvrB/recA DNA repair host-mediated assay. II. *In vivo* results for 36 compounds tested in the mouse. *Mutation Research*, 272:161-173.

Henderson L, Wolfreys A, Fedyk J, Bourner C, Windebank S (1998) The ability of the comet assay to discriminate between genotoxins and cytotoxins. *Mutagenesis*, 13(1):89-94.

Hirayama T, Yamada N, Nohara M, Fukui S (1984) The existence of the 1,2-dicarbonyl compounds glyoxal, methyl glyoxal and diacetyl in autoxidised edible oils. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 35:1357-1362.

Ho SSH, Yu JZ (2002) Feasibility of collection and analysis of airborne carbonyls by on-sorbent derivatization and thermal desorption. *Analytical Chemistry*, 74:1232-1240.

Hoechst AG (1984a) *Glyoxal. Broschüre der Société Française Hoechst*. Paris, Hoechst AG, pp. 1-32.

Hoechst AG (1984b) *Glyoxal 40N. Akute Aerosolinhalation an männlichen und weiblichen SPF-Wistar-Ratten. 4 Stunden — LC50*. Frankfurt, Hoechst AG, pp. 1-7 (Report No. 84.0378; NTIS/OTS 0535127; EPA/OTS 86-920000799).

Hoechst AG (1984c) *Glyoxal 80. Akute Staubinhalation an männlichen und weiblichen SPF-Wistar-Ratten. 4 Stunden — LC50*. Frankfurt, Hoechst AG, pp. 1-11 (Report No. 84.0693; NTIS/OTS 0535128; EPA/OTS 86-920000800).

Hoechst AG (1984d) *Glyoxal 40N. Inhalationstoxizität im Zeitsättigungstest an männlichen und weiblichen SPF-Wistar-Ratten*. Frankfurt, Hoechst AG, 24 July, pp. 8-15 (Unpublished Report No. 84.0443).

Hoechst AG (1984e) *Glyoxal 40T. Inhalationstoxizität im Zeitsättigungstest an männlichen und weiblichen SPF-Wistar-Ratten*. Frankfurt, Hoechst AG, pp. 1-7 (Report No. 84.0450; NTIS/OTS 0535126; EPA/OTS 86-920000798).

Hoechst AG (1984f) *Ergebnis der abwasserbiologischen Untersuchungen: Glyoxal 40*. Frankfurt, Hoechst AG, pp. 1-4 (W 84-087).

Hoechst AG (1989) *Untersuchung auf Bakterienschädlichkeit: Zellvermehrungs-Hemmtest*. Frankfurt, Hoechst AG, pp. 1-2 (V 89-74-B).

Hoechst AG (1990) *Glyoxal: 96-hour acute toxicity study in turbot (*Rhombus maximus*)*. Frankfurt, Hoechst AG, 30 May, pp. 1-19 (Report No. 90.0486).

Hoechst AG (1991a) *Bericht über die biologische Abbaubarkeit von Glyoxal 40 % T im Zahn-Wellens-Test gemäß vorliegender Laboraufzeichnungen von 1984*. Frankfurt, Hoechst AG, 20 December, pp. 1-6 (84-0105-W1).

Hoechst AG (1991b) Personal communication of the Société Française Hoechst, September, 11 pp. [cited in BUA, 1997].

Hoechst AG (1993) *DIN-Sicherheitsdatenblatt Glyoxal 40*. Frankfurt, Hoechst AG, Marketing Tenside und Hilfsmittel, pp. 1-2.

Hoechst AG (1994) *IUCLID data sheet on glyoxal* [cited in BUA, 1997].

Hoechst AG (1995) *Glyoxal 40% (aqueous solution) — testing for subacute (29-days) inhalation toxicity in male and female Wistar rats*. Frankfurt, Hoechst AG, Pharma Development, Corporate Toxicology (Unpublished Report No. 94.1056) [cited in BUA, 1997].

Hollnagel A, Kroh LW (1998) Formation of *alpha*-dicarbonyl fragments from mono- and disaccharides under caramelization and Maillard reaction conditions. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung A*, 207:50-54.

Hollnagel A, Kroh LW (2002) 3-Deoxypentosulose: An *alpha*-dicarbonyl compound predominating in nonenzymatic browning of oligosaccharides in aqueous solution. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(6):1659-1664.

IPCS (2000) *Disinfectants and disinfectant by-products*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 499 pp. (Environmental Health Criteria 216).

IPCS (2002) *Glyoxal (40% solution)*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Card 1162).

Ito K (1963) Glyoxal as a cause of occupational disease. *Bulletin of the Pharmaceutical Research Institute (Osaka)*, 44:8-15.

Jing LH, Steinberg SM, Johnson BJ (2001) Aldehyde and monocyclic aromatic hydrocarbon mixing ratios at an urban site in Las Vegas, Nevada. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 51(9):1359-1366.

Kasai H (2002) Chemistry-based studies on oxidative DNA damage: formation, repair, and mutagenesis. *Free Radical Biology and Medicine*, 33(4):450-456.

Kasai H, Iwamoto-Tanaka N, Fukada S (1998) DNA modifications by the mutagen glyoxal: adduction to G and C, deamination of C and GC and GA cross-linking. *Carcinogenesis*, 19(8):1459-1465.

Kasper M, Funk RHW (2001) Age-related changes in cells and tissues due to advanced glycation end products (AGEs). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 32(3):233-243.

Kasper M, Schinzel R, Niwa T, Munch G, Witt M, Fehrenbach H, Wilsch-Bräuninger M, Pehlke K, Hofer A, Funk RHW (1999) Experimental induction of AGEs in fetal L132 lung cells changes the level of intracellular cathepsin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 261:175-182.

Kato F, Araki A, Nozaki K, Matsushima T (1989) Mutagenicity of aldehydes and diketones. *Mutation Research*, 216:366-367.

Kawamura K, Steinberg S, Kaplan IR (2000) Homologous series of C1-C10 monocarboxylic acids and C1-C6 carbonyls in Los Angeles air and motor vehicle exhausts. *Atmospheric Environment*, 34(24):4175-4191.

Kawata K, Ozaki K, Mukai H (1980) Gas chromatographic determination of micro amount of glyoxal in water and sediment. *Bunseki Kagaku*, 29:517-522.

Kersten PJ (1990) Glyoxal oxidase of *Phanerochaete chrysosporium*: its characterization and activation by lignin peroxidase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87:2936-2940.

Kieć-Świerczyńska M, Kręcisz B (2000) [Causes of occupational allergy in dental nurses. An analysis based on the material collected at the Institute of Occupational Medicine in Lodz.] *Medycyna Pracy*, 51(2):145-149 (in Polish).

Kieć-Świerczyńska M, Kręcisz B, Krysiak B, Kuchowicz E, Rydzynski K (1998) Occupational allergy to aldehydes in health care workers. Clinical observations. Experiments. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 11:349-358.

Kleindienst T, Shepson P, Edney E (1986) Wood smoke: Measurement of the mutagenic activities of its gas- and particulate-phase photooxidation products. *Environmental Science and Technology*, 20:493-501.

Kligman A (1966) The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. *Journal of Investigative Dermatology*, 47(5):393-409.

Klug S, Merker HJ, Jäckh R (2001) Effects of ethylene glycol and metabolites on *in vitro* development of rat embryos during organogenesis. *Toxicology in Vitro*, 15(6):635-642.

Kuchenmeister F, Schmezer P, Engelhardt G (1998) Genotoxic bifunctional aldehydes produce specific images in the comet assay. *Mutation Research*, 419(1-3):69-78.

Lapolla A, Flamini R, Tonus T, Fedele D, Senesi A, Reitano R, Marotta E, Pace G, Seraglia R, Traldi P (2003) An effective derivatization method for quantitative determination of glyoxal and methylglyoxal in plasma samples by gas chromatography/mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 17(8):876-878.

Le Lacheur R, Singer P, Charles M (1991) Disinfection by-products in New Jersey drinking waters. *Journal of the American Water Works Association*, 61(5):791-805.

Li X, Schlegel HB (2001) Photodissociation of glyoxal: Resolution of a paradox. *Journal of Chemical Physics*, 114:8-10.

Lide DR (1995) *CRC handbook of chemistry and physics*, 76th ed. Boca Raton, FL, CRC Press.

- Loeppky RN, Goelzer P (2002) Microsome-mediated oxidation of *N*-nitrosodiethanolamine (NDELA), a bident carcinogen. *Chemical Research in Toxicology*, 15(4):457-469.
- Loeppky RN, Cui W, Goelzer P, Park M, Ye Q (1999) Glyoxal-guanine DNA adducts: detection, stability and formation *in vivo* from nitrosamines. *IARC Scientific Publications*, 150:155-168.
- Loeppky RN, Ye Q, Goelzer P, Chen Y (2002) DNA adducts from *N*-nitrosodiethanolamine and related *beta*-oxidized nitrosamines *in vivo*: <sup>32</sup>P-postlabeling methods for glyoxal- and *O*<sup>6</sup>-hydroxyethyldeoxyguanosine adducts. *Chemical Research in Toxicology*, 15:470-482.
- Loidl-Stahlhofen A, Spiteller G (1994) *alpha*-Hydroxyaldehydes, products of lipid peroxidation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1211(2):156-160.
- Lopez A, Ricco G, Ciannarella R, Rozzi A, Di Pinto AC, Passino R (1999) Textile wastewater reuse: Ozonation of membrane concentrated secondary effluent. *Water Science and Technology*, 40(4-5):99-105.
- Lundberg P (1995) *Glyoxal*. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. *Arbete Och Hälsa*, 2(116):1-17.
- MacLean MJ, Ness LS, Ferguson GP, Booth IR (1998) The role of glyoxalase I in the detoxification of methylglyoxal and in the activation of the KefB K<sup>+</sup> efflux system in *Escherichia coli*. *Molecular Microbiology*, 27(3):563-571.
- Markianova LM, Borovikova LA, Permilowskaya SW (1971) Action of yeast hybrids on the level of carbonyl compounds in bread. *Khlebopekarnaya i Konditerskaya Promyshlennost*, 15:18-19.
- Marquié C (2001) Chemical reactions in cottonseed protein cross-linking by formaldehyde, glutaraldehyde, and glyoxal for the formation of protein films with enhanced mechanical properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(10):4676-4681.

Mason (1980a) *C3H/ 10T1/ 2 cell transformation assay, Aerotex glyoxal 40*. Prepared by EG & G Mason Research Institute, Rockville, MD, for the American Cyanamide Company (Unpublished Report No. 029-626-292-8) [cited in BUA, 1997].

Mason (1980b) *C3H/ 10T1/ 2 cell transformation assay, European glyoxal 40*. Prepared by EG & G Mason Research Institute, Rockville, MD, for the American Cyanamide Company (Unpublished Report No. 029-626-293-8) [cited in BUA, 1997].

Mason (1980c) *C3H/ 10T1/ 2 cell transformation assay, American Hoechst Glyoxal 40*. Prepared by EG & G Mason Research Institute, Rockville, MD, for the American Cyanamide Company (Unpublished Report No. 029-636-321-8) [cited in BUA, 1997].

Matsui S, Yamamoto R, Yamada H (1989) The *Bacillus subtilis* microsome rec-assay for the detection of DNA damaging substances which may occur in chlorinated and ozonated waters. *Water Science and Technology*, 21:875-887.

Mazar Barnett B, Muñoz ER (1969) Mutation test with glyoxal in *Drosophila melanogaster* males. *Drosophila Information Service*, 44:119.

Mazar Barnett B, Muñoz ER (1989) Effect of glyoxal pretreatment on radiation-induced genetic damage in *Drosophila melanogaster*. *Mutation Research*, 212:173-179.

McDonald JD, Zielinska B, Fujita EM, Sagebiel JC, Chow JC, Watson JG (2000) Fine particle and gaseous emission rates from residential wood combustion. *Environmental Science and Technology*, 34(11):2080-2091.

Mellon Institute (1958) *Special report on range finding tests on eight purity glyoxal 29.2% solution*. Pittsburgh, PA, University of Pittsburgh, Mellon Institute of Industrial Research, 12 August, pp. 1-3 (Report 21-74; NTIS/OTS 953-5072).

Mellon Institute (1965) *Special report. Range finding tests on glyoxal, 40%*. Pittsburgh, PA, University of Pittsburgh, Mellon Institute of Industrial Research, 2 June, pp. 1-4 (Report 26-103; NTIS/OTS 953-5072).

Mellon Institute (1966) *Special report. Results of feeding glyoxal in the diet of rats and of dogs for three months*. Pittsburgh, PA, University of Pittsburgh, Mellon Institute of Industrial Research, 3 January, pp. 1-20 (Report 29-1; NTIS/OTS 852-5072).

- Menzner A, Ferber A, Weilemann LS (1998) Suizidversuch mit einem klinischen Desinfektionsmittel. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 35(4):281-285.
- Mistry N, Evans MD, Griffiths HR, Kasai H, Herbert KE, Lunec J (1999) Immunochemical detection of glyoxal DNA damage. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(9/10):1267-1273.
- MITI (1992) *Biodegradation and bioaccumulation: Data of existing chemicals based on the CSCL Japan*. Tokyo, Ministry of International Trade & Industry, October, pp. 1-27, 2-63.
- Miyakawa Y, Nishi Y, Kato K, Sato H, Takahashi M, Hayashi Y (1991) Initiating activity of eight pyrolysates of carbohydrates in a two stage mouse skin tumorigenesis model. *Carcinogenesis*, 12(7):1169-1179.
- Miyata T, Kurokawa K (1999) Carbonyl stress: increased carbonyl modification of proteins by autoxidation products of carbohydrates and lipids in uremia. *International Journal of Artificial Organs*, 22:195-198.
- Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW (1999) Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney International*, 55:389-399.
- Miyata T, Kurokawa K, van Ypersele de Strihou C (2000) Relevance of oxidative and carbonyl stress to long-term uremic complications. *Kidney International*, 76:120-125.
- Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Imasawa T, Yoshino A, Ueda Y, Ogura H, Kominami K, Onogi H, Inagi R, Nangaku M, Kurokawa K (2001) Glyoxalase I deficiency is associated with an unusual level of advanced glycation end product in a hemodialysis patient. *Kidney International*, 60(6):2351-2359.
- Mlakar A, Spitteller G (1996) Previously unknown aldehydic lipid peroxidation compounds of arachidonic acid. *Chemistry and Physics of Lipids*, 79(1):47-53.
- Mopper K, Stahovec WL (1986) Sources and sinks of low molecular weight organic carbonyl compounds in seawater. *Marine Chemistry*, 19:305-321.

Mopper K, Zhou X, Kieber R, Kieber D, Sikorski R, Jones R (1991) Photochemical degradation of dissolved organic carbon and its impact on the oceanic carbon cycle. *Nature*, 353:60-62.

Moree-Testa P, Saint-Jalm Y (1981) Determination of *alpha*-dicarbonyl compounds in cigarette smoke. *Journal of Chromatography*, 217:197-218.

Murata-Kamiya N, Kamiya H (2001) Methylglyoxal, an endogenous aldehyde, crosslinks DNA polymerase and the substrate DNA. *Nucleic Acids Research*, 29(16):3433-3438.

Murata-Kamiya N, Kamiya H, Iwamoto N, Kasai H (1995) Formation of a mutagen, glyoxal, from DNA treated with oxygen free radicals. *Carcinogenesis*, 16:2251-2253.

Murata-Kamiya N, Kamiya H, Muraoka M, Kaji H, Kasai H (1997a) Comparison of oxidation products from DNA components by gamma-irradiation and Fenton-type reactions. *Journal of Radiation Research*, 38(2):121-131.

Murata-Kamiya N, Kamiya H, Kaji H, Kasai H (1997b) Glyoxal, a major product of DNA oxidation, induces mutations at G:C sites on a shuttle vector plasmid replicated in mammalian cells. *Nucleic Acids Research*, 25(10):1897-1902.

Nagao M, Fujita Y, Wakabayashi K, Nukaya H, Kosuge T, Sugimura T (1986) Mutagens in coffee and other beverages. *Environmental Health Perspectives*, 67:89-91.

Nawrocki J, Kalkowska I, Dabrowska A (1996) Optimization of solid-phase extraction method for analysis of low-ppb amounts of aldehydes — ozonation by-products. *Journal of Chromatography A*, 749:157-163.

Nishi Y, Miyakawa Y, Kato K (1989) Chromosome aberrations induced by pyrolysates of carbohydrates in Chinese hamster V79 cells. *Mutation Research*, 227:117-123.

NOTOX (1986) *Evaluation of the ability of SIS 503 to induce chromosome aberrations in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells*. Prepared by NOTOX C.V., 's-Hertogenbosch, for Henkel KGaA, Düsseldorf (Unpublished Report No. 0367/EC 124) [cited in BUA, 1997].



NTP (1991a) *A subchronic toxicity report of glyoxal by dosed water in Fischer-344 rats*. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program, 12 June, pp. 1-3 (SRI-Chm-91-523; NO1-ES-05289).

NTP (1991b) *A subchronic toxicity report of glyoxal by dosed water in B6C3F1 mice*. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program, 14 June, pp. 1-3 (SRI-Chm-91-534; NO1-ES-05289).

NTP (1991c) *Range finding studies: Developmental toxicity, glyoxal trimeric dihydrate when administered via gavage to CD Sprague-Dawley rats*. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program (Study No. NTP-90-RF/DT-014; NIEHS/NTP Contract No. NO1-ES-95249).

NTP (1991d) *Range finding studies: Developmental toxicity, glyoxal dihydrate when administered via gavage in New Zealand White rabbits*. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program, December, pp. 1-14 (NTP-91-RF/DT-022).

NTP (1992) *Range finding studies: Developmental toxicity, glyoxal dihydrate (repeat) when administered via gavage in New Zealand White rabbits*. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program, June, pp. 1-23 (NTP-92-RF/DT-030).

NTP (1993) *Final report on the developmental toxicity of glyoxal trimeric dihydrate (CAS No. 4405-13-4) in New Zealand White (NZW) rabbits*. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program, pp. 1-64 (NTIS/PB94-104064).

NTP (1994a) *Final report on the developmental toxicity of glyoxal trimeric dihydrate (CAS #4405-13-4) in Sprague-Dawley (CD®) rats on gestational days 6 through 15*. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTIS/PB94-151974).

NTP (1994b) *Final report on the developmental toxicity of glyoxal trimeric dihydrate (CAS #4405-13-4) in Sprague-Dawley (CD®) rats on gestational days 6 through 15. Laboratory supplement*. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTIS/PB94-152113).

Odani H, Shinzato T, Matsumoto Y, Usami J, Maeda K (1999) Increase in three *alpha,beta*-dicarbonyl compound levels in human uremic plasma: specific *in vivo* determination of intermediates in advanced Maillard reaction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 256(1):89-93.

OECD (1992) Glyoxal, CAS 107-22-2. In: *Summary of responses to the OECD request for available data on high production volume chemicals*. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development, May, pp. 1-84.

OECD (2002) *OECD integrated HPV database*. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development. Available at <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>.

Okada-Matsumoto A, Fridovich I (2000) The role of *alpha,beta*-dicarbonyl compounds in the toxicity of short chain sugars. *Journal of Biological Chemistry*, 275:34853-34857.

Ono Y, Somiya I, Kawamura M (1991a) The evaluation of genotoxicity using DNA repairing test for chemicals produced in chlorination and ozonation process. *Water Science and Technology*, 23:329-338.

Ono Y, Somiya I, Kawamura M (1991b) Genotoxicity of by-products in the chemical oxidation processes. *Water Science and Technology*, 14:633-641.

Palamand S, Nelson G, Hardwick W (1970) Further studies on glyoxal and methylglyoxal in beer. In: *Proceedings of the Annual Meeting of the American Society of Brewing Chemists*. St. Paul, MN, American Society of Brewing Chemists, pp. 186-191.

Reber F, Geffarth R, Kasper M, Reichenbach A, Schleicher DE, Siegner A, Funk WHR (2003) Graded sensitiveness of the various retinal neuron populations on the glyoxal-mediated formation of advanced glycation end products and ways of protection. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 241:213-225.

Roberts DW, York M, Basketter DA (1999) Structure-activity relationships in the murine local lymph node assay for skin sensitization: *alpha,beta*-diketones. *Contact Dermatitis*, 41(1):14-17.

Roberts MJ, Wondrak GT, Laurean DC, Jacobson MK, Jacobson EL (2003) DNA damage by carbonyl stress in human skin cells. *Mutation Research*, 522(1-2):45-56.

Roiter IM, Borovikova LA (1972) Level of volatile carbonyl compounds in bread during the addition of enzyme preparations. *Khlebopekarnaya i Konditerskaya Promyshlennost*, 14:14-15.

Ruiz-Rubio M, Alejandro-Duran E, Pueyo C (1985) Oxidative mutagens specific for A.T. base pairs induce forward mutations to L-arabinose resistance in *Salmonella typhimurium*. *Mutation Research*, 147:153-163.

Sady C, Jiang CL, Chellan P, Madhun Z, Duve Y, Glomb MA, Nagaraj RH (2000) Maillard reactions by *alpha*-oxoaldehydes: detection of glyoxal-modified proteins. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1481:255-264.

Sakai A, Katayama K, Katsuragi T, Tani Y (2001) Glycoaldehyde-forming route in *Bacillus subtilis* in relation to vitamin B6 biosynthesis. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 91(2):147-152.

Schnuch A, Uter W, Geier J, Frosch PJ, Rustemeyer T (1998) Contact allergies in healthcare workers. Results from the IVDK. *Acta Dermato-Venereologica*, 78:358-363.

Schwarzenbolz U, Henle T, Klostermeyer RHH (1997) On the reaction of glyoxal with proteins. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung*, 205:121-124.

Shibamoto T (1994) The role of lipid peroxidation caused by ultraviolet light in skin diseases. *Journal of Toxicology — Cutaneous and Ocular Toxicology*, 13(3):193-202.

Shimoi K, Okitsu A, Green MHL, Lower JE, Ohta T, Kaji K, Terato H, Ide H, Kinai N (2001) Oxidate DNA damage by high glucose and its suppression in human umbilical vein endothelial cells. *Mutation Research*, 480:371-378.

Société Française Hoechst (1986) *Glyoxal 40% N. In vivo mutagenicity study, micronucleus test in mice*. Unpublished report (Study No. 2018 MAS; HOE 86.0783) [cited in BUA, 1997].

Société Française Hoechst (1987) *Glyoxal 40. 28 day dose range finding study in rats by administration in drinking water*. Unpublished report (Study No. 2619 TSR; HOE 87.1678) [cited in BUA, 1997].

Steinberg S, Kaplan I (1984) The determination of low molecular weight aldehydes in rain, fog and mist by reversed phase liquid chromatography of the 2,4-dinitrophenylhydrazone derivatives. *International Journal of Environmental and Analytical Chemistry*, 18:253-266.

Suwa Y, Nagao M, Kosugi A, Sugimura T (1982) Sulfite suppresses the mutagenic property of coffee. *Mutation Research*, 102:383-391.

Takahashi M, Okamiya H, Furukawa F, Toyoda K, Sato H, Imaida K, Hayashi Y (1989) Effects of glyoxal and methylglyoxal administration on gastric carcinogenesis in Wistar rats after initiation with *N*-methyl-*N*-nitro-*N*-nitrosoguanidine. *Carcinogenesis*, 10(10):1925-1927.

Thomas RG (1982) Volatilization from water. In: Lyman W, Reehl W, Rosenblatt D, eds. *Handbook of chemical property estimation methods. Environmental behavior of organic compounds*. New York, NY, McGraw-Hill, pp. 1-34.

Thornalley PJ (1993) The glyoxalase system in health and disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 14(4):287-371.

Thornalley PJ (1995) Advances in glyoxalase research. Glyoxalase expression in malignancy, anti-proliferative effects of methylglyoxal, glyoxalase I inhibitor diesters and *S*-D-lactoylglutathione, and methylglyoxal-modified protein binding and endocytosis by advanced glycation endproduct receptor. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 20(1-2):99-128.

Thornalley PJ (1998) Glutathione-dependent detoxification of *alpha*-oxoaldehydes by the glyoxalase system: involvement in disease mechanisms and antiproliferative activity of glyoxalase I inhibitors. *Chemico-Biological Interactions*, 111-112:137-151.

Thornalley PJ (2002) Glycation in diabetic neuropathy: characteristics, consequences, causes, and therapeutic options. *International Review of Neurobiology*, 50:37-57.

Thornalley PJ, McLellan AC, Lo TWC, Benn J, Sönksen PH (1996) Negative association of red blood cell reduced glutathione concentration with diabetic complications. *Clinical Science*, 91:575-582.

Thornalley PJ, Langborg A, Minhas HS (1999) Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose. *Biochemical Journal*, 344:109-116.

Thornalley PJ, Yurek-George A, Argirov OK (2000) Kinetics and mechanism of the reaction of aminoguanidine with the *alpha*-oxoaldehydes glyoxal, methylglyoxal, and 3-deoxyglucosone under physiological conditions. *Biochemical Pharmacology*, 60(1):55-65.

Tichy FE, Bjorge T, Magnussen BF, Bengtsson PE, Mauss F (1998) Two-dimensional imaging of glyoxal (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) in acetylene flames using laser-induced fluorescence. *Applied Physics B*, 66(1):115-119.

Tucker JD, Taylor RT, Christensen ML, Strout CL, Hanna ML, Carrano AV (1989) Cytogenetic response to 1,2-dicarbonyls and hydrogen peroxide in Chinese hamster ovary AUXB1 cells and human peripheral lymphocytes. *Mutation Research*, 224:269-279.

Ueno H, Segawa T, Hasegawa T, Nakamuro K, Maeda H, Hiramatsu Y, Okada S, Sayato Y (1991a) Subchronic oral toxicity of glyoxal via drinking water in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 16:763-772.

Ueno H, Nakamuro K, Sayato Y, Okada S (1991b) Characteristics of mutagenesis by glyoxal in *Salmonella typhimurium*: contribution of singlet oxygen. *Mutation Research*, 251:99-107.

Ueno H, Nakamuro K, Sayato Y, Okada S (1991c) DNA lesion in rat hepatocytes induced by *in vitro* and *in vivo* exposure to glyoxal. *Mutation Research*, 260:115-119.

Ulrich P, Cerami A (2001) Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent Progress in Hormone Research*, 56:1-21.

US EPA (1997) *Exposure factors handbook*. National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, August. Available at <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=12464>.

US EPA (1999) *Determination of carbonyl compounds in drinking water by fast gas chromatography*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, September, pp. 1-38 (Method 556.1).

US EPA (2000) *DermWin*. Office of Pollution Prevention & Toxics, US Environmental Protection Agency. Available at <http://www.epa.gov/oppt/>.

Uter W, Schwanitz HJ, Lessmann H, Schnuch A (2001) Glyoxal is an important allergen for (medical care) cleaning staff. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 204(4):251-253.

von der Hude W, Behm C, Gürtler R, Basler A (1988) Evaluation of the SOS chromotest. *Mutation Research*, 203:81-94.

Wangenheim J, Bolcsfoldi G (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis*, 3(3):193-205.

Wells-Knecht KJ, Zyzak DV, Litchfield JE, Thorpe SR, Baynes JW (1995) Mechanism of autoxidative glycosylation: identification of glyoxal and arabinose as intermediates in the autoxidative modification of proteins by glucose. *Biochemistry (Washington)*, 34:3702-3709.

Whipple E (1970) The structure of glyoxal in water. *Journal of the American Chemical Society*, 92(24):7183-7186.

Whittaker M, Kersten PJ, Cullens D, Whittaker JW (1999) Identification of catalytic residues in glyoxal oxidase by targeted mutagenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 274(51):36226-36232.

Witowski J, Korybalska K, Wisniewska J, Breborowicz A, Gahl GM, Frei U, Paalick-Deetjen J, Jörres A (2000) Effect of glucose degradation products on human peritoneal mesothelial cell function. *Journal of the American Society of Nephrology*, 11(4):729-739.

Wondrak GT, Cervantes-Laurean D, Roberts MJ, Qasem JG, Kim M, Jacobson EL, Jacobson MK (2002a) Identification of *alpha*-dicarbonyl scavengers for cellular protection against carbonyl stress. *Biochemical Pharmacology*, 63:361-373.

Xu GG, Yang CQ, Deng Y (2002) Applications of bifunctional aldehydes to improve paper wet strength. *Journal of Applied Polymer Science*, 83(12):2539-2547.

Yadav GD, Gupta VR (2000) Synthesis of glyoxalic acid from glyoxal. *Process Biochemistry*, 36:73-78.

Yamaguchi M, Ishida J, Xuan-Xuan Z, Nakamura M, Yoshitake T (1994) Determination of glyoxal, methylglyoxal, diacetyl, and 2,3-pentanedione in fermented foods by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Liquid Chromatography*, 17:203-211.

Yamaguchi T, Nakagawa K (1983) Mutagenicity of and formation of oxygen radicals by trioses and glyoxal derivatives. *Agricultural and Biological Chemistry*, 47(11):2461-2465.

Younes M (1997) Freie Radikale und Sauerstoffspezies. In: Marquardt H, Schäfer SG, eds. *Lehrbuch der Toxikologie*. Heidelberg, Spektrum Akademischer Verlag.

Zhou X, Mopper K (1990) Measurement of sub-parts-per-billion levels of carbonyl compounds in marine air by a simple cartridge trapping procedure followed by liquid chromatography. *Environmental Science and Technology*, 24:1482-1485.

Zimmermann F, Mohr A (1992) Formaldehyde, glyoxal, urethane, methyl carbamate, 2,3-butanedione, 2,3-hexanedione, ethyl acrylate, dibromoacetonitrile and 2-hydroxypropionitrile induce chromosome loss in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Research*, 270:151-166.

## 添付資料 1 原資料

BAU(1997)[グリオキサール] ドイツ化学界(GDCH) 環境関連既存化学物質に関する諮問委員会 (BUA) Stuttgart, S.Hirzel, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft(BUA 報告 187)(ドイツ)

BUA 評価は、ある化学物質による健康または環境へのリスクが指摘されたとき、行政措置を推進する論拠となることを目標とする。

BUA レビューの過程で、報告書を担当する企業(通常はドイツ最大の製造業者)は、企業内の研究論文と同時に幅広い検索文献を利用し、原案を作成する。原案は、政府機関、科学界、企業からなる作業グループの複数見解に関してピアレビューに準じる。

BUA 報告の毒性学部分担当は、Berufsgenossenschaft der Chemischen Industrie(BG Chemie, Toxicological Evaluations No. 177, 1996)である。英文による BUA 報告は、1998 年に出版された。



## 添付資料 2 CICAD ピアレビュー

グリオキサールの CICAD 原案は検討のため、各国の IPCS 窓口機関、関係機関、および専門家に送られた。以下の関係各機関からコメントが寄せられた：

R. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency, Denver, CO, USA

H.S. Chan, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

R.S. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

C. Cooke, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

P. Copestake, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Sutton, United Kingdom

I. Desi, Department of Public Health, University of Szeged, Szeged, Hungary

J. Donohue, Office of Water, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

C. Elliot-Minty, Health and Safety Executive, Bootle, Merseyside, United Kingdom

L. Fishbein, Private consultant, Fairfax, VA, USA

E. Frantik, National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic

R. Gatehouse, Environment Australia, Canberra, Australia

T. Gebhart, BASF Aktiengesellschaft, Jockgrim, Germany

P. Harvey, Department of Health and Ageing, Sydney, Australia

R.F. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment, Berlin, Germany

P. Joseph, National Institute for Occupational Safety and Health, Morgantown, WV, USA

R. Morgenstern, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

T.-M. Ong, National Institute for Occupational Safety and Health, Morgantown, WV,  
USA

V. Riihimäki, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

J.L. Stauber, CSIRO Energy Technology, Bangor, NSW, Australia

K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, Luxembourg

### 添付資料 3 CICAD 最終検討委員会

ブルガリア、ヴァルナ 2003年9月8日～11日

メンバー

Dr I. Benchev, Sofia, Bulgaria

Dr R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Dr C. De Rosa, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr G. Dura, National Institute of Environment, József Fodor Public Health Centre, Budapest, Hungary

Dr L. Fishbein, Fairfax, VA, USA

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Risk Assessment, Berlin, Germany

Mr P. Howe, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, Huntingdon, Cambridgeshire, United Kingdom

Dr S. Ishimitsu, Division of Safety Information on Drug, Food and Chemicals, National Institute of Hygienic Sciences, Tokyo, Japan

Dr D. Kanungo, Central Insecticides Board, Directorate of Plant Protection, Quarantine & Storage, Ministry of Agriculture, Haryana, India

Dr J. Kielhorn, Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Hanover, Germany

Ms B. Meek, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario,  
Canada

Dr T. Morita, Division of Safety Information on Drug, Food and Chemicals, National  
Institute of Hygienic Sciences, Tokyo, Japan

Mr F.K. Muchiri, Directorate of Occupational Health and Safety Services, Nairobi,  
Kenya

Dr L. Olsen, Biological Monitoring & Health Assessment Branch, Division of Applied  
Research & Technology, National Institute for Occupational Safety and Health,  
Cincinnati, OH, USA

Dr N. Rizov, National Center of Hygiene, Medical Ecology and Nutrition, Sofia,  
Bulgaria

Dr P. Schulte, Education and Information Division, National Institute for Occupational  
Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr J. Sekizawa, Faculty of Integrated Arts and Sciences, Tokushima University,  
Tokushima, Japan

Dr F. Petrova Simeonova, Sofia, Bulgaria

Dr S. Soliman, Faculty of Agriculture, Alexandria University, El Shatby, Alexandria,  
Egypt

Dr J. Stauber, CSIRO Energy Technology, Centre for Advanced Analytical Chemistry,  
Bangor, NSW, Australia

Mr P. Watts, Toxicology Advice & Consulting Ltd, Surrey, United Kingdom

Ms D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme,  
Sydney, NSW, Australia

Dr K. Ziegler-Skylakakis, European Commission, Luxembourg

オブザーバー

Dr S. Jacobi, Degussa AG, Fine Chemicals, Hanau-Wolfgang, Germany

Mr M. Southern, Shell International Petroleum Company Ltd, London, United Kingdom

Dr W. ten Berge, DSM, Heerlen, The Netherlands

事務局

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Mr T. Ehara, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

#### 添付資料 4 略語と頭字語

AGE	終末糖化産物
BOD	生化学的酸素要求量
CAS	化学情報検索サービス
CHO	チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞
CICAD	国際簡潔文書
CML	N <sup>e</sup> -(カルボキシメチル)リシン
dC	デオキシシチジン
dG	デオキシグアノシン
DNA	デオキシリボ核酸
DNPH	ジニトロフェニルヒドラジン
EC <sub>50</sub>	50%有効濃度
ECD	電子捕獲型検出法
EHC	環境保健クライテリア
FPG	ホルムアミドピリミジン <i>N</i> -グリコシラーゼ
GC	ガスクロマトグラフィー
GSH	グルタチオン
GST-P	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ胎盤型
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
ICSC	国際化学物質安全性カード
ILO	国際労働機関
IPCS	国際化学物質安全性計画
$K_{oc}$	土壌吸着係数
$K_{ow}$	オクタノール/水分配係数
$K_p$	水透過係数
LC <sub>50</sub>	50%致死濃度
LD <sub>50</sub>	50%致死濃度
LOAEL	最小有害作用量(濃度)
LOEL	最小作用量(濃度)
MS	質量分析
MW	分子量
NOAEL	無有害作用量(濃度)
NOEC	無作用量(濃度)
NOEL	無作用量(濃度)

OECD	経済協力開発機構
PEC	予測環境濃度
PFBHA	ペンタフルオロベンジルヒドロキシルアミン
PIM	毒物情報モノグラフ
PNEC	予測無作用量(濃度)
SI	国際単位
ThOD	理論的酸素要求量
UNEP	国連環境計画
USA	アメリカ合衆国
UV	紫外線
WHO	国際保健機関

## 添付資料 5 エーロゾル暴露モデル

グリオキサールを含むエーロゾル消毒剤への暴露については、§6.2.2 で家畜小屋のケースから評価した。算定には、ハノーバー、Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine の Prof. W. Koch により開発された、予測されるエーロゾル暴露および消毒剤噴霧による吸入のための確定モデルを利用した。このモデル(Droplet Simulation Model)は、2002 年版 *Technical Notes for Guidance* に記載されている。*Human Exposure to Biocidal Products。Guidance on Exposure Estimation。最終版 2002 年 6 月*(CA-Jul02-Doc.7.2-Part2,3.4 章 p.225; European Commission, DG Environment)。

### モデル算定の想定条件

噴霧器	形式	ノズル	噴霧条件	エーロゾル径 <sup>a</sup>
Frowein "Spray Boss"	空気ばね式	大型扇形	2000 hPa; 980 ml/分	304 μm (d <sub>50</sub> ) 89 μm (d <sub>5</sub> ) 569 μm (d <sub>90</sub> )

<sup>a</sup> 分布したエーロゾルでは d<sub>x</sub> は x パーセントイル径である。

- ・ 家畜小屋散布用の市販消毒剤は一般に殺生物性成分のグリオキサール3.6(w/w)を含有し2%(v/v)溶液で利用する。
- ・ 家畜小屋面積：10×20m
- ・ 家畜小屋高さ：3m
- ・ 最終的に放出高 1m から消毒剤 6L を散布
- ・ 呼吸数：10L/分
- ・ 暴露時間：約 6 分および 15 分
- ・ 家畜小屋の換気なし
- ・ 噴霧面からの放出は計上しない



## 暴露濃度および暴露量

平均暴露濃度(mg/m<sup>3</sup>)

エアロゾルの特徴	暴露時間	
	6分	15分
肺胞腔到達性 (<4.5 μm)	0.012	0.016
喉頭到達性 (<10 μm)	0.023	0.031
総吸入性	0.024	0.032

平均吸入用量 (mg)

エアロゾルの特徴	暴露時間	
	6分	15分
肺胞腔到達性(<4.5 μm)	0.0008	0.0025
喉頭到達性(<10 μm)	0.0015	0.0045
総吸入性	0.0016	0.0048

## 国際化学物質安全性カード

グリオキサール(40%溶液)

ICSC番号:1162

グリオキサール(40%溶液)  
GLYOXAL(40% solution)  
1,2-Ethanedione  
Biformal  
Ethanedial  
Oxalaldehyde  
 $C_2H_2O_2$  /  $OHCHO$   
分子量 58.0

CAS登録番号:107-22-2  
RTECS番号:MD2700000  
ICSC番号:1162  
EC番号:605-016-00-7

災害／ 暴露のタイプ	一次災害／ 急性症状	予防	応急処置／ 消火薬剤
火災	可燃性。	裸火禁止。	二酸化炭素、泡消火薬剤、粉末消火薬剤。
爆発			
身体への暴露		あらゆる接触を避ける！	
吸入		局所排気または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。
皮膚	発赤。	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。多量の水かシャワーで皮膚を洗い流す。
眼	発赤、痛み。	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取	腹痛、吐き気、嘔吐。	作業中は飲食、喫煙しない。	口をすすぐ。医療機関に連絡する。
漏洩物処理		貯蔵	包装・表示
・漏れた液やこぼれた液を密閉式の容器に出来る限り集める。 ・顔面シールドを用いる。 ・(個人用保護具:有機ガスおよび蒸気用フィルター付マスク)		・密封。	・EU分類 記号: Xn R: 20-36/38-43-68 S: (2-)36/37 Note: B

重要データは次ページ参照

ICSC番号:1162

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS/CEC 1993

## 国際化学物質安全性カード

グリオキサール(40%溶液)

ICSC番号:1162

<b>重 要 デ ー タ</b>	<p><b>物理的状態:</b> 外観: 無色～淡黄色の液体</p> <p><b>物理的危険性:</b></p> <p><b>化学的危険性:</b> 水溶液は弱酸である。</p> <p><b>許容濃度:</b> TLV:(inhalable aerosol and vapor) 吸入性エアロゾルおよび蒸気) 0.1 mg/m<sup>3</sup>(TWA); A4(人における発がん性が分類できていない物質); SEN(感作物質) (ACGIH 2004) (訳注:詳細は ACGIH の TLVs and BEIs を参照) MAK:皮膚吸収(H); 皮膚感作(Sh); Carcinogen category発がん性力ゴロー:3B (DFG 2004) (訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)</p>	<p><b>暴露の経路:</b> 体内への吸収経路: 蒸気の吸入、エアロゾルの吸入、経皮、経口摂取</p> <p><b>吸入の危険性:</b> 20℃で気化すると、空気が汚染されてきわめて急速に有害濃度に達することがある。</p> <p><b>短期暴露の影響:</b> 眼、皮膚を刺激する。</p> <p><b>長期または反復暴露の影響:</b> 反復または長期の接触により、皮膚感作を引き起こすことがある。</p>
<b>物理的性質</b>	・沸点: 104℃ ・融点: -14℃ ・比重(水=1): 1.27	・蒸気圧: 2.4 kPa(20℃) ・相対蒸気密度(空気=1): 1.27 ・引火点: > 100℃ ・発火温度: 285℃ ・log Pow (オクタノール/水分配係数): -0.85
<b>環境に関するデータ</b>		
<b>注</b>		
・この物質は結晶性の二水和物(60%グリオキサール)として市販されている。 ・作業衣を家に持ち帰ってはならない。		
<b>付加情報</b>		
<b>ICSC番号:1162 更新日: 2003.05</b>	<b>グリオキサール(40%溶液)</b>	

© IPCS, CEC, 1993

訳注:掲載のICSC日本語版は本CICAD日本語版作成時のものです。ICSCは更新されることがあります。

<http://www.nihs.go.jp/ICSC/> を参照してください。

表1: グリオキサール・工業用グリオキサール水溶液(40%)の物理的・化学的性質

性質	数値	参考文献
<b>グリオキサール</b>		
相対分子量	58.04	
密度 (g/cm <sup>3</sup> )	1.14 (20 °C)	Lite (1995)
屈折率	1.3826 (20 °C)	Lite (1995)
融点 (°C)	15	Brabec (1993)
沸点 (°C)	50.4 (101.3 kPa)	Lite (1995)
蒸気圧 (kPa)	29.33 (~20 °C)	Brabec (1993)
n-オクタノール/水分配係数 (log K <sub>ow</sub> )	-1.65 (計算値)	本報告 <sup>a</sup>
	-0.85 (測定値)	BASF AG (1988)
水溶解度 (g/L)	600 (25 °C)	Hoechst AG (1994)
ヘンリー定数 (Pa·m <sup>3</sup> /mol)	≤3.38 × 10 <sup>-4</sup> (25 °C、測定値)	Betterton & Hoffmann (1988)
	(無次元ヘンリー定数) ≤1.36 × 10 <sup>-7</sup>	
<b>40% グリオキサール水溶液</b>		
蒸気圧 (kPa)	2.03 (20 °C)	BASF AG (personal communication, 2003)
密度 (g/cm <sup>3</sup> )	1.27 (20 °C)	Hoechst AG (1993)
粘度 (mPa·s)	5~10 (23 °C)	BASF AG (1991)
凝固点 (°C)	~-10	Hoechst AG (1993)
水溶液pH	2.1~2.7	Lundberg (1995)
<sup>a</sup> KowWin v.1.66を使用		

表 2: グリオキサールの水生・陸生毒性

試験種(報告の試験法)	エンドポイント(影響)	濃度 (mg/L)	参考文献
<b>バクテリア</b>			
<i>Pseudomonas putida</i> (細胞増殖の阻害)	16 時間 EC <sub>10</sub>	46	Hoechst AG (1989)
	16 時間 EC <sub>50</sub>	134	
	16 時間 EC <sub>100</sub>	389	
<i>Pseudomonas putida</i> (呼吸抑制)	EC <sub>50</sub>	500	Gerike & Gode (1990)
<i>Photobacterium phosphoreum</i> (生体発光の阻害)	5 分間 EC <sub>10</sub>	755 ± 55	Chou & Que Hee (1992)
	15 分間 EC <sub>50</sub>	554 ± 34	
	25 分間 EC <sub>90</sub>	429 ± 26	
嫌気性菌 (非特定) (ガス発生の阻害)	24 時間 EC <sub>50</sub>	200	Hoechst AG (1984f)
	24 時間 EC <sub>90</sub>	625	
<b>藻類</b>			
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (旧名 <i>Selenastrum capricornutum</i> ) (成長の抑制)	96 時間 EC <sub>50</sub>	149	Bollman et al. (1990)
<b>無脊椎動物</b>			
<i>Daphnia magna</i> ダフニア・マグナ(ミジンコ) (詳細不明)	24 時間 EC <sub>50</sub>	430	OECD (1992)
<b>脊椎動物</b>			
<i>Brachydanio rerio</i> (ゼブラダニオ) (詳細不明)	24 時間 LC <sub>50</sub>	1200	Hoechst AG (1991b)
	48 時間 LC <sub>50</sub>	760	
<i>Leuciscus idus melanotus</i> (ウグイの一種) (詳細不明)	48 時間 LC <sub>50</sub>	> 680	BUA (1997)
	96 時間 LC <sub>50</sub>	460~680	
<i>Pimephales promelas</i> (ファットヘッド・ミノウ) (死亡)	24 時間 LC <sub>50</sub>	550	Conway et al. (1983)
	48 時間 LC <sub>50</sub>	230	
	96 時間 LC <sub>50</sub>	215	
<i>Rhombus maximus</i> (ターボット) (死亡、異常行動)	48 時間 EC <sub>50</sub>	> 500	Hoechst AG (1990)
	96 時間 EC <sub>50</sub>	> 500	
<b>植物</b>			
<i>Helianthus tuberosus</i> (キクイモ) (根莖フラグメントの増殖抑制)	EC <sub>50</sub>	136	BUA (1997)
	NOEC	68	