

4-tert-ブチルフェノールのラットを用いた強制経口投与による肝中期発がん性試験

株式会社 DIMS 医科学研究所

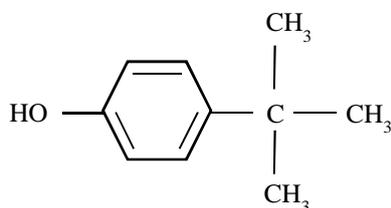
1 被験物質

1.1 名称等

名称 : 4-tert-ブチルフェノール (4-tert-butylphenol)
 別名 : ブチルフェン、1-ヒドロキシ-4-tert-ブチルベンゼン、p-tert-ブチルフェノール
 CAS No. : 98-54-4

1.2 構造式及び分子量

構造式 :



分子量 : 150.22

1.3 物理化学的性状等 (文献1)

外観及び性状 : 白色薄片
 融点 : 98
 沸点 : 237
 蒸気圧 : 0.5 Pa (20)、30 Pa (50)
 溶解性 : 水 : 610 mg/L (25)、アルコール、エーテル : 可溶

1.4 製造・輸入量 (文献2-4)

製造・輸入量 : 10,000~100,000 t の範囲 (2001 年度) 24,186 t (2004 年度) 30,000 t (2011 年度)

1.5 用途 (文献2)

用途 : ポリカーボネート樹脂の分子量調節剤、油溶性フェノール樹脂 (接着剤、インキ、ワニスなど)、各種合成樹脂変改質剤、香料原料、安定剤原料 (塩化ビニル)、界面活性剤などとして使われる。

1.6 許容濃度等

管理濃度 : 未設定
 ACGIH の TLV-TWA : 未設定
 日本産業衛生学会の許容濃度 : 未設定
 IARC の発がん性分類 : 未設定

1.7 遺伝毒性

細菌を用いたいくつかの復帰突然変異試験（文献 5, 6）、ラットリンパ球（文献 5）及びラット肝臓の上皮由来培養細胞（文献 7）における染色体異常試験やマウスリンフォーマ試験（文献 5）において陰性の結果を示したが、CHL/IU 培養細胞の染色体異常試験で染色体の構造異常や倍数体細胞を誘発した（文献 8）。マウスにおける小核試験では、骨髄における小核出現頻度や幼弱赤血球の比率に有意な差はなく陰性であった（文献 9）。従って、遺伝毒性を有する可能性は低いと考えられる。

2 目的

2 段階発がんモデルによるラット肝中期発がん性試験(伊東法)を用いて、4-*tert*-ブチルフェノールの肝発がんプロモーション作用の有無を検索し、その発がん性を予測した。

3 方法

試験は、被験物質投与群 3 群、陰性（媒体）対照群及び陽性対照群の計 5 群の構成で、各群とも 20 匹の F344 雄ラットを用いた。起始物質としてジエチルニトロソアミン（DEN）200 mg/kg を単回腹腔内投与した（以降、DEN 処置と表記）。DEN 処置後、第 3 週目より 6 週間、トウモロコシ油に懸濁した被験物質を 0（媒体対照群）、20、100、500 mg/kg の用量で毎日 1 回、強制経口投与し、また陽性対照群としてフェノバルビタールナトリウム（S.PB）を 500 ppm の濃度で混餌投与した。なお、DEN 処置後、第 3 週目の終わりに肝臓の 2/3 切除手術（以後、PH と表記）を行った。投与終了日の翌日に生存動物を安楽死させ、肝臓の前腫瘍性病変である胎盤型 Glutathione S-transferase（GST-P）陽性細胞巢の発生を検査した。

4 投与量設定の理由

被験物質 4-*tert*-ブチルフェノールは、ラットでの経口投与 LD50 値が 5,360 mg/kg であり（文献 10）、反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験の NOAEL が 200 mg/kg/day であると報告されている（文献 11）。また、ラットに 51 週間混餌投与（1.5%；換算値 1.07 g/kg/day）すると前胃に過形成病変を誘発し（文献 12）、また、ハムスターへの 20 週間混餌投与（1.5%；換算値 1.25 g/kg/day）では前胃に過形成及び乳頭腫様病変の発生を認めている（文献 13）。これらの情報に基づき、「4-*tert*-ブチルフェノールのラットを用いた強制経口投与による肝中期発がん性試験の用量設定試験（文献 14）を実施した。DEN 処置を行った雄の F344 系ラットに、その 2 週後より 0、500 及び 1000 mg/kg/day の用量で被験物質を 3 週間反復経口投与し、投与開始 1 週後に PH を実施した。その結果、1000 mg/kg/day の用量では、6 例中 1 例に異常呼吸、腹部膨満、下痢がみられ瀕死状態となったため安楽殺したところ、前胃粘膜の剥離及び結節がみられた。なお、前胃の結節は計画屠殺した同群の 5 例中 1 例にもみられた。また、同群では体重の有意な低値、及び肝臓重量体重比の有意な高値がみられた。500 mg/kg/day では、死亡又は瀕死動物はみられなかった。前胃の結節が、計画屠殺した同群の 6 例中 1 例にみられた。また、同群では体重の有意な低値及び肝臓重量体重比の有意な高値がみられた。

以上の結果から、生存率、体重、肝臓重量の変動を基に本試験の投与量は最高用量を 500 mg/kg/day とし、以下公比 5 で除した 100 及び 20 mg/kg/day を選択した。

5 結果

一般状態では、500 mg/kg/day 群の少数例で流涎がみられた。また、体重では 500 mg/kg/day 群で有意な低値がみられた（図 1）。肉眼的病理学検査では、500 mg/kg/day 群の 1 例に、前胃の境界縁に変色点がみられ、病理組織学的検査では、500 mg/kg/day 群で前胃境界縁の過角化が有意にみられ、前胃及び前胃境界縁では扁平上皮過形成がみられた。肝臓重量では、500 mg/kg/day 群の相対重量で有意な高値を示したが（表 1）、病理組織学的検査では、被験物質投与の影響はみられなかった。また、肝臓の GST-P 陽性細胞巢の定量的解析では、500 mg/kg/day 群においても対照群と比較して統計学的な有意差はみられなかった（表 2）。なお、陽性対照群では肝臓の GST-P 陽性細胞巢の個数及び面積が、ともに媒体対照群と比較して有意な高値を示し、肝発がんプロモーション作用が明確に検出されていることから、本試験は適切に実施されていた。

6 結論

4-*tert*-ブチルフェノールは、ラット肝臓に対して、発がんプロモーション作用を示さないと結論した。

7 文献

- 1) O'neil MJ (Eds.) The Merck Index : An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals 14th ed. Merck & Co., Inc, 2006.
- 2) 化学工業日報社 . 16373 の化学商品 . 化学工業日報社 . 2013 .
- 3) 経済産業省 . 一般化学物質の製造・輸入数量に関する実態調査(平成 13 年度実績)の確報値 . 2005 .
- 4) 経済産業省 . 一般化学物質の製造・輸入数量 (23 年度実績) について (公表) . 2013 .
- 5) OECD SIDS. P-TERT-BUTYLPHENOL, 2000. (available from <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/98544.pdf#search='oecd+unep+ptertbutylphenol'>)
- 6) 厚生省 . p-*tert*-ブチルフェノールの細菌を用いる復帰突然変異試験 . 生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修, 化学物質点検推進連絡協議会編 . 化学物質毒性試験報告, 4, 295-299, 1996.
- 7) Dean BJ, Brooks TM, Hodson-Walker G, and Hutson DH. Genetic toxicology testing of 41 industrial chemicals. Mutat. Res., 153, 57-77, 1985.

- 8) 厚生省 . *p-tert*-ブチルフェノールのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 . 生活衛生局企画課生活化学 4, 301-304, 1996.
- 9) 厚生省 . *p-tert*-ブチルフェノールのマウスを用いる小核試験 . 生活衛生局企画課生活化学 10, 69-72, 2003.
- 10) Klonne DR, Myers RC, Nachreiner DJ, and Homan ER. Acute toxicity and primary irritation of para-tertiary-butylphenol. Drug and Chem. Toxicol., 11, 43-54, 1988.
- 11) 厚生省 . *p-tert*-ブチルフェノールのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖毒性併合試験 . 生活衛生局企画課生活化学 4, 281-293, 1996.
- 12) Hirose M, Fukushima S, Kurata Y, Tsuda H, Tatematsu M, and Ito N. Modification of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced forestomach and glandular stomach carcinogenesis by phenolic antioxidants in rats. Cancer Res., 48, 5310-5315, 1988.
- 13) Hirose M, Inoue T, Asamoto M, Tagawa Y, and Ito N. Comparison of the effects of 13 phenolic compounds in induction of proliferative lesions of the forestomach and increase in the labelling indices of the glandular stomach and urinary bladder epithelium of Syrian golden hamsters. Carcinogenesis, 7, 1285-1289, 1986.
- 14) 萩原昭裕「4-*tert*-ブチルフェノールのラットを用いた強制経口投与による肝中期発がん性試験の用量設定試験 (試験番号：14149)」株式会社 DIMS 医科学研究所 . 2014 .

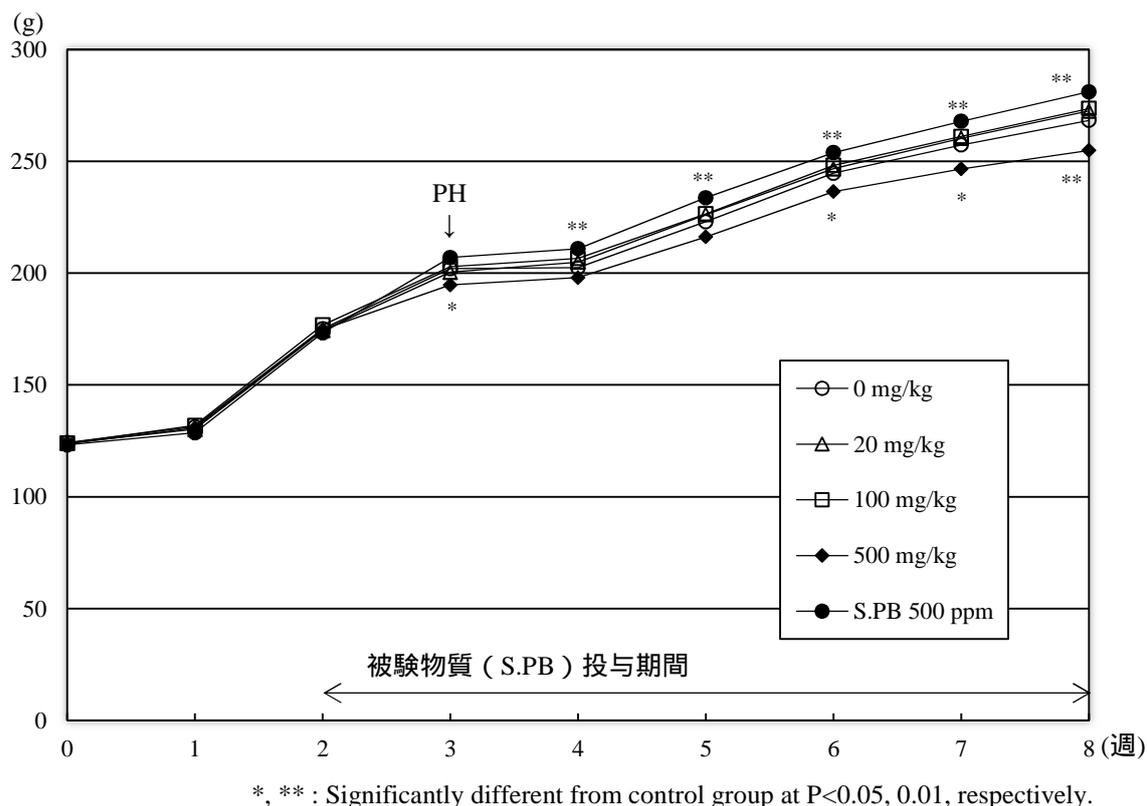


図1 4-tert-ブチルフェノールの肝中期発がん性試験における体重推移

表1 4-tert-ブチルフェノールの肝中期発がん性試験における肝臓重量結果

群	投与量 (mg/kg/day)	検索匹数	剖検日体重 ^a (g)	肝臓絶対重量 (g)	肝臓相対重量 (%)
1	0	20	256.8 ± 10.6	6.0337 ± 0.3587	2.3491 ± 0.0908
2	20	20	259.9 ± 11.4	6.1541 ± 0.3479	2.3677 ± 0.0816
3	100	20	260.0 ± 11.6	6.2669 ± 0.4234	2.4095 ± 0.1030
4	500	20	237.8 ± 12.0**	6.1245 ± 0.2768	2.5774 ± 0.0597**
5	S.PB 500 ppm	18	262.3 ± 10.5	8.3063 ± 0.3883**	3.1662 ± 0.0699**

a : The value presented were obtained after the animals were fasted overnight.

** : Significantly different from control group at P<0.01.

表2 4-tert-ブチルフェノールの肝中期発がん性試験における免疫組織化学的検査結果

群	投与量 (mg/kg/day)	検索 匹数	GST-P 陽性細胞巢	
			陽性細胞巢数 (No./cm ²)	陽性細胞巢面積 (mm ² /cm ²)
1	0	20	4.130 ± 1.469	0.344 ± 0.148
2	20	20	5.081 ± 1.530	0.407 ± 0.136
3	100	20	4.140 ± 1.349	0.333 ± 0.154
4	500	20	4.330 ± 2.155	0.318 ± 0.207
5	S.PB 500 ppm	18	6.501 ± 1.631**	0.620 ± 0.238**

** : Significantly different from control group at P<0.01.