

1 被験物質

1.1 名称等

名称 : 2-イソプロピルフェノール
2-Isopropylphenol
製造元 : 東京化成工業株式会社
CAS No. : 88-69-7
ロット番号 : 53A8D
純度 : 99.7%
分子量 : 136.19

1.2 物理化学的性状等 (文献 1)

外観及び性状 : 無色～黄色の液体
融点 : 16℃
沸点/沸騰範囲 : 214℃
溶解性 : 情報なし

1.3 製造・輸入量及び用途

製造・輸入量 : 2000 – 10,000 t (H28 年度)
用途 : 殺虫剤原料、酸化防止剤原料

1.4 有害性情報

急性毒性 (文献 1)

LD₅₀ (マウス静脈内投与) : 100 mg/kg

遺伝毒性

Bhas42 形質転換試験 : 陽性 (H30 年度)

2 目的

F344/DuCrIj系ラットを用いた肝中期発がん性試験 (伊東法) を用いて、2-イソプロピルフェノールの肝臓に対する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、コーン油に溶解した被験物質を 0 (媒体対照群)、200、400 及び 800 mg/kg/day の用量で毎日 1 回、強制経口投与し、陽性対照群には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) 陽性細胞巢の個数と面積を計測した。

4 投与量設定の理由

被験物質の投与量は、2週間反復投与毒性試験(株式会社 DIMS 医科学研究所、試験番号 19547)及び用量設定試験(株式会社 DIMS 医科学研究所、試験番号 19553)の結果を基に決定した。

雄 F344/DuCrIj ラットに被験物質を 0、400、600 及び 800 mg/kg/day の用量で 2 週間強制経口投与した結果、すべての群において死亡はみられず、600 及び 800 mg/kg/day 群で一般状態及び体重において、被験物質投与による毒性影響がみられ、さらに肝臓への毒性影響が示唆されたことから、肝中期発がん性試験の用量設定試験に用いる用量は高用量を 800 mg/kg/day、低用量を 600 mg/kg/day に設定した。

用量設定試験では、本試験と同様に DEN 処置及び PH を実施し、被験物質を 3 週間強制経口投与した。その結果、一般状態において、被験物質の影響と考えられる歩行失調、自発運動の低下が被験物質投与群で観察され、これらの症状は用量に依存して頻度及び程度が増強した。さらに、体重及び摂餌量では、800 mg/kg/day 群で有意な低値が、器官重量では、600 及び 800 mg/kg/day 群で肝臓の絶対重量及び相対重量の有意な高値が認められたことから、800 mg/kg/day の用量は肝中期発がん性試験において毒性兆候を示す最小限の用量であると判断し、本試験における用量は、800 mg/kg/day を最高用量とし、以下、公比 2 で除した 400 mg/kg/day 及び 200 mg/kg/day に設定した。

5 結果

被験物質による影響として、800 mg/kg/day 群では、体重(図 1)の有意な低値が認められた。一般状態では、被験物質の影響と考えられる腹臥位、側臥位、自発運動の低下、自発運動の消失、歩行失調及び浅速呼吸が被験物質投与群で観察され、これらの症状は用量に依存して頻度及び程度が増強した。症状がみられた動物のうち、400 mg/kg/day 群で 1 例が死亡し、800 mg/kg/day 群では死亡あるいは瀕死期動物が各 1 例みられた。

肝臓重量(表 1)では、被験物質投与群において絶対重量及び相対重量が用量に依存して有意な高値を示し、病理組織学的検査では、800 mg/kg/day 群で汎小葉性の肝細胞肥大がみられ、被験物質の影響と考えられたが、200 及び 400 mg/kg/day 群では病理組織学的変化がみられなかったことから、被験物質投与による肝臓への影響は軽微であると考えられた。

肝臓の GST-P 陽性細胞巢の個数及び面積の定量的解析(表 2)では、被験物質投与群において対照群との間に統計学的な有意差がみられず、発がんプロモーション作用は検出されなかったと判断した。

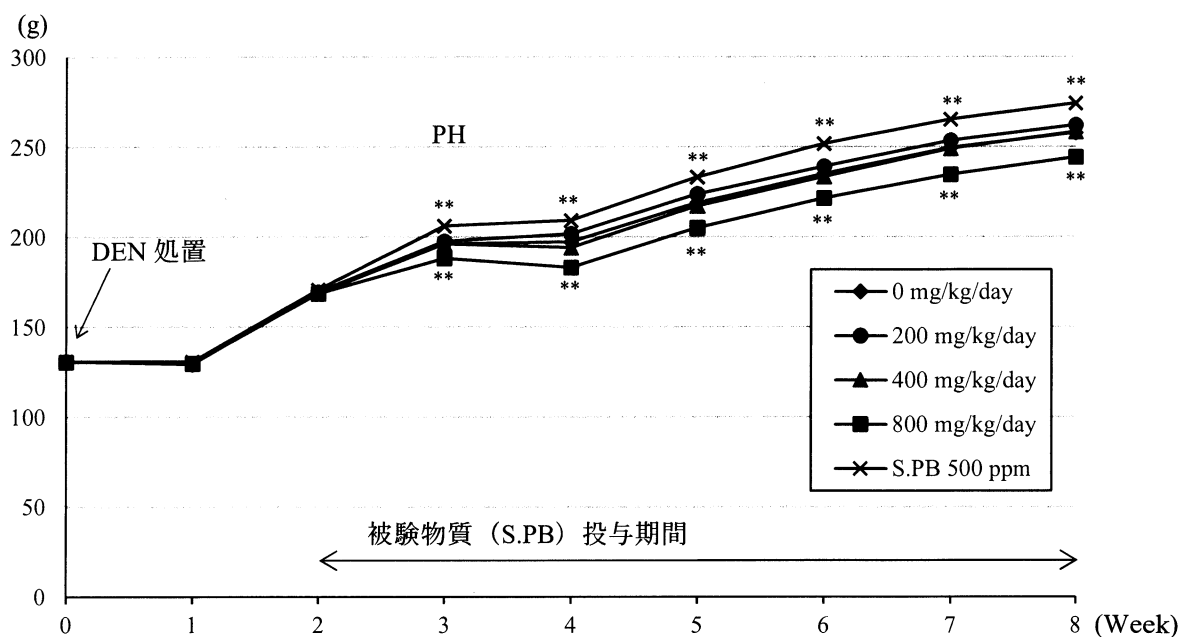
陽性対照群では、体重及び摂餌量の有意な高値、肝臓重量の有意な高値が認められ、病理組織学的検査では S.PB 投与により認められる変化が観察された。また、GST-P 陽性細胞巢は個数及び面積のいずれも統計学的に有意な高値が認められたことから、肝発がんプロモーション作用が明確に検出され、本試験の妥当性が示された。

6 結論

2-イソプロピルフェノールは、本試験条件下において、肝発がんプロモーション作用はないと判断された。

7 文献

- 1) 安全データシート 2-イソプロピルフェノール 東京化成工業株式会社、2018.



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

図1 2-イソプロピ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 2-イソプロピ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

投与量 (mg/kg/day)	有効 動物数	剖検日体重 ^a (g)	肝臓絶対重量 (g)	肝臓相対重量 (%)
0	20	247.2 ± 8.3	5.773 ± 0.301	2.334 ± 0.084
200	20	250.8 ± 12.1	6.196 ± 0.415**	2.469 ± 0.090**
400	19	245.2 ± 10.8	6.658 ± 0.393**	2.716 ± 0.099**
800	18	229.9 ± 9.4**	7.163 ± 0.338**	3.117 ± 0.109**
S.PB 500 ppm	17	256.4 ± 12.8*	8.147 ± 0.567**	3.175 ± 0.098**

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

*, **: Significantly different from the vehicle control group at $P < 0.05, 0.01$.

表2 2-イソプロピ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

投与量 (mg/kg/day)	有効 動物数	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)
0	20	3.441 ± 0.937	0.392 ± 0.225
200	20	2.863 ± 1.071	0.307 ± 0.159
400	19	3.084 ± 1.131	0.280 ± 0.150
800	18	2.817 ± 1.236	0.253 ± 0.173
S.PB 500 ppm	17	4.641 ± 1.390**	0.633 ± 0.258**

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