

4-*tert*-ブチルカテコールの経口投与（混餌）によるがん原性試験結果

日本バイオアッセイ研究センター

1 被験物質

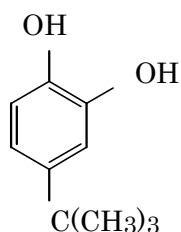
1-1 名称等

名称：4-*tert*-ブチルカテコール (4-*tert*-Butylcatechol)別名：4-*tert*-ブチルピロカテコール

CAS No.：98-29-3

1-2 構造式及び分子量（文献 1）

構造式：



分子量：166.22

1-3 物理化学的性状等（文献 1、2）

性状：白色～うすい赤褐色の固体

比重：1.049(60/25℃)

融点：53 °C

溶解性：水に難溶、エタノール、アセトンに易溶

1-4 製造量、製造業者（文献 1）

製造・輸入量：不明

製造業者：DIC

1-5 用途（文献 1）

重合禁止剤（スチレンモノマー、ブタジエン、クロロプレン、塩化ビニルなど）、酸化防止剤（ポリマー、油剤など）、各種有機化合物の安定剤

1-6 許容濃度等

管理濃度：なし

日本産業衛生学会：未設定

ACGIH：未設定

IARC：未評価

【参考】構造類似物質の許容濃度等

カテコール (CAS No.120-80-9)

ACGIH：TLV-TWA 5ppm

IARC：グループ 2B

1-7 遺伝毒性

4-*tert*-ブチルカテコールの微生物を用いる復帰突然変異試験では、ネズミチフス菌TA97、TA98、TA100、TA102、TA104、TA1535、TA1537、TA1538 菌株、大腸菌 WP2、WP2uvrA 菌株及び酵母菌 JD1 株において、代謝活性化の有無にかかわらず陰性の結果を示した(文献 3、4)。

また、ラット 培養肝細胞を用いた染色体異常試験で陰性の結果を示した(文献 4)。

一方、マウスリンパ腫細胞 L5178Y を用いた遺伝子突然変異試験では、陽性を示した(文献 5)。

げっ歯類を用いる小核試験においては、ラットに 1 回腹腔内投与した場合の骨髓細胞、マウスに 14 週間混餌投与した場合の末梢血の両者とも陰性であった(文献 3)。

なお、今般、日本バイオアッセイ研究センターにおいて、チャイニーズハムスター培養細胞 (CHL/IU)を用いた染色体異常試験を実施したところ、陽性の結果(最小D20値は、48時間処理で0.0039 mg/mL)を示した(未公表)。

2 目的

4-*tert*-ブチルカテコールのがん原性を検索する目的でラットとマウスを用いた混餌経口投与による 長期試験を実施した。

3 方法

試験は、ラット (F344/DuCrIj) とマウス (B6D2F1/Crlj) を使い、被験物質投与群 3群と対照群 1群の計 4群の構成で、各群雌雄とも 50匹とし、合計ラット400匹、マウス400匹を使用した。

被験物質の投与は、4-*tert*-ブチルカテコールを混合した飼料を動物に自由摂取させることにより行った。

投与濃度は、ラットは雌雄とも 0 (対照群)、444、1333及び4000 ppm (重量比 w/w) としの3段階 (公比 3) に設定し、マウスは、雄は 0 (対照群)、1250、2500及び 5000 ppm、雌は 0 (対照群) 2500、5000及び 10000 ppm (重量比 w/w) の3段階 (公比 2) に設定した。

観察、検査として、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

4 結果

4-1 ラット

試験の結果、被験物質投与群において、生存率は雌雄とも対照群と比較して差はみられなかった（図1）。

一般状態の観察では、被験物質の代謝物を含む尿によると考えられる外陰部周囲の被毛の着色（褐色）が雌雄の1333 ppm以上の群に認められた。

体重の低値が、雌雄の1333ppm以上の群で投与期間を通して認められた（図2）。

摂餌量では、雌雄の4000 ppm群で投与期間を通して低値が認められた。

病理組織学的検査の結果は次のとおり。

—雄—

1) 腫瘍性病変（表1）

<胃>

前胃の扁平上皮乳頭腫の発生（対照群：0匹, 0%、444 ppm群：1匹, 2%、1333 ppm群：1匹, 2%、4000 ppm群：10匹, 20%）は、Peto検定（有病率法）とCochran-Armitage検定で増加傾向を示し、Fisher検定で4000 ppm群に増加がみられた。また、4000 ppm群における発生は、当センターのヒストリカルコントロールデータの範囲（最小0%～最大2%、平均発生率0.2%）を超えた。従って、前胃の扁平上皮乳頭腫の発生増加は投与による影響と考えられた。

<舌>

扁平上皮乳頭腫の発生（対照群：0匹, 0%、444 ppm群：0匹, 0%、1333 ppm群：0匹, 0%、4000 ppm群：2匹, 4%）が4000 ppm群のみにみられ、これは当センターのヒストリカルコントロールデータの範囲（最小0%～最大4%、平均発生率0.3%）内であった。

また、扁平上皮癌の発生（対照群：0匹, 0%、444 ppm群：0匹, 0%、1333 ppm群：1匹, 2%、4000 ppm群：1匹, 2%）も1333 ppm群と4000 ppm群にみられたが、いずれも当センターのヒストリカルコントロールデータの範囲（最小0%～最大2%、平均発生率0.1%）内であった。

扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌を合わせた発生（対照群：0匹, 0%、444 ppm群：0匹, 0%、1333 ppm群：1匹, 2%、4000 ppm群：3匹, 6%）は、Peto検定（有病率法、死亡率法+有病率法）とCochran-Armitage検定で増加傾向を示したが、ヒストリカルコントロールデータの範囲（最小0%～最大6%、平均発生率0.4%）内であった。

<食道>

扁平上皮乳頭腫の発生（対照群：0匹, 0%、444 ppm群：0匹, 0%、1333 ppm群：0匹, 0%、4000 ppm群：1匹, 2%）が4000 ppm群のみにみられた。この腫瘍は当センターのヒストリカルコントロールデータにはみられない極めて稀な腫瘍であった。

<耳道腺>

良性の耳道腺腫瘍と悪性の耳道腺腫瘍を合わせた発生（対照群：1 匹，2%、444 ppm 群：0 匹，0%、1333 ppm 群：1 匹，2%、4000 ppm 群：3 匹，6%）は、Peto 検定（死亡率法）で増加傾向を示し、4000 ppm 群の発生は、当センターのヒストリカルコントロールデータの範囲（最小 0%～最大 4%、平均発生率 0.9%）を 1 匹超えた。

しかし、良性腫瘍の発生（対照群：1 匹，2%、444 ppm 群：0 匹，0%、1333 ppm 群：1 匹，2%、4000 ppm 群：2 匹，4%）と悪性腫瘍の発生（対照群：0 匹，0%、444 ppm 群：0 匹，0%、1333 ppm 群：0 匹，0%、4000 ppm 群：1 匹，2%）はいずれも当センターのヒストリカルコントロールデータの範囲（良性、悪性いずれも最小 0%～最大 4%）内であった。

また、対照群にも発生が 1 匹みられていることから、良性の耳道腺腫瘍と悪性の耳道腺腫瘍を合わせた腫瘍の発生増加は、投与による影響とは考えなかった。

その他、甲状腺の C-細胞腺腫の発生が、Fischer 検定で 4000 ppm 群で統計的に有意な減少を示した。

2) 非腫瘍性病変

<胃>

前胃の過形成が 4000 ppm 群で増加した。

—雌—

1) 腫瘍性病変（表 2）

<胃>

前胃の扁平上皮乳頭腫の発生（対照群：0 匹，0%、444 ppm 群：0 匹，0%、1333 ppm 群：2 匹，4%、4000 ppm 群：6 匹，12%）は、Peto 検定（有病率法）と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示し、Fisher 検定で 4000 ppm 群に増加がみられた。また、4000 ppm 群における発生は、当センターのヒストリカルコントロールデータの範囲（最小 0%～最大 4%、平均発生率 0.4%）を超えた。従って、前胃の扁平上皮乳頭腫の発生増加は投与による影響と考えられた。

また、前胃の扁平上皮癌の発生が 444 ppm 群の 1 匹に認められたが、この腫瘍は当センターのヒストリカルコントロールデータに発生がみられない極めて稀な腫瘍であった。

その他、子宮の子宮内膜間質性ポリープの発生が、Fisher 検定で 1333 ppm 群で統計的に有意な増加を示したが、投与濃度に対応した増加ではなかった。

また、乳腺の線維腺腫の発生が、1333 ppm 以上の群で統計的に有意な減少を示し、Cochran-Armitage 検定で減少傾向を示した。

2) 非腫瘍性病変

<胃>

前胃の過形成が 4000 ppm 群で増加した。

また、腺胃の潰瘍が 4000 ppm 群で減少した。

<脾臓>

ヘモジデリン沈着が 1333 ppm 以上の群で増加した。

その他、下垂体の過形成が 444 ppm 群で増加したが、投与濃度に対応した増加ではなかった。

4-2 マウス

試験の結果、被験物質投与群において、生存率は雌雄とも対照群と比較して差はみられなかった (図 3)。

一般状態の観察では、雌雄とも被験物質の投与と関連のある所見は認められなかった。

体重の低値が、雄の 5000 ppm と雌の 5000 ppm 以上の群で投与期間を通して、また、雄の 2500 ppm 群では投与期間中期に、雌の 2500 ppm 群では投与初期から終期にかけて認められた (図 4)。

摂餌量は、雄では 2500 ppm 以上の群で主に投与期間中期に、雌では 5000 ppm 以上の群で投与期間初期から終期にかけて低値が認められた。

病理組織学的検査の結果は次のとおり。

—雄—

1) 腫瘍性病変 (表 3)

<胃>

前胃の扁平上皮乳頭腫の発生 (対照群: 0 匹, 0%、1250 ppm 群: 0 匹, 0%、2500 ppm 群: 2 匹, 4%、5000 ppm 群: 5 匹, 10%) は Peto 検定 (有病率法) と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示し、Fisher 検定で 5000 ppm 群に増加がみられた。また、2500 ppm 群と 5000 ppm 群における発生は当センターのヒストリカルコントロールデータの範囲 (最小 0%~最大 2%、平均発生率 0.3%) を超えた。従って、前胃の扁平上皮乳頭腫の発生増加は投与による影響と考えられた。

また、前胃の扁平上皮癌が 1250 ppm で 1 匹発生したが、この発生は低濃度のみの発生であり、かつヒストリカルコントロールデータの範囲 (最小 0%~最大 2%、平均発生率 0.04%) 内であった。

また、腺胃の腺癌が 5000 ppm 群の 1 匹に認められ、この腺癌は腺胃の幽門部にみられた。腺胃の腺癌は当センターのヒストリカルコントロールデータにはみられない極めて稀な腫瘍であった。

その他、肝臓の肝細胞癌の発生が Cochran-Armitage 検定で減少傾向を示した。

2) 非腫瘍性病変

<胃>

腺胃の過形成が 1250 ppm 以上の群で発生が増加し、その程度も増強した。腺胃の過形成は通常加齢により、前胃との境界部から胃底腺部に認められる変化であり、対照群にも認められる変化であるが、投与群では通常みられる過形成に加え、幽門部の上皮の増殖が認められた。

その他、アミロイド沈着の発生が 5000 ppm 群で増加した。アミロイド沈着はアミロイド蛋白が血管壁や組織内に沈着する変化である。

<精巣>

アミロイド沈着の発生が 5000 ppm 群で増加した。

その他、精巣の鉍質沈着の発生減少が 5000 ppm 群にみられた。

—雌—

1) 腫瘍性病変 (表 4)

投与群に被験物質投与によると考えられる腫瘍の発生増加はみられなかった。

なお、肺の細気管支-肺胞上皮腺腫の発生が 2500 ppm 群において Fisher 検定で統計的に有意な減少を示し、下垂体の腺腫が 10000 ppm 群において Fisher 検定で統計的に有意な減少を示し、Cochran-Armitage 検定で減少傾向を示した。

また、ハーダー腺の腺腫が Cochran-Armitage 検定で減少傾向を示した。

2) 非腫瘍性病変

<肺>

アミロイド沈着の発生が 10000 ppm 群で増加した。

<胃>

アミロイド沈着の発生が 5000 ppm 以上の群で増加した。その他、腺胃の過形成の程度の減弱が 5000 ppm 群にみられた。

<大腸>

アミロイド沈着の発生が 10000 ppm 群で増加した。

<肝臓>

アミロイド沈着の発生が 10000 ppm 群で増加した。

その他、腎臓の癍痕の程度の増強が 5000 ppm 群にみられたが、投与濃度に対応した変化ではなかった。

また、脾臓の髄外造血の程度の減弱が 2500 ppm 群と 5000 ppm 群にみられた。

5 まとめ

雌雄ラットに前胃の扁平上皮乳頭腫の発生増加が認められ、雌雄ラットに対するがん原性を示す証拠であると考えられた。

雄マウスでは、前胃の扁平上皮乳頭腫の発生増加が認められ、雄マウスに対するがん原性を示す証拠であると考えられた。

雌マウスでは、腫瘍の発生増加は認められなかった。

表1 4-tertブチルカテコールのがん原性試験における主な腫瘍発生（ラット 雄）

投与濃度 (ppm)		0	444	1333	4000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		50 ^{a)}	50	50	50		
良性 腫瘍	皮膚	毛嚢上皮腫	3	0	0	0	
	皮下組織	線維腫	6	5	2	4	
	皮下組織	脂肪腫	3	0	0	0	
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	1	1	0	3	
	口腔	扁平上皮乳頭腫	0	0	1	0	
	舌	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	2	
	食道	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1	
	胃（前胃）	扁平上皮乳頭腫	0	1	1	10 **	↑↑
	膵臓	島細胞腺腫	6	4	3	5	
	下垂体	腺腫	16	22	16	12	
	甲状腺	C-細胞腺腫	18	12	13	9 *	
副腎	褐色細胞腫	7	5	8	2		
精巣	間細胞腫	36	31	36	39		
悪性 腫瘍	脾臓	単核球性白血病	4	5	5	2	
	口腔	扁平上皮癌	1	0	0	0	
	舌	扁平上皮癌	0	0	1	1	
	胃（前胃）	扁平上皮癌	1	0	0	0	
	甲状腺	C-細胞癌	1	2	4	0	
	副腎	褐色細胞腫：悪性	3	1	1	2	
舌	扁平上皮乳頭腫+扁平上皮癌	0	0	1	3 **	↑↑	
胃（前胃）	扁平上皮乳頭腫+扁平上皮癌	1	1	1	10	↑↑	
耳道腺	外耳道腺腫瘍：良性 +外耳道腺腫瘍：悪性	1	0	1	3	↑	

表2 4-tertブチルカテコールのがん原性試験における主な腫瘍発生（ラット 雌）

投与濃度 (ppm)		0	444	1333	4000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
検査動物数		50	50	50	50		
良性 腫瘍	皮下組織	線維腫	1	0	3	1	
	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	2	0	1	3	
	舌	扁平上皮乳頭腫	2	0	1	2	
	胃（前胃）	扁平上皮乳頭腫	0	0	2	6 *	↑↑
	下垂体	腺腫	13	11	10	12	
	甲状腺	C-細胞腺腫	6	5	7	4	
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ	3	6	10 *	6	
	乳腺	線維腺腫	14	12	5 *	4 **	↓↓
	陰核腺	腺腫	1	0	3	0	
悪性 腫瘍	脾臓	単核球性白血病	5	6	7	3	
	胃（前胃）	扁平上皮癌	0	1	0	0	
	下垂体	腺癌	1	1	0	3	
胃（前胃）	扁平上皮乳頭腫+扁平上皮癌	0	1	2	6 *	↑↑	

a): 下垂体の検索動物数 49 匹

*: $p \leq 0.05$ で有意

** : $p \leq 0.01$ で有意

(Fisher 検定)

↑: $p \leq 0.05$ で有意増加

↑↑: $p \leq 0.01$ で有意増加

(Peto, Cochran-Armitage 検定)

↓: $p \leq 0.05$ で有意減少

↓↓: $p \leq 0.01$ で有意減少

(Cochran-Armitage 検定)

表3 4-tertブチルカテコールのがん原性試験における主な腫瘍発生（マウス 雄）

		投与濃度 (ppm)	0	1250	2500	5000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性腫瘍	肺	細気管支 - 肺胞上皮腺腫	5	5	8	4		
	胃（前胃）	扁平上皮乳頭腫	0	0	2	5 *	↑↑	↑↑
	肝臓	血管腫	2	4	1	1		
	肝臓	肝細胞腺腫	7	12	11	8		
悪性腫瘍	肺	細気管支 - 肺胞上皮癌	4	1	4	3		
	リンパ節	悪性リンパ腫	3	8	7	2		
	胃（前胃）	扁平上皮癌	0	1	0	0		
	胃（腺胃）	腺癌	0	0	0	1		
	肝臓	組織球性肉腫	3	0	2	4		
	肝臓	肝細胞癌	12	10	7	5		↓
	胃（前胃）	扁平上皮乳頭腫+ 扁平上皮癌	0	1	2	5 *	↑↑	↑↑

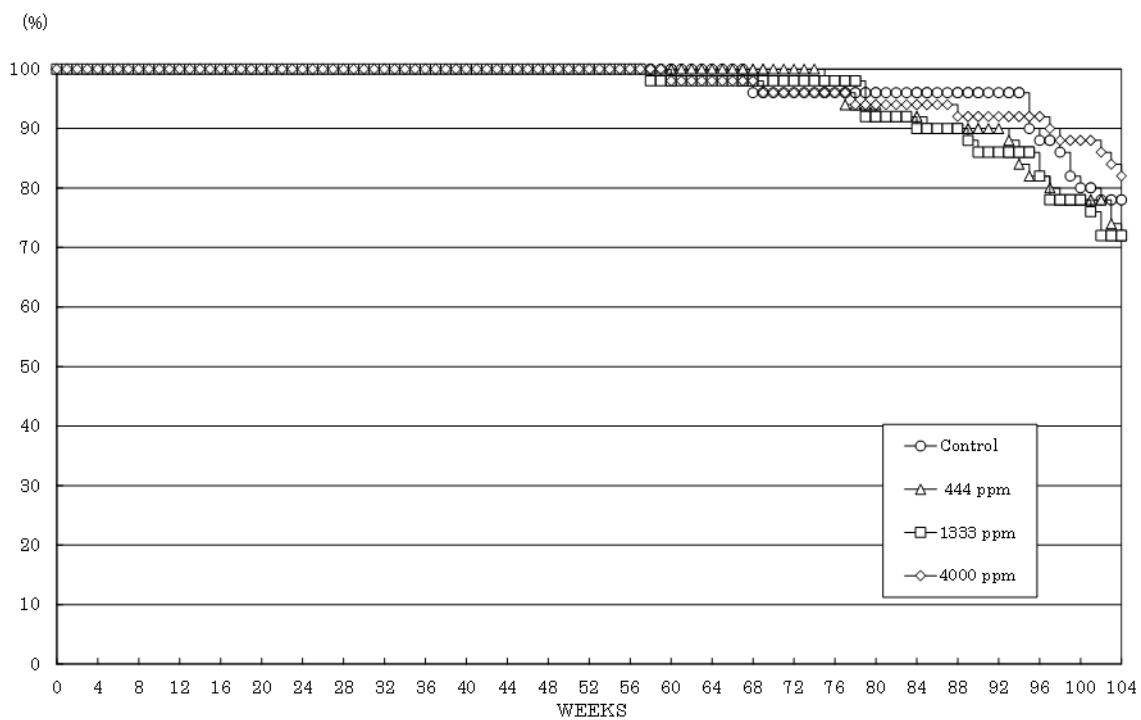
表4 4-tertブチルカテコールのがん原性試験における主な腫瘍発生（マウス 雌）

		投与濃度 (ppm)	0	2500	5000	10000	Peto 検定	Cochran- Armitage 検定
		検査動物数	50	50	50	50		
良性腫瘍	肺	細気管支-肺胞上皮腺腫	5	0 *	2	1		
	胃（前胃）	扁平上皮乳頭腫	0	2	1	0		
	下垂体	腺腫	5	6	2	0 *		↓
	卵巣	嚢胞腺腫	4	1	0	1		
	ハーダー腺	腺腫	3	3	0	0		↓
悪性腫瘍	皮下組織	線維肉腫	3	0	0	1		
	リンパ節	悪性リンパ腫	16	19	17	9		
	肝臓	組織球性肉腫	3	0	1	0		
	子宮	組織球性肉腫	15	10	8	12		

* : $p \leq 0.05$ で有意 ** : $p \leq 0.01$ で有意 (Fisher 検定)
 ↑ : $p \leq 0.05$ で有意増加 ↑↑ : $p \leq 0.01$ で有意増加 (Peto, Cochran-Armitage 検定)
 ↓ : $p \leq 0.05$ で有意減少 ↓↓ : $p \leq 0.01$ で有意減少 (Cochran-Armitage 検定)

図1 4-tertブチルカテコールのがん原性試験における生存率（ラット）

(雄)



(雌)

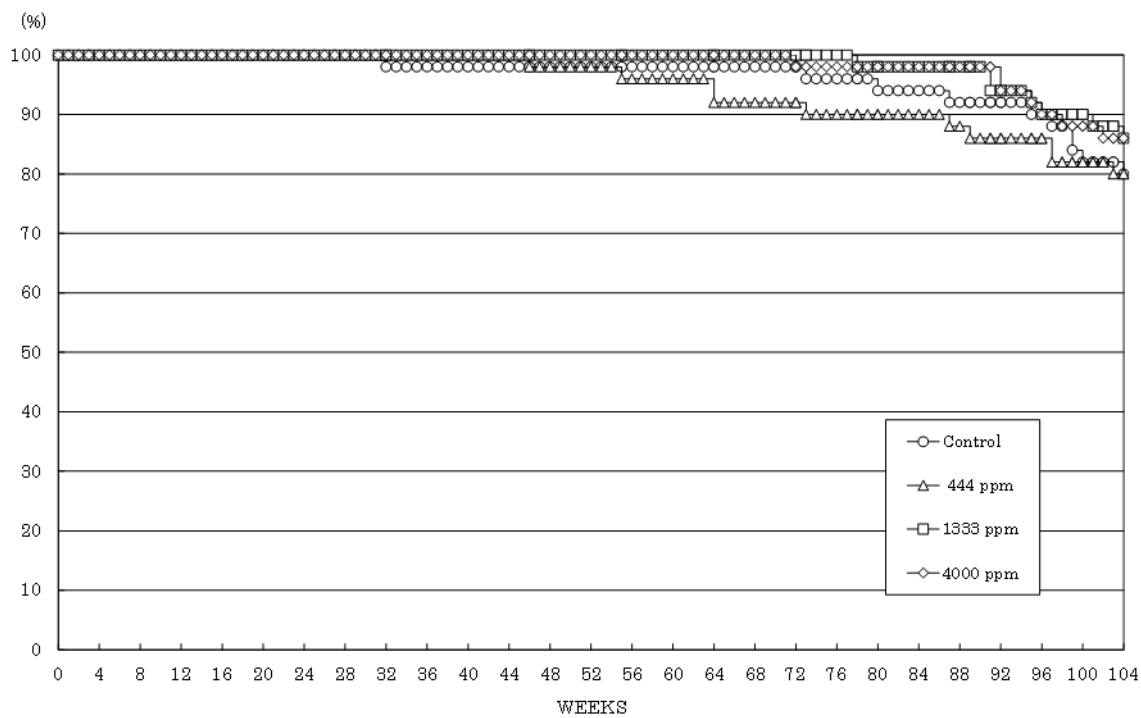
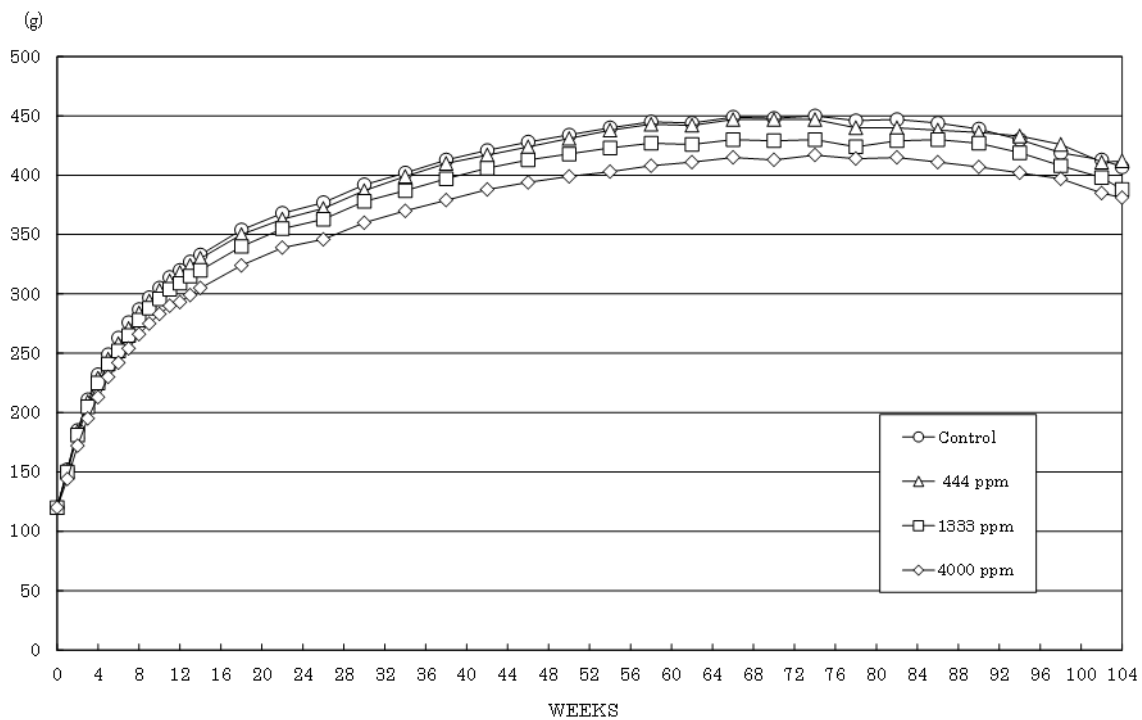


図2 4-tertブチルカテコールのがん原性試験における体重推移 (ラット)

(雄)



(雌)

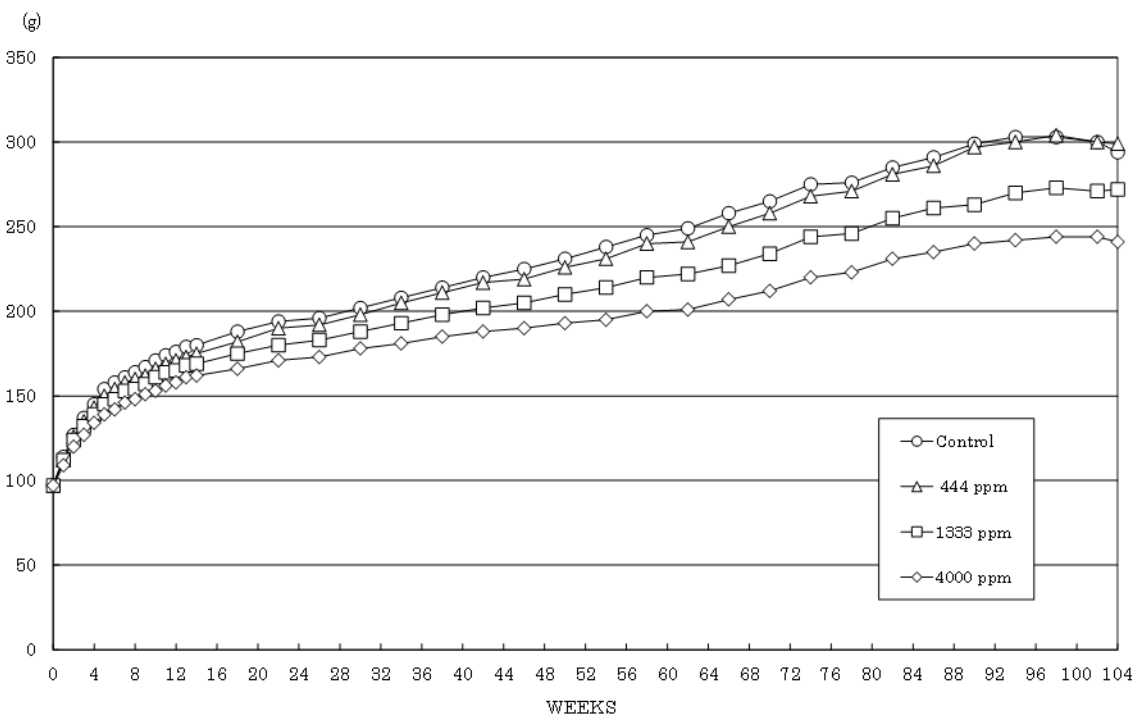
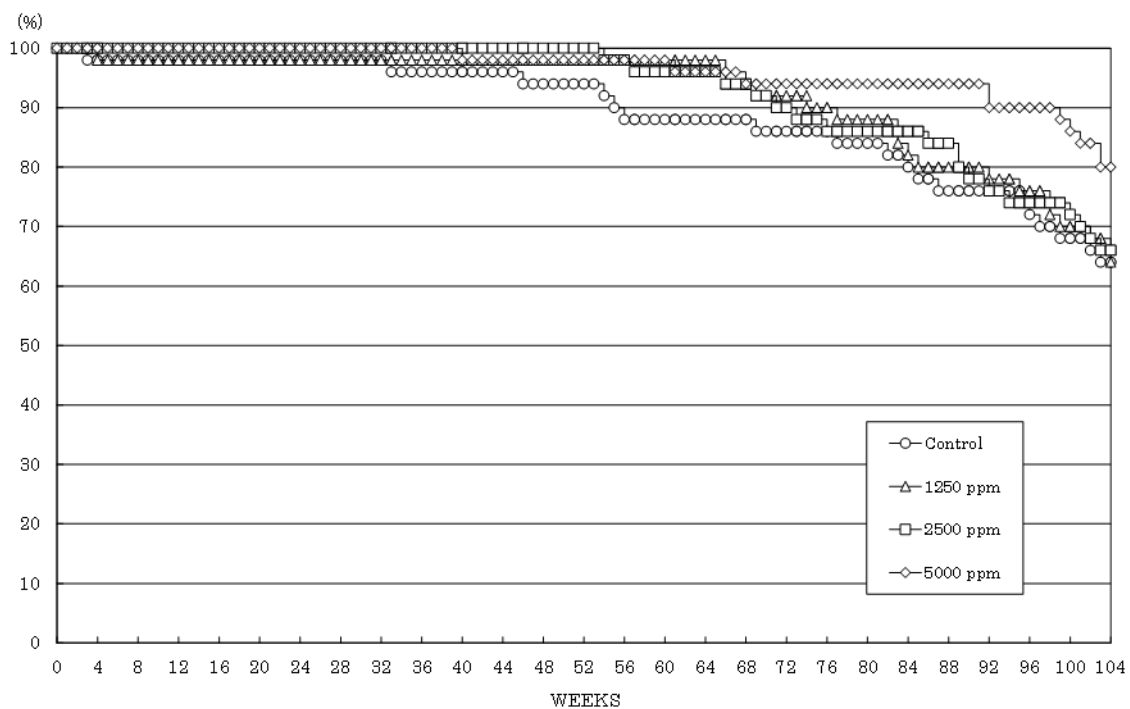


図3 4-tertブチルカテコールのがん原性試験における生存率（マウス）

(雄)



(雌)

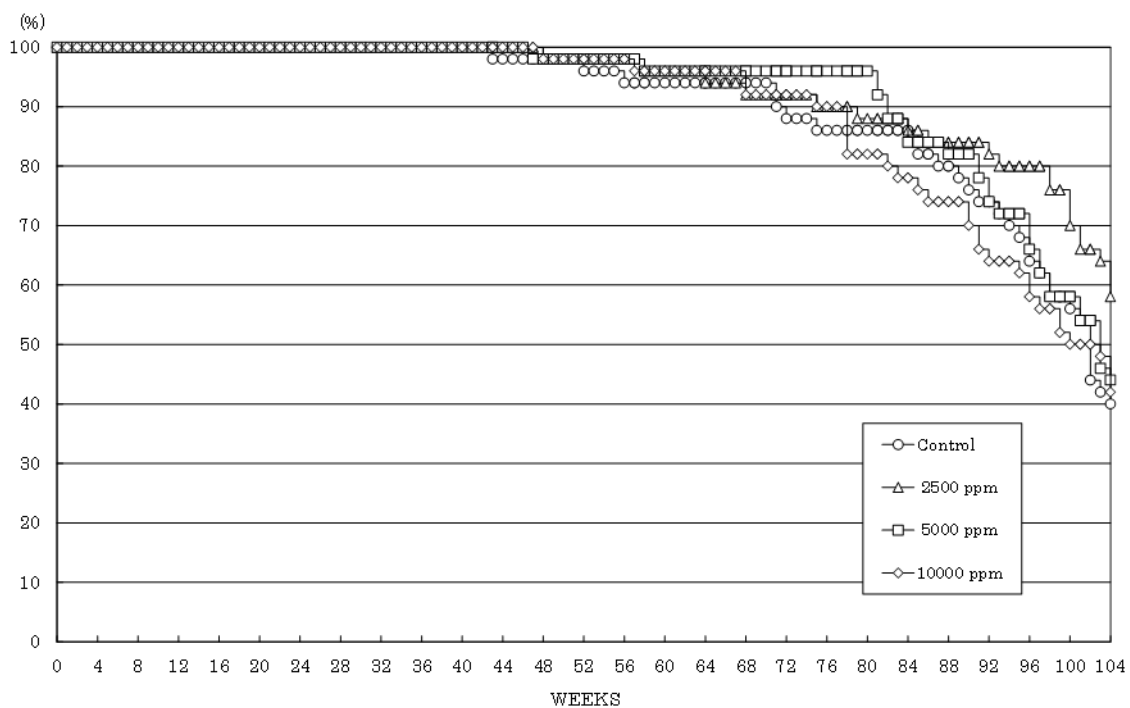
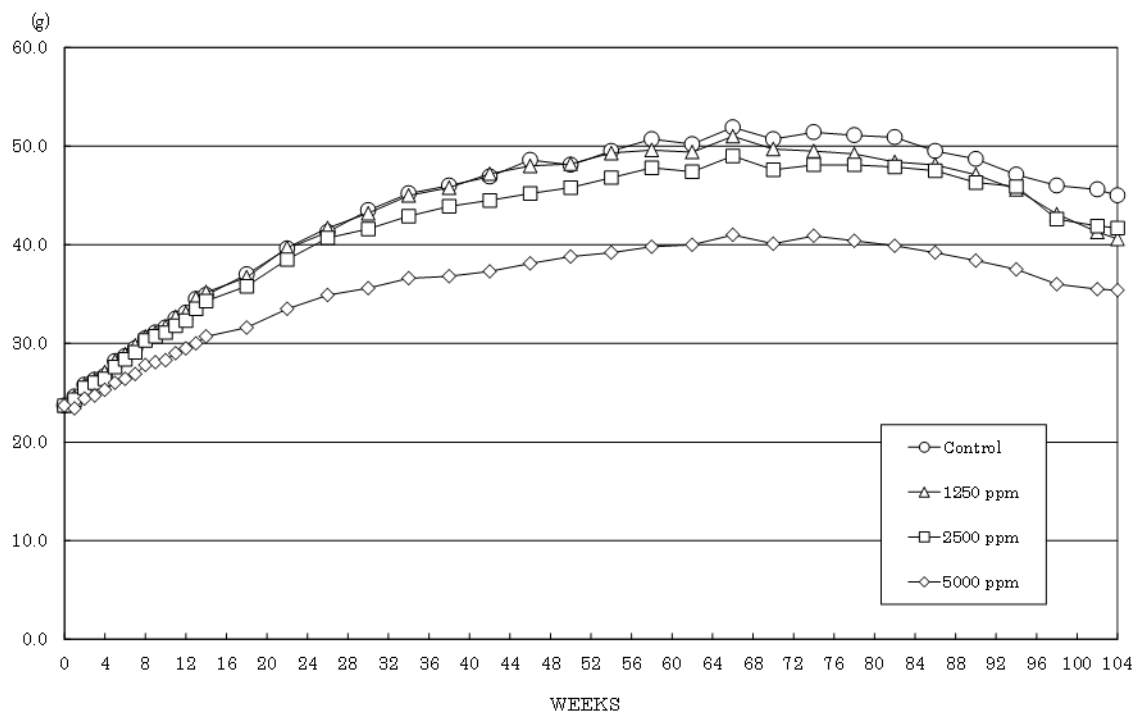
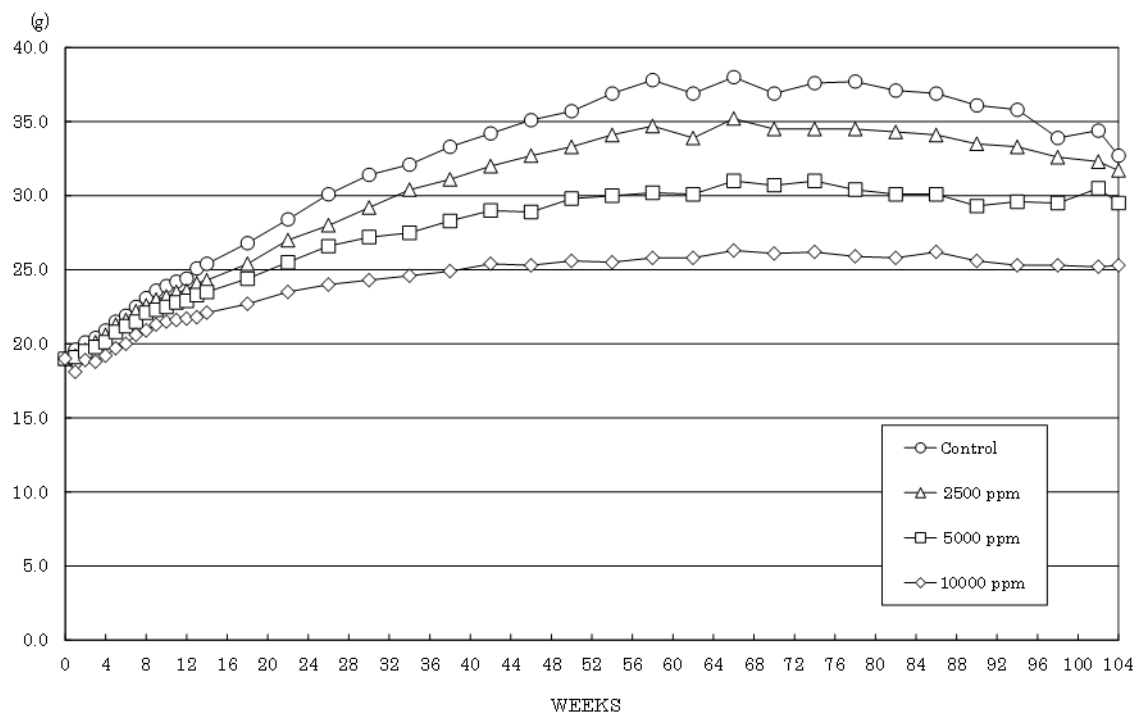


図4 4-tertブチルカテコールのがん原性試験における体重推移（マウス）

(雄)



(雌)



文献

1. 化学工業日報社. 2013. 16313の化学商品. 東京：化学工業日報社, 783-784.
2. 和光純薬工業(株). 2007. MSDS No. JW021085, 製品安全データシート .
3. NTP. 2002. NTP Technical Report on Toxicity Studies of *p-tert* Butylcatechol (CAS No. 98-29-3). Administered in Feed to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. Toxicity Report Series 70. Research Triangle Park, NC : National Toxicology Program.
4. Dean BJ, Brooks TM, Hodson-Walker G, Hutson DH. 1985. Genetic toxicology testing of 41 industrial chemicals. *Mutat Res.* 153: 57-77.
5. McGregor DB, Riach CG, Brown A, Edwards I, Reynolds D, West K, Willington S. 1988. Reactivity of catecholamines and related substances in the mouse lymphoma L5178Y cell assay for mutagens. *Environ Mutagen.* 11: 523-544.