

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
（H26-化学-一般-005）  
分担研究報告書

室内環境中の未規制物質のハザード評価に関する研究

研究分担者：

高須 伸二（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部・主任研究官）

小川 久美子（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部・部長）

研究要旨

Tris-(2,3-dibromopropyl) isocyanurate (TDBP-TAZTO)は難燃化を目的に使用されている化学物質であるが、その毒性情報はごく限られたものしか報告されていない。昨年度までに、TDBP-TAZTO のハザード評価に資するデータの取得を目的に、ラットを用いて TDBP-TAZTO の 28 日間反復投与毒性試験を行った。その結果、TDBP-TAZTO 投与群で肝臓および腎臓の絶対および相対重量の高値が認められ、病理組織学的に肝臓において軽度な小葉中心性肝細胞肥大および雄の腎臓において近位尿細管の hyaline droplet が認められた。今年度は、より長期間の暴露による影響を検討するため、TDBP-TAZTO の 13 週間反復投与毒性試験を行った。6 週齢雌雄 SD ラットに TDBP-TAZTO を 0.3%、1.2%または 5.0%の濃度で 13 週間混餌投与した。その結果、雌雄の TDBP-TAZTO 投与群で何れの用量においても肝臓の相対重量の高値が認められた。また、雄 5.0%投与群において腎臓の相対重量が有意に上昇した。肝臓の病理組織学的検査、雌雄の TDBP-TAZTO 投与群において軽度の小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから、TDBP-TAZTO は肝臓を毒性標的とする可能性が示唆された。

研究分担者：

高須 伸二（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部・主任研究官）

小川 久美子（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部・部長）

A．研究目的

建築物の高気密化により発生する化学物質の問題は、室内空気質ガイドラインの作成によりその一部が解決されたが、室内環境中に存在する化学物質は多種多様であり、建材や家具等から発生する未規制の化学物質の問題が残されている。本研究では、室内に実際に存在する可能性のある化学物質の情報をもとに、その化学物質のハザード評価を行うことを目的とする。

臭素系難燃剤の 1 つである tris-(2,3-dibromopropyl) isocyanurate (TDBP-TAZTO)は製品の難燃化を目的に使用されている可能性が考えられている化学物質であるが、その毒性評価はあまりされておらず、特に哺乳動物を用いた検討はごく限られたものしか報告されていない。昨年度までに、TDBP-TAZTO のハザード評価に資するデータの取得を目的に、ラットを用いて TDBP-TAZTO の 28 日間反復投与毒性試験を行った。本年度は、より長期間の暴露による影響を検討するため、ラットを用いた TDBP-TAZTO の 13 週間反復投与毒性試験を行い、28 日間反復投与試験で変化の認められた肝臓および腎臓を中心に解析を行った。

B．研究方法

6週齢の雌雄 Slc:SD ラット各群 10 匹に TDBP-TAZTO を 0.3%、1.2% または 5.0% の濃度で 13 週間混餌投与し、対照群には基礎食を自由摂取させた。実験期間中はラットの一般状態を観察するとともに、体重および摂餌量を週 1 回測定した。投与終了後、麻酔下にて採血し、血液学的検査および血清生化学的検査を実施した。剖検時に全身諸器官・組織を摘出し、脳、肺、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣(雄)および卵巣(雌)に関しては、重量の測定を行った。さらに、肝臓および腎臓については定法に従い病理組織学的検査を実施した。

#### (倫理面への配慮)

本試験は「国立医薬品食品衛生研究所動物実験の適正な実施に関する規定」に基づき、動物実験計画書を作成し、国立医薬品食品衛生研究所動物実験委員会による審査を受けた後、実施した。

### C. 研究結果

TDBP-TAZTO 暴露量を推計したところ、雄の 0.3% 投与群では 170.8 mg/kg 体重/日、1.2% 投与群では 666.3 mg/kg 体重/日、5.0% 投与群では 2866.1 mg/kg 体重/日であった。また、雌の 0.3% 投与群では 228.7 mg/kg 体重/日、1.2% 投与群では 811.4 mg/kg 体重/日、5.0% 投与群では 3429.6 mg/kg 体重/日であった。

投与期間中の体重を Figure 3-1 に示す。実験期間中の体重において、TDBP-TAZTO 投与群に有意な変化は認められなかった。また、実験期間中、雌雄何れの群においても死亡動物は認められず、一般状態の変化も認められなかった。

最終体重および器官重量の結果を Table 3-1 (雄) および Table 3-2 (雌) に示す。投与終了後の最終体重において、TDBP-TAZTO 投与群とそれぞれの対照群の間に有意な差は認められなかった。器官重量では、雌雄の TDBP-TAZTO 投与群で何れの用

量においても肝臓の相対重量の高値が認められた。雄 5.0% 投与群において、腎臓の相対重量が対照群に比して有意に上昇した。

血液学的検査の結果を Table 3-3 (雄) および Table 3-4 (雌) に示す。雌雄何れの投与群においても、対照群に比して有意な変化は認められなかった。

血清生化学的検査の結果を Table 3-5 (雄) および Table 3-6 (雌) に示す。雄の全ての TDBP-TAZTO 投与群においてカルシウムの上昇および ALP の低値が、雌の全ての TDBP-TAZTO 投与群において AST 及び ALT の低値が認められた。また、血清ビリルビン濃度は雄の 1.2%、5.0% 投与群において有意な低値を示した。

肝臓の病理組織学的検査の結果を Table 3-7 に示す。雌雄の TDBP-TAZTO 投与群において、軽度の小葉中心性肝細胞肥大が認められ、5.0% 投与群における発生頻度は対照群に比して統計学的に有意に高かった。

### D. 考察

TDBP-TAZTO はカーテン等の難燃化を目的として使用される臭素系難燃剤の 1 つであり、実際に室内環境中からも検出されていることから、ヒトへの暴露の可能性が懸念されているものの、これまでに十分な毒性評価はなされていない。このことから、本研究では TDBP-TAZTO のハザード評価に資するデータの取得を目的に、昨年度はラットを用いた TDBP-TAZTO の 28 日間反復投与毒性試を行った。その結果、器官重量では、雄の TDBP-TAZTO 投与群で何れの用量においても肝臓および腎臓の絶対および相対重量の高値が認められた。また、雌の 1.2% および 5.0% 投与群において、肝臓の相対重量が対照群に比して有意に上昇した。さらに、病理組織学的に雌雄の肝臓において軽度な小葉中心性肝細胞肥大および雄の腎臓において近位尿細管の hyaline droplet が認められた。これまでに、臭素系難燃剤の代表的な 1 つである hexabromocyclododecan はラ

ットにおいて肝重量の増加を引き起こすことが報告されている。また、ポリ臭化ジフェニルエーテルの1つである decabromodiphenyl ether は雄ラットに小葉中心性肝細胞肥大および空胞化、腎臓の尿細管の硝子変性を引き起こすことも報告されている。従って、TDBP-TAZTO も他の臭素系難燃剤と同様の臓器を標的とする毒性作用を有する可能性が考えられた。また、前述の decabromodiphenyl ether を用いた試験において、甲状腺の過形成が認められることも報告されている。今回、TDBP-TAZTO 投与群において、び漫性の甲状腺濾胞上皮細胞過形成の初期像がみられ、TDBP-TAZTO は甲状腺に対しても影響を与える可能性が示唆されたものの、その発生頻度は低く、病変の程度もごく軽度であったことから、より長期間の試験や詳細な解析を行う必要があると考えた。

そこで、今年度は TDBP-TAZTO を同様の用量で 13 週間混餌投与し、28 日間反復投与試験で変化の認められた肝臓および腎臓に関して解析した結果、28 日間反復投与毒性試験と同様に雌雄の TDBP-TAZTO 投与群で肝臓の相対重量の高値が認められた。さらに、病理組織学的に軽度な小葉中心性肝細胞肥大が認められた。このことから、TDBP-TAZTO は肝臓を毒性標的とする可能性が示唆された。今後、免疫組織化学的な検討や分子生物学的な解析を用いて肝細胞肥大の機序を検討することで、TDBP-TAZTO の肝臓に対する影響の詳細を明らかにする必要があると考えられた。

一方、雄の 5.0% 投与群において腎臓の相対重量が有意に上昇したものの、病理組織学的には顕著な変化は認められなかった。従って、腎臓は TDBP-TAZTO の毒性標的臓器でない可能性が考えられたものの、28 日間反復投与試験で認められた hyaline droplet のより詳細な解析を行い、考察する必要があると考えられた。さらに、28 日間反復投与試験で軽度ながら変化が認められた甲状腺に関して、病理組織学的検査を含めた

詳細な解析を加えることで、TDBP-TAZTO 毒性標的臓器を明らかにする必要があると考えられた。

## E . 結論

TDBP-TAZTO をラットに反復経口投与した結果、TDBP-TAZTO は他の臭素系難燃剤と同様に肝臓を毒性標的とする可能性が示唆された。一方、28 日間反復投与試験で変化の認められた腎臓および甲状腺に関しては今後さらに検討が必要であると考えられた。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

Takasu S, Ishii Y, Yokoo Y, Tsuchiya T, Kijima A, Kodama Y, Ogawa K, Umemura T., *In vivo* reporter gene mutation and micronucleus assays in *gpt* delta mice treated with a flame retardant decabromodiphenyl ether. *Mutat Res.* 816-817:7-11. 2017.

### 2. 学会発表

1. 小川久美子, 高須伸二: 新規臭素系難燃剤の毒性影響について . 環境科学会 2016 年会 . 2016

2. Takasu S, Ishii Y, Kijima A, Yokoo Y, Tsuchiya T, Kodama Y, Ogawa K, Umemura T. *In vivo* reporter gene mutation and micronucleus assays in *gpt* delta mice treated with the flame retardant decabromodiphenyl ether. 14th European Congress of Toxicologic Pathology, 2016, Barcelona, Spain.

## G . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。 )

### 1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

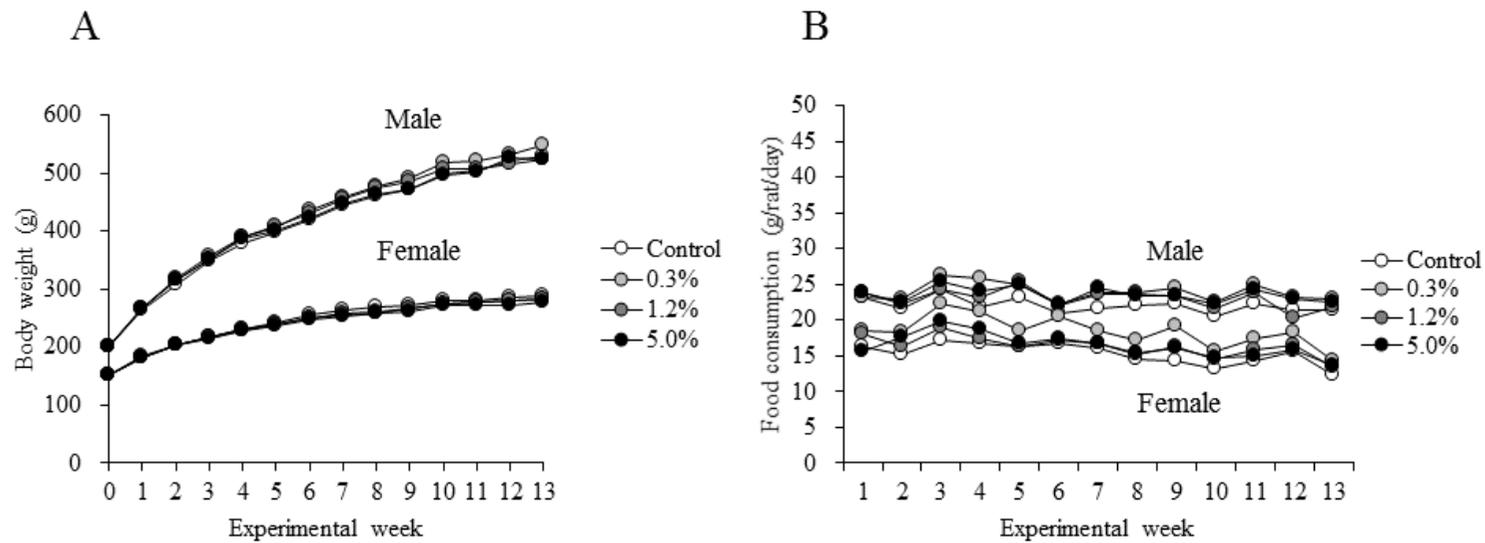


Figure 3-1. Body weights and food consumption of male and female SD rats treated with TDBP-TAZTO for 13 weeks. (A) body weights (n=10) (B) food consumption.

Table 3-1. Final body weight and organ weight data for male SD rats treated with TDBP-TAZTO for 13 weeks.

	Male			
	Control	0.3%	1.2%	5.0 %
No. of animals	10	10	10	10
Final body weights (g)	517 ± 38	535 ± 36	530 ± 42	511 ± 45
Organ weights				
Absolute weights (g)				
Brain	2.22 ± 0.08	2.21 ± 0.07	2.21 ± 0.09	2.20 ± 0.07
Lungs	1.47 ± 0.12	1.38 ± 0.18	1.46 ± 0.19	1.51 ± 0.08
Heart	1.41 ± 0.10	1.43 ± 0.14	1.42 ± 0.14	1.43 ± 0.14
Thymus	0.33 ± 0.07	0.33 ± 0.05	0.33 ± 0.04	0.32 ± 0.07
Liver	13.03 ± 1.82	15.18 ± 1.39 *	14.88 ± 2.16	14.49 ± 1.46
Kidneys	2.73 ± 0.19	2.88 ± 0.27	2.93 ± 0.34	2.95 ± 0.26
Spleen	0.81 ± 0.08	0.77 ± 0.09	0.80 ± 0.06	0.75 ± 0.08
Adrenals	0.053 ± 0.007	0.053 ± 0.006	0.054 ± 0.006	0.051 ± 0.006
Testes	3.74 ± 0.22	3.73 ± 0.24	3.60 ± 0.23	3.56 ± 0.50
Relative weights (g/100g b.w.)				
Brain	0.43 ± 0.03	0.41 ± 0.03	0.42 ± 0.03	0.43 ± 0.04
Lungs	0.28 ± 0.03	0.26 ± 0.02	0.27 ± 0.03	0.30 ± 0.02
Heart	0.27 ± 0.02	0.27 ± 0.02	0.27 ± 0.02	0.28 ± 0.02
Thymus	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01
Liver	2.51 ± 0.19	2.84 ± 0.14 **	2.80 ± 0.24 **	2.83 ± 0.12 **
Kidneys	0.53 ± 0.03	0.54 ± 0.02	0.55 ± 0.04	0.58 ± 0.04 **
Spleen	0.16 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.15 ± 0.01	0.15 ± 0.01
Adrenals	0.010 ± 0.001	0.010 ± 0.001	0.010 ± 0.001	0.010 ± 0.001
Testes	0.73 ± 0.06	0.70 ± 0.04	0.68 ± 0.05	0.70 ± 0.12

\*, \*\*  $p < 0.05$  and  $0.01$  vs control

Table 3-2. Final body weight and organ weight data for female SD rats treated with TDBP-TAZTO for 13 weeks.

	Female			
	Control	0.3%	1.2%	5.0 %
No. of animals	10	10	10	10
Final body weights (g)	285 ± 22	279 ± 18	280 ± 21	274 ± 17
Organ weights				
Absolute weights (g)				
Brain	2.02 ± 0.03	1.97 ± 0.06	2.03 ± 0.07	2.03 ± 0.07
Lungs	1.11 ± 0.09	1.12 ± 0.07	1.07 ± 0.14	1.05 ± 0.08
Heart	0.86 ± 0.06	0.84 ± 0.07	0.87 ± 0.07	0.85 ± 0.04
Thymus	0.27 ± 0.06	0.25 ± 0.03	0.28 ± 0.04	0.28 ± 0.05
Liver	6.92 ± 0.77	7.93 ± 0.83 *	8.18 ± 1.18 **	7.83 ± 0.53
Kidneys	1.69 ± 0.12	1.72 ± 0.09	1.75 ± 0.16	1.68 ± 0.16
Spleen	0.49 ± 0.06	0.48 ± 0.05	0.49 ± 0.07	0.49 ± 0.06
Adrenals	0.062 ± 0.008	0.066 ± 0.006	0.062 ± 0.011	0.069 ± 0.007
Ovary	0.072 ± 0.009	0.076 ± 0.009	0.075 ± 0.011	0.079 ± 0.009
Relative weights (g/100g b.w.)				
Brain	0.71 ± 0.05	0.71 ± 0.05	0.73 ± 0.04	0.74 ± 0.04
Lungs	0.39 ± 0.03	0.40 ± 0.03	0.38 ± 0.04	0.38 ± 0.02
Heart	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.02	0.31 ± 0.01	0.31 ± 0.01
Thymus	0.10 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.10 ± 0.02	0.10 ± 0.02
Liver	2.43 ± 0.18	2.84 ± 0.28 **	2.92 ± 0.28 **	2.86 ± 0.13 **
Kidneys	0.59 ± 0.03	0.62 ± 0.03	0.63 ± 0.04	0.61 ± 0.04
Spleen	0.17 ± 0.02	0.17 ± 0.02	0.17 ± 0.02	0.18 ± 0.02
Adrenals	0.022 ± 0.003	0.024 ± 0.002	0.022 ± 0.003	0.025 ± 0.002 **
Ovary	0.025 ± 0.004	0.027 ± 0.004	0.027 ± 0.005	0.029 ± 0.005

\*, \*\*  $p < 0.05$  vs control

Table 3-3. Hematological data for male SD rats treated with TDBP-TAZTO for 13 weeks.

	Male			
	Control	0.3%	1.2%	5.0 %
No. of animals	10	10	10	10
RBC (10 <sup>4</sup> /mL)	884 ± 28	890 ± 37	921 ± 119	883 ± 48
HGB (g/dL)	14.9 ± 0.5	15.1 ± 0.4	15.3 ± 1.6	15.1 ± 0.7
HCT (%)	42.2 ± 1.4	42.7 ± 1.2	43.1 ± 4.2	43.0 ± 2.0
MCV (fL)	47.7 ± 1.5	48.0 ± 1.1	47.0 ± 1.9	48.8 ± 2.1
MCH (pg)	16.8 ± 0.4	17.0 ± 0.4	16.6 ± 0.5	17.2 ± 0.7
MCHC (g/dL)	35.3 ± 0.4	35.3 ± 0.3	35.4 ± 0.5	35.2 ± 0.3
PLT (10 <sup>4</sup> /mL)	94.0 ± 6.8	93.3 ± 8.0	87.2 ± 18.8	86.0 ± 13.6
WBC (10 <sup>2</sup> /mL)	57.2 ± 13.0	61.8 ± 5.1	62.8 ± 13.8	61.4 ± 10.6

Table 3-4. Hematological data for female SD rats treated with TDBP-TAZTO for 13 weeks.

	Female			
	Control	0.3%	1.2%	5.0 %
No. of animals	10	10	10	10
RBC (10 <sup>4</sup> /mL)	800 ± 34	784 ± 29	795 ± 35	792 ± 24
HGB (g/dL)	14.3 ± 0.5	14.1 ± 0.4	14.2 ± 0.4	14.3 ± 0.5
HCT (%)	40.8 ± 1.6	40.4 ± 1.0	40.8 ± 1.2	41.2 ± 1.3
MCV (fL)	51.0 ± 0.8	51.6 ± 1.2	55.5 ± 12.8	52.2 ± 1.0
MCH (pg)	17.9 ± 0.3	17.9 ± 0.4	21.3 ± 10.8	18.0 ± 0.4
MCHC (g/dL)	35.2 ± 0.4	34.8 ± 0.3	33.3 ± 5.2	34.7 ± 0.4
PLT (10 <sup>4</sup> /mL)	92.9 ± 6.7	89.7 ± 16.5	83.7 ± 20.4	85.6 ± 16.4
WBC (10 <sup>2</sup> /mL)	36.5 ± 6.7	37.1 ± 7.2	37.0 ± 14.7	38.5 ± 11.7

Table 3-5. Serum biochemical data for male SD rats treated with TDBP-TAZTO for 13 weeks.

	Male			
	Control	0.3 %	1.2 %	5.0 %
No. of animals	10	10	10	10
TP (g/dL)	6.7 ± 0.3	6.8 ± 0.3	6.7 ± 0.5	6.9 ± 0.3
A/B	1.9 ± 0.1	1.8 ± 0.2	1.8 ± 0.2	1.8 ± 0.1
Alb (g/dL)	4.3 ± 0.2	4.4 ± 0.2	4.3 ± 0.3	4.4 ± 0.2
T-Bil (mg/dL)	0.023 ± 0.008	0.016 ± 0.007	0.014 ± 0.010 *	0.012 ± 0.006 *
Glu (mg/dL)	192 ± 42	184 ± 30	181 ± 32	166 ± 19
TG (mg/dL)	92 ± 34	91 ± 32	82 ± 30	77 ± 29
T-cho (mg/dL)	75 ± 5	73 ± 12	74 ± 14	75 ± 8
PL (mg/dL)	113 ± 9	114 ± 14	114 ± 18	114 ± 11
BUN (mg/dL)	15.6 ± 1.2	16.1 ± 1.4	15.6 ± 0.8	16.1 ± 1.7
CRN (mg/dL)	0.38 ± 0.04	0.39 ± 0.03	0.38 ± 0.02	0.39 ± 0.04
Ca (mg/dL)	10.4 ± 0.3	10.8 ± 0.2 *	10.8 ± 0.4 *	10.8 ± 0.2 **
P (mg/dL)	6.3 ± 0.4	6.2 ± 0.5	6.3 ± 0.5	6.1 ± 0.3
Na (mEq/dL)	144.5 ± 1.2	144.1 ± 1.6	143.8 ± 1.0	143.4 ± 1.2
K (mEq/dL)	4.9 ± 0.2	4.9 ± 0.2	4.8 ± 0.3	4.9 ± 0.2
Cl (mEq/dL)	109.9 ± 1.4	110.0 ± 1.9	109.7 ± 1.8	108.5 ± 1.7
AST (IU/L)	80 ± 12	67 ± 33	79 ± 15	68 ± 11
ALT (IU/L)	32 ± 6	29 ± 9	27 ± 8	25 ± 3
ALP (IU/L)	314 ± 46	258 ± 46 **	251 ± 35 **	230 ± 23 **
γ-GTP (IU/L)	<3	<3	<3	<3

\*, \*\*  $p < 0.05$  and  $0.01$  vs control

TP, total protein; A/G, albumin/globulin ratio; ALB, albumin; T. Bil, total bilirubin; GLU, glucose; TG, triglyceride; T. Cho, total cholesterol; PL, phospho lipid; BUN, blood urea nitrogen; CRN, creatinine; Ca, calcium; P, inorganic phosphorus; Na, sodium; K, potassium; Cl, chloride; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; γ-GT, γ-glutamyl aminotransferase.

Table 3-6. Serum biochemical data for female SD rats treated with TDBP-TAZTO for 13 weeks.

	Female			
	Control	0.3 %	1.2 %	5.0 %
No. of animals	10	10	10	10
TP (g/dL)	7.3 ± 0.4	7.4 ± 0.3	7.5 ± 0.5	7.3 ± 0.4
A/B	2.2 ± 0.2	2.3 ± 0.2	2.1 ± 0.3	2.2 ± 0.2
Alb (g/dL)	5.0 ± 0.4	5.1 ± 0.3	5.1 ± 0.3	5.0 ± 0.4
T-Bil (mg/dL)	0.028 ± 0.006	0.023 ± 0.011	0.020 ± 0.008	0.024 ± 0.010
Glu (mg/dL)	160 ± 19	161 ± 19	152 ± 19	159 ± 11
TG (mg/dL)	64 ± 40	54 ± 25	56 ± 16	45 ± 9
T-cho (mg/dL)	117 ± 20	104 ± 33	112 ± 11	107 ± 17
PL (mg/dL)	199 ± 38	186 ± 42	194 ± 25	182 ± 24
BUN (mg/dL)	16.5 ± 2.0	14.8 ± 1.8	15.3 ± 2.3	15.6 ± 1.7
CRN (mg/dL)	0.39 ± 0.02	0.39 ± 0.02	0.38 ± 0.02	0.40 ± 0.02
Ca (mg/dL)	10.7 ± 0.3	10.9 ± 0.3	10.9 ± 0.3	10.8 ± 0.2
P (mg/dL)	5.0 ± 0.8	4.8 ± 0.7	4.9 ± 0.8	5.0 ± 0.6
Na (mEq/dL)	141.4 ± 1.4	141.9 ± 1.3	141.4 ± 2.0	141.4 ± 1.3
K (mEq/dL)	4.6 ± 0.2	4.5 ± 0.3	4.5 ± 0.1	4.4 ± 0.2
Cl (mEq/dL)	106.9 ± 1.7	109.0 ± 2.1	107.6 ± 4.8	107.9 ± 2.0
AST (IU/L)	132 ± 75	74 ± 15 *	82 ± 39 *	81 ± 16 *
ALT (IU/L)	50 ± 33	26 ± 5 **	26 ± 9 **	26 ± 5 **
ALP (IU/L)	189 ± 70	139 ± 34	144 ± 50	150 ± 47
γ-GTP (IU/L)	<3	<3	<3	<3

\*, \*\*  $p < 0.05$  and  $0.01$  vs control

TP, total protein; A/G, albumin/globulin ratio; ALB, albumin; T. Bil, total bilirubin; GLU, glucose; TG, triglyceride; T. Cho, total cholesterol; PL, phospho lipid; BUN, blood urea nitrogen; CRN, creatinine; Ca, calcium; P, inorganic phosphorus; Na, sodium; K, potassium; Cl, chloride; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; γ-GT, γ-glutamyl aminotransferase.

Table 3-7. Histopathological findings in the liver of SD rats treated with TDBP-TAZTO for 13 weeks.

	Male				Female			
	Control	0.3 %	1.2 %	5.0 %	Control	0.3 %	1.2 %	5.0 %
No. of animals	10	10	10	10	10	10	10	10
Liver								
Hypertrophy, hepatocellular, centrilobular (+)	0	3	4 *	8 **	0	0	3	6 **

+, slight \*, \*\* $p < 0.05, 0.01$  vs control.