

発がん性分類暫定物質 (2019) の提案理由

2019年 5月22日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

テトラブロモビスフェノール A



[CAS No.79-94-7]

発がん性分類 第2群 B

1. 発がん性分類の提案

テトラブロモビスフェノール A (TBBPA, 2,2', 6,6'-Tetrabromo-4,4'-isopropylidenediphenol) は難燃剤として生産され、その生産量は上昇傾向にある¹⁾。その多くはプリント回路基板の重合体マトリックスに用いられている。さらにアクリルニトリル-ブタジエン-スチレンレジン、耐衝撃性スチレンの添加剤としても使われている²⁾。IARC は2018年 vol. 115において TBBPA によるヒトでの発がんの証拠は無いものの、動物における発がんの証拠が十分であり、核内受容体への作用、酸化ストレス、免疫抑制という三つの発がんメカニズムがヒトにおいて機能し得るとの評価を基に、新規で Group 2A とした³⁾。

TBBPA によるヒトでの発がん、毒性に関する疫学研究の報告はない。

動物実験⁴⁾では、雄マウス経口投与により、肝芽腫(対照群 2/50匹, 250 mg/kg bw 群11/50匹 ($p=.006$), 500 mg/kg bw 群8/50匹 (有意差なし))と肝細胞腺腫(複数の腫瘍が見つかった個体数)(対照群 12/50匹, 250 mg/kg bw 群 20/50 匹, 500 mg/kg bw 群 28/50 匹 ($p<=.05$))の有意な増加が見られた。一方、肝細胞腫(一つ以上の腫瘍が見つかった個体数)は有意な増加は見られなかった(対照群 11/50匹, 250 mg/kg bw 群15/50匹, 500 mg/kg bw 群17/50匹)。“肝細胞がんと肝芽腫を合わせた発生”は 250 mg/kg bw 群において有意に増加し(対照群 12/50 匹, 250 mg/kg bw 群 24/50 匹 ($p=.008$), 500 mg/kg bw 群20/50匹), 曝露量に対する傾向も有意であった。大腸腺腫と大腸がんを合わせた発生は有意な量依存的増加を示し(対照群 0/50匹, 250 mg/kg bw 群0/50匹, 500 mg/kg bw 群3/50匹 (傾向検定 $p=.039$, 群間での有意差なし)), 500 mg/kg bw 群の発生率は背景データの上限を超えた値を示した。雌マウスでは腫瘍は増加しなかった。雄ラットでは、精巣間細胞腺腫の有意な ($p=.023$) 量依存的増加(対照群0/50匹, 250 mg/kg bw 群0/50匹, 500 mg/kg bw 群1/50匹, 1,000 mg/kg bw 群3/50匹)が観察された。雌ラットでは、TBBPA の経口投与により、子宮腺腫の有意な増加傾向が観察された(対照群0/50匹, 250 mg/kg bw 群0/50匹,

500 mg/kg bw 群3/50匹, 1,000 mg/kg bw 群4/50匹, 傾向検定 $p=.010$, 群間での有意差なし)。また、子宮腺がん発生率の有意な増加傾向が観察された ($p=.016$) が、群間の比較では有意差はなかった(対照群3/50匹, 250 mg/kg bw 群3/50匹, 500 mg/kg bw 群8/50匹, 1,000 mg/kg bw 群9/50匹)。珍しい悪性混合ミューラー管腫瘍が一部の曝露群で存在した(対照群0/50匹, 250 mg/kg bw 群4/50匹, 500 mg/kg bw 群0/50匹, 1,000 mg/kg bw 群2/50匹)。過去の対照群での本腫瘍の発生率(すべての曝露経路)は0/150である。子宮腺腫, 腺がん, 悪性混合ミューラー管腫瘍を足したものの発生率は曝露群で有意に増加し、傾向も有意であった((対照群3/50匹, 250 mg/kg bw 群 7/50 匹, 500 mg/kg bw 群 11/50 匹 ($p=.013$), 1,000 mg/kg bw 群13/50匹 ($p=.005$), 傾向検定 $p=.003$)。ちなみに過去の同腫瘍群を足したものの発生率(すべての曝露経路)は7/150 (4.7%±2.3%, 範囲2-6%)である。以上から実験動物に対しての発がん性の証拠は十分である。

代謝については、TBBPA はラット⁵⁻⁷⁾とヒト⁸⁾への経口投与後速やかに吸収され、組織に広く分配され、グルクロニドと硫酸抱合され⁵⁻⁸⁾、糞便への排泄が主である⁷⁾。TBBPA とその代謝物は組織には蓄積しない^{5,9)}。またラット *in vivo* 実験で、ラディカルを形成する Minor 経路が示されている¹⁰⁾。抱合代謝物における定量的な種、性、系統依存的な差が観察されている^{8,11)}。TBBPA が甲状腺ホルモン受容体機能を直接および間接的に変化させることについて強い証拠がある。動物実験は、TBBPA が血清サイロキシンを減少することを示した¹²⁻¹⁵⁾。ヒト細胞を含む細胞を用いたアッセイと生化学的研究は TBBPA が甲状腺ホルモン受容体と直接的に相互作用することを示している^{16,17)}。TBBPA はスルフトランスフェラーゼの強力な阻害剤である。TBBPA は核内受容体、特に PPAR γ ^{18,19)}と相互作用するとともにヒト細胞においてアロマトラーゼを誘導し²⁰⁾、ステロイド生合成を改変すると結論を ToxCast データは支持する。酸化ストレスはラット精巣、腎臓、金魚、ゼブラフィッシュ、みみず、ホタテ貝において誘導される。TBBPA はヒトの好中球²¹⁾とラット小脳細胞^{22,23)}において酸化ストレスを誘導し、MAPKinase 経路を活性化する。*in vitro* 研究はヒト好中球、ラット肝臓細胞、ラット小脳細胞を含む、曝露されたヒトにおける酸化ストレスデータはないが、ヒト細胞におけるデータは、ヒトにおいて同じ効果が起きることを示唆する。以上、TBBPA による酸化ストレスの誘導の証拠は強い。TBBPA はヒト胎盤セルラインにおいて炎症経路を活性化させる²⁴⁾。マウスマクロファージセルラインにおいて TBBPA は Proinflammatory サイトカインの発現、産生を増加させる²⁵⁾が、慢性炎症誘導に関するデータはない。TBBPA の免疫抑制作用の証拠は強く、TBBPA

は単離されたヒト NK 細胞の溶解結合機能を減少させ、NK 細胞が標的細胞に接着するのに必要な細胞表面タンパクの発現を減少させるからである²⁶⁾。この *in vitro* における免疫抑制作用は、TBBPA 曝露マウスにおいて呼吸器ウイルスを殺す能力が減少しているという *in vivo* の実験結果によって支持されている²⁷⁾。TBBPA の遺伝毒性の証拠は弱い。TBBPA は仔牛胸腺 DNA と結合して DNA 構造に入り込むことが明らかとなっている²⁸⁾。TBBPA による雌ラット子宮がんにおいて Tp53 の変異が観察されているがメカニズムはわからない²⁹⁾。メカニズムについてまとめると、我々は、がん細胞への免疫反応には NK 細胞以外にも多くの細胞が関与しており、*in vitro* のヒト核内受容体に対する作用、ヒト好中球における酸化ストレス誘導、ヒト NK 細胞に認められる免疫抑制作用は、*in vivo* のヒトにおいて同様のメカニズムが働いていることは同義ではないと考える。

以上を総括すると、疫学研究については報告がなく、動物実験による証拠は十分であり、動物実験において確認されたメカニズムがヒトにおいて働いているとする証拠が十分であるとは判断できない。以上より、日本産業衛生学会は、テトラプロモビスフェノール A の発がん性分類として新規で第 2 群 B を提案する。

2. 勧告の履歴

2019年度（新設）発がん性分類 第 2 群 B

文 献

- EBFRIP. EBFRIP questions Norwegian proposal to restrict the use of TBBP-A and HBCD in consumer products. European Brominated Flame Retardant Industry Panel statement June 4, 2007.
- Covaci A, Voorspoels S, Abdallah MA, Geens T, Harrad S, Law RJ. Analytical and environmental aspects of the flame retardant tetrabromobisphenol-A and its derivatives. *J Chromatogr A* 2009;1216(3):346-63.
- IARC. Carcinogenicity of some industrial chemicals. IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CACINOGENIC RISKS TO MANS 2018:115.
- NTP. Toxicology studies of tetrabromobisphenol A (CAS No. 79-94-7) in F344/NTac rats and B6C3F1/N mice and toxicology and carcinogenesis studies of tetrabromobisphenol A in wistar rats and B6C3F1/N mice (Gavage Studies). 2014.
- Kuester RK, Solyom AM, Rodriguez VP, Sipes IG. The effects of dose, route, and repeated dosing on the disposition and kinetics of tetrabromobisphenol A in male F-344 rats. *Toxicol Sci* 2007;96(2):237-45.
- Knudsen GA, Sanders JM, Sadik AM, Birnbaum LS. TITLE Disposition and kinetics of Tetrabromobisphenol A in female Wistar Han rats. *Toxicol Rep* 2014;1:214-23.
- Hakk H, Larsen G, Bergman A, Orn U. Metabolism, excretion and distribution of the flame retardant tetrabromobisphenol-A in conventional and bile-duct cannulated rats. *Xenobiotica* 2000;30(9):881-90.
- Schauer UM, Volkel W, Dekant W. Toxicokinetics of tetrabromobisphenol a in humans and rats after oral administration. *Toxicol Sci* 2006;91(1):49-58.
- Kang MJ, Kim JH, Shin S, Choi JH, Lee SK, Kim HS, et al. Nephrotoxic potential and toxicokinetics of tetrabromobisphenol A in rat for risk assessment. *J Toxicol Environ Health A* 2009;72(21-22):1439-45.
- Chignell CF, Han SK, Mouithys-Mickalad A, Sik RH, Stadler K, Kadiiska MB. EPR studies of *in vivo* radical production by 3,3',5,5'-tetrabromobisphenol A (TBBPA) in the Sprague-Dawley rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;230(1):17-22.
- Dunnick JK, Sanders JM, Kissling GE, Johnson CL, Boyle MH, Elmore SA. Environmental chemical exposure may contribute to uterine cancer development: studies with tetrabromobisphenol A. *Toxicol Pathol* 2015;43(4):464-73.
- Van der Ven LT, Van de Kuil T, Verhoef A, Verwer CM, Lilienthal H, Leonards PE, et al. Endocrine effects of tetrabromobisphenol-A (TBBPA) in Wistar rats as tested in a one-generation reproduction study and a subacute toxicity study. *Toxicology* 2008;245(1-2):76-89.
- Osimitz TG, Droegge W, Hayes AW. Subchronic toxicology of tetrabromobisphenol A in rats. *Hum Exp Toxicol* 2016.
- ECHA. European Union Risk Assessment Report 2,2',6,6'-tetrabromo-4,4'-isopropylidenediphenol (tetrabromobisphenol A or TBBP-A). 2006.
- Cope RB, Kacew S, Dourson M. A reproductive, developmental and neurobehavioral study following oral exposure of tetrabromobisphenol A on Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 2015;329:49-59.
- Hofmann PJ, Schomburg L, Kohrle J. Interference of endocrine disruptors with thyroid hormone receptor-dependent transactivation. *Toxicol Sci* 2009;110(1):125-37.
- Guyot R, Chatonnet F, Gillet B, Hughes S, Flamant F. Toxicogenomic analysis of the ability of brominated flame retardants TBBPA and BDE-209 to disrupt thyroid hormone signaling in neural cells. *Toxicology* 2014;325:125-32.
- Honkisz E, Wojtowicz AK. The role of PPARgamma in TBBPA-mediated endocrine disrupting effects in human choriocarcinoma JEG-3 cells. *Mol Cell Biochem* 2015;409(1-2):81-91.
- Christen V, Crettaz P, Oberli-Schrammli A, Fent K. Some flame retardants and the antimicrobials triclosan and triclocarban enhance the androgenic activity *in vitro*. *Chemosphere* 2010;81(10):1245-52.
- Honkisz E, Wojtowicz AK. Modulation of estradiol synthesis and aromatase activity in human choriocarcinoma JEG-3 cells exposed to tetrabromobisphenol A. *Toxicol In Vitro* 2015;29(1):44-50.
- Reistad T, Mariussen E, Fonnum F. The effect of a brominated flame retardant, tetrabromobisphenol-A, on free radical formation

- in human neutrophil granulocytes: the involvement of the MAP kinase pathway and protein kinase C. *Toxicol Sci* 2005;83(1):89–100.
- 22) Ziemska E, Stafiej A, Toczyłowska B, Lazarewicz JW. Synergistic neurotoxicity of oxygen-glucose deprivation and tetrabromobisphenol A in vitro: role of oxidative stress. *Pharmacol Rep* 2012;64(5):1166–78.
- 23) Reistad T, Mariussen E, Ring A, Fonnum F. In vitro toxicity of tetrabromobisphenol-A on cerebellar granule cells: cell death, free radical formation, calcium influx and extracellular glutamate. *Toxicol Sci* 2007;96(2):268–78.
- 24) Park HR, Kamau PW, Korte C, Loch-Carusio R. Tetrabromobisphenol A activates inflammatory pathways in human first trimester extravillous trophoblasts in vitro. *Reprod Toxicol* 2014;50:154–62.
- 25) Han SK, Sik RH, Motten AG, Chignell CF, Bilski PJ. Photosensitized oxidation of tetrabromobisphenol a by humic acid in aqueous solution. *Photochem Photobiol* 2009;85(6):1299–305.
- 26) Kibakaya EC, Stephen K, Whalen MM. Tetrabromobisphenol A has immunosuppressive effects on human natural killer cells. *J Immunotoxicol* 2009;6(4):285–92.
- 27) Watanabe W, Shimizu T, Sawamura R, Hino A, Konno K, Hirose A, et al. Effects of tetrabromobisphenol A, a brominated flame retardant, on the immune response to respiratory syncytial virus infection in mice. *Int Immunopharmacol* 2010;10(4):393–7.
- 28) Wang YQ, Zhang HM, Cao J. Quest for the binding mode of tetrabromobisphenol A with Calf thymus DNA. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2014;131:109–13.
- 29) Harvey JB, Osborne TS, Hong HH, Bhusari S, Ton TV, Pandiri AR, et al. Uterine Carcinomas in Tetrabromobisphenol A-exposed Wistar Han Rats Harbor Increased Tp53 Mutations and Mimic High-grade Type I Endometrial Carcinomas in Women. *Toxicol Pathol* 2015;43(8):1103–13.