

メチル-*t*-ブチルエーテル (CAS no. 1634-04-4)

文献信頼性評価結果

示唆された作用							
エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン	その他*
○	○	－	－	○	○	－	○

○：既存知見から示唆された作用

－：既存知見から示唆されなかった作用

*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

メチル-*t*-ブチルエーテルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験において、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆された。

(1)生態影響

● Moreels ら(2006)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 110、2,700、37,000 μ g/L(測定濃度)に3週間ばく露した成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、110 μ g/L以上のばく露区で雄血漿中ビテログニン濃度の高値が認められた。なお、雄及び雌の生殖腺体指数には影響は認められなかった。

また、メチル *t*-ブチルエーテル 440、2,200、22,000、220,000 μ g/L(測定濃度)に8週間ばく露した成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されているが、週毎産卵数(ばく露開始から4週間後から8週間後にかけて)、産卵後受精率、産卵後孵化率、運動精子率、精子直線速度(VSL)、精子曲線速度(VCL)、精子平均速度(VAP)には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

(2)生殖影響

● Williams ら(2000)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 250、500、1,000、1,500mg/kg/day を9週齢から28日間経口投与した雄SDラットへの影響が検討されている。その結果として、250mg/kg/day以上のばく露群で腎臓相対重量の高値(絶対重量は1,000mg/kg/day群のみ高値)、血清中ジヒドロテストステロン濃度の低値傾向(1,500mg/kg/day群で低値)、1,000mg/kg/day以上のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、肝臓相対重量の高値、1,500mg/kg/dayのばく露群で体重、血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、精巣相対重量の高値が認められた。

また、メチル *t*-ブチルエーテル 250、500、1,000mg/kg/day を9週齢から15日間経口投与した雄SDラットへの影響が検討されている。その結果として、500mg/kg/dayのばく露群で腎臓相対重量の高値が認められた。なお、背側前立腺絶対及び相対重量、腹側前立腺絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、精巣絶対及び相対重量、副腎絶対及び相対重量、肝臓絶対及び相対重量、精嚢絶対及び相対重量、下垂体絶対及び相対重量、血清中テストステロン濃度、精巣間質液中テストステロン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度には影響は認められなかった。

また、メチル *t*-ブチルエーテル 1,500mg/kg/day を9週齢から15日間経口投与した雄SDラッ

トへの影響が検討されている。その結果として、血清中テストステロン濃度、精巣間質液中テストステロン濃度、血清中プロラクチン濃度の低値、副腎絶対及び相対重量、下垂体相対重量、腎臓相対重量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- Li ら(2008)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 400、800、1,600mg/kg/day を 38~40 日齢から 2 週間経口投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、400mg/kg/day 以上のばく露群で血清中黄体ホルモン濃度、血清中総抗酸化活性の高値、800mg/kg/day 以上のばく露群で血清中テストステロン濃度の低値、血清中卵胞刺激ホルモン濃度の高値、1,600mg/kg/day のばく露群で精巣中アンドロゲン結合蛋白質 mRNA 相対発現量、精巣中 8-オキソグアニジン DNA グリコシダーゼ 1 mRNA 相対発現量の低値、血清中過酸化物質濃度、精巣中細胞外スーパーオキシドディスムターゼ mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、メチル *t*-ブチルエーテル 400、800、1,600mg/kg/day を 38~40 日齢から 4 週間経口投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、400mg/kg/day 以上のばく露群で形態異常精子率の高値、800mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中アンドロゲン結合蛋白質 mRNA 相対発現量の低値、血清中テストステロン濃度の高値(1,600mg/kg/day 群では低値)、血清中過酸化物質濃度の高値、1,600mg/kg/day のばく露群で血清中総抗酸化活性の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- dePeyster ら(2003)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 40、400、800mg/kg/day を 28 日間経口投与した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、400mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値、400mg/kg/day のばく露群で下垂体絶対重量の高値、800mg/kg/day のばく露群で血清中テストステロン濃度の低値、血清中コルチコステロン濃度、副腎相対重量、甲状腺相対重量の高値が認められた。

また、メチル *t*-ブチルエーテル 1,200mg/kg/day を 14 日間経口投与した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中テストステロン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、肝臓中アロマトラーゼ活性、精巣中アロマトラーゼ活性の低値、血清中 17 β -エストラジオール濃度、肝臓相対重量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：ストレス、ホルモン産生への影響

- Moser ら(1996)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 7,814ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に 21 日間(週 5 日、日毎 6 時間)吸入ばく露した雌 B6C3F1 マウス(体重から幼若個体と思われる)への影響が検討されている。その結果として、子宮相対重量、卵巣相対重量、肝臓細胞増殖率の低値、肝臓ミクロソーム中 P450 濃度、肝臓ミクロソーム中 EROD 比活性、肝臓ミクロソーム中 PROD 比活性の高値が認められた。

また、メチル *t*-ブチルエーテル 1,800mg/kg/day を 3 日間経口投与した雌 B6C3F1 マウス(体重から幼若個体と思われる)への影響が検討されている。その結果として、肝臓ミクロソーム中 P450 濃度、肝臓ミクロソーム中 EROD 比活性、肝臓ミクロソーム中 PROD 比活性、肝臓細胞増殖率、肝臓細胞による 17 β -エストラジオール代謝速度の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：肝臓 P450 誘導によるエストロゲン代謝のかく乱

- Moser ら(1998)によって、メチル *t*-ブチルエーテル 7,919 \pm 198ppm(チャンバー内空气中測定濃度)に 8 週齢から 8 ヶ月間(週 5 日、日毎 6 時間)吸入ばく露した雌 B6C3F1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、体重、子宮絶対及び相対重量、卵巣絶対及び相対重量の低値、

発情周期所要日数、発情周期に占める発情間期日数の遅延が認められた。

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン様作用

(3)ライディッヒ細胞への影響

- dePeyster ら(2003)によってメチル *t*-ブチルエーテル 50、100mM(=4,400,000、8,800,000 μ g/L)の濃度に3時間ばく露したSDラット由来ライディッヒ細胞への影響が検討されている。その結果として、50mM(=4,400,000 μ g/L)以上の濃度区でテストステロン分泌量、テストステロン分泌量(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン共存下)の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：テストステロン合成阻害

参考文献

- Moreels D, van Cauwenberghe K, Debaere B, Rurangwa E, Vromant N, Bastiaens L, Diels L, Springael D, Merckx R and Ollevier F (2006) Long-term exposure to environmentally relevant doses of methyl-*tert*-butyl ether causes significant reproductive dysfunction in the zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25 (9), 2388-2393.
- Rausina GA, Wong DC, Arnold WR, Mancini ER and Steen AE (2002) Toxicity of methyl *tert*-butyl ether to marine organisms: ambient water quality criteria calculation. *Chemosphere*, 47 (5), 525-534.
- Moreels D, Lodewijks P, Zegers H, Rurangwa E, Vromant N, Bastiaens L, Diels L, Springael D, Merckx R and Ollevier F (2006b) Effect of short-term exposure to methyl-*tert*-butyl ether and *tert*-butyl alcohol on the hatch rate and development of the African catfish, *Clarias gariepinus*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25 (2), 514-519.
- Williams TM, Cattley RC and Borghoff SJ (2000) Alterations in endocrine responses in male Sprague-Dawley rats following oral administration of methyl *tert*-butyl ether. *Toxicological Sciences*, 54 (1), 168-176.
- Li D, Yuan C, Gong Y, Huang Y and Han X (2008) The effects of methyl *tert*-butyl ether (MTBE) on the male rat reproductive system. *Food and Chemical Toxicology*, 46 (7), 2402-2408.
- de Peyster A, MacLean KJ, Stephens BA, Ahern LD, Westover CM and Rozenshteyn D (2003) Subchronic studies in Sprague-Dawley rats to investigate mechanisms of MTBE-induced Leydig cell cancer. *Toxicological Sciences*, 72 (1), 31-42.
- Li D, Liu Q, Gong Y, Huang Y and Han X (2009) Cytotoxicity and oxidative stress study in cultured rat Sertoli cells with methyl *tert*-butyl ether (MTBE) exposure. *Reproductive Toxicology*, 27, 170-176.
- de Peyster A, Rodriguez Y, Shuto R, Goldberg B, Gonzales F, Pu X and Klaunig JE (2008) Effect of oral methyl-*t*-butyl ether (MTBE) on the male mouse reproductive tract and oxidative stress in liver. *Reproductive Toxicology*, 26 (3-4), 246-253.
- Moser GJ, Wong BA, Wolf DC, Moss WR and Goldsworthy TL (1996) Comparative short-term effects of methyl *tertiary* butyl ether and unleaded gasoline vapor in female B6C3F1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 31 (2), 173-183.
- Moser GJ, Wolf DC, Sar M, Gaido KW, Janszen D and Goldsworthy TL (1998) Methyl *tertiary* butyl ether-induced endocrine alterations in mice are not mediated through the estrogen receptor. *Toxicological Sciences*, 41 (1), 77-87.

Bevan C, Neeper-Bradley TL, Tyl RW, Fisher LC, Panson RD, Kneiss JJ and Andrews LS (1997a) Two-generation reproductive toxicity study of methyl *tertiary*-butyl ether (MTBE) in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 17 Suppl 1, S13-19.

Bevan C, Tyl RW, Neeper-Bradley TL, Fisher LC, Panson RD, Douglas JF and Andrews LS (1997b) Developmental toxicity evaluation of methyl *tertiary*-butyl ether (MTBE) by inhalation in mice and rabbits. *Journal of Applied Toxicology*, 17 Suppl 1, S21-29.

Williams TM and Borghoff SJ (2000) Induction of testosterone biotransformation enzymes following oral administration of methyl *tert*-butyl ether to male Sprague-Dawley rats. *Toxicological Sciences*, 57 (1), 147-155.

Dong-mei L, Yi G, Chun-tao Y, Yu-feng H and Xiao-dong H (2009) Cytotoxicity and oxidative stress study in cultured rat Sertoli cells with methyl *tert*-butyl ether (MTBE) exposure. *Toxicology & Industrial Health*, 25 (1), 15-23 (2009)

de Peyster A, Stanard B and Westover C (2009) Effect of ETBE on reproductive steroids in male rats and rat Leydig cell cultures. *Toxicology Letters*, 190 (1), 74-80.

(平成 27 年度第 2 回化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料 1 より抜粋)