

中鎖塩素化パラフィン類（C=14～17 かつ Cl=4～9）（CAS no. 85535-85-9 他）

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

塩素化テトラデカン類（C=14、Cl=4～9）、塩素化ペンタデカン類（C=15、Cl=4～9）、塩素化ヘキサデカン類（C=16、Cl=4～9）、塩素化ヘプタデカン類（C=17、Cl=4～9）の4物質群は、中鎖塩素化パラフィン類（C=14～17、Cl=4～9）に分類される。これらの物質群については、報告数が限定的であったこと、炭素数 14～17 の混合物についての試験結果を示した報告がその半数を占めたことから、ここでは、中鎖塩素化パラフィン類（C=14～17、Cl=4～9）として、一括して評価することとした。

中鎖塩素化パラフィン類（C=14～17、Cl=4～9）の内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験の報告において、甲状腺組織への作用、サイロキシンへのグルクロン酸抱合の増加による血中サイロキシン濃度低下作用を示すこと、試験管内試験の報告において、甲状腺ホルモンのトランスサイレチンへの結合阻害作用を示すことが示唆された。

（1）甲状腺影響

- Poon ら(1995)によって、中鎖塩素化パラフィン類(Medium-chain chlorinated paraffin, ICI Canada、炭素数 14～17、塩素化率 52%) 0.4、3.6、36.2、362.9mg/kg/day (餌中濃度 5、50、500、5,000ppm) を 13 週間混餌投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、36.2mg/kg/day 以上のばく露群で甲状腺の組織病理学的変化(角状構造の崩壊、濾胞サイズ低下、上皮細胞厚増加、細胞質液胞化、核の小胞形成)の顕在化、362.9mg/kg/day のばく露群で肝臓中ビタミン A 濃度の低値、肝臓絶対及び相対重量、腎臓相対重量、肝臓中 UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ比活性の高値が認められた。なお、増加体重、腎臓絶対重量、血清中コレステロール濃度、腎臓中ビタミン A 濃度、肝臓中アミノピリン-N-デメチラーゼ比活性には影響は認められなかった。

また、中鎖塩素化パラフィン類(Medium-chain chlorinated paraffin, ICI Canada、炭素数 14～17、塩素化率 52%) 0.4、4.2、42.2、418.9mg/kg/day (餌中濃度 5、50、500、5,000ppm)を 13 週間混餌投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、4.2mg/kg/day 以上のばく露群で甲状腺の組織病理学的変化(角状構造の崩壊、濾胞サイズ低下、上皮細胞厚増加、細胞質液胞化、核の小胞形成)の顕在化、42.2mg/kg/day 以上のばく露群で腎臓中ビタミン A 濃度の低値、肝臓相対重量、血清中コレステロール濃度の高値、418.9mg/kg/day のばく露群で肝臓絶対重量、腎臓相対重量、肝臓中 UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ比活性、肝臓中アミノピリン-N-デメチラーゼ比活性、腎臓中ビタミン A 濃度の高値が認められた。なお、増加体重、腎臓絶対重量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：甲状腺組織への作用

- Wyatt ら(1993)によって、中鎖塩素化パラフィン類(Chloparaffin 40G、Dr Wiegand H-J から供与、炭素数 14~17、塩素化率 40%) 10、50、100、250、500、1,000mg/kg/day を 14 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、100、500、1,000mg/kg/day のばく露群で肝臓絶対及び相対重量の高値、500mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓中パルミトイル CoA 濃度の高値、1,000mg/kg/day のばく露群で血漿中遊離サイロキシン濃度、血漿中総サイロキシン濃度の低値、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度、肝臓ミクロソーム中 UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ比活性(サイロキシンを基質とする)の高値が認められた。なお、増加体重、血漿中遊離トリヨードサイロニン濃度、血漿中総トリヨードサイロニン濃度には影響は認められなかった。

また、中鎖塩素化パラフィン類(Chloparaffin 40G、Dr Wiegand H-J から供与、炭素数 14~17、塩素化率 40%) 10、50、100、250、500、1,000mg/kg/day を 14 日間経口投与した雄 CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、500mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓中パルミトイル CoA 濃度の高値、1,000mg/kg/day のばく露群で肝臓絶対及び相対重量の高値が認められた。なお、増加体重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：サイロキシンへのグルクロン酸抱合の増加による血中サイロキシン濃度低下

(2) 甲状腺ホルモン作用又は抗甲状腺ホルモン作用

- Sprengel ら(2021)によって、中鎖塩素化パラフィン類(Medium-chain、chlorinated paraffins、著者らによる合成、炭素数 16、塩素化率 48.3%、平均分子量 427) 1 ~10,000 μ M(=427~4,270,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト骨肉腫細胞 U2-OS による TTR-TR CALUX アッセイ(TTR:トランスサイレチン、TR:甲状腺ホルモン受容体 β)が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 210 μ M(=89,700 μ g/L)の濃度でトランスサイレチン(0.058 μ M)に対するサイロキシン(0.052 μ M)の結合阻害が認められた。

また、中鎖塩素化パラフィン類(Medium-chain、chlorinated paraffins、著者らによる合成、炭素数 14、塩素化率 50.1%、平均分子量 384) 1 ~10,000 μ M(=427~4,270,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト骨肉腫細胞 U2-OS による TTR-TR CALUX アッセイ(TTR:トランスサイレチン、TR:甲状腺ホルモン受容体 β)が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 180 μ M(=69,100 μ g/L)の濃度でトランスサイレチン(0.058 μ M)に対するサイロキシン(0.052 μ M)の結合阻害が認められた。

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモンのトランスサイレチンへの結合阻害

参考文献

- Culp SJ, Mellick PW, Trotter RW, Greenlees KJ, Kodell RL and Beland FA (2006) Carcinogenicity of malachite green chloride and leucomalachite green in B6C3F1 mice and F344 rats. Food and Chemical Toxicology, 44 (8), 1204-1212.
- Culp SJ, Blankenship LR, Kusewitt DF, Doerge DR, Mulligan LT and Beland FA (1999) Toxicity and metabolism of malachite green and leucomalachite green during short-term feeding to Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. Chemico-Biological Interactions, 122 (3), 153-170.
- Doerge DR, Chang HC, Divi RL and Churchwell MI (1998) Mechanism for inhibition of thyroid peroxidase by leucomalachite green. Chemical Research in Toxicology, 11 (9), 1098-1104.
- Wan H, Weng S, Liang L, Lu Q and He J (2011) Evaluation of the developmental toxicity of leucomalachite green administered orally to rats. Food and Chemical Toxicology, 49 (12), 3031-3037.

(令和5年度第1回化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料1－2より抜粋)