

清涼飲料水評価書（案）

メチル-tert-ブチルエーテル

2008年2月

食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会

目 次

・ 審議の経緯	・ ・ ・ 2
・ 食品安全委員会委員名簿	・ ・ ・ 2
・ 食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会 合同ワーキンググループ専門委員名簿	・ ・ ・ 2
・ 食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿	・ ・ ・ 3
・ 要約	・ ・ ・ 4
 I．評価対象物質の概要	・ ・ ・ 5
1．用途	・ ・ ・ 5
2．一般名	・ ・ ・ 5
3．化学名	・ ・ ・ 5
4．分子式	・ ・ ・ 5
5．分子量	・ ・ ・ 5
6．構造式	・ ・ ・ 5
7．物理化学的性状	・ ・ ・ 5
8．現行規制等	・ ・ ・ 5
 II．安全性に係る知見の概要	・ ・ ・ 6
1．毒性に関する科学的知見	・ ・ ・ 6
2．国際機関等の評価	・ ・ ・ 22
3．暴露状況	・ ・ ・ 24
 III．食品健康影響評価	・ ・ ・ 25
 ・ 本評価書で使用した略号一覧	・ ・ ・ 29
・ 参照	・ ・ ・ 30

＜審議の経緯＞

2003年7月1日	厚生労働大臣より食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
2003年7月18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年10月22日	第1回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会
2007年11月28日	第1回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2008年2月14日	第226回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一
		*:2007年2月1日から
		**:2007年4月1日から

＜食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ 専門委員名簿＞

(2007年3月31日まで)	(2007年9月30日まで)
汚染物質専門調査会	汚染物質専門調査会
安藤 正典	安藤 正典
佐藤 洋（座長）	佐藤 洋（座長）
千葉 百子	千葉 百子
広瀬 明彦	広瀬 明彦
前川 昭彦	前川 昭彦
化学物質専門調査会	化学物質専門調査会
太田 敏博	太田 敏博
立松 正衛（座長代理）	渋谷 淳
廣瀬 雅雄	立松 正衛（座長代理）

＜食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿＞

(2007年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

阿部宏喜

安藤正典*

井口 弘

圓藤吟史※

圓藤陽子*

太田敏博*

大前和幸

奥田晴宏

香山不二雄

川村 孝

河野公一

佐々木久美子

渋谷 淳*

千葉百子**

津金昌一郎

遠山千春※

永沼 章

長谷川隆一**

広瀬明彦*

前川昭彦*

安井明美

鰐淵英機

※：幹事会

*：清涼飲料水部会

要 約

清涼飲料水に係る化学物質として、メチル-*t*-ブチルエーテルの食品健康影響評価を行った。

評価に供した試験成績は、急性毒性試験（ラット）、亜急性毒性試験（ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、神経毒性試験（ラット）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット、ウサギ）、遺伝毒性試験等である。

メチル-*t*-ブチルエーテルは、多くの遺伝毒性試験において陰性であり、遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、ラットの経口投与試験において、雄の精巣の間細胞腫、雌のリンパ腫及び白血病の増加が、吸入試験ではラット雄の精巣間細胞腫が認められているが、これらの腫瘍は当該ラットに自然発生する腫瘍であり、対照群の低値や生涯飼育観察結果による見かけ上の発生率増加であることが指摘されている。また、マウス雌における肝細胞腺腫発生率の増加も種特異的反応である可能性が指摘されており、ヒトへの外挿性が低いと考えられている。一方、代謝物である *t*-ブチルアルコールについても、飲水投与試験の最高投与群においてのみ腫瘍（甲状腺濾胞細胞腺腫、腎尿細管がん）の発生が観察されているが、これらの知見はメチル-*t*-ブチルエーテルの発がん所見との相関性は低いと考えられる。これらの知見を総合して IARC では、メチル-*t*-ブチルエーテルをグループ 3（ヒトに対する発がん性について分類できない）と評価している。以上より、いくつかの発がん性試験において、発がん性が示唆されているが、多くの遺伝毒性試験では陰性であり、遺伝毒性発がん物質の可能性は低いことから、TDI を設定することが可能であると判断した。

ラットを用いた 2 年間の強制経口投与試験における精巣の間細胞腫、及び雌の白血病を含むリンパ腫の発生増加を基に NOAEL を 143mg/kg 体重/日と判断した。これを根拠として、種差 10、個体差 10、毒性の重篤性 10 の不確実係数 1,000 で除した 143µg/kg 体重/日を耐容一日摂取量（TDI）と設定した。

I. 評価対象物質の概要

1. 用途

ガソリンのオクタン価向上剤、アンチノック剤、低沸点溶剤ならびにラッカー混合溶剤の混和性改良剤、植物油の抽出ならびに精製溶剤、メタノールなどの混合燃料においてガソリンとアルコールの相分離を防止し、アルコールによって生ずる腐食を防止（参照 1）。

2. 一般名

メチル-*t*-ブチルエーテル、MTBE

3. 化学名

IUPAC

和名：2-メトキシ-2-メチルプロパン

英名：2-methoxy-2-methyl propane

CAS No. : 1634-04-4

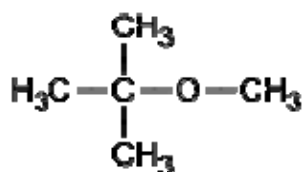
4. 分子式

$C_5H_{12}O$

5. 分子量

88.15

6. 構造式



7. 物理化学的性状

物理的性状：わずかな刺激臭を有する揮発性無色透明液体

融点（℃）：-109

沸点（℃）：55

比重（水=1）：0.7

水溶解度（g/100 mL（20℃））：4.2

水オクタノール分配係数（logPow）：1.06

蒸気圧（kPa（25℃））：32.59

8. 現行規制等

（1）法令の規制値等

水質管理目標（mg/L）：0.02

その他基準 (mg/L) : 給水装置の構造及び材質の基準 なし

(2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO (mg/L) : なし (第3版)

EU (mg/L) : なし

U.S. EPA (mg/L) : なし。ただし、臭いの勧告濃度として、20~40 µg/L

II. 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/IRIS のリスト、ATSDR の毒性学的プロファイル、IARC のモノグラフ等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した (参照 2~5)。

1. 毒性に関する科学的知見

(1) 体内動態

① 吸収

ヒト (男女各 1 名) を 1.39 ppm のメチル-*t*-ブチルエーテル (MTBE) に 1 時間にわたり吸入暴露させ、血中の MTBE 及びその代謝物である TBA (*t*-ブチルアルコール) の濃度を調べた。血中濃度は、いずれの物質も暴露に伴い急激に上昇し、急速な吸収と代謝を示した (参照 6)。同様の結果が Johanson らによっても報告されている (参照 7)。

ヒトへ ¹³C 標識した MTBE を経口暴露し、体内動態を調べた。暴露 1 時間後の最初の採血において、最高濃度の MTBE 及び TBA が検出され、経口経路においても急速な吸収と代謝が示された (参照 8)。

F344 ラットに ¹⁴C 標識した MTBE を経口、経皮、静脈内投与、または吸入暴露し、血中の MTBE レベルを調べた。いずれの暴露でも MTBE は急速に吸収され、経口、腹腔内暴露では暴露後 15 分の最初の採血時に最高濃度を示した (参照 9)。

② 分布

MTBE は吸入及び経口暴露から循環系へ急速に吸収され、すべての主要組織に分布すると予想される (参照 4)。

③ 代謝

MTBE の代謝経路については多くの研究により調べられている (参照 10)。

MTBE は吸収後、ミクロソーム・CYP 系の *O*-デメチラーゼにより脱メチル化され、TBA 及びホルムアルデヒドを生成する (参照 4)。ヒトではこの代謝に CYP 系の CYP2A6 が関係していることが示されている (参照 11, 12)。TBA は、更にホルムアルデヒドに代謝され、あるいは、グルクロン酸と抱合して、TBA-グルクロニドを生成する (参照 10)。TBA の他の酸化代謝産物として、動物 (参照 9) 及びヒト (参照 13) の尿中に 2-メチル-1,2-プロパンジオール 及び α

-ヒドロキシイソブチル酸が検出されている。ホルムアルデヒドはギ酸に酸化され、さらに二酸化炭素に生体内変換されると考えられる（参照 10）。

④ 排泄

体内に吸収された MTBE は血液中から急速に排泄される。2.8 mg の MTBE を含む 250 mL のゲータレードを飲用した 14 人のボランティアでは、血液からの MTBE の減少に 3 つの相が認められ、半減期はそれぞれ、14.9 分、102.0 分、417.3 分であった（参照 14）。また、5 mg の MTBE を含む 100 mL の水道水を飲用した 6 人のボランティアでは、血液からの MTBE の減少の半減期はそれぞれ、48 分、108 分、486 分であった。MTBE の代謝物である TBA の血液からの半減期は MTBE よりも長く、486 分と報告されている（参照 8）。

体内に取り込まれた MTBE は未変化体、あるいは代謝物となって、呼気、尿中に排泄される。15 mg の MTBE を含む 100 mL の水道水を飲用したボランティアでは、96 時間後までに、摂取された MTBE の約 50%が代謝物の形で尿中から回収された。また、摂取量の約 30%は未変化体、あるいは TBA として、呼気中から回収された（参照 8）。

F344 ラットに 40 mg/kg 体重の C¹⁴ 標識した MTBE を単回静脈内投与した試験では、投与 7 日後までに、放射能の 59.9%が呼気中から、34.9%が尿中から、2.0%が糞便中から、0.42%が組織中から回収された（参照 9）。

（２）実験動物等への影響

① 急性毒性試験

MTBE の急性毒性はさほど強くない。ラットの経口 LD₅₀ は、3,900 mg/kg 体重と報告されており、暴露動物には中枢神経系の機能低下、運動失調、努力呼吸が見られる（参照 4）。

② 亜急性毒性試験

a. 14 日間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における MTBE（0、357、714、1,071、1,428 mg/kg 体重、溶媒：コーンオイル）の 14 日間の強制経口投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

最高用量群の雌雄で、投与直後に麻痺が見られたが、約 2 時間で回復した。雌の 1,071 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で平均総体重増加量(mean total weight gain)が有意に減少し、雄の 714 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で総体重増加値(total weight gain values)が有意に減少した。また、雄の 1,071 mg/kg 体重/日以上以上の投与群及び雌の最高投与群で腎の比重量が有意に増加していた。肉眼的病理変化はなかったが、病理組織学的には、雄の MTBE 投与群で近位尿細管上皮細胞の細胞質に硝子滴の増加が認められた。対照群では 2/5 匹（40%）に対し、最高用量群 7/8 匹（88%）であった（参照 15）。

なお、EPA では、腎の比重量の増加に基づき、NOAEL を 714 mg/kg 体重/

日、LOAELを1,071 mg/kg 体重/日としている（参照4）。WHOにおいても、腎の比重量の増加に基づき、NOAELを714 mg/kg 体重/日としている（参照3）。

表1 ラット14日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
1,428 mg/kg 体重/日	投与直後の麻痺、近位尿細管上皮細胞の細胞質における硝子滴の増加	投与直後の麻痺、腎の比重量増加
1,071 mg/kg 体重/日以上	腎の比重量増加	平均総体重増加量減少
714 mg/kg 体重/日以上	総体重増加値減少	毒性所見なし
357 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

b. 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雌雄、各投与群10匹）におけるMTBE（0、100、300、900、1,200 mg/kg 体重、溶媒：コーンオイル）の90日間の強制経口投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表2に示す。

最高投与群では14日間の試験と同様、投与直後に麻痺が認められたが、2時間以内に回復した。最終体重の有意な減少が最高投与群の雌でのみ認められた。腎臓の比重量の増加が、雌の300 mg/kg 体重/日以上、雄の900 mg/kg 体重/日以上で認められた。また、雄では全ての投与群で血中尿素窒素及びクレアチニンの減少が、雌では全ての投与群でコレステロールの増加が観察されたが、明白な用量－反応関係はなかった。投与された全ての雄に、近位尿細管上皮の細胞質の硝子滴の増加はわずかであった。雌においても、病理組織学的な検査を行っているが、変化を示したという記述は見当たらない（参照15）。

EPAでは、腎臓の比重量の増加に基づき、NOAELを100 mg/kg 体重/日、LOAELを300 mg/kg 体重/日としている（参照4）。WHOにおいても、腎臓の比重量の増加に基づき、NOAELを100 mg/kg 体重/日としている（参照3）。

表2 ラット90日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
1,200 mg/kg 体重/日	投与直後の麻痺、	投与直後の麻痺、最終体重減少
900 mg/kg 体重/日以上	腎の比重量増加	腎の比重量増加
300 mg/kg 体重/日以上	毒性所見なし	
100 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 104週間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雌雄、各投与群60匹）におけるMTBE（0、250、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：オリーブオイル）の104週（週4日）の強制経口

投与試験を行い、すべての動物を自然死まで飼育した。各投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

投与開始 16 週間後、雌の生存率は用量依存的に減少した。摂餌量、飲水量及び平均体重に投与による違いは認められなかった。また、投与群に行動変化は認められず、剖検でも組織検査でも暴露に関係した非腫瘍性病理学的変化は認められなかった（参照 16,17）。

なお、EPA では、本研究は検査の範囲が狭く、暴露も連続しておらず、さらにデータの報告も乏しいため、NOAEL または LOAEL を設定することはできないとしている（参照 4）。

また、発がん性について、高用量群の雄に精巣の間細胞腫の有意な増加がみられた（対照群3.3%、低用量群3.3%、高用量群18.3%；統計的有意差は、最初の間細胞腫例の出現した96週目の時点での生存動物数あたりの発生頻度を比較して認められた）。また、雌では用量に依存して、リンパ腫及び白血病の有意な増加が認められた（対照群3.3%、低用量群10%、高用量群20%；統計学的有意差は、最初の白血病例の出現した56週目の時点での生存動物数あたりの発生頻度を比較して、高用量群で認められた）。また、低用量群で子宮肉腫の増加を引き起こした。これらの結果に基づき、MTBEは発がん物質と考えるべきであると結論した（参照16,17）。

なお、WHO では、この試験については、病理組織学的検査の診断基準等が不足しており、この試験は、いくらか疑わしい、と考えられている(参照 3)。

表 3 ラット 104 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	精巣の間細胞腫の増加	リンパ腫及び白血病の増加
250 mg/kg 体重/日以上	毒性所見なし	毒性所見なし

b. 18 ヶ月発がん性試験（マウス）

CD-1 マウス（雌雄、各暴露群 50 匹）における MTBE（目標濃度 0、400、3,000、8,000 ppm）の 18 ヶ月（1 日 6 時間、週 5 日）吸入暴露による発がん性試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

8,000 ppm 暴露群では最初の週に可逆的な中枢神経系の抑制を示し、試験期間中継続した。8,000 ppm 暴露群で対照群と比較して死亡率が増大し、平均生存期間が減少した。これはこの系統で自然発生する閉塞性尿路疾患の頻度のわずかな増加によるものと考えられた。8,000 ppm 暴露群では、対照群と比較して、雄で 16%、雌で 24%の体重増加抑制が認められた。3,000 ppm 以上の暴露群の雌では肝臓の比重量の増加がみられ、全暴露群の雄と 8,000 ppm 暴露群の雌では腎臓の比重量の増加が認められた。8,000 ppm 暴露群の雌で、肝細胞腺腫発生率の統計的に有意な増大が認められた。追加試験において、雌の肝における細胞増殖の有意な増加が 8,000ppm 暴露群で、暴露 5 日後に認められたが、28 日後には認められず、MTBE が細胞分裂を誘導したことが示唆された。

MTBE は通常、突然変異誘発性試験においては陰性であることから、マウスの肝腫瘍はイニシエートされた細胞の増殖により生じた可能性があるとしている。雌の肝がんにもとづき、MTBE の NOEL を 3,000 ppm としている(参照 18)。

表 4 マウス 18 ヶ月間発がん性試験

投与群	雄	雌
8,000 ppm	可逆的な中枢神経系の抑制、死亡率増加、体重増加抑制	可逆的な中枢神経系の抑制、死亡率増加、体重増加抑制、腎の比重量の増加、肝細胞腺腫発生率の増加
3,000ppm 以上		肝の比重量の増加
400ppm 以上	腎の比重量増加	毒性所見なし

c. 24 ヶ月発がん性試験（ラット）

Fischer 344ラット（雌雄、各暴露群50匹）におけるMTBE（目標濃度0、400、3,000、8,000 ppm）の24ヶ月（1日6時間、週5日）吸入暴露による発がん性試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表5に示す。

8,000ppm 暴露群で、雌雄の体重減少及び体重増加抑制に有意な差が認められた。また、雄では、8,000ppm、3,000ppm 暴露群でそれぞれ、82 週、97 週に重篤な進行性ネフローゼによる過剰死亡が認められた。雌の 3,000ppm 以上の暴露群で腎及び肝の絶対・比重量の増加が生じたが、肝重量の変化は病理組織学的な変化を伴っていなかった。試験終了時に、雄の全ての暴露群及び雌の 3,000ppm 以上の暴露群で慢性腎症の発生率及び重篤度の増加が認められた。また、3,000 ppm 以上の暴露群の雄で尿細管腫瘍の発生が増加し（対照群：1、低用量群：0、中用量群：8、高用量群：3）、3,000 ppm 暴露群ではこの増加は統計学的に有意であった。雄では 3,000 ppm 以上の暴露群で精巣間細胞腫発生統計的に有意な増大も認められた（対照群：32、低用量群：35、中用量群：41、高用量群：47/50）。しかし、対照群における発生率 64%は、既存の値である 83%（24 ヶ月）及び既存の実験における平均値 88%よりもかなり低かった。雄の腎腫瘍にもとづき、MTBE の NOEL を 400ppm としている(参照 18)。

表 5 ラット 24 ヶ月間発がん性試験

投与群	雄	雌
8,000 ppm	体重減少、体重増加抑制	体重減少、体重増加抑制、
3,000ppm 以上	進行性ネフローゼによる過剰死亡、精巣間細胞腫発生増加	腎及び肝の絶対・比重量の増加、慢性腎症の発生率及び重篤度の増加
400ppm 以上	慢性腎症の発生率及び重篤度の増加	毒性所見なし

代謝物の発がん性に関する知見について

MTBE の代謝産物である t-ブチルアルコール(TBA)について、発がん性に関する知見が報告されている。

d. 103 週間発がん性試験（マウス、t-ブチルアルコール [TBA]）

B6C3F₁ マウス（雌雄、各投与群 60 匹）における MTBE の代謝産物である TBA（飲水中濃度 0、5、10、20 mg/mL [雄：約 0、535、1,035、2,065 mg/kg 体重/日、雌：約 0、510、1,015、2,105 mg/kg 体重/日]）の 103 週間の飲水投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

雄の最高用量群では生存率が有意に低下した。雌の最高用量群で甲状腺の濾胞細胞の腺腫が増加し、雌雄で濾胞細胞の肥厚が用量に依存して増加し、雄の全投与群及び雌の 10 mg/mL 以上の投与群で有意であった（参照19）。

表 6 マウス 103 週間発がん性試験

投与群	雄	雌
飲水中濃度 20 mg/mL （検体摂取量 雄：2,065mg/kg 体重/日 雌：2,105mg/kg 体重/日）	生存率の低下	甲状腺の濾胞細胞の腺腫の増加
飲水中濃度 10 mg/mL 以上 （検体摂取量 雄：1,035mg/kg 体重/日 雌：1,015mg/kg 体重/日）	甲状腺の濾胞細胞の肥厚増加	甲状腺の濾胞細胞の肥厚増加
飲水中濃度 5 mg/mL 以上 （検体摂取量 雄：535mg/kg 体重/日 雌：510mg/kg 体重/日）		毒性所見なし

e. 103 週間発がん性試験（ラット、t-ブチルアルコール [TBA]）

F344ラット（雌雄、各投与群60匹）におけるMTBEの代謝産物であるTBA（雄：飲水中濃度 0、1.25、2.5、5 mg/mL [約0、85、195、420mg/kg体重/日]，雌：飲水中濃度 0、2.5、5、10 mg/mL [0、175、330、650mg/kg体重/日]）の103週間の飲水投与試験を行った。各投与群で認められた毒性所見を表7に示す。

最高用量群（雄：5 mg/mL、雌：10 mg/mL）で、生存率が有意に低下した。雄では、尿細管の腺腫が増加し、最高用量群では、尿細管がんの発生が1例認められた。雌雄で、用量に依存して腎臓の移行上皮の肥厚が認められ、雄の2.5 mg/mL以上の投与群及び雌の10 mg/mL以上の投与群で有意であった（参照19）。

表7 ラット 103 週間発がん性試験

投与群	雄	雌
飲水中濃度 10 mg/mL (検体摂取量 雌：650mg/kg 体重/日)	試験せず	生存率の低下、腎臓の移行 上皮の肥厚
飲水中濃度 5 mg/mL 以上 (検体摂取量 雄：420 mg/kg 体重/日 雌：330 mg/kg 体重/日)	生存率の低下	毒性所見なし
飲水中濃度 2.5 mg/mL 以上 (検体摂取量 雄：85mg/kg 体重/日 雌：175 mg/kg 体重/日)	腎臓の移行上皮の 肥厚	

<発がんの機序に関する研究>

近年、MTBEの齧歯類に対する発がんのメカニズムに関係する研究が行われている。

精巣の間細胞に対する作用機序

高濃度のMTBEへの経口投与で雄のSprague-Dawleyラットに精巣の間細胞腫を生じたことから、そのメカニズムを調べた。遺伝毒性を持たない化学物質による齧歯類の精巣の間細胞腫の多くは、視床下部－下垂体－精巣系のかく乱に由来するものであることから、雄Sprague-Dawleyラットを0、250、500、1,000、1,500 mg/kg体重/日のMTBEに15日あるいは28日にわたり経口投与し、血清中のホルモンレベルを調べた。その結果、15日間の暴露では1,500 mg/kg体重/日投与群で、血清中のテストステロン及びプロラクチンレベルが低下していた。また、28日間の暴露では、1,000 mg/kg体重/日以上投与群で血清中のトリヨードサイロニン（T3）レベルが有意に低下しており、1,500 mg/kg体重/日投与群で黄体形成ホルモン（LH）及びジヒドロテストステロン（DHT）の減少が認められた。これらの結果はMTBEによりT3及びプロラクチンレベルがわずかに減少することを示していたが、テストステロン及びLHレベルの変化は既知の精巣の間細胞腫形成におけるパターンとは合致しなかった（参照20）。

MTBEによる精巣の間細胞腫誘導のメカニズムを明らかにする目的で雄のSprague-DawleyラットをMTBEに亜慢性暴露し、あるいは単離した精巣の間細胞の培養系にMTBEあるいはその代謝物であるTBAを暴露してテストステロン合成を調べた。MTBE暴露は *in vivo*でも*in vitro*でもテストステロン量を減少させたが、視床下部－下垂体機能には直接的な影響は与えなかった。De Peysterらはこれまでの知見及び本研究の結果を総合し、MTBEによる精巣の間細胞腫誘導には精巣の間細胞におけるステロイド合成酵素活性の低下が関与している可能性があるとして指摘している（参照21）。

腎臓に対する作用機序

MTBEに吸入暴露されたF344ラットにおける腎腫瘍誘導に α 2 μ -グロブリン

が関与しているか否かについて調べた。雌雄のF344ラットを目標用量0、400、1,500、3,000 ppm（実測値：雄 0、413、1,516、3,013 ppm, 雌 0、418、1,533、3,022 ppm）のMTBEに1日6時間、10日間にわたり吸入暴露させたところ、1,500 ppm以上の暴露群の雄で近位尿細管の壊死とタンパク粒子の沈着が生じ、このタンパクは α 2 μ -グロブリンであることが免疫反応により確認された。この沈着には用量依存性が認められ、3,000 ppm暴露群の雄では有意な増加を示した。また、暴露濃度と雄の腎臓の細胞増殖及び α 2 μ -グロブリン濃度に強い相関が認められた。MTBEが雄ラット腎において、 α 2 μ -グロブリン及び細胞増殖の軽度の誘導を起こすことから、Prescott-MathewsらはMTBEによる腎腫瘍誘導に α 2 μ -グロブリンが何らかの役割をはたしていることが示唆されるとしている（参照22）。

F344ラットに750 mg/kg体重/日の¹⁴C標識MTBEを4日間強制経口投与し、MTBEが α 2 μ -グロブリンと相互作用を持つか否について調べた。カラムによる溶出試験では結合は確認できなかったが、 α 2 μ -グロブリンとの親和性が高い酸化リモネンがMTBEを置換することから、Prescott-Mathewsらは、MTBEが、 α 2 μ -グロブリン等の雄ラットに特異的なタンパク質と相互作用を持つことが間接的に示されたとしている。さらに、このことは、 α 2 μ -グロブリンを介するメカニズムが、MTBEにより雄ラットに誘導されるタンパク小滴性の腎毒性を引き起こすことを支持しているとしている（参照23）。

肝臓に対する作用機序

高濃度のMTBEによる雌CD-1マウスの肝細胞腺腫誘導にMTBEの代謝産物であるホルムアルデヒドが関与するかどうかを、¹⁴Cで標識したMTBEを用いて調べた。雌CD-1マウスの肝細胞を¹⁴C-MTBEと培養し、DNA-タンパク質クロスリンク（DPX）及びRNA-ホルムアルデヒド・アダクト（RFA）の形成を調べたところ、これらの量は少なく、MTBEの量に依存しなかった。また、B6C3F₁マウスの雄やF344ラットの雄でも同様の結果が得られた。一方、¹⁴C-ホルムアルデヒドとの培養では、DPX及びRFAの濃度依存的な増加が認められた。このことから、CasanovaらはMTBEからホルムアルデヒドへの代謝速度は遅く、このプロセスはMTBEによる発がんの重要な要素ではないと考えられている（参照24）。

なお、MTBEが肝腫瘍のイニシエータではなくプロモータとして作用する可能性については、Moserらが雌のB6C3F₁マウスを用いて調べ、これを否定する結果を示している（参照25）。

その他

EPA（参照4）における吸入暴露からヒトへの経口用量への外挿

EPAでは、MTBEの吸入暴露濃度をヒトへ外挿する方法として、NSTC（National Science Technology Council 1997）での転換方法を参考にし、以下の式を使用している。

$$\text{ヒトに相当する量 (Human Equivalent Dose)} = \frac{C \text{ ppm} \times 10^{-6} \text{ ppm}^{-1} \times MM \times RR}{MV \times BW}$$

C : MTBE の大気濃度、MM : MTBE の mg 分子量 (88.15mg)、RR : ヒトの呼吸数 (2L/日)
MV : 20 度における MTBE のモル体積 (24.04L)、BW : ヒトの平均体重 (70kg)

この換算式に基づき、MTBE 濃度が 1 ppm の場合において、24 時間、週 7 日暴露されつづけた時のヒトへ対する暴露量は、1.05 mg/kg 体重/日となる。さらに、この値を用い、1 日 6 時間週 5 日間の場合は、0.1875 mg/kg 体重/日と換算できる。

※NSTC でのこの転換方法においては、どんな種の動物実験からも、ヒトへの外挿を同様とみなし、生物種は、考慮していない。さらに、MTBE の吸収を 100% とし、吸入と吸収の比的量を考慮していない。この換算方法には、限界があり、不確実性がある。

④ 神経毒性試験

a. 単回神経毒性試験（ラット）

F344ラット（雌雄、各暴露群22匹）におけるMTBE（0、800、4,000、8,000 ppm）の6時間の吸入暴露試験を行い、暴露後1、6、24時間の神経毒性学的影響（神経機能、運動機能及び神経病理学的検査等）を調べた。各投与群で認められた毒性所見を表8に示す。

暴露終了 1 時間後、8,000 ppm 暴露群で努力呼吸、筋緊張低下、歩行異常、踏み車動作の低下等の中枢神経系の機能低下が認められ、4,000 ppm 以上の暴露群で運動失調、後足握力の低下が認められた。しかし、暴露終了 6 時間後及び 24 時間後には影響は認められなかった。Daughtrey らは、8,000 ppm の MTBE への急性経気道暴露は中枢神経機能に可逆的変化を生じ、同様の変化は 4,000 ppm でもある程度認められるとして、中枢神経系への MTBE の急性影響に関する NOAEL を 800 ppm としている（参照 26）。

なお、EPA では、この NOAEL 800ppm は、210 mg/kg 体重/日に相当するとしている（参照 4）。

表 8 ラット単回神経毒性試験

投与群	雄	雌
8,000 ppm	努力呼吸、筋緊張低下、歩行異常、踏み車動作の低下	努力呼吸、筋緊張低下、歩行異常、踏み車動作の低下
4,000ppm 以上	運動失調、後足握力の低下	運動失調、後足握力の低下
800ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

b. 13 週間神経毒性試験（ラット）

F344ラット（雌雄、各暴露群15匹）におけるMTBE（0、800、4,000、8,000 ppm）の13週間（1日6時間、週5日）の吸入暴露試験を行い、神経毒性学的影響（神経機能、運動機能及び神経病理学的検査等）を調べた。各投与群で認め

られた毒性所見を表9に示す。

13 週間の暴露終了時に、8,000 ppm 暴露群に脳の絶対重量の有意な減少が認められたが、比重量には違いは認められなかった。中枢または末梢神経系には病理組織学的に有意な変化は認められなかった。8,000 ppm への 13 週間の暴露では残留性あるいは累積的な神経毒性学的影響は認められなかった（参照 26）。

表 9 ラット 13 週間神経毒性試験

投与群	雄	雌
8,000 ppm	脳の絶対重量の減少	脳の絶対重量の減少

⑤ 生殖・発生毒性試験

MTBE の経口経路での生殖・発生毒性試験はない（参照 3）。

a. 妊娠 6～15 日目生殖・発生毒性試験（マウス）

CD-1マウス（雌、各暴露群30匹）におけるMTBE（目標濃度0、250、1,000、2,500 ppm）の妊娠6～15日目（1日6時間）の吸入暴露試験を行った。母獣は、妊娠18日目に屠殺した。

骨格奇形胎児を含む出産の割合が用量依存的に増大し、対照群で 7.4%であったのに対し、250、1,000、2,500 ppm 暴露群では、それぞれ、11.5%、16.0%、22.2%であった。また、骨格奇形胎児の割合は、それぞれ、1.6、1.7、2.4、3.1%であった。しかし、いずれも有意でなかった。これらの奇形は、口蓋裂、肋骨癒合、胸骨分節癒合、角状肋骨等であった。胚吸収は、対照群で 9.0%であったのに対し、250、1,000、2,500 ppm 暴露群ではそれぞれ、16.6、11.0、7.3%であったが、有意ではなかった（参照 27）。

なお、EPA では、発生毒性の NOAEL を骨格形成異常に基づき、250 ppm（WHO 換算によると、65.6mg/kg 体重/日）としている（参照 4）。

b. 妊娠 6～15 日生殖・発生毒性試験（マウス）

CD-1マウス（雌、各暴露群30匹）におけるMTBE（目標用量0、1,000、4,000、8,000 ppm、実測値：1,035、4,076、8,153ppm）の妊娠6～15日（1日6時間）の吸入暴露試験を行った。母獣は、妊娠18日目に屠殺した。各投与群で認められた毒性所見を表10に示す。

母毒性が 4,000 ppm 以上の暴露群で認められた。また、8,000 ppm 暴露群では胚吸収及び胎児死亡、性比の変化（雄の減少）が、4,000 ppm 以上の暴露群で一腹当たりの胎児体重の減少が認められた。また、8,000 ppm 暴露群では口蓋裂の有意な増加が認められ、4,000 ppm 以上の暴露群で暴露に関係した骨格異常が認められた。これらの結果より、母毒性及び発生毒性の NOAEL はマウスではいずれも 1,000 ppm とした（参照 28）。

なお、EPA では、発生毒性の NOAEL を骨格形成異常に基づき、1,000ppm としている（参照 4）。

表 10 マウス生殖・発生毒性試験

投与群	親	児
8,000 ppm	母毒性	胚吸収、胎児死亡、性比の低下、口蓋裂の増加
4,000 ppm 以上		一腹当たりの胎児体重減少、骨格異常
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

c. 一世代生殖毒性試験（ラット）

Charles River CDラット（雄：各暴露群15匹、雌：各暴露群30匹）における MTBE（目標濃度0、250、1,000、2,500 ppm。実測値：〔雄〕0、290、1,180、2,860 ppm、〔雌〕0、300、1,240、2,980 ppm）の吸入暴露（1日6時間、週5日間）により1世代生殖毒性試験を行った。12週間吸入暴露させた雄と3週間吸入暴露させた雌を交配させた。その後、交尾した雌に対しては週7日間、1日6時間、同じ目標濃度で暴露を継続し、最初の児（F_{1a}）の出生後0～4日を除き、授乳20日まで暴露した。ただし、児は暴露しなかった。雄に対しては週5日間、同じ条件で暴露を継続した。F_{1a}の離乳後、2週間をおいて、再度交配させ、雌は上記と同様に、児（F_{1b}）の離乳まで暴露を継続した。投与群で認められた毒性所見を表11に示す。

親（F₀）には暴露に関係した有害影響は認められなかった。交尾、受精、妊娠期間、産児数には対照と有意な違いは認められなかった。生産児の割合（Pup viability indices at birth）は、F_{1a}については対照と同様であったが、F_{1b}については 1,000 ppm 以上の暴露群でわずかに有意な減少を示した。産児の平均体重は対照と異ならなかった。生存率には有意な差も見られたが、用量依存性は認められなかった（参照 29）。

EPA では、NOAEL 及び LOAEL を、F_{1b}における児の生産児の割合に基づき、それぞれ、250 ppm 及び 1,000 ppm とすることもできるが、いくつかの欠陥（例えば、中用量群で分娩時に 1 個体の児（12 匹）が全て死亡していた理由が説明されていない）があるため、この試験の生殖毒性評価への有用性は限られたものであるとしている（参照 4）。

（注：EPA（参照 4）は用量群を 0、300、1,300、3,400 ppm と記載しているが、その理由は不明である。）

表 11 ラット 1 世代生殖毒性試験

投与群	親	児（F _{1a} ）	児（F _{1b} ）
1,000 ppm 以上	毒性所見なし	毒性所見なし	生産児の割合の減少
250 ppm			毒性所見なし

d. 2世代生殖毒性試験(ラット)

Sprague-Dawley ラット（雌雄、各暴露群 25 匹）における MTBE（目標濃度 0、400、3,000、8,000 ppm。実測値：0、402、3,019、8,007 ppm）の吸入暴露（1 日 6 時間、週 5 日）により 2 世代生殖毒性試験を行った。F₀ 世代は交尾 10 週間前より暴露を開始し、交尾中、妊娠中及び雌では授乳期（生後 0-4 日を除く）を通して、雄では児の分娩まで、暴露した。F₁ 世代は出生 28 日後から暴露を開始し、F₀ と同様に暴露した。投与群で認められた毒性所見を表 12 に示す。

毒性の臨床的兆候は、3,000 及び 8,000 ppm 暴露群での F₀、F₁ 世代において認められ、8,000 ppm 暴露群では運動失調、また、3,000 ppm 以上の暴露群では活動低下、眼瞼痙攣（眼瞼単収縮）、驚愕反射の欠如が観察された。交配前の体重は 8,000 ppm 暴露群の F₀ の雄及び F₁ の雌雄で有意に減少し、3,000 ppm 暴露群の F₁ の雌雄でも一時的な体重減少が認められた。また、3,000 ppm 以上の暴露群の F₁ 及び F₂ 児において、授乳の後期に有意な体重減少及び体重増加抑制が認められた。8,000 ppm 暴露群では、F₁ 同腹子及び F₂ 同腹子において生後 4 日目の生存率が有意に減少した（ $p < 0.01$ ）。剖検では、F₁ 世代の 3,000 ppm 暴露群の雄及び 8,000 ppm 暴露群の雌雄に肝の絶対・比重量の増加が認められたが、病理組織学的影響は認められなかった。調査した生殖指標（交尾、受精、生産数、妊娠期間）に有意な影響は認められなかった。親及び子世代の毒性の NOAEL を 400 ppm、生殖毒性の NOAEL を少なくとも 8,000 ppm 以上とした（参照 30）。

なお、EPA はこの試験における毒性の NOAEL 及び LOAEL をそれぞれ、400（WHO 換算によると、105 mg/kg 体重/日）及び 3,000 ppm としている（参照 4）。

表 12 ラット 2 世代生殖毒性試験

投与群	親	児 (F1)	児 (F1)
8,000 ppm	運動失調、体重減少（雄）	運動失調、体重減少、同腹子の生存率減少、肝の絶対・比重量の増加	同腹子の生存率減少
3,000 ppm 以上	活動低下、眼瞼痙攣、驚愕反射の欠如	活動低下、眼瞼痙攣、驚愕反射の欠如、一時的な体重減少、体重増加抑制、肝の比重量の増加（雄）	体重減少、体重増加抑制
400 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

e. 妊娠 6～15 日目生殖・発生毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雌、各暴露群 25 匹）における MTBE（目標濃度 0、250、1,000、2,500 ppm）の妊娠 6～15 日目（1 日 6 時間）の吸入暴露試験を行った。母獣は、妊娠 20 日目に屠殺した。最高用量群の 2,500 ppm でも胎児

に対する影響は認められなかった（参照 27）。

f. 妊娠 6～18 日生殖・発生毒性試験（ウサギ）

ニュージーランドシロウサギ（雌、各暴露群 15 匹）における MTBE（目標濃度 0、1,000、4,000、8,000 ppm）の妊娠 6～18 日（1 日 6 時間）の吸入暴露試験を行った。母獣は、妊娠 29 日目に屠殺した。母毒性が 4,000 ppm 以上の暴露群で認められたが、発生毒性は試験された最高用量の 8,000 ppm 暴露群でも認められなかった。母毒性の NOAEL は 1,000 ppm、発生毒性の NOAEL は 8,000 ppm 以上とした（参照 28）。

⑥ 遺伝毒性試験

MTBE の *in vitro* 及び *in vivo* の試験結果を表 13, 14 に示す。

MTBE は多くの遺伝毒性試験で陰性と報告されている。MTBE は代謝活性化の有無によらず、サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いる Ames 試験、チャイニーズハムスター CHO 細胞を用いる染色体異常あるいは SCE 試験で陰性であった（参照 4）。また、ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験、CD-1 マウスの肝細胞を用いた UDS 試験、F344 ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験、CD-1 マウスを用いた小核試験でも陰性であった（参照 4, 31）。EPA によると、ミクロソーム酵素の存在下でマウス・リンフォーマ試験において陽性を示したが、これは、MTBE の *in vitro* での代謝により産生されたホルムアルデヒドによるものであるとされた（参照 4）。

MTBE のサルモネラ菌（TA104、TA98、TA100、TA1535 株）を用いたマイクロサスペンション法による変異原性試験及びマウスの骨髓細胞を用いた小核試験が行われ、これらの試験でも、MTBE は陰性であった（参照 32）。

サルモネラ菌の TA102 試験株（TA104 と同様であるが、除去修復活性を持つ）を用いて MTBE の変異原性試験が行われた。MTBE は S-9 を加えると非常に弱い変異原性を示し、ホルムアルデヒドデヒドロゲナーゼ（FDH）が存在する系では変異原性が 25-30% 抑えられた（参照 33）。

MTBE の遺伝毒性を、サルモネラ菌（TA98 及び TA100 試験株）を用いた Ames 試験、UDS 試験、NIH/3T3 細胞を用いた小核試験により調べた。Ames 試験ではラット S9 による代謝活性化の有無によらず、変異原性を示さなかった。また、NIH/3T3 細胞を用いた小核試験でも陰性であった。ラットの肝細胞を用いた *in vitro* の UDS 試験では 1 mg/mL の高用量で UDS の増加が認められた（参照 34）。

表 13 メチル-*t*-ブチルエーテル *in vitro* 遺伝毒性のまとめ

試験	対象	結果		出典
		代謝活性化無	代謝活性化有	
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhmurium</i> TA1535,TA1537,TA1538,TA98,TA100	—	—	ARCO 1980, Cinelli et al 1992 (参照 2)
	<i>S.typhmurium</i> TA104 , TA98 , TA100 , TA1535	—	—	(参照 32)
	<i>S.typhmurium</i> TA102	—	(+)	(参照 33)
	<i>S.typhmurium</i> TA98,100	—	—	(参照 34)
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	—	—	ARCO 1980 (参照 2)
UDS 試験	ラット肝細胞	NA	—	Cinelli et al.1992 (参照 2)
	CD-1 マウス肝細胞	—		(参照 31)
	ラット 肝細胞	(+)		(参照 34)
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L51785 細胞	+	—	ARCO 1980 (参照 2)
	CHO 細胞	—	—	Cinelli et al.1992 (参照 2)
SCE 試験	CHO 細胞	±	—	ARCO 1980 (参照 2)
染色体異常試験	CHO 細胞		—	
小核試験	NIH/ 3T3 細胞	—		(参照 34)

+: 陽性, (+):弱い陽性, ±:不確か, -: 陰性, NA:実施せず

表 14 メチル-*t*-ブチルエーテル *in vivo* 遺伝毒性のまとめ

試験	対象	結果	出典
伴性劣性致死突然変異試験	ショウジョウバエ	—	Sernau et al. 1989 (参照 2) , (参照 31)
染色体異常試験	F344 ラット (蒸気)	—	Vergnes and Morabit et al.1989 (参照 2)
	F344 ラット骨髄 (吸入)	—	(参照 31)
	SD ラット (経口)	—	ARCO 1980 (参照 2)
小核試験	CD-1 マウス骨髄 (経口)	—	Vergnes and Kintigh et al.1993(参照 2)
	CD-1 マウス骨髄 (吸入)	—	(参照 31)
	マウス骨髄 (腹腔内)	—	(参照 32)
遺伝子突然変異試験	CD-1 マウスリンパ球 (経口)	—	Ward et al. 1994 (参照 2)
DNA 修復試験	CD-1 マウス培養初期の肝 (吸入)	—	Vergnes and Chun et al.1989 (参照 2)
UDS 試験	CD-1 マウス肝 (吸入)	—	(参照 31)

—: 陰性

(3) ヒトへの影響

ヒトにおける MTBE の影響に関するデータは、殆どが吸入暴露によるものであり、経口暴露によるものは限られている。ガソリンへの MTBE の添加に関して、頭痛等の訴えがある（参照 35）。また、これに関係していくつかの臨床暴露研究が行われている。なお、MTBE のヒトの健康に対する影響については Ahmed による総説がある（参照 36）。

① 疫学的研究

アラスカのフェアバンクスで 1992 年 10 月より MTBE を 15% (v/v) 含むガソリンを市場に導入したところ、11 月の 3 週目までに 150 人から頭痛、めまい、吐き気の訴えがあった。その結果、MTBE の使用は 12 月 22 日にうち切られた。Moolenaar らは MTBE 使用期間中 (Phase I : 1992 年 12 月) 及び MTBE の使用打ち切り後 (Phase II : 1993 年 2 月) に、ガソリン蒸気及び排気に高暴露される労働者、それぞれ 18 人及び 28 人の健康影響及び血中 MTBE 濃度を比較した。労働日の作業開始前及び終了後、MTBE 測定のために血液サンプルを収集した。また、その日の作業終了後、質問紙を用いて兆候及び症状に関する情報を集めた。Phase I において、作業後の MTBE 濃度の中央値は、作業前の数値よりも高かった (1.80 対 1.15 µg/L)。Phase II においては、その数値は、かなり似通っていた (0.25 対 0.21 µg/L)。作業後の血中 TBA の中央値は、Phase I 中では Phase II における値よりも高かった (5.6 対 3.9 µg/L)。MTBE 暴露との関連が疑われる徴候及び症状は、Phase I では Phase II よりも高頻度に報告された。Phase I では、被験者の 50%以上が頭痛、目の刺激及び鼻や喉の刺激を報告したが、これらの症状の報告は、Phase II では 10%以下であった（参照 35）。ただし、EPA はこれらの結果において精神身体要因や個人の感受性が影響したか否かを評価することは、困難であるとしている（参照 4）。

フィンランドにおいて、ガソリン輸送トラックの運転手 (101 人) と牛乳トラック運転手 (100 人) における神経心理学的徴候及び症状が質問紙調査により比較された。フィンランドでは、ガソリンに 10%MTBE を含んでいるため、ガソリン輸送トラック運転手は牛乳トラック運転手に比較して MTBE への暴露が高いと考えられる。勤務前及び勤務後に、神経心理学的徴候及び症状として、睡眠障害、疲労、記憶障害、精神的苦痛、身体不調、神経及び運動症状の過去 1 ヶ月間の発生頻度について尋ねた。また、過去 1 週間における気分として、緊張／不安、疲労、放心状態、活力、憂鬱、敵意、倦怠感、先行き不安感について、その頻度を尋ねた。その結果、両者でこれらの徴候及び症状の発生頻度には統計学的に有意な違いは認められなかった（参照 37）。ただし、Hakkola らの研究では、職業分類を暴露の指標として用いており、MTBE 及びその代謝産物の血中濃度は測定されていないことを EPA は指摘している（参照 4）。

ガソリンスタンド労働者の血液中の MTBE-BSA 及び MTBE-HSA に対する抗

体を調べ、MTBE への暴露が低い対照者と比較がされた。暴露群は 24 人（21-58 歳の女性 6 名及び男性 18 名）であり、2 年以上ガソリンスタンドに勤務しガソリン蒸気及び自動車排ガスに暴露されていた。一方、対照群 12 名（24-60 歳の女性 4 名、男性 8 名）は週に 1 回給油する以外はガソリンの暴露はなかった。MTBE-BSA 及び MTBE-HSA に対する抗体（IgG、IgM、IgA、IgE）レベルを測定したところ、暴露群 24 人のうち 7 人では抗体レベル（IgG、IgM）が 3-15 倍高かったが、対照群では抗体レベルが高かったのは 12 人のうち 1 人のみであり、暴露群と対照群における抗体レベルの平均値は有意に異なっていた。また、暴露群の労働者は一般に、頭痛、息切れ、眼・鼻・喉のしゃく熱感、筋脱力、疲労、記憶障害、集中力欠如等の症状の一つ以上を訴えた。ただし、抗体レベルとこれらの症状の数または重さには相関は見られなかった。Vojdani らは、MTBE 暴露は感受性の高い人に免疫系の活性化を引き起こすとしている（参照 38）。

② 臨床暴露研究

37 人のボランティア（男性 19 人、女性 18 人；平均年齢：男性 24.7 歳、女性 25.4 歳）を、低濃度の MTBE（1.39 ppm）または清浄空気にそれぞれ 1 時間暴露し、質問紙による症状等の調査、神経行動学的試験、眼及び鼻に対する影響試験が実施された。大気の質に関する評価では、全体としては MTBE と清浄空気に対する評価に違いは認められなかったが、女性は MTBE を有意に低く評価した。頭痛や鼻刺激等の症状、神経行動学的試験には MTBE 暴露の影響は認められなかった。また、男性のみに対して実施した眼及び鼻に対する影響試験でも MTBE 暴露の影響は認められなかった（参照 6）。

10 人の健康な白人男性を軽度の運動（50W）中に MTBE（5、25、50 ppm）に 2 時間暴露させ、症状（頭痛、疲労感、吐き気、めまい、中毒）、眼（瞬き頻度、充血、涙液膜安定性、角膜及び結膜上皮損傷：50 ppm のみ）、鼻（閉塞：全暴露レベル、腫脹：5、25 ppm、炎症：50 ppm）に対する影響を調べた。その結果、溶媒臭及び鼻の閉塞以外は暴露による有意な影響は認められなかった。溶媒臭の主観的評価では、暴露室に入ると評点が急激に高まり時間と共に減衰した。また、暴露レベルが高くなると評点も高くなった。鼻の閉塞指数は暴露中増加したが、用量との相関は認められず、MTBE が原因ではないと判断された（参照 7,39）。

ニュージャージー州において MTBE に高感受性を示す人（12 人）及び対照者（19 人）を選抜し、ガソリン、11%MTBE を含むガソリン、15%MTBE を含むガソリンへの 15 分間の臨床暴露試験を実施した。被験者に対しては一連の暴露試験中 4 回にわたり、MTBE 暴露に関係づけられている症状（咽頭・目の刺激、咳等）、不安、抑鬱、呼吸困難、溶媒関連症状（鼻水、胃痛等）及び環境条件についての 50 の質問について尋ねた。また、臭いについても 5 分おきに尋ねた。さらに、神経行動学的試験及び心理生理学的測定を行った。その結果、15%MTBE

含有ガソリン暴露を 11%MTBE 含有ガソリンあるいは清浄空気暴露と比較した場合、高感受性者は対照者に比較して有意に多くの症状を報告した。症状を区分して調べると、MTBE 関連症状、不安、溶媒関連症状で、対照群との間に有意な違いが認められた。しかし、複数比較における Bonferroni 補正を行ったところ、高感受性者と対照者での症状反応に有意な違いが認められたのは、15%MTBE 含有ガソリン暴露と 11%MTBE 含有ガソリン暴露を比較した場合のみであった。一方、神経行動学的試験では高感受性者と対照者の反応に有意な差は認められず、心理生理学的測定については、MTBE の臭いや血中 MTBE レベルに対応した高感受性者と対照者の反応に有意な違いは認められなかった。Fiedler らはこの結果について、15%MTBE 含有ガソリン暴露では高感受性者で全症状の増加が見られるが、結果は MTBE 暴露に関して用量－反応関係の存在を支持しておらず、疫学的研究で認められている MTBE 暴露に関連した症状特異性を支持していないとしている（参照 40）。

2. 国際機関等の評価

(1) International Agency for Research on Cancer (IARC)

グループ 3: ヒトに対する発がん性について分類できない。

メチル-*t*-ブチルエーテル (MTBE) は、ヒトに対する発がん性の証拠は不十分であり、また動物に対する発がん性の証拠は限られている。

MTBE は、ガソリン混合剤として 1970 年代から一般に使用されているが、どの分析的疫学研究でも、MTBE とヒトのがんの関連の可能性は示されたことはない（参照 5）。

(2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) Monographs and Evaluations

評価書なし

(3) WHO 飲料水水質ガイドライン 第 3 版一次追補（参照 3）

MTBE 暴露に関連するヒトの発がん研究は、一般住民及び職業暴露についていずれもない。

知見では、MTBE は、遺伝毒性はないと示唆している。

どんなガイドライン値も、臭いを感じる濃度 (15µg/L: 参照 41 により導かれた味覚及び臭覚に感受性の強い患者を対象にしたもっとも低い用量反応) よりも有意に高いだろうという事実により、MTBE の健康に基づくガイドライン値は設定しない。

(4) 米国環境保護庁 (U.S. EPA)

Integrated Risk Information System (IRIS)

① 経口 RfD

データなし

② 発がん性

データなし

(5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価 (参照 1)

MTBE は、げっ歯類においては発がん性を示すが、遺伝毒性を示さないと考えられ、げっ歯類への発がん性も高用量暴露に限られている (WHO/IPCS 1998)。IARC は、MTBE をグループ 3 (ヒト発がん性に分類できない) に分類した (参照 5)。

Sprague-Dawley ラットに MTBE を 250 及び 1000 mg/kg 体重の用量で週 4 回 104 週間 (2 年間) にわたって強制経口投与し、その後死亡するまで経過観察したところ、166 週間までに全て死亡した。その結果、高用量群の雄で精巣の間細胞腫が増加し、雌で低用量群からリンパ腫及び白血病の合計の発生頻度が用量相関性に増加した。しかし、リンパ腫または白血病単独での発生増加ではないため、精巣の間細胞腫の発生増加を根拠に、経口投与による発がん性の NOAEL は、250 mg/kg 体重 (143 mg/kg 体重/日に相当) と推定される (参照 17)。しかし、精巣の間細胞腫の病診断基準が曖昧であることやヒトで発症する可能性については疑問の残るところである (WHO/IPCS 1998)。

ヒトが飲料水中に混入している MTBE の味や臭いを感じる閾値として、20～40 µg/L という値が、幾つかの報告の結果から概算されている (参照 4)。

げっ歯類で行われた発がん性試験結果は、高用量暴露された場合には発がん性を示唆するものであるが、腫瘍の種特異性や試験デザインに関する問題のために定量的なヒトへの外挿評価を行うことができないと考えられる。しかし、安全サイドにたつて、TDI の算定を行うと、2 年間の試験の NOAEL : 143 mg/kg 体重/日に不確実係数 1000 (種差及び個人差にそれぞれ 10、発がん性を考慮した因子 : 10) を適用して、TDI は、143 µg/kg 体重/日と算定される。TDI の飲料水への寄与率を 10% とし、体重 50kg のヒトが 2L 飲むと仮定すると、評価値は 0.4 mg/L と見積もることができる。

しかし、ヒトの味や臭いを感じる閾値が、20～40 µg/L の範囲であることを考慮すると、評価値としては、0.02 mg/L とすることが望ましいと考えられる、とした。

表 15 各評価機関等によるメチル-t-ブチルエーテルのリスク評価

WHO/DWGL 第 2 版、第 3 版 ガイドライン値なし				
EPA/IRIS	ガイドライン値なし。 ただし、臭いの勧告濃度を設定		20～40μg/L	
水道水	根拠 ラットを用いた 104 週間の経口投与試験 精巢の間細胞腫増加 (参照 16,17)	NOAEL 143mg/kg 体重/日	不確実係数 1000 (種差及び個人差にそれぞれ 10、発がん性を考慮した因子：10)	TDI 143μg/kg 体重/日
味や臭いを感じる閾値				20～40μg/L

3. 暴露状況

平成 16 年の水質管理目標設定項目等基準化検討調査におけるメチル-t-ブチルエーテルの水道水の検出状況（表 16）は、原水において、水道法水質管理目標値（0.02mg/L）の 90%超過～100%以下及び 10%超過～20%以下で、それぞれ一箇所ずつみられたが、その他の調査地点では、10%以下（979/981）であった。一方、浄水においては、すべての調査地点で、水質管理目標値の 10%以下（799/799）であった。

表 16 水質管理目標設定項目等基準化検討調査（原水・浄水）での検出状況（参照 42）

年度	浄水／ 原水の別	水源種別	測定 地点 数	目標値に対する度数分布表										
				10%以下	10%超過 20%以下	20%超過 30%以下	30%超過 40%以下	40%超過 50%以下	50%超過 60%以下	60%超過 70%以下	70%超過 80%以下	80%超過 90%以下	90%超過 100%以下	100%超過
				～ 0.002 (mg/L)	～ 0.004 (mg/L)	～ 0.006 (mg/L)	～ 0.008 (mg/L)	～ 0.010 (mg/L)	～ 0.012 (mg/L)	～ 0.014 (mg/L)	～ 0.016 (mg/L)	～ 0.018 (mg/L)	～ 0.020 (mg/L)	0.021 (mg/L) ～
H16	原水	全体	981	979	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		表流水	374	372	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		ダム、湖沼水	93	93	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	512	512	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		その他	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	浄水	全体	799	799	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		表流水	271	271	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		ダム、湖沼水	89	89	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		地下水	427	427	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		その他	12	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Ⅲ. 食品健康影響評価

メチル-*t*-ブチルエーテルは、多くの遺伝毒性試験において陰性であり、遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、ラットの経口投与試験において、雄の精巣の間細胞腫、雌のリンパ腫及び白血病の増加が、吸入試験ではラット雄の精巣間細胞腫が認められているが、これらの腫瘍は当該ラットに自然発生する腫瘍であり、対照群の低値や生涯飼育観察結果による見かけ上の発生率増加であることが指摘されている。また、マウス雌における肝細胞腺腫発生率の増加も種特異的反応である可能性が指摘されており、ヒトへの外挿性が低いと考えられている。一方、代謝物である *t*-ブチルアルコールについても、飲水投与試験の最高投与群においてのみ腫瘍（甲状腺濾胞細胞腺腫、腎尿細管がん）の発生が観察されているが、これらの知見はメチル-*t*-ブチルエーテルの発がん所見との相関性は低いと考えられる。これらの知見を総合して IARC では、メチル-*t*-ブチルエーテルをグループ 3（ヒトに対する発がん性について分類できない）と評価している。

以上、メチル-*t*-ブチルエーテルは、いくつかの発がん性試験において、発がん性が示唆されているが、多くの遺伝毒性試験では陰性であり、遺伝毒性発がん物質の可能性は低いと判断した。

一方、ヒトでの毒性発現と関連性のあると考えられる明確な毒性が他の経口投与試験で見いだされていないため、ヒトへの外挿性に疑念が残るところであるが安全サイドに立って、ラットで観察された精巣間細胞腫及び、白血病を含むリンパ腫を指標に評価を試みた。即ち、ラットを用いた 2 年間の強制経口投与試験における精巣間細胞腫及び雌の白血病を含むリンパ腫の発生増加を基にした NOAEL 143mg/kg 体重/日を採用し、種差 10、個体差 10、毒性の重篤性 10 の不確実係数 1,000 で除した 143µg/kg 体重/日を耐容一日摂取量（TDI）と判断した。

なお、各試験の毒性学的影響を表 17 に示したが、毒性学的影響においてより低い用量で被験物質投与の影響が認められた雌雄ラットの 90 日間の強制経口投与における雌腎臓の比重量の増加を基にした NOAEL 100mg/kg 体重/日については、影響の認められた用量以上では絶対腎重量の増加を伴わず、かつ病理組織変化が報告されていないことから、TDI の設定根拠とするのは不適當であると判断した。

TDI	143 µg/kg 体重/日
（TDI 設定根拠）	長期毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	強制経口投与
（NOAEL 設定根拠所見）	精巣の間細胞腫及び雌の白血病を含むリンパ腫の発生増加
（無毒性量）	143mg/kg 体重/日
（不確実係数）	1,000（個体差、種差各々：10、毒性の重篤性※：10）

※ 毒性の重篤性：TDI 設定の根拠としたラット 2 年間経口投与試験は、NOAEL のエンドポイントが精巣の間細胞腫であることから、発が

ん性を考慮した不確実係数を採用。

<参考>

水質管理目標値の 10%である濃度 0.002 mg/L の水を体重 53.3*kg の人が 1 日あたり 2L 摂水した場合、1 日あたり体重 1kg の摂取量は、0.08 µg/kg 体重/日と考えられる。この値は、TDI 143 µg/kg 体重/日の 1788 分の 1 である。

味覚及び臭い閾値に関する研究

臨床暴露研究参加者（男性 19 人及び女性 18 人）の 50%により臭いがあることが確認された水中の MTBE の濃度を 0.18ppm (0.24 µL/L) と報告している（参照 6）。

一般的な臭いや味への感受性の高い 9 人の女性に味及び臭いを依頼し、水中の MTBE の臭い及び味の閾値を報告している。臭いの閾値の幾何平均値は 34 µg/L であり、この濃度では 9 人中 7 人が臭いを検出した。臭いが検出された最低レベルは 15 µg/L であり、このレベルでは 3 人が臭いを検出した。一方、味の閾値の幾何平均値は 48 µg/L であり、5 人が味を検出した。味の閾値の最低レベルは 40 µg/L であり、4 人が味を検出した（参照 41）。

EPA（1997）は米国石油協会（API）の委託により実施された研究について言及している。この記述によると、“正常な嗅覚感受性の分布を代表するように選ばれた” 6～7 人を用いて MTBE の 97%蒸留水溶液の味及び臭いの閾値を測定したところ、味の閾値は 39 µg/L、臭いの検出閾値は 45 µg/L、臭いの認識閾値は 55 µg/L であった。また、MTBE の臭い強度は、水中の方が空気中よりも大きく、水中の MTBE の味は、“不快”、苦い、吐き気のする、あるいは消毒用アルコールに似ていると表現された（参照 4）。

4 人の訓練を受けた分析者により、MTBE の味及び臭いの閾値が調べられた。分析者に、2 µg/L から 190 µg/L までの濃度の MTBE 水について評価を求めたところ、MTBE の味については、無臭水及びろ過したコロラド川水において、60%の確率で正確に検出できる濃度範囲はそれぞれ、24～37 µg/L 及び 26～58 µg/L であった。また、MTBE の臭いについては、無臭水中において、60%の確率で正確に検出できる濃度範囲は 43～71 µg/L であった。また、味が不快となる濃度を調べたところ、その濃度は約 50 µg/L であった（参照 43）。この試験における検出範囲は、Young ら（参照 41）及び API の報告と同様であったが、Dale ら（参照 43）の研究及び API の研究では、味覚閾値が臭いの閾値よりも低かったのに対し、Young ら（参照 41）の研究では臭いの閾値の方が低かった。また、Dale ら（参照 43）の試験が 25℃ で非塩素系水を用いて実施されたことから、塩素処理により MTBE 水の味及び臭いの閾値が高くなる可能性がある一方、シャワー等の高温度では閾値が低くなる可能性があるとしている（参照 4）。

*国民栄養の現状－平成 10 年、11 年、12 年国民栄養調査結果－健康・栄養情報研究会編、2000 年、2001 年、2002 年（平成 10 年、11 年、12 年の 3 ヶ年の平均体重）

表 17 各試験における NOAEL 等

番号	動物種・ 系統・性 動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL mg/kg 体重/ 日	LOAEL mg/kg 体重 /日	備考
亜 ①	ラット SD 雄雌 10	14 日間 強制経口 投与 コー ンオイル	体重増加抑制(雄雌 : 1428)、比腎重量増大 (雄 : 1071-, 雌 : 1428)、 近位尿細管上皮細胞の細 胞質における硝子滴の増 加(雄 : 1428)	714 (W, E)	1, 071 (E)	
②	ラット SD 雄雌 10	90 日間 強制経口 投与 コー ンオイル	体重減少(雌 : 1200)、比 腎重量増加(雌 : 300-, 雄 : 900-)	100 (W, E)	300 (E)	
慢 ③	ラット SD 雄雌 60	104 週間 (週 4 日) 強制経口 投与 オリ ブオイル	精巣の間細胞腫、及び雌 の白血病を含むリンパ腫 の増加(1000)	— (E) 250 〔週 7 日換 算 : 143〕	— (E) 1, 000	水質基準値の 評価では、 143mg/kg 体重/ 日を TDI として 採用。
神 ④	ラット F344 雄 雌 22	6 時間吸入 暴露	努力呼吸、筋緊張低下、 歩行異常、踏み車動作低 下(8000)、運動失調、後足 握力低下(4000-)	800 ppm (A)	4, 000ppm	EPA 換算によ ると、800ppm = 210mg/kg 体重/ 日。
⑤	ラット F344 雄 雌 15	13 週間(1 日 6 時間、 週 5 日) 吸入暴露	脳絶対重量の減少(8000 ppm) 残留性・累積的影響なし	4, 000ppm	8, 000ppm	
生 ⑥	マウス CD-1 雌 30	妊娠 6-15 日(1 日 6 時間) 吸入暴露	骨格奇形胎児の用量依存 性増加(有意差なし)	250ppm	1, 000ppm	EPA では、この 2 つの試験より マウスにおける 発生毒性の
⑦	マウス CD-1 雌 30	妊娠 6-15 日(1 日 6 時間) 吸入暴露	母動物毒性(4000ppm-) 胎 児吸収、性比変化 (8000ppm)、一腹当たりの 胎児体重減少 (4000ppm-)、口蓋裂増加 (8000ppm)、骨格異常 (4000ppm-)	1, 000ppm (A)	4, 000ppm	NOAEL は、250 ~1, 000 ppm と 推定。経口暴露 への換算値は、 65.6 ~ 262.5 mg/kg 体重/日 としている。
⑧	ラット CD 雄 15 雌 30	交配前 雄 : 12 週間 雌 : 3 週間 (1 日 6 時 間、週 5 日) 交配後 雌 : 授乳期 間(1 日 6 時間、週 7 日) 1 世代 吸入暴露	生産児の割合の減少 (F _{1b} : 1000ppm-)	250 ppm (E)	1, 000ppm (E)	EPA では、この 試験の有用性 は限られている としている。

⑨	ラット SD 雄雌 25	交配前 10 週間～授 乳期(1 日 6 時間、週 5 日) 2 世代 吸入暴露	運動失調(8000ppm)、活動 低下、眼瞼痙攣、驚愕反射 欠如(3000ppm-)、体重減 少(F ₀ 雄, F ₁ 雌 雄:8000ppm)、授乳後期の 体重減少・体重増加抑制 (F ₁ 及び F ₂ 児:3000ppm-)、 F ₁ , F ₂ 同腹児生後 4 日目 生存率減少(8000ppm)、肝 重量の増加(F ₁ 雄 3000ppm-, 雌:8000ppm)、 生殖指標(交尾, 受精, 生 産数, 妊娠期間)への影響 なし	(一般毒性) 400ppm(A, E) (生殖毒性) 8000 ppm 以 上(A)	3,000ppm (E)	WHO 換算による と、400ppm = 105mg/kg 体重/ 日。
⑩	ラット SD 雌 25	妊娠 6-15 日(1 日 6 時間) 吸入暴露	胎児に対する影響なし ※最高用量 2500ppm	2,500ppm		
⑪	ウサギ NZW 雌 15	妊娠 6-18 日(1 日 6 時間) 吸入暴露	母動物毒性(4000ppm 以 上)、発生毒性認められ ず。	(母毒性) 1,000ppm (A) (発生毒性) 8,000ppm 以 上(A)	4,000ppm	

亜：亜急性毒性試験 慢：慢性毒性試験 神：神経毒性試験 生：生殖・発生毒性試験

A：著者 W：WHO E：US EPA 無印：食品安全委員会

本評価書中で使用した略号については次にならった

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ，グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
AP、ALP	アルカリフォスファターゼ
ATSDR	米 有害物質・疾病登録局
AUC	血中薬物濃度－時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
BMD L ₁₀	10%の影響に対するベンチマーク用量の 95%信頼下限値
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C _{max}	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
CYP	シトクロム P 4 5 0
GSH	グルタチオン
IARC	国際がん研究機関
IRIS	統合リスク情報システム
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
MTBE	メチル-t-ブチルエーテル
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
SCE	姉妹染色分体交換
T _{1/2}	消失半減期
TBA	t-ブチルアルコール
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間
UDS	不定期 DNA 合成

<参照>

- 1 厚生労働省：水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003
- 2 ATSDR: Toxicological Profile for methyl tert-butyl ether. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 1996
- 3 WHO: Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-Water Quality. Methyl tertiary-Butyl Ether (MTBE) 2005; (05.08/122)
- 4 U.S.EPA: Drinking water advisory: Consumer acceptability advice and health effects analysis on Methyl tertiary-butyl ether (MtBE). United States Environmental Protection Agency. Office of Water. 1997
- 5 IARC: Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. Volume 73 October 1998, IARC, Lyon, France.
- 6 Prah JD, Goldstein GM, Devlin R, Otto D, Ashley D, House D et al.: Sensory, symptomatic, inflammatory, and ocular responses to and the metabolism of methyl tertiary-butyl ether in a controlled human exposure experiment. *Inhal Toxicol* 1994; 6: 521-538
- 7 Johanson G, Nihlén A, Löf A: Toxicokinetics and acute effects of MtBE and EtBE in male volunteers. *Toxicol Lett* 1995; 82/83: 713-718
- 8 Amberg A, Rosner E, Dekant W: Toxicokinetics of methyl tert-butyl ether and its metabolites in humans after oral exposure. *Toxicol Sci* 2001; 61(1): 62-7
- 9 Miller MJ, Ferdinandi ES, Klan M, Andrews LS, Douglas JF, Kneiss JJ: Pharmacokinetics and disposition of methyl t-butyl ether in Fischer-344 rats. *J Appl Toxicol* 1997; 17(S1): S3-S12
- 10 Dekant W, Bernauer U, Rosner E, Amberg A: Biotransformation of MTBE, ETBE, and TAME after inhalation or ingestion in rats and humans. *Res Rep Health Eff Inst.* 2001;(102): 29-71; discussion 95-109
- 11 Hong JY, Wang YY, Bondoc FY, Lee M, Yang CS, Hu WY et al.: Metabolism of methyl tert-butyl ether and other gasoline ethers by human liver microsomes and heterologously expressed human cytochromes P450: identification of CYP2A6 as a major catalyst. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999 ;Oct 1 160(1): 43-8
- 12 Le Gal A, Dreano Y, Gervasi PG, Berthou F: Human cytochrome P450 2A6 is the major enzyme involved in the metabolism of three alkoxyethers used as oxyfuels. *Toxicol Lett* 2001.;124(1-3): 47-58
- 13 Nihlén A, Sumner SC, Löf A, Johanson G: 13C(2)-Labeled methyl tert-butyl ether: toxicokinetics and characterization of urinary metabolites in humans. *Chem Res Toxicol* 1999; Sep;12(9): 822-30
- 14 Prah J, Ashley D, Blount B, Case M, Leavens T, Pleil J et al.: Dermal, oral, and inhalation pharmacokinetics of methyl tertiary butyl ether (MTBE) in human volunteers. *Toxicol Sci* 2004; 77(2): 195-205
- 15 Robinson M, Bruner RH, Olson GR: Fourteen- and ninety-day oral toxicity studies of methyl tertiary-butyl ether in Sprague-Dawley rats. *J Am Coll Toxicol* 1990; 9: 525-540

- 16 Belpoggi F, Soffritti M, Filippini F, Maltoni C: Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of methyl tert-butyl ether. *Ann N Y Acad Sci* 1997; Dec 26;837: 77-95
- 17 Belpoggi F, Soffritt M, C Maltoni: Methyl-tertiary-butyl ether(MtBE) — a gasoline additive — causes testicular and lymphohaematopoieticcancers in rats. *Toxicol Ind Health* 1995; 11: 1-31
- 18 Bird MG, Burleigh-Flayer HD, Chun JS, Douglas JF, Kneiss JJ, Andrews LS: Oncogenicity studies of inhaled methyl tertiary-butyl ether(MTBE) in CD-1 mice and F-344 rats. *J Appl Toxicol* 1997; 17:(S 1): S45-S56
- 19 Cirvello JD, Radovsky, JE Heath, Farnell DR, Lindamood III C: Toxicity and carcinogenicity of t-butyl alcohol in rats and mice following chronicexposure in drinking water. *Toxicol Ind Health* 1995; 11: 151-165
- 20 Williams TM, Cattley RC, Borghoff SJ: Alterations in endocrine responses in male Sprague-Dawley rats following oral administration of methyl tert-butyl ether. *Toxicol Sci* 2000; Mar;54(1): 168-76
- 21 de Peyster A, MacLean KJ, Stephens BA, Ahern LD, Westover CM, Rozenshteyn D: Subchronic studies in Sprague-Dawley rats to investigate mechanisms of MTBE-induced Leydig cell cancer. *Toxicol Sci* 2003; 72(1): 31-42
- 22 Prescott-Mathews JS, Wolf DC, Wong BA, Borghoff SJ: Methyl tert-butyl ether causes alpha2u-globulin nephropathy and enhanced renal cell proliferation in male Fischer-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; Apr;143(2): 301-14
- 23 Prescott-Mathews JS, Poet TS, Borghoff SJ: Evaluation of the in vivo interaction of methyl tert-butyl ether with alpha2u-globulin in male F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; May 15;157(1): 60-7
- 24 Casanova M, Heck HA: Lack of evidence for the involvement of formaldehyde in the hepatocarcinogenicity of methyl tertiary-butyl ether in CD-1 mice. *Chem Biol Interact.* 1997 ; Jul 11;105(2): 131-43
- 25 Moser GJ, Wong BA, Wolf DC, Fransson-Steen RL, Goldsworthy TL: Methyl tertiary butyl ether lacks tumor-promoting activity in N-nitrosodiethylamine-initiated B6C3F1 female mouse liver. *Carcinogenesis* 1996 ; Dec;17(12): 2753-61
- 26 Daughtrey WC, Gill MW, Pritts, IM, Fielding Douglas J., Kneiss JJ, Andrews LS: Neurotoxicological evaluation of methyl tertiary-butyl ether in rats *J Appl Toxicol* 1997; 17 (S1): S57-S64
- 27 Conaway CC, Schroeder RE, Snyder NK: Teratology evaluation of methyl tertiary-butyl ether in rats and mice. *J Toxicol Environ Health* 1985; 166:797-809
- 28 Bevan C, Tyl RW, Neeper-Bradley TL, Fischer LC, Panson RD, Douglas JF, et al.: Developmental toxicity evaluation of methyltertiary-butyl ether (MTBE) by inhalation in mice and rabbits. *J Appl Toxicol* 1997a; 17(S1): S21-S30.
- 29 Biles RW, Schroeder RE, Holdsworth CE: Methyl tert-butyl etherinhalation in rats: a single generation reproduction study. *Toxicol Ind Health* 1987; 34: 519-534
- 30 Bevan C, Neeper-Bradley TL, Tyl RW, Fischer LC, Panson RD, Kneiss JJ, et al.: Two-generation reproductive study of methyltertiary-butyl ether (MTBE) in rats. *J Appl Toxicol* 1997; 17(S1): S13-S19
- 31 McKee RH, Vergnes JS, Galvin JB, Douglas JF, Kneiss JJ, aAndrews LS: Assessment of

- the in vivo mutagenic potential of methyl tertiarybutyl ether. *J Appl Toxicol* 1997; 17 (S1): S31-S36
- 32 Kado NY, Kuzmicky PA, Loarca-Pina G, Moiz Mumtaz M: Genotoxicity testing of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in the Salmonella microsuspension assay and mouse bone marrow micronucleus test. *Mutat Res* 1998 Jan 30; 412(2): 131-8
 - 33 Williams-Hill D, Spears CP, Prakash S, Olah GA, Shamma T, Moin T et al.: Mutagenicity studies of methyl-tert-butylether using the Ames tester strain TA102. *Mutat Res* 1999 Oct 29; 446(1): 15-21
 - 34 Zhou W, Yuan D, Huang G, Zhang H, Ye S: Mutagenicity of methyl tertiary butyl ether. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2000; 19(1-2): 35-9
 - 35 Moolenaar RL, Hefflin BJ, Ashley DL, Middaugh JP, Etzel RA: Methyl tertiary butyl ether in human blood after exposure to oxygenated fuel in Fairbanks, Alaska. *Arch Environ Health* 1994; 49(5): 402-409. (also CDC 1993a. Centers for Disease Control and Prevention. An investigation of exposure to methyl tertiary-butyl ether in Fairbanks, Alaska. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, National Center for Environmental Health. October 22, 1993.)
 - 36 Ahmed FE: toxicology and human health effects following exposure to oxygenated or reformulated gasoline. *Toxicol Lett* 2001; 123(2-3): 89-113
 - 37 Hakkola M, Honkasalo ML, Pulkkinen P: Neuropsychological symptoms among tanker drivers exposed to gasoline. *Occup Med* 1996; 46: 125-130
 - 38 Vojdani A, Namatalla G, Brautbar N: Methyl tertiary-butyl ether antibodies among gasoline service station attendants. *Ann N Y Acad Sci* 1997 Dec 26; 837: 96-104
 - 39 Nihlén A, Wålander R, Löf A, Johanson G: Experimental exposure to methyl tertiary-butyl ether. II. Acute effects in humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; Feb; 148(2): 281-7
 - 40 Fiedler N, Kelly-McNeil K, Mohr S, Lehrer P, Opiekun RE, Lee C et al.: Controlled human exposure to methyl tertiary butyl ether in gasoline: symptoms, psychophysiologic and neurobehavioral responses of self-reported sensitive persons. *Environ Health Perspect.* 2000; Aug; 108(8): 753-63
 - 41 Young WF, Horth H, Crane R, Ogden T, Arnott M. Taste and odor threshold concentrations of potable water contaminants. *Water Res* 1996; 30: 331-340
 - 42 日本水道協会：水道統計 平成 16 年度水質管理目標設計項目等基準化検討調査 2006
 - 43 Dale MS, Moylan MS, Koch B, Davis MK. MTBE: Taste and odor threshold determinations using the flavor profile method. Presented at the Water Quality Technology Conference, 1997; November 9-13, 1997. Denver, CO.