

4-ヒドロキシ安息香酸メチル (CAS no. 99-76-3)

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

4-ヒドロキシ安息香酸メチ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、精子への影響及び視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用を示すことが示唆された。

(1) 生殖への影響

- Lemini ら(2004)によって、4-ヒドロキシ安息香酸メチル 55、165mg/kg/day を3日間皮下投与した卵巢摘出雌 CD1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、55mg/kg/day 以上のばく露群で子宮絶対及び相対重量、子宮内腔上皮厚、子宮筋層幅の高値、165mg/kg/day のばく露群で子宮腺上皮厚の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

- Hoberman ら(2008)によって、4-ヒドロキシ安息香酸メチル 11.2±0.5、110.0±3.3、1,141.1±58.9mg/kg/day(餌中濃度 100、1,000、10,000ppm に相当)を22日齢から56日間混餌した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、110.0mg/kg/day 以上のばく露群で投与1日目から8日目までの摂餌量の低値、形態異常精子発生率の高値が認められた。

なお、体重、精巣絶対重量(左右)、精巣上体絶対重量(左右)、腹側前立腺絶対重量、精囊絶対重量(含有液体込み)、精巣上体尾部中精子濃度、精巣中精子細胞濃度、輸精管中運動精子率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：精子への影響

(2) 甲状腺影響

- Jaffer ら(1993)によって、4-ヒドロキシ安息香酸メチル 4,000ppm(餌中濃度。塩化リチウム餌中濃度 3,000ppm 同時投与)を3週間混餌投与した成熟雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

(3) エストロゲン作用

- Pugazhendhi ら(2005)によって、4-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.001～1,000μM(=0.152～152,000μg/L)の濃度に24時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF7 (ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン受容体応答配列をもつレポーター遺伝子導入細

胞を用いたクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、4-ヒドロキシ安息香酸メチルは、 $200\mu\text{M}(=30,400\mu\text{g/L})$ 以上の濃度でクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼの発現を誘導した。

- Routledge ら(1998)によって、4-ヒドロキシ安息香酸メチル $0.25\sim 500\mu\text{M}(=38.0\sim 76,000\mu\text{g/L})$ の濃度に 84 時間ばく露した酵母(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン受容体応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた β -ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、4-ヒドロキシ安息香酸メチルは、 EC_{50} 値 $100\sim 500\mu\text{M}(=15,200\sim 76,000\mu\text{g/L})$ の濃度で β -ガラクトシダーゼの発現を誘導した。

(4) エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用

- Pugazhendhi ら(2005)によって、ヒトエストロゲン受容体を用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、4-ヒドロキシ安息香酸メチルは、 $\text{IC}_{66.7}$ 値 $8,000\mu\text{M}(=1,216,000\mu\text{g/L})$ の濃度で 17β -エストラジオール 1.6nM による結合を阻害した。

参考文献

- Lemini C, Hernandez A, Jaimez R, Franco Y, Avila ME and Castell A (2004) Morphometric analysis of mice uteri treated with the preservatives methyl, ethyl, propyl, and butylparaben. *Toxicology and Industrial Health*, 20 (6-10), 123-132.
- Hoberman AM, Schreur DK, Leazer T, Daston GP, Carthew P, Re T, Loretz L and Mann P (2008) Lack of effect of butylparaben and methylparaben on the reproductive system in male rats. *Birth Defects Research: Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*, 83 (2), 123-133.
- Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J and Sumpter JP (1998) Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 153 (1), 12-19.
- Jaffer A, Harvey B, Russell VA, Carstens ME, de Villiers AS and Taljaard JJ (1993) The stimulatory effect of chronic lithium treatment on basal thyrotropin secretion in rats: *In vivo* antagonism by methylparaben. *Neurochemical Research*, 18 (10), 1057-1061.
- Rousset B (1981) Antithyroid effect of a food or drug preservative: 4-hydroxybenzoic acid methyl ester. *Experientia*, 37 (2), 177-178.
- Pugazhendhi D, Pope GS and Darbre PD (2005) Oestrogenic activity of *p*-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methylparaben in human breast cancer cell lines. *Journal of Applied Toxicology*, 25 (4), 301-309.

(平成 25 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 2-3 より抜粋)