

## 平成 29 年度第 1 段階生物試験の実施結果について(案)

### 1. 平成 29 年度に実施した試験結果について

平成 28 年度に実施した第 1 段階試験管内試験の結果等から第 1 段階生物試験を実施する優先順位が高いと考えられた 1 物質(4-ヒドロキシ安息香酸プロピル(プロピルパラベン))について、メダカを用いた魚類短期繁殖試験(OECD TG229)を実施した(試験法の概要については p 3 参照)。

#### (1) 4-ヒドロキシ安息香酸プロピルの試験結果

0.311、0.926、2.94mg/L(実測値)のばく露濃度で試験を行ったところ、雌雄の死亡率、全長、体重、生殖腺体指数、肝臓体指数、二次性徴に有意な変化は認められなかった。

雄の肝臓中ビテロゲニン濃度は、0.311mg/L 以上のばく露群において、統計学的に有意な高値が認められた。

0.926mg/L 以上のばく露群において、受精卵数の統計学的に有意な低値が認められた。

2.94mg/L のばく露群において総産卵数、受精率の統計学的に有意な低値及び雌の肝臓中ビテロゲニン濃度の統計学的に有意な高値が認められた。

### 2. 試験結果のまとめ

#### (1) 4-ヒドロキシ安息香酸プロピル

4-ヒドロキシ安息香酸プロピルについては既存知見からエストロゲン作用を持つことが想定された(平成 28 年度に実施したメダカエストロゲン受容体  $\alpha$  レポータージーン試験の結果として  $EC_{50}$  値は、 $7.0 \times 10^{-6}$  M で、 $17\beta$  エストラジオールに対する相対活性比は、0.000033 であった(図 1 参照))。

今回の試験結果において、死亡が認められなかった濃度において、エストロゲン作用を示す雄の肝臓中ビテロゲニン濃度の高値が認められ、エストロゲン作用を持つことが確認された。

0.926mg/L 以上のばく露群において受精卵数の統計学的に有意な低値及び 2.94mg/L のばく露群において総産卵数、受精率の統計学的に有意な低値が認められたことから、メダカの繁殖に対する有害性を示すことが示唆された。

メダカの繁殖に対する有害性が示唆されたばく露濃度 0.926mg/L は、平成 24 年度に実施された化学物質環境実態調査において測定された最高濃度 0.016 $\mu$ g/L の約 58,000 倍

であった。

メダカに対する有害性が認められなかったばく露濃度 0.311mg/L は、平成 24 年度に実施された化学物質環境実態調査において測定された最高濃度 0.016 $\mu$ g/L の約 19,000 倍であった。

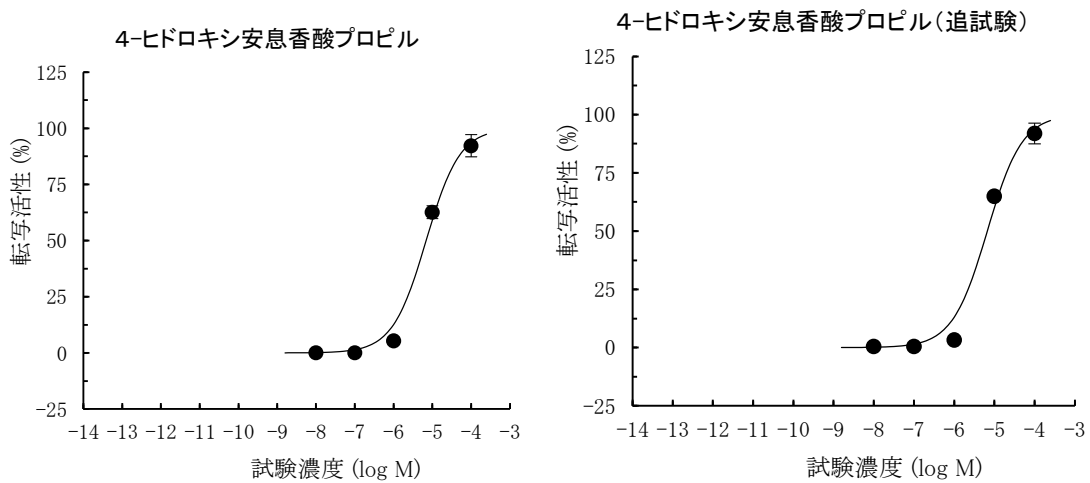
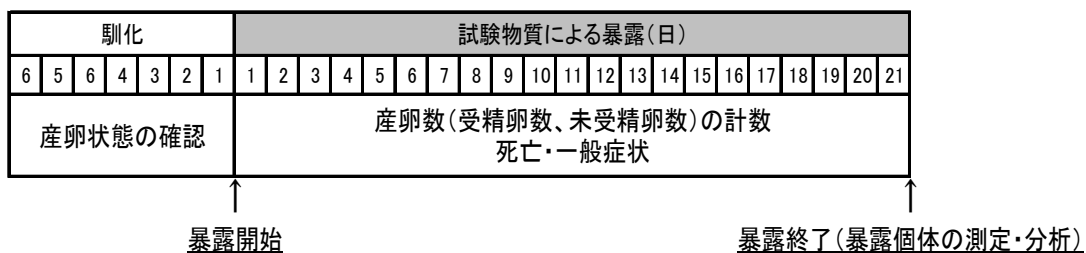


図1 メダカエストロゲン受容体 $\alpha$ レポーター遺伝子試験の結果

(参考)

### メダカを用いた魚類短期繁殖試験法

魚類短期繁殖試験（OECD TG229）は、成熟したメダカを雌雄混合で試験対象物質に21日間ばく露し、ばく露期間中の産卵状況並びにばく露終了時の生存個体の肝臓中ピテロジェニン濃度及び二次性徴を調べる試験法である。



- エンドポイント**
- ・産卵状態(産卵数、受精率、受精卵数)
  - ・肝臓中ピテロジェニン濃度
  - ・二次性徴
  - ・生殖腺組織(オプション:実施せず)

- ・全長、体重
- ・肝臓、生殖腺重量(HSI、GSI)
- ・肝臓中ピテロジェニン濃度
- ・二次性徴(尻鰭乳頭状突起)

## 4-ヒドロキシ安息香酸プロピル

実施機関：いであ株式会社

表 3-A 試験結果

平均濃度実測値 (mg/L)	試験個体数		死亡率 (%)		全長(mm)		体重(mg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	12	12	0	8.3	36.8±0.6	36.1±0.7	536±33	520±19
0.311	12	12	0	0	36.4±1.3	36.1±0.2	525±13	525±27
0.926	12	12	0	0	37.1±1.7	36.8±0.8	515±49	539±21
2.94	12	12	0	0	36.5±0.9	36.5±1.5	490±26	549±83

表 3-B 試験結果(続き)

平均濃度実測値 (mg/L)	総産卵数	受精卵数	受精率	生殖腺体指数 (%)	
	(eggs/female/day)	(eggs/female/day)	(%)	雄	雌
対照区	26.1±1.0	25.1±0.7	96.0±1.0	0.79±0.076	9.7±1.2
0.311	28.3±1.6	26.3±0.8	93.0±3.1	0.74±0.14	10±0.16
0.926	23.4±2.0	21.8±1.6 *	93.5±3.7	0.78±0.053	9.9±1.1
2.94	10.3±4.7 *	4.9±4.1 *	40.8±22.7 *	0.81±0.21	10±1.1

表 3-C 試験結果(続き)

平均濃度実測値 (mg/L)	肝臓体指数 (%)		ビテロゲン濃度 (ng/mg liver)		二次性徴	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	2.1±0.26	5.0±0.43	ND	1,170±71.6	125±7.8	0±0
0.311	2.7±0.98	5.4±0.75	23.7±9.0 *	1,190±238	125±3.8	0±0
0.926	2.7±0.23	5.1±0.20	42.2±36.8 *	1,590±271	127±15	0±0
2.94	2.3±0.14	4.3±0.77	4,170±513 *	3,540±1,080 *	125±8.0	0±0

表 3-D 試験結果(続き)

平均濃度実測値 (mg/L)	その他の所見
対照区	特になし
0.311	特になし
0.926	特になし
2.94	ばく露 1 日目：狂奔、平衡喪失個体（1～2 個体/水槽）が観察された。 ばく露 2 日目以降：水槽底での長時間停滞、水面での長時間浮遊、刺激に対する過敏反応を示す個体、体色明化を示す個体が 1～2 個体（全 4 水槽あたり）観察された。

結果は平均値±標準偏差.

有意差水準 (\* $p$ <0.05).

ND は未検出 (< 1 ng/mg liver).

(-)は、未測定

二次性徴：乳頭状突起を有する節板数

(添付)

H27 第 4 回 化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価作業班会議

16.01.19.

資料 2

## 化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の 信頼性評価結果と今後の対応(案)

### 1. 信頼性評価の実施

平成 27 年度に実施した 9 物質の化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価について、化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価作業班会議(平成 28 年 1 月 19 日開催、非公開)において、評価を実施し、信頼性評価のまとめと今後の対応案について検討を行った。(信頼性評価の結果は別添参照)

### 2. 平成 27 年度に実施した 9 物質の信頼性評価のまとめ

#### (1)内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る 6 物質

- \*テブコナゾール：動物試験の報告において、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、アロマトラーゼへの影響を示すことが示唆されたため。
- \*テブフェノジド：試験管内試験の報告において、エクダイソン受容体への作用を示すことが示唆されたため。
- \*プロピコナゾール：動物試験の報告において、ステロイド合成経路への作用、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、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、アロマトラーゼ活性への影響、ステロイド産生への影響を示すことが示唆されたため。
- \*スチレン：動物試験の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すこと、疫学的調査の報告において、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ため。
- \*4-ヒドロキシ安息香酸プロピル(プロピルパラベン)：動物試験の報告にお

いて、エストロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖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、抗エストロゲン作用、ステロイド産生及び代謝への影響を示すことが示唆されたため。

\* *tert* ブチルアルコール：動物試験の報告において、甲状腺ホルモンの代謝を変動する作用を示すことが示唆されたため。

## (2)現時点では試験対象物質としない3物質

\* エチレンジアミン四酢酸：内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかったため、現時点では試験対象物質としない。

\* オクタブロモジフェニルエーテル：内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかったため、現時点では試験対象物質としない。

\* 1,1-ジクロロエチレン：内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかったため、現時点では試験対象物質としない。

## Ⅶ. 4-ヒドロキシ安息香酸プロピル(プロピルパラベン)

### 1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

プロピルパラベンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、エストロゲン作用及び抗エストロゲン作用の有無に関する報告がある。

#### (1)生態影響

②Bjerregaard ら(2003)によって、プロピルパラベン 50、250 $\mu$ g/L(設定濃度)に12日間ばく露した幼若ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)への影響が検討されている。その結果として、250 $\mu$ g/Lのばく露区で血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。

また、プロピルパラベン 7.2、33、36、39mg/kg/day を10日間(隔日)経口投与した幼若ニジマス(*O. mykiss*)への影響(投与開始から11日目)が検討されている。その結果として、33mg/kg/day以上のばく露群で血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。(10795)(評価結果の略号： $\Delta$ OP、参考資料1評価シート(プロピルパラベン)のページ数：p. 1～4、以下同じ)  
想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

③Inui ら(2003)によって、プロピルパラベン 55、550、5,500、55,000 $\mu$ M(=9,900、99,000、990,000、9,900,000 $\mu$ g/L)(設定濃度)に7日間ばく露した成熟雄メダカ(*Oryzias latipes*)への影響が検討されている。その結果として、55 $\mu$ M(=9,900 $\mu$ g/L)以上のばく露区で肝臓中ビテロゲニン-1 mRNA 相対発現量、肝臓中ビテロゲニン-2 mRNA 相対発現量、肝臓中コリオゲニン L mRNA 相対発現量の高値、550 $\mu$ M(=99,000 $\mu$ g/L)以上のばく露区で肝臓中エストロゲン受容体  $\alpha$  mRNA 相対発現量の高値、5,500 $\mu$ M(=990,000 $\mu$ g/L)以上のばく露区で肝臓中コリオゲニン H mRNA 相対発現量の高値、55,000 $\mu$ M(=9,900,000 $\mu$ g/L)以上のばく露区で肝臓中エストロゲン受容体  $\beta$  mRNA 相対発現量の高値(10796)( $\Delta$ OP、p. 5～6)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

④Pedersen ら(2000)によって、プロピルパラベン 100、300mg/kg を(6日間隔で2回)腹腔内投与した幼若ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)への影響(投与開始から12日後)が検討されている。その結果として、100mg/kg以上のばく露群で血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。(10798)( $\Delta$ OP、p. 7～8)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用



※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

①Gonzalez-Doncel ら(2014)によって、プロピルパラベン 40、400、1,000、4,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精3～4時間後から最長 43 日間ばく露したメダカ(*O. latipes*)への影響が検討されている。その結果として、40 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で胆嚢面積の高値、400 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で受精13日後の体長、受精43日後の生存率の低値、4,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で孵化316時間後に到達した発達スコアの低値、孵化316時間後の累積死亡率、孵化316時間後の遊泳不全率、孵化316時間後の心肺不全率、孵化316時間後の浮袋不全率の高値が認められた。(10787)

(2)生殖影響

①Vo ら(2010)によって、プロピルパラベン 62.5、250、1,000 $\text{mg/kg/day}$ を21日齢から40日齢まで経口投与した雌SDラットへの影響が検討されている。その結果として、62.5 $\text{mg/kg/day}$ のばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値、1,000 $\text{mg/kg/day}$ のばく露群で子宮厚、副腎相対重量の高値が認められた。なお、膻開口日、正常発情周期数、発情周期占める各期(発情前期、発情期、発情間期)の割合、体重、子宮相対重量、下垂体相対重量、卵巣相対重量、甲状腺相対重量、腎臓相対重量、肝臓相対重量、黄体数/囊胞性卵胞数比、血清中17 $\beta$ エストラジオール濃度、血清中プロラクチン濃度には影響は認められなかった。(10792)( $\Delta?$ 、p. 9～10)

想定される作用メカニズム：不明

②Lemini ら(2004)によって、プロピルパラベン 65、195 $\text{mg/kg/day}$ を3日間皮下内投与した卵巣摘出雌CD1マウスへの影響が検討されている。その結果として、65 $\text{mg/kg/day}$ 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、65 $\text{mg/kg/day}$ のばく露群で子宮腺上皮厚の高値が認められた。(7730)( $\Delta$ OP、p. 11～12)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

③Oishi (2002)によって、プロピルパラベン 100、1,000、10,000 $\text{ppm}$ (餌中濃度)を19～21日齢から4週間混餌投与した雄Wistarラットへの影響が検討されている。その結果として、100 $\text{ppm}$ 以上のばく露群で精巣中精子数の低値、1,000 $\text{ppm}$ 以上のばく露群で精巣上体尾中精子数の低値、10,000 $\text{ppm}$ のばく露群で体重、血清中テストステロン濃度の低値が認められた。なお、摂餌量、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、腹側前立腺絶対及び相対重量、精囊絶対及び相対重量、包皮腺絶対及び相対重量には影響は認められなかった。(10797)( $\circ\circ\text{P}$ 、p. 13～14)

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

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

④Shaw と deCatanzaro (2009)によって、プロピルパラベン 5、40mg/kg/day を妊娠1日目から4日間皮下内投与した雌CF-1マウスへの影響が検討されているが、着床部位数には影響は認められなかった。(10793)

### (3)エストロゲン作用

① Wróbel と Gregoraszczyk (2013)によって、プロピルパラベン 0.02 $\mu$ M(=3.6 $\mu$ g/L)の濃度に24時間ばく露したヒト乳がん細胞MCF-7への影響が検討されている。その結果として、*cyp19A1* mRNA 相対発現量、CYP19A1 蛋白質相対発現量の高値が認められた。

また、プロピルパラベン 0.0002、0.002、0.02、0.2、2 $\mu$ M(=0.036、0.36、3.6、36、360 $\mu$ g/L)の濃度にばく露したヒト乳がん細胞MCF-7への影響が検討されている。その結果として、0.0002 $\mu$ M(=0.036 $\mu$ g/L)以上の濃度区で細胞濃度(96、144、194時間後)の高値、0.0002、0.002、0.02、0.2 $\mu$ M(=0.036、0.36、3.6、36 $\mu$ g/L)の濃度で細胞濃度(72時間後)、17 $\beta$ エストラジオール分泌量(72時間後)の高値が認められた。

また、プロピルパラベン 0.02 $\mu$ M(=3.6 $\mu$ g/L)の濃度に24時間ばく露したヒト乳房上皮細胞MCF-10Aへの影響が検討されている。その結果として、*cyp19A1* mRNA 相対発現量、CYP19A1 蛋白質相対発現量の高値が認められた。

また、プロピルパラベン 0.0002、0.002、0.02、0.2、2 $\mu$ M(=0.036、0.36、3.6、36、360 $\mu$ g/L)の濃度に72時間ばく露したヒト乳房上皮細胞MCF-10Aへの影響が検討されている。その結果として、0.2 $\mu$ M(=36 $\mu$ g/L)以上の濃度区で17 $\beta$ エストラジオール分泌量の低値が認められた。(10788)( $\Delta$ OP、p. 15~16)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用、ステロイド産生及び代謝への影響

②Routledge ら(1998)によって、プロピルパラベン 0.1~100 $\mu$ M(=18.0~18,000 $\mu$ 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(エストロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた $\beta$ ガラクトシダーゼ活性発現誘導)が検討されている。その結果として、EC<sub>50</sub>値 1~10 $\mu$ M(=180~1,800 $\mu$ g/L)の濃度で $\beta$ ガラクトシダーゼ活性誘導が認められた。(6506)(OP、p. 17~18)

③Marchese と Silva(2012)によって、プロピルパラベン 10 $\mu$ M(=1,800 $\mu$ g/L)の濃度に 16 日間ばく露したヒト乳房上皮細胞 MCF-12A への影響が検討されている。その結果として、腺房中アポトーシス細胞率の低値、腺房径、腺房毎細胞数の高値が認められた。

なお、腺房径への影響については、エストロゲン受容体アンタゴニスト ICI182,780 1 $\mu$ M 又は G protein-coupled ER1 (GPER)アンタゴニスト G-15 10nM による阻害が認められた。(10790)( $\circ\circ$ P、p. 19~20)

#### (4) 抗エストロゲン作用

①Vo ら(2010)によって、プロピルパラベン(試験濃度範囲不詳)についてエストロゲン受容体  $\beta$  及び  $\alpha$  による蛍光エストロゲン Fluormone(試験濃度不詳)に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、IC<sub>50</sub> 値 16.5 $\mu$ M(=2,970 $\mu$ g/L)及び 18.7 $\mu$ M(=3,370 $\mu$ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。(10792)( $\Delta\circ$ P、p. 9~10)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用、抗エストロゲン作用

## 2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、エストロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖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、抗エストロゲン作用、ステロイド産生及び代謝への影響を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 7 に示した。

表 7 信頼性評価のまとめ

物質名：プロピルパラベン

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 <sup>1)</sup>	内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup>	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 <sup>3)</sup>	
(1)生態影響		①Gonzalez-Doncel ら(2014) 評価未実施			
	エストロゲン様作用	②Bjerregaard ら(2003)	△	○P	○
	エストロゲン様作用	③Inui ら(2003)	△	○P	○
	エストロゲン様作用	④Pedersen ら(2000)	△	○P	○
(2)生殖影響	不明	①Vo ら(2010)	△	?	—
	エストロゲン作用	②Lemini ら(2004)	△	○P	○
	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用	③Oishi (2002)	○	○P	○
		④Shaw と deCatanzaro(2009) 評価未実施			
(3)エストロゲン作用	エストロゲン作用、ステロイド産生及び代謝への影響	①Wróbel と Gregoraszczyk(2013)	△	○P	○
		②Routledge ら(1998)	○	○P	○
		③Marchese と Silva(2012)	○	○P	○

区分		著者	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 <sup>1)</sup>	内分泌かく乱作用との関連の有無 <sup>2)</sup>	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 <sup>3)</sup>
(4)抗エストロゲン作用	エストロゲン作用、抗エストロゲン作用	①Voら(2010)	△	○P	○
今後の対応案		動物試験の報告において、エストロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖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、抗エストロゲン作用、ステロイド産生及び代謝への影響を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

#### 参考文献

10787: Gonzalez-Doncel M, Garcia-Maurino JE, San Segundo L, Beltran EM, Sastre S and Fernandez Torija C (2014) Embryonic exposure of medaka (*Oryzias latipes*) to propylparaben: effects on early development and post-hatching growth. *Environmental Pollution*, 184, 360-369.

10795: Bjerregaard P, Andersen DN, Pedersen KL, Pedersen SN and Korsgaard B (2003) Estrogenic effect of propylparaben (propylhydroxybenzoate) in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* after exposure via food and water. *Comparative Biochemistry and Physiology*

Part C: Toxicology and Pharmacology , 136 (4), 309-317.

- 10796: Inui M, Adachi T, Takenaka S, Inui H, Nakazawa M, Ueda M, Watanabe H, Mori C, Iguchi T and Miyatake K (2003) Effect of UV screens and preservatives on vitellogenin and choriogenin production in male medaka (*Oryzias latipes*). *Toxicology*, 194 (1-2), 43-50.
- 10798: Pedersen KL, Pedersen SN, Christiansen LB, Korsgaard B and Bjerregaard P (2000) The preservatives ethyl-, propyl- and butylparaben are oestrogenic in an *in vivo* fish assay. *Pharmacology and Toxicology*, 86 (3), 110-113.
- 10792: Vo TT, Yoo YM, Choi KC and Jeung EB (2010) Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model. *Reproductive Toxicology*, 29 (3), 306-316.
- 7730: 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.
- 10797: Oishi S (2002) Effects of propylparaben on the male reproductive system. *Food and Chemical Toxicology*, 40 (12), 1807-1813.
- 10793: Shaw J and deCatanzaro D (2009) Estrogenicity of parabens revisited: impact of parabens on early pregnancy and an uterotrophic assay in mice. *Reproductive Toxicology*, 28 (1), 26-31.
- 10788: Wróbel A and Gregoraszczyk EL (2013) Effects of single and repeated *in vitro* exposure of three forms of parabens, methyl-, butyl- and propylparabens on the proliferation and estradiol secretion in MCF-7 and MCF-10A cells. *Pharmacological Reports*, 65 (2), 484-493.
- 6506: Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J and Sumpter JP (1998) Some alkyl hydroxy benzoate preservative (Parabens) are estrogenic.

Toxicology and Applied Pharmacology, 153 (1), 12-19.

10790: Marchese S and Silva E (2012) Disruption of 3D MCF-12A breast cell cultures by estrogens - an *in vitro* model for ER-mediated changes indicative of hormonal carcinogenesis. PLoS One, 7 (10), e45767.