

# p-ニトロフェノール (CAS no. 100-02-7)

## 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

p-ニトロフェノール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、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—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、抗アンドロゲン作用を示すことが示唆された。

### (1)生態影響

- Ahmed ら(2015b)によって、p-ニトロフェノール 0.01、0.1、1 mg/kg/day を 28 日齢以上から 2.5 ヶ月間経口投与した雄ニホンウズラ (*Coturnix japonica*) への影響が検討されている。その結果として、0.01mg/kg/day 以上のばく露群で精巣変性スコアの高値、精巣中アポトーシス細胞数の高値、精巣中密着結合蛋白質クローディン 1 の発現異常、0.1mg/kg/day 以上のばく露群でクロアカ腺 (cloaca gland) 面積、血漿中テストステロン濃度、血漿中黄体形成ホルモン濃度の低値が認められた。なお、下垂体中黄体形成ホルモン濃度、左右精巣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：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、精巣毒性

### (2)生殖影響

- Li ら(2009)によって、4-ニトロフェノール 0.01、0.1、1、10mg/kg/day を 28 日齢から 14 日間皮下投与した雄 Wistar-Imamichi ラットへの影響が検討されている。その結果として、0.01mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中黄体ホルモン濃度の低値、血漿中コルチコステロン濃度の高値、0.1mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中卵胞刺激ホルモン濃度の低値、血漿中免疫反応性インヒビン濃度の高値、10mg/kg/day のばく露群で血漿中テストステロン濃度、血漿中プロラクチン濃度の高値が認められた。なお、体重、増加体重、肝臓絶対重量、腎臓絶対重量、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、前立腺腹葉絶対重量、精囊+凝固腺絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、カウパー腺絶対重量、陰茎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：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Zhang ら(2013)によって、4-ニトロフェノール 0.1、1、10mg/kg/day を 4 週齢から 28 日間皮下投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、10mg/kg/day のばく露群で血清中エストラジオール濃度、血清中エストラジオール/テストステロン濃度比の低値、血清中テストステロン濃度、精細管每ライディッヒ細胞数の高値が認められた。なお、体重、増加体重、肝臓絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、副腎絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、精巣上体中精子濃度、精巣上体中精子形態異常率には影響は認められなかった。

### (3)エストロゲン作用

- Li ら(2006)によって、4-ニトロフェノール 1、10、100mg/kg/day を7日間皮下投与した雌 Wistar-Imamichi ラット(25日齢で卵巣摘出处置、投与開始までの馴養日数の記載は見当たらない)への影響が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で子宮絶対及び相対重量の高値が認められた。なお、体重、増加体重、肝臓絶対重量、腎臓絶対重量、副腎絶対重量、下垂体絶対重量、血漿中卵胞刺激ホルモン濃度、血漿中黄体形成ホルモン濃度には影響は認められなかった。
- Taneda ら(2004)によって、4-ニトロフェノール 0.49、0.98、2.0、7.8、16、31、63、130、250、500、1,000 $\mu$ M(=6.81、13.6、27.2、543、1,090、2,170、4,350、8,690、17,400、24,800、69,500、139,000 $\mu$ g/L)の濃度に72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 $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、500 $\mu$ M(=69,500 $\mu$ g/L)の濃度で $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現誘導が認められた。なお、1,000 $\mu$ M(=139,000 $\mu$ g/L)の濃度では24時間後に細胞増殖阻害が認められた。

### (4)抗アンドロゲン作用

- Li ら(2006)によって、4-ニトロフェノール 0.01、0.1、1 mg/kg/day を28日齢から5日間皮下投与した雄SDラット(21日齢で精巣摘出後7日間馴養、28日齢でテストステロン含有 silastic tube 埋設)への影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、0.01mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺絶対重量の低値、0.01、0.1mg/kg/day のばく露群で肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量の低値、0.1mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓絶対重量、陰茎絶対重量の低値、0.1mg/kg/day のばく露群で腎臓絶対重量、精囊+凝固腺絶対重量の低値、血漿中卵胞刺激ホルモン濃度、血漿中黄体形成ホルモン濃度の高値が認められた。なお、体重、増加体重、副腎絶対重量、下垂体絶対重量、カウパー腺絶対重量には認められなかった。
- Taneda ら(2004)によって、4-ニトロフェノール 0.49、0.98、2.0、7.8、16、31、63、130、250、500、1,000 $\mu$ M(=6.81、13.6、27.2、543、1,090、2,170、4,350、8,690、17,400、24,800、69,500、139,000 $\mu$ g/L)の濃度に72時間ばく露(標識5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロン1.25nM共存下)した酵母(ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンド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 $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、0.49 $\mu$ M(=6.81 $\mu$ g/L)以上の濃度で $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現誘導の阻害が認められた。

## 参考文献

- Francis PC, Grothe DW and Scheuring JC (1986) Chronic toxicity of 4-nitrophenol to *Daphnia magna* Straus under static-renewal and flow-through conditions. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 36 (5), 730-737.
- Küehn R, Pattard M, Pernak KD and Winter A (1989) Results of the harmful effects of water pollutants to *Daphnia magna* in the 21 day reproduction test. *Water Res*, 23 (4), 501-510.
- Ahmed E, Nagaoka K, Fayez M, Samir H and Watanabe G (2015a) Long-term *p*-nitrophenol exposure can disturb liver metabolic cytochrome *P450* genes together with aryl hydrocarbon receptor in Japanese quail. *Japanese Journal of Veterinary Research*, 63 (3), 115-127.
- Ahmed E, Nagaoka K, Fayez M, Abdel-Daim MM, Samir H and Watanabe G (2015b) Suppressive effects of long-term exposure to *p*-nitrophenol on gonadal development, hormonal profile with disruption of tissue integrity, and activation of caspase-3 in male Japanese quail (*Coturnix japonica*). *Environmental Science and Pollution Research International*, 22 (14), 10930-10942.
- Li X, Li C, Suzuki AK, Taneda S, Watanabe G and Taya K (2009) 4-Nitrophenol isolated from diesel exhaust particles disrupts regulation of reproductive hormones in immature male rats. *Endocrine*, 36 (1), 98-102.
- Mi Y, Tu L, Wang H, Zeng W and Zhang C (2013) Supplementation with quercetin attenuates 4-nitrophenol-induced testicular toxicity in adult male mice. *Anatomical Record*, 296 (10), 1650-1657.
- Zhang H, Taya K, Nagaoka K, Yoshida M and Watanabe G (2017) 4-Nitrophenol (PNP) inhibits the expression of estrogen receptor beta and disrupts steroidogenesis during the ovarian development in female rats. *Environmental Pollution*, 229, 1-9.
- Zhang Y, Piao Y, Li Y, Song M, Tang P and Li C (2013) 4-Nitrophenol induces Leydig cells hyperplasia, which may contribute to the differential modulation of the androgen receptor and estrogen receptor-alpha and -beta expression in male rat testes. *Toxicology Letters*, 223 (2), 228-235.
- Li R, Song M, Li Z, Li Y, Watanabe G, Nagaoka K, Taya K and Li C (2017) 4-Nitrophenol exposure alters the AhR signaling pathway and related gene expression in the rat liver. *Journal of Applied Toxicology*, 37 (2), 150-158.
- Tang J, Song M, Watanabe G, Nagaoka K, Rui X and Li C (2016) Effects of 4-nitrophenol on expression of the ER-alpha and AhR signaling pathway-associated genes in the small intestine of rats. *Environmental Pollution*, 216, 27-37.
- Zhang Y, Cao Y, Wang F, Song M, Rui X, Li Y and Li C (2016) 4-Nitrophenol induces activation of Nrf2 antioxidant pathway and apoptosis of the germ cells in rat testes. *Environmental Science and Pollution Research International*, 23 (13), 13035-13046.
- Li C, Taneda S, Suzuki AK, Furuta C, Watanabe G and Taya K (2006) Estrogenic and anti-androgenic activities of 4-nitrophenol in diesel exhaust particles. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 217 (1), 1-6.
- Taneda S, Mori Y, Kamata K, Hayashi H, Furuta C, Li C, Seki K, Sakushima A, Yoshino S, Yamaki K, Watanabe G, Taya K and Suzuki AK (2004) Estrogenic and anti-androgenic activity of nitrophenols in diesel exhaust particles (DEP). *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27 (6), 835-837.
- Wu D, Tao X, Chen ZP, Han JT, Jia WJ, Zhu N, Li X, Wang Z and He YX (2016) The environmental endocrine disruptor *p*-nitrophenol interacts with FKBP51, a positive regulator of androgen receptor and

inhibits androgen receptor signaling in human cells. *Journal of Hazardous Materials*, 307, 193-201.

Mi Y, Zhang C, Li CM, Taneda S, Watanabe G, Suzuki AK and Taya K (2010) Protective effect of quercetin on the reproductive toxicity of 4-nitrophenol in diesel exhaust particles on male embryonic chickens. *Journal of Reproduction and Development*, 56 (2), 195-199.

(平成 30 年度第 2 回 EXTEND2016 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)