

## 4-ヒドロキシ安息香酸プロピル（プロピルパラベン）（CAS no. 94-13-3）

### 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

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、動物試験において、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。

#### (1) 生態影響

- Bjerregaard ら(2003)によって、プロピルパラベン 50、250 $\mu\text{g/L}$ (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 $\mu\text{g/L}$  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、39 $\text{mg/kg/day}$  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、33 $\text{mg/kg/day}$  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。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

- Inui ら(2003)によって、プロピルパラベン 55、550、5,500、55,000 $\mu\text{M}$ (=9,900、99,000、990,000、9,900,000 $\mu\text{g/L}$ )(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 $\mu\text{M}$ (=9,900 $\mu\text{g/L}$ )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 $\mu\text{M}$ (=99,000 $\mu\text{g/L}$ )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 $\mu\text{M}$ (=990,000 $\mu\text{g/L}$ )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 $\mu\text{M}$ (=9,900,000 $\mu\text{g/L}$ )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

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

- Pedersen ら(2000)によって、プロピルパラベン 100、300 $\text{mg/kg}$  を(6 日間隔で 2 回) 腹腔内投与した幼若ニジマス(*O. 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、100 $\text{mg/kg}$  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。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

#### (2) 生殖影響

- Lemini 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。

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

- Oishi (2002)によって、プロピルパラベン 100、1,000、10,000ppm(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、100ppm 以上のばく露群で精巣中精子数の低値、1,000ppm 以上のばく露群で精巣上体尾中精子数の低値、10,000ppm 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。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

### (3) エストロゲン作用

- Wróbel と Gregoraszczuk (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 の mRNA 及び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 の mRNA 及び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。

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

- Routledge 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。
- Marchese 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 ICI 182,780 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。

### (4) 抗エストロゲン作用

- Vo 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  $\alpha$  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。

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

## 参考文献

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Oishi S (2002) Effects of propylparaben on the male reproductive system. *Food and Chemical Toxicology*, 40 (12), 1807-1813.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

(平成 27 年度第 2 回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)