

オクタメチルシクロテトラシロキサンのCAS no. 556-67-2

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

オクタメチルシクロテトラシロキサン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を示すことが示唆された。

(1) 生殖影響

- Jean と Plotzke(2017)によって、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning, 99%) 702±22ppm(チャンバー内空气中測定濃度であり、設定濃度 700ppm に相当)に 11 ヶ月齢(49～50 週齢)から 24 ヶ月齢まで(週 5 日、日毎 6 時間)吸入ばく露した雌 F344 ラットへの影響(ばく露開始からの各週間後の他、45 日毎の 9 Time Period でも測定)が検討されている。その結果として、血清中エストラジオール濃度(2～57 週間後)、血清中エストラジオール/プロゲステロン比(2～34、46～54 週間後)の低値、発情周期に占める estrogenic state(発情前期及び発情期)日数比(Time Period 1～9)、発情周期に占める estrogenic state(発情前期及び発情期)日数(Time Period 1～6)、発情周期回数(Time Period 2、6～8)、血清中プロゲステロン濃度(2、6、10 週間後)、血清中コルチコステロン濃度(2～38、50 週間後)の高値が認められた。なお、血清中プロラクチン濃度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：抗エストロゲン様作用

- Quinn ら(2007a)によって、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning, 99.6%) 702±14、905±23ppm(チャンバー内空气中測定濃度であり、設定濃度 700、900ppm に相当)に 13 週齢の第 3 発情間期 1、2 日目に各 6 時間、発情前期日に 2.5 時間吸入ばく露した雌 SD ラットへの影響(最終ばく露終了時である 10:00 に断頭し体幹血を採取)が検討されている。その結果として、702ppm 以上のばく露群で体重の低値、血漿中エストロン濃度の高値、905ppm のばく露群で血漿中プロゲステロン濃度の高値が認められた。なお、脳絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量、卵巣絶対及び相対重量、血漿中エストラジオール濃度、血漿中エストロン/エストラジオール濃度比、血漿中卵胞刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。

また、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning, 99.6%) 711±13、895±21ppm(チャンバー内空气中測定濃度であり、設定濃度 700、900ppm に相当)に 13 週齢の第 3 発情間期 1、2 日目に各 6 時間、発情前期日に 6 時間吸入ばく露した雌 SD ラット(頸静脈カテーテル挿入処置済)への影響(発情前期日の 14:00～22:00 に頸静脈血を採取、更に発情日に相当する翌朝に断頭し体幹血を採取)が検討されている。その結果として、711ppm 以上のばく露群で血漿中プロラクチン濃度(発情前期日 14:00)、血漿中卵胞刺激ホルモン濃度、排卵率、右及び左卵管中排

卵数、血漿中エストロン/エストラジオール濃度比の低値、血漿中エストラジオール濃度(排卵及び非排卵個体)、血漿中エストロン濃度、血漿中エストラジオール濃度の高値、895ppm のばく露群で体重、卵巣絶対及び相対重量体重、子宮相対重量の低値が認められた。なお、血漿中黄体形成ホルモン極大濃度(排卵及び非排卵個体群のそれぞれについて発情前期日 14:00～22:00)、血漿中黄体形成ホルモン濃度(排卵及び非排卵個体群のそれぞれについて発情前期日 14:00～22:00 の時間曲線下面積)、血漿中プロゲステロン濃度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

なお、本試験結果の解釈にあたっては、実施された試験の一部において体重の低値が認められている点に注意を要すると判断された。

- Lee ら(2015)によって、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Sigma-Aldrich) 500、1,000mg/kg/day を 18 日齢から 4 日間皮下投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、500mg/kg/day 以上のばく露群で子宮中エストロゲン受容体 α mRNA 相対発現量の低値、子宮中カルシウム結合蛋白質 CABP-9K mRNA 相対発現量、肝臓中 CYP2B1 mRNA 相対発現量の高値、1,000mg/kg/day のばく露群で子宮中プロゲステロン受容体 mRNA 相対発現量の低値、肝臓相対重量の高値が認められた。なお、子宮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：エストロゲン様作用

(2) エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用

- Quinn ら(2007b)によって、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning, 99.9%) 900ppm (チャンバー内空气中設定濃度)でヒトエストロゲン受容体 α による標識 17 β -エストラジオールに対する結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、結合阻害が認められた。

また、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning, 99.9%) 900ppm (チャンバー内空气中設定濃度)でヒトエストロゲン受容体 β による標識 17 β -エストラジオールに対する結合阻害(競合結合)試験が検討されているが、結合阻害は認められなかった。

- He ら(2003)によって、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning) 0.0001、0.01、1、100 μ M(=0.0297、2.97、297、29,700 μ g/L)の濃度でヒトエストロゲン受容体 α による標識 17 β -エストラジオール 1 pM に対する結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、100 μ M(=29,700 μ g/L)の濃度区で結合阻害が認められた。

また、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning) 0.0001、0.01、1、100 μ M(=0.0297、2.97、297、29,700 μ g/L)の濃度でヒトエストロゲン受容体 β による標識 17 β -エストラジオール 1 pM に対する結合阻害(競合結合)試験が検討されているが、結合阻害は認められなかった。

(3) エストロゲン作用

- Quinn ら(2007b)によって、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning, 99.9%) 700ppm (チャンバー内空气中設定濃度)を 3 日間(日毎 16 時間)吸入ばく露した雌 SD ラット(卵巣摘出措置後 2 週間)への影響が検討されている。その結果として、子宮絶対重量(wet 及び blotted)、子宮膜上皮細胞高さ、子宮内腔上皮細胞高さの高値が認められた。

また、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning, 99.9%) 700ppm (チャンバー内空气中設定濃度)を 3 日間(日毎 16 時間)吸入ばく露した雌 F344 ラット(卵巣摘出措置済後 2 週間)への影響が検討されている。その結果として、子宮絶対重量(wet 及び blotted)、子宮膜上皮細胞高さ、子宮内腔上皮細胞高さの高値が認められた。

また、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning、99.9%) 0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.0297、0.297、2.97、29.7、297、2,970 μ g/L)の濃度にばく露(日数の記載なし)したヒト乳がん細胞 MCF-7(エストロゲン受容体 α を発現)による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、10 μ M(=2,970 μ g/L)の濃度区で細胞増殖誘導が認められた。

- He ら(2003)によって、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning) 1、10、50、100、250、500、1,000mg/kg/day を6～7週齢から3日間経口投与した雌 B6C3F1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、子宮絶対重量の高値が認められた。なお、この影響はエストロゲン受容体 α ノックアウトマウスにおいては認められなかった。

また、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning) 1,000mg/kg/day を6～7週齢から3日間経口投与した雌 B6C3F1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、子宮絶対重量の高値が認められた。なお、この影響は、投与開始 30 分前にエストロゲン受容体アゴニスト ICI 182,780 20mg/kg/day を皮下投与すると消失した。

また、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning) 1,000mg/kg/day を6～7週齢から3日間経口投与した雌 B6C3F1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、血清中エストラジオール濃度の低値、血清中コルチコステロン濃度の高値が認められた。

また、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning) 1,000mg/kg/day を卵巣摘出措置2週間後から3日間経口投与した雌 B6C3F1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、子宮絶対重量、子宮中ペルオキシダーゼ比活性の高値が認められた。

また、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning) 1,000mg/kg/day を副腎摘出措置2週間後から7日間経口投与した雌 B6C3F1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、血清中エストラジオール濃度、血清中コルチコステロン濃度の高値が認められた。

また、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning) 1,000mg/kg/day を偽手術措置2週間後から7日間経口投与した雌 B6C3F1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、血清中エストラジオール濃度、血清中コルチコステロン濃度の高値が認められた。

- McKim ら(2001)によって、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning、98%) 10、50、100、250、500、1,000mg/kg/day を18日齢から4日間経口投与した幼若雌 SD ラット(投与開始日に離乳)への影響が検討されている。その結果として、250mg/kg/day 以上のばく露群で子宮絶対及び相対重量、子宮上皮細胞高さの高値、1,000mg/kg/day のばく露群で体重(21日齢)の低値が認められた。

また、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning、98%) 10、50、100、250、500、1,000mg/kg/day を21日齢から4日間経口投与した幼若雌 F344 ラット(投与開始日に離乳)への影響が検討されている。その結果として、250mg/kg/day 以上のばく露群で子宮絶対及び相対重量、子宮上皮細胞高さの高値、1,000mg/kg/day のばく露群で体重(23、24、25日齢)の低値が認められた。

(4) 抗エストロゲン作用

- McKim ら(2001)によって、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning、98%) 500mg/kg/day を18日齢から4日間経口投与(併せてエチニルエストラジオール 1、3、10又は30 μ g/kg/day を経口投与)した幼若雌 SD ラット(投与開始日に離乳)への影響が検討されている。その結果として、子宮絶対及び相対重量の低値が認められた。なお、体重には影響は認められなかった。

また、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Dow Corning、98%) 500mg/kg/day を21日齢か

ら4日間経口投与(併せてエチニルエストラジオール1、3、10又は30 μ g/kg/dayを経口投与)した幼若雌F344ラット(投与開始日に離乳)への影響が検討されている。その結果として、子宮絶対及び相対重量の低値が認められた。なお、体重には影響は認められなかった。

なお、本試験結果の解釈にあたっては、統計学的な有意差検定に言及されていない試験結果(子宮相対重量)がある点に注意を要すると判断された。

(5)下垂体細胞への影響

- Leeら(2015)によって、オクタメチルシクロテトラシロキサン(Sigma-Aldrich) 10 μ M(=2,970 μ g/L)の濃度に1日間ばく露したラット下垂体細胞GH3への影響が検討されている。その結果として、エストロゲン受容体 α mRNA 相対発現量の低値、カルシウム結合蛋白質CABP-9K mRNA 相対発現量、プロゲステロン受容体 mRNA 相対発現量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

参考文献

- Burns-Naas LA, Meeks RG, Kolesar GB, Mast RW, Elwell MR, Hardisty JF and Thevenaz P (2002) Inhalation toxicology of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) following a 3-month nose-only exposure in Fischer 344 rats. *International Journal of Toxicology*, 21 (1), 39-53.
- Burns-Naas LA, Meeks RG, Kolesar GB, Mast RW, Elwell MR, Hardisty JF and Thevenaz P (2002) Inhalation toxicology of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) following a 3-month nose-only exposure in Fischer 344 rats. *International Journal of Toxicology*, 21 (1), 39-53.
- He B, Rhodes-Brower S, Miller MR, Munson AE, Germolec DR, Walker VR, Korach KS and Meade BJ (2003) Octamethylcyclotetrasiloxane exhibits estrogenic activity in mice via ERalpha. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 192 (3), 254-261.
- He B, Rhodes-Brower S, Miller MR, Munson AE, Germolec DR, Walker VR, Korach KS and Meade BJ (2003) Octamethylcyclotetrasiloxane exhibits estrogenic activity in mice via ERalpha. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 192 (3), 254-261.
- Jean PA and Plotzke KP (2017) Chronic toxicity and oncogenicity of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in the Fischer 344 rat. *Toxicology Letters*, 279 Suppl 1, 75-97.
- Jean PA and Plotzke KP (2017) Chronic toxicity and oncogenicity of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in the Fischer 344 rat. *Toxicology Letters*, 279 Suppl 1, 75-97.
- Lee D, Ahn C, An BS and Jeung EB (2015) Induction of the Estrogenic Marker Calbindin-D_{9k} by Octamethylcyclotetrasiloxane. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12 (11), 14610-14625.
- Lee D, Ahn C, An BS and Jeung EB (2015) Induction of the Estrogenic Marker Calbindin-D_{9k} by Octamethylcyclotetrasiloxane. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12 (11), 14610-14625.
- McKim JM, Jr., Wilga PC, Breslin WJ, Plotzke KP, Gallavan RH and Meeks RG (2001) Potential estrogenic and antiestrogenic activity of the cyclic siloxane octamethylcyclotetrasiloxane (D4) and the linear siloxane hexamethyldisiloxane (HMDS) in immature rats using the uterotrophic assay. *Toxicological Sciences*, 63 (1), 37-46.
- McKim JM, Jr., Wilga PC, Breslin WJ, Plotzke KP, Gallavan RH and Meeks RG (2001) Potential estrogenic and antiestrogenic activity of the cyclic siloxane octamethylcyclotetrasiloxane (D4) and the linear siloxane hexamethyldisiloxane (HMDS) in immature rats using the uterotrophic assay. *Toxicological Sciences*, 63 (1), 37-46.
- Meeks RG, Stump DG, Siddiqui WH, Holson JF, Plotzke KP and Reynolds VL (2007) An inhalation reproductive toxicity study of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in female rats using multiple and single day exposure regimens. *Reproductive Toxicology*, 23 (2), 192-201.
- Meeks RG, Stump DG, Siddiqui WH, Holson JF, Plotzke KP and Reynolds VL (2007) An inhalation reproductive toxicity study of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in female rats using multiple and single day exposure regimens. *Reproductive Toxicology*, 23 (2), 192-201.
- Quinn AL, Dalu A, Meeker LS, Jean PA, Meeks RG, Crissman JW, Gallavan RH, Jr. and Plotzke KP (2007a) Effects of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) on the luteinizing hormone (LH) surge and levels of various reproductive hormones in female Sprague-Dawley rats. *Reproductive Toxicology*, 23 (4), 532-540.
- Quinn AL, Dalu A, Meeker LS, Jean PA, Meeks RG, Crissman JW, Gallavan RH, Jr. and Plotzke KP (2007a) Effects of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) on the luteinizing hormone (LH) surge and levels of various reproductive hormones in female Sprague-Dawley rats. *Reproductive Toxicology*, 23 (4), 532-540.
- Quinn AL, Regan JM, Tobin JM, Marinik BJ, McMahon JM, McNett DA, Sushynski CM, Crofoot SD, Jean PA and Plotzke KP (2007b) *In vitro* and *in vivo* evaluation of the estrogenic, androgenic, and progestagenic potential of two cyclic siloxanes. *Toxicological Sciences*, 96 (1), 145-153.
- Siddiqui WH, Stump DG, Plotzke KP, Holson JF and Meeks RG (2007) A two-generation reproductive

toxicity study of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in rats exposed by whole-body vapor inhalation. Reproductive Toxicology, 23 (2), 202-215.

Siddiqui WH, Stump DG, Plotzke KP, Holson JF and Meeks RG (2007) A two-generation reproductive toxicity study of octamethylcyclotetrasiloxane (D4) in rats exposed by whole-body vapor inhalation. Reproductive Toxicology, 23 (2), 202-215

(令和4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2-3より抜粋)