

# テトラブロモビスフェノールA (CAS no. 79-94-7)

## 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

テトラブロモビスフェノールAの内分泌かく乱作用に関する報告として、動物試験において、ほ乳類の甲状腺への影響、両生類の甲状腺及び発達への影響、魚類の血中ホルモン濃度及び生殖への影響を示すことが示唆され、試験管内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、抗プロゲステロン様作用、甲状腺ホルモン様作用及び抗甲状腺ホルモン様作用を持つことが示唆された。

### (1) 生態影響

- Veldhoen ら(2006)によって、テトラブロモビスフェノールA 0.01、0.1μM(=5.4、54μg/L 設定値)にステージ 30～31 幼生期に 48 時間ばく露したタイヘイヨウコーラスアマガエル(*Pseudacris regilla*)の甲状腺ホルモン応答性配列発現への影響が検討されている。その結果として、単独ばく露条件において、0.01μM(=5.4μg/L)以上のばく露区で脳中増殖細胞核抗原 PCNA mRNA 発現量の高値、0.01μM(=5.4μg/L)のばく露区のみで尾中増殖細胞核抗原 PCNA mRNA 発現量の低値、脳中ゼラチナーゼ gel B mRNA 発現量の高値、0.1μM(=54μg/L)のばく露区で尾中甲状腺ホルモン受容体 TR $\alpha$  mRNA 発現量の高値が認められた。一方、10nM トリヨードサイロニン共存下では、0.01μM(=5.4μg/L)のばく露区で尾中ゼラチナーゼ gel B mRNA 発現量の高値、0.1μM(=54μg/L)のばく露区で尾中増殖細胞核抗原 PCNA mRNA 発現量の低値、脳中甲状腺ホルモン受容体 TR $\alpha$  mRNA 発現量の高値が認められた。

また、テトラブロモビスフェノールA 0.01、0.1μM(=5.4、54μg/L 設定値)にステージ 30～31 幼生期に 96 時間ばく露したタイヘイヨウコーラスアマガエル(*Pseudacris regilla*)への影響が検討されている。その結果として、10nM トリヨードサイロニン共存下で、0.01μM(=5.4μg/L)のばく露区のみで尾筋肉面積の低値が認められたが、尾鰭面積、体長、尾長には影響は認められなかった。一方、単独ばく露条件では、尾筋肉面積、尾鰭面積、体長、尾長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：甲状腺ホルモン様作用

- Kuiper ら(2007a)によって、テトラブロモビスフェノールA 0.13、1.36、11.02、27.46、114.74、193.47μg/L(実測値)に683 日齢から 105 日間ばく露したカレイ科の一種(*Platichthys flesus*)への影響が検討されている。その結果として、11.02μg/L の濃度区において血漿中サイロキシン濃度(雌雄の区別なし)の高値が認められたが、雌雄血漿中ビテロゲニン濃度、血漿中トリヨードサイロニン濃度(雌雄の区別なし)、雌雄ミクロローム中アロマターゼ活性、ミクロローム中 EROD 活性(雌雄の区別なし)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：甲状腺ホルモン様作用

- Kuiper ら(2007b)によって、テトラブロモビスフェノールA 0.023、0.047、0.094、0.188、0.375、0.75、1.5 $\mu$ M(=13、26、51、102、204、408、816 $\mu$ g/L 設定値)に30日間ばく露した成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、0.047 $\mu$ M(=26 $\mu$ g/L)以上のばく露区で一回当産卵数の低値が認められた。

また、このゼブラフィッシュがばく露21～30日目の間に産卵した受精卵への影響が検討されている。その結果として、0.023、0.047、0.094、0.188、1.5 $\mu$ M(=13、26、51、102、816 $\mu$ g/L)のばく露区で孵化率の低値、1.5 $\mu$ M(=816 $\mu$ g/L)のばく露区で孵化後7日間生存率の低値、雄性比の低値が認められた。

### 想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用

- Kitamura ら(2005b)によって、テトラブロモビスフェノールA 0.01、0.1、1 $\mu$ M(=5.4、54、544 $\mu$ g/L、設定値)にステージ10幼生から9日間ばく露したツチガエル(*Rana rugosa*)への影響が検討されている。その結果として、1 $\mu$ M(=544 $\mu$ g/L)のばく露区でトリヨードサイロニン50nM(ばく露5～6日目)による短尾化の阻害(尾長の高値)が認められた。一方、単独ばく露条件においては、尾長に影響は認められなかった。

### 想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

- Jagnytsch ら(2006)によって、テトラブロモビスフェノールA 100、250、500 $\mu$ g/L(設定値)にステージ51幼生から72時間トリヨードサイロニン0.1nM共存下ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)の甲状腺ホルモン応答性配列発現への影響が検討されている。その結果として、100 $\mu$ g/L以上のばく露区でロイシンジッパー型蛋白質b/ZIP mRNA発現量の低値、甲状腺ホルモン受容体TR $\beta$ mRNA発現量の低値が認められた。一方、単独ばく露条件においては、これらのmRNA発現量には影響は認められなかった。

また、テトラブロモビスフェノールA 2.5、25、250、500 $\mu$ g/L(設定値)にステージ51幼生から21日間ばく露したアフリカツメガエル(*X. laevis*)への影響が検討されている。その結果として、500 $\mu$ g/Lの濃度区において発達の遅延(ステージ数の低値)、後脚長の低値が認められた。

また、テトラブロモビスフェノールA 500 $\mu$ g/L(設定値)にステージ57幼生から72時間ばく露したアフリカツメガエル(*X. laevis*)への影響が検討されているが、発達ステージ数、後脚長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：抗甲状腺ホルモン様作用

## (2) 甲状腺影響

- Saegusa ら(2009)によって、テトラブロモビスフェノールA 100、1,000、10,000ppm(餌中濃度)を妊娠10日目から出産後20日目まで混餌投与したSDラットへの影響が検討されている。その結果として、100及び1,000ppmのばく露群で20週齢雄仔動物の血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、10,000ppmのばく露群で出産後9～20日目の母動物増加体重の高値が認められたが、20週齢雄仔動物の血清中サイロキシン濃度、甲状腺刺激ホルモン濃度、11週齢雄仔動物の血清中、トリヨードサイロニン濃度サイロキシン濃度、甲状腺刺激ホルモン濃度、母動物の摂餌量、妊娠期間、母動物体重、母動物甲状腺相対重量、母動物甲状腺のびまん性濾胞細胞腫大の重篤度、着床部位数、生存新生仔数、雄新生仔率、1日齢雌雄新生仔体重、1日齢雌雄新生仔肛門生殖突起間距離、20日齢雌雄新生仔体重、20日齢雄新生仔の肝臓、腎臓、脳、脾臓、胸腺、副腎、精巣、精巣上体相対重量、20日齢雌新生仔の肝臓、腎臓、脳、脾臓、胸腺、副腎、卵巣、子宮相対重量、雄仔動物の包皮分離日、雌仔動物の睪開口日、雌仔動物の8～11

週齢にかけての性周期回数、11 週齢雄仔動物の脳の組織病理学的検査には影響は認められなかつた。

#### 想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

#### (3) エストロゲン様作用

- Kitamura ら(2005a)によって、テトラブロモビスフェノールA 20、100、300、500mg/kg/day を8週齢から3日間腹腔内投与した処置(4週齢時に卵巣摘出)雌B6C3F1マウスへの影響が検討されている。その結果として、20mg/kg/day以上のはく露群で子宮相対重量の高値が認められた。

また、テトラブロモビスフェノールA 0.001、0.01、0.1、1、10μM(=0.54、5.4、54、544、5,439μg/L)に24時間ばく露したヒト乳がん細胞MCF-7によるレポーター・アッセイ(プロモータ領域にヒトエストロゲン受容体応答性配列を有するレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、1μM(=544μg/L)以上の濃度において、またEC<sub>50</sub> 値 19μM(=10,334μg/L)の濃度においてルシフェラーゼの発現を誘導した。

- Kitamura ら(2002)によって、テトラブロモビスフェノールA 0.1、1、10、100μM(=54、544、5,439、54,388μg/L)に1週間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 MtT/E-2への影響が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、1μM(=544μg/L)以上の濃度において細胞増殖を誘導した。
- Körner ら(1998)によって、1～50μM(=545～27,194μg/L)に5日間ばく露したヒト乳がん細胞MCF-7による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、20μM(=10.9mg/L)の濃度においてルシフェラーゼの発現を誘導した。
- Olsen ら(2003)によって、テトラブロモビスフェノールA 0.1～30μM(=54～16,316μg/L)に6日間ばく露したヒト乳がん細胞MCF-7による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、EC<sub>50</sub> 値 25μM(=13.6mg/L)の濃度において細胞増殖を誘導した。

また、テトラブロモビスフェノールA 30μM(=16.3mg/L)に3日間ばく露したヒト乳がん細胞MCF-7のエストロゲン誘導性蛋白質発現量への影響が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、pS2蛋白質及びプログステロン受容体の発現を誘導した。

#### (4) 抗エストロゲン様作用

- Kitamura ら(2005a)によって、テトラブロモビスフェノールA 0.1、1、10μM(=54、544、5,439μg/L)に24時間ばく露したヒト乳がん細胞MCF-7によるレポーター・アッセイ(プロモータ領域にヒトエストロゲン受容体応答性配列を有するレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、10μM(=5,439μg/L)の濃度において17β-エストラジオール 0.1nMによるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。
- Kitamura ら(2002)によって、テトラブロモビスフェノールAについて、エストロゲン感受性ラット下垂体腫瘍細胞 MtT/E-2 サイトゾル中の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、テトラブロモビスフェノールAは、IC<sub>50</sub> 値約 10μM(=5.4mg/L)の濃度において17β-エストラジオール 0.5nMによる結合を阻害した。



## (5) 抗プロゲステロン様作用

- Li ら(2010)によって、テトラブロモビスフェノールA 100μM(=54mg/L)までの濃度に2時間ばく露した酵母によるレポーターассеイ(プロモータ領域にプロゲステロン受容体応答性配列を有する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、テトラブロモビスフェノールAは、IC<sub>20</sub> 値 0.078μM(=42μg/L)の濃度においてプロゲステロン 1 nM による β-ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害した。

## (6) 甲状腺ホルモン様作用

- Kudo ら(2006)によって、テトラブロモビスフェノールA 0.01、0.1、1 μM(=5.4、54、544μg/L)に24時間ばく露したアフリカツメガエル細胞 XL58-TRE-Luc によるレポーターассеイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体応答性配列を有するレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、0.1μM(=54μg/L)以上の濃度においてルシフェラーゼ発現を誘導した。
- Kitamura ら(2002)によって、テトラブロモビスフェノールA 0.01、0.1、1、10、100μM(=5.4、54、544、5,439、54,388μg/L)に2日間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 への影響が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、1 μM(=544μg/L)以上の濃度において成長ホルモン分泌を誘導した。

また、テトラブロモビスフェノールA 0.01、0.1、1、10、100μM(=5.4、54、544、5,439、54,388μg/L)に1週間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 への影響が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、1 μM(=544μg/L)以上の濃度において細胞増殖を誘導した。

- Shiizaki ら(2005)によって、テトラブロモビスフェノールA 0.001～100μM(=0.5～54,388μg/L 設定値)に16時間ばく露した酵母によるレポーターассеイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 TR $\alpha$  応答性配列を有するレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、1 μM(=544μg/L)以上の濃度においてルシフェラーゼ発現を誘導した(ただし、5 μM 以上の濃度区では顕著な細胞毒性が認められた)。

また、テトラブロモビスフェノールA 0.001～100μM(=0.5～54,388μg/L 設定値)に16時間ばく露した酵母によるレポーターассеイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 TR $\beta$  応答性配列を有するレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、1 μM(=544μg/L)以上の濃度においてルシフェラーゼ発現を誘導した(ただし、5 μM 以上の濃度区では顕著な細胞毒性が認められた)。

- Kitamura ら(2005a)によって、テトラブロモビスフェノールA 0.01、0.1、1、10μM(=5.4、54、544、5,439μg/L)に48時間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 への影響が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、10μM(=5,439μg/L)の濃度において成長ホルモン分泌を誘導した。
- Ghisari と Bonefeld-Jorgensen(2005)によって、テトラブロモビスフェノールAに6日間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 への影響が検討されている(実施した試験濃度範囲についての記載はなかった)。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、10μM(=5.4mg/L)の濃度において細胞増殖を誘導した。
- Jugan ら(2007)によって、テトラブロモビスフェノールA 10、20、40、60、80、100μM(=5.4、10.9、22、33、44、54mg/L 設定値)の濃度に16時間ばく露したラット副腎髓質褐色細胞 PC12

によるレポーターассеイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 TR $\alpha$ 1 応答性配列を有するレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、10 $\mu$ M(=5.4mg/L)以上の濃度においてルシフェラーゼ発現を誘導した(ただし、用量相関性は 60 $\mu$ Mまで認められ、100 $\mu$ Mではむしろ発現抑制が認められた)。

また、テトラブロモビスフェノールA 100 $\mu$ M(=54mg/L 設定値)の濃度に 16 時間ばく露したラット副腎髓質褐色細胞 PC12 によるレポーターассеイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 TR $\alpha$ 1 応答性配列を有するレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、テトラブロモビスフェノールAは、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。

#### (7) 抗甲状腺ホルモン様作用

- Kudo ら(2006)によって、アフリカツメガエルのトランスサイレチン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、テトラブロモビスフェノールAは、IC<sub>50</sub> 値 0.00307 $\mu$ M(=1.7 $\mu$ g/L)の濃度においてトリヨードサイロニン 0.1nM による結合を阻害した。

また、アフリカツメガエルのサイロキシン受容体リガンド結合ドメイン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、テトラブロモビスフェノールAは、IC<sub>50</sub> 値約 1 $\mu$ M(=544 $\mu$ g/L)の濃度においてトリヨードサイロニン 0.1nM による結合を阻害した。

また、テトラブロモビスフェノールA 0.01、0.1、1 $\mu$ M(=5.4、54、544 $\mu$ g/L)に 24 時間ばく露したアフリカツメガエル細胞 XL58-TRE-Luc によるレポーターассеイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体応答性配列を有するレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、0.1 $\mu$ M(=54 $\mu$ g/L)以上の濃度においてトリヨードサイロニン 2 nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

- Meerts ら(2000)によって、ヒトのトランスサイレチン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、テトラブロモビスフェノールAは、IC<sub>50</sub> 値 0.0077 $\mu$ M(=4.2 $\mu$ g/L)の濃度においてサイロキシン 55nM による結合を阻害した。

- Hamers ら(2006)によって、ヒトトランスサイレチン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、テトラブロモビスフェノールAは、IC<sub>50</sub> 値 0.031 $\mu$ M(=16.86028 $\mu$ g/L)の濃度においてサイロキシン 55nM による結合を阻害した。

また、テトラブロモビスフェノールA 0.5 $\mu$ M(=272 $\mu$ g/L)に 96 時間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 への影響が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、トリヨードサイロニン 250pM による細胞増殖を阻害した。

- Kitamura ら(2002)によって、テトラブロモビスフェノールAについて、エストロゲン感受性ラット下垂体腫瘍細胞 MtT/E-2 サイトゾル中の甲状腺ホルモ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、テトラブロモビスフェノールAは、IC<sub>50</sub> 値約 1 $\mu$ M(=544 $\mu$ g/L)の濃度においてトリヨードサイロニン 3 nM による結合を阻害した。

また、テトラブロモビスフェノールA 10、100 $\mu$ M(=5.4、54mg/L)に 2 日間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 への影響が検討されているが、テトラブロモビスフェノールAは、トリヨードサイロニン 0.1nM による成長ホルモン分泌誘導を阻害しなかった。

また、テトラブロモビスフェノールA 10、100 $\mu$ M(=5.4、54mg/L)に 1 週間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 への影響が検討されているが、テトラブロモビスフェノールAは、ト

リヨードサイロニン 0.1nM による細胞増殖誘導を阻害しなかった。

- Kitamura ら(2005b)によって、テトラブロモビスフェノールA 3.1、6.3、13、25、50、100 $\mu$ M (=1.7、3.4、7.1、13.6、27.2、54mg/L 設定値)に 24 時間ばく露したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 TR $\alpha$  応答性配列を有するレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、3.1 $\mu$ M(=1.7mg/L)以上の濃度においてトリヨードサイロニン 10nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、テトラブロモビスフェノールA 3.1、6.3、13、25、50、100 $\mu$ M (=1.7、3.4、7.1、13.6、27.2、54 $\mu$ g/L 設定値)に 24 時間ばく露したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 TR $\beta$  応答性配列を有するレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、25 $\mu$ M(=13.6mg/L)以上の濃度においてトリヨードサイロニン 10nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、テトラブロモビスフェノールAについて、エストロゲン感受性ラット下垂体腫瘍細胞 MtT/E-2 サイトゾル中の甲状腺ホルモ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、テトラブロモビスフェノールAは、IC<sub>50</sub> 値 3.5 $\mu$ M(=1.9mg/L)の濃度においてトリヨードサイロニン 3 nM による結合を阻害した。

- Jugan ら(2007)によって、テトラブロモビスフェノールA 10、20、40、60、80、100 $\mu$ M(=5.4、10.9、21.8、32.6、43.5、54mg/L 設定値)の濃度に 16 時間ばく露したラット副腎髄質褐色細胞 PC12 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 TR $\alpha$ 1 応答性配列を有するレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、20 $\mu$ M(=10.9mg/L)以上の濃度及び IC<sub>50</sub> 値約 50 $\mu$ M(=27.2mg/L)の濃度においてトリヨードサイロニン 0.3nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、テトラブロモビスフェノールA 100 $\mu$ M(=54mg/L 設定値)の濃度に 16 時間ばく露したラット副腎髄質褐色細胞 PC12 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 TR $\alpha$ 1 応答性配列を有するレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、トリヨードサイロニン 1 nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

- Sun ら(2009)によって、テトラブロモビスフェノールA 1、10、25、50 $\mu$ M(=544、5,439、13,597、27,194 $\mu$ g/L 設定値)に 24 時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓細胞 CV-1 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 TR $\beta$  応答性配列を有するレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、25 $\mu$ M(=13,597 $\mu$ g/L)以上の濃度及び IC<sub>50</sub> 値 29.5 $\mu$ M(=16,044 $\mu$ g/L)の濃度においてトリヨードサイロニン 10nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

## (8) エストラジオール代謝への影響

- Hamers ら(2006)によって、ヒト 17 $\beta$ -エストラジオール・スルホトランスクフェラーゼ活性への影響が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノールAは、IC<sub>50</sub> 値 0.016 $\mu$ M(=8.7 $\mu$ g/L)の濃度において 17 $\beta$ -エストラジオール代謝阻害が認められた。
- Jurgella ら(2006)によって、テトラブロモビスフェノールA 100 $\mu$ M(=54mg/L)に 1 時間ばく露したレイクトラウト(*Salvelinus namaycush*)腎臓への影響が検討されている。その結果として、17 $\beta$ -

エストラジオール代謝阻害が認められた。

また、テトラブロモビスフェノールA 100 $\mu$ M(=54mg/L)に1時間ばく露したレイクトラウト肝臓への影響が検討されている。その結果として、17 $\beta$ -エストラジオール代謝阻害が認められた。

## 参考文献

Veldhoen N, Boggs A, Walzak K and Helbing CC (2006) Exposure to tetrabromobisphenol-A alters TH-associated gene expression and tadpole metamorphosis in the Pacific tree frog *Pseudacris regilla*. Aquatic Toxicology, 78 (3), 292-302.

Kuiper RV, Cantón RF, Leonards PE, Jenssen BM, Dubbeldam M, Wester PW, van den Berg M, Vos JG and Vethaak AD (2007a) Long-term exposure of European flounder (*Platichthys flesus*) to the flame-retardants tetrabromobisphenol A (TBBPA) and hexabromocyclododecane (HBCD). Ecotoxicology and Environmental Safety, 67 (3), 349-360.

Kuiper RV, van den Brandhof EJ, Leonards PE, van der Ven LT, Wester PW and Vos JG (2007b) Toxicity of tetrabromobisphenol A (TBBPA) in zebrafish (*Danio rerio*) in a partial life-cycle test. Archives of Toxicology, 81 (1), 1-9.

Kitamura S, Kato T, Iida M, Jinno N, Suzuki T, Ohta S, Fujimoto N, Hanada H, Kashiwagi K and Kashiwagi A (2005b) Anti-thyroid hormonal activity of tetrabromobisphenol A, a flame retardant, and related compounds: Affinity to the mammalian thyroid hormone receptor, and effect on tadpole metamorphosis. Life Sciences, 76 (14), 1589-1601.

Jagnytsch O, Opitz R, Lutz I and Kloas W (2006) Effects of tetrabromobisphenol A on larval development and thyroid hormone-regulated biomarkers of the amphibian *Xenopus laevis*. Environmental Research, 101 (3), 340-348.

Wollenberger L, Dinan L and Breitholtz M (2005) Brominated flame retardants: Activities in a crustacean development test and in an ecdysteroid screening assay. Environmental Toxicology and Chemistry, 24 (2), 400-407.

Berg C, Halldin K and Brunström B (2001) Effects of bisphenol A and tetrabromobisphenol A on sex organ development in quail and chicken embryos. Environmental Toxicology and Chemistry, 20 (12), 2836-2840.

Saegusa Y, Fujimoto H, Woo GH, Inoue K, Takahashi M, Mitsumori K, Hirose M, Nishikawa A and Shibutani M (2009) Developmental toxicity of brominated flame retardants, tetrabromobisphenol A and 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane, in rat offspring after maternal exposure from mid-gestation through lactation. Reproductive Toxicology, 28 (4), 456-467.

Kitamura S, Suzuki T, Sanoh S, Kohta R, Jinno N, Sugihara K, Yoshihara S, Fujimoto N, Watanabe H and Ohta S (2005a) Comparative study of the endocrine-disrupting activity of bisphenol A and 19 related compounds. Toxicological Sciences, 84 (2), 249-259.

Kitamura S, Jinno N, Ohta S, Kuroki H and Fujimoto N (2002) Thyroid hormonal activity of the flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A. Biochemical and Biophysical Research

Communications, 293 (1), 554-559.

Körner W, Hanf V, Schuller W, Bartsch H, Zwirner M and Hagenmaier H (1988) Validation and application of a rapid *in vitro* assay for assessing the estrogenic potency of halogenated phenolic chemicals. Chemosphere, 37 (9-12), 2395-2407.

Samuelson M, Olsen C, Holme JA, Meussen-Elholm E, Bergmann A and Hongslo JK (2001) Estrogen-like properties of brominated analogs of bisphenol A in the MCF-7 human breast cancer cell line. Cell Biology and Toxicology, 17 (3), 139-151.

Olsen CM, Meussen-Elholm ET, Samuelson M, Holme JA and Hongslo JK (2003) Effects of the environmental oestrogens bisphenol A, tetrachlorobisphenol A, tetrabromobisphenol A, 4-hydroxybiphenyl and 4,4'-dihydroxybiphenyl on oestrogen receptor binding, cell proliferation and regulation of oestrogen sensitive proteins in the human breast cancer cell line MCF-7. Pharmacology and Toxicology, 92 (4), 180-188.

Hamers T, Kamstra JH, Sonneveld E, Murk AJ, Kester MH, Andersson PL, Legler J and Brouwer A (2006) *In vitro* profiling of the endocrine-disrupting potency of brominated flame retardants. Toxicological Sciences, 157-173.

Li J, Ma M and Wang Z (2010) *In vitro* profiling of endocrine disrupting effects of phenols. Toxicology in Vitro, 24 (1), 201-207.

Kudo Y, Yamauchi K, Fukazawa H and Terao Y (2006) *In vitro* and *in vivo* analysis of the thyroid system-disrupting activities of brominated phenolic and phenol compounds in *Xenopus laevis*. Toxicological Sciences, 92 (1), 87-95.

Shiizaki K, Asai S, Ebata S, Kawanishi M and Yagi T (2010) Establishment of yeast reporter assay systems to detect ligands of thyroid hormone receptors alpha and beta. Toxicology in Vitro, 24 (2), 638-644.

Ghisari M and Bonefeld-Jorgensen EC (2005) Impact of environmental chemicals on the thyroid hormone function in pituitary rat GH3 cells. Molecular and Cellular Endocrinology, 244 (1-2), 31-41.

Jugan ML, Lévy-Bimbot M, Pomérance M, Tamisier-Karolak S, Blondeau JP and Lévi Y (2007) A new bioluminescent cellular assay to measure the transcriptional effects of chemicals that modulate the alpha-1 thyroid hormone receptor. Toxicology in Vitro, 21 (6), 1197-1205.

Sun H, Shen OX, Wang XR, Zhou L, Zhen SQ and Chen XD (2009) Anti-thyroid hormone activity of bisphenol A, tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A in an improved reporter gene assay. Toxicology in Vitro, 23 (5), 950-954.

Meerts IA, van Zanden JJ, Luijks EA, van Leeuwen-Bol I, Marsh G, Jakobsson E, Bergman A and Brouwer

A (2000) Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin *in vitro*. Toxicological Sciences, 56 (1), 95-104.

Jurgella GF, Marwah A, Malison JA, Peterson R and Barry TP (2006) Effects of xenobiotics and steroids on renal and hepatic estrogen metabolism in lake trout. General and Comparative Endocrinology, 148 (2), 273-281.

(平成 23 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 2-2 より抜粋)