

ビスフェノール B (CAS no. 77-40-7)

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

ビスフェノール B 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、ステロイドホルモン産生の抑制、ステロイドホルモン関連遺伝子の発現抑制、ライディッヒ細胞のアンドロゲン合成阻害、ライディッヒ細胞の増殖促進及び成熟抑制、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、G 蛋白質共役型エストロゲン受容体(GPER)活性化作用、抗アンドロゲン作用、脂肪酸代謝亢進 PPAR β/δ 結合阻害作用を示すことが示唆された。

(1) 生態影響

- Li ら(2022)によって、ビスフェノール B (Sigma Aldrich、98%) 2.42、24.2、242 μ g/L (=0.01、0.1、1 μ M、設定濃度)に Stage 45/46 (受精後 4 日目)から Stage 52 (初期生殖腺発達期)までばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されている。その結果として、2.42 μ g/L 以上のばく露区で精巣細胞増殖率、生殖腺—中腎中 gonomere (雄特異的な細胞内形態の一種)数の低値、生殖腺—中腎中 *vtgbl* mRNA 相対発現量の高値、2.42、24.2 μ g/L のばく露区で生殖腺—中腎中 *amh* mRNA 相対発現量、生殖腺—中腎中 *sox9* mRNA 相対発現量、生殖腺—中腎中 *cyp17a1* mRNA 相対発現量の低値、24.2 μ g/L 以上のばく露区で生殖腺—中腎中 *cyp19a1* mRNA 相対発現量の高値、24.2 μ g/L のばく露区で生殖腺—中腎中 *dmrt1* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、生殖腺—中腎中 *foxl2* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、ビスフェノール B (Sigma Aldrich、98%) 2.42、24.2、242 μ g/L (=0.01、0.1、1 μ M、設定濃度)に Stage 45/46 (受精後 4 日目)から Stage 66 (変態期)まで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、2.42 μ g/L 以上のばく露区で生殖腺正常個体率、生殖腺—中腎中 *amh* mRNA 相対発現量、生殖腺—中腎中 *sox9* mRNA 相対発現量、生殖腺—中腎中 *dmrt1* mRNA 相対発現量の低値、雄生殖腺相対長(対腎臓長)、生殖腺—中腎中 *vtgbl* mRNA 相対発現量の高値、2.42、24.2 μ g/L のばく露区で生殖腺—中腎中 *foxl2* mRNA 相対発現量の低値、24.2 μ g/L 以上のばく露区で生殖腺—中腎中 *cyp19a1* mRNA 相対発現量の高値、242 μ g/L のばく露区で精巣中精原細胞数の低値が認められた。なお、雌生殖腺相対長(対腎臓長)には影響は認められなかった。

また、ビスフェノール B (Sigma Aldrich、98%) 2.42、24.2、242 μ g/L (=0.01、0.1、1 μ M、設定濃度)に Stage 45/46 (受精後 4 日目)から変態後 1 ヶ月目まで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、2.42 μ g/L 以上のばく露区で生殖腺正常個体率の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、Stage 45/46 から Stage 52 までばく露した試験においては、陽性対照としてエストラジオール 10nM 区も設定し一層強い作用を確認している点、一部の影響がエストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182980 100nM 共存で減弱したとみなされる点に注意を要すると判断された。また、統計学的な検定において、雌雄それぞれの対照区との相対値を求めてから、雌雄混合している点に注意を要すると判断された。

- Yang ら(2021)によって、ビスフェノール B (J&K Scientific) 1、10、100、1,000μg/L(設定濃度)に受精後 2 時間から受精後 144 時間までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、10μg/L 以上のばく露区で行動試験における平均遊泳速度、行動試験における総移動距離の低値、全身中トリヨードサイロニン濃度、全身中トリヨードサイロニン/サイロキシン濃度比の高値、100μg/L 以上のばく露区で孵化率、生存率の低値、奇形率の高値、1,000μg/L のばく露区で全身中サイロキシン濃度の低値が認められた。

また、視床下部一下垂体—甲状腺軸関連遺伝子 mRNA 相対発現量についても検討されており、1 μg/L 以上のばく露区で *tshβ*、*trh* の低値、*dio1*、*dio2*、*trhr1* の高値、10μg/L 以上のばく露区で *tg*、*ttr*、*thra* の高値、100μg/L 以上のばく露区で *thrβ* の高値が認められた。なお、*nis*、*tshr* には影響は認められなかった。

また、神経発達関連遺伝子 mRNA 相対発現量についても検討されており、10μg/L 以上のばく露区で *α1-tubulin*、*myelin basic protein*、*syn2a*、*elavl3*、*zn5* の低値、100μg/L 以上のばく露区で *gap43* 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—甲状腺軸への作用、高濃度では毒性

(2) 生殖影響

- Ijaz ら(2020)によって、ビスフェノール B(Santa Cruz Biotechnologies、99%) 0.05、0.5、5、50mg/kg/day を 28 日間腹腔内した成熟雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、0.05mg/kg/day 以上のばく露群で子宮絶対重量、卵巣中黄体数の低値、血漿中プロゲステロン濃度の低値、0.5mg/kg/day 以上のばく露群で子宮相対重量、卵巣中カタラーゼ比活性の低値、卵巣中閉塞卵胞数、卵巣中胞状卵胞直径の高値、0.5、5 mg/kg/day のばく露群で卵巣中活性酸素種濃度の高値、0.5、50mg/kg/day のばく露群で血漿中エストラジオール濃度、卵巣中スーパーオキシドディスムターゼ比活性の低値、0.5mg/kg/day のばく露群で卵巣中卵胞顆粒高の低値(50mg/kg/day 群では高値)、5 mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中黄体形成ホルモン濃度の低値、50mg/kg/day のばく露群で両卵巣絶対重量、生殖腺体指数、血漿中卵胞刺激ホルモン濃度、卵巣中胞状卵胞数の低値、血漿中テストステロン濃度、卵巣中過酸化脂質濃度、卵巣中黄体直径の高値が認められた。なお、体重、増加体重、腎臓絶対重量、肝臓絶対重量、心臓絶対重量、卵巣中ペルオキシダーゼ比活性、卵巣中排卵前卵胞数、卵胞膜高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

- Ullah ら(2018)によって、ビスフェノール B(Santa Cruz Biotechnologies、99%) 5、25、50mg/kg/day を 70~80 日齢から 28 日間経口投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中テストステロン濃度、精巣中テストステロン濃度、精巣中ペルオキシダーゼ比活性の低値、5、50mg/kg/day のばく露群で精巣中蛋白質濃度の低値、25mg/kg/day のばく露群で精巣中カタラーゼ比活性の低値、50mg/kg/day のばく露群で精細管上皮厚の低値、精巣中過酸化脂質濃度、精巣中総活性酸素種濃度の高値が認められた。なお、体重、左右精巣絶対重量、精巣中スーパーオキシドディスムターゼ活性、精巣中精細管画像面積、

精巣間質画像面積、精細管直径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、ステロイドホルモン産生の抑制

なお、本試験結果の解釈にあたっては、動物入手及び投与開始時の日齢や投与量の記載に不整合がある点に注意を要すると判断された。

- Li ら(2021a)によって、ビスフェノール B (東京化成、98.0%) 10、100、200mg/kg/day を 35 日齢から 56 日齢まで経口投与した雄 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 以上のばく露群で精巣中 CYP11A1 蛋白質発現量の低値、精巣中 SOX9 蛋白質発現量の高値、100mg/kg/day 以上のばく露群で血清中テストステロン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度の低値、精巣中 CYP11A1 蛋白質発現ライディッヒ細胞数の高値、200mg/kg/day のばく露群で体重、精巣上体絶対重量、血清中黄体形成ホルモン濃度、精巣中 HSD11B1 蛋白質発現量の低値、AKT1 キナーゼりん酸化率、AKT2 キナーゼりん酸化率、ERK1/2 キナーゼりん酸化率の高値が認められた。なお、精巣絶対重量、血清中テストステロン/黄体形成ホルモン濃度比、精巣中セルトリ細胞数、精巣中 HSD11B1 蛋白質発現ライディッヒ細胞数には影響は認められなかった。

また、精巣中ライディッヒ細胞関連遺伝子 mRNA 相対発現量についても検討されており、100mg/kg/day 以上のばく露群で *Cyp11a1*、*Hsd3b1* の低値、100mg/kg/day のばく露群で *Srd5a1* の高値、200mg/kg/day のばく露群で *Cyp17a1*、*Akr1c14*、*Nr5a1* の低値が認められた。なお、*Lhcgr*、*Scab1*、*Star*、*Hsd17b3*、*Hsd11b1*、*Insl3* には影響は認められなかった。

また、精巣中セルトリ細胞、抗酸化、細胞周期調節関連遺伝子 mRNA 相対発現量についても検討されており、10mg/kg/day 以上のばく露群で *Cdk2*、*Cdk4* の高値、100mg/kg/day 以上のばく露群で *Fshr*、*Pdgfa*、*Sox9*、*Pcna* の高値、200mg/kg/day のばく露群で *Amh* の低値、*Ccnb1* の高値が認められた。なお、*Dhh*、*Sod1*、*Sod2*、*Ppx1*、*Cat*、*Ccna2*、*Ccnd1*、*Cdk1* には影響は認められなかった。

また、精巣中ライディッヒ細胞関連蛋白質相対発現量についても検討されており、10mg/kg/day 以上のばく露群で CYP11A1、HSD3B1 の低値、200mg/kg/day のばく露群で AKR1C14、HSD11B1 の低値が認められた。なお、LHCGR、SCARB1、STAR、SRD5A1 には影響は認められなかった。

また、精巣中セルトリ細胞、抗酸化、細胞周期調節関連についても検討されており、10mg/kg/day 以上のばく露群で PCNA、CDK2、CDK4 の高値、100mg/kg/day のばく露群で PDGFA、FSHR、SOX9、CCNB1 の高値、200mg/kg/day のばく露群で CDK1 が認められた。

想定される作用メカニズム：ライディッヒ細胞のアンドロゲン合成阻害、ステロイドホルモン関連遺伝子の発現抑制、ライディッヒ細胞の増殖促進及び成熟抑制、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、高用量では毒性

- Ullah ら(2019)によって、ビスフェノール B (Sigma-Aldrich) 、0.005、0.025、0.05ppm (飲水中濃度)を妊娠 1 日目から妊娠 21 日目(出産 1 日目)まで飲水投与した SD ラットへの影響(80 日齢雄仔動物について主に測定)が検討されている。その結果として、0.025ppm 以上のばく露群で精巣中ペルオキシダーゼ比活性、精巣上体中精子数、精巣中精細管画像面積の低値、0.05ppm のばく露群で精囊絶対重量、日毎精子産生数、精巣間質画像面積、精巣内腔画像面積、精細管直径、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、血漿中卵胞刺激ホルモン濃度、精巣中精原細胞数、精巣中精母細胞数、精巣中精子細胞数、運動精子率、精巣中カタラーゼ比活性、精巣中スーパーオキシドディスムターゼ比活性の低値、精巣中過酸化脂質濃度、精巣中活

性酸素種濃度、体重、精細管上皮厚、血漿中エストラジオール濃度の高値が認められた。なお、包皮分離日(23 日齢以後観察)、左右精巣絶対重量、左右精巣上体絶対重量、前立腺絶対重量、尿道球腺重量、球海綿体筋重量、脂肪体絶対重量、腎臓絶対重量、肝臓絶対重量、副腎絶対重量、精巣上体尾への精子移行所要時間、精巣上皮画像面積、生存精子率、出産パラメータ(母動物増加体重、同腹産仔数、新生仔雄性比、雄新生仔体重、雄新生仔肛門生殖突起間距離、雄新生仔乳頭残留率)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

- Yamasaki ら(2002)によって、ビスフェノール B (東京化成、99.8%) 2、20、200mg/kg/day を 20 日齢から 3 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、200mg/kg/day のばく露群で子宮絶対重量の高値が認められた。

また、ビスフェノール B (東京化成、99.8%) 0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.00242、0.0242、0.242、2.42、24.2、242、2,420 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露した子宮頸がん細胞 HeLa229 (ラットエストロゲン受容体を発現)によるレポータージーンアッセイ(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、EC₅₀ 値 0.1674 μ M(=40.6 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

- Durcik ら(2022)によって、ビスフェノール B (Fluorochem、98%) 0.01、0.1、0.5、1、5、10 μ M(=2.42、24.2、121、242、1,210、2,420 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト子宮頸がん細胞 HeLa 9903 (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポータージーンアッセイ(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、EC₅₀ 値 0.31 μ M(=75 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

- Pelch ら(2019)によって、ビスフェノール B (TCI America、99.8%) 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=0.727、2.42、7.27、24.2、72.7、242、727、2,420 μ g/L)の濃度に 18 時間ばく露したヒト肝臓がん細胞 HepG2 (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポータージーンアッセイ(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、EC₅₀ 値 0.32 μ M(=76 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、ビスフェノール B(TCI America、99.8%) 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=0.727、2.42、7.27、24.2、72.7、242、727、2,420 μ g/L)の濃度に 18 時間ばく露したヒト肝臓がん細胞 HepG2 (ヒトエストロゲン受容体 β を発現)によるレポータージーンアッセイ(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ルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。

- Liu ら(2021)によって、ビスフェノール B (Research Biochemicals International、98%) 0.00001～10 μ M(=0.00242～2,420 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト子宮頸がん細胞 HeLa (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポータージーンアッセイ(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、EC₅₀ 値 0.332 μ M(=80.4 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、ビスフェノール B (Research Biochemicals International、98%) 0.00001～10 μ M(=0.00242～2,420 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト子宮頸がん細胞 HeLa (ヒトエストロゲン受容体 β を発現)によるレポータージーンアッセイ(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ルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認

められなかった。

- Pisapia ら(2012)によって、ビスフェノール B(Sigma-Aldrich) 10 μ M(=2,420 μ g/L)の濃度に 96 時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、細胞増殖誘導が認められた。

(4) エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用

- Liu ら(2021)によって、ビスフェノール B (Research Biochemicals International、98%)のエストロゲン受容体 β リガンド結合ドメインによる 17 β -エストラジオール 1 nM 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、IC₅₀ 値 0.0752 μ M(=18.2 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

また、ビスフェノール B (Research Biochemicals International、98%)のエストロゲン受容体 α リガンド結合ドメインによる 17 β -エストラジオール 1 nM 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、IC₅₀ 値 0.214 μ M(=51.9 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

なお、本試験結果の解釈にあたっては、測定濃度範囲を含む測定データの提示がない点に注意を要すると判断された。

- Cao ら(2017)によって、ビスフェノール B (J&K Scientific、98%)0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.242、2.42、24.2、242、2,420 μ g/L)の濃度で G 蛋白質共役型エストロゲン受容体(GPER: G protein-coupled estrogen receptor)による 17 β -エストラジオール 50nM 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、IC₅₀ 値 3.3 μ M(=800 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

(5) 抗エストロゲン作用

- Liu ら(2021)によって、ビスフェノール B (Research Biochemicals International、98%) 0.00001～10 μ M(=0.00242～2,420 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(17 β -エストラジオール 10nM 共存下)したヒト子宮頸がん細胞 HeLa (ヒトエストロゲン受容体 β を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、IC₅₀ 値 0.630 μ M(=153 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

(6) 抗アンドロゲン作用

- Pelch ら(2019)によって、ビスフェノール B (TCI America、99.8%) 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=0.727、2.42、7.27、24.2、72.7、242、727、2,420 μ g/L)の濃度に 18 時間ばく露(テストステロン 1 nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-kb2 (アンドロゲン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(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、IC₅₀ 値 1.4 μ M(=340 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

(7) ヒト乳がん細胞への影響

- Cao ら(2017)によって、ビスフェノール B (J&K Scientific、98%)0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.242、2.42、24.2、242、2,420 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト乳がん細胞 SKBR3 への影響が検討されている。その結果として、0.01 μ M(=2.42 μ g/L)以上の濃度区で cAMP 産生量、細胞内カルシウム動員(calcium mobilization)率の高値が認められた。

また、ビスフェノール B (J&K Scientific、98%)0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.242、2.42、24.2、242、2,420 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 SKBR3 への影響が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=24.2 μ g/L)以上の濃度区で創傷治癒アッセイ及びボイデンチャンバーアッセイ(wound-healing and Boyden chamber assay)における細胞移動率の高値が認められた。

なお、1 μ M(=242 μ g/L) ビスフェノール B によるこれらの影響は、G 蛋白質共役型エストロゲン受容体(GPER: G protein-coupled estrogen receptor)選択的阻害剤 G15 10 μ M 共存下で抑制された。

想定される作用メカニズム：G 蛋白質共役型エストロゲン受容体(GPER)活性化作用

(8) マウス卵母細胞への影響

- Zhang ら(2020)によって、ビスフェノール B(Aladdin) 50、100、150、200 μ M(=12,100、24,200、36,300、148,500 μ g/L)の濃度に 14 時間ばく露したマウス卵母細胞(3～4 週齢雌 Kunming マウス由来)への影響が検討されている。その結果として、100 μ M(=24,200 μ g/L)以上の濃度区で第一極体放出(PBE: polar body extrusion)率の低値が認められた。

また、ビスフェノール B(Aladdin) 150 μ M(=36,300 μ g/L)の濃度に 14 時間ばく露したマウス卵母細胞(3～4 週齢雌 Kunming マウス由来)への影響が検討されている。その結果として、細胞周期における第二減数分裂期中期(MII: meiosis II)存在率の低値、細胞周期における卵核胞崩壊期(GVBD: germinal vesicle breakdown)存在率、細胞周期における第一減数分裂期中期(MI: meiosis I)存在率の高値が認められた。

また、ビスフェノール B(Aladdin) 150 μ M(=36,300 μ g/L)の濃度に 8 時間ばく露したマウス卵母細胞(3～4 週齢雌 Kunming マウス由来、卵核胞崩壊期)への影響が検討されている。その結果として、紡錘体異常率、染色体整列異常率、損傷 DNA 発生量、アセチル化チューブリン発現量、エストロゲン受容体 α 蛋白質発現量、リジン 27 トリメチル化ヒストン H3 (H3K27me3)発現量、リジン 9 トリメチル化ヒストン H3 (H3K9me3)発現量の高値が認められた。なお、活性酸素種発生量、ATP 含有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、卵発生毒性

(9) ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体への影響

- Li ら(2021b)によって、ビスフェノール B (J&K Scientific、98%) 0.1、1、10、25、50 μ M(=24.2、242、2,420、6,060、12,100 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト肝臓細胞 HL-770 への影響(ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 PPAR β/δ 標的遺伝子発現)が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=24.2 μ g/L)以上の濃度で ANGPTL4 (angiopoietin like 4) mRNA 相対発現量の高値、25 μ M(=6,060 μ g/L)以上の濃度で PDK4 (pyruvate dehydrogenase kinase 4) mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、ビスフェノール B (J&K Scientific、98%) 0.1、1、10、25、50 μ M(=24.2、242、2,420、6,060、12,100 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト胎児腎臓由来細胞 HEC293 (PPAR β/δ を発現)によるレポータージーンアッセイ(PPAR β/δ 応答配列をもつ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、25 μ M(=6,060 μ g/L)以上の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、ビスフェノール B (J&K Scientific、98%) 0.5、1、2.5、5、10、25、50、100、250、500 μ M(=121、242、606、1,210、2,420、6,060、12,100、24,200、60,600、121,000 μ g/L)の濃度で

PPAR β/δ リガンド結合ドメインによる蛍光プローブ標識 Dex-fl 10nM 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、IC₂₀ 値 311 μ M(=75,400 μ 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：脂肪酸代謝亢進、PPAR β/δ 結合阻害作用

参考文献

- Cao LY, Ren XM, Li CH, Zhang J, Qin WP, Yang Y, Wan B and Guo LH (2017) Bisphenol AF and Bisphenol B Exert Higher Estrogenic Effects than Bisphenol A via G Protein-Coupled Estrogen Receptor Pathway. *Environmental Science & Technology*, 51 (19), 11423-11430.
- Durcik M, Hiti L, Tomašič T and Mašič LP (2022) New bisphenol A and bisphenol S analogs: Evaluation of their hER α agonistic and antagonistic activities using the OECD 455 *in-vitro* assay and molecular modeling. *Chemico-Biological Interactions*, 354, 109820.
- Ijaz S, Ullah A, Shaheen G and Jahan S (2020) Exposure of BPA and its alternatives like BPB, BPF and BPS impair subsequent reproductive potentials in adult female Sprague Dawley rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 30 (1), 60-72.
- Li CH, Zhang DH, Jiang LD, Qi Y and Guo LH (2021b) Binding and activity of bisphenol analogues to human peroxisome proliferator-activated receptor β/δ . *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 226, 112849.
- Li HM, Li YY, Zhang YC, Li JB, Xu HM, Xiong YM and Qin ZF (2022) Bisphenol B disrupts testis differentiation partly via the estrogen receptor-mediated pathway and subsequently causes testicular dysgenesis in *Xenopus laevis*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 236, 113453.
- Li Y, Yan H, Yu Y, Zou C, Tian L, Xin X, Zhang S, Li Z, Ma F and Ge RS (2021a) Bisphenol B stimulates Leydig cell proliferation but inhibits maturation in late pubertal rats. *Food and Chemical Toxicology*, 153, 112248.
- Liu X, Matsuyama Y, Shimohigashi M and Shimohigashi Y (2021) ER α -agonist and ER β -antagonist bifunctional next-generation bisphenols with no halogens: BPAP, BPB and BPZ. *Toxicology Letters*, 345, 24-33.
- Okazaki H, Takeda S, Kakizoe K, Taniguchi A, Tokuyasu M, Himeno T, Ishii H, Kohro-Ikeda E, Haraguchi K, Watanabe K and Aramaki H (2017) Bisphenol AF as an Inducer of Estrogen Receptor β (ER β): Evidence for Anti-estrogenic Effects at Higher Concentrations in Human Breast Cancer Cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40 (11), 1909-1916.
- Pelch KE, Li Y, Perera L, Thayer KA and Korach KS (2019) Characterization of Estrogenic and Androgenic Activities for Bisphenol A-like Chemicals (BPs): *In Vitro* Estrogen and Androgen Receptors Transcriptional Activation, Gene Regulation and Binding Profiles. *Toxicological Sciences*, 172 (1), 23-37.
- Pisapia L, Del Pozzo G, Barba P, Caputo L, Mita L, Viggiano E, Russo GL, Nicolucci C, Rossi S, Bencivenga U, Mita DG and Diano N (2012) Effects of some endocrine disruptors on cell cycle progression and murine dendritic cell differentiation. *General and Comparative Endocrinology*, 178 (1), 54-63.
- Tang P, Liang J, Liao Q, Huang H, Guo X, Lin M, Liu B, Wei B, Zeng X, Liu S, Huang D and Qiu X (2021) Associations of bisphenol exposure with the risk of gestational diabetes mellitus: a nested case-control study in Guangxi, China. *Environmental Science and Pollution Research International*.
- Ullah A, Pirzada M, Jahan S, Ullah H, Razak S, Rauf N, Khan MJ and Mahboob SZ (2019) Prenatal BPA and its analogs BPB, BPF and BPS exposure and reproductive axis function in the male offspring of Sprague Dawley rats. *Human and Experimental Toxicology*, 38 (12), 1344-1365.
- Ullah A, Pirzada M, Jahan S, Ullah H, Shaheen G, Rehman H, Siddiqui MF and Butt MA (2018) Bisphenol A and its analogs bisphenol B, bisphenol F and bisphenol S: Comparative *in vitro* and *in vivo* studies on the sperms and testicular tissues of rats. *Chemosphere*, 209, 508-516.
- Yamasaki K, Takeyoshi M, Sawaki M, Imatanaka N, Shinoda K and Takatsuki M (2003) Immature rat uterotrophic assay of 18 chemicals and Hershberger assay of 30 chemicals. *Toxicology*, 183 (1-3), 93-115.
- Yamasaki K, Takeyoshi M, Yakabe Y, Sawaki M, Imatanaka N and Takatsuki M (2002) Comparison of reporter gene assay and immature rat uterotrophic assay of twenty-three chemicals. *Toxicology*, 170 (1-2), 21-30.
- Yang Q, Zhu Z, Liu Q and Chen L (2021) Adverse effects of bisphenol B exposure on the thyroid and

nervous system in early life stages of zebrafish. *Comparative Biochemistry and Physiology: Toxicology & Pharmacology*, 250, 109167.

Zhang SX, Ding ZM, Ahmad MJ, Wang YS, Duan ZQ, Miao YL, Xiong JJ and Huo LJ (2020) Bisphenol B Exposure Disrupts Mouse Oocyte Meiotic Maturation *in vitro* Through Affecting Spindle Assembly and Chromosome Alignment. *Front Cell Dev Biol*, 8, 616771.

(令和 5 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 1－2 より抜粋)