

# ベンゾフェノン-4 (CAS no. 4065-45-6)

## 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

ベンゾフェノン-4 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、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆された。

### (1) 生態影響

- Zucchi ら(2011)によって、ベンゾフェノン-4 (Sigma-Aldrich、97%) 30、3,000μg/L(設定濃度)に受精後 2～4 時間(胞胚期)から受精後 120 時間(自由遊泳)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、30μg/L 以上のばく露区で *esr2b* mRNA 相対発現量の高値、3,000μg/L のばく露区で *esr2b* mRNA 相対発現量、*vtg1* mRNA 相対発現量、*vtg3* mRNA 相対発現量、*esr1* mRNA 相対発現量、*had17β3* mRNA 相対発現量、*cyp19b* mRNA 相対発現量、*cyp19a* mRNA 相対発現量、*hhex* (hematopoietically-expressed homeobox protein) mRNA 相対発現量、*pax8* (paired box 8) mRNA 相対発現量が認められた。

また、ベンゾフェノン-4 (Sigma-Aldrich、97%) 30、300、3,000μg/L(設定濃度)に約 5 ヶ月齢から 14 日間までばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、30μg/L 以上のばく露区で精巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量、精巣中 *igfbp1a* (insulin growth factor binding protein 1) mRNA 相対発現量の低値、脳中 *vtg1* mRNA 相対発現量、脳中 *vtg3* mRNA 相対発現量の高値、300μg/L 以上のばく露区で肝臓中 *vtg1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *esr1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *esr2b* mRNA 相対発現量、肝臓中 *ar* mRNA 相対発現量、精巣中 *hsd17β3* mRNA 相対発現量、脳中 *hsd17β3* mRNA 相対発現量の低値、精巣中 *3β-hsd* mRNA 相対発現量の高値、300μg/L のばく露区で精巣中 *StAR* mRNA 相対発現量の高値、3,000μg/L のばく露区で精巣中 *vtg1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg3* mRNA 相対発現量、脳中 *esr1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *hsd17β3* mRNA 相対発現量の低値、脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、精巣中 *vtg3* mRNA 相対発現量、精巣中 *esr1* mRNA 相対発現量、脳中 *esr2b* mRNA 相対発現量、精巣中 *ar* mRNA 相対発現量、脳中 *ar* mRNA 相対発現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：エストロゲン作用、抗エストロゲン作用

### (2) エストロゲン作用

- Kunz ら(2006)によって、ベンゾフェノン-4 (Fluka、99%) 0.1～1,000μM(=30.8～308,000μg/L)の濃度にばく露したエストロゲン応答性レポーター遺伝子を導入した酵母(ヒトエストロゲン受容体  $\alpha$  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  $\beta$ -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、EC<sub>50</sub> 値 94.8 $\mu$ M(=29,200 $\mu$ 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。

また、ベンゾフェノン-4 (Fluka、99%) 0.1~1,000 $\mu$ M(=30.8~308,000 $\mu$ g/L)の濃度によく露したエストロゲン応答性レポーター遺伝子を導入した酵母(ニジマスエストロゲン受容体  $\alpha$  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  $\beta$ -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、EC<sub>50</sub> 値 294 $\mu$ M(=91,800 $\mu$ 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、本試験結果の解釈にあたっては、反応時間等の試験条件について詳細な記載がない点に注意を要すると判断された。

### (3) 甲状腺関連遺伝子発現への影響

- Lee ら(2018)によって、ベンゾフェノン-4 (Sigma-Aldrich、97%) 10、32、100、320 $\mu$ M(=3,080、9,870、30,800、98,700 $\mu$ g/L)の濃度によく露したラット下垂体細胞 GH3 への影響(遺伝子は甲状腺関連)が検討されている。その結果として、10、100、320 $\mu$ M(=3,080、30,800、98,700 $\mu$ g/L)の濃度区で *Tr $\beta$*  mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、細胞増殖率、*Trhr* (thyrotropin releasing hormone receptor) mRNA 相対発現量、*Tsh $\beta$*  mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

なお、ベンゾフェノン-4 (Sigma-Aldrich、97%) 10、32、100、320 $\mu$ M(=3,080、9,870、30,800、98,700 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間よく露したラット甲状腺濾胞細胞 FRTL-5 への影響(遺伝子は甲状腺関連)が検討されているが、細胞増殖率、*Tshr* (thyroid stimulating hormone receptor) mRNA 相対発現量、*Nis* mRNA 相対発現量、*Tg* mRNA 相対発現量、*Tpo* mRNA 相対発現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—甲状腺軸への作用

## 参考文献

- He T, Tsui MMP, Tan CJ, Ng KY, Guo FW, Wang LH, Chen TH, Fan TY, Lam PKS and Murphy MB (2019) Comparative toxicities of four benzophenone ultraviolet filters to two life stages of two coral species. *Science of the Total Environment*, 651 (Pt 2), 2391-2399.
- Kunz PY, Galicia HF and Fent K (2006) Comparison of *in vitro* and *in vivo* estrogenic activity of UV filters in fish. *Toxicological Sciences*, 90 (2), 349-361.
- Lee J, Kim S, Park YJ, Moon HB and Choi K (2018) Thyroid Hormone-Disrupting Potentials of Major Benzophenones in Two Cell Lines (GH3 and FRTL-5) and Embryo-Larval Zebrafish. *Environmental Science & Technology*, 52 (15), 8858-8865.
- Ma R, Cotton B, Lichtensteiger W and Schlumpf M (2003) UV filters with antagonistic action at androgen receptors in the MDA-kb2 cell transcriptional-activation assay. *Toxicological Sciences*, 74 (1), 43-50.
- Zucchi S, Blüthgen N, Ieronimo A and Fent K (2011) The UV-absorber benzophenone-4 alters transcripts of genes involved in hormonal pathways in zebrafish (*Danio rerio*) eleuthero-embryos and adult males. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 250 (2), 137-146.

(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)