

ベンゾフェノン-3 (CAS no. 131-57-7)

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

ベンゾフェノン-3 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、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、甲状腺ホルモン代謝への影響、脱皮ホルモン様作用を示すこと、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、抗アンドロゲン作用、抗プロゲステロン作用を示すことが示唆された。

(1) 生態影響

- Tao ら(2020)によって、ベンゾフェノン-3 (Sigma、98%) 1、10、100µg/L(設定濃度、一部の試験で 1 µg/L 未実施)に受精 6 時間後(6 hpf)から 120hpf までばく露したゼブラフィッシュ胚(*Danio rerio*)への影響(非ばく露条件下にて 120 日間後、雌雄ペアにて繁殖行動試験、雌にて非ばく露雄との交配試験も実施)が検討されている。その結果として、1 µg/L 以上のばく露区で総卵母細胞数、成熟雌脑中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、成熟雌卵巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、成熟雌卵巣中 *cyp11* mRNA 相対発現量、成熟雌卵巣中 *vtg1* mRNA 相対発現量の低値、卵母細胞に占める初期黄体形成期率の高値、1 µg/L のばく露区で成熟雌卵巣中 *gnrh3* mRNA 相対発現量の高値、10µg/L 以上のばく露区で生殖腺体指数、肥満度、交配試験における産卵数、雌血漿中 17β-エストラジオール濃度、雌血漿中 11-ケトテストステロン濃度、成熟雌脑中 *kiss2* mRNA 相対発現量、成熟雌卵巣中 *17βhsd* mRNA 相対発現量、繁殖行動試験における Chasing 頻度、繁殖行動試験における産卵エリアに入るまでの所要時間の低値、卵母細胞に占める一次生育期率の高値、100µg/L のばく露区で成熟雌卵巣中 *cyp19a1a* mRNA 相対発現量、卵母細胞に占める中期黄体形成期率、卵母細胞に占める成熟期率、交配試験後 12hpf 胚体節数、交配試験後の 72hpf 孵化率、繁殖行動試験における Touching 頻度、繁殖行動試験における産卵エリア滞在時間の低値、交配試験後 24hpf 胚死亡率の高値が認められた。なお、体重、体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

- Zhang ら(2020)によって、ベンゾフェノン-3 (Sigma-Aldrich、98%) 2、20、200µg/L(設定濃度)に 7 日間ばく露した未成熟キンギョ(*Carassius auratus*)への影響が検討されている。その結果として、2 µg/L 以上のばく露区で肝臓中エストロゲン受容体濃度の低値、20µg/L 以上のばく露区で肝臓中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。

また、ベンゾフェノン-3 (Sigma-Aldrich、98%) 2、20、200µg/L(設定濃度)に 14 日間ばく露した未成熟キンギョ(*C. auratus*)への影響が検討されている。その結果として、2 µg/L 以上のばく

露区で肝臓中ビテロゲニン濃度の低値、200µg/L のばく露区で肝臓中エストロゲン受容体濃度の高値が認められた。

また、ベンゾフェノン-3 (Sigma-Aldrich、98%) 2、20、200µg/L (設定濃度) に 21 日間ばく露した未成熟キンギョ (*C. auratus*) への影響が検討されている。その結果として、2、200µg/L のばく露区で肝臓中ビテロゲニン濃度の低値が認められた。なお、肝臓中エストロゲン受容体濃度には影響は認められなかった。

また、ベンゾフェノン-3 (Sigma-Aldrich、98%) 2、20、200µg/L (設定濃度) に 28 日間ばく露した未成熟キンギョ (*C. auratus*) への影響が検討されている。その結果として、2、200µg/L のばく露区で肝臓中ビテロゲニン濃度の低値、20µg/L 以上のばく露区で肝臓中エストロゲン受容体濃度の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験魚の性別が不明な点、主旨が腸内細菌の多様性変動である点に注意を要すると判断された。

- Kim ら(2014)によって、ベンゾフェノン-3 (Sigma-Aldrich、98%) 15、50、150、500µg/L (設定濃度) に 4 ヶ月齢から 14 日間ばく露した雄メダカ (*Oryzias latipes*) への影響が検討されている。その結果として、15µg/L 以上のばく露区で肝臓中 *cyp1a* mRNA 相対発現量の高値、15µg/L のばく露区で脳中 *erβ* mRNA 相対発現量の高値 (50、500µg/L 区では低値)、50、500µg/L のばく露区で脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量の低値、500µg/L のばく露区で血漿中 17β-エストラジオール/テストステロン濃度比、精巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、精巣中 *hsd3b* mRNA 相対発現量の低値、血漿中テストステロン濃度、血漿中ビテロゲニン濃度、肝臓中 *vtg2* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、体重、体長、肥満度、生殖腺体指数、生殖腺肝指数、血漿中 17β-エストラジオール濃度、脳中 *ar* mRNA 相対発現量、脳中 *era* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg1* mRNA 相対発現量、精巣中 *star* mRNA 相対発現量、精巣中 *hsd17b3* mRNA 相対発現量 mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量 mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、ベンゾフェノン-3 (Sigma-Aldrich、98%) 15、50、150、500µg/L (設定濃度) に 4 ヶ月齢から 14 日間ばく露した雌メダカ (*O. latipes*) への影響が検討されている。その結果として、50、500µg/L のばく露区で脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、脳中 *erβ* mRNA 相対発現量の低値、150µg/L 以上のばく露区で卵巣中 *hsd17b3* mRNA 相対発現量 mRNA 相対発現量の低値、500µg/L のばく露区で卵巣中 *star* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量の低値、肝臓中 *cyp1a* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、体重、体長、肥満度、生殖腺体指数、生殖腺肝指数、血漿中 17β-エストラジオール濃度、血漿中テストステロン濃度、血漿中 17β-エストラジオール/テストステロン濃度比、血漿中ビテロゲニン濃度、脳中 *ar* mRNA 相対発現量、脳中 *era* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *vtg2* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、卵巣中 *hsd3b* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、ベンゾフェノン-3 (Sigma-Aldrich、98%) 15、50、150、500µg/L (設定濃度) に 4 ヶ月齢から 28 日間ばく露した雌雄メダカ (*O. latipes*) F₀ への影響 (15 日目から交配試験) が検討されている。その結果として、150µg/L のばく露区で日毎産卵数、累積産卵数の低値が認められた。

また、ベンゾフェノン-3 (Sigma-Aldrich、98%) 15、50、150、500µg/L (設定濃度) に受精 0 日後 (0 dpf) から 39 dpf までばく露したメダカ (*O. latipes*) F₁ (上記 F₀ が産卵) への影響が検討されているが、孵化率、孵化までの所要日数、体長、体重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

- Lee ら(2018)によって、ベンゾフェノン-3 (Sigma-Aldrich、98%) 32、100、320 μ g/L(設定濃度)に受精5時間後から受精6日後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、32 μ g/L 以上のばく露区で全身中トリヨードサイロニン濃度の低値、320 μ g/L のばく露区で全身中 *tg* mRNA 相対発現量、全身中 *dio1* mRNA 相対発現量、全身中 *ugt1a* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、総生存率、胚生存率、幼生生存率、孵化率、体重、全身中サイロキシン濃度、全身中 *tsh β* mRNA 相対発現量、全身中 *slc5a5* mRNA 相対発現量、全身中 *tpo* mRNA 相対発現量、全身中 *dio2* mRNA 相対発現量、全身中 *pax8* 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：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、甲状腺ホルモン代謝への影響

- Lambert ら(2021)によって、ベンゾフェノン-3 (Sigma-Aldrich、98%) 0.68、2.05、6.17、18、55、166 μ g/L(設定濃度。500 μ g/L 区も設定しているが全数死亡)に24時間未満齢から21日間オオミジンコ(*Daphnia magna*) F₀ への影響が検討されている。その結果として、166 μ g/L のばく露区で産仔奇形率の高値が認められた。なお、体長、総産仔数、初出産までの所要日数、総脱皮回数には影響は認められなかった。

また、ベンゾフェノン-3 (Sigma-Aldrich、98%) 166 μ g/L(設定濃度)に24時間未満齢から21日間ばく露したオオミジンコ(*D. magna*) F₁ (上記 F₀ の最高濃度区初出産による)への影響が検討されている。その結果として、遊泳速度(24時間齢)、体長(24時間齢)、総産仔数の低値、産仔奇形率、初出産までの所要日数、全身中 *usp* (ultraspiracle protein) mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、体長(21日齢)、総脱皮回数、全身中 *ecr- α* (ecdysone receptor) mRNA 相対発現量、全身中 *hr3* (hormone receptor 3) mRNA 相対発現量、全身中 *ftz-fl* (fushi tarazu factor-1) 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：脱皮ホルモン様作用、一般毒性

- Kinnberg ら(2015)によって、ベンゾフェノン-3 (Sigma-Aldrich) 191 $\pm$ 5、388 $\pm$ 23、470 $\pm$ 30 μ g/L(設定濃度 100、320、500 μ g/L に相当する測定濃度)に受精1日後(1 dpf)から60 dpf 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、388 μ g/L 以上のばく露区で表現型雄性比、雌卵巢発達ステージの低値、388 μ g/L のばく露区で生存率の低値、体重、体長の高値、470 μ g/L のばく露区で雄精巣発達ステージの遅延が認められた。なお、表現型雄における尾部及び頭部中ビテロゲン濃度、表現型雌における尾部及び頭部中ビテロゲン濃度、間性における尾部及び頭部中ビテロゲン濃度には影響は認められなかった。

また、ベンゾフェノン-3 (Sigma-Aldrich) 63 $\pm$ 0.2、268 $\pm$ 23、437 $\pm$ 45 μ g/L(設定濃度 100、320、500 μ g/L に相当する測定濃度)に12日間ばく露した成熟ゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響が検討されている。その結果として、268 μ g/L のばく露区で尾部及び頭部中ビテロゲン濃度の高値が認められた。なお、体重、生存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：エストロゲン作用、一般毒性

- Rodríguez-Fuentes ら(2015)によって、ベンゾフェノン-3 (Fluka) 1、10、100、1,000 μ g/L(設定濃度)に受精168時間後から48時間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、1,000 μ g/L のばく露区で全身中 *vtg1* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、全身中 *cat* mRNA 相対発現量、全身中 *sod* mRNA 相対発現量、全身中 *gpx* 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

(2) 生殖影響

- Wnuk ら(2018)によって、ベンゾフェノン-3 (Sigma-Aldrich) 50mg/kg/day を妊娠 7 日目から妊娠 16 日目まで 10 日間皮下投与した Swiss マウスへの影響(妊娠 17 日目胎仔大脳新皮質の一次培養細胞を作成しエストロゲン及びアポトーシス関連項目について試験)が検討されている。その結果として、ミトコンドリア膜電位、*esr1* (estrogen receptor α) mRNA 相対発現量、*esr2* (estrogen receptor β) mRNA 相対発現量 mRNA 相対発現量、ESR1 蛋白質相対発現量、ESR2 蛋白質相対発現量、*gper1* DNA メチル化率、*bax* DNA メチル化率の低値、*bax* mRNA 相対発現量、*casp3* mRNA 相対発現量、*gper1* mRNA 相対発現量、*esr1* DNA メチル化率、*esr2* DNA メチル化率、*bcl2* DNA メチル化率、BAX 蛋白質相対発現量、GPER1 (G protein-coupled receptor)蛋白質相対発現量、CASP3 蛋白質相対発現量、ラクトースデヒドロゲナーゼ比活性、カスパーゼ 3 比活性の高値が認められた。なお、活性酸素種濃度、*bcl2* mRNA 相対発現量、*gsk3b* mRNA 相対発現量、BCL2 蛋白質相対発現量、GSK3b 蛋白質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—生殖腺軸への作用

- Krzyżanowska ら(2018)によって、ベンゾフェノン-3 (Merck) 200mg/kg/day (日毎 8:00 と 17:00 とに当分割)を妊娠 1 日目から 22~23 日間皮下投与した SD ラットへの影響(43~56 日齢雄仔動物)が検討されている。その結果として、海馬(サイトゾル及び核分画)中エストロゲン受容体 α 相対発現量、前頭葉及び海馬中エストロゲン受容体 β 相対発現量、前頭葉及び海馬中プロゲステロン受容体 30 相対発現量、血漿中テストステロン濃度の低値、前頭葉及び海馬中アンドロゲン受容体相対発現量(核分画)、前頭葉中芳香族炭化水素受容体相対発現量(サイトゾル分画)の高値が認められた。なお、前頭葉中エストロゲン受容体 α 相対発現量、海馬中芳香族炭化水素受容体相対発現量、血漿中 17β -エストラジオール濃度、血漿中プロゲステロン濃度、血漿中プロラクチン濃度、血漿中遊離トリヨードサイロニン濃度、血漿中遊離サイロキシニン濃度、血漿中甲状腺刺激ホルモ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

- Schlecht ら(2004)によって、ベンゾフェノン-3 (Eusolex 4360, Merck) 250、1,000mg/kg/day を卵巣摘出处置 2 週間後から 5 日間経口投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、250mg/kg/day 以上のばく露群で下垂体中 *ER α* (エストロゲン受容体 α) mRNA 相対発現量の低値(子宮、甲状腺では有意差なし)、250mg/kg/day のばく露群で子宮中 *ER β* (エストロゲン受容体 β)相対発現量の低値(下垂体、甲状腺では有意差なし)、1,000mg/kg/day のばく露群で甲状腺中 *ERR1* (エストロゲン受容体関連受容体 1) mRNA 相対発現量の低値(下垂体、子宮では有意差なし)、下垂体中 *AhR* (芳香族炭化水素受容体) mRNA 相対発現量の低値(子宮、甲状腺では有意差なし)が認められた。なお、子宮相対重量(wet)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

- Nakamura ら(2015)によって、ベンゾフェノン-3 (Ivy Fine Chemicals) 1,000、3,000、10,000、25,000、50,000ppm(餌中濃度)を妊娠 6 日目から哺育 23 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、出産 23 日目母動物において、1,000ppm のばく露群で卵巣絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量の低値、10,000ppm 以上のばく露群で肝臓絶対及び相対重量の高値、50,000ppm のばく露群で腎臓絶対及び相対重量の高値が認められた。なお、体重には影響は認められなかった。

また、23 日齢雄仔動物において、3,000ppm 以上のばく露群で精細管当精母細胞数の低値、3,000、25,000ppm のばく露群で血清中テストステロン濃度の低値、10,000ppm 以上のばく露群

でアポトーシス細胞が認められる精細管率の高値、25,000ppm 以上のばく露群で体重の低値、50,000ppm のばく露群で精巣絶対重量、腎臓絶対重量、相対肛門生殖突起間距離の低値が認められた。なお、精巣相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、肝臓絶対及び相対重量、腎臓相対重量、精細管当セルトリ細胞数には影響は認められなかった。

また、23 日齢雌仔動物において、10,000ppm 以上のばく露群での肝臓相対重量の高値、25,000ppm 以上のばく露群で体重、卵巣絶対重量の低値、50,000ppm のばく露群で子宮絶対重量、腎臓絶対重量の低値が認められた。なお、相対肛門生殖突起間距離、卵巣相対重量、子宮相対重量、腎臓相対重量、肝臓絶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

なお、本試験結果の解釈にあたっては、25,000、50,000ppm 群で摂餌量の低値、25,000ppm 群で 23 日齢雌雄仔動物体重の低値、50,000ppm 群で妊娠 20 日目まで母動物体重の著しい低値が認められている点に注意を要すると判断された。

(3) エストロゲン作用

- Watanabe ら(2015)によって、ベンゾフェノン-3 (和光純薬、98%) 0.1、0.3、1、3、10 μ M(=22.8、68.5、228、685、2,280 μ g/L)の濃度に 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 (ヒトエストロゲン受容体 α 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 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、REC₂₀ 値(17 β -エストラジオール 0.1nM による最大活性の 20%を引き出す濃度) 2.2 μ M(=502 μ g/L)の濃度で β -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-3 (和光純薬、98%) 0.1、0.3、1、3、10 μ M(=22.8、68.5、228、685、2,280 μ g/L)の濃度に 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 (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 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、REC₂₀ 値(17 β -エストラジオール 0.1nM による最大活性の 20%を引き出す濃度) 3.3 μ M(=743 μ g/L)の濃度で β -ガラクトシダーゼ発現誘導が認められた。

- Schreurs ら(2005)によって、ベンゾフェノン-3 (Eusolex 4360、Merck、試験濃度範囲の記載なし)に 24 時間ばく露したヒト胎児腎細胞 HEK293 (ヒトエストロゲン受容体 α 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、EC₅₀ 値 2.9 μ M(=660 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、ベンゾフェノン-3 (Eusolex 4360、Merck、試験濃度範囲の記載なし)に 24 時間ばく露したヒト胎児腎細胞 HEK293 (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、EC₅₀ 値 25 μ M(=5,700 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

- Matsumoto ら(2005)によって、ベンゾフェノン-3 (東京化成、99.0%) 0.1、0.3、1、3、10、30、100 μ M(=22.8、68.5、228、685、2,280、6,850、22,800 μ g/L)の濃度に 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、REC₁₀ 値(エストラジオールによる最大活性値の 10%相当の活性を誘導する濃度) 12 μ M(=2,740 μ g/L)の濃度で細胞増殖誘導が認められた。なお、この影響は、エストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182780 1 μ M 共存下で消失した。

- Kunz ら(2006)によって、ベンゾフェノン-3 (Merck、99%) 25,000 μ M(=7,260,000 μ g/L)までの濃度にばく露(時間の記載なし)した酵母(ヒトエストロゲン受容体 α 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、EC₅₀ 値 18.6 μ M(=4,240 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、ベンゾフェノン-3 (Merck、99%) 25,000 μ M(=7,260,000 μ g/L)までの濃度にばく露(時間の記載なし)した酵母(ニジマスエストロゲン受容体 α 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、EC₅₀ 値 21.9 μ M(=5,000 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

(4) エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用

- Matsumoto ら(2005)によって、ベンゾフェノン-3 (東京化成、99.0%)について(試験濃度の記載なし)、ヒトエストロゲン受容体 β (TOYOBO Ligand Screening System)によるジェチルスチルベステロール 0.3 μ M 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 15 μ M(=3,420 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。

また、ベンゾフェノン-3 (東京化成、99.0%)について(試験濃度の記載なし)、ヒトエストロゲン受容体 α (TOYOBO Ligand Screening System)によるジェチルスチルベステロール 0.3 μ M 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 70 μ M(=16,000 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

(5) 抗アンドロゲン作用

- Schreurs ら(2005)によって、ベンゾフェノン-3 (Eusolex 4360、Merck) 0.1、1、10 μ M(=22.8、228、2,280 μ g/L)の濃度に24時間ばく露(ジヒドロテストステロン 0.1nM 共存下)したヒト骨肉腫細胞 U2-OS (ヒト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 2.0 μ M(=460 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。
- Ma ら(2003)によって、ベンゾフェノン-3 (Eusolex 4360、Merck、99%) 0.01~10 μ M(=2.28~2,280 μ g/L)の濃度にばく露(ジヒドロテストステロン 0.1 又は 0.5nM 共存下、overnight)したヒト乳がん細胞 MDA-kb2 (ヒト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 4.98 μ M(=1,140 μ g/L)又は 28.5 μ M(=6,500 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。
- Watanabe ら(2015)によって、ベンゾフェノン-3 (和光純薬、98%) 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=2.28、6.85、22.8、68.5、228、685、2,280 μ g/L)の濃度に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 (ヒト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(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 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、REC₂₀ 値(ジヒドロテストステロン 0.1nM による最大活性の20%を引き出す濃度) 5.8 μ M(=1,320 μ g/L)の濃度で β -ガラクトシダーゼ発現誘導が認められた。

(6) 抗プロゲステロン作用

- Schreurs ら(2005)によって、ベンゾフェノン-3 (Eusolex 4360、Merck) 0.001、0.01、0.1、1、3、10 μ M、($\approx$ 0.228、2.28、22.8、228、871、2,280 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(プロゲステロンアゴニスト ORG2058 30pM 共存下)したヒト骨肉腫細胞 U2-OS (ヒトプロゲステロン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(プロゲステロ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 5.2 μ M($\approx$ 1,200 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) マウス乳腺オルガノイドへの影響

- Altamirano ら(2020)によって、ベンゾフェノン-3 (Sigma-Aldrich、98%) 0.000001、0.001、1 μ M($\approx$ 0.000228、0.228、228 μ g/L)の濃度に 72 時間ばく露したマウス乳腺一次オルガノイド(8 週齢雌 C57GL マウス由来)への影響が検討されている。その結果として、0.000001 μ M($\approx$ 0.000228 μ g/L)の濃度区で *esr1* mRNA 相対発現量、*pr-b* mRNA 相対発現量、*stat5a* mRNA 相対発現量、*csn2* mRNA 相対発現量、CSN2 蛋白質相対発現量の高値、1 μ M($\approx$ 228 μ g/L)の濃度区で *wap* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、*pr-a* mRNA 相対発現量、*gr* mRNA 相対発現量、*prlr* mRNA 相対発現量、*lalba* mRNA 相対発現量、LALBA 蛋白質相対発現量、STAT5A 蛋白質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

(8) ヒト乳がん細胞への影響

- Majhi ら(2020)によって、ベンゾフェノン-3 (Sigma) 1、5、50 μ M($\approx$ 228、1140、11,400 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 (エストロゲン受容体 α を発現)への影響が検討されている。その結果として、50 μ M($\approx$ 11,400 μ g/L)の濃度区で *pgr* (progesterone receptor: プロゲステロン受容体) mRNA 相対発現量、*areg* (amphiregulin: 上皮成長因子受容体のリガンドの一種) mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、ベンゾフェノン-3 (Sigma) 1、5、50 μ M($\approx$ 228、1140、11,400 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D (エストロゲン受容体 α を発現)への影響が検討されている。その結果として、50 μ M($\approx$ 11,400 μ g/L)の濃度区で *pgr* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、細胞生存率、*areg* 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

参考文献

- Altamirano GA, Gomez AL, Schierano-Marotti G, Muñoz-de-Toro M, Rodriguez HA and Kass L (2020) Bisphenol A and benzophenone-3 exposure alters milk protein expression and its transcriptional regulation during functional differentiation of the mammary gland in vitro. *Environmental Research*, 191, 110185.
- Blüthgen N, Zucchi S and Fent K (2012) Effects of the UV filter benzophenone-3 (oxybenzone) at low concentrations in zebrafish (*Danio rerio*). *Toxicology and Applied Pharmacology*, 263 (2), 184-194.
- Coronado M, De Haro H, Deng X, Rempel MA, Lavado R and Schlenk D (2008) Estrogenic activity and reproductive effects of the UV-filter oxybenzone (2-hydroxy-4-methoxyphenyl-methanone) in fish. *Aquatic Toxicology*, 90 (3), 182-187.
- de Paula VCS, Gomes MF, Martins LRR, Yamamoto FY and de Freitas AM (2022) Acute toxicity characterization of organic UV-filters and chronic exposure revealing multigenerational effects in *Daphnia magna*. *Ecotoxicology*, 31 (9), 1413-1425.
- 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.
- Kim S, Jung D, Kho Y and Choi K (2014) Effects of benzophenone-3 exposure on endocrine disruption and reproduction of Japanese medaka (*Oryzias latipes*)--a two generation exposure study. *Aquatic Toxicology*, 155, 244-252.
- Kinnberg KL, Petersen GI, Albrechtsen M, Minghlani M, Awad SM, Holbech BF, Green JW, Bjerregaard P and Holbech H (2015) Endocrine-disrupting effect of the ultraviolet filter benzophenone-3 in zebrafish, *Danio rerio*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 34 (12), 2833-2840.
- Krzyżanowska W, Pomierny B, Starek-Świechowicz B, Broniowska Ż, Strach B and Budziszewska B (2018) The effects of benzophenone-3 on apoptosis and the expression of sex hormone receptors in the frontal cortex and hippocampus of rats. *Toxicology Letters*, 296, 63-72.
- 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.
- Lambert FN, Gracy HR, Gracy AJ, Yoon SH, Scott RW, Rincon DM and Vulpe CD (2021) Effects of ultraviolet-filters on *Daphnia magna* development and endocrine-related gene expression. *Aquatic Toxicology*, 238, 105915.
- 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.
- Majhi PD, Sharma A, Roberts AL, Daniele E, Majewski AR, Chuong LM, Black AL, Vandenberg LN, Schneider SS, Dunphy KA and Jerry DJ (2020) Effects of Benzophenone-3 and Propylparaben on Estrogen Receptor-Dependent R-Loops and DNA Damage in Breast Epithelial Cells and Mice. *Environmental Health Perspectives*, 128 (1), 17002.
- Matsumoto H, Adachi S and Suzuki Y (2005) Estrogenic activity of ultraviolet absorbers and the related compounds. *Yakugaku Zasshi*, 125 (8), 643-652.
- Meng Q, Yeung K, Kwok ML, Chung CT, Hu XL and Chan KM (2020) Toxic effects and transcriptome analyses of zebrafish (*Danio rerio*) larvae exposed to benzophenones. *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)*, 265 (Pt A), 114857
- Nakamura N, Inselman AL, White GA, Chang CW, Trbojevich RA, Sephr E, Voris KL, Patton RE, Bryant MS, Harrouk W, McIntyre BS, Foster PM and Hansen DK (2015) Effects of maternal and lactational exposure to 2-hydroxy-4-methoxybenzone on development and reproductive organs in male and female rat offspring. *Birth Defects Research. Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 104 (1), 35-51.
- Nakamura N, Vijay V, Desai VG, Hansen DK, Han T, Chang CW, Chen YC, Harrouk W, McIntyre B, Foster

- PM, Fuscoe JC and Inselman AL (2018) Transcript profiling in the testes and prostates of postnatal day 30 Sprague-Dawley rats exposed prenatally and lactationally to 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone. *Reproductive Toxicology*, 82, 111-123.
- Rodríguez-Fuentes G, Sandoval-Gío JJ, Arroyo-Silva A, Noreña-Barroso E, Escalante-Herrera KS and Olvera-Espinosa F (2015) Evaluation of the estrogenic and oxidative stress effects of the UV filter 3-benzophenone in zebrafish (*Danio rerio*) eleuthero-embryos. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 115, 14-18.
- Schlecht C, Klammer H, Jarry H and Wuttke W (2004) Effects of estradiol, benzophenone-2 and benzophenone-3 on the expression pattern of the estrogen receptors (ER) alpha and beta, the estrogen receptor-related receptor 1 (ERR1) and the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in adult ovariectomized rats. *Toxicology*, 205 (1-2), 123-130.
- Schreurs RH, Sonneveld E, Jansen JH, Seinen W and van der Burg B (2005) Interaction of polycyclic musks and UV filters with the estrogen receptor (ER), androgen receptor (AR), and progesterone receptor (PR) in reporter gene bioassays. *Toxicological Sciences*, 83 (2), 264-272.
- Tao J, Yang Q, Jing M, Sun X, Tian L, Huang X, Huang X, Wan W, Ye H, Zhang T and Hong F (2023) Embryonic benzophenone-3 exposure inhibited fertility in later-life female zebrafish and altered developmental morphology in offspring embryos. *Environmental Science and Pollution Research International*, 30 (17), 49226-49236.
- Watanabe Y, Kojima H, Takeuchi S, Uramaru N, Sanoh S, Sugihara K, Kitamura S and Ohta S (2015) Metabolism of UV-filter benzophenone-3 by rat and human liver microsomes and its effect on endocrine-disrupting activity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 282 (2), 119-128.
- Wnuk A, Rzemieniec J, Litwa E, Lasoń W and Kajta M (2018) Prenatal exposure to benzophenone-3 (BP-3) induces apoptosis, disrupts estrogen receptor expression and alters the epigenetic status of mouse neurons. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 182, 106-118.
- Zhang P, Lu G, Liu J, Yan Z and Wang Y (2020) Toxicological responses of *Carassius auratus* induced by benzophenone-3 exposure and the association with alteration of gut microbiota. *Science of the Total Environment*, 747, 141255.

(令和6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)