

イソブチルパラベン (CAS no. 4247-02-3)

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

イソブチルパラベ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、ステロイドホルモン及び甲状腺ホルモン代謝能への影響を示すことが示唆された。

(1) 生殖影響

- Vo と Jeung (2009)によって、イソブチルパラベン(東京化成) 62.5、250、1,000mg/kg/day を 14 日齢から 16 日齢まで皮下投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、250mg/kg/day 以上のばく露群で子宮中 CaBP-9k 蛋白質相対発現量、子宮相対重量の高値、1,000mg/kg/day のばく露群で子宮中 CaBP-9k mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、子宮中 PR mRNA 相対発現量、子宮中 PR 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：微弱なエストロゲン様作用

(2) エストロゲン作用

- Watanabe ら(2013)によって、イソブチルパラベン(東京化成、99%) 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=1.94、5.82、19.4、58.2、194、582、1,940 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 (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、REC₂₀ 値(エストラジオール 1 nM による最大活性値の 20%相当の活性を誘導する濃度) 0.043 μ M(=8.4 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、イソブチルパラベン(東京化成、99%) 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=1.94、5.82、19.4、58.2、194、582、1,940 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 (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、REC₂₀ 値 0.12 μ M(=23 μ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。
- Wei ら(2022)によって、イソブチルパラベン(東京化成、99%) 0.01、0.1、1、5、10、50 μ M(=1.94、19.4、194、971、1,940、9,710 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MVLN(ヒトエスト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、0.1 μ M(=19.4 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。
また、イソブチルパラベン(東京化成、99%) 0.01、0.1、1、5、10、50 μ M(=1.94、19.4、194、

971、1,940、9,710 $\mu\text{g/L}$ の濃度に7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、1 μM (=194 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区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 182,780 100nM 共存下で消失した。

- Terasaki ら(2009)によって、イソブチルパラベン(東京化成) 0.016~1 μM (=3.10~194 $\mu\text{g/L}$)の濃度に4時間ばく露した酵母(メダカ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、EC \times 10 値(対照区の10倍に相当する測定値を誘導する濃度) 0.18 μM (=35.0 $\mu\text{g/L}$)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、イソブチルパラベン(東京化成) 0.016~1 μM (=3.10~194 $\mu\text{g/L}$)の濃度に4時間ばく露した酵母(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 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、EC \times 10 値 0.68 μM (=132 $\mu\text{g/L}$)の濃度で β -ガラクトシダーゼ発現誘導が認められた。

- Koda ら(2005)によって、イソブチルパラベン(東京化成) 100、250、625mg/kg/day、13~14週齢から3日間皮下投与したSDラット、雌(11~12週齢で卵巣摘出处置)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相対重量(wet 及び blotted)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。

(3) エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用

- Vo ら(2010)によって、イソブチルパラベン(東京化成)についてエストロゲン受容体 α による Fluormone ES2 に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 2.07 μM (=402 $\mu\text{g/L}$)の濃度で結合阻害が認められた。

また、イソブチルパラベン(東京化成)についてエストロゲン受容体 β による Fluormone ES2 に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 2.75 μM (=534 $\mu\text{g/L}$)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、イソブチルパラベン及び Fluormone ES2 の試験実施濃度が示されていない点に注意を要すると判断された。

- Terasaki ら(2009)によって、イソブチルパラベン(東京化成) 0.0038~38 μM (=0.737~7,370 $\mu\text{g/L}$)の濃度でヒトエストロゲン受容体 α による競合的酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 3.6 μM (=699 $\mu\text{g/L}$)の濃度で結合阻害が認められた。
- Satoh ら(2000)によって、イソブチルパラベン(東京化成、99%) 0.1~1,000 μM (=19.4~194,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度でヒトエストロゲン受容体 β (TOYOBO Ligand Screening System)によるエストラジオールに対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 5.0 μM (=971 $\mu\text{g/L}$)の濃度で結合阻害が認められた。

また、イソブチルパラベン(東京化成、99%)についてヒトエストロゲン受容体 α (TOYOBO Ligand Screening System)によるエストラジオールに対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 6.0 μM (=1,170 $\mu\text{g/L}$)の濃度で結合阻害が認められた。

(4) プレグナン X 受容体への作用

- Fujino ら(2019)によって、イソブチルパラベン(東京化成、99%) 0.3、1、3、10、30 μM (=58.2、

194、582、1,940、5,820 $\mu\text{g/L}$ の濃度に基づく露(ばく露時間の記載なし)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 (ヒトプレグナン X 受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(プレグナン X 受容体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、10 μM (=1,940 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、イソブチルパラベン(東京化成、99%)0.03、0.1、0.3、1、3、10、30 μM (=5.82、19.2、58.2、194、582、1,940、5,820 $\mu\text{g/L}$)の濃度に基づく露(ばく露時間の記載なし)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 (ラットプレグナン X 受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(プレグナン X 受容体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、10 μM (=1,940 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン及び甲状腺ホルモン代謝能への影響

(5) アンドロスタン受容体への作用

- Fujino ら(2019)によって、イソブチルパラベン(東京化成、99%)1、3、10、30 μM (=194、582、1,940、5,820 $\mu\text{g/L}$)の濃度に基づく露(ばく露時間の記載なし)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 (ラットアンドロスタン受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(アンドロスタン受容体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、10 μM (=1,940 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン及び甲状腺ホルモン代謝能への影響

(6) ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体への作用

- Fujino ら(2019)によって、イソブチルパラベン(東京化成、99%)1、3、10、30 μM (=194、582、1,940、5,820 $\mu\text{g/L}$)の濃度に基づく露(ばく露時間の記載なし)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 (ラットペルオキシソーム増殖因子活性化受容体を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体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、10 μM (=1,940 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン及び甲状腺ホルモン代謝能への影響

参考文献

- Fujino C, Watanabe Y, Sanoh S, Hattori S, Nakajima H, Uramaru N, Kojima H, Yoshinari K, Ohta S and Kitamura S (2019) Comparative study of the effect of 17 parabens on PXR-, CAR- and PPAR α -mediated transcriptional activation. *Food and Chemical Toxicology*, 133, 110792.
- Koda T, Umezu T, Kamata R, Morohoshi K, Ohta T and Morita M (2005) Uterotrophic effects of benzophenone derivatives and a *p*-hydroxybenzoate used in ultraviolet screens. *Environmental Research*, 98 (1), 40-45.
- Okubo T, Yokoyama Y, Kano K and Kano I (2001) ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ER α and PR. *Food and Chemical Toxicology*, 39 (12), 1225-1232.
- Satoh K, Nagai F, Aoki N and Nishijima M (2000) Competitive binding of some alkyl *p*-hydroxybenzoates to human estrogen receptor α and β . *Yakugaku Zasshi*, 120 (12), 1429-1433.
- Terasaki M, Kamata R, Shiraishi F and Makino M (2009) Evaluation of estrogenic activity of parabens and their chlorinated derivatives by using the yeast two-hybrid assay and the enzyme-linked immunosorbent assay. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28 (1), 204-208.
- Vo TT and Jeung EB (2009) An evaluation of estrogenic activity of parabens using uterine calbindin-d9k gene in an immature rat model. *Toxicological Sciences*, 112 (1), 68-77.
- Vo TT, Yoo YM, Choi KC and Jeung EB (2010) Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model. *Reproductive Toxicology*, 29 (3), 306-316.
- Watanabe Y, Kojima H, Takeuchi S, Uramaru N, Ohta S and Kitamura S (2013) Comparative study on transcriptional activity of 17 parabens mediated by estrogen receptor α and β and androgen receptor. *Food and Chemical Toxicology*, 57, 227-234.
- Wei F, Cheng H and Sang N (2022) Comprehensive assessment of estrogenic activities of parabens by *in silico* approach and *in vitro* assays. *Science of the Total Environment*, 845, 157194.

(令和7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)