

# ビスフェノール S (CAS no. 80-09-1)

## 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 S 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、精巣でのホルモン合成への影響、精巣及び卵巣でのホルモン産生への影響、甲状腺ホルモン様作用、甲状腺ホルモン合成及び代謝への影響、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、グルコース代謝への影響、インシュリン分泌促進作用、脳内生殖神経内分泌亢進を示すこと、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、テストステロン産生抑制、アルドステロン産生抑制、コルチゾール産生抑制、プロゲステロン産生抑制、抗甲状腺ホルモン作用、ステロイド合成抑制、脂肪細胞分化促進作用、中性脂質貯蔵能増強作用を示すことが示唆された。

### (1) 生態影響

● Ji ら(2013)によって、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich) 0.5、5、50 $\mu$ g/L (設定濃度) に 3～4 ヶ月以上齢から 21 日間ばく露したゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) への影響(遺伝子は視床下部—下垂体—生殖腺軸関連) が検討されている。その結果として、雄において、0.5 $\mu$ g/L 以上のばく露区で血漿中 17 $\beta$ -エストラジオール濃度、血漿中 17 $\beta$ -エストラジオール/テストステロン濃度比の高値、50 $\mu$ g/L のばく露区で生殖腺体指数、血漿中テストステロン濃度、生殖腺中 *cyp17* mRNA 相対発現量の低値、脳中 *gnrh3* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr1* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr2* mRNA 相対発現量、脳中 *fsh $\beta$*  mRNA 相対発現量、脳中 *lh $\beta$*  mRNA 相対発現量、脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *fshr* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *lhr* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *hmgra* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *hmgrb* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *cyp11a* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *3 $\beta$ hsd* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *17 $\beta$ hsd* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *cyp19a* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、肥満度、脳体指数、肝臓体指数、脳中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr4* mRNA 相対発現量、脳中 *era* mRNA 相対発現量、脳中 *er $\beta$*  mRNA 相対発現量、脳中 *ar* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *star* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、雌において、0.5 $\mu$ g/L 以上のばく露区で生殖腺体指数の低値、50 $\mu$ g/L のばく露区で脳中 *gnrh3* mRNA 相対発現量、脳中 *fsh $\beta$*  mRNA 相対発現量、生殖腺中 *hmgra* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *hmgrb* mRNA 相対発現量の低値、血漿中 17 $\beta$ -エストラジオール濃度、血漿中 17 $\beta$ -エストラジオール/テストステロン濃度比の高値が認められた。なお、肥満度、脳体指数、肝臓体指数、血漿中テストステロン濃度、脳中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr1* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr2* mRNA 相対発現量、脳中 *gnrhr4* mRNA 相対発現量、脳中 *lh $\beta$*  mRNA 相対発現

量、脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、脳中 *era* mRNA 相対発現量、脳中 *erβ* mRNA 相対発現量、脳中 *ar* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *fshr* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *lhr* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *star* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *cyp11a* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *3βhsd* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *cyp17* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *17βhsd* mRNA 相対発現量、生殖腺中 *cyp19a* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、ばく露 16 日目から 6 日間の交配試験において、0.5μg/L 以上のばく露区で日毎産卵数、F<sub>1</sub> 孵化率の低値、F<sub>1</sub> 孵化までの所要時間の高値、0.5、50μg/L のばく露区で奇形率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—下垂体—生殖腺軸への作用、精巣でのホルモン合成への影響、毒性

なお、本試験結果の解釈にあたっては、0.5μg/L 区にて F<sub>1</sub> に毒性及び奇形が認められている点に注意を要すると判断された。

- Wei ら(2023)によって、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich、99%) 1、100μg/L (設定濃度)に受精後 2 時間(2 hpf)から 120hpf までばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子は視床下部—下垂体—甲状腺軸関連)が検討されている。その結果として、1 μg/L 以上のばく露区で眼球中トリヨードサイロニン濃度、眼球中 *opn1mw2* mRNA 相対発現量、眼球中 *opn1lw1* mRNA 相対発現量、眼球中 *opn1lw2* mRNA 相対発現量、眼部厚(GCL、IPL、INL、OPL、ONL、RPE の各部位)の低値、行動試験における総移動距離、行動試験における平均速度、眼球中 DIO2 比活性、眼球中 DIO3 比活性の高値、1 μg/L 以上のばく露区で眼球中 *rho* mRNA 相対発現量、眼球中 *pde6a* mRNA 相対発現量の低値(100μg/L 区では高値)、1 μg/L のばく露区で眼球中 *opn1sw1* mRNA 相対発現量、眼球中 *arr3a* mRNA 相対発現量、眼球中 *pde6h* mRNA 相対発現量、眼球中 *grklb* mRNA 相対発現量の高値(100μg/L 区では低値)が認められた。1 μg/L のばく露区で眼球中サイロキシン濃度の高値、100μg/L のばく露区で眼球中 *opn1sw2* mRNA 相対発現量、眼球中 *opn1mw1* mRNA 相対発現量、眼球中 *opn1mw3* mRNA 相対発現量、眼球中 *dio2* mRNA 相対発現量の低値、眼球中 *thra* mRNA 相対発現量、眼球中 *thrβ* mRNA 相対発現量、眼球中 *dio3* mRNA 相対発現量、行動試験における暗所滞在時間率の高値が認められた。なお、眼部面積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、甲状腺ホルモン代謝への影響

- Hao ら(2022)によって、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich、98%) 1、100μg/L (設定濃度)に受精後 3 日目から 110~120 日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*) F<sub>0</sub> への影響が検討されている。その結果として、100μg/L 以上のばく露区で雄精巣中 DNA メチル化率、雄性比の低値が認められた。なお、雌卵巣中 DNA メチル化率には影響は認められなかった。

また、F<sub>1</sub> 雌雄(継続ばく露なし)において、1 μg/L 以上のばく露区で雄性比の低値、1 μg/L のばく露区で交配試験における産卵の受精率の高値、100μg/L のばく露区で交配試験における総産卵数の低値が認められた。なお、交配試験における産卵の孵化率には影響は認められなかった。

また、F<sub>1</sub> 雄(継続ばく露せず 120 日齢で測定。遺伝子は視床下部—下垂体—生殖腺軸関連)において、1 μg/L 以上のばく露区で精巣中精子数、精母細胞成熟度、下垂体中 *lhβ* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、精巣中 *3βhsd* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量の低値、視床下部中 *gnrh3* mRNA 相対発現量、精巣中 *17βhsd* mRNA 相対発現量、精巣中 *star* mRNA 相対発現量の高値、1 μg/L のばく露区で脳中 *ar* mRNA 相対発現量、視床下部

中 *gnrh2* mRNA 相対発現量の高値、100 $\mu$ g/L のばく露区で血漿中テストステロン濃度、脳中 *era* mRNA 相対発現量の低値、精巣中 DNA メチル化率、血漿中 17 $\beta$ -エストラジオール濃度、血漿中 17 $\beta$ -エストラジオール/テストステロン濃度比、下垂体中 *gnrhr2* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、脳中 *er2 $\beta$*  mRNA 相対発現量、下垂体中 *gnrhr1* mRNA 相対発現量、下垂体中 *gnrhr4* mRNA 相対発現量、下垂体中 *fsh $\beta$*  mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、F<sub>1</sub> 雌(継続ばく露せず 120 日齢で測定。遺伝子は視床下部—下垂体—生殖腺軸関連)において、1  $\mu$ g/L 以上のばく露区で卵巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量の低値、卵母細胞成熟度、脳中 *era* mRNA 相対発現量、下垂体中 *gnrhr1* mRNA 相対発現量の高値、1  $\mu$ g/L のばく露区で卵巣中 *3 $\beta$ hsd* mRNA 相対発現量、卵巣中 *star* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量の低値、脳中 *er2 $\beta$*  mRNA 相対発現量、脳中 *ar* mRNA 相対発現量、視床下部中 *gnrh3* mRNA 相対発現量の高値、視床下部中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、下垂体中 *fsh $\beta$*  mRNA 相対発現量の高値(100 $\mu$ g/L 区では低値)、100 $\mu$ g/L のばく露区で卵巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量の低値、下垂体中 *gnrhr4* mRNA 相対発現量、卵巣中 *17 $\beta$ hsd* mRNA 相対発現量、血漿中 17 $\beta$ -エストラジオール/テストステロン濃度比の高値が認められた。なお、卵巣中 DNA メチル化率、血漿中 17 $\beta$ -エストラジオール濃度、血漿中テストステロン濃度、脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、下垂体中 *lh $\beta$*  mRNA 相対発現量、下垂体中 *gnrhr2* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、F<sub>2</sub> 雌雄(継続ばく露なし)において、1  $\mu$ g/L 以上のばく露区で雄性比の低値、100 $\mu$ g/L のばく露区で交配試験における産卵の孵化率の低値が認められた。なお、交配試験における総産卵数、交配試験における産卵の受精率には影響は認められなかった。

また、F<sub>2</sub> 雄(継続ばく露せず 120 日齢で測定。遺伝子は視床下部—下垂体—生殖腺軸関連)において、1  $\mu$ g/L 以上のばく露区で精巣中精子数、下垂体中 *fsh $\beta$*  mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、精巣中 *3 $\beta$ hsd* mRNA 相対発現量の低値、精母細胞成熟度の高値、1  $\mu$ g/L のばく露区で精巣中 *cyp11a* mRNA 相対発現量の低値、脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量、精巣中 *17 $\beta$ hsd* mRNA 相対発現量、脳中 *era* mRNA 相対発現量、下垂体中 *gnrhr4* mRNA 相対発現量の高値、100 $\mu$ g/L のばく露区で精巣中 *star* mRNA 相対発現量、精巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量の低値、血漿中 17 $\beta$ -エストラジオール濃度、血漿中 17 $\beta$ -エストラジオール/テストステロン濃度比、下垂体中 *gnrhr2* mRNA 相対発現量、下垂体中 *lh $\beta$*  mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、精巣中 DNA メチル化率、血漿中テストステロン濃度、脳中 *er2 $\beta$*  mRNA 相対発現量、脳中 *ar* mRNA 相対発現量、視床下部中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、視床下部中 *gnrh3* mRNA 相対発現量、下垂体中 *gnrhr1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、F<sub>2</sub> 雌(継続ばく露せず 120 日齢で測定。遺伝子は視床下部—下垂体—生殖腺軸関連)において、1  $\mu$ g/L 以上のばく露区で視床下部中 *gnrh2* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp17* mRNA 相対発現量、卵巣中 *3 $\beta$ hsd* mRNA 相対発現量の低値、下垂体中 *gnrhr1* mRNA 相対発現量の高値、1  $\mu$ g/L のばく露区で下垂体中 *lh $\beta$*  mRNA 相対発現量の低値、卵巣中 DNA メチル化率、下垂体中 *gnrhr2* mRNA 相対発現量、脳中 *cyp19b* mRNA 相対発現量の高値、100 $\mu$ g/L のばく露区で脳中 *ar* mRNA 相対発現量、視床下部中 *gnrh3* mRNA 相対発現量、卵巣中 *star* mRNA 相対発現量、卵巣中 *17 $\beta$ hsd* mRNA 相対発現量の低値、卵巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量、卵母細胞成熟度の高値が認められた。なお、脳中 *ar* mRNA 相対発現量、視床下部中 *gnrh3* mRNA 相対発現量、卵巣中 *star* mRNA 相対発現量、卵巣中 *17 $\beta$ hsd* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cyp19a* mRNA 相対発現量、卵母細胞成熟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、精巣及び卵巣でのホルモ

## ン産生への影響

なお、本試験結果の解釈にあたっては、ばく露が DNA メチル化を介して未ばく露の仔魚の生殖発達を阻害し、BPS 誘導性のエピジェネティック修飾の遺伝が魚類個体群の適応度と持続可能性に長期的な影響を及ぼすことを示唆している点に注意を要すると判断された。

- Qin ら(2021)によって、ビスフェノール S (Sigma, 99.9%) 1、100 $\mu$ g/L (設定濃度)に受精後 2 日目から 240 日間ばく露した雌ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子は脂質合成及び代謝関連)が検討されている。その結果として、1  $\mu$ g/L 以上のばく露区で卵巣中ビテロゲニン濃度、卵巣中総コレステロール濃度、肝臓中トリアシルグリセロール濃度、卵巣中 *hsl* mRNA 相対発現量、卵巣中 *cpt2* mRNA 相対発現量、卵巣中 *has17 $\beta$ 4* mRNA 相対発現量、卵巣中卵胞成熟度(full-growth stage 存在率)の高値、1  $\mu$ g/L のばく露区で肝臓中 LDL 濃度の低値、血漿中トリアシルグリセロール濃度の低値(100 $\mu$ g/L 区では高値)、血漿中ビテロゲニン濃度、卵巣中トリアシルグリセロール濃度、血漿中総コレステロール濃度、血漿中 LDL 濃度、血漿中 HDL 濃度、卵巣中 LDL 濃度の高値、100 $\mu$ g/L のばく露区で卵巣中 *acc* mRNA 相対発現量、卵巣中 *fasn* mRNA 相対発現量、卵巣中 *acs11* mRNA 相対発現量、卵巣中 *ppary* mRNA 相対発現量、卵巣中 *acadm* mRNA 相対発現量、卵巣中 *acadl* mRNA 相対発現量、卵巣中 *ppara* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、肝臓中ビテロゲン濃度、肝臓中総コレステロール濃度、肝臓中 HDL 濃度、卵巣中 HDL 濃度には影響は認められなかった。

また、ばく露 235 日目に非ばく露雄との交配試験において(日毎産卵数以外は受精後 72 時間 F<sub>1</sub> について測定)、1  $\mu$ g/L 以上のばく露区で日毎産卵数の高値、1  $\mu$ g/L のばく露区で体長、孵化率の低値、死亡率の高値、100 $\mu$ g/L のばく露区で奇形率(受精後 72 時間)の高値が認められた。想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、毒性

- Wei ら(2018)によって、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich, 99%) 1、10、100 $\mu$ g/L (設定濃度)に受精後 2 時間(2 hpf) から 120 日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)雌雄 F<sub>0</sub> への影響(遺伝子は視床下部—下垂体—甲状腺軸関連)が検討されている。その結果として、1  $\mu$ g/L 以上のばく露区で雌血漿中サイロキシン濃度、雄脳中 *tsh $\beta$*  mRNA 相対発現量の低値、雌血漿中トリヨードサイロニン濃度、雌雄肝臓中 *dio2* mRNA 相対発現量の高値、1、100 $\mu$ g/L のばく露区で雌肝臓中 *ugt1ab* mRNA 相対発現量の高値、1、10 $\mu$ g/L のばく露区で雄血漿中トリヨードサイロニン濃度、雄脳中 *crh* mRNA 相対発現量、雌肝臓中 *dio3* mRNA 相対発現量の高値、10 $\mu$ g/L 以上のばく露区で雌雄肝臓中 *dio1* mRNA 相対発現量、雌脳中 *crh* mRNA 相対発現量の高値、100 $\mu$ g/L のばく露区で雌脳中 *tsh $\beta$*  mRNA 相対発現量、雄肝臓中 *dio3* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、雄血漿中サイロキシン濃度、雄肝臓中 *ugt1ab* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、F<sub>1</sub> (継続ばく露なし。遺伝子は中枢神経系関連で特に記載がない限り 96hpf に測定)において、1  $\mu$ g/L 以上のばく露区でサイロキシン濃度(2 hpf 未満)、孵化率(48、60hpf)、自発運動量(48hpf)、*zhel* (zebrafish hatching enzyme 1) mRNA 相対発現量(48hpf)、接触刺激誘導性逃避行動率(48hpf)、頭胴角度(48hpf)、浮袋膨張個体率、平均遊泳速度、逃避行動(*swirl-escape*)個体率、尾側部メラニン細胞面積、*sp-c* mRNA 相対発現量、*tyr* (tyrosinase) mRNA 相対発現量の低値、トリヨードサイロニン濃度(2 hpf 未満)、耳胞(otic vesicle)長(48hpf)、*gfap* mRNA 相対発現量の高値、10 $\mu$ g/L 以上のばく露区で尾側部メラニン細胞斑点数、*sp-a* mRNA 相対発現量、*syn2a* mRNA 相対発現量、*crestin* (neural crest 指標遺伝子) mRNA 相対発現量の低値、100 $\mu$ g/L のばく露区で *gap43* mRNA 相対発現量、*mbp* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、*sp-b* 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、甲状腺ホルモン合成への作用

- Zhao ら(2018)によって、ビスフェノール S (Sigma, 99.9%) 1、10、100 $\mu$ g/L (設定濃度)に9ヶ月齢から28日間ばく露した雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子は糖代謝関連)が検討されている。その結果として、1 $\mu$ g/L以上のばく露区で筋肉中ピルベートキナーゼ比活性、血漿中テストステロン濃度、肝臓中 *pklr* mRNA 相対発現量の低値、血漿中エストラジール/テストステロン濃度比、筋肉中 *gcgra* (glucagon receptor *a*) mRNA 相対発現量、内臓中 *gcgrb* mRNA 相対発現量、肝臓中 *gck* mRNA 相対発現量の高値、1、10 $\mu$ g/Lのばく露区で血漿中インスリン濃度、筋肉中グリコーゲン濃度、内臓中 *insa* (preproinsulin *a*) mRNA 相対発現量、筋肉中 *gys1* mRNA 相対発現量、筋肉中 *pkmb* mRNA 相対発現量、内臓中 *gcgb* (glucagon *b*) mRNA 相対発現量の低値、肝臓中グリコーゲン濃度の低値(100 $\mu$ g/L区では高値)、絶食時血中グルコース濃度、肝臓中 *pck1* mRNA 相対発現量の高値、肝臓中フォルホエノールピルベートカルボキシキナーゼ比活性の高値(100 $\mu$ g/L区では低値)、1 $\mu$ g/Lのばく露区で内臓中 *gcga* mRNA 相対発現量の低値、10 $\mu$ g/L以上のばく露区で血漿中エストラジール濃度、肝臓中 *gcgra* mRNA 相対発現量の高値、100 $\mu$ g/Lのばく露区で肝臓中 *pyg1* mRNA 相対発現量、肝臓中 *pck2* mRNA 相対発現量、肝臓中 *g6pca.1* mRNA 相対発現量の低値、筋肉中ヘキソキナーゼ比活性、肝臓中 *gcgrb* mRNA 相対発現量、肝臓中 *gys2* mRNA 相対発現量、筋肉中 *hk1* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、ボディマス指数、肝臓体指数、肝臓中グルコキナーゼ比活性、肝臓中ヘキソキナーゼ比活性、肝臓中ピルベートキナーゼ比活性、肝臓及び筋肉中 *insra* (insulin receptor *a*) mRNA 相対発現量、肝臓及び筋肉中 *insrb* mRNA 相対発現量、筋肉中 *hk2* mRNA 相対発現量、筋肉中 *pygma* mRNA 相対発現量、筋肉中 *pygmb* mRNA 相対発現量、筋肉中 *pkma* 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—生殖腺軸への作用、グルコース代謝への影響

- Naderi ら(2014)によって、ビスフェノール S (東京化成工業、98%) 0.1、1、10、100 $\mu$ g/L (設定濃度)に受精後2時間(2 hpf)から75hpf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、雄において、1 $\mu$ g/L以上のばく露区で、血漿中17 $\beta$ -エストラジオール濃度の高値、10 $\mu$ g/L以上のばく露区で生殖腺体指数、血漿中テストステロン濃度、血漿中トリヨードサイロニン濃度、血漿中サイロキシン濃度の低値、100 $\mu$ g/Lのばく露区で生存率(雌雄混合)、体重、体長の低値、肝臓体指数、血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。

また、雌において、10 $\mu$ g/L以上のばく露区で血漿中17 $\beta$ -エストラジオール濃度、肝臓体指数、血漿中ビテロゲニン濃度の高値、100 $\mu$ g/Lのばく露区で生殖腺体指数、血漿中トリヨードサイロニン濃度、血漿中サイロキシン濃度の低値が認められた。なお、体重、体長、血漿中テストステロン濃度には影響は認められなかった。

また、ばく露後(馴養3日間)の雌雄交配試験(7日間)において、10 $\mu$ g/L以上のばく露区で日毎産卵数、精巢中精子数、F<sub>1</sub>孵化率の低値、F<sub>1</sub>孵化までの所要時間の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、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、毒性

なお、本試験結果の解釈にあたっては、交配試験によるF<sub>1</sub>雌性比において、有意な濃度依存的高値傾向が認められる点に注意を要すると判断された。

- Gyimah ら(2021)によって、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich, 99%) 2.25、7.51、25.0、75.1、

250 $\mu$ g/L(=0.01、0.03、0.1、0.3、1.0 $\mu$ Mに相当する設定濃度)に受精後4時間(4 hpf)から120hpfまでばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子は肝臓関連又はDNAメチル化関連)が検討されている。その結果として、2.25 $\mu$ g/L以上のばく露区で *dnmt7* mRNA 相対発現量の低値、*pdx1* mRNA 相対発現量、*foxa2* mRNA 相対発現量、*ptfla1* mRNA 相対発現量、*dnmt1* mRNA 相対発現量、*dnmt4* mRNA 相対発現量、*dnmt5* mRNA 相対発現量、*dnmt6* mRNA 相対発現量、*dnmt8* mRNA 相対発現量の高値、2.25、25.0、75.1、250 $\mu$ g/Lのばく露区で *ins* mRNA 相対発現量、*isl1* mRNA 相対発現量の高値、2.25、75.1、250 $\mu$ g/Lのばく露区で *dnmt3* mRNA 相対発現量の高値、75.1 $\mu$ g/Lのばく露区でグルコース濃度の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：インシュリン分泌促進作用

- Zhangら(2017)によって、ビスフェノールS(Sigma-Aldrich)1、3、10、30 $\mu$ g/L(設定濃度)に受精後2時間(2 hpf)から最長168hpfまでばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子は視床下部—下垂体—甲状腺軸関連で全身中)が検討されている。その結果として、3 $\mu$ g/L以上のばく露区で *ttr* mRNA 相対発現量の低値、10 $\mu$ g/L以上のばく露区でサイロキシン濃度の低値、甲状腺刺激ホルモン濃度、*crh* mRNA 相対発現量、*tg* mRNA 相対発現量、*dio1* mRNA 相対発現量、*ugt1ab* mRNA 相対発現量の高値、30 $\mu$ g/Lのばく露区で孵化率(72hpf)、トリヨードサイロニン濃度の低値、*pax8* mRNA 相対発現量、*slc5a5* mRNA 相対発現量、*dio2* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、生存率、体重、体長、奇形率、*tra* mRNA 相対発現量、*tr $\beta$*  mRNA 相対発現量、*dio3* 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：甲状腺ホルモン様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- Leeら(2019)によって、ビスフェノールS(Sigma-Aldrich、98%)400、2,000、10,000、50,000 $\mu$ g/L(設定濃度)に受精後4時間(4 hpf)から120hpf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、400 $\mu$ g/Lのばく露区で孵化までの所要時間の遅延が認められた。なお、生存率、孵化率、奇形率、体長、相対眼球サイズには影響は認められなかった。

また、ビスフェノールS(Sigma-Aldrich、98%)2,000、10,000、50,000 $\mu$ g/L(設定濃度)に受精後4時間(4 hpf)から120hpfまでばく露したゼブラフィッシュ(*D. rerio*)への影響(遺伝子は視床下部—下垂体—甲状腺軸関連、相対発現量及び濃度は全身中)が検討されている。その結果として、2,000 $\mu$ g/L以上のばく露区で *hhex* mRNA 相対発現量、*tpo* mRNA 相対発現量、*ugt1ab* mRNA 相対発現量の高値、2,000、10,000 $\mu$ g/Lのばく露区で *ttr* mRNA 相対発現量の高値、2,000 $\mu$ g/Lのばく露区で *crh* mRNA 相対発現量、*tsh $\beta$*  mRNA 相対発現量、*tshr* mRNA 相対発現量の高値、50,000 $\mu$ g/Lのばく露区でトリヨードサイロニン濃度の高値が認められた。なお、生存率、孵化率、孵化までの所要時間、奇形率、体長、相対眼球サイズ、サイロキシン濃度、*nkx2.1* mRNA 相対発現量、*pax8* mRNA 相対発現量、*tg* mRNA 相対発現量、*tra* mRNA 相対発現量、*tr $\beta$*  mRNA 相対発現量、*dio1* mRNA 相対発現量、*dio2* 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

- Parkら(2022)によって、ビスフェノールS(Sigma-Aldrich)8,000、40,000、200,000 $\mu$ g/L(設定濃度)に3~4ヶ月齢から21日間ばく露した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、雄において、8,000 $\mu$ g/L以上のばく露区で全身中テストステロン濃度の低値、全身中17 $\beta$ -エストラジオール濃度、全身中17 $\beta$ -エストラジオール/テストステロン濃度比、全身中トリヨードサイロニン濃度、全身中サイロキシン濃度の高値、40,000 $\mu$ g/L以上のばく露区で肝臓中 *ER $\beta$*  mRNA 相対発現量、全身中ケトテストステロン濃度の低値、200,000 $\mu$ g/Lのばく露区で肝臓体指数、肝臓中 *VTG* mRNA 相対発現量の高値が認められた。な

お、生殖腺体指数、肝臓中 *ERα* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、雌において、8,000 $\mu$ g/L 以上のばく露区で全身中 17 $\beta$ -エストラジオール濃度、全身中トリヨードサイロニン濃度、全身中サイロキシン濃度の高値、40,000 $\mu$ g/L 以上のばく露区で全身中プロゲステロン濃度の高値、40,000 $\mu$ g/L のばく露区で生殖腺体指数、肝臓体指数の高値、200,000 $\mu$ g/L のばく露区で肝臓中 *VTG* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、肝臓中 *ERα* mRNA 相対発現量、肝臓中 *ERβ* 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—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

## (2) 生殖影響

- Ijaz ら(2020)によって、ビスフェノール S (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の低値、胎状卵胞直径の高値、0.5mg/kg/day 以上のばく露群で血漿中プロゲステロン濃度、卵巣中黄体数の低値、卵巣中活性酸素種濃度の高値、5 mg/kg/day 以上のばく露群で子宮相対重量、卵巣中胎状卵胞数、血漿中エストラジオール濃度、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の低値、血漿中テストステロン濃度、卵巣中閉塞卵胞数の高値、5 mg/kg/day のばく露群で卵胞顆粒高さの高値、50mg/kg/day のばく露群で両卵巣絶対重量、生殖腺体指数、卵巣中カタラーゼ比活性、卵巣中スーパーオキシドディスムターゼ比活性の低値、肝臓絶対重量、心臓絶対重量、卵巣中過酸化脂質濃度、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、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：抗エストロゲン様作用、視床下部—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 S (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 以上のばく露群で精巣中蛋白質濃度の低値、5、50mg/kg/day のばく露群で精巣中テストステロン濃度の低値、5 mg/kg/day のばく露群で精巣中ペルオキシダーゼ比活性の低値、50mg/kg/day のばく露群で血漿中テストステロン濃度、精巣中カタラーゼ比活性、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、増加体重、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比活性、精巣中精細管画像面積比、精巣間質画像面積比、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：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

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。

- Gao ら(2022)によって、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich) 25mg/kg/day を 9 週齢から 28 日間経口投与経口投与した雄 Kunming マウスへの影響(遺伝子は脂質産生及び代謝関連でライディッヒ細胞中)が検討されている。その結果として、精巣中ラクトースデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中コハク酸デヒドロゲナーゼ比活性、精細管 Stage VII~VIII 存在率、運動精子率、精巣上体中精子数、血清中テストステロン濃度、精巣中テストステロン濃度、ライディッヒ細胞中総コレステロール濃度、PCNA 蛋白質発現ライディッヒ細胞率、ライディッヒ細胞中 PCNA 蛋白質濃度、ライディッヒ細胞中 PLZF 蛋白質濃度、*pcna* mRNA 相対発現量、*pltf* mRNA 相対発現量、*hmgcs1* mRNA 相対発現量、*hmgcr* mRNA 相対発現量、*sreb2* mRNA 相対発現量の低値、精細管 Stage IX~XII 存在率、形態異常精子率、アポトーシス発生精細管率、精細管中アポトー

シス細胞数、*ppara* mRNA 相対発現量、ライディッヒ細胞中 PPAR $\alpha$  蛋白質相対発現量の高値が認められた。なお、体重、摂餌量、飲水量、精巣絶対及び相対重量、精細管 Stage I~VI 存在率、精巣中酸性フォスファターゼ比活性、精巣中アルカリ性フォスファターゼ比活性、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中エストラジオール濃度、精巣中エストラジオール濃度、血清中遊離テストステロン濃度、*stra8* mRNA 相対発現量、*scp3* mRNA 相対発現量、*star* mRNA 相対発現量、*acbd3* mRNA 相対発現量、*cyp11a1* mRNA 相対発現量、*hsd3b1* mRNA 相対発現量、*cyp17a1* mRNA 相対発現量、*hsd 17b3* mRNA 相対発現量、*cyp19a1* mRNA 相対発現量、*scarb1* mRNA 相対発現量、*ldlr* mRNA 相対発現量、*ppar $\beta$*  mRNA 相対発現量、*ppary* mRNA 相対発現量、ライディッヒ細胞中 PPAR $\beta$  蛋白質相対発現量、ライディッヒ細胞中 PPAR $\gamma$  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：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- Ullah ら(2019)によって、ビスフェノール S (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(特に記載しない限り 80 日齢雄仔動物について測定)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比、運動精子率の低値、0.05ppm のばく露群で精囊絶対重量、日毎精子産生数、精巣間質画像面積比、精巣内腔画像面積比、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、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、体重、精巣中過酸化脂質濃度、精巣中活性酸素種濃度、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(35 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、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、精巣上皮画像面積比、生存精子率には影響は認められなかった。

また、出産時の母動物増加体重、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も影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、精巣毒性

### (3) エストロゲン作用

- Qiu ら(2016)によって、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich、98%) 100 $\mu$ g/L (設定濃度)に受精後 2 時間(0 hpf)から 120hpf までばく露した性腺刺激ホルモン放出ホルモン応答配列をもつタグ化した遺伝子組み換え Brass GnRH3-EMD ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(遺伝子は生殖及び神経内分泌関連)が検討されている。その結果として、視床下部中 GnRH3 ニューロン数、全身中 *kiss1r* mRNA 相対発現量、全身中 *gnrh3* mRNA 相対発現量、全身中 *lh $\beta$*  mRNA 相対発現量、全身中 *fsh $\beta$*  mRNA 相対発現量、全身中 *era* mRNA 相対発現量の高値が認められた。これらの影響はエストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182-780 1  $\mu$ M、甲状腺ホルモン受容体アンタゴニスト AMIO (アミオダロン) 1  $\mu$ M 又はアロマターゼ阻害剤 FAD (ファドロゾール) 1  $\mu$ M 共存下で消失した。なお、全身中 *kiss1* mRNA 相対発現量、末梢神経中 GnRH3 ニューロン数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、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- Moreman ら(2017)によって、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich、97%) 10,000、20,000、50,000 $\mu$ g/L)

(設定濃度)に受精後 0 時間(0 hpf)から 120hpf までばく露したエストロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子を導入した Tg(ER:Gal4ff)(UAS:GFP)遺伝子組み換えゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、20,000 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で心臓中緑色蛍光蛋白質相対発現量の高値、50,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中緑色蛍光蛋白質相対発現量、尾部体節(tail somite)中緑色蛍光蛋白質相対発現量の高値が認められた。これらの影響はエストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182-780 1  $\mu\text{M}$  共存下で消失した。

- le Fol ら(2017)によって、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich) 0.25、0.5、1、2.5、5、10、20、30、60 $\mu\text{M}$ (=62.6、125、250、626、1,250、2,500、5,000、7,500、15,000 $\mu\text{g/L}$ )(設定濃度)に受精後 0 日目(0 dpf)から 4 dpf までばく露したエストロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子を導入した遺伝子組み換え *cyp19alb*-GFP 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、30 $\mu\text{M}$ (=7,500 $\mu\text{g/L}$ )以上のばく露区で緑色蛍光蛋白質相対発現量(脳中アロマターゼ相対発現量)の高値が認められた。

また、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich) 0.003~10 $\mu\text{M}$ (=0.75~2,500 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 72 時間ばく露したゼブラフィッシュ肝細胞 ZELH-zfER $\beta$ 1 (ゼブラフィッシュエストロゲン受容体  $\beta$ 1 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、EC<sub>50</sub> 値 1.106 $\mu\text{M}$ (=277 $\mu\text{g/L}$ )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 S (Sigma-Aldrich) 0.003~10 $\mu\text{M}$ (=0.75~2,500 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 72 時間ばく露したゼブラフィッシュ肝細胞 ZELH-zfER $\beta$ 2 (ゼブラフィッシュエストロゲン受容体  $\beta$ 2 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、EC<sub>50</sub> 値 2.468 $\mu\text{M}$ (=618 $\mu\text{g/L}$ )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 S (Sigma-Aldrich) 0.003~10 $\mu\text{M}$ (=0.75~2,500 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 72 時間ばく露したゼブラフィッシュ肝細胞 ZELH-zfER $\alpha$  (ゼブラフィッシュエストロゲン受容体  $\alpha$ 1 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、EC<sub>50</sub> 値 4.058 $\mu\text{M}$ (=1,020 $\mu\text{g/L}$ )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 S (Sigma-Aldrich, 99.9%) 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 $\mu\text{M}$ (=0.751、2.5、7.51、25、75.1、250、751、2,500 $\mu\text{g/L}$ )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  $\alpha$  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、EC<sub>50</sub> 値 1.3 $\mu\text{M}$ (=330 $\mu\text{g/L}$ )の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。なお、1  $\mu\text{M}$  区でのルシフェラーゼ発現誘導は、エストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182,782 10 $\mu\text{M}$  共存下で消失した。

また、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich, 99.9%) 0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 $\mu\text{M}$ (=0.751、2.5、7.51、25、75.1、250、751、2,500 $\mu\text{g/L}$ )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  $\beta$  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、EC<sub>50</sub> 値 2.1 $\mu\text{M}$ (=530 $\mu\text{g/L}$ )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 S (Sigma-Aldrich, 98%) 0.01、0.1、0.5、1、2  $\mu\text{M}$ (=2.5、25、125、250、500 $\mu\text{g/L}$ )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  $\alpha$  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ルシフェラーゼ発現誘導)が検討(OECD TG455 準拠)されている。その結果として、EC<sub>50</sub> 値 4.87μM(=1,22μg/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

- Skledar ら(2016)によって、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich、98%) 0.03～300μM(=7.5～75,100μg/L)の濃度に 48 時間ばく露した酵母(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 84μM(=21,000μg/L)の濃度で  $\beta$ -ガラクトシダ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

- Cao ら(2017)によって、ビスフェノール S (J & K Scientific、98%) 0.01、0.1、1、10、100μM(=2.5、25、250、2,500、25,000μg/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 $\beta$ -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、IC<sub>50</sub> 値 45.2μM(=11,300μg/L)の濃度で結合阻害が認められた。

#### (5) 抗甲状腺ホルモン作用

- Lu ら(2018)によって、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich、98%) 0.000005～50μM(=0.00125～12,500μg/L)の濃度に 24 時間ばく露(トリヨードサイロニン 100μM 共存下)した酵母(ヒト甲状腺ホルモン受容体  $\beta$  を発現)によるレポーター遺伝子アッセイ(甲状腺ホルモ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、IC<sub>10</sub> 値 0.312μM(=78.1μg/L)の濃度で  $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現誘導の阻害が認められた。

なお、本試験結果の解釈にあたっては、共存トリヨードサイロニン濃度が極めて高い点(単位の誤記載の可能性もあり)に注意を要すると判断された。

#### (6) マウスライディッヒ細胞への影響

- Gao ら(2022)によって、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich) 200μM(=50,000μg/L)の濃度に 24 時間ばく露したマウスライディッヒ細胞 TM3 への影響(遺伝子はステロイド産生関連)が検討されている。その結果として、テストステロン産生量、総コレステロール濃度、*hmgcs1* mRNA 相対発現量、*hmgcr* mRNA 相対発現量、*sreb2* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、生存率、*scarb1* mRNA 相対発現量、*ldlr* mRNA 相対発現量、*star* mRNA 相対発現量、*acbd3* mRNA 相対発現量、*cyp11a1* mRNA 相対発現量、*hsd3b1* mRNA 相対発現量、*cyp17a1* mRNA 相対発現量、*has17b3* mRNA 相対発現量、*cyp19a1* 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 S (Sigma-Aldrich) 200μM(=50,000μg/L)の濃度に 24 時間ばく露(shRNA による PPAR $\alpha$  発現抑制条件下)したマウスライディッヒ細胞 TM3 への影響(遺伝子はステロイド産生関連)が検討されているが、テストステロン産生量、総コレステロール濃度、*scarb1* mRNA 相対発現量、*ldlr* mRNA 相対発現量、*hmgcs1* mRNA 相対発現量、*hmgcr* mRNA 相対発現量、*sreb2* mRNA 相対発現量、*star* mRNA 相対発現量、*acbd3* mRNA 相対発現量、*cyp11a1* mRNA 相対発現量、*hsd3b1* mRNA 相対発現量、*cyp17a1* mRNA 相対発現量、*has17b3* mRNA 相対発現量、*cyp19a1* 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：ステロイド合成抑制作用

## (7) ヒト乳がん細胞への影響

- Williams と Darbre (2019)によって、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich) 0.01 $\mu$ M(=2.50 $\mu$ g/L)の濃度に7日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されている。その結果として、*CYP19A1* mRNA 相対発現量、アロマターゼ相対発現量の高値が認められた。

また、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich) 2  $\mu$ M(=500 $\mu$ g/L)の濃度に3日間ばく露(テストステロン 1 nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されている。その結果として、細胞増殖率、17 $\beta$ -エストラジオール産生量の高値が認められた。

また、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich) 0.01 $\mu$ M(=2.50 $\mu$ g/L)の濃度に7日間ばく露したヒト乳がん細胞 ZR-75-1 への影響が検討されている。その結果として、*CYP19A1* mRNA 相対発現量、アロマターゼ相対発現量の高値が認められた。

また、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich) 2  $\mu$ M(=500 $\mu$ g/L)の濃度に3日間ばく露(テストステロン 1 nM 共存下)したヒト乳がん細胞 ZR-75-1 への影響が検討されている。その結果として、細胞増殖率、17 $\beta$ -エストラジオール産生量の高値が認められた。

また、ブチルパラベンビスフェノール S (Sigma-Aldrich) 0.01 $\mu$ M(=2.50 $\mu$ g/L)の濃度に7日間ばく露したヒト乳腺線維芽細胞 HMF3A への影響が検討されている。その結果として、*CYP19A1* mRNA 相対発現量、アロマターゼ相対発現量の高値が認められた。

また、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich) 2  $\mu$ M(=500 $\mu$ g/L)の濃度に3日間ばく露(テストステロン 1 nM 共存下)したヒト乳腺線維芽細胞 HMF3A への影響が検討されている。その結果として、細胞増殖率、17 $\beta$ -エストラジオール産生量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

なお、本試験結果の解釈にあたっては、MCF-7 細胞と ZR-75-1 細胞はエストロゲン受容体  $\alpha$ 、エストロゲン受容体  $\beta$ 、プロゲステロン受容体を発現( $ER\alpha^+$ 、 $ER\beta^+$ 、 $PR^+$ )しているのに対し、HMF3A 細胞はエストロゲン受容体  $\beta$ 、プロゲステロン受容体を発現( $ER\alpha^-$ 、 $ER\beta^+$ 、 $PR^+$ )している点に注意を要すると判断された。

- Pelch ら(2019)によって、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich、99.9%) 1  $\mu$ M(=250 $\mu$ g/L)の濃度にばく露(時間の記載なし)したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されている。その結果として、エストロゲン受容体応答遺伝子 *greb1* mRNA 相対発現量、*pgr* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

- Cao ら(2017)によって、ビスフェノール S (J & K Scientific、98%) 1  $\mu$ M(=250 $\mu$ 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、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、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 $\mu$ 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

- Okazaki ら(2017)によって、ビスフェノール S (東京化成工業、98%) 25 $\mu$ M(=6,260 $\mu$ g/L)の濃度に48時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されているが、*ER\alpha* mRNA 相対発現量、*ER\beta* mRNA 相対発現量、*ER\beta* 蛋白質相対発現量、*Cdc2*(細胞周期進行に関連する *ER\alpha* 応答遺伝子) mRNA 相対発現量、*Egr-1* (early growth response-1 である *ER\beta* 応答遺伝子) 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：エストロゲン作用は認められなかった。

なお、本試験結果の解釈にあたっては、ビスフェノール AF においては影響が認められている点に注意を要すると判断された。

#### (8) ヒト副腎皮質上皮がん細胞への影響

- Feng ら(2016)によって、ビスフェノール S (東京化成工業、98%) 0.1、1、10、30、50、70 $\mu$ M(=25、250、2,500、7,500、12,500、17,500 $\mu$ g/L)の濃度に 48 時間ばく露(dbcAMP 0.1mM 共存下)したヒト副腎皮質上皮がん細胞 H295R への影響(遺伝子はステロイド産生関連)が検討されている。その結果として、0.1 $\mu$ M(=25 $\mu$ g/L)以上の濃度区でアルドステロン産生量の低値、1、10 $\mu$ M(=250、2,500 $\mu$ g/L)の濃度区でプロゲステロン産生量の高値(50、70 $\mu$ M 区では低値)、1、10 $\mu$ M(=250、2,500 $\mu$ g/L)の濃度区で *CYP11B1* mRNA 相対発現量の高値、10 $\mu$ M(=2,500 $\mu$ g/L)以上の濃度区でテストステロン産生量の低値、30 $\mu$ M(=7,500 $\mu$ g/L)以上の濃度区でコルチゾール産生量、*CYP17A1* mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、17 $\beta$ -エストラジオール産生量、*StAR* mRNA 相対発現量、*FDX-1* mRNA 相対発現量、*CYP11A1* mRNA 相対発現量、*HSD3B2* mRNA 相対発現量、*CYP21A2* mRNA 相対発現量、*CYP11B2* mRNA 相対発現量、17 $\beta$ -*HSD* mRNA 相対発現量、*CYP19A1* 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：テストステロン産生抑制、アルドステロン産生抑制、コルチゾール産生抑制、プロゲステロン産生抑制

#### (9) マウス膵島細胞への影響

- Marroqui ら(2021)によって、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich) 0.001 $\mu$ M(=0.25 $\mu$ g/L)の濃度に 10 分間ばく露した C57BL/6J マウス膵島細胞への影響が検討されている。その結果として、K<sub>ATP</sub> チャンネル活性の低値が認められた。

また、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich) 0.001、0.1、1  $\mu$ M(=0.25、25、250 $\mu$ g/L)の濃度に 48 時間ばく露した C57BL/6J マウス膵島細胞への影響が検討されている。その結果として、0.001 $\mu$ M(=0.25 $\mu$ g/L)の濃度区で *Cacnale* (Ca<sup>++</sup>チャンネルサブユニット) mRNA 相対発現量、*Kcnmal* (K<sup>+</sup>チャンネルサブユニット) mRNA 相対発現量、*Scn9a* (Na<sup>+</sup>チャンネルサブユニット) mRNA 相対発現量、*Kcnip* (K<sup>+</sup>チャンネルサブユニット) mRNA 相対発現量の低値が認められた。

また、ビスフェノール S (Sigma-Aldrich) 0.001、1  $\mu$ M(=0.25、250 $\mu$ g/L)の濃度に 48 時間ばく露した C57BL/6J マウス膵島細胞への影響が検討されている。その結果として、0.001 $\mu$ M(=0.25 $\mu$ g/L)以上の濃度区でインスリン分泌量(グルコース 8.3mM 共存下)の高値が認められた(グルコース 16.7mM 共存下では 0.001 $\mu$ M 区のみで高値)。なお、インスリン含有量には影響は認められなかった。

なお、エストロゲン受容体  $\beta$  ノックアウトマウス由来の膵島細胞ではこれらの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

#### (10) マウス前駆脂肪細胞への影響

- Martínez ら(2020)によって、ビスフェノール S (Sigma) 32 $\mu$ M(=8,000 $\mu$ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したマウス前駆脂肪細胞への影響(蛋白質は脂質産生関連)が検討されている。その結果として、脂質濃度(Oil Red O 染色後の 518 nm 吸光光度)、転写因子 C/EBP $\alpha$  (CCAAT/enhancer binding protein  $\alpha$ ) 蛋白質相対発現量、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR $\gamma$ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$ )蛋白質相対発現量、脂肪酸結合蛋白質(FABP4: fatty acid binding

protein 4) 相対発現量の高値が認められた。なお、セリンスレオニンキナーゼ Ser 473 リン酸化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：脂肪細胞分化促進作用、中性脂質貯蔵能増強作用

## 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 $\alpha$  agonistic and antagonistic activities using the OECD 455 *in-vitro* assay and molecular modeling. *Chemico-Biological Interactions*, 354, 109820.
- Feng Y, Jiao Z, Shi J, Li M, Guo Q and Shao B (2016) Effects of bisphenol analogues on steroidogenic gene expression and hormone synthesis in H295R cells. *Chemosphere*, 147, 9-19.
- Gao Z, Liu S, Tan L, Gao X, Fan W, Ding C, Li M, Tang Z, Shi X, Luo Y and Song S (2022) Testicular toxicity of bisphenol compounds: Homeostasis disruption of cholesterol/testosterone via PPAR $\alpha$  activation. *Science of the Total Environment*, 836, 155628.
- Gyimah E, Dong X, Xu H, Zhang Z and Mensah JK (2021) Embryonic Exposure to Low Concentrations of Bisphenol A and S Altered Genes Related to Pancreatic  $\beta$ -Cell Development and DNA Methyltransferase in Zebrafish. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 80 (2), 450-460.
- Han Y, Liu Y, Wang M and Xue Y (2022) Effects of BPZ, BPC, BPF, and BPS Exposure on adult zebrafish (*Danio rerio*): Accumulation, oxidative stress, and gene expression. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19 (23), 15784.
- Hao L, Ru S, Qin J, Wang W, Zhang J, Wei S, Wang J and Zhang X (2022) Transgenerational effects of parental bisphenol S exposure on zebrafish (*Danio rerio*) reproduction. *Food and Chemical Toxicology*, 165, 113142.
- 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.
- Ji K, Hong S, Kho Y and Choi K (2013) Effects of bisphenol s exposure on endocrine functions and reproduction of zebrafish. *Environmental Science & Technology*, 47 (15), 8793-8800.
- le Fol V, Ait-Aïssa S, Sonavane M, Porcher JM, Balaguer P, Cravedi JP, Zalko D and Brion F (2017) *In vitro* and *in vivo* estrogenic activity of BPA, BPF and BPS in zebrafish-specific assays. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 142, 150-156.
- Lee S, Kim C, Shin H, Kho Y and Choi K (2019) Comparison of thyroid hormone disruption potentials by bisphenols A, S, F, and Z in embryo-larval zebrafish. *Chemosphere*, 221, 115-123.
- Li C-H, Zhang D-H, Jiang L-D and Guo L-H (2021) Binding and activity of bisphenol analogues to human peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta/\gamma$ . *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 226, 112849.
- Lu L, Zhan T, Ma M, Xu C, Wang J, Zhang C, Liu W and Zhuang S (2018) Thyroid disruption by bisphenol S analogues via thyroid hormone receptor  $\beta$ : *in vitro*, *in vivo*, and molecular dynamics simulation study. *Environmental Science & Technology*, 52 (11) 6617-6625.
- Marroqui L, Martinez-Pinna J, Castellano-Muñoz M, Dos Santos RS, Medina-Gali RM, Soriano S, Quesada I, Gustafsson JA, Encinar JA and Nadal A (2021) Bisphenol-S and Bisphenol-F alter mouse pancreatic  $\beta$ -cell ion channel expression and activity and insulin release through an estrogen receptor ER  $\beta$  mediated pathway. *Chemosphere*, 265, 129051.
- Martínez M, Blanco J, Rovira J, Kumar V, Domingo JL and Schuhmacher M (2020) Bisphenol A analogues (BPS and BPF) present a greater obesogenic capacity in 3T3-L1 cell line. *Food and Chemical Toxicology*, 140, 111298.
- Moreman J, Lee O, Trznadel M, David A, Kudoh T and Tyler CR (2017) Acute toxicity, teratogenic, and estrogenic effects of bisphenol A and its alternative replacements bisphenol S, bisphenol F, and bisphenol AF in zebrafish embryo-larvae. *Environmental Science & Technology*, 51 (21), 12796-12805.
- Mu X, Huang Y, Li X, Lei Y, Teng M, Li X, Wang C and Li Y (2018) Developmental Effects and Estrogenicity of Bisphenol A Alternatives in a Zebrafish Embryo Model. *Environmental Science & Technology*, 52 (5),

- Naderi M, Wong MY and Gholami F (2014) Developmental exposure of zebrafish (*Danio rerio*) to bisphenol-S impairs subsequent reproduction potential and hormonal balance in adults. *Aquatic Toxicology*, 148, 195-203.
- 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  $\beta$  (ER $\beta$ ): evidence for anti-estrogenic effects at higher concentrations in human breast cancer cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40 (11), 1909-1916.
- Park CB, Kim GE, On J, Pyo H, Park JW and Cho SH (2022) Sex-specific effects of bisphenol S with tissue-specific responsiveness in adult zebrafish: The antiandrogenic and antiestrogenic effects. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 229, 113102.
- 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.
- Qiu W, Zhao Y, Yang M, Farajzadeh M, Pan C and Wayne NL (2016) Actions of bisphenol A and bisphenol S on the reproductive neuroendocrine system during early development in zebrafish. *Endocrinology*, 157 (2), 636-647.
- Qiu W, Fang M, Liu J, Fu C, Zheng C, Chen B and Wang KJ (2019) *In vivo* actions of Bisphenol F on the reproductive neuroendocrine system after long-term exposure in zebrafish. *Science of the Total Environment*, 665, 995-1002.
- Qin JY, Ru S, Wang W, Hao L, Wei S, Zhang J, Xiong JQ, Wang J and Zhang X (2021) Unraveling the mechanism of long-term bisphenol S exposure disrupted ovarian lipids metabolism, oocytes maturation, and offspring development of zebrafish. *Chemosphere*, 277, 130304.
- Skledar DG, Schmidt J, Fic A, Klopčič I, Trontelj J, Dolenc MS, Finel M and Mašič LP (2016) Influence of metabolism on endocrine activities of bisphenol S. *Chemosphere*, 157, 152-159.
- 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.
- 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.
- Wei P, Zhao F, Zhang X, Liu W, Jiang G, Wang H and Ru S (2018) Transgenerational thyroid endocrine disruption induced by bisphenol S affects the early development of zebrafish offspring. *Environmental Pollution*, 243 (Pt B), 800-808.
- Wei S, Qiu L, Ru S, Yang Y, Wang J and Zhang X (2023) Bisphenol S disrupts opsins gene expression and impairs the light-sensing function via antagonizing TH-TR $\beta$  signaling pathway in zebrafish larvae. *Food and Chemical Toxicology*, 172, 113588.
- Williams GP and Darbre PD (2019) Low-dose environmental endocrine disruptors, increase aromatase activity, estradiol biosynthesis and cell proliferation in human breast cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 486, 55-64.
- Yang L, Chen P, He K, Wang R, Chen G, Shan G and Zhu L (2022) Predicting bioconcentration factor and estrogen receptor bioactivity of bisphenol A and its analogues in adult zebrafish by directed message passing neural networks. *Environment International*, 169, 107536.
- Zhang Y, Liu J, Jing C, Lu G, Jiang R, Zheng X, He C and Ji W (2023) Life history traits of low-toxicity alternative bisphenol S on *Daphnia magna* with short breeding cycles: A multigenerational study. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 253, 114682.
- Zhao F, Jiang G, Wei P, Wang H and Ru S (2018) Bisphenol S exposure impairs glucose homeostasis in male zebrafish (*Danio rerio*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 147, 794-802.
- Zhang DH, Zhou EX and Yang ZL (2017) Waterborne exposure to BPS causes thyroid endocrine disruption

in zebrafish larvae. PloS One, 12 (5), e0176927.

(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)