

デカブロモジフェニルエーテル (P B D E #209) (CAS no. 1163-19-5)

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

デカブロモジフェニルエーテルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験において、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、甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用及び視床下部—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、抗甲状腺ホルモン様作用を示すことが示唆された。

(1) 生態影響

- Qin ら(2010)によって、デカブロモジフェニルエーテル 0.001、0.01、0.1、1 µg/L(設定濃度)にステージ 46~47 からステージ 62 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、0.01µg/L 以上のばく露区で尾組織中甲状腺ホルモン受容体 β mRNA 相対発現量の低値、0.1µg/L 以上のばく露区で甲状腺上皮厚の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗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

- Li ら(2011)によって、デカブロモジフェニルエーテル 0.01、0.1、1、10µg/L(設定濃度)に3ヶ月齢から21日間ばく露した雌雄レアミノー(*Gobiocypris rarus*)成熟魚への影響が検討されている。その結果として、0.01µg/L 以上のばく露区で雄肝臓中甲状腺ホルモン受容体 α(*tra*) mRNA 相対発現量、雌肝臓中甲状腺トランスサイレチン α(*ttr*) mRNA 相対発現量、雌肝臓中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量の高値、0.01、0.1、10µg/L のばく露区で雄肝臓中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量の高値、0.01 及び 0.1µg/L のばく露区で雄肝臓体指数、雌肝臓中 II 型デオナーゼ(*dio2*) mRNA 相対発現量の高値、0.01µg/L のばく露区で雌肝臓中甲状腺ホルモン受容体 α(*tra*) mRNA 相対発現量の高値、0.1µg/L 以上のばく露区で雄脳中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量、雌肝臓体指数の低値、0.1µg/L のばく露区で雄肝臓中 II 型デオナーゼ(*dio2*) mRNA 相対発現量の高値、雄精巢中精子形成関連遺伝子(精巢特異的アポトーシス遺伝子 *spata4* 及び *spata17*) mRNA 相対発現量の高値(10µg/L のばく露区では有意な低値)、1µg/L 以上のばく露区で雌脳中 II 型デオナーゼ(*dio2*) mRNA 相対発現量、雌脳中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量の低値、10µg/L のばく露区で雌体長、雌生殖腺体指数の低値が認められた。

また、デカブロモジフェニルエーテル 0.01、0.1、1、10µg/L(設定濃度)に孵化3日後から21日間ばく露した雌雄レアミノー(*Gobiocypris rarus*)幼生への影響が検討されている。その結果として、1 µg/L 以上のばく露区で全身中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量の

高値、10 μ g/L のばく露区で全身中 I 型デオナーゼ(*dio2*) 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：抗甲状腺ホルモン様作用

- He ら(2011)によって、デカブロモジフェニルエーテル 0.001、0.01、0.1、1 μ M(=0.959、9.59、95.9、959 μ g/L、設定濃度)に受精後 8 時間胚から 150 日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、0.001 μ M(=0.959 μ g/L)以上のばく露区で F₀ 雌の生殖腺体指数、F₀ 雄の運動性精子率、直進運動性精子率、ミトコンドリア膜電位を維持する精子率の低値、0.01 μ M(=9.59 μ g/L)以上のばく露区で F₀ 雌の肥満度の高値、F₀ 雄の精巣絶対重量、精巣中精子密度の低値、F₁(卵)の孵化率(受精 48 時間後)の低値、0.01 μ M(=9.59 μ g/L)のばく露区で F₁(卵)の受精率の低値、0.1 μ M(=95.9 μ g/L)以上のばく露区で F₁(5 日齢稚魚)の自由遊泳速度(明条件)の低値、1 μ M(=959 μ g/L)のばく露区で F₀ 雄の生殖腺体指数、F₁(5 日齢稚魚)の自由遊泳速度(暗条件)の低値、F₀ 雄の肥満度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、抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用

- Chen ら(2012)によって、デカブロモジフェニルエーテル 80、380、1,920 μ g/L(設定濃度)に受精後 2 時間未満胚から 14 日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(全身での濃度、発現量)が検討されている。その結果として、80 μ g/L 以上のばく露区でトランスサイレチン TTR mRNA 相対発現量の低値、トリヨードサイロニン/サイロキシン濃度比、甲状腺刺激ホルモン TSH β mRNA 相対発現量、甲状腺発達関連蛋白質 NKX 2.2 mRNA 相対発現量、サイログロブリン TG mRNA 相対発現量、甲状腺受容体 TR α mRNA 相対発現量、甲状腺受容体 TR β mRNA 相対発現量の高値、380 μ g/L 以上のばく露区でトランスサイレチン相対発現量の低値、トリヨードサイロニン濃度、サイログロブリン相対発現量、甲状腺発達関連蛋白質 PAX8 mRNA 相対発現量の高値、1,920 μ g/L のばく露区で生存率、体重、サイロキシン濃度、肝臓ウリジンジホスホグルクロニルトランスフェラーゼ UGT1 mRNA 相対発現量の低値、コルチコトロピン放出ホルモン CRH mRNA 相対発現量、ヨウ素輸送関連蛋白質 Nis mRNA 相対発現量、デオナーゼ Dio1 mRNA 相対発現量、デオナーゼ Dio2 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：甲状腺ホルモン様作用、抗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

(2) 甲状腺影響

- Kim ら(2009)によって、デカブロモジフェニルエーテル 5、40、320mg/kg/day を妊娠 6 日目から 13 日間経口投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、42 日齢雄仔動物において、40mg/kg/day 以上のばく露群で甲状腺絶対及び相対重量の高値、40mg/kg/day のばく露群で副腎絶対及び相対重量の低値、320mg/kg/day のばく露群で増加体重の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。また、42 日齢雌仔動物において、5 mg/kg/day のばく露群で血清中 17 β -エストラジオール濃度の低値、40mg/kg/day 以上のばく露群で副腎絶対及び相対重量の低値、320mg/kg/day のばく露群で子宮絶対及び相対重量の低値、血清中サイロキシン濃度の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗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(2010)によって、デカブロモジフェニルエーテル 100、300、600mg/kg/day を、10 日齢から 42 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、

100mg/kg/day 以上のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、300mg/kg/day 以上のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、肝臓絶対及び相対重量の高値、300mg/kg/day のばく露群で腹側前立腺絶対重量の低値、600mg/kg/day のばく露群で甲状腺絶対及び相対重量の高値、副腎絶対及び相対重量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—甲状腺軸への作用

- Tseng ら(2008)によって、デカブロモジフェニルエーテル 10、100、500、1,500mg/kg/day を妊娠0日目から18日間経口投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、10、100 及び 1,500mg/kg/day のばく露群で71日齢雄仔動物血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、1,500mg/kg/day のばく露群で71日齢雄仔動物肝臓中 EROD 活性の高値が認められたが、母動物体重、妊娠期間、1及び4日齢生存仔動物数、新生仔体重、雌雄離乳仔体重、新生仔の耳介展開日、新生仔の毛生日、新生仔の切歯萌出日、新生仔の毛生日、新生仔の眼瞼開裂日、新生仔の外耳道開口日、71日齢雄仔動物血清中サイロキシン濃度及び71日齢雄仔動物肝臓中 UDGPT 活性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

(3) 抗甲状腺ホルモン作用

- Xiong ら(2012)によって、デカブロモジフェニルエーテル 1、10、100、1,000pM(=0.000959、0.00959、0.0959、0.959µg/L)の濃度に24時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓繊維芽細胞 CV-1 (ヒト甲状腺ホルモン受容体 TRβ1 を発現)によるレポーターアッセイ(甲状腺ホルモン応答性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、デカブロモジフェニルエーテルは、10pM(=0.00959µg/L)以上の濃度でトリヨードサイロニン 100nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、デカブロモジフェニルエーテル 100pM(=0.0959µg/L)の濃度に17日間ばく露した Wistar ラット新生仔小脳プルキンエ初代培養細胞への影響が検討されている。その結果として、デカブロモジフェニルエーテルは、トリヨードサイロニン 10nM による樹状突起伸長を阻害した。

- Ibhazehiebo ら(2011)によって、デカブロモジフェニルエーテル 0.01、0.1、1、10、100、1,000pM(=0.00000959、0.0000959、0.000959、0.00959、0.0959、0.959µg/L)の濃度に24時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓繊維芽細胞 CV-1 (ヒト甲状腺ホルモン受容体 TRα1 を発現)によるレポーターアッセイ(甲状腺ホルモン応答性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、デカブロモジフェニルエーテルは、10pM(=0.00959µg/L)以上の濃度でトリヨードサイロニン 100nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、デカブロモジフェニルエーテル 0.01、0.1、1、10、100、1,000pM(=0.00000959、0.0000959、0.000959、0.00959、0.0959、0.959µg/L)の濃度に24時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓繊維芽細胞 CV-1 (ヒト甲状腺ホルモン受容体 TRβ1 を発現)によるレポーターアッセイ(甲状腺ホルモン応答性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、デカブロモジフェニルエーテルは、10pM(=0.00959µg/L)以上の濃度でトリヨードサイロニン 100nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、デカブロモジフェニルエーテル 100pM(=0.0959µg/L)の濃度に17日間ばく露した Wistar ラット新生仔小脳プルキンエ初代培養細胞への影響が検討されている。その結果として、デカブロモジフェニルエーテルは、トリヨードサイロニン 10nM による樹状突起伸長を阻害した。

参考文献

- Qin X, Xia X, Yang Z, Yan S, Zhao Y, Wei R, Li Y, Tian M, Zhao X, Qin Z and Xu X (2010) Thyroid disruption by technical decabromodiphenyl ether (DE-83R) at low concentrations in *Xenopus laevis*. *Journal of Environmental Sciences*, 22 (5), 744-751.
- Li W, Zhu L, Zha J and Wang Z (2011) Effects of decabromodiphenyl ether (BDE-209) on mRNA transcription of thyroid hormone pathway and spermatogenesis associated genes in Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*). *Environmental Toxicology*, DOI 10.1002/tox.
- He J, Yang D, Wang C, Liu W, Liao J, Xu T, Bai C, Chen J, Lin K, Huang C and Dong Q (2011) Chronic zebrafish low dose decabrominated diphenyl ether (BDE-209) exposure affected parental gonad development and locomotion in F₁ offspring. *Ecotoxicology*, 20 (8), 1813-1822.
- Chen Q, Yu L, Yang L and Zhou B (2012) Bioconcentration and metabolism of decabromodiphenyl ether (BDE-209) result in thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae. *Aquatic Toxicology*, 110-111, 141-148.
- Davies R and Zou E (2012) Polybrominated diphenyl ethers disrupt molting in neonatal *Daphnia magna*. *Ecotoxicology*, 21, 1371-1380.
- Tseng LH, Lee CW, Pan MH, Tsai SS, Li MH, Chen JR, Lay JJ and Hsu PC (2006) Postnatal exposure of the male mouse to 2,2',3,3',4,4',5,5',6,6'-decabrominated diphenyl ether: decreased epididymal sperm functions without alterations in DNA content and histology in testis. *Toxicology*, 224 (1-2), 33-43.
- Kim TH, Lee YJ, Lee E, Kim MS, Kwack SJ, Kim KB, Chung KK, Kang TS, Han SY, Lee J, Lee BM and Kim HS (2009) Effects of gestational exposure to decabromodiphenyl ether on reproductive parameters, thyroid hormone levels, and neuronal development in Sprague-Dawley rats offspring. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 72 (21-22), 1296-1303.
- Hardy ML, Schroeder R, Biesemeier J and Manor O (2002) Prenatal oral (gavage) developmental toxicity study of decabromodiphenyl ether in rats. *International Journal of Toxicology*, 21 (2), 83-91.
- Biesemeier JA, Beck MJ, Silberberg H, Myers NR, Ariano JM, Radovsky A, Freshwater L, Sved DW, Jacobi S, Stump DG, Hardy ML and Stedeford T (2011) An oral developmental neurotoxicity study of decabromodiphenyl ether (DecaBDE) in rats. *Birth Defects Research (Part B)*, 92 (1), 17-35.
- Lee E, Kim TH, Choi JS, Nabanata P, Kim NY, Ahn MY, Jung KK, Kang IH, Kim TS, Kwack SJ, Park KL, Kim SH, Kang TS, Lee J, Lee BM and Kim HS (2010) Evaluation of liver and thyroid toxicity in Sprague-Dawley rats after exposure to polybrominated diphenyl ether BDE-209. *Journal of Toxicological Sciences*, 35 (4), 535-545.

- Tseng LH, Li MH, Tsai SS, Lee CW, Pan MH, Yao WJ and Hsu PC (2008) Developmental exposure to decabromodiphenyl ether (PBDE 209): effects on thyroid hormone and hepatic enzyme activity in male mouse offspring. *Chemosphere*, 70 (4), 640-647.
- Zhou T, Ross DG, deVito MJ and Crofton KM (2001) Effects of short-term *in vivo* exposure to polybrominated diphenyl ethers on thyroid hormones and hepatic enzyme activities in weanling rats. *Toxicological Sciences*, 61 (1), 76-82.
- Johansson N, Viberg H, Fredriksson A and Eriksson P (2008) Neonatal exposure to deca-brominated diphenyl ether (PBDE 209) causes dose-response changes in spontaneous behaviour and cholinergic susceptibility in adult mice. *Neurotoxicology*, 29 (6), 911-919.
- Rice DC, Reeve EA, Herlihy A, Zoeller RT, Thompson WD and Markowski VP (2007) Developmental delays and locomotor activity in the C57BL6/J mouse following neonatal exposure to the fully-brominated PBDE, decabromodiphenyl ether. *Neurotoxicology and Teratology*, 29 (4), 511-520.
- Viberg H, Fredriksson A and Eriksson P (2007) Changes in spontaneous behaviour and altered response to nicotine in the adult rat, after neonatal exposure to the brominated flame retardant, decabrominated diphenyl ether (PBDE 209). *Neurotoxicology*, 28 (1), 136-142.
- Kojima H, Takeuchi S, Uramaru N, Sugihara K, Yoshida T and Kitamura S (2009) Nuclear hormone receptor activity of polybrominated diphenyl ethers and their hydroxylated and methoxylated metabolites in transactivation assays using Chinese hamster ovary cells. *Environmental Health Perspectives*, 117 (8), 1210-1218.
- Kwiecińska P, Wróbel A and Gregoraszczyk EL (2011) Combinatory effects of PBDEs and 17 β -estradiol on MCF-7 cell proliferation and apoptosis. *Pharmacological Reports*, 63 (1), 189-194.
- Villeneuve DL, Kannan K, Priest BT and Giesy JP (2002) *In vitro* assessment of potential mechanism-specific effects of polybrominated diphenyl ethers. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21 (11), 2431-2433.
- Xiong Y, Ibhazehiebo K, Iwasaki T and Koibuchi N (2012) An *in vitro* method to study the effects of thyroid hormone-disrupting chemicals on neuronal differentiation. *Neurotoxicology*, 33 (4), 753-757.
- Ibhazehiebo K, Iwasaki T, Kimura-Kuroda J, Miyazaki W, Shimokawa N and Koibuchi N (2011) Disruption of thyroid hormone receptor-mediated transcription and thyroid hormone-induced Purkinje cell dendrite arborization by polybrominated diphenyl ethers. *Environmental Health Perspectives*, 119 (2), 168-175.
- Chao HR, Shy CG, Wang SL, Chen SC, Koh TW, Chen FA, Chang-Chien GP and Tsou TC (2010) Impact of non-occupational exposure to polybrominated diphenyl ethers on menstruation characteristics of reproductive-age females. *Environment International*, 36 (7), 728-735.

Chao HR, Wang SL, Lee WJ, Wang YF and Papke O (2007) Levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in breast milk from central Taiwan and their relation to infant birth outcome and maternal menstruation effects. *Environment International*, 33 (2), 239-245.

Shy CG, Huang HL, Chao HR and Chang-Chien GP (2012) Cord blood levels of thyroid hormones and IGF-1 weakly correlate with breast milk levels of PBDEs in Taiwan. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 215 (3), 345-351.

Zota AR, Park JS, Wang Y, Petreas M, Zoeller RT and Woodruff TJ (2011) Polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated polybrominated diphenyl ethers, and measures of thyroid function in second trimester pregnant women in California. *Environmental Science and Technology*, 45 (18), 7896-7905.

Eggesbø M, Thomsen C, Jorgensen JV, Becher G, Odland JO and Longnecker MP (2011) Associations between brominated flame retardants in human milk and thyroid-stimulating hormone (TSH) in neonates. *Environmental Research*, 111 (6), 737-743.

(平成 25 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 2-2 より抜粋)