

2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン(ベンゾフェノン-2) (CAS no. 131-55-5)

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

2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン(ベンゾフェノン-2)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、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、ステロイドホルモン合成経路への影響を示すこと、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、抗甲状腺ホルモン作用、甲状腺ペルオキシダーゼへの影響、ステロイド合成経路への影響を示すことが示唆された。

(1) 生態影響

- Weisbrod ら(2007)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 10、100、1,000、5,000、10,000 μ g/L(設定濃度)に 15 日間ばく露した成熟雌雄ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響が検討されている。その結果として、1,000 μ g/L 以上のばく露区で雄血漿中ビテロゲニン濃度の高値、雄精巢中生殖細胞の発達遅延(精原細胞数が占める率の高値)、雌卵巢中卵母細胞の発達遅延(前卵黄形成期卵胞数が占める率の高値)、1,000、10,000 μ g/L のばく露区で雄繁殖結節(nuptial tubercle)数の低値、5,000 μ g/L 以上のばく露区で雌生殖腺体指数の低値、10,000 μ g/L のばく露区で雄肥満度(condition factor)、雄生殖腺体指数の低値が認められた。なお、雌の生存率、体重、体長、血漿中ビテロゲニン濃度、肥満度、雄の生存率、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：エストロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Haselman ら(2016)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 1,600 \pm 100、3,500 \pm 200、6,100 \pm 100 μ g/L(測定濃度、設定濃度 1,500、3,000、6,000 μ g/L に相当)に Nieuwkoop & Faber (NF) stage 8 から NF stage 62 までばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)幼生への影響が検討されている。その結果として、1,600 μ g/L 以上のばく露区で血漿中ビテロゲニン濃度(遺伝的雌雄)、甲状腺濾胞上皮細胞の軽度な過形成発生率の高値、3,500 μ g/L 以上のばく露区で甲状腺の中程度の肥大発生率、甲状腺濾胞上皮細胞の中程度の腫大発生率の高値、3,500 μ g/L 以上のばく露区で遺伝的雌の肝臓体指数の高値(6,100 μ g/L 区では低値)、6,100 μ g/L のばく露区で体重(遺伝的雌雄)、体長(snout-vent length)(遺伝的雌雄)の低値、死亡率の高値が認められた。

更に、上記 NF stage 62 到達日中央値から 10 週間継続ばく露したアフリカツメガエル(*X. laevis*)幼若個体への影響が検討されている。その結果として、1,600 μ g/L 以上のばく露区で遺伝的雌における卵巣発達段階及び卵管発達段階の低値、遺伝的雄における軽微な精巣卵の発生率及び精巣の卵巣への転換発生率の高値、3,500 μ g/L 以上のばく露区でウォルフ管の発達段階(遺伝的雌雄)の高値、6,100 μ g/L のばく露区で死亡率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、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- Thienpont ら(2011)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 1~100 μ M(=246~24,600 μ g/L、設定濃度)に受精 48 時間後から 3 日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*) 卵稚仔への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 19.1 μ M(=4,700 μ g/L)で甲状腺濾胞内サイロキシン濃度(IT4C: intrafollicular T4-content)の濃度依存的な低値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用

- Kunz と Fent (2009)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 10、100、1,000、5,000、10,000 μ g/L (設定濃度)に 2~3 ヶ月齢から 14 日間ばく露した幼若ファットヘッドミノール(*Pimephales promelas*)への影響(雌雄混合)が検討されている。その結果として、5,000 μ g/L 以上のばく露区で全身中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。なお、肥満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：エストロゲン様作用

(2) 生殖影響

- Kim ら(2011)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 50mg/kg を 5 週齢に単回腹腔内投与した雄 C57BL/6J(B6)マウスへの影響が検討されている。その結果として、血清中テストステロン濃度、精巣中 *StAR* mRNA 相対発現量、精巣中 P450c17 mRNA 相対発現量、精巣中 P450scc 蛋白質相対発現量の低値、精巣中 3 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ mRNA 相対発現量、精巣中 3 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ蛋白質相対発現量の高値が認められた。なお、精巣中テストステロン濃度、精巣中 *StAR* 蛋白質相対発現量、精巣中 P450c17 蛋白質相対発現量、精巣中 P450scc 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：ステロイドホルモン合成経路への影響

(3) エストロゲン作用

- Schlecht ら(2006)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 10、33、100、333、1,000mg/kg/day を 5 日間経口投与した雌 SD ラット(卵巣摘出处置、投与開始まで 2 週間馴養)への影響が検討されている。その結果として、33mg/kg/day 以上のばく露群で下垂体中 TERP1 (truncated エストロゲン受容体蛋白質 1) mRNA 相対発現量の高値、100mg/kg/day 以上のばく露群で血清中コレステロール濃度、血清中高密度リポ蛋白質濃度の低値、子宮相対重量(wet)、子宮中 C3 (complement 蛋白質 3) mRNA 相対発現量、子宮中 IGF1 (インシュリン様成長因子 1) mRNA 相対発現量の高値、333mg/kg/day 以上のばく露群で下垂体中 LH β (黄体形成ホルモン β -サブユニット) mRNA 相対発現量、下垂体中 LH α (黄体形成ホルモン α -サブユニット) mRNA 相対発現量、血清中低密度リポ蛋白質濃度の低値、子宮中 ER β (エストロゲン受容体 β) mRNA 相対発現量の高値、1,000mg/kg/day のばく露群で肝臓中 IGF1 (インシュリン様成長因子 1) mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、血清中レプチン濃度には影響は認められなかった。
- Koda ら(2005)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 100、250、625mg/kg/day を 13~14 週齢から 3 日間皮下投与した雌 SD ラット雌(卵巣摘出处置、投与開始まで 2 週間馴養)への影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で子宮絶対及び相対重量(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。
- Yamasaki ら(2003a)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 40、200、800mg/kg/day を 19 日齢から 3 日間皮下投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、

200mg/kg/day 以上のばく露群で子宮絶対及び相対重量(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。

また、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.00246、0.0246、0.246、2.46、24.6、246、2,460 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト子宮頸がん細胞 HeLa (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポーターアッセイ(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、ルシフェラーゼ発現誘導が認められた(作用濃度の記載不明瞭)。

- Yamasaki ら(2003b)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 40、200、800mg/kg/day を 19 日齢から 3 日間皮下投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、200mg/kg/day 以上のばく露群で子宮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。
- Schlecht ら(2004)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 250、1,000mg/kg/day を 5 日間経口投与した雌 SD ラット雌(卵巣摘出处置、投与開始まで 2 週間馴養)への影響(最終投与 4 時間後)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)、1,000mg/kg/day のばく露群で子宮中 ERR1 (エストロゲン受容体関連受容体 1) mRNA 相対発現量、子宮中 ER α (エストロゲン受容体 α) mRNA 相対発現量、子宮中 ER β (エストロゲン受容体 β) mRNA 相対発現量、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、下垂体及び甲状腺中 AhR (芳香族炭化水素受容体) mRNA 相対発現量の低値、甲状腺中 ER β (エストロゲン受容体 β) mRNA 相対発現量の高値が認められた。
- Ohta ら(2012)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 30、100、300、1,000mg/kg/day を 8 週齢から 7 日間経口投与した雌 C57BL/6J マウス(卵巣摘出处置、投与開始まで 2 週間馴養)への影響が検討されている。その結果として、1,000mg/kg/day のばく露群で子宮絶対重量の高値が認められた。

また、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 30、100、300、1,000mg/kg/day を 8 週齢から 7 日間皮下投与した雌 C57BL/6J マウス(卵巣摘出处置、投与開始まで 2 週間馴養)への影響が検討されている。その結果として、300mg/kg/day 以上のばく露群で子宮絶対重量の高値が認められた。

- Matsumoto ら(2005)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100 μ M(=2.46、7.38、24.6、73.8、246、738、2,460、7,380、24,600 μ g/L)の濃度に 2 日間ばく露したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHOOSER によるレポーターアッセイ(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アルカリ性ホスファターゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、0.03 μ M(=7.38 μ g/L)以上の濃度区でアルカリ性ホスファターゼ発現誘導が認められた。

また、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 0.1、0.3、1、3、10、30、100 μ M(=24.6、73.8、246、738、2,460、7,380、24,600 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、0.3 μ M(=73.8 μ 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 1 μ M 共存下で消失した。

- Suzuki ら(2005)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 0.01、0.1、1、10、100 μ M(=2.46、24.6、246、2,460、24,600 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 (ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(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 0.30μM(=74μg/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

- Molina-Molina ら(2008)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100μM(=2.46、7.38、24.6、73.8、246、738、2,460、7,380、24,600μg/L)の濃度に16時間ばく露したヒト乳がん細胞 HELN-rtERα (HeLa 由来、ニジマスエストロゲン受容体 α を安定発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲ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、0.1μM(=24.6μg/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、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100μM(=2.46、7.38、24.6、73.8、246、738、2,460、7,380、24,600μg/L)の濃度に16時間ばく露したヒト乳がん細胞 HELN-ERβ (HeLa 由来、ヒトエストロゲン受容体 β を安定発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲ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、0.3μM(=73.8μg/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。なお、細胞増殖試験(10日間)においては、0.1μM(=24.6μg/L)以上の濃度区で細胞増殖の阻害が認められた。

また、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100μM(=2.46、7.38、24.6、73.8、246、738、2,460、7,380、24,600μg/L)の濃度に16時間ばく露したヒト乳がん細胞 HELN-ERα (HeLa 由来、ヒトエストロゲン受容体 α を安定発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲ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、1μM(=246μg/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。なお、細胞増殖試験(10日間)においては、0.1μM(=24.6μg/L)以上の濃度区で細胞増殖の阻害が認められた。

また、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100μM(=2.46、7.38、24.6、73.8、246、738、2,460、7,380、24,600μg/L)の濃度に16時間ばく露したヒト乳がん細胞 MELN (MCF-7 由来、ヒトエストロゲン受容体 α 陽性)によるレポーターアッセイ(エストロゲ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、1μM(=246μg/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、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 1、3、10、30、100μM(=246、738、2,460、7,380、24,600μg/L)の濃度に4時間ばく露したニジマス肝臓細胞への影響が検討されている。その結果として、3μM(=738μg/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(ただし、100μM では細胞毒性が確認された)。

また、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100μM(=2.46、7.38、24.6、73.8、246、738、2,460、7,380、24,600μg/L)の濃度に16時間ばく露したヒト乳がん細胞 HELN (HeLa 由来)によるレポーターアッセイ(エストロゲ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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。

(4) 抗エストロゲン作用

- Yamasaki ら(2003a)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 40、200、800mg/kg/day を19日齢から3日間皮下投与(17α-エチニルエストラジオール 0.6μg/kg/day を同時皮下投与)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、40、200mg/kg/day のばく露群で子宮絶対重量(blotted)の低値(800mg/kg/day 群では影響なし)、200mg/kg/day のばく露群で子

宮相対重量(blotted)の低値(800mg/kg/day 群では高値)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、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 0.00001~100 μ M(=0.00246~24,600 μ g/L)の濃度で標識 17 β -エストラジオール 5 nM 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、結合阻害が認められた(作用濃度の記載不明瞭、力価として 17 β -エストラジオールの 0.0925%に相当)。

なお、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.00246、0.0246、0.246、2.46、24.6、246、2,460 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(17 β -エストラジオール 25pM 共存下)したヒト子宮頸がん細胞 HeLa (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポーターアッセイ(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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。

● Yamasaki ら(2003b)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 40、200、800mg/kg/day を 19 日齢から 3 日間皮下投与(17 α -エチニルエストラジオール 0.6 μ g/kg/day を同時皮下投与)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、40、200mg/kg/day のばく露群で子宮絶対重量の低値(800mg/kg/day 群では影響なし)、200mg/kg/day のばく露群で子宮相対重量の低値(800mg/kg/day 群では高値)が認められた。なお、体重には影響は認められなかった。

● Ohta ら(2012)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 30、100、300、1,000mg/kg/day を 8 週齢から 7 日間経口投与(17 α -エチニルエストラジオール 0.6 μ g/kg/day を同時皮下投与)した雌 C57BL/6J マウス(卵巣摘出处置、投与開始まで 2 週間馴養)への影響が検討されている。その結果として、1,000mg/kg/day のばく露群で子宮絶対重量の低値が認められた。

また、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 30、100、300、1,000mg/kg/day を 8 週齢から 7 日間皮下投与(17 α -エチニルエストラジオール 0.6 μ g/kg/day を同時皮下投与)した雌 C57BL/6J マウス(卵巣摘出处置、投与開始まで 2 週間馴養)への影響が検討されている。その結果として、100、300mg/kg/day のばく露群で子宮絶対重量の低値が認められた(1,000mg/kg/day 群では高値)。

● Matsumoto ら(2005)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン(試験濃度範囲の記載なし)のヒトエストロゲン受容体 β へのエストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182,780 1 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 0.18 μ M(=44 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

また、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン(試験濃度範囲の記載なし)のヒトエストロゲン受容体 α へのエストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182,780 1 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 0.29 μ M(=71 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

● Molina-Molina ら(2008)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100 μ M(=2.46、7.38、24.6、73.8、246、738、2,460、7,380、24,600 μ g/L)の濃度に 3 時間ばく露(標識 17 β -エストラジオール 0.3nM 共存下)したヒト乳がん細胞 HELN-rtER α (HeLa 由来、ニジマスエストロゲン受容体 α を安定発現)による結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、0.03 μ M(=7.38 μ g/L)以上の濃度区で結合阻害が認められた。

また、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100 μ M(=2.46、7.38、24.6、73.8、246、738、2,460、7,380、24,600 μ g/L)の濃度に 3 時間ばく露(標

識 17 β -エストラジオール 0.1nM 共存下)したヒト乳がん細胞 HELN-ER β (HeLa 由来、ヒトエストロゲン受容体 β を安定発現)による結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、0.03 μ M(=7.38 μ g/L)以上の濃度区で結合阻害が認められた。

また、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100 μ M(=2.46、7.38、24.6、73.8、246、738、2,460、7,380、24,600 μ g/L)の濃度に3時間ばく露(標識 17 β -エストラジオール 0.1nM 共存下)したヒト乳がん細胞 HELN-ER α (HeLa 由来、ヒトエストロゲン受容体 α を安定発現)による結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=24.6 μ g/L)以上の濃度区で結合阻害が認められた。

(5) 抗アンドロゲン作用

- Molina-Molina ら(2008)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 μ M(=2.46、7.38、24.6、73.8、246、738、2,460 μ g/L)の濃度に40時間ばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 0.2nM 共存下)したヒト前立腺がん細胞 PALM (PC3 系統、ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(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、0.3 μ M(=73.8 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。
- Suzuki ら(2005)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 0.01、0.1、1、10、100 μ M(=2.46、24.6、246、2,460、24,600 μ g/L)の濃度に24時間ばく露(5 α -ジヒドロテストステロン 0.1nM 共存下)したマウス胎仔線維芽細胞 NIH3T3 (ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(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 1.53 μ M(=377 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。

(6) 抗甲状腺ホルモン作用

- Zhang ら(2015)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 10 μ M(=2,460 μ g/L)までの濃度でヒトトランスサイレチンによる対標識サイロキシン結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 0.62 μ M(=153 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

(7) 甲状腺ペルオキシダーゼへの影響(甲状腺ホルモン合成阻害作用)

- Paul ら(2014)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 0.0001~100 μ M(=0.0246~24,600 μ g/L)の濃度で雄 LE ラット甲状腺由来ミクロソームへの影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 0.16 μ M(=39.4 μ g/L)で濃度依存的な TPO 活性(グアイアコールを基質とする)の阻害が認められた。
- Song ら(2011)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 1 μ M(=246 μ g/L)の濃度でヒト甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO、ヒト甲状腺がん細胞 FTC-238/TPO に遺伝子導入し大量発現)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 0.16 μ M(=39.4 μ g/L)で濃度依存的な TPO 活性(グアイアコールを基質とする)の阻害が認められた。

(8) ステロイド合成経路への影響

- Kim ら(2011)によって、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 30 μ M(=7、380 μ g/L)の濃度にばく露(300 μ M 8Br-cAMP 共存下)したマウスライディッヒ細胞 MA-10 への影響(mRNA 相対発現量は8時間、ホルモン産生量は36時間後)が検討されている。その結果として、プロゲス

テロン産生量、精巢中 P450c17 mRNA 相対発現量、精巢中 P450scc mRNA 相対発現量の低値、*Star* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン 30 μ M(=7、380 μ g/L)の濃度によく露(30nM トリヨードサイロニン及び300 μ M 8Br-cAMP 共存下)したマウスライディッヒ細胞 MA-10 への影響(mRNA 相対発現量は8時間、ホルモン産生量は36時間後)が検討されている。その結果として、プロゲステロン産生量、テストステロン産生量、精巢中 P450c17 mRNA 相対発現量、精巢中 P450scc mRNA 相対発現量の低値、*Star* mRNA 相対発現量、3 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 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：ステロイド合成経路への影響

参考文献

- Weisbrod CJ, Kunz PY, Zenker AK and Fent K (2007) Effects of the UV filter benzophenone-2 on reproduction in fish. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 225 (3), 255-266.
- Haselman JT, Sakurai M, Watanabe N, Goto Y, Onishi Y, Ito Y, Onoda Y, Kosian PA, Korte JJ, Johnson RD, Iguchi T and Degitz SJ (2016) Development of the Larval Amphibian Growth and Development Assay: Effects of benzophenone-2 exposure in *Xenopus laevis* from embryo to juvenile. *Journal of Applied Toxicology*, 36 (12), 1651-1661.
- Thienpont B, Tingaud-Sequeira A, Prats E, Barata C, Babin PJ and Raldua D (2011) Zebrafish eleutheroembryos provide a suitable vertebrate model for screening chemicals that impair thyroid hormone synthesis. *Environmental Science & Technology*, 45 (17), 7525-7532.
- Kunz PY and Fent K (2009) Estrogenic activity of ternary UV filter mixtures in fish (*Pimephales promelas*) - an analysis with nonlinear isobolograms. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 234 (1), 77-88.
- Kim Y, Ryu JC, Choi HS and Lee K (2011) Effect of 2,2',4,4'-tetrahydroxybenzophenone (BP2) on steroidogenesis in testicular Leydig cells. *Toxicology*, 288 (1-3), 18-26.
- Schmutzler C, Bacinski A, Gotthardt I, Huhne K, Ambrugger P, Klammer H, Schlecht C, Hoang-Vu C, Gruters A, Wuttke W, Jarry H and Kohrle J (2007) The ultraviolet filter benzophenone 2 interferes with the thyroid hormone axis in rats and is a potent *in vitro* inhibitor of human recombinant thyroid peroxidase. *Endocrinology*, 148 (6), 2835-2844.
- Schlecht C, Klammer H, Wuttke W and Jarry H (2006) A dose-response study on the estrogenic activity of benzophenone-2 on various endpoints in the serum, pituitary and uterus of female rats. *Archives of Toxicology*, 80 (10), 656-661.
- 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.
- Yamasaki K, Takeyoshi M, Yakabe Y, Sawaki M and Takatsuki M (2003a) Comparison of the reporter gene assay for ER-alpha antagonists with the immature rat uterotrophic assay of 10 chemicals. *Toxicology Letters*, 142 (1-2), 119-131.
- Seidlová-Wuttke D, Jarry H, Christoffel J, Rimoldi G and Wuttke W (2005) Effects of bisphenol-A (BPA), dibutylphtalate (DBP), benzophenone-2 (BP2), procymidone (Proc), and linurone (Lin) on fat tissue, a variety of hormones and metabolic parameters: a 3 months comparison with effects of estradiol (E2) in ovariectomized (ovx) rats. *Toxicology*, 213 (1-2), 13-24.

- Yamasaki K, Takeyoshi M, Sawaki M, Imatanaka N, Shinoda K and Takatsuki M (2003b) Immature rat uterotrophic assay of 18 chemicals and Hershberger assay of 30 chemicals. *Toxicology*, 183 (1-3), 93-115.
- 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.
- Ohta R, Takagi A, Ohmukai H, Marumo H, Ono A, Matsushima Y, Inoue T, Ono H and Kanno J (2012) Ovariectomized mouse uterotrophic assay of 36 chemicals. *Journal of Toxicological Sciences*, 37 (5), 879-889.
- Matsumoto H, Adachi S and Suzuki Y (2005) [Estrogenic activity of ultraviolet absorbers and the related compounds]. *Yakugaku Zasshi. Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 125 (8), 643-652.
- Suzuki T, Kitamura S, Khota R, Sugihara K, Fujimoto N and Ohta S (2005) Estrogenic and antiandrogenic activities of 17 benzophenone derivatives used as UV stabilizers and sunscreens. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 203 (1), 9-17.
- Molina-Molina JM, Escande A, Pillon A, Gomez E, Pakdel F, Cavailès V, Olea N, Aït-Aïssa S and Balaguer P (2008) Profiling of benzophenone derivatives using fish and human estrogen receptor-specific *in vitro* bioassays. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 232 (3), 384-395.
- Zhang J, Kamstra JH, Ghorbanzadeh M, Weiss JM, Hamers T and Andersson PL (2015) *In Silico* Approach To Identify Potential Thyroid Hormone Disruptors among Currently Known Dust Contaminants and Their Metabolites. *Environmental Science & Technology*, 49 (16), 10099-10107.
- Paul KB, Hedge JM, Rotroff DM, Hornung MW, Crofton KM and Simmons SO (2014) Development of a thyroperoxidase inhibition assay for high-throughput screening. *Chemical Research in Toxicology*, 27 (3), 387-399.
- Song M, Kim YJ, Song MK, Choi HS, Park YK and Ryu JC (2011) Identification of classifiers for increase or decrease of thyroid peroxidase activity in the FTC-238/hTPO recombinant cell line. *Environmental Science & Technology*, 45 (18), 7906-7914.
- Rachoń D, Rimoldi G and Wuttke W (2006) *In vitro* effects of benzophenone-2 and octyl-methoxycinnamate on the production of interferon-gamma and interleukin-10 by murine splenocytes. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 28 (3), 501-510.
- Bae J, Kim S, Kannan K and Buck Louis GM (2016) Couples' urinary concentrations of benzophenone-type ultraviolet filters and the secondary sex ratio. *Science of the Total Environment*, 543 (Pt A), 28-36.

Buck Louis GM, Barr DB, Kannan K, Chen Z, Kim S and Sundaram R (2016) Paternal exposures to environmental chemicals and time-to-pregnancy: overview of results from the LIFE study. *Andrology*, 4 (4), 639-647.

Buck Louis GM, Kannan K, Sapra KJ, Maisog J and Sundaram R (2014) Urinary concentrations of benzophenone-type ultraviolet radiation filters and couples' fecundity. *American Journal of Epidemiology*, 180 (12), 1168-1175.

Kunisue T, Chen Z, Buck Louis GM, Sundaram R, Hediger ML, Sun L and Kannan K (2012) Urinary concentrations of benzophenone-type UV filters in U.S. women and their association with endometriosis. *Environmental Science & Technology*, 46 (8), 4624-4632.

(平成 29 年度第 1 回 EXTEND2016 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料 1-1 より抜粋)