

資料 1

化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価について（案）

I. 平成 28 年度に実施した文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)について

平成 27 年度に信頼性評価を実施する対象として選定した物質のうち、表 1 に記載された 6 物質について平成 28 年度に信頼性評価を実施した。

表 1 平成 28 年度に信頼性評価を実施した 6 物質

	物質名	選定年度	信頼性評価 の実施年度
1	クロルピリホス*	平成 27 年度	平成 28 年度
2	ジメトエート*	平成 27 年度	平成 28 年度
3	エチレングリコールモノメチルエーテル*	平成 27 年度	平成 28 年度
4	エチレングリコールモノエチルエーテル*	平成 27 年度	平成 28 年度
5	トリクロロホン又は DEP*	平成 27 年度	平成 28 年度
6	4-ビニル-1-シクロヘキセン*	平成 27 年度	平成 28 年度

* PRTR 第一種指定化学物質であって化学物質環境実態調査結果及び要調査項目等存在状況調査結果にて不検出であった物質

表 2 平成 27 年度に信頼性評価の対象とする 18 物質

	名称	主な用途	選定根拠 となった 調査区分 の記号**	
1	1,1-ジクロロエチレン (塩化ビニリデン)	包装フィルム、紙やプラスチックフィルム類のコーティング剤 ²⁾	①	報告済み
2	プロピコナゾール*	農薬 (殺菌剤) ³⁾	③	
3	tert-ブチルアルコール	各種有機合成原料、試薬 ²⁾	①及び②	
4	酢酸クロルマジノン	医薬 (黄体ホルモン剤) ¹⁾	①	
5	チオ尿素(チオウレア)	有機合成触媒、医薬・写真薬原料、樹脂加工剤配合剤 ²⁾	①	
6	2-エチルヘキサン酸*	ペンキのドライヤー、合成原料 (グリース)、安定剤 (塩化ビニル樹脂用) ³⁾	③	
7	エチレンオキシド*	合成原料 (エチレングリコール、エタノールアミン、1,4-ジオキサン、合成原料 (エチレングリコール、エタノールアミン、1,4-ジオキサン、界面活性剤)、殺菌剤) ³⁾	③	
8	クロロタロニル又はTPN*	農薬 (殺菌剤) ³⁾	③	
9	ジラム*	農薬 (殺菌剤)、加硫促進剤 (チウラム系) ³⁾	③	
10	マンゼブ又はマンコゼブ*	農薬 (殺菌剤) ³⁾	③	
11	マンネブ*	農薬 (殺菌剤) ³⁾	③	
12	リニュロン*	農薬 (除草剤) ³⁾	③	
13	クロルピリホス*	農薬 (殺虫剤) ³⁾	③	今回報告
14	ジメトエート*	農薬 (殺虫剤) ³⁾	③	
15	エチレングリコールモノメチルエーテル*	溶媒 (各種樹脂用、印刷インキ、ポリサルファイトゴム製造用)、電解コンデンサー、ガソリン添加剤 ³⁾	③	
16	エチレングリコールモノエチルエーテル*	溶媒 (各種樹脂用、印刷インキ)、医薬品抽出剤 ³⁾	③	
17	トリクロルホン又はDEP*	農薬 (殺虫剤) ³⁾	③	
18	4-ビニル-1-シクロヘキセン*	合成原料 (難燃剤、塗料) ³⁾	③	

* PRTR 第一種指定化学物質

- 1) 製品評価技術基盤機構、化学物質情報提供システム (CHRIP)
(<http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>)
2) 化学工業日報社、16514 の化学商品(2014)及びバックナンバー
3) 環境省、PRTR インフォメーション広場 対象物質情報
(http://www.env.go.jp/chemi/prtr/archive/target_chemi.html)

**選定根拠となった調査区分の記号

- ① : 化学物質環境実態調査
② : 公共用水域水質測定結果
③ : PRTR 第一種指定化学物質であって化学物質環境実態調査結果及び要調査項目等存在状況調査結果にて不検出であった物質

II. 平成 28 年度に実施した文献情報に基づく影響評価(信頼性評価)の結果について

平成 28 年度に信頼性評価を実施した 6 物質について、その評価結果及び信頼性の認められた文献情報から示唆された作用について物質ごとに表 3 に示した。

表 3 平成 28 年度に信頼性評価を実施した 6 物質の評価結果

		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	その他
1	クロルピリホス	○	○	—	○	—	○	○
2	ジメトエート	—	—	—	—	○	○	○
3	エチレングリコールモノメチルエーテル	—	—	—	—	—	—	○
4	エチレングリコールモノエチルエーテル	—	—	—	—	○	○	○
5	トリクロロホン又は DEP	—	—	—	—	—	—	○
6	4-ビニル-1-シクロヘキセン	—	—	—	—	—	—	○

○：既存知見から示唆された作用

1. 平成 28 年度に実施した 6 物質の信頼性評価のまとめ

(1) 内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る 6 物質

*クロルピリホス：動物試験の報告において、エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、インスリン分泌促進作用、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、副甲状腺への作用、視床下部—下垂体後葉軸への作用、甲状腺ホルモン合成への影響、脱皮ホルモン合成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、抗黄体形成ホルモン作用、ステロイド代謝への影響、胎盤ホルモン合成への影響、エストロゲン代謝への影響を示すこと、疫学的調査の報告において、抗アロマターゼ様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆されたため

*ジメトエート：動物試験の報告において、テストステロン合成抑制、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、甲状腺ホルモン合成への影響を示すこと、試験管内試験の報告において、テストステロン合成阻害、エストロゲン作用を示すことが示唆されたため

*エチレングリコールモノメチルエーテル：動物試験の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用(エストロゲンは抑制、プロゲステロンは促進)、視床下部

一下垂体（プロラクチン）軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗プロゲステロン作用を示すことが示唆されたため

*エチレングリコールモノエチルエーテル：動物試験の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体軸への作用を示すことが示唆されたため

*トリクロロホン：動物試験の報告において、魚類の肝臓への影響を示すこと、試験管内試験の報告において、プロゲステロン産生阻害を示すことが示唆されたため

*4-ビニル-1-シクロヘキセン：動物試験の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆されたため

(2)現時点では試験対象物質としない物質

今回は、該当する物質はなかった。

I. クロルピリホス

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

クロルピリホスの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、発達影響、甲状腺影響、神経及び行動影響(アセチルコリンエステラーゼ阻害を主旨とする報告以外)、糖、脂質及びカルシウム代謝影響、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用、甲状腺ホルモン作用、抗甲状腺ホルモン作用、抗黄体形成ホルモン作用、ライディッヒ細胞への影響、乳がん細胞への影響、アストロサイトへの影響、グリオーマ細胞への影響、褐色細胞腫細胞細胞への影響、胎盤絨毛性がん細胞への影響、ステロイド代謝への影響、ムスカリン受容体への影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

(1)生態影響

⑤Volz ら(2003)によって、クロルピリホス(Dow Elanco Company、純度 99.8%technical grade) 0.117±0.021、0.193±0.029µg/L(測定濃度)に 45 日間ばく露した成熟テナガエビ科の一種グラスシユリンブ(*Palaemonetes pugio*)への影響が検討されている。その結果として、0.117µg/L 以上のばく露区で抱卵雌の全身中エクジステロイド類濃度(総蛋白質重量当)の高値が認められた。なお、生存率、抱卵雌の体長、抱卵雌の体重、生存雌の抱卵率、抱卵雌の全身中ピテロゲニン濃度(総蛋白質重量当)、抱卵雌の全身中コレステロール濃度(総蛋白質重量当)には影響は認められなかった。(6394)(評価結果の略号：△○P)

想定される作用メカニズム：脱皮ホルモン合成への影響

⑦Richards と Kendall(2003)によって、クロルピリホス(Chem Service、純度 99.2%) 0.1、1、10、100、1,000µg/L(設定濃度)に Nieuwkoop & Faber stage 14 から 96 時間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、1、1,000µg/L のばく露区で体長の低値、1、10、1,000µg/L のばく露区で遊泳活性の有意な高値、100µg/L 以上のばく露区で体重の低値が認められた。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度 99.2%)0.1、1、10、100、1,000µg/L(設定濃度)に Nieuwkoop & Faber stage 46 から 96 時間ばく露したアフリカツメガエル(*X. laevis*)への影響が検討されている。その結果として、0.1、10、100、1,000µg/L のばく露区で体長、遊泳活性の低値、100µg/L 以上のばく露区で体重の低値が認められた。(13495)(△×)

想定される作用メカニズム：毒性

⑨Bernabò ら(2011a)によって、クロルピリホス(Chem Service、純度 99.5%) 25、50µg/L(設定濃度)に Gosner Stage 25(自発摂食行動開始)から Gosner Stage 46(尾吸収、変態完了)まで約 57 日間ばく露したアカガエル属の一種ダルマチアアカガエル(*Rana delmatina*)への影響が検討されている。その結果として、25µg/L 以上のばく露区で表現型上の雄性比の低値、間性出現率の高値が認められた。なお、死亡率、体重、鼻・排泄口長、Gosner Stage 42 到達率及び所要日数、Gosner Stage 46 到達率及び所要日数には影響は認められなかった。(13441)(△○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用又は抗アンドロゲン様作用(ただし、雌性化、脱雄性化のメカニズムは不明)

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

①Zalizniak と Nugegoda(2006)によって、クロルピリホス 0.005、0.025、0.05、0.25 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 24 時間未満齢から 21 日間ばく露したミジンコの一種(*Daphnia carinata*) F_0 への影響が検討されている。その結果として、0.005 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産仔数の低値、0.005、0.05、0.25 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で内的自然増加率の低値、0.025 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で体長の低値、0.25 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で生存率の低値、初出産に至るまでの所要日数の早期化が認められた。

また、更に、クロルピリホス 0.005、0.025、0.05 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 24 時間未満齢から 21 日間ばく露したミジンコの一種(*D. carinata*) F_1 (上記 F_0 が出産)への影響が検討されている。その結果として、0.005 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で内的自然増加率の低値、初出産に至るまでの所要日数の遅延、0.05 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で総産仔数の高値が認められた。なお、生存率、体長には影響は認められなかった。(13485)

②Palma ら(2009a)によって、クロルピリホス 0.01、0.03、0.09、0.18、0.3 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 24 時間未満齢から 21 日間ばく露したばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、0.01 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で産仔の発達異常率の高値、0.09 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産仔数の低値が認められた。

また、クロルピリホス 0.01、0.03、0.09、0.18、0.3 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に卵巣から育房への移動 8 時間後から 96 時間ばく露したばく露したオオミジンコ(*D. magna*)胚への影響が検討されている。その結果として、0.3 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で胚発達異常率の高値が認められた。(13462)

③Palma ら(2009b)によって、クロルピリホス 0.08、0.15、0.30 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 24 時間未満齢から 21 日間ばく露したばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、0.08 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産仔数の低値が認められた。なお、新生仔雄性比には影響は認められなかった。(7202)

④Li と Tan(2011)によって、クロルピリホス 0.01、0.05、0.1、0.5、1 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 6~24 時間齢から 21 日間ばく露したばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されている。その結果として、0.1 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産仔数の低値が認められた。なお、体長には影響は認められなかった。(13436)

⑥Rivadeneira ら(2013)によって、クロルピリホス 0.4、5 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 14 日間ばく露したヒラマキガイ科の一種(*Planorbarius corneus*)成体への影響が検討されている。その結果として、0.4 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で性腺中カルボキシエステラーゼ比活性、全柔組織中カルボキシエステラーゼ比活性の低値、卵を含まない卵塊数の高値、5 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で性腺中コリンエステラーゼ比活性、全柔組織中コリンエステラーゼ比活性、卵孵化率、卵塊中卵 1 ヶ月生存率の低値、孵化しない卵塊数の高値、孵化までの所要日数の遅延が認められた。なお、総産卵塊数、卵塊中卵数、卵塊中未胚化卵数、全柔組織及び性腺中グルタチオン *S* トランスフェラーゼ比活性には影響は認められなかった。(13415)

- ⑧Richendrfer ら(2012)によって、クロルピリホス 0.001、0.01、0.1、1 μM (=0.351、3.51、35.1、351 $\mu\text{g/L}$) (設定濃度) に受精後 7 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、0.01 μM (=3.51 $\mu\text{g/L}$)以上のばく露区で遊泳速度、接触走性行動の低値、1 μM (=351 $\mu\text{g/L}$)のばく露区で形態異常率の高値が認められた。なお、逃避行動には影響は認められなかった。(13430)
- ⑩Levin ら(2003)によって、クロルピリホス 10、100 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精卵 2~16 細胞期から 5 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、10 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で空間認識試験(左右チャンバー認識)における逃避行動率(20 週齢)の低値、10 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で空間認識試験(左右チャンバー認識)における逃避行動潜時(20 週齢)の高値(100 $\mu\text{g/L}$ 区では低値)、100 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で生存率(26 週齢)の低値が認められた。(6397)
- ⑪Bernabò ら(2011b)によって、クロルピリホス 25、50、100 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に Gosner Stage 25(自発摂食行動開始)から Gosner Stage 46(尾吸収、変態完了)まで約 57 日間ばく露したアカガエル属の一種(*Rana delmatina*)への影響が検討されている。その結果として、25 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で奇形率の高値が認められた。なお、死亡率、鼻-排泄口長、体重、Gosner Stage 46 到達率及び所要日数には影響は認められなかった。(13442)
- ⑫Sledge ら(2011)によって、クロルピリホス 100 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精後 1 日目から 5 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、逃避潜水行動応答、脳中ドーパミン濃度の低値、驚愕反応応答、逃避遊泳速度の高値が認められた。なお、3-チャンバー学習試験スコア、脳中ノルエピネフリン濃度、脳中セロトニン濃度には影響は認められなかった。(13438)
- ⑬Eddins ら(2010)によって、クロルピリホス 0.29 μM (=102 $\mu\text{g/L}$) (設定濃度)に受精後 2 時間から 5 日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(6、20、22 日齢)が検討されている。その結果として、6 日齢において、脳中ドーパミン濃度、脳中セロトニン濃度の低値、脳中ジヒドロキシフェニル酢酸/ドーパミン濃度比の高値が認められた。なお、脳中 5-ヒドロキシインドール酢酸/セロトニン濃度比、脳中ノルエピネフリン濃度、脳中エピネフリン/ノルエピネフリン濃度には影響は認められなかった。20 日齢において、驚愕反応応答の高値が認められた。22 日齢において、脳中ドーパミン濃度、脳中セロトニン濃度の低値が認められた。なお、脳中ノルエピネフリン濃度、脳中ジヒドロキシフェニル酢酸/ドーパミン濃度比、脳中 5-ヒドロキシインドール酢酸/セロトニン濃度比には影響は認められなかった。(13466)
- ⑭Sotomayor ら(2012)によって、クロルピリホス 2,000、4,000、8,000、1,000、12,000、14,000、16,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精後 2 時間以内から尾芽期まで 48 時間ばく露したヒキガエル科の一種(*Rhinella arenarum*)への影響が検討されている。その結果として、4,000 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区でオルニチンデカルボキシラーゼ比活性の低値、8,000 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で体内スペルミジン濃度、体内プトレシン濃度の低値が認められた。なお、奇形率には影響は認められなかった。(13428)
- ⑮Brandt ら(2015)によって、クロルピリホス 0.005、0.5、2 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精後 9 日目から 10 日間ばく露したミズウミチョウザメ(*Acipenser fulvescens*)への影響(最長受精後 67 日目まで観察)が検討されているが、甲状腺濾胞細胞長、甲状腺濾胞細胞核長には影響は認められなかった。

(13404)

(2)生殖影響

①Nishi と Hundal(2013)によって、クロルピリホス(Crystal Phosphate Ltd.、純度未記載 Commercial grade) 0.1、2.5mg/kg/day を約 14 週齢から 8 週間経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、0.1mg/kg/day 以上のばく露群で赤血球中過酸化脂質濃度、乳腺枝数、乳腺末梢芽状突起数、乳腺腺房芽状突起数、乳腺末梢芽状突起直径、乳腺管厚、卵巢表面上皮厚、始原卵胞直径、胞状卵胞直径、始原卵胞閉鎖率、胞状卵胞閉鎖率、子宮絶対重量、子宮内腔上皮厚、子宮内膜腺直径の高値、0.1mg/kg/day のばく露群で一次卵胞直径の高値、2.5mg/kg/day のばく露群で赤血球の浸透圧脆弱性、前胞状卵胞直径、一次卵胞閉鎖率、前胞状卵胞閉鎖率、子宮上皮厚、子宮内膜腺上皮厚、子宮筋層厚の高値、発情周期所要日数の遅延が認められた。なお、体重、増加体重、卵巢絶対重量、摂餌量には影響は認められなかった。(13408)(△○P)

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

②Mandal と Das(2012)によって、クロルピリホス(Sigma-Aldrich、純度 99.5%) 5、10、20、30mg/kg/day を 30 日間腹腔内投与した成熟雄 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 以上のばく露群で両精巣絶対重量、精細管長、精細管直径、精細管中精子細胞数、血清中テストステロン濃度、下垂体中卵胞刺激ホルモン濃度、下垂体中黄体形成ホルモン濃度、精巣中 3 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中 17 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中グルタチオン濃度の低値、増加体重、精細管中 7Sd 期精子細胞変性率、精巣中過酸化脂質濃度の高値、5、10、20mg/kg/day のばく露群で精巣中総脂質濃度の低値(30mg/kg/day 群では高値)、精巣中総蛋白質濃度、精巣中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、精巣中カタラーゼ比活性、精巣中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性の低値(20、30mg/kg/day 群では高値)が認められた。

本試験結果の解釈に当っては、後述文献③とほぼ同一内容の報告である点に注意を要すると判断された。(13435)(○○P)

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、精巣毒性

③Mandal と Das(2011)によって、クロルピリホス(Sigma-Aldrich、純度 99.5%) 5、10、20、30mg/kg/day を 30 日間腹腔内投与した雄 SD ラット(購入時体重 200~220g)への影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重、両精巣絶対重量、精細管直径、精細管長、Stage VII 精細管上皮細胞において ASg、pLSc、mPSc、7Sd 期にある精子細胞数、血清中テストステロン濃度、下垂体中卵胞刺激ホルモン濃度、下垂体中黄体形成ホルモン濃度、精巣 3 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、精巣 17 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中アセチルコリンエステラーゼ比活性、精巣中総蛋白質濃度、精巣中グルタチオン濃度の低値、精巣中過酸化脂質濃度、精巣中コレステロール濃度、精巣中共役ジエン濃度の高値、5、10mg/kg/day のばく露群で 5、10mg/kg/day のばく露群で精巣中総脂質濃度の低値(30mg/kg/day の群では高値)、精巣中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、精巣中カタラーゼ

比活性、精巢中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性の低値(20mg/kg/day 以上の群では高値)が認められた。

本試験結果の解釈に当っては、前述文献②とほぼ同一内容の報告である点に注意を要すると判断された。(13444)(○●P)

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、精巢毒性

- ④Sai ら(2014)によって、クロルピリホス(Sheng Bang Green Chemical、純度 97.4%) 2.7、5.4、12.8mg/kg/day を4週齢から90日間経口投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、5.4mg/kg/day 以上のばく露群で精巢上体尾中精子濃度、運動精子率、血清中テストステロン濃度の低値、精子奇形率、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、精巢中乳酸デヒドロゲナーゼ比活性の高値が認められた。なお、体重、増加体重、精巢絶対及び相対重量、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中 17 β -エストラジオール濃度、精巢中コハク酸デヒドロゲナーゼ比活性、精巢中酸性ホスファターゼ比活性、精巢中酸性ホスファターゼ mRNA 相対発現量、精巢中乳酸デヒドロゲナーゼ mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(13414)(○●P)

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

- ⑤Dutta と Sahu(2013)によって、クロルピリホス(Nagarjuna Agrichem Ltd.、純度未記載) 12mg/kg/day を30日間経口投与した成熟雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、増加体重、精巢絶対及び相対重量、精巢上体絶対及び相対重量、精囊絶対及び相対重量、精巢中精子濃度、精巢中運動精子率、精巢中テストステロン濃度、血清中テストステロン濃度、精巢中酸性フォスファターゼ活性、精巢上体中酸性フォスファターゼ活性、精囊中酸性フォスファターゼ活性、精巢中アルカリ性フォスファターゼ活性、精巢上体中アルカリ性フォスファターゼ活性、精囊中アルカリ性フォスファターゼ活性の低値、精巢上体中形態異常精子率、精巢中蛋白質濃度、精巢上体中蛋白質濃度、精囊中蛋白質濃度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。

本試験結果の解釈にあたっては、純度未記載であり、製品カタログによると低純度の試薬を用いて実施された試験である可能性に注意を要すると判断された。(13407)(△●P)

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

- ⑥Joshi ら(2007)によって、クロルピリホス(Herbicide India Pvt., Ltd.、純度未記載) 7.5、12.5、17.5mg/kg/day を30日間経口投与した成熟雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、12.5mg/kg/day 以上のばく露群で精巢相対重量、精巢上体尾中運動精子率、精巢中精子濃度、精巢上体尾中精子濃度、血清中テストステロン濃度、精巢中グリコーゲン濃度、精巢中蛋白質濃度、精巢中シアル酸濃度の低値、精巢中コレステロール濃度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。(13472)(△●P)

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、精巢毒性

- ⑦Rawlings ら(1998)によって、クロルピリホス(Dow-Elanco Chemical Co.、純度未記載、なお、カタログによると Lorsban 4E の純度は、44.9%) 12.5mg/kg/day を1～4年齢(繁殖期)に最長43日間(週2回)経口投与した雌 Polypay ヒツジへの影響(血清中ホルモン濃度測定は投与36日後から12分毎6時間採血の平均値)が検討されている。その結果として、血清中サイロキシン濃度(平均値)の

低値、血清中コルチゾール濃度(平均値)の高値が認められた。なお、血清中黄体形成ホルモン濃度(平均値又は基底値)、血清中インスリン濃度(平均値)、卵管内上皮嚢胞数には影響は認められなかった。

本試験結果の解釈にあたっては、純度未記載であり、製品カタログによると低純度の製品を用いて実施された試験である可能性に注意を要すると判断された。(403)(△*○P)

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン合成への影響

⑧Farag ら(2010)によって、クロルピリホス(Chem. Service Inc.、純度 99.2%) 5、15、25mg/kg/day を 12 週齢から 4 週間(週 5 日)経口投与した雄 ICR マウスへの影響(投与終了 24 時間後から 7 日間の非ばく露雌との交配試験。体重及び摂餌量は投与開始から 5 週間後、それ以外は交配試験終了 6 週間後に測定)が検討されている。その結果として、交配試験において、15mg/kg/day 以上のばく露群で交尾率、妊孕率の低値、同腹死亡胎仔数の高値、25mg/kg/day のばく露群で同腹生存胎仔数の低値、同腹初期胚吸収発生率の高値が認められた。なお、同腹後期胚吸収発生率、同腹着床部位数には影響は認められなかった。交配試験以外の試験において、15mg/kg/day 以上のばく露群で脳中アセチルコリンエステラーゼ活性、筋肉中アセチルコリンエステラーゼ活性、精巣上体中精子濃度、精巣中精子細胞濃度、精巣中運動精子率、血清中テストステロン濃度の低値、形態異常精子率の高値、25mg/kg/day のばく露群で体重、増加体重、摂餌量、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、精巣上体尾絶対及び相対重量、前立腺絶対及び相対重量、精囊絶対及び相対重量、肝臓絶対重量(相対重量は有意差なし)の低値が認められた。なお、脳絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量には影響は認められなかった。(13458)(○○P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用、精巣毒性

⑨Elsharkawy ら(2012)によって、クロルピリホス(Sigma Chemicals、純度 96.5%technical grade) 30mg/kg/day を 90 日間(週 2 回)経口投与した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、30mg/kg/day 以上のばく露群で血清中テストステロン濃度、精巣中スーパオキシドディスムターゼ比活性、精巣中グルタチオンレダクターゼ比活性、精細管中セルトリ細胞数、精細管中 A 型及び B 型精原細胞数、精細管中一次及び二次精母細胞数、精細管中丸型及び伸長精子細胞数、精細管中精子数、精巣中ライディッヒ細胞数、精巣中ライディッヒ細胞核容積の低値、精巣中過酸化脂質濃度の高値が認められた。(13417)(○○P)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用

(3)発達影響

⑤Ohishi ら(2013)によって、クロルピリホス(Dow Chemical Japan Inc.、純度 99.8%) 2.8、14、70ppm(餌中濃度)を妊娠 17 日目から出産 21 日後まで混餌投与した SD ラットへの影響(仔動物について試験)が検討されている。その結果として、発達期雌雄において、2.8、14ppm のばく露群で 14 日齢雌雄の眼瞼開裂率の高値、14ppm のばく露群で 11 日齢雌雄の下切歯萌出率の高値が認められた。なお、4 日齢雌雄の耳介展開率、35 日齢雌の膈開口率、42 日齢雄の包皮分離率には影響は認められなかった。21 日齢雄において、14ppm 以上のばく露群で、血漿中コリンエステラーゼ濃度、脳中コリンエステラーゼ濃度の低値、70ppm のばく露群で海馬歯状回顆粒細胞下帯中 Trr2 相対発現量、赤血球中コリンエステラーゼ濃度、海馬歯状回顆粒細胞下帯中増殖細胞数の低値が認め

られた。なお、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、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度、海馬歯状回中アポトーシス細胞数には影響は認められなかった。また、77日齢雄においても、血漿中コリンエステラーゼ濃度、赤血球中コリンエステラーゼ濃度、脳中コリンエステラーゼ濃度、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、血漿中甲状腺刺激ホルモン濃度、海馬歯状回顆粒細胞下帯中増殖細胞数、海馬歯状回中アポトーシス細胞数、海馬歯状回顆粒細胞下帯中 Trr2、DCX、GFAP、Reelin、NeuN 相対発現量には影響は認められなかった。(13418)(○?)

想定される作用メカニズム：不明

※参考 発達影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①Breslin ら(1996)によって、クロルピリホス 0.1、3、15mg/kg/day、妊娠6日目から10日間経口投与した F344 ラットへの影響(妊娠21日目)が検討されている。その結果として、3mg/kg/day 以上のばく露群で胎仔体重、母動物血漿及び赤血球中アセチルコリンエステラーゼ活性の低値が認められた。なお、母動物体重、母動物増加体重、母動物肝臓絶対及び相対重量、同腹黄体数、同腹着床数、着床前胚消失率、同腹生存胎仔数、同腹吸収胚数、胎仔性比、胎仔頭臀長、胎仔の外表異常発生率、胎仔の柔組織異常発生率、胎仔の骨格異常発生率には影響は認められなかった。(6410)
- ②Maurissen ら(2000)によって、クロルピリホス 0.3、1、5mg/kg/day を妊娠6日目から哺育10日目まで経口投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、5mg/kg/day のばく露群で同腹生存仔数(4日齢、0日齢では有意差なし)、仔動物体重(0、4日齢)、雄及び雌仔動物脳絶対重量(11日齢、65日齢では有意差なし)、雌仔動物頭頂皮質層厚絶対値(11日齢、脳絶対重量による補正値は有意差なし)の低値、妊娠期間中の症状(筋攣縮)発生率、授乳期間中の症状(筋攣縮、多動性、過呼吸)発生率、未出産率、仔動物死亡率(0、4日齢)の高値、雌仔動物膈開口日の遅延が認められた。なお、母動物増加体重、母動物中コリンエステラーゼ活性(妊娠20日目血漿、赤血球、脳中)、妊娠期間、同腹着床数、仔動物耳介展開日、仔動物眼瞼開裂日、雄仔動物包皮分離日、仔動物の spatial delayed alternation 行動試験正解率(23~24及び73~82日齢)及び遅延率(24及び85~90日齢)、仔動物の自発行動試験における総運動量(13、17、21、60日齢)、仔動物の聴覚性驚愕反応試験における潜時及び強度(21及び61日齢)には影響は認められなかった。(6406)
- ③Akhtar ら(2006)によって、クロルピリホス 9.6、12、15mg/kg/day を妊娠0日目から妊娠20日目まで経口投与した Wistar ラットへの影響(妊娠21日目)が検討されている。その結果として、12mg/kg/day 以上のばく露群で母動物増加体重の低値、胚吸収発生率の高値、15mg/kg/day のばく露群で雄及び雌胎仔体重の低値、胎仔骨格異常発生率の高値が認められた。なお、同腹黄体数、同腹着床数、同腹生存胎仔数、胎仔性比、胎仔外表異常発生率、胎仔内臓異常発生率には影響は認められなかった。(13479)
- ④Farag ら(2003)によって、クロルピリホス 5、15、25mg/kg/day を妊娠6日目から10日間経口投与した F344 ラットへの影響(妊娠21日目)が検討されている。その結果として、15mg/kg/day 以上のばく露群で母動物体重、母動物(胎仔では有意差なし)脳内アセチルコリンエステラーゼ活性の低値、25mg/kg/day のばく露群で同腹胎仔体重、同腹生存胎仔数の低値、同腹死亡胎仔数、同腹着床

前胚吸収数、雄・雌胎仔の外表奇形(無眼球、欠指)発生率、雄・雌胎仔の内臓奇形(口蓋裂、肝臓の出血)発生率、雄・雌胎仔の骨格奇形(頭蓋・骨盤の骨化遅延、指骨の欠損)発生率の高値が認められた。なお、母動物肝臓絶対及び相対重量、母動物脳絶対及び相対重量、胎仔性比には影響は認められなかった。(6396)

(4)甲状腺影響

①Slotkin ら(2013)によって、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 1 mg/kg/day を1日齢から4日齢まで皮下投与したSDラットへの影響が検討されている。その結果として、脳中サイロキシン濃度(60日齢)の高値が認められた(4、10、150日齢では有意差なし)。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 1、5 mg/kg/day を妊娠17日目から妊娠20日目まで皮下投与したSDラットへの影響が検討されているが、脳中サイロキシン濃度(4、10、60日齢)には影響は認められなかった。(13410)(×)

②de Angelis ら(2009)によって、クロルピリホス(Chem Service、純度98.8%) 3、6 mg/kg/day を妊娠15日目から妊娠18日目まで経口投与したCD-1マウスF₀への影響が検討されている。その結果として、6 mg/kg/day以上のばく露群で妊娠18日目母動物の血清中サイロキシン濃度の低値、妊娠18日目母動物の甲状腺濾胞細胞径の高値が認められた。なお、15日齢雄及び雌仔動物の血清中サイロキシン濃度には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度98.8%) 1、3 mg/kg/day を11日齢から14日齢まで頸部皮下投与したCD-1マウスF₁(上記F₀が出産)への影響(150日齢)が検討されている。その結果として、3 mg/kg/dayのばく露群で雄及び雌の血清中サイロキシン濃度、雄の血清中トリヨードサイロニン濃度の低値(雌は有意差なし)が認められた。(13468)(△○P)

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

(5)神経及び行動影響(アセチルコリンエステラーゼ阻害を主旨とする報告以外)

23 Tait ら(2009)によって、クロルピリホス(Chem Service, Inc.、純度未記載) 3、6 mg/kg/day を妊娠15日目から妊娠18日目まで経口投与したCD-1マウスへの影響(5ヶ月齢仔動物)が検討されている。その結果として、雄の視床下部中アルギニンバソプレッシン相対発現量の低値、雄の視床下部中オキシトシン相対発現量の高値が認められた。なお、雄及び雌の視床下部中プロラクチン相対発現量には影響は認められなかった。(13469)(△○P)

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体後葉(バソプレッシン、オキシトシン)軸への作用

26 Venerosi ら(2015)によって、クロルピリホス(Sigma、純度未記載) 57.15ppm(餌中濃度、6 mg/kg/day に相当)を妊娠15日目から出産後14日目まで混餌投与したCD-1マウスへの影響(70日齢仔動物)が検討されている。その結果として、扁桃体中ニューロフィジンI(オキシトシンキャリア蛋白質)mRNA相対発現量(雄)の低値、視床下部中エストロゲン受容体βmRNA相対発現量(雄)の高値、扁桃体中バソプレッシン1α受容体mRNA相対発現量(雌雄混合)の高値、社会認識試験における探索行動(嗅ぎ行動頻度)(雄)の高値が認められた。なお、雄及び雌の視床下部中及び扁桃体中ニューロフィジンII(バソプレッシンキャリア蛋白質)mRNA相対発現量、エストロゲン受容体αmRNA相対発現

量、オキシトシン受容体 mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(13403)(△OP)
想定される作用メカニズム：エストロゲン作用、バソプレッシン及びオキシトシン系への作用

※参考 神経及び行動影響(アセチルコリンエステラーゼ阻害を主旨とする報告以外)(今回評価対象としなかった文献)

- ①Carr ら(2014)によって、クロルピリホス 0.5mg/kg/day を 10 日齢から 16 日齢まで経口投与した SD ラットへの影響(最終投与 12 時間後)が検討されている。その結果として、血清中コリンエステラーゼ活性、血清中カルボキシエステラーゼ活性、前脳中脂肪酸アミドヒドロラーゼ活性の低値、前脳中アラキドノイルエタノールアミド濃度の高値が認められた。なお、前脳中コリンエステラーゼ活性、前脳中モノアシルグリセロールリパーゼ活性、前脳中 2-アラキドニルグリセロール濃度には影響は認められなかった。(13406)
- ②Carr ら(2013)によって、クロルピリホス 1、2.5、5 mg/kg/day を 10 日齢から 16 日齢まで経口投与した SD ラットへの影響(最終投与 12 時間後)が検討されている。その結果として、1 mg/kg/day 以上のばく露群で前脳中コリンエステラーゼ活性、前脳中脂肪酸アミドヒドロラーゼ活性の低値、前脳中 2-アラキドニルグリセロール濃度、前脳中アナンダミド濃度の高値、2.5mg/kg/day のばく露群で前脳中モノアシルグリセロールリパーゼ活性の低値が認められた。(13409)
- ③Vatanparast ら(2013)によって、クロルピリホス 1 mg/kg/day を妊娠 15 日目から妊娠 18 日目まで皮下投与した SD ラットへの影響(60 日齢仔動物について試験)が検討されている。その結果として、雄及び雌で受動回避試験における明暗移動潜時(step-through latency)の低値、雄及び雌で受動回避試験における暗室滞在時間(time spent in the dark compartment)、扁桃体基底外側核中ニトリックオキシドシンターゼ陽性神経細胞数(性差なし)の高値が認められた。なお、受動回避試験における訓練習得までの試行回数、オープンフィールド試験における line crossing 頻度には影響は認められなかった。
また、クロルピリホス 1 mg/kg/day を 1 日齢から 4 日齢まで皮下投与した SD ラットへの影響(60 日齢仔動物について試験)が検討されている。その結果として、扁桃体基底外側核中ニトリックオキシドシンターゼ陽性神経細胞数の低値(性差なし)が認められた。なお、受動回避試験における明暗移動潜時(step-through latency)、受動回避試験における暗室滞在時間(time spent in the dark compartment)には影響は認められなかった。(13416)
- ④Carr ら(2011)によって、クロルピリホス 1、2.5、5 mg/kg/day を 10 日齢から 16 日齢まで経口投与した SD ラットへの影響(最終投与 4 時間後)が検討されている。その結果として、1 mg/kg/day 以上のばく露群で前脳中コリンエステラーゼ活性、脳幹(延髄及び橋)中コリンエステラーゼ活性、血清中コリンエステラーゼ活性、前脳中モノアシルグリセロールリパーゼ活性、前脳中脂肪酸アミドヒドロラーゼ活性、増加体重の低値が認められた。なお、体重には影響は認められなかった。(13439)
- ⑤Braquenier ら(2010)によって、クロルピリホス 0.2、1、5 mg/kg/day(1 日齢仔動物の脳中アセチルコリンエステラーゼ活性の低値が認められる用量)を妊娠 15 日目から哺育 14 日目まで経口投与した CD-1 マウスへの影響(21 日齢以後の雌仔動物)が検討されている。その結果として、1 mg/kg/day

のばく露群で明暗箱(light/dark box)試験における light box 中央部滞在時間、明暗箱試験における box 間移動回数、高架十字迷路(elevated plus-maze)試験でのオープンアーム滞在時間、高架十字迷路試験でのオープンアーム侵入回数の低値が認められた。なお、自発運動試験における移動距離には影響は認められなかった。(13460)

- ⑥Slotkin と Seidler(2007a)によって、クロルピリホス 1、5 mg/kg/day を妊娠 17 日目から妊娠 20 日目まで皮下投与した SD ラットへの影響(30 日齢仔動物)が検討されている。その結果として、雄において、1 mg/kg/day 以上のばく露群で脳中セロトニン代謝速度、脳(大脳皮質)中ドーパミン代謝速度の高値が認められた。雌において、1 mg/kg/day 以上のばく露群で脳(大脳皮質)中ドーパミン代謝速度の高値、5mg/kg/day のばく露群で脳中セロトニン代謝速度の高値が認められた。

また、クロルピリホス 1、5 mg/kg/day を妊娠 9 日目から妊娠 12 日目まで皮下投与した SD ラットへの影響(30 日齢仔動物)が検討されている。その結果として、雄及び雌において、1 mg/kg/day 以上のばく露群で脳(大脳皮質)中セロトニン代謝速度、脳(大脳皮質)中ドーパミン代謝速度の高値が認められた。(13478)

- ⑦Slotkin と Seidler(2007b)によって、クロルピリホス 1 mg/kg/day を 1 日齢から 4 日間皮下投与した雄 SD ラットへの影響(最終投与 24 時間後の脳幹又は前脳中 mRNA 相対発現量)が検討されている。その結果として、グリア関連遺伝子において、*gfap*、*gmfb*、*nrcam*、*slcla2* の低値、*gfra2* の高値が認められた。ミエリン化関連遺伝子の *mobp*、*mpz* の低値、転写因子関連遺伝子において、*ap1b1*、*ap1g1*、*ap1m1* の低値、細胞シグナリング型アデニルシクラーゼ関連遺伝子において、*adcy1*、*sac* の低値、*adcy4*、*adcy9*、*adcyap1* の高値が認められた。細胞シグナリング型 G-プロテイン α サブユニット関連遺伝子において、*gnai3* の低値、*gnai2*、*gna14* の高値が認められた。細胞シグナリング型 G-プロテイン β 、 γ サブユニット及び GPCR 制御因子関連遺伝子において、*gng12*、*arrb1* の低値が認められた。細胞シグナリング型ホスホジエステラーゼ関連遺伝子において、*cnp1*、*pde5a* の低値、*dpde1*、*pde8a* の高値が認められた。細胞シグナリング型プロテインキナーゼ A 及び制御因子関連遺伝子において、*prkaa1*、*pkib* の高値、細胞シグナリング型プロテインキナーゼ C 及び制御因子関連遺伝子において、*prkch* の低値、アポトーシス関連遺伝子において、*bag1* の低値、*casp12*、*tp53* の高値が認められた。酸化ストレス関連遺伝子において、*sod3* の低値、*sod1*、*cat* の高値が認められた。グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ関連遺伝子において、*gsta2*、*gstm3*、*mgst2* の低値、*gstm1*、*gstm4*、*gstm5*、*gstt1* の高値が認められた。イオンチャンネル型グルタミン受容体関連遺伝子において、*grik4* の低値、*grin2b*、*grin3a* の高値が認められた。代謝調節型グルタミン受容体関連遺伝子において、*grm2*、*grm7b* の高値が認められた。アセチルコリン合成、貯蔵、分解関連遺伝子において、*chat*、*slc6a8* の低値、ムスカリン性アセチルコリン受容体サブユニット関連遺伝子において、*chrm5* の低値、*chrm2* の高値が認められた。ニコチン性アセチルコリン受容体サブユニット関連遺伝子において、*chrna7* の低値、*chrnb2* の高値が認められた。セロトニン合成、貯蔵、分解関連遺伝子において、*tph*、*slc18a2* の高値が認められた。セロトニン受容体サブタイプ関連遺伝子において、*htr2b*、*htr5a* の低値、*htr2a*、*htr3b*、*htr6* の高値が認められた。カテコールアミン合成、貯蔵関連遺伝子において、*dbh*、*chga*、*chgb* の高値が認められた。ドーパミン受容体関連遺伝子において、*drd2* の低値、アドレナリン作動性カテコールアミン受容体、調

節因子関連遺伝子において、*adra1a*、*adra1d*、*adra2c*、*adrb1*、*adrb3*、*adrbk1* の低値、*adrb2*、*adrbk2* の高値が認められた。(13547)

⑧Abou-Donia ら(2006)によって、クロルピリホス 1 mg/kg/day を妊娠 4 日目から妊娠 20 日目まで経皮投与した SD ラットへの影響(90 日齢仔動物)が検討されている。その結果として、雄において、握力試験における保持時間、小脳中生存プルキンエ神経細胞数の低値、小脳顆粒細胞層中グリア線維性酸性蛋白質発現量、小脳白質中グリア線維性酸性蛋白質発現量の高値が認められた。なお、平均台歩行試験における歩行時間、傾斜板試験における落下時傾斜角度、脳(脳幹、中脳、小脳)中アセチルコリンエステラーゼ活性には影響は認められなかった。雌において、傾斜板試験における落下時傾斜角度、握力試験における保持時間、小脳中生存プルキンエ神経細胞数の低値、脳(脳幹、小脳)中アセチルコリンエステラーゼ活性、小脳顆粒細胞層中グリア線維性酸性蛋白質発現量、小脳白質中グリア線維性酸性蛋白質発現量の高値が認められた。なお、平均台歩行試験における歩行時間には影響は認められなかった。(13486)

⑨Aldridge ら(2005)によって、クロルピリホス 1、5 mg/kg/day を妊娠 17 日目から妊娠 20 日目まで皮下投与した SD ラットへの影響(60 日齢仔動物)が検討されている。その結果として、1 mg/kg/day 以上のばく露群で脳(海馬)中ドーパミン濃度の低値、脳(大脳皮質、海馬、線条体、中脳)中ドーパミン代謝速度の高値、5 mg/kg/day のばく露群で脳中セロトニン濃度の低値、脳中セロトニン代謝速度の高値が認められた。

また、クロルピリホス 1 mg/kg/day を 1 日齢から 4 日齢まで皮下投与した SD ラットへの影響(60 日齢仔動物)が検討されている。その結果として、雌脳中セロトニン濃度の低値(雄では有意差なし)、脳中セロトニン代謝速度の高値が認められた。

また、クロルピリホス 1 mg/kg/day を 11 日齢から 14 日齢まで皮下投与した SD ラットへの影響(60 日齢仔動物)が検討されているが、脳中セロトニン濃度、脳中セロトニン代謝速度には影響は認められなかった。(13487)

⑩Ricceri ら(2006)によって、クロルピリホス 3、6 mg/kg/day を妊娠 15 日目から妊娠 18 日目まで経口投与した CD-1 マウスへの影響(仔動物)が検討されている。その結果として、3 mg/kg/day のばく露群での高架十字迷路(elevated plus-maze)試験での探索行動(head dipping)頻度(4 ヶ月齢雄)の低値、6 mg/kg/day のばく露群でオープンフィールド試験での横断行動頻度(70 日齢)、社会競走行動(socioagonistic behavior)試験での攻撃的立ち上がり行動頻度(60 日齢雄)の高値が認められた。なお、社会競走行動試験での服従的立ち上がり行動頻度(60 日齢雄)、脳及び血清中アセチルコリンエステラーゼ活性(15 日齢)には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス 1、3 mg/kg/day を 11 日齢から 14 日齢にかけて皮下投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、1 mg/kg/day 以上のばく露群で血清中アセチルコリンエステラーゼ活性(15 日齢)、母性行動誘導(pup-induced maternal behavior)試験での嗅ぎ行動頻度(90 日齢雌)、母性行動誘導試験での舐め行動頻度(90 日齢雌)の低値、母性行動誘導試験での舐め行動時間(90 日齢雌)、母性行動誘導試験でのうずくまり行動頻度及び時間(90 日齢雌)の高値、3 mg/kg/day のばく露群でオープンフィールド試験での横断行動頻度(70 日齢)、社会競走行動試験での攻撃反応頻度及び時間(60 日齢雄)、の高架十字迷路試験でのオープンアーム滞在時間(4 ヶ月齢

雌)の高値が認められた。なお、社会競走行動試験での防御的立ち上がり行動行動頻度(60日齢雄)、脳中アセチルコリンエステラーゼ活性(15日齢)には影響は認められなかった。(13484)

- ⑪Slotkin と Seidler (2005)によって、クロルピリホス 1 mg/kg/day を1日齢から4日間皮下投与した雄 SD ラットへの影響(5ヶ月齢)が検討されている。その結果として、脳(中脳、脳幹、線条体)中セロトニン受容体 5HT_{1A} 相対発現量、脳(中脳、脳幹、線条体)中セロトニン受容体 5HT₂ 相対発現量、脳(脳幹、線条体)中セロトニン輸送蛋白質の相対発現量の高値が認められた。なお、体重、中脳絶対重量、脳幹絶対重量、大脳皮質絶対重量、線条体絶対重量には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス 1 mg/kg/day を1日齢から4日間皮下投与した雌 SD ラットへの影響(5ヶ月齢)が検討されている。その結果として、脳(線条体)中セロトニン受容体 5HT_{1A} 相対発現量、脳(大脳皮質)中セロトニン輸送蛋白質の相対発現量の高値が認められた。なお、脳(中脳、脳幹、大脳皮質中、線条体)中セロトニン受容体 5HT₂ 相対発現量、体重、中脳絶対重量、脳幹絶対重量、大脳皮質絶対重量、線条体絶対重量には影響は認められなかった。(6372)

- ⑫Slotkin ら(2002)によって、クロルピリホス 1 mg/kg/day を1日齢から4日齢まで皮下投与した SD ラットへの影響(30又は60日齢仔動物)が検討されている。その結果として、線条体中ノルエピネフリン代謝速度(60日齢雌)の低値(60日齢雄では高値)、小脳中ノルエピネフリン代謝速度(ニコチン誘導性、60日齢)の低値(30日齢雄では高値)、線条体中ドーパミン濃度(60日齢)、線条体中ドーパミン代謝速度の高値が認められた。なお、大脳皮質中ドーパミン代謝速度、大脳皮質中ドーパミン代謝速度(ニコチン誘導性)、中脳中ドーパミン代謝速度、海馬中ノルエピネフリン代謝速度(ニコチン誘導性)には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス 5 mg/kg/day を11日齢から14日齢まで皮下投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、線条体中ドーパミン代謝速度(30日齢)、中脳中ドーパミン代謝速度(ニコチン誘導性、60日齢雌)、線条体中ドーパミン代謝速度(ニコチン誘導性、60日齢)、線条体中ノルエピネフリン代謝速度(60日齢)、線条体中ノルエピネフリン代謝速度(ニコチン誘導性、60日齢)、大脳皮質中ノルエピネフリン代謝速度、海馬中ノルエピネフリン代謝速度(ニコチン誘導性)の低値が認められた。なお、小脳中ノルエピネフリン濃度、小脳中ノルエピネフリン代謝速度には影響は認められなかった。(13500)

- ⑬Garcia ら(2002)によって、クロルピリホス 1 mg/kg/day を1日齢から4日齢まで皮下投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、5日齢脳(中脳)グリア線維性酸性蛋白質濃度(5日齢雄)の低値が認められた。

また、クロルピリホス 5 mg/kg/day を11日齢から14日齢まで皮下投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、脳(中脳)グリア線維性酸性蛋白質濃度(15日齢)の低値、脳(線条体)中グリア線維性酸性蛋白質濃度(30日齢)の高値が認められた。

また、クロルピリホス 1、2、5、10、20、40mg/kg/day を妊娠 17日目から妊娠 20日目まで皮下投与した SD ラットへの影響(妊娠 21日目胎仔)が検討されている。その結果として、20mg/kg/day 以上のばく露群で脳(中脳)グリア線維性酸性蛋白質濃度の高値が認められた。(13501)

- ⑭Raines ら(2001)によって、クロルピリホス 1 mg/kg/day を1日齢から4日齢まで皮下投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、脳(前脳)中パロキセチン結合蛋白質濃度(5日

齢雌)の高値が認められた。

また、クロルピリホス 5 mg/kg/day を 11 日齢から 14 日齢まで皮下投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、脳(脳幹)中パロキセチン結合蛋白質濃度(15 及び 30 日齢雌)の低値、脳(前脳)中パロキセチン結合蛋白質濃度(15 及び 30 日齢雌)の高値が認められた。(13503)

- ⑮Qiao ら(2002)によって、クロルピリホス 1、2、5、10、20、40mg/kg/day を妊娠 17 日目から妊娠 20 日目まで皮下投与した SD ラットへの影響(妊娠 21 日目胎仔)が検討されている。その結果として、2 mg/kg/day 以上のばく露群で前脳及び脳幹中コリンエステラーゼ活性の低値、10mg/kg/day 以上のばく露群で体重、肝臓絶対及び相対重量の低値、脳相対重量、心臓相対重量の高値、10mg/kg/day のばく露群で同腹胎仔数の低値、20mg/kg/day のばく露群で脳幹絶対重量の低値が認められた。なお、前脳絶対重量には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス 1、2、5 mg/kg/day を妊娠 9 日目から妊娠 12 日目まで皮下投与した SD ラットへの影響(妊娠 17 日目胎仔)が検討されているが、体重、脳絶対及び相対重量、心臓絶対及び相対重量、肝臓絶対及び相対重量、同腹胎仔数には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス 1、2、5 mg/kg/day を妊娠 9 日目から妊娠 12 日目まで皮下投与した SD ラットへの影響(妊娠 21 日目胎仔)が検討されているが、体重、前脳絶対及び相対重量、脳幹絶対及び相対重量、心臓絶対及び相対重量、肝臓絶対及び相対重量、同腹胎仔数には影響は認められなかった。(13498)

- ⑯Chen ら(2012)によって、クロルピリホス 1、5 mg/kg/day を妊娠 13 日目から 17 日目まで皮下投与した ICR マウスへの影響(60 日齢)が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で海馬歯状回領域中総細胞数(雄及び雌)、前頭前皮質 PrL 領域中総細胞数(雄及び雌)、前頭前皮質 IL 領域中総細胞数(雄及び雌)の低値、海馬アンモン角 CA1 領域中総細胞数(雄)の低値(雌では有意差なし、CA3 では有意差なし)、T 迷路 delayed alternation task における lose-shift error 総数(雄)の高値(雌は 10 日齢での一過的高値のみ)が認められた。(13422)

- ⑰Chen ら(2011)によって、クロルピリホス 5 mg/kg/day を妊娠 7.5 日目から 11.5 日目まで皮下投与した ICR マウスへの影響(妊娠 17 日目雄胎仔、14 日齢雄仔動物、60 日齢雄仔動物)が検討されている。その結果として、大脳皮質中ドーパミン濃度(妊娠 17 日目胎仔、14 日齢仔動物)、海馬中ドーパミン濃度(14、60 日齢仔動物)の低値が認められた。

また、クロルピリホス 5 mg/kg/day を妊娠 13 日目から 17 日目まで皮下投与した ICR マウスへの影響(妊娠 17 日目雄胎仔、14 日齢雄仔動物、60 日齢雄仔動物)が検討されている。その結果として、大脳皮質中ドーパミン濃度(14、60 日齢仔動物)の低値が認められた。なお、海馬中ドーパミン濃度には影響は認められなかった。(13446)

- ⑱Slotkin ら(2007)によって、クロルピリホス 5 mg/kg/day を 11 日齢から 14 日齢まで皮下内投与した SD ラットへの影響(雌雄混合)が検討されている。その結果として、脳中セロトニン濃度(21 日齢脳幹)の低値(大脳皮質、海馬、中脳では有意差なし)、21 日齢での脳中セロトニン代謝速度(21 日齢脳幹)の高値(大脳皮質、海馬、中脳では有意差なし)が認められた。なお、脳中セロトニン濃度(30 日齢)、脳中セロトニン代謝速度(30 日齢)、大脳皮質中セロトニン濃度(45 日齢)、大脳皮質中セロトニン代謝速度(45 日齢)には影響は認められなかった。(13477)

- ⑲Roy ら(2005)によって、クロルピリホス 5 mg/kg/day を 11 日齢から 14 日齢まで皮下投与した SD ラットへの影響(15 又は 20 日齢雄仔動物)が検討されている。その結果として、海馬中神経細胞数、海馬中グリア細胞数の低値、海馬歯状回層厚(20 日齢)、海馬中神経細胞/グリア細胞数比(20 日齢)、海馬中グリア細胞の核周部面積の高値が認められた。(13488)
- ⑳Roy ら(2004)によって、クロルピリホス 5 mg/kg/day を 11 日齢から 14 日齢まで皮下投与した SD ラットへの影響(15 又は 20 日齢雄仔動物)が検討されている。その結果として、脳(線条体)中グリア細胞数、脳(線条体)中ニューロン細胞数、脳(中隔核)中グリア/ニューロン細胞数比の低値、脳(線条体)中ニューロン細胞直(15 日齢)、脳(中隔核)中ニューロン細胞数比(20 日齢)の高値、脳(体性感覚皮質)中細胞直径分布(20 日齢)の変動が認められた。(6384)
- ㉑Venerosi ら(2010)によって、クロルピリホス 6 mg/kg/day を妊娠 15 日目から妊娠 18 日目まで経口投与した CD-1 マウスへの影響(90 日齢仔動物)が検討されている。その結果として、母親攻撃行動試験(maternal aggression test)試験における巣内攻撃行動時間の低値、明暗試験(light-dark test)におけるトンネル内滞在時間(雌)の高値が認められた。なお、強制遊泳試験(swimming、floating、struggling の各持続時間)には影響は認められなかった。(13456)
- ㉒de Felice ら(2014)によって、クロルピリホス 6 mg/kg/day を妊娠 14 日目から妊娠 17 日目まで経口投与した CD-1 マウスへの影響(70 日齢仔動物)が検討されている。その結果として、雌の社会認識試験における探索行動(嗅ぎ行動持続時間)の高値が認められた。なお、雄及び雌の社会認識試験における仲間識別能(嗅ぎ行動の持続時間差)、雄及び雌の嗅覚行動実験(olfactory habituation/dishabituation test)における嗅ぎ行動時間には影響は認められなかった。(13405)
- ㉓Venerosi ら(2009)によって、クロルピリホス 6 mg/kg/day を妊娠 15 日目から妊娠 18 日目まで経口投与した CD-1 マウスへの影響(3、15 日齢仔動物)への影響が検討されている。その結果として、超音波発声(ultrasonic vocalization; USV)試験における発生回数(雌雄混合)及び発生時間の低値(10 日齢雌雄混合)、超音波発声試験における最大周波数(10 日齢雌雄混合)の高値が認められた。なお、把握反射、正向反射、断崖嫌悪反射(cliff aversion reflex)完成率(3~15 日齢雌雄混合)、自発行動試験における横断行動頻度、不動時間、巡回行動頻度及び時間(12 日齢雄及び雌)には影響は認められなかった。(13465)
- ㉔Wang ら(2013)によって、クロルピリホス、4、20、100ppm(餌中濃度)を妊娠 10 日目から出産 21 日後まで混餌投与した ICR マウスへの影響(21、77 日齢雄仔動物)が検討されている。その結果として、21 日齢において、4ppm 以上のばく露群で赤血球中コリンエステラーゼ濃度、血漿中コリンエステラーゼ濃度の低値、4ppm のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中サイロキシン濃度の低値、20ppm 以上のばく露群で海馬歯状回中 DCX 蛋白質相対発現量、海馬歯状回中 *Dcx* mRNA 相対発現量の高値、20ppm のばく露群で体重の低値、腎臓絶対及び相対重量、脳相対重量、肝臓相対重量の高値、100ppm のばく露群で脳中コリンエステラーゼ濃度、海馬歯状回中 NeuN 相対発現量の低値が認められた。なお、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、海馬歯状回中増殖細胞数、海馬歯状回中アポトーシス細胞数には影響は認められなかった。77 日齢において、4ppm 以上のばく露群で血漿中コリンエステラーゼ濃度の低値、20ppm のばく露群で海馬歯状回中 GFAP 相対発現量低値、100ppm のばく露群で血清中サイロキシン濃度の高値が認められた。なお、赤血球中コ

リンエステラーゼ濃度、脳中コリンエステラーゼ濃度、体重、脳絶対及び相対重量、肝臓絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、血清中トリヨードサイロニン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、海馬歯状回中増殖細胞数には影響は認められなかった。(13413)

(6)糖、脂質及びカルシウム代謝影響

①Slotkin ら(2005)によって、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 1 mg/kg/day を1日齢から4日間皮下投与した雄 SD ラットへの影響(110日齢)が検討されている。その結果として、血漿中コレステロール濃度、血漿中トリグリセリド濃度、血漿中インスリン濃度の高値が認められた。なお、体重、血漿中遊離脂肪酸濃度、血漿中グリセロール濃度、血漿中グルコース濃度には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 1 mg/kg/day を1日齢から4日間皮下投与した雄 SD ラットへの影響(110~120日齢、8時間絶食後)が検討されている。その結果として、血漿中コレステロール濃度、血漿中トリグリセリド濃度の高値が認められた。なお、体重、血漿中インスリン濃度、血漿中グルコース濃度、血漿中遊離脂肪酸濃度、血漿中グリセロール濃度には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 1 mg/kg/day を1日齢から4日間皮下投与した雌 SD ラットへの影響(110日齢)が検討されているが、体重、血漿中インスリン濃度、血漿中グルコース濃度、血漿中遊離脂肪酸濃度、血漿中コレステロール濃度、血漿中トリグリセリド濃度、血漿中グリセロール濃度には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 1 mg/kg/day を1日齢から4日間皮下投与した雌 SD ラットへの影響(110~120日齢、8時間絶食後)が検討されているが、体重、血漿中インスリン濃度、血漿中グルコース濃度、血漿中遊離脂肪酸濃度、血漿中コレステロール濃度、血漿中トリグリセリド濃度、血漿中グリセロール濃度には影響は認められなかった。(6370)(△○P)

想定される作用メカニズム：インスリン分泌促進作用

②Tripathi ら(2013)によって、クロルピリホス(Anu Oproduct India、純度未記載) 5、10mg/kg/day を4週間経口投与した成熟雄 Wistar 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 以上のばく露群で血清中カルシウム濃度、血清中りん酸濃度の低値、10mg/kg/day のばく露群で血清中マグネシウム濃度の低値、副甲状腺細胞核容積の高値が認められた。なお、甲状腺中カルシトシン細胞核容積には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス(Anu Product India、純度未記載) 5、10mg/kg/day を6週間経口投与した成熟雄 Wistar 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 以上のばく露群で血清中りん酸濃度、血清中マグネシウム濃度の低値、副甲状腺細胞核容積の高値、5mg/kg/day のばく露群で血清中カルシウム濃度の低値(10mg/kg/day 群では高値)、10mg/kg/day のばく露群で甲状腺中カルシトシン細胞核容積の高値が認められた。

また、クロルピリホス(Anu Product India、純度未記載) 5、10mg/kg/day を8週間経口投与した成熟雄 Wistar 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 以上のばく露群で血清中マグネシウム濃度の低値、血清中カルシウム濃度、副甲状腺細胞核容積、甲状腺中カル

シトシン細胞核容積の高値が認められた。なお、血清中りん酸濃度には影響は認められなかった。(13411)(△?)

想定される作用メカニズム：副甲状腺への影響

※参考 糖、脂質及びカルシウム代謝影響(今回評価対象としなかった文献)

③Slotkin ら(2005)によって、クロルピリホス 5 mg/kg/day を 11 日齢から 4 日間皮下注射した雌雄 SD ラットへの影響(15 日齢)が検討されている。その結果として、肝臓末梢組織中過酸化脂質濃度(雌雄混合)、心臓末梢組織中過酸化脂質濃度(雌雄混合)、前脳中過酸化脂質濃度(雄)、小脳中過酸化脂質濃度(雄)の高値が認められた。なお、腎臓末梢組織中過酸化脂質濃度、脳幹中過酸化脂質濃度には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス 5 mg/kg/day を 1 日齢から 4 日間皮下注射した雌雄 SD ラットへの影響(5 日齢雌雄混合)が検討されている。その結果として、肝臓中過酸化脂質濃度の高値が認められた。なお、心臓中過酸化脂質濃度、脳幹中過酸化脂質濃度、前脳中過酸化脂質濃度には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス 1、2、5、10、20、40mg/kg/day を妊娠 17 日目 4 日間皮下投与した SD ラットへの影響(妊娠 21 日目胎仔雌雄混合)が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓中過酸化脂質濃度の高値が認められた。なお、心臓中過酸化脂質濃度、脳幹中過酸化脂質濃度、前脳中過酸化脂質濃度には影響は認められなかった。(6373)

④Auman ら(2000)によって、クロルピリホス 1 mg/kg/day を 1 日齢から 4 日齢まで皮下投与した SD ラットへの影響が検討されているが、肝臓中アデニルシクラーゼ比活性(5、10 日齢)には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス 5 mg/kg/day を 11 日齢から 14 日齢まで皮下投与した SD ラットへの影響が検討されているが、肝臓中アデニルシクラーゼ比活性(15、20 日齢)には影響は認められなかった。(13505)

(7)エストロゲン作用

①Ventura ら(2012)によって、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 0.05、0.5、5、50 μ M(=17.5、175、1,750、17,500 μ g/L)の濃度に 10 日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(E-スクリーンアッセイ)が検討されているその結果として、0.05 μ M(=17.5 μ g/L)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 1nM 共存下で消失した。また、50 μ M(=17,600 μ g/L)の濃度区で細胞増殖誘導の阻害が認められた。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 0.05、0.5、5、50 μ M(=17.5、175、1,750、17,500 μ g/L)の濃度に 10 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MDA-MB-231(エストロゲン受容体 α 非発現)への影響(E-スクリーンアッセイ)が検討されているその結果として、0.05 μ M(=17.5 μ g/L)以上の濃度区で細胞増殖誘導の阻害が認められた。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 0.05、50 μ M(=17.5、17,500 μ g/L)の濃度に最

長 48 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、 $0.05\mu\text{M}(=17.5\mu\text{g/L})$ 以上のばく露区で細胞周期が S 期にある細胞率(24 時間)、サイクリン E 相対発現量(24 時間)の高値、 $0.05\mu\text{M}(=17.5\mu\text{g/L})$ のばく露区でサイクリン D1 相対発現量(24 時間)の高値($50\mu\text{M}$ 区では低値)、エストロゲン受容体 α のりん酸化修飾率(15 分間)の高値、 $50\mu\text{M}(=17,500\mu\text{g/L})$ のばく露区で細胞死亡率(48 時間)、活性酸素濃度(24 時間)の高値が認められた。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 0.05 、 $50\mu\text{M}(=17.5$ 、 $17,500\mu\text{g/L})$ の濃度に最長 48 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MDA-MB-231(エストロゲン受容体 α 非発現)への影響(E-スクリーンアッセイ)が検討されている発現への影響が検討されている。その結果として、 $50\mu\text{M}(=17,500\mu\text{g/L})$ のばく露区で細胞周期が G2 又は M 期にある細胞率(24 時間)、細胞死亡率(48 時間)、活性酸素濃度(24 時間)の高値が認められた。(13427)(Δ OP)

②Andersen ら(2002)によって、クロルピリホス(Dr. Ehrenstorefer より供与、純度未記載 highest purity) $0.01\sim 50\mu\text{M}(=3.51\sim 17,500\mu\text{g/L})$ の濃度に 6 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響(E-スクリーンアッセイ)が検討されている。その結果として、 $25\mu\text{M}(=8,750\mu\text{g/L})$ 以上の濃度区で細胞増殖誘導が認められた。

また、クロルピリホス(Dr. Ehrenstorefer より供与、純度未記載 highest purity) $0.01\sim 50\mu\text{M}(=3.51\sim 17,500\mu\text{g/L})$ 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(ヒト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、 $50\mu\text{M}(=17,500\mu\text{g/L})$ の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。(4147)(Δ OP)

③Sun ら(2012)によって、クロルピリホス(Sigma、純度>99%) 3 、 30 、 300 、 $3,000\mu\text{g/L}$ の濃度に 24 時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓上皮細胞 Vero (ラッ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は認められなかった。(13421)($\circ\circ$ N)

※参考 エストロゲン作用(今回評価対象としなかった文献)

④Vinggaard ら(1999)によって、クロルピリホス $10\mu\text{M}(=3,510\mu\text{g/L})$ の濃度に 9 日間ばく露したエストロゲン感受性ヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響(E-スクリーンアッセイ)が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。(2690)

⑤Soto ら(1995)によって、クロルピリホス $0.001\sim 10\mu\text{M}(=0.351\sim 3,510\mu\text{g/L})$ の濃度に 6 日間ばく露したエストロゲン感受性ヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響(E-スクリーンアッセイ)が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。(539)

(8)抗エストロゲン作用

①Sun ら(2012)によって、クロルピリホス(Sigma、純度>99%) 3 、 30 、 300 、 $3,000\mu\text{g/L}$ の濃度に 24 時間ばく露(17β エストラジオール 1 ng/L 共存下)したアフリカミドリザル腎臓上皮細胞 Vero (ラッ

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、300 $\mu\text{g/L}$ 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。(13421)($\circ\circ\text{P}$)

②Andersen ら(2002)によって、クロルピリホス(Dr. Ehrenstorefer より供与、純度未記載 highest purity) 0.01~50 μM (=3.51~17,500 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 24 時間ばく露(17 β -エストラジオール 10pM 共存下)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(ヒト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。(4147)(ΔON)

(9)アンドロゲン作用

①Sun ら(2012)によって、クロルピリホス(Sigma、純度>99%) 3、30、300、3,000 $\mu\text{g/L}$ の濃度に 24 時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓上皮細胞 Vero (ラッ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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。(13421)($\circ\circ\text{N}$)

②Andersen ら(2002)によって、クロルピリホス(Dr. Ehrenstorefer より供与、純度未記載 highest purity) 0.01~50 μM (=3.51~17,500 $\mu\text{g/L}$)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 CHOK1 (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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導は認められなかった。(4147)(ΔON)

(10)抗アンドロゲン作用

①Viswanath ら(2010)によって、クロルピリホス(Rankem、純度未記載) 0.01、0.1、1、10 μM (=3.51、35.1、351、3,510 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 24 時間ばく露(テストステロン 0.4nM 共存下)したマウス胎仔皮膚細胞 NIT3T3 (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、0.1 μM (=3.51 $\mu\text{g/L}$)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。(13454)(ΔOP)

②Sun ら(2012)によって、クロルピリホス(Sigma、純度>99%) 3、30、300、3,000 $\mu\text{g/L}$ の濃度に 24 時間ばく露(テストステロン 50ng/L 共存下)したアフリカミドリザル腎臓上皮細胞 Vero (ラッ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、300 $\mu\text{g/L}$ 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。(13421)($\circ\circ\text{P}$)

③Andersen ら(2002)によって、クロルピリホス(Dr. Ehrenstorefer より供与、純度未記載 highest purity) 0.01~50 μM (=3.51~17,500 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 24 時間ばく露(アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 0.1nM 共存下)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHOK1 (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)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害は認められなかった。(4147)(△○N)

(11)甲状腺ホルモン作用

①Sun ら(2012)によって、クロルピリホス(Sigma、純度>99%) 3、30、300、3,000 μ g/Lの濃度に24時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓上皮細胞 Vero (甲状腺ホルモン受容体 β のリガンド結合ドメインと酵母 GAL4 蛋白質の DNA 結合ドメインとの融合蛋白質を発現)によるレポーターアッセイ(GAL4 蛋白質結合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。(13421)(○○N)

(12)抗甲状腺ホルモン作用

①Ghisari と Bonefeld-Jorgensen(2005)によって、クロルピリホス(Dr. Ehrenstorefer より供与、純度>95%) 0.01、0.1、1、10、50 μ M(=3.51、35.1、351、3,510、17,600 μ g/L)の濃度に6日間ばく露した甲状腺ホルモン応答性ラット下垂体腫瘍細胞 GH3 への影響(T-スクリーンアッセイ)が検討されている。その結果として、10 μ M(=3,510 μ g/L)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 182780 1nM 共存化で消失した。また、50 μ M(=17,600 μ g/L)の濃度区で細胞増殖誘導の阻害が認められた。

また、クロルピリホス(Dr. Ehrenstorefer より供与、純度>95%) 0.01、0.1、1、10、50 μ M(=3.51、35.1、351、3,510、17,600 μ g/L)の濃度に6日間ばく露(トリヨードサイロニン 0.5nM 共存下)した甲状腺ホルモン応答性ラット下垂体腫瘍細胞 GH3 への影響(T-スクリーンアッセイ)が検討されている。その結果として、50 μ M(=17,600 μ g/L)の濃度区で細胞増殖誘導の阻害が認められた。(10802)(○○P)

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン作用(ただし、甲状腺ホルモン作用抑制というよりも単なる細胞増殖抑制作用である可能性を否定できない)

②Sun ら(2012)によって、クロルピリホス(Sigma、純度>99%) 3、30、300、3,000 μ g/Lの濃度に24時間ばく露(トリヨードサイロニン 500ng/L 共存下)したアフリカミドリザル腎臓上皮細胞 Vero (甲状腺ホルモン受容体 β のリガンド結合ドメインと酵母 GAL4 蛋白質の DNA 結合ドメインとの融合蛋白質を発現)によるレポーターアッセイ(GAL4 蛋白質結合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。(13421)(○○N)

(13)抗黄体形成ホルモン作用

①Viswanath ら(2010)によって、クロルピリホス(Rankem、純度未記載) 0.1、1、10 μ M(=35.1、351、3,510 μ g/L)の濃度に15時間ばく露(ヒト絨毛性ゴナドトロピン 10ng/mL 共存下)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 (ヒト黄体形成ホルモン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(cAMP 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、1 μ M(=351 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ(cAMP)発現誘導の阻害が

認められた。(13454)(△○P)

想定される作用メカニズム：抗黄体形成ホルモン作用の可能性

(14)ライディッヒ細胞への影響

①Viswanath ら(2010)によって、クロルピリホス(Rankem、純度未記載) 0.01 μ M(=3.51 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したマウスライディッヒ細胞への影響が検討されている。その結果として、P450scc 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、17 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、アンドロゲン受容体 mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス(Rankem、純度未記載) 0.1、1、10 μ M(=35.1、351、3,510 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露(ヒト絨毛性ゴナドトロピン 100ng/mL 共存下)したマウスライディッヒ細胞への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=351 μ g/L)以上の濃度区でテストステロン産生量(24 時間)の低値が認められた。(13454)(△○P)

想定される作用メカニズム：ステロイド代謝への影響

参考 (15)乳がん細胞への影響(今回評価対象としなかった文献)

①Grünfeld と Bonefeld-Jorgensen(2004)によって、クロルピリホス 0.5、1、5、25、50 μ M、(=175、351、1,750、8,770、17,500 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト乳がん線維芽細胞 MCF-7BUS への影響が検討されているが、エストロゲン受容体 α mRNA 相対発現量、エストロゲン受容体 β mRNA 相対発現量、エストロゲン受容体 α mRNA 相対発現量(17 β エストラジオール 0.06nM 共存下)、エストロゲン受容体 β mRNA 相対発現量(17 β エストラジオール 0.06nM 共存下)には影響は認められなかった。(13491)

(16)アストロサイトへの影響

①Li と Ehrich(2012)によって、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 1、10 μ M(=351、3,510 μ g/L)の濃度に 4 時間ばく露したラットアストロサイト及びラット脳微細血管内皮細胞(RBE4)の共培養から構築した血液脳関門(BBB)への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=351 μ g/L)以上の濃度区で transient receptor potential channel (TRPC4) mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、claudin5 (BBB tight junction 蛋白質の一種) mRNA 相対発現量、zona occluden (ZO1) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 1、10 μ M(=351、3,510 μ g/L)の濃度に 15 分間ばく露したラットアストロサイト及びラット脳微細血管内皮細胞(RBE4)の共培養から構築した血液脳関門(BBB)への影響(ばく露終了から 4 時間後)が検討されている。その結果として、1 μ M(=351 μ g/L)以上の濃度区で transient receptor potential channel (TRPC4) mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、claudin5 (BBB tight junction 蛋白質の一種) mRNA 相対発現量、zona occluden (ZO1) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(13429)(△?)

想定される作用メカニズム：血液脳関門に対する作用

※参考 (17)グリオーマ細胞への影響(今回評価対象としなかった文献)

①Garcia ら(2001)によって、クロルピリホス 5,000 $\mu\text{g/L}$ の濃度にばく露したラットグリオーマ細胞 C6 への影響が検討されている。その結果として、DNA 合成量(2時間)、核転写因子 Sp1 の DNA 結合量(分化期 48 時間)、活性酸素種発生量(分化期 96 時間)の低値が認められた。なお、核転写因子 AP-1 の DNA 結合量(未分化期 48 時間)には影響は認められなかった。(13504)

※参考 (18)褐色細胞腫細胞細胞への影響(今回評価対象としなかった文献)

①Slotkin と Seidler(2009)によって、クロルピリホス 30 μM (=10,500 $\mu\text{g/L}$)の濃度に分化期に 24 及び 72 時間ばく露したラット褐色細胞腫細胞(神経内分泌細胞)PC12 への影響(プロテインキナーゼ C イソフォーム mRNA 相対発現量)が検討されている。その結果として、*rkca*、*prkci*、*prkcn*、*prkcdbp* の高値が認められた。

また、クロルピリホス 30 μM (=10,500 $\mu\text{g/L}$)の濃度に未分化期に 24 及び 72 時間ばく露したラット褐色細胞腫細胞(神経内分泌細胞)PC12 への影響(プロテインキナーゼ C イソフォーム mRNA 相対発現量)が検討されている。その結果として、*rkc* の低値、*prkcb1*、*prkcn*、*prkcdbp* の高値が認められた。(12535)

(19)胎盤絨毛性がん細胞への影響

①Guiñazú ら(2012)によって、クロルピリホス(Sigma、純度 99.5%) 1、10、100、1,000 μM (=351、3,510、35,100、351,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度に最長 48 時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 JEG-3 への影響が検討されている。その結果として、1 μM (=351 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区で細胞生存率(24、48 時間)の低値が認められた。

また、クロルピリホス(Sigma、純度 99.5%) 10、100 μM (=3,510、35,100 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 24 又は 48 時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 JEG-3 への影響が検討されている。その結果として、1 0 μM (=3,510 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区で細胞増殖率(48 時間)の低値、TNF α 発現量(24 時間)の高値が認められた。(13433)(○?)

想定される作用メカニズム：毒性

②Saulsbury ら(2008)によって、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 3.96、7.8125、15.625、31.25、62.5、125、250 μM (=1,388、2,739、5,478、10,956、21,913、43,825、87,650 $\mu\text{g/L}$)の濃度に最長 72 時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 JAR への影響が検討されている。その結果として、31.25 μM (=10,956 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区で細胞生存率(24、48、72 時間)の低値が認められた。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 3.96、7.8125、15.625、31.25、62.5、125、250 μM (=1,388、2,739、5,478、10,956、21,913、43,825、87,650 $\mu\text{g/L}$)の濃度に 4 時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 JAR への影響が検討されている。その結果として、300 μM (=105,000 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区でカスパーゼ 3/7 活性の高値が認められた。(13475)(○?)

想定される作用メカニズム：毒性

③Ridano ら(2012)によって、クロルピリホス(Sigma、純度 99.5%) 50、100 μM (=17,600、35,100 $\mu\text{g/L}$)

の濃度に 24 又は 48 時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 JEG-3 への影響が検討されている。その結果として、ヒト絨毛性ゴナドトロピン mRNA 相対発現量(24 及び 48 時間)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン β サブユニット相対発現量(24 及び 48 時間)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン分泌量(48 時間)、GCM1 (glia cell missing 1) mRNA 相対発現量(24 及び 48 時間)、ABCG2 (ATP-binding cassette sub-family G member 2) mRNA(24 時間)、ABCG2 相対発現量(48 時間)の高値が認められた。なお、プロゲステロン分泌量、 17β エストラジオール分泌量 GCM1 相対発現量、KLF6 mRNA 相対発現量、StarD7 mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。(13432)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：胎盤ホルモン合成への影響

(20)ステロイド代謝への影響

①Usmani ら(2006)によって、クロルピリホス(Chem Sevice、純度未記載) 50 μ M(=17,500 μ g/L)の濃度で、ヒト肝臓ミクロソームを用いたステロイド水酸化活性への影響が検討されている。その結果として、 17β エストラジオールから 2-ヒドロキシエストラジオールへの代謝比活性の低値が認められた。

また、クロルピリホス(Chem Sevice、純度未記載)50 μ M(=17,500 μ g/L)の濃度で、CYP1A2 を用いたステロイド水酸化活性への影響が検討されている。その結果として、 17β エストラジオールから 2-ヒドロキシエストラジオールへの代謝比活性の低値が認められた。

また、クロルピリホス(Chem Sevice、純度未記載) 50 μ M(=17,500 μ g/L)の濃度で、CYP3A4 を用いたステロイド水酸化活性への影響が検討されている。その結果として、 17β エストラジオールから 2-ヒドロキシエストラジオールへの代謝比活性の低値が認められた。(13482)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：エストロゲン代謝への影響

③Andersen ら(2002)によって、クロルピリホス(Dr. Ehrenstorefer より供与、純度未記載 highest purity) 50 μ M(=17,500 μ g/L)の濃度で、ヒト胎盤ミクロソームへの影響が検討されているが、アロマターゼ活性には影響は認められなかった。(4147)(Δ ON)

※参考 (20)ステロイド代謝への影響(今回評価対象としなかった文献)

②Brandt ら(2015)によって、クロルピリホス 0.005、0.1、2 μ g/L の濃度で、ミズウミチョウザメ精巣組織への影響が検討されているが、テストステロン産生速度、エストラジオール産生速度には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス 0.005、0.1、2 μ g/L の濃度で、ミズウミチョウザメ卵巣組織への影響が検討されているが、テストステロン産生速度、エストラジオール産生速度には影響は認められなかった。(13404)

※参考 (21)ムスカリン受容体への影響(今回評価対象としなかった文献)

①Howard と Pope(2002)によって、クロルピリホス 0.00005、0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.0176、0.0351、0.351、3.51、35.1、351、3,510 μ g/L)の濃度で、心臓ムスカリン受容体(7～11 日齢雌雄又は 90 日齢雄 SD ラット由来)への標識オキソトレモリン 1nM に対する結合阻害試

験が検討されているが、結合阻害は認められなかった。

また、クロルピリホス 0.00005、0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.0176、0.0351、0.351、3.51、35.1、351、3,510 μ g/L)の濃度区で、心臓ムスカリン受容体(7～11日齢雌雄又は90日齢雄SDラット由来)への標識キヌクリジルベンジレート 0.75nMに対する結合阻害試験が検討されているが、結合阻害は認められなかった。(13502)

(22)疫学的調査

①Fortenberryら(2012)によって、クロルピリホスについて、米国にて1999年から2000年及び2001年から2002年にかけて、12歳以上の国民3,249名を対象に、尿中クロルピリホス及びクロルピリホス-メチル代謝物3,5,6-トリクロロ-2-ピリジノール(TCPY)濃度と血清中ホルモン濃度との関連性について検討されている。その結果として、12歳以上18歳未満男性506名(平均年齢15.0歳、尿中TCPY平均濃度2.99 μ g/L)の尿中TCPY濃度と血清中サイロキシン濃度とに正の相関性、18歳以上40歳未満男性506名(平均年齢25.0歳、尿中TCPY平均濃度2.00 μ g/L)の尿中TCPY濃度と血清中サイロキシン濃度とに正の相関性、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度とに負の相関性、60歳以上男性200名(平均年齢72.0歳、尿中TCPY平均濃度2.72 μ g/L)の尿中TCPY濃度と血清中甲状腺刺激ホルモン濃度とに負の相関性、60歳以上女性218名(平均年齢69.0歳、尿中TCPY平均濃度1.34 μ g/L)の尿中TCPY濃度と血清中甲状腺刺激ホルモン濃度とに正の相関性が認められた。なお、40歳以上60歳未満男性377名(平均年齢49.0歳、尿中TCPY平均濃度2.09 μ g/L)、12歳以上18歳未満女性550名(平均年齢14.0歳、尿中TCPY平均濃度2.47 μ g/L)、18歳以上40歳未満女性511名(平均年齢26.0歳、尿中TCPY平均濃度1.75 μ g/L)、40歳以上60歳未満女性333名(平均年齢49.0歳、尿中TCPY平均濃度1.20 μ g/L)においては、尿中TCPY濃度と血清中サイロキシン又は甲状腺刺激ホルモン濃度とには相関性は認められなかった。(13431)(〇〇P)

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

④Meekerら(2008)によって、クロルピリホスについて、米国Massachusetts州Boston市にて2000年1月から2003年4月にかけて、不妊症診断に訪れた女性の配偶者男性(322名、年齢36 \pm 5.4年、尿中TCPY検出率95.0%、比重補正幾何平均濃度2.59 μ g/L)において、尿中TCPY濃度と血清中ホルモン濃度との関連性について検討されている。その結果として、多変数線形回帰分析(五分位間)において、尿中TCPY濃度と血清中エストラジオール濃度とに負の相関性が認められた。なお、尿中TCPY濃度と血清中プロラクチン濃度とには相関性は認められなかった。(13474)(〇〇P)

想定される作用メカニズム：抗アロマトラーゼ様作用の可能性

⑥Meekerら(2006)によって、クロルピリホスについて、米国Massachusetts州Boston市にて2000年1月から2003年4月にかけて、不妊症診断に訪れた女性の配偶者男性322名(年齢36.1 \pm 5.4年、尿中TCPY濃度幾何平均値2.12 μ g/L)を対象に、尿中TCPY濃度と血清中ホルモン濃度との関連性について検討されている。その結果として、多変数線形回帰分析(五分位間)において、尿中TCPY濃度と血清中遊離サイロキシン濃度とに負の相関性、尿中TCPY濃度と血清中遊離甲状腺刺激ホルモン濃度とに正の相関性が認められた。(12169)(〇〇P)

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

※参考 疫学的調査(今回評価対象としなかった文献)

- ②Horton ら(2012)によって、クロルピリホスについて、米国 New York 州 New York 市にて 1998 年から、母子 335 組(アフリカ系アメリカ人又はドミニカ人、年齢 18~35 歳、非喫煙、母親血液は臍帯血中クロルピリホス検出率 60%、検出濃度 0.25~32.14pg/g)と新生児 335 組を対象に、母親の出生時血中クロルピリホス濃度と 7 年間のフォローアップ後の子供の作業記憶との関連性について検討されている。その結果として、多重線形回帰分析において、出生時母親血中クロルピリホス濃度と 7 歳男児の WISC-IV (Wechsler Scores of Infant Intelligence)作業記憶とに負の相関性が認められた。(13424)
- ③Rauh ら(2011)によって、クロルピリホスについて、New York 州 New York 市にて 1997 年から、母親(地区に一年以上の居住歴があるアフリカ系アメリカ人及びドミニカ人、年齢 18~35 歳、喫煙者等を除外、臍帯血中クロルピロホス濃度 $3.17 \pm 4.61 \text{pg/g}$)と新生児 265 組を対象に、臍帯血中のクロルピリホス濃度(出産 2 日以内血漿中)と 7 年間のフォローアップ後の小児神経発達パラメータ(7 歳児の Wechsler Intelligence Scale for Children, 4th edition)との関連性について検討されている。その結果として、臍帯血中クロルピリホス濃度と Full-Scale IQ とに負の相関性、臍帯血中クロルピリホス濃度と Working Memory Index とに負の相関性が認められた。(8991)
- ⑤Barr ら(2010)によって、クロルピリホスについて、米国 New Jersey 州にて 2003 年 7 月から 2004 年 5 月にかけて、母親と新生児 150 組(母親血清中クロルピリホス検出率 98.6%、濃度平均値 $0.09 \pm 0.87 \text{ng/g}$ 、中央値 0.0007ng/g 及び臍帯血清中クロルピリホス検出率 62.8%、濃度平均値 $0.55 \pm 0.73 \text{ng/g}$ 、中央値 0.0007ng/g)を対象に、農薬ばく露と出産影響との関連性について検討されているが、多変数回帰分析による母親血液又は臍帯血の血清中クロルピリホス濃度 75 パーセンタイル超群と未満群との比較において、新生児の体重、体長、頭囲、腹囲には有意差は検出されなかった。(10330)
- ⑦Rauh ら(2006)によって、クロルピリホスについて、米国 New York 州 New York 市にて 1998 年 2 月から 2002 年 5 月にかけて、母子 254 組(アフリカ系アメリカ人又はドミニカ人、母親年齢 18~35 歳、非喫煙、母親血漿中又は臍帯液中クロルピリホス検出率 20%、最高検出濃度 63pg/g)を対象に、母親血漿中クロルピリホス濃度(出生時)と子供の神経発達(12、24、36 ヶ月齢)との関連性について検討されている。その結果として、高ばく露群(出産時母親血漿中クロルピリホス濃度 6.17pg/g 超、50 人)には、低ばく露群(6.17pg/g 未満、204 人)との比較(36 ヶ月齢)において、BSID-II による精神運動発達係数(PDI: psychomotor Development Index)の低値、BSID-II による中程度から重篤な精神及び精神運動発達遅延発生率、Child Behavior Checklist による ADHD 率の高値が認められた。なお、12、24 ヶ月齢では、有意差は検出されなかった。(13481)
- ⑧Whyatt ら(2004)によって、クロルピリホスについて、米国 New York 州 New York 市にて 1998 年から、母親(妊娠前に Northern Manhattan 又は South Bronx に一年以上の居住歴があるアフリカ系アメリカ人及びドミニカ人、平均年齢 24.6 ± 4.9 歳、妊娠期間中喫煙者等を除外、室内空気中クロルピリホス濃度 $15.3 \pm 31.8 \text{ng/m}^3$ 、臍帯血漿中クロルピリホス濃度 $4.0 \pm 6.1 \text{pg/g}$)と新生児 314 組を対象に、クロルピリホスばく露と新生児パラメータとの関連性について検討されている。その結

果として、臍帯血漿中濃度の多重回帰分析(四分位間)において、最高濃度群では最低濃度群と比較して新生児体重、新生児体長の低値が認められた。また、多重回帰分析において、臍帯血漿中濃度と新生児体重とに負の相関性、臍帯血漿中濃度と新生児身長とに負の相関性が認められた。(12557)

⑨Pereraら(2003)によって、クロルピリホスについて、米国 New York 州 New York 市にて、アフリカ系アメリカ人母親(平均年齢 24.1 ± 5 歳、血漿中クロルピリホス平均濃度 $8.0 \pm 6.3 \text{pg/g}$)と新生児 115 組を対象に、クロルピリホスばく露と新生児の出生時体格との関連性について検討されている。その結果として、多重回帰分析において、母親血漿中クロルピリホス濃度(出産後 1 日以内)と新生児体重とに負の相関性が認められた。

また、クロルピリホスについて、米国 New York 州 New York 市にて、ドミニカ系アメリカ人母親(平均年齢 25 ± 5.3 歳、血漿中クロルピリホス平均濃度 $7.1 \pm 8.5 \text{pg/g}$)と新生児 146 組を対象に、クロルピリホスばく露と新生児の出生時体格との関連性について検討されている。その結果として、多重回帰分析において、母親血漿中クロルピリホス濃度(出産後 1 日以内)と新生児体重とに負の相関性が認められた。(13496)

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、インスリン分泌促進作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、副甲状腺への作用、視床下部一下垂体後葉軸への作用、甲状腺ホルモン合成への影響、脱皮ホルモン合成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、抗黄体形成ホルモン作用、ステロイド代謝への影響、胎盤ホルモン合成への影響、エストロゲン代謝への影響を示すこと、疫学的調査の報告において、抗アロマターゼ様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 1 に示した。

表1 信頼性評価のまとめ

物質名：クロルピリホス

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果 (Results)を証する ために必要である『材料と方法 (Materials and Methods)』 に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との 関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用 に関する試験対象物質として 選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1)生態影響	①Zalizniak と Nugegoda (2006) 評価未実施				
	②Palma ら(2009a) 評価未実施				
	③Palma ら(2009b) 評価未実施				
	④Li と Tan (2011) 評価未実施				
	脱皮ホルモン合成への影響	⑤Volz ら(2003)	△	○P	○
		⑥Rivadeneira ら (2013) 評価未実施			
	毒性	⑦Richards と Kendall (2003)	△	×	×
		⑧Richendrfer ら (2012) 評価未実施			
	エストロゲン様作用 又は抗アンドロゲン 様作用	⑨Bernabò ら (2011a)	△	○P	○
		⑩Levin ら(2003) 評価未実施			
		⑪Bernabò ら (2011b) 評価未実施			
		⑫Sledge ら(2011) 評価未実施			
		⑬Eddins ら(2010) 評価未実施			
		⑭Sotomayor ら (2012) 評価未実施			
		⑮Brandt ら(2015) 評価未実施			

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果 (Results)を証する ために必要である『材料と方法 (Materials and Methods)』 に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との 関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用 に関する試験対象物質として選定する 根拠としての評価 ³⁾	
(2)生殖影響	エストロゲン様作用	①Nishi と Hundal (2013)	△	○P	○
	視床下部一下垂体— 生殖腺軸への作用、精 巢毒性	②Mandal と Das (2012)	○	○P	○
	視床下部一下垂体— 生殖腺軸への作用、精 巢毒性	③Mandal と Das (2011)	○	○P	○
	視床下部一下垂体— 生殖腺軸への作用	④Sai ら(2014)	○	○P	○
	視床下部一下垂体— 生殖腺軸への作用	⑤Dutta と Sahu (2013)	△	○P	○
	視床下部一下垂体— 生殖腺軸への作用、精 巢毒性	⑥Joshi ら(2007)	△	○P	○
	甲状腺ホルモン合成 への影響	⑦Rawlings ら (1998)	△*	○P	○
	視床下部一下垂体— 生殖腺軸への作用、精 巢毒性	⑧Farag ら(2010)	○	○P	○
	視床下部一下垂体— 生殖腺軸への作用	⑨Elsharkawy ら (2012)	○	○P	○
	(3)発達影響		①Breslin ら(1996) 評価未実施		
		②Maurissen ら (2000) 評価未実施			
		③Akhtar ら(2006) 評価未実施			
		④Farag ら(2003) 評価未実施			
不明		⑤Ohishi ら(2013)	○	?	—
(4)甲状腺影 響		①Slotkin ら(2013)	×	—	×
	視床下部一下垂体— 甲状腺軸への作用	②de Angelis ら (2009)	△	○P	○
(5)神経及び 行動影響(ア		①Carr ら(2014) 評価未実施			

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果 (Results)を証す るために必要で ある『材料と方 法(Materials and Methods)』 に関する記載の 有無及びその評 価 ¹⁾	内分泌かく 乱作用との 関連の有無 ²⁾	内分泌かく 乱作用 に関する 試験対象 物質とし て選定す る根拠と しての評 価 ³⁾
セチルコリンエステラーゼ阻害を 主旨とする 報告以外)	②Carr ら(2013) 評価未実施			
	③Vatanparast ら (2013) 評価未実施			
	④Carr ら(2011) 評価未実施			
	⑤Braquenier ら (2010) 評価未実施			
	⑥Slotkin と Seidler (2007a) 評価未実施			
	⑦Slotkin と Seidler (2007b) 評価未実施			
	⑧Abou-Donia ら (2006) 評価未実施			
	⑨Aldridge ら(2005) 評価未実施			
	⑩Ricceri ら(2006) 評価未実施			
	⑪Slotkin と Seidler (2005) 評価未実施			
	⑫Slotkin ら(2002) 評価未実施			
	⑬Garcia ら(2002) 評価未実施			
	⑭Raines ら(2001) 評価未実施			
	⑮Qiao ら(2002) 評価未実施			
	⑯Chen ら(2012) 評価未実施			
	⑰Chen ら(2011) 評価未実施			

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果 (Results)を証す るために必要で ある『材料と方 法(Materials and Methods)』 に関する記載の 有無及びその評 価 ¹⁾	内分泌かく 乱作用との 関連の有無 ²⁾	内分泌かく 乱作用 に関する 試験対象 物質とし て選定す る根拠と しての評 価 ³⁾
	⑱Slotkin ら(2007) 評価未実施			
	⑲Roy ら(2005) 評価未実施			
	⑳Roy ら(2004) 評価未実施			
	㉑Venerosi ら(2010) 評価未実施			
	㉒de Felice ら (2014) 評価未実施			
	㉓Tait ら(2009) 視床下部一下垂体後 葉(パソプレッシン、 オキシトシン)軸への 作用	△	○P	○
	㉔Venerosi ら(2009) 評価未実施			
	㉕Wang ら(2013) 評価未実施			
	㉖Venerosi ら(2015) エストロゲン作用、パ ソプレッシン及びオ キシトシン系への作 用	△	○P	○
(6)糖、脂質 及びカルシ ウム代謝影 響	①Slotkin ら(2005) インスリン分泌促進 作用	△	○P	○
	②Tripathi ら(2013) 副甲状腺への影響	△	○P	○
	③Slotkin ら(2005) 評価未実施			
	④Auman ら(2000) 評価未実施			
(7)エストロゲン作用	①Ventura ら(2012)	△	○P	○
	②Andersen ら (2002)	△	○P	○
	③Sun ら(2012)	○	○N	×
	④Vinggaard ら (1999) 評価未実施			

区分		著者	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果 (Results)を証す るために必要で ある『材料と方 法(Materials and Methods)』 に関する記載の 有無及びその評 価 ¹⁾	内分泌かく 乱作用との 関連の有無 ²⁾	内分泌かく 乱作用 に関する 試験対象 物質とし て選定す る根拠と しての評 価 ³⁾
		⑤Soto ら(1995) 評価未実施			
(8)抗エストロゲン作用		①Sun ら(2012)	○	○P	○
		②Andersen ら (2002)	△	○N	×
(9)アンドロゲン作用		①Sun ら(2012)	○	○N	×
		②Andersen ら (2002)	△	○N	×
(10)抗アンドロゲン作用		①Viswanath ら (2010)	△	○P	○
		②Sun ら(2012)	○	○P	○
		③Andersen ら (2002)	△	○N	×
(11)甲状腺ホルモン作用		①Sun ら(2012)	○	○N	×
(12)抗甲状腺 ホルモン作 用	抗甲状腺ホルモン作 用(ただし、甲状腺ホ ルモン作用抑制とい うよりも単なる細胞 増殖抑制作用である 可能性を否定できな い)	①Ghisari と Bonefeld-Jorgensen (2005)	○	○P	○
		②Sun ら(2012)	○	○N	×
(13)抗黄体形 成ホルモン 作用	抗黄体形成ホルモン 作用の可能性	①Viswanath ら (2010)	△	○P	○
(14)ライディ ッヒ細胞へ の影響	ステロイド代謝への 影響	①Viswanath ら (2010)	△	○P	○
(15)乳がん細胞への影響		①Grünfeld と Bonefeld-Jorgensen (2004) 評価未実施			
(16)アストロ サイトへの 影響	血液脳関門に対する 作用	①Li と Ehrich (2012)	△	?	—
(17)グリオーマ細胞への影響		①Garcia ら(2001) 評価未実施			

区分		著者	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果 (Results)を証す るために必要で ある『材料と方 法(Materials and Methods)』 に関する記載の 有無及びその評 価 ¹⁾	内分泌かく 乱作用との 関連の有無 ²⁾	内分泌かく 乱作用 に関する 試験対象 物質とし て選定す る根拠と しての評 価 ³⁾
(18)褐色細胞腫細胞細胞への影響		①Slotkin と Seidler (2009) 評価未実施			
(19)胎盤絨毛 性がん細胞 への影響	毒性	①Guiñazú ら(2012)	○	?	—
	毒性	②Saulsbury ら (2008)	○	?	—
	胎盤ホルモン合成へ の影響	③Ridano ら(2012)	△	○P	○
(20)ステロイ ド代謝への 影響	エストロゲン代謝へ の影響	①Usmani ら(2006)	△	○P	○
		②Brandt ら(2015) 評価未実施			
	エストロゲン作用	③Andersen ら (2002)	△	○N	×
(21)ムスカリン受容体への影響		①Howard と Pope (2002) 評価未実施			
(22)疫学的調 査	視床下部一下垂体— 甲状腺軸への作用	①Fortenberry ら (2012)	○	○P	○
		②Horton ら(2012) 評価未実施			
		③Rauh ら(2011) 評価未実施			
	抗アロマトラーゼ様作 用の可能性	④Meeker ら(2008)	○	○P	○
		⑤Barr ら(2010) 評価未実施			
	視床下部一下垂体— 甲状腺軸への作用	⑥Meeker ら(2006)	○	○P	○
		⑦Rauh ら(2006) 評価未実施			
		⑧Whyatt ら(2004) 評価未実施			
		⑨Perera ら(2003) 評価未実施			

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果 (Results)を証 するために必要で ある『材料と方 法(Materials and Methods)』 に関する記載の 有無及びその評 価 ¹⁾	内分泌かく 乱作用との 関連の有無 ²⁾	内分泌か く乱作用 に関する 試験対象 物質とし て選定す る根拠と しての評 価 ³⁾
今後の対応案	動物試験の報告において、エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、インスリン分泌促進作用、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、副甲状腺への作用、視床下部一下垂体後葉軸への作用、甲状腺ホルモン合成への影響、脱皮ホルモン合成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、抗黄体形成ホルモン作用、ステロイド代謝への影響、胎盤ホルモン合成への影響、エストロゲン代謝への影響を示すこと、疫学的調査の報告において、抗アロマターゼ様作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

- 1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、△*：一部記載が不十分であり、低純度の製品を用いて実施された試験である可能性あり、×：記載が不十分である、—：評価を行わない
- 2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
- 3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- 13485: Zalizniak L and Nugegoda D (2006) Effect of sublethal concentrations of chlorpyrifos on three successive generations of *Daphnia carinata*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 64 (2), 207-214.
- 13462: Palma P, Palma VL, Fernandes RM, Bohn A, Soares AM and Barbosa IR (2009a) Embryo-toxic effects of environmental concentrations of chlorpyrifos on the crustacean *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72 (6), 1714-1718.
- 7202: Palma P, Palma VL, Matos C, Fernandes RM, Bohn A, Soares AM and Barbosa IR (2009b) Assessment of the pesticides atrazine, endosulfan sulphate and chlorpyrifos for juvenoid-related endocrine activity using *Daphnia magna*. *Chemosphere*, 76 (3), 335-340.

- 13436: Li S and Tan Y (2011) Hormetic response of cholinesterase from *Daphnia magna* in chronic exposure to triazophos and chlorpyrifos. *Journal of Environmental Sciences (China)*, 23 (5), 852-859.
- 6394: Volz DC, Wirth EF, Fulton MH, Scott GI, Strozier E, Block DS, Ferry JL, Walse SS and Chandler GT (2003) Effects of fipronil and chlorpyrifos on endocrine-related endpoints in female grass shrimp (*Palaemonetes pugio*). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 71 (3), 497-503.
- 13415: Rivadeneira PR, Agrelo M, Otero S and Kristoff G (2013) Different effects of subchronic exposure to low concentrations of the organophosphate insecticide chlorpyrifos in a freshwater gastropod. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 90, 82-88.
- 13495: Richards SM and Kendall RJ (2003) Physical effects of chlorpyrifos on two stages of *Xenopus laevis*. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 66 (1), 75-91.
- 13430: Richendrer H, Pelkowski SD, Colwill RM and Creton R (2012) Developmental sub-chronic exposure to chlorpyrifos reduces anxiety-related behavior in zebrafish larvae. *Neurotoxicology and Teratology*, 34 (4), 458-465.
- 13441: Bernabò I, Gallo L, Sperone E, Tripepi S and Brunelli E (2011a) Survival, development, and gonadal differentiation in *Rana dalmatina* chronically exposed to chlorpyrifos. *Journal of Experimental Zoology. Part A: Ecological Genetics and Physiology*, 315 (5), 314-327.
- 6397: Levin ED, Chrysanthis E, Yacisin K and Linney E (2003) Chlorpyrifos exposure of developing zebrafish: effects on survival and long-term effects on response latency and spatial discrimination. *Neurotoxicology and Teratology*, 25 (1), 51-57.
- 13442: Bernabò I, Sperone E, Tripepi S and Brunelli E (2011b) Toxicity of chlorpyrifos to larval *Rana dalmatina*: acute and chronic effects on survival, development, growth and gill apparatus. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 61 (4), 704-718.
- 13438: Sledge D, Yen J, Morton T, Dishaw L, Petro A, Donerly S, Linney E and Levin ED (2011) Critical duration of exposure for developmental chlorpyrifos-induced neurobehavioral toxicity. *Neurotoxicology and Teratology*, 33 (6), 742-751.
- 13466: Eddins D, Cerutti D, Williams P, Linney E and Levin ED (2010) Zebrafish provide a

sensitive model of persisting neurobehavioral effects of developmental chlorpyrifos exposure: comparison with nicotine and pilocarpine effects and relationship to dopamine deficits. *Neurotoxicology and Teratology*, 32 (1), 99-108.

13428: Sotomayor V, Lascano C, de D'Angelo AM and Venturino A (2012) Developmental and polyamine metabolism alterations in *Rhinella arenarum* embryos exposed to the organophosphate chlorpyrifos. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 31 (9), 2052-2058.

13404: Brandt C, Burnett DC, Arcinas L, Palace V and Anderson W (2015) Effects of chlorpyrifos on *in vitro* sex steroid production and thyroid follicular development in adult and larval Lake Sturgeon, *Acipenser fulvescens*. *Chemosphere*, 132, 179-187.

13408: Nishi K and Hundal SS (2013) Chlorpyrifos induced toxicity in reproductive organs of female Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 62, 732-738.

13435: Mandal TK and Das NS (2012) Testicular gametogenic and steroidogenic activities in chlorpyrifos insecticide-treated rats: a correlation study with testicular oxidative stress and role of antioxidant enzyme defence systems in Sprague-Dawley rats. *Andrologia*, 44 (2), 102-115.

13444: Mandal TK and Das NS (2011) Correlation of testicular toxicity and oxidative stress induced by chlorpyrifos in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 30 (10), 1529-1539.

13414: Sai L, Li X, Liu Y, Guo Q, Xie L, Yu G, Bo C, Zhang Z and Li L (2014) Effects of chlorpyrifos on reproductive toxicology of male rats. *Environmental Toxicology*, 29 (9), 1083-1088.

13407: Dutta AL and Sahu CR (2013) *Emblica officinalis* Garden fruits extract ameliorates reproductive injury and oxidative testicular toxicity induced by chlorpyrifos in male rats. *Springerplus*, 2, 541.

13472: Joshi SC, Mathur R and Gulati N (2007) Testicular toxicity of chlorpyrifos (an organophosphate pesticide) in albino rat. *Toxicology and Industrial Health*, 23 (7), 439-444.

403: Rawlings NC, Cook SJ and Waldbillig D (1998) Effects of the pesticides carbofuran, chlorpyrifos, dimethoate, lindane, triallate, trifluralin, 2,4-D, and pentachlorophenol on the metabolic endocrine and reproductive endocrine system in ewes. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 54 (1), 21-36.

- 13458: Farag AT, Radwan AH, Sorour F, El Okazy A, El-Agamy El S and El-Sebae Ael K (2010) Chlorpyrifos induced reproductive toxicity in male mice. *Reproductive Toxicology*, 29 (1), 80-85.
- 13417: Elsharkawy EE, Yahia D and El-Nisr NA (2012) Chlorpyrifos induced testicular damage in rats: ameliorative effect of glutathione antioxidant. *Environmental Toxicology*, 29 (9), 1011-1019.
- 6410: Breslin WJ, Liberacki AB, Dittenber DA and Quast JF (1996) Evaluation of the developmental and reproductive toxicity of chlorpyrifos in the rat. *Fundamental and Applied Toxicology*, 29 (1), 119-130.
- 6406: Maurissen JP, Hoberman AM, Garman RH and Hanley Jr. TR, (2000) Lack of selective developmental neurotoxicity in rat pups from dams treated by gavage with chlorpyrifos. *Toxicological Sciences*, 57 (2), 250-263.
- 13479: Akhtar N, Srivastava MK and Raizada RB (2006) Transplacental disposition and teratogenic effects of chlorpyrifos in rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 31 (5), 521-527.
- 6396: Farag AT, El Okazy AM and El-Aswed AF (2003) Developmental toxicity study of chlorpyrifos in rats. *Reproductive Toxicology*, 17 (2), 203-208.
- 13418: Ohishi T, Wang L, Akane H, Itahashi M, Nakamura D, Yafune A, Mitsumori K and Shibutani M (2013) Reversible effect of maternal exposure to chlorpyrifos on the intermediate granule cell progenitors in the hippocampal dentate gyrus of rat offspring. *Reproductive Toxicology*, 35, 125-136.
- 13410: Slotkin TA, Cooper EM, Stapleton HM and Seidler FJ (2013) Does thyroid disruption contribute to the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos? *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 36 (2), 284-287.
- 13468: de Angelis S, Tassinari R, Maranghi F, Eusepi A, di Virgilio A, Chiarotti F, Ricceri L, Venerosi Pesciolini A, Gilardi E, Moracci G, Calamandrei G, Olivieri A and Mantovani A (2009) Developmental exposure to chlorpyrifos induces alterations in thyroid and thyroid hormone levels without other toxicity signs in CD-1 mice. *Toxicological Sciences*, 108 (2), 311-319.
- 13406: Carr RL, Graves CA, Mangum LC, Nail CA and Ross MK (2014) Low level chlorpyrifos exposure increases anandamide accumulation in juvenile rat brain in the absence of brain cholinesterase inhibition. *Neurotoxicology*, 43, 82-89.

- 13409: Carr RL, Adams AL, Kepler DR, Ward AB and Ross MK (2013) Induction of endocannabinoid levels in juvenile rat brain following developmental chlorpyrifos exposure. *Toxicological Sciences*, 135 (1), 193-201.
- 13416: Vatanparast J, Naseh M, Baniasadi M and Haghdoost-Yazdi H (2013) Developmental exposure to chlorpyrifos and diazinon differentially affect passive avoidance performance and nitric oxide synthase-containing neurons in the basolateral complex of the amygdala. *Brain Research*, 1494, 17-27.
- 13439: Carr RL, Borazjani A and Ross MK (2011) Effect of developmental chlorpyrifos exposure, on endocannabinoid metabolizing enzymes, in the brain of juvenile rats. *Toxicological Sciences*, 122 (1), 112-120.
- 13460: Braquenier JB, Quertemont E, Tirelli E and Plumier JC (2010) Anxiety in adult female mice following perinatal exposure to chlorpyrifos. *Neurotoxicology and Teratology*, 32 (2), 234-239.
- 13478: Slotkin TA and Seidler FJ (2007a) Prenatal chlorpyrifos exposure elicits presynaptic serotonergic and dopaminergic hyperactivity at adolescence: critical periods for regional and sex-selective effects. *Reproductive Toxicology*, 23 (3), 421-427.
- 13547: Slotkin TA and Seidler FJ (2007b) Comparative developmental neurotoxicity of organophosphates *in vivo*: transcriptional responses of pathways for brain cell development, cell signaling, cytotoxicity and neurotransmitter systems. *Brain Research Bulletin*, 72 (4-6), 232-274.
- 13486: Abou-Donia MB, Khan WA, Dechkovskaia AM, Goldstein LB, Bullman SL and Abdel-Rahman A (2006) *In utero* exposure to nicotine and chlorpyrifos alone, and in combination produces persistent sensorimotor deficits and Purkinje neuron loss in the cerebellum of adult offspring rats. *Archives of Toxicology*, 80 (9), 620-631.
- 13487: Aldridge JE, Meyer A, Seidler FJ and Slotkin TA (2005) Alterations in central nervous system serotonergic and dopaminergic synaptic activity in adulthood after prenatal or neonatal chlorpyrifos exposure. *Environmental Health Perspectives*, 113 (8), 1027-1031.
- 13484: Ricceri L, Venerosi A, Capone F, Cometa MF, Lorenzini P, Fortuna S and Calamandrei G (2006) Developmental neurotoxicity of organophosphorous pesticides: fetal and neonatal exposure to chlorpyrifos alters sex-specific behaviors at adulthood in mice. *Toxicological Sciences*, 93 (1),

105-113.

6372: Slotkin TA and Seidler FJ (2005) The alterations in CNS serotonergic mechanisms caused by neonatal chlorpyrifos exposure are permanent. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 158 (1-2), 115-119.

13500: Slotkin TA, Tate CA, Cousins MM and Seidler FJ (2002) Functional alterations in CNS catecholamine systems in adolescence and adulthood after neonatal chlorpyrifos exposure. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 133 (2), 163-173.

13501: Garcia SJ, Seidler FJ, Qiao D and Slotkin TA (2002) Chlorpyrifos targets developing glia: effects on glial fibrillary acidic protein. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 133 (2), 151-161.

13503: Raines KW, Seidler FJ and Slotkin TA (2001) Alterations in serotonin transporter expression in brain regions of rats exposed neonatally to chlorpyrifos. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 130 (1), 65-72.

13498: Qiao D, Seidler FJ, Padilla S and Slotkin TA (2002) Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: what is the vulnerable period? *Environmental Health Perspectives*, 110 (11), 1097-1103.

13422: Chen XP, Chen WZ, Wang FS and Liu JX (2012) Selective cognitive impairments are related to selective hippocampus and prefrontal cortex deficits after prenatal chlorpyrifos exposure. *Brain Research*, 1474, 19-28.

13446: Chen XP, Wang X and Dong JY (2011) Different reaction patterns of dopamine content to prenatal exposure to chlorpyrifos in different periods. *Journal of Applied Toxicology*, 31 (4), 355-359.

13477: Slotkin TA and Seidler FJ (2007) Developmental exposure to terbutaline and chlorpyrifos, separately or sequentially, elicits presynaptic serotonergic hyperactivity in juvenile and adolescent rats. *Brain Research Bulletin*, 73 (4-6), 301-309.

13488: Roy TS, Sharma V, Seidler FJ and Slotkin TA (2005) Quantitative morphological assessment reveals neuronal and glial deficits in hippocampus after a brief subtoxic exposure to chlorpyrifos in neonatal rats. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 155 (1), 71-80.

- 6384: Roy TS, Seidler FJ, and Slotkin TA (2004) Morphologic effects of subtoxic neonatal chlorpyrifos exposure in developing rat brain: regionally selective alterations in neurons and glia. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 148 (2), 197-206.
- 13456: Venerosi A, Ricceri L, Rungi A, Sanghez V and Calamandrei G (2010) Gestational exposure to the organophosphate chlorpyrifos alters social-emotional behaviour and impairs responsiveness to the serotonin transporter inhibitor fluvoxamine in mice. *Psychopharmacology*, 208 (1), 99-107.
- 13405: de Felice A, Venerosi A, Ricceri L, Sabbioni M, Scattoni ML, Chiarotti F and Calamandrei G (2014) Sex-dimorphic effects of gestational exposure to the organophosphate insecticide chlorpyrifos on social investigation in mice. *Neurotoxicology and Teratology*, 46, 32-39.
- 13469: Tait S, Ricceri L, Venerosi A, Maranghi F, Mantovani A and Calamandrei G (2009) Long-term effects on hypothalamic neuropeptides after developmental exposure to chlorpyrifos in mice. *Environmental Health Perspectives*, 117 (1), 112-116.
- 13465: Venerosi A, Ricceri L, Scattoni ML and Calamandrei G (2009) Prenatal chlorpyrifos exposure alters motor behavior and ultrasonic vocalization in CD-1 mouse pups. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 8, 12.
- 13413: Wang L, Ohishi T, Akane H, Shiraki A, Itahashi M, Mitsumori K and Shibutani M (2013) Reversible effect of developmental exposure to chlorpyrifos on late-stage neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus in mouse offspring. *Reproductive Toxicology*, 38, 25-36.
- 13403: Venerosi A, Tait S, Stecca L, Chiarotti F, de Felice A, Cometa MF, Volpe MT, Calamandrei G and Ricceri L (2015) Effects of maternal chlorpyrifos diet on social investigation and brain neuroendocrine markers in the offspring - a mouse study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 14 (1), 32.
- 6370: Slotkin TA, Brown KK and Seidler FJ (2005) Developmental exposure of rats to chlorpyrifos elicits sex-selective hyperlipidemia and hyperinsulinemia in adulthood. *Environmental Health Perspectives*, 113 (10), 1291-1294.
- 13411: Tripathi S, Suzuki N and Srivastav AK (2013) Response of serum minerals (calcium, phosphate, and magnesium) and endocrine glands (calcitonin cells and parathyroid gland) of Wistar rat after chlorpyrifos administration. *Microscopy Research and Technique*, 76 (7), 673-678.

- 6373: Slotkin TA, Oliver CA and Seidler FJ (2005) Critical periods for the role of oxidative stress in the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos and terbutaline, alone or in combination. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 157 (2), 172-180.
- 13505: Auman JT, Seidler FJ and Slotkin TA (2000) Neonatal chlorpyrifos exposure targets multiple proteins governing the hepatic adenylyl cyclase signaling cascade: implications for neurotoxicity. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 121 (1), 19-27.
- 13427: Ventura C, Nunez M, Miret N, Martinel Lamas D, Randi A, Venturino A, Rivera E and Cocca C (2012) Differential mechanisms of action are involved in chlorpyrifos effects in estrogen-dependent or -independent breast cancer cells exposed to low or high concentrations of the pesticide. *Toxicology Letters*, 213 (2), 184-193.
- 10802: Ghisari M and Bonfeld-Jorgensen EC (2005) Impact of environmental chemicals on the thyroid hormone function in pituitary rat GH3 cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 244 (1-2), 31-41.
- 4147: Andersen HR, Vinggaard AM, Rasmussen TH, Gjermansen IM and Bonfeld-Jorgensen EC (2002) Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity *in vitro*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 179 (1), 1-12.
- 13421: Sun H, Si C, Bian Q, Chen X, Chen L and Wang X (2012) Developing *in vitro* reporter gene assays to assess the hormone receptor activities of chemicals frequently detected in drinking water. *Journal of Applied Toxicology*, 32 (8), 635-641.
- 2690: Vinggaard AM, Breinholt V and Larsen JC (1999) Screening of selected pesticides for oestrogen receptor activation *in vitro*. *Food Additives and Contaminants*, 16 (12), 533-542.
- 539: Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N and Serrano FO (1995) The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: An update on estrogenic environmental pollutants. *Environmental Health Perspectives*, 103 (SUPPL. 7), 113-122.
- 13454: Viswanath G, Chatterjee S, Dabral S, Nanguneri SR, Divya G and Roy P (2010) Anti-androgenic endocrine disrupting activities of chlorpyrifos and piperophos. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 120 (1), 22-29.

- 13429: Li W and Ehrich M (2012) Transient alterations of the blood-brain barrier tight junction and receptor potential channel gene expression by chlorpyrifos. *Journal of Applied Toxicology*, 33 (10), 1187-1191.
- 13504: Garcia SJ, Seidler FJ, Crumpton TL and Slotkin TA (2001) Does the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos involve glial targets? Macromolecule synthesis, adenylyl cyclase signaling, nuclear transcription factors, and formation of reactive oxygen in C6 glioma cells. *Brain Research*, 891 (1-2), 54-68.
- 13491: Grünfeld HT and Bonfeld-Jorgensen EC (2004) Effect of *in vitro* estrogenic pesticides on human oestrogen receptor alpha and beta mRNA levels. *Toxicology Letters*, 151 (3), 467-480.
- 13433: Guiñazú N, Rena V, Genti-Raimondi S, Rivero V and Magnarelli G (2012) Effects of the organophosphate insecticides phosmet and chlorpyrifos on trophoblast JEG-3 cell death, proliferation and inflammatory molecule production. *Toxicology in Vitro*, 26 (3), 406-413.
- 13475: Saulsbury MD, Heyliger SO, Wang K and Round D (2008) Characterization of chlorpyrifos-induced apoptosis in placental cells. *Toxicology*, 244 (2-3), 98-110.
- 13432: Ridano ME, Racca AC, Flores-Martin J, Camolotto SA, de Potas GM, Genti-Raimondi S, and Panzetta-Dutari GM (2012) Chlorpyrifos modifies the expression of genes involved in human placental function. *Reproductive Toxicology*, 33 (3), 331-338.
- 12535: Slotkin TA and Seidler FJ (2009) Protein kinase C is a target for diverse developmental neurotoxicants: transcriptional responses to chlorpyrifos, diazinon, dieldrin and divalent nickel in PC12 cells. *Brain Research*, 1263, 23-32.
- 13482: Usmani KA, Cho TM, Rose RL and Hodgson E (2006) Inhibition of the human liver microsomal and human cytochrome P450 1A2 and 3A4 metabolism of estradiol by deployment-related and other chemicals. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 34 (9), 1606-1614.
- 13502: Howard MD and Pope CN (2002) *In vitro* effects of chlorpyrifos, parathion, methyl parathion and their oxons on cardiac muscarinic receptor binding in neonatal and adult rats. *Toxicology*, 170 (1-2), 1-10.
- 13431: Fortenberry GZ, Hu H, Turyk M, Barr DB and Meeker JD (2012) Association between

urinary 3,5,6-trichloro-2-pyridinol, a metabolite of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl, and serum T4 and TSH in NHANES 1999-2002. *Science of the Total Environment*, 424, 351-355.

13424: Horton MK, Kahn LG, Perera F, Barr DB and Rauh V (2012) Does the home environment and the sex of the child modify the adverse effects of prenatal exposure to chlorpyrifos on child working memory? *Neurotoxicology and Teratology*, 34 (5), 534-541.

8991: Rauh V, Arunajadai S, Horton M, Perera F, Hoepner L, Barr DB and Whyatt R (2011) Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. *Environmental Health Perspectives*, 119 (8), 1196-1201.

13474: Meeker JD, Ravi SR, Barr DB and Hauser R (2008) Circulating estradiol in men is inversely related to urinary metabolites of nonpersistent insecticides. *Reproductive Toxicology*, 25 (2), 184-191.

10330: Barr DB, Ananth CV, Yan X, Lashley S, Smulian JC, Ledoux TA, Hore P and Robson MG (2010) Pesticide concentrations in maternal and umbilical cord sera and their relation to birth outcomes in a population of pregnant women and newborns in New Jersey. *Science of the Total Environment*, 408 (4), 790-795.

12169: Meeker JD, Barr DB and Hauser R (2006) Thyroid hormones in relation to urinary metabolites of non-persistent insecticides in men of reproductive age. *Reproductive Toxicology*, 22 (3), 437-442.

13481: Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, Andrews HF, Hoepner L, Barr DB, Whitehead R, Tang D and Whyatt RW (2006) Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*, 118 (6), e1845-1859.

12557: Whyatt RM, Rauh V, Barr DB, Camann DE, Andrews HF, Garfinkel R, Hoepner LA, Diaz D, Dietrich J, Reyes A, Tang D, Kinney PL and Perera FP (2004) Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environmental Health Perspectives*, 112 (10), 1125-1132.

13496: Perera FP, Rauh V, Tsai WY, Kinney P, Camann D, Barr D, Bernert T, Garfinkel R, Tu YH, Diaz D, Dietrich J and Whyatt RM (2003) Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environmental Health Perspectives*, 111 (2), 201-205.

II. ジメトエート

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ジメトエートの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、発達影響、甲状腺影響、膵臓影響、エストロゲン作用、ライディッヒ細胞への影響、ステロイド代謝への影響及びアストロサイトへの影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

②Maiti ら(1996)によって、ジメトエート(Rallis India Ltd.、純度 Rogor 30%EC) 2、4、8 mg/kg/day を約 1 週齢から 4 週間経口投与した雄ニワトリへの影響が検討されている。その結果として、2 mg/kg/day 以上のばく露群で血清中サイロキシン濃度の低値、肝臓中脂質過酸化酵素比活性、腎臓中脂質過酸化酵素比活性の高値、4 mg/kg/day のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度、肝臓 5'-モノデオジナーゼ比活性の低値が認められた。

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の製品を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。(13612) (評価結果の略号：△*○P)

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

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

①Andersen ら(2006)によって、ジメトエート 30,000µg/L (設定濃度)に 24 時間未満齢から 3 時間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響(21 日齢)が検討されている。その結果として、総産仔数、体長の低値が認められた。(13598)

③Solecki ら(2001)によって、ジメトエート 10、35、70ppm(餌中濃度)を 12 週齢から 6 週間混餌投与ニホンウズラ(*Coturnix japonica*)への影響が検討されている。その結果として、35ppm 以上のばく露群で雄及び雌増加体重、雄及び雌脳内コリンエステラーゼ比活性の低値、35ppm のばく露群で破損卵における卵殻厚の低値(10 及び 70ppm 群では高値、総じて有害影響とはみなされない)、70ppm のばく露群で卵絶対重量、新生仔体重の低値、非破損卵における卵殻厚の高値(有害影響とはみなされない)、破損卵発生率の高値が認められた。(13609)

(2)生殖影響

①Abdallah ら(2010)によって、ジメトエート(SEPCM、純度未記載) 5、15、28mg/kg/day を 21 日間経口投与した成熟雄 Swiss マウスへの影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day のばく露群で両精巣上体絶対重量の低値、5、28mg/kg/day のばく露群で形態異常精子率の高値が認められた。なお、体重、精巣上体中精子濃度、運動精子率、生存精子率、両精巣絶対重量には影響は認められなかった。(13592)(△○P)

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

②Afifi ら(1991)によって、ジメトエート(Egyptian Seed Oil Chemical Co.、純度未記載)6.25、12.5mg/kg/day を 65 日間経口投与した成熟雄ラットへの影響(精子試験は精巣上体中精子について

実施)が検討されている。その結果として、6.25mg/kg/day 以上のばく露群で精巣相対重量、精囊相対重量、前立腺相対重量、血漿中テストステロン濃度、精巣上体中精子濃度、生存精子率、運動精子率の低値、形態異常精子率の高値が認められた。(13619)(△○P)

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

③Verma と Mohanty(2009)によって、ジメトエート(Central Drug Research Institute、純度 Rogor 30%) 4、8、16mg/kg/day を妊娠 6 日から出産 21 日後まで(隔日)経口投与した Swiss マウスへの影響(出産状況、1、22 及び 63 日齢雄仔動物)が検討されている。その結果として、8 mg/kg/day 以上のばく露群で流産率の高値、16mg/kg/day のばく露群で妊娠期間の遅延が認められた。なお、同腹仔数には影響は認められなかった。

また、1 日齢雄仔動物において、8 mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値、16mg/kg/day のばく露群で肛門生殖突起間距離の低値が認められた。

また、22 日齢雄仔動物において、8 mg/kg/day 以上のばく露群で精巣上体絶対重量、ライディッヒ細胞径、精巣上体上皮主要細胞厚、精巣上体上皮主要細胞核径、黄体形成ホルモン分泌細胞径、黄体形成ホルモン分泌細胞の免疫黄体ホルモン免疫応答強度、下垂体中黄体形成ホルモン分泌細胞数、血漿中黄体ホルモン濃度、血漿中テストステロン濃度、精巣中ライディッヒ細胞数の低値、精細管の組織病理的所見発生率の高値、16mg/kg/day のばく露群で体重、精巣絶対重量、精細管直径、精巣上体管径、精巣上体管内腔径の低値が認められた。なお、肛門生殖突起間距離には影響は認められなかった。

また、63 日齢雄仔動物において、8 mg/kg/day 以上のばく露群で精巣上体絶対重量、精巣上体上皮主要細胞核径、黄体形成ホルモン分泌細胞径、精巣上体中精子数、黄体形成ホルモン分泌細胞の免疫黄体ホルモン免疫応答強度、下垂体中黄体形成ホルモン分泌細胞数、血漿中テストステロン濃度の低値、精細管の組織病理的所見発生率の高値、16mg/kg/day のばく露群で体重、精巣絶対重量、精細管直径、ライディッヒ細胞径、精巣中ライディッヒ細胞数、血漿中黄体ホルモン濃度の低値が認められた。なお、肛門生殖突起間距離、精巣上体管径、精巣上体管内腔径、精巣上体上皮主要細胞厚には影響は認められなかった。

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の製品を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。(13593)(○*○P)

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

④Astiz ら(2009)によって、ジメトエート(INTA、純度未記載)15mg/kg/day を 5 週間(週 3 回)腹腔内投与した雄 Wistar ラット(購入時体重 190±20g から投与開始まで 1 週間馴養)への影響が検討されている。その結果として、血漿中遊離型テストステロン濃度、血漿中結合型テストステロン濃度、血漿中エストラジオール濃度、精巣間質細胞中総テストステロン濃度、精巣間質細胞のテストステロン産生能、精巣間質細胞のコレステロール産生能、精巣間質細胞のアラキドン酸産生能、精巣間質細胞の 3βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、精巣間質細胞の 17βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、精巣間質細胞の StAR mRNA 相対発現量、精巣間質細胞の StAR 蛋白質相対発現量の低値、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、精巣間質細胞の活性酸素種(過酸化脂質、蛋白質カルボニル、過酸化窒素及びグルタチオン)発生濃度、精巣

間質細胞のシクロオキシゲナーゼ-2 相対発現量、精巣間質細胞のプロスタグランジン E₂ 産生能、精巣間質細胞のプロスタグランジン F_{2a} 産生能の高値が認められた。なお、体重、増加体重、精巣絶対及び相対重量、血漿中テストステロンの遊離型/結合型比には影響は認められなかった。(13594)(△○P)

想定される作用メカニズム：テストステロン合成抑制

- ⑤Farag ら(2007)によって、ジメトエート(UA EPA、純度 98%) 7、15、28mg/kg/day を 4 週間(週 5 日)経口投与した成熟雄 CD-1 マウスへの影響(投与終了 24 時間後から非ばく露雌との 7 日間交配試験、交配期間終了後に精子試験)が検討されている。その結果として、15mg/kg/day 以上のばく露群で脳中アセチルコリンエステラーゼ活性、筋肉中アセチルコリンエステラーゼ活性、精巣絶対及び相対重量の低値、28mg/kg/day のばく露群で体重、増加体重の低値が認められた。なお、精巣上体絶対及び相対重量、脳絶対及び相対重量には影響は認められなかった。

また、非ばく露雌との交配試験において、15mg/kg/day 以上のばく露群で妊孕率の低値、28mg/kg/day のばく露群で交尾率、同腹着床部位数、同腹胎仔生存率の低値、同腹胎仔死亡率、同腹初期胚吸収率の高値が認められた。

また、精子試験(精巣上体中精子について実施)において、15mg/kg/day 以上のばく露群で精巣上体中精子数、精巣中精細胞数、運動精子率の低値が認められた。なお、形態異常精子率には影響は認められなかった。(13596)(○?)

想定される作用メカニズム：精巣毒性

- ⑥Mahadevaswami ら(2005)によって、ジメトエート(Ralis India、純度 95%)28mg/kg/day を妊娠 3 日目から 7 日間経口投与した雌 Swiss マウスへの影響(妊娠 8 日目に開腹)が検討されている。その結果として、増加体重、卵巣相対重量、子宮相対重量、腎臓相対重量、肝臓相対重量、同腹着床数、妊娠継続率の低値、着床前胚消失率の高値、発情周期の変動(発情間期の短期化と発情期の発生)が認められた。なお、同腹黄体数、副腎相対重量、脾臓相対重量、胸腺相対重量、甲状腺相対重量には影響は認められなかった。(13602)(△?)

想定される作用メカニズム：毒性

- ⑦Sayim(2007)によって、ジメトエート(Korumka Agriculture、純度 Korumagor 40%EC) 2、8、20ppm(餌中濃度)を 90 日間混餌投与した雄 Wistar ラット(購入時体重 60~80g から投与開始まで 15 日間馴養)への影響が検討されている。その結果として、2 ppm 以上のばく露群で精巣中精細管の正常形態率、精巣中精細管における精子離脱発生率、精巣相対重量の低値、20ppm のばく露群で、精巣中精細管の萎縮発生率、精巣中精細管における細胞変性発生率の高値が認められた。

本試験結果の解釈にあたっては、低純度の製品を用いて実施された試験である点に注意を要すると判断された。(13595)(△*?)

想定される作用メカニズム：精巣毒性

(3)発達影響

- ③Mahadevaswami と Kaliwal(2004)によって、ジメトエート(Ralis India、純度 95%)16、20、24、28mg/kg/day を妊娠 7 日目から妊娠 15 日目まで経口投与した Swiss マウスへの影響(妊娠 19 日目

に開腹)が検討されている。その結果として、24mg/kg/day 以上のばく露群で同腹黄体数、同腹着床数、同腹生存胎仔数の低値が認められた。なお、着床後胚消失率、胎仔生存率には影響は認められなかった。(13604)(△○P)

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

※参考 発達影響(今回評価対象としなかった文献)

①Courtney ら(1985)によって、ジメトエート 10、20、40、80mg/kg/day を、妊娠 6 日目から 16 日目まで経口投与した 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、20mg/kg/day のばく露群で母動物増加体重の低値、40mg/kg/day 以上のばく露群で正常肋骨数を有する胎仔率の低値、母動物死亡率の高値が認められた。なお、母動物肝臓相対重量、着床数、生存胎仔数、胎仔死亡率、胎仔体重、胎仔奇形率、胎仔石灰化部位数(前肢、後肢、尾椎)には影響は認められなかった。

また、ジメトエート 10、20mg/kg/day を、妊娠 6 日目から 16 日目まで経口投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で母動物増加体重の低値、20mg/kg/day のばく露群で胎仔体重、胎仔石灰化部位数(前肢)の低値が認められた。なお、母動物死亡率、母動物肝臓相対重量、着床数、生存胎仔数、胎仔死亡率、胎仔奇形率、正常肋骨数を有する胎仔率には影響は認められなかった。(5021)

②Farag ら(2006)によって、ジメトエート 7、15、28mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで経口投与した F344 ラットへの影響(妊娠 21 日目に開腹)が検討されている。その結果として、15mg/kg/day 以上のばく露群で母動物脳中アセチルコリンエステラーゼ活性、胎仔脳中アセチルコリンエステラーゼ活性の低値、28mg/kg/day のばく露群で母動物体重、母動物増加体重、母動物腎臓相対重量、母動物摂餌量(妊娠 12、15、20 日目、日毎体重当)、胎仔体重、同腹胎仔生存率の低値、同腹胎仔死亡率、同腹初期胚吸収率の高値が認められた。なお、母動物脳絶対及び相対重量、母動物肝臓絶対及び相対重量、同腹着床部位数、胎仔雄性比、胎仔外表奇形発生率、胎仔内臓奇形発生率、胎仔骨格奇形発生率には影響は認められなかった。(13599)

④Mehl ら(1994)によって、ジメトエート 72、90mg/kg/day を妊娠 40 日目から 3 日間投与したアルビノモルモットへの影響(出産 24 時間以内の新生仔)が検討されているが、体重、脳総絶対重量、小脳絶対重量、脳髄質絶対重量、間脳絶対重量、海馬絶対重量、四丘体絶対重量、脳皮質絶対重量には影響は認められなかった。(6262)

(4)甲状腺影響

①Maiti と Kar(1997)によって、ジメトエート(入手先 Loba Chemie、純度未記載 reagent grade) 2、4、8 mg/kg/day を 30 日間腹腔内投与した成熟雄 Swiss マウスへの影響が検討されている。その結果として、2 mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓中脂質過酸化酵素比活性、肝臓中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、肝臓中カタラーゼ比活性の高値、4 mg/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、肝臓 5'-モノデオジナーゼ比活性の低値、血清中サイロキシン濃度の高値が認められた。なお、増加体重、血清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。

(13611)(△○P)

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン合成への影響(T4 から T3 への変換酵素の阻害)

- ②Rawlings ら(1998)によって、ジメトエート(Ciba Geigy Canada Led.、Cygon240EC 純度未記載) 0.2mg/kg/day を1～4年(繁殖期)に最長43日間(週2回)経口投与した雌 Polypay ヒツジへの影響(血清中ホルモン濃度測定は投与36日後から12分毎6時間採血の平均値)が検討されている。その結果として、血清中サイロキシン濃度(平均値)、血清中黄体形成ホルモン濃度(基底値)の低値、血清中インシュリン濃度(平均値)の高値が認められた。なお、血清中黄体形成ホルモン濃度(平均値)、血清中コルチゾール濃度(平均値)、血清中 17β-エストラジオール濃度(平均値)、卵管内上皮細胞数には影響は認められなかった。(403)(△○P)

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン合成への影響

(5) 膀胱影響

- ①Hagar ら(2002)によって、ジメトエート(Bayer Company、純度未記載) 21mg/kg/day を2ヶ月間経口投与した成熟雄 Wistar ラットへの影響(最終投与から2時間後)が検討されている。その結果として、血清中インスリン濃度の低値、血清グルコース濃度の高値が認められた。

また、ジメトエート(Bayer Company、純度未記載) 21mg/kg/day を2ヶ月間経口投与した成熟雄 Wistar ラットへの影響(最終投与から1ヶ月)が検討されている。その結果として、血清中インスリン濃度の低値、血清グルコース濃度の高値が認められた。(13607)(△?)

想定される作用メカニズム：不明

※参考 (6) エストロゲン作用(今回評価対象としなかった文献)

- ①Chakraborty ら(2011)によって、ジメトエート 0.0001～10μM(=0.0229～2,290μg/L)の濃度に44時間ばく露したヒト胎児腎細胞 HEK-293(メダカエストロゲン受容体 α、β1 又は β2 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活性発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ活性誘導は認められなかった。(8984)

- ②Chen ら(2002)によって、ジメトエート 0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1 μM(=0.00229、0.0229、0.229、2.29、22.9、229 μg/L)の濃度に144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)による細胞増殖試験が検討されているが、細胞増殖誘導は認められなかった。

また、ジメトエート 0.000001～100μM(=0.000229～22,900μg/L)の濃度でSD ラット子宮サイトゾル由来エストロゲン受容体による 17β-エストラジオール 1 nM に対する結合阻害試験が検討されているが、結合阻害は認められなかった。(4117)

(7) ライディッヒ細胞への影響

- ①Astiz ら(2012)によって、ジメトエート(INTA、純度未記載)1,000μg/L の濃度に24時間ばく露した雄 Wistar ラット由来ライディッヒ細胞への影響が検討されている。その結果として、テストステロン濃度、ミトコンドリア中コレステロール濃度、ミトコンドリア中アラキドン酸濃度、3β-ヒドロ

キシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、 17β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、StAR 蛋白質相対発現量の低値、シクロオキシゲナーゼ-2 相対発現量、過酸化脂質濃度、プロスタグランジン E_2 産生能、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 産生能の高値が認められた。(13590)(Δ OP)
想定される作用メカニズム：テストステロン合成阻害

(8)アストロサイトへの影響

①Astiz ら(2014)によって、ジメトエート(INTA、純度未記載 Analytical grade)2,000 μ g/L の濃度に 24 時間ばく露した 1 日齢雄 CD1 マウス脳由来アストロサイトへの影響が検討されている。その結果として、インターロイキン 6 mRNA 相対発現量、インターロイキン 1β mRNA 相対発現量、腫瘍壊死因子 α mRNA 相対発現量、ステロイド産生急性調節蛋白質 mRNA 相対発現量、エストロゲン受容体 β mRNA 相対発現量、アロマターゼ mRNA 相対発現量、エストロゲン受容体 α 蛋白質相対発現量、活性酸素発生量の高値が認められた。なお、エストロゲン受容体 α mRNA 相対発現量、エストロゲン受容体 β 蛋白質相対発現量、インターフェロン- γ 誘導性蛋白質 10 mRNA 相対発現量、カスパーゼ 3 mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、インターロイキン 6 mRNA 相対発現量、インターロイキン 1β mRNA 相対発現量、腫瘍壊死因子 α mRNA 相対発現量、活性酸素発生量の高値は、 17β -エストラジオール 0.1nM 共存下では認められなかった。(13589)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：エストロゲン作用

※参考 (9)ステロイド代謝への影響(今回評価対象としなかった文献)

①Andersen ら(2002)によって、ジメトエート 50 μ M(11,500 μ g/L)の濃度で、ヒト胎盤ミクロソームへの影響が検討されているが、アロマターゼ活性には影響は認められなかった。(4147)

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、テストステロン合成抑制、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、甲状腺ホルモン合成への影響を示すこと、試験管内試験の報告において、テストステロン合成阻害、エストロゲン作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 2 に示した。

表2 信頼性評価のまとめ

物質名：ジメトエート

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果 (Results)を証する ために必要である『材料と方法 (Materials and Methods)』に 関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との 関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に 関する試験対象物質として 選定する根拠としての 評価 ³⁾	
(1)生態影響		①Andersen ら (2006) 評価未実施			
	視床下部一下垂体— 甲状腺軸への作用	②Maiti ら(1996)	△*	○P	○
		③Solecki ら(2001) 評価未実施			
(2)生殖影響	視床下部一下垂体— 生殖腺軸への作用	①Abdallah ら (2010)	○	○P	○
	視床下部一下垂体— 生殖腺軸への作用	②Afifi ら(1991)	△	○P	○
	視床下部一下垂体— 生殖腺軸への作用	③Verma と Mohanty (2009)	○*	○P	○
	テストステロン合成 抑制	④Astiz ら(2009)	△	○P	○
	精巢毒性	⑤Frag ら(2007)	○	?	—
	毒性	⑥ Mahadevaswami ら(2005)	△	?	—
	精巢毒性	⑦Sayim (2007)	△*	?	—
(3)発達影響		①Courtney ら (1985) 評価未実施			
		②Frag ら(2006) 評価未実施			
	視床下部一下垂体— 生殖腺軸への作用	③ Mahadevaswami と Kaliwal (2004)	△	○P	○
		④Mehl ら(1994) 評価未実施			
(4)甲状腺影響	甲状腺ホルモン合成 への影響	①Maiti と Kar A (1997)	△	○P	○
	甲状腺ホルモン合成 への影響	②Rawlings ら (1998)	△	○P	○
(5)膵臓影響	不明	①Hagar ら(2002)	△	?	—

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果 (Results)を証する ために必要である『材料と方法 (Materials and Methods)』に 関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との 関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に 関する試験対象物質として 選定する根拠としての 評価 ³⁾	
(6)エストロゲン作用	①Chakraborty ら (2011) 評価未実施				
	②Chen ら(2002) 評価未実施				
(7)ライディッヒ細胞への影響	テストステロン合成 阻害	①Astiz ら(2012)	△	○P	○
(8)アストロサイトへの影響	エストロゲン作用	①Astiz ら(2014)	△	○P	○
(9)ステロイド代謝への影響		①Andersen ら (2002) 評価未実施			
今後の対応案	動物試験の報告において、テストステロン合成抑制、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、甲状腺ホルモン合成への影響を示すこと、試験管内試験の報告において、テストステロン合成阻害、エストロゲン作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。				

- 1)○：十分に記載されている、○*：十分に記載されているが、低純度の製品を用いて実施された試験である可能性あり、△：一部記載が不十分である、△*：一部記載が不十分であり、低純度の製品を用いて実施された試験である可能性あり、×：記載が不十分である、—：評価を行わない
- 2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
- 3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- 13598: Andersen TH, Tjornhoj R, Wollenberger L, Slothuus T and Baun A (2006) Acute and chronic effects of pulse exposure of *Daphnia magna* to dimethoate and pirimicarb. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25 (5), 1187-1195.
- 13612: Maiti PK, Gupta P, Chaurasia SS and Kar A (1996) Dimethoate induced lipid peroxidation

and inhibition of type-I iodothyronine 5'-monodeiodinase activity in young cockerel. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 57 (2), 335-340.

13609: Solecki R, Niemann L, Gericke C and Chahoud I (2001) Dietary administration of dimethoate to the Japanese quail: reproductive effects and successful hatchability of eggs. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 67 (6), 807-814.

13592: Abdallah FB, Slima AB, Dammak I, Keskes-Ammar L and Mallek Z (2010) Comparative effects of dimethoate and deltamethrin on reproductive system in male mice. *Andrologia*, 42 (3), 182-186.

13619: Afifi NA, Ramadan A, El-Aziz MI and Saki EE (1991) Influence of dimethoate on testicular and epididymal organs, testosterone plasma level and their tissue residues in rats. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 98 (11), 419-423.

13593: Verma R and Mohanty B (2009) Early-life exposure to dimethoate-induced reproductive toxicity: evaluation of effects on pituitary-testicular axis of mice. *Toxicological Sciences*, 112 (2), 450-458.

13594: Astiz M, Hurtado de Catalfo GE, de Alaniz MJ and Marra CA (2009) Involvement of lipids in dimethoate-induced inhibition of testosterone biosynthesis in rat interstitial cells. *Lipids*, 44 (8), 703-718.

13596: Farag AT, El-Aswad AF and Shaaban NA (2007) Assessment of reproductive toxicity of orally administered technical dimethoate in male mice. *Reproductive Toxicology*, 23 (2), 232-238.

13602: Mahadevaswami MP and Kaliwal BB (2005) Effect of different schedules and efficacy of progesterone on implantation in dimethoate treated albino mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 20 (2), 251-257.

6262: Mehl A, Schanke TM, Johnsen BA and Fonnum F (1994) The effect of trichlorfon and other organophosphates on prenatal brain development in the guinea pig. *Neurochemical Research*, 19 (5), 569-574.

13595: Sayim F (2007) Histopathological effects of dimethoate on testes of rats. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 78 (6), 479-484.

- 5021: Courtney KD, Andrews JE, Springer J and Dalley L (1985) Teratogenic evaluation of the pesticides baygon, carbofuran, dimethoate and EPN. *Journal of Environmental Science and Health. Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, 20 (4), 373-406.
- 13599: Farag AT, Karkour TA and El Okazy A (2006) Developmental toxicity of orally administered technical dimethoate in rats. *Birth Defects Research. Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 77 (1), 40-46.
- 13604: Mahadevaswami MP and Kaliwal BB (2004) Evaluation of dimethoate toxicity on pregnancy in albino mice. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 15 (3-4), 211-221.
- 13611: Maiti PK and Kar A (1997) Dimethoate inhibits extrathyroidal 5'-monodeiodination of thyroxine to 3,3',5-triiodothyronine in mice: the possible involvement of the lipid peroxidative process. *Toxicology Letters*, 91 (1), 1-6.
- 403: Rawlings NC, Cook SJ and Waldbillig D (1998) Effects of the pesticides carbofuran, chlorpyrifos, dimethoate, lindane, triallate, trifluralin, 2,4-D, and pentachlorophenol on the metabolic endocrine and reproductive endocrine system in ewes. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 54 (1), 21-36.
- 13607: Hagar HH, Azza H and Fahmy (2002) A biochemical, histochemical, and ultrastructural evaluation of the effect of dimethoate intoxication on rat pancreas. *Toxicology Letters*, 133 (2-3), 161-170.
- 8984: Chakraborty T, Katsu Y, Zhou LY, Miyagawa S, Nagahama Y and Iguchi T (2011) Estrogen receptors in medaka (*Oryzias latipes*) and estrogenic environmental contaminants: an *in vitro* - *in vivo* correlation. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 123 (3-5), 115-121.
- 4117: Chen H, Xiao J, Hu G, Zhou J, Xiao H and Wang X (2002) Estrogenicity of organophosphorus and pyrethroid pesticides. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 65 (19), 1419-1435.
- 13590: Astiz M, Hurtado de Catalfo G, de Alaniz MJ and Marra CA (2012) Exogenous arachidonate restores the dimethoate-induced inhibition of steroidogenesis in rat interstitial cells. *Lipids*, 47 (6), 557-569.

13589: Astiz M, Acaz-Fonseca E and Garcia-Segura LM (2014) Sex differences and effects of estrogenic compounds on the expression of inflammatory molecules by astrocytes exposed to the insecticide dimethoate. *Neurotoxicity Research*, 25 (3), 271-285.

4147: Andersen HR, Vinggaard AM, Rasmussen TH, Gjermansen IM and Bonefeld-Jorgensen EC (2002) Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity *in vitro*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 179 (1), 1-12.

Ⅲ. エチレングリコールモノメチルエーテル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

エチレングリコールモノメチルエーテルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、発達影響、免疫影響、抗プロゲステロン作用の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

※参考 (1)生態影響(今回評価対象としなかった文献)

①Fort ら(2001)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 100、500、750、1,000、5,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に 30 日間ばく露した成熟雌雄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、雌において、500 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で卵総重量、卵に占める Stage 3 到達率の低値、卵に占める壊疽率の高値、750 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で卵巣相対重量の低値、卵に占める Stage 3 未到達率の高値が認められた。雄において、500 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で精巣相対重量の低値、形態異常精子率の高値、750 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で精子数(体重当)の低値が認められた。

また、ばく露後のばく露雌と非ばく露雄との交配試験において、500 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で受精 96 時間後の胚生存率の低値、受精 96 時間後の胚奇形率の高値、750 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で受精率、抱接率の低値、受精 96 時間後の胚死亡率の高値が認められた。(13521)

(2)生殖影響

①Foote ら(1995)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 12.5、25.0、37.5、50.0 mg/kg/day を 12 週間(週 5 日)飲水投与した成熟雄 Dutch ウサギへの影響が検討されている。その結果として、25.0 mg/kg/day 以上のばく露群で直進運動精子率の低値、37.5 mg/kg/day 以上のばく露群で右及び左精巣絶対重量の低値が認められた。なお、体重、右及び左精巣上体頭絶対重量、右及び左精巣上体尾絶対重量、右及び左腎臓絶対重量、右及び左副腎絶対重量、付属性腺絶対重量、肝臓絶対重量、心臓絶対重量、脳臓絶対重量、肺絶対重量には影響は認められなかった。(13533)(評価結果の略号： Δ ?)

想定される作用メカニズム：精子への毒性

②Dodo ら(2009)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 30、100、300 mg/kg/day を 4 週間経口投与した雌 SD ラット(成熟個体と思われる)への影響が検討されている。その結果として、30 mg/kg/day 以上のばく露群で副腎絶対重量の低値、100 mg/kg/day 以上のばく露群で腎臓絶対重量の低値、閉鎖卵胞発生率の高値、発情周期所要日数の遅延が認められた。なお、体重、増加体重、摂餌量、卵巣絶対重量、心臓絶対重量、肝臓絶対重量、脾臓絶対重量には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル 30、100、300 mg/kg/day を交配前 2 週間から妊娠 6 日目まで経口投与した雌 SD ラットへの影響(最長 2 週間の非ばく露雄との交配期間を設定、妊娠 14 日目に開腹)が検討されている。その結果として、30 mg/kg/day 以上のばく露群で同腹着床数、同腹生存胎仔数の低値、100 mg/kg/day 以上のばく露群で着床後胚消失率の高値、発情周期所要日数の遅延、300 mg/kg/day のばく露群で体重、妊娠率の低値、交尾までの所要日数の遅延が認めら

れた。なお、交尾率には影響は認められなかった。(13516)(△?)

想定される作用メカニズム：生殖毒性

- ③Berndtson と Foote (1997)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 12.5、25.0、37.5、50.0mg/kg/day を 12 週間(週 5 日)飲水投与した成熟雄 Dutch ウサギへの影響が検討されている。その結果として、37.5mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中伸長精子細胞数の低値、37.5mg/kg/day のばく露群で円形精子細胞数(対セルトリ細胞比相対値)、後期一次精母細胞数(対セルトリ細胞比相対値)の低値が認められた。なお、前期一次精母細胞数(対セルトリ細胞比相対値)、精原細胞数(対セルトリ細胞比相対値)には影響は認められなかった。(13530)(△?)

想定される作用メカニズム：精子への毒性

- ④Tonkin ら(2009)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 50、150mg/kg/day を 3 日間経口投与した雄 SD ラット(購入時 9~10 週齢から投与開始まで 6 日間馴養)への影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で精巣内 28,700 中 224 遺伝子の mRNA 相対発現量の低値、精巣内 28,700 中 721 遺伝子の mRNA 相対発現量の高値、150mg/kg/day のばく露群で精巣の組織病理学的検査において軽度の病変が認められた。(10385)(○×)

想定される作用メカニズム：精巣毒性

- ⑤Yamamoto ら(2005)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 50、2,000mg/kg を単回経口投与した雄 SD ラット(購入時 12 週齢)への影響(投与 24 時間後)が検討されている。その結果として、50mg/kg 以上のばく露群で精巣中フォスファチジルエタノールアミン結合蛋白質(PEBP、精子形成に関与する蛋白質群の一種)相対発現量の低値、2,000mg/kg のばく露群で体重、精巣内 52 中 24 蛋白質の相対発現量の低値、精巣内 52 中 17 蛋白質の相対発現量の高値が認められた。なお、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル 50、2,000mg/kg を単回経口投与した雄 SD ラット(購入時 12 週齢)への影響(投与 6 時間後)が検討されている。その結果として、50mg/kg 以上のばく露群で精巣中 *pebp-1* 及び *pebp-2* mRNA 相対発現量の低値が認められた。(13678)(△?)

想定される作用メカニズム：不明

- ⑦Nagano ら(1984)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 62.5、125、250、500mg/kg/day を 5 週間(週 5 日)経口投与した成熟雄 Syrian golden ハムスターへの影響が検討されている。その結果として、62.5mg/kg/day 以上のばく露群で精巣相対重量の低値、125mg/kg/day 以上のばく露群で精巣絶対重量の低値が認められた。なお、体重、精囊+凝固腺絶対及び相対重量、白血球数(WBC)には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル 2,500ppm(飲水中濃度)を 6 週齢から 18 日間飲水投与した雄 ICR マウスへの影響が検討されている。その結果として、体重、精巣絶対及び相対重量、精囊+凝固腺絶対重量(相対重量は有意差なし)、WBC の低値が認められた。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル 250、500mg/kg/day を 5 週間(週 5 日)経口投与した成熟雄モルモットへの影響が検討されているが、体重、精巣絶対及び相対重量、精囊+凝固腺絶対及び相対重量、WBC には影響は認められなかった。(13569)(△?)

想定される作用メカニズム：精巣毒性

⑧Watanabe ら(2000)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 100mg/kg/day を6週齢から4週間経口投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、左精巣絶対及び相対重量、右精巣絶対及び相対重量、左精巣上体絶対及び相対重量、右精巣上体絶対及び相対重量の低値が認められた。なお、体重、日毎摂餌量には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル 100、200mg/kg/day を8週齢から2週間経口投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で日毎摂餌量の低値、200mg/kg/day のばく露群で体重、左精巣絶対及び相対重量、右精巣絶対及び相対重量の低値、左精巣上体絶対及び相対重量、右精巣上体絶対及び相対重量の低値が認められた。(13520)(△?)

想定される作用メカニズム：精巣毒性

⑨Chapin ら(1984)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 150mg/kg/day を10日間(週5日)経口投与した成熟雄 F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、精巣相対重量の低値、精細管 Stage 分布において I 及び VIV 期が占める率、精細管壊疽率(Stage I、XII、VIII 及び VIV 期において)の高値が認められた。なお、体重、精巣中蛋白質濃度、精巣中アンドロゲン結合蛋白質濃度には影響は認められなかった。(13567)(△?)

想定される作用メカニズム：精巣毒性

⑩Linder ら(1992)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 250mg/kg を102～103日齢に単回経口投与した雄 SD ラットへの影響(投与2日後)が検討されている。その結果として、前立腺絶対重量の低値、運動精子率の高値が認められた。なお、体重、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、精囊絶対重量、精巣中精子頭部濃度及び数、精巣上体頭及び尾中精子数、精液中精子濃度、精巣上体頭及び尾中形態異常精子発生率、精子運動速度には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル 250mg/kg を102～103日齢に単回経口投与した雄 SD ラットへの影響(投与14日後)が検討されているが、体重、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、前立腺絶対重量、精囊絶対重量、精巣中精子頭部濃度及び数、精巣上体頭及び尾中精子数、精液中精子濃度、精巣上体頭及び尾中形態異常精子発生率、運動精子率、精子運動速度には影響は認められなかった。(3534)(△?)

想定される作用メカニズム：精巣毒性

⑪Creasy ら(1985)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 250mg/kg を11週齢に単回経口投与した雄 SD ラットへの影響(投与2日後)が検討されている。その結果として、精細管中精子に占める Stage I 存在率、パキテン期精母細胞数(特に I～VI 期及び XIII 期において)、円形精子細胞数(特に I 期)の低値、精細管中精子に占める Stage XIV 存在率の高値が認められた。なお、細糸期及び接合糸期精母細胞数には影響は認められなかった。(13562)(△?)

想定される作用メカニズム：精子への毒性

⑫Foster ら(1983)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 50、100、250、500mg/kg/day を5週齢から11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、250mg/kg/day 以上のばく露群で精巣相対重量、前立腺相対重量の低値が認められた。なお、体重、精囊相対重量、肝臓相対重量には影響は認められなかった。(13574)(△?)

想定される作用メカニズム：臓器毒性

- ⑭Taketa ら(2011)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 300mg/kg/day を発情前期から発情間期にかけて4日間経口投与(10:00~11:00の時間帯に実施)した雌SDラットへの影響(最終投与4時間後)が検討されている。その結果として、血清中プロゲステロン濃度、血清中プロラクチン濃度の高値が認められた。

また、投与期間中の排卵によって生成した黄体においては、*20 α -HSD* mRNA 相対発現量、*PGF2 α -R* mRNA 相対発現量の低値、*SR-BI* mRNA 相対発現量、*StAR* mRNA 相対発現量、*P450scc* mRNA 相対発現量、*3 β -HSD* mRNA 相対発現量、*PRL-R* (長鎖及び短鎖) mRNA 相対発現量、*SR-BI* 相対発現量、*StAR* 相対発現量、*P450scc* 相対発現量、*3 β -HSD* 相対発現量の高値が認められた。なお、*SF-1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、投与期間前の発情周期において生成した黄体においては、*3 β -HSD* mRNA 相対発現量、*PGF2 α -R* mRNA 相対発現量、*PRL-R* (長鎖及び短鎖) mRNA 相対発現量、*ACAT-1* mRNA 相対発現量、*P450scc* 相対発現量、*3 β -HSD* 相対発現量の高値が認められた。なお、*SR-BI* mRNA 相対発現量、*StAR* mRNA 相対発現量、*P450scc* mRNA 相対発現量、*20 α -HSD* mRNA 相対発現量、*SF-1* mRNA 相対発現量、*NR5A2* mRNA 相対発現量、*SR-BI* 相対発現量、*StAR* 相対発現量には影響は認められなかった。(13513)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：プロゲステロン合成・分泌促進作用、視床下部一下垂体軸(プロラクチン)への作用

- ⑮Davis ら(1997)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 300mg/kg を発情間期に単回経口投与した雌SDラット(購入時80~90日齢)への影響(投与から152時間後、2回目の発情前期に相当)が検討されている。その結果として、血清中エストラジオール濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、血清中プロゲステロン濃度の高値が認められた。なお、血清中卵胞刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。(13528)(Δ OP)

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用(エストロゲンは抑制、プロゲステロンは促進)、視床下部一下垂体軸(プロラクチン)への作用

- ⑯Feuston ら(1989)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 625、1,250mg/kg/day(2,500mg/kg/day 群は重篤な衰弱が認められたため5日間ばく露中断)を、7日間経皮投与した雄SDラット(購入時9~10週齢から投与開始まで2週間馴養)への影響(投与開始から10週間後、非ばく露雌との交配試験)が検討されている。その結果として、625mg/kg/day 以上のばく露群で左及び右精巣絶対重量、左及び右精巣上体絶対重量、精巣中精細胞数(重量当及び総数)、精巣上体中精子数(重量当及び総数)、正常形態精子率の低値、1,250mg/kg/day のばく露群で妊孕率(非ばく露雌との交配試験)、着床部位数(非ばく露雌との交配試験)の低値が認められた。なお、体重、前立腺絶対重量、精囊絶対重量には影響は認められなかった。(13583)(O?)

想定される作用メカニズム：精巣毒性

- ⑱Fukushima ら(2005)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 50、2,000mg/kg を単回経口投与した雄SDラット(購入時12週齢から投与開始まで7日間馴養)への影響(投与6時間後)が検討されている。その結果として、2,000mg/kg のばく露群で精巣中 *IGFBP-3* mRNA 相対発現量、

精巢中 *HSP70-2* mRNA 相対発現量、精巢中 *GST π* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、精巢絶対重量、精巢上体絶対重量には影響は認められなかった。(13518)(△?)

想定される作用メカニズム：不明

- ①⑨Chapin ら(1993)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル、300、1,000、3,000ppm(飲水中濃度)を11週齢から15週間(投与開始から1週間後に交配開始)飲水投与した雌雄 CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、300ppm 以上のばく露群で雄及び雌腎臓絶対重量の高値、300ppm のばく露群で雄精巢上体中精子濃度高値、3,000ppm のばく露群で出産率、出産回数、同腹生存新生仔数、雄右精巢絶対重量、雄右精巢上体絶対重量、雄右精巢上体尾絶対重量の低値、雄精巢上体中形態異常精子率の高値が認められた。なお、雄及び雌体重、雌右卵巢絶対重量、雌肝臓絶対重量、雄精巢上体中運動精子率、新生仔補正体重には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル、300、1,000、3,000ppm(飲水中濃度)を11週齢から15週間(投与開始から1週間後に交配開始)飲水投与した雌雄 C57B1/6 マウスへの影響が検討されている。その結果として、1,000ppm 以上のばく露群で新生仔補正体重、同腹生存新生仔数、雄右精巢上体絶対重量の低値、雄精巢上体中形態異常精子率の高値、3,000ppm のばく露群で出産率、出産回数、雄体重、雄右精巢絶対重量、雄腎臓絶対重量、雄精巢上体中運動精子率、雄精巢上体中精子濃度の低値が認められた。なお、雌体重、雌右卵巢絶対重量、雌肝臓絶対重量、雌腎臓絶対重量には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル、300、1,000、3,000ppm(飲水中濃度)を11週齢から15週間(投与開始から1週間後に交配開始)飲水投与した雌雄 CH マウスへの影響が検討されている。その結果として、300、1,000ppm のばく露群で雌肝臓絶対重量の高値(3,000ppm 群では低値)、1,000ppm 以上のばく露群で同腹生存新生仔数、雄精巢上体中運動精子率の低値、雌右卵巢絶対重量の高値、3,000ppm のばく露群で出産率、雄及び雌体重、雄右精巢絶対重量、雄右精巢上体絶対重量、雄右精巢上体尾絶対重量、雄精巢上体中精子濃度の低値が認められた。なお、雄及び雌腎臓絶対重量、雄精巢上体中形態異常精子率には影響は認められなかった。(13538)(○?)

想定される作用メカニズム：生殖毒性

- ②⑩Miller ら(1983)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 30、100、300ppm(チャンバー内空气中設定濃度、測定濃度は設定濃度の $\pm 2\%$ 以内)に13週間(週5日、日毎6時間)吸入ばく露した雌雄 SD ラット(購入時6~8週齢)への影響が検討されている。その結果として、雄において、30、300ppm のばく露群で精巢絶対重量の低値、300ppm のばく露群で体重、肝臓絶対重量、胸腺絶対重量の低値が認められた。また雌において、100ppm のばく露群で体重の低値、300ppm のばく露群で肝臓絶対重量、胸腺絶対重量の低値が認められた。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル 30、100、300ppm(チャンバー内空气中設定濃度、測定濃度は設定濃度の $\pm 2\%$ 以内)に13週間(週5日、日毎6時間)吸入ばく露した雌雄 NZW ウサギ(購入時6~7ヶ月齢)への影響が検討されている。その結果として、雄において300ppm のばく露群で精巢絶対重量、胸腺絶対重量の低値が認められた。なお、体重、肝臓絶対重量には影響は認められなかった。また、雌において300ppm のばく露群で胸腺絶対重量の低値が認められた。なお、体重、肝臓絶対重量には影響は認められなかった。(13577)(○?)

想定される作用メカニズム：精巣毒性

21Doe ら(1983)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 100、300ppm(チャンバー内空气中設定濃度)に妊娠 6 日目から妊娠 17 日目まで 10 日間(日毎 6 時間)吸入ばく露した Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、100ppm 以上のばく露群で出産 1 日後の同腹新生仔数、出産 1 及び 3 日後の仔動物生存率、出産率の低値が認められた。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル 100、300ppm(チャンバー内空气中設定濃度)に 8 週齢から 10 日間(日毎 6 時間)吸入ばく露した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、300ppm のばく露群で増加体重、精巣絶対重量の低値が認められた。(13575)(○?)

想定される作用メカニズム：生殖毒性

22Rao ら(1983)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 30、100、300ppm(チャンバー内空气中設定濃度、測定濃度は設定濃度の±2%以内)に 13 週間(週 5 日、日毎 6 時間)吸入ばく露した雄 SD ラット(購入時 6～8 週齢)への影響(ばく露終了後に非ばく露雌との交配試験、ばく露終了後 13 週間後に剖検)が検討されている。その結果として、300ppm のばく露群で出産率、同腹生存新生仔数、精巣絶対及び相対重量の低値が認められた。なお、体重、脳絶対及び相対重量には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル 30、100、300ppm(チャンバー内空气中設定濃度、測定濃度は設定濃度の±2%以内)に 13 週間(週 5 日、日毎 6 時間)吸入ばく露した雌 SD ラット(購入時 6～8 週齢)への影響(ばく露終了後に非ばく露雄との交配試験)が検討されている。その結果として、300ppm のばく露群で新生仔雄性比の低値が認められた。なお、出産率、同腹新生仔数、21 日齢仔動物体重及び生存率には影響は認められなかった。(13576)(○?)

想定される作用メカニズム：生殖毒性

※参考 (2)生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

⑥Scala ら(1992)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 25、50、100mg/kg/day を交配 15 日前から出産 4 日後まで経口投与した SD ラットへの影響(交配期間として最長 5 日、母動物及び仔動物は出産 4 日後に試験、父動物は交配期間終了後に試験)が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で母動物妊娠期間中増加体重、出産率の低値、100mg/kg/day のばく露群で父動物体重、父動物精巣絶対及び相対重量、父動物肝臓絶対重量(相対重量は有意差なし)、父動物腎臓絶対重量(相対重量は有意差なし)、父動物胸腺絶対重量(相対重量は有意差なし)の低値が認められた。なお、父動物脳絶対及び相対重量、雄及び雌仔動物体重には影響は認められなかった。(13545)

⑩Butterworth ら(1995)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 43、47、220mg/kg/day を 10 日間飲水投与した雄 SD ラット(購入時 5 週齢から投与開始まで 1 日間馴養)への影響が検討されている。その結果として、220mg/kg/day のばく露群で増加体重、精巣相対重量の低値が認められた。(13535)

⑰Hobson ら(1986)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 1,000mg/kg/day を 13 週間(週 5 日)経皮投与した雄 Hartley モルモット(購入時 6～8 週齢から投与開始まで 2 週間馴養)への影響

が検討されている。その結果として体重、精巣絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量の低値が認められた。なお、血清中テストステロン濃度、腎臓絶対及び相対重量、肝臓絶対及び相対重量、膵臓絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、前立腺絶対及び相対重量、精嚢絶対及び相対重量には影響は認められなかった。(13683)

※参考 (3)発達影響(今回評価対象としなかった文献)

①Morrisseyら(1989)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 12.5、25、50、100mg/kg/day、妊娠 6 日目から妊娠 15 日目まで経口投与した F344 ラットへの影響(出産後 4 日目)が検討されている。その結果として、25、100mg/kg/day のばく露群で 1 及び 4 日齢同腹生存仔率の低値、100mg/kg/day のばく露群で 4 日齢仔動物補正体重、4 日齢仔動物生存率の低値が認められた。なお、出産 1 日後出産総重量には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル 12.5、25、50、100mg/kg/day、妊娠 6 日目から妊娠 15 日目まで経口投与した F344 ラットへの影響(妊娠 16 日目に開腹)が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で同腹初期胚吸収率の高値、100mg/kg/day のばく露群で同腹生存着床数、母動物増加体重、妊娠子宮重量の低値が認められた。なお、母動物体重、母動物肝臓絶対及び相対重量には影響は認められなかった。(13552)

②Toraason ら(1986)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 50、100mg/kg/day を妊娠 9 日目から妊娠 15 日目まで経口投与した SD ラットへの影響(妊娠 21 日目に開腹)が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で同腹胎仔数、同腹胎仔生存率、胎仔体重の低値、胎仔奇形率(この群のみ試験)の高値、100mg/kg/day のばく露群で妊娠子宮重量、母動物肝臓絶対重量、母動物血清中 1,25-ジヒドロキシビタミン D3 濃度の低値、母動物血清中総カルシウム濃度、母動物血清中カルシウムイオン濃度の高値が認められた。なお、母動物体重(妊娠子宮重量を含まない)、母動物腎臓絶対重量、同腹着床数、母動物血清中 25-ヒドロキシビタミン D3 濃度、母動物血清中副甲状腺ホルモン濃度には影響は認められなかった。(13559)

③Sleet ら(1996)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 100、250、350、500mg/kg を妊娠 13 日目に単回静脈内投与した SD ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹)が検討されている。その結果として、250mg/kg/day 以上のばく露群で胎仔の外表奇形発生率の高値、350mg/kg/day のばく露群で同腹胎仔死亡率の高値が認められた。なお、母動物体重、母動物増加体重、妊娠子宮重量、同腹胎仔体重、同腹胚吸収率、同腹生存胎仔数には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル 250mg/kg を妊娠 13 日目に単回静脈内投与した SD ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹)が検討されている。その結果として、同腹胎仔体重、胎仔の外表奇形発生率の低値が認められた。なお、同腹胎仔死亡率、母動物体重、母動物増加体重、妊娠子宮重量、同腹胚吸収率、同腹生存胎仔数には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル 500mg/kg を妊娠 12 日目に単回静脈内投与した SD ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹)が検討されている。その結果として、母動物体重、母動物増加体重、妊娠子宮重量、同腹胎仔体重の低値、同腹胎仔死亡率、胎仔の外表奇形発生率、胎仔の内臓奇形発生率の高値が認められた。なお、同腹胚吸収率、同腹生存胎仔数には影響は認められな

かった。(13532)

- ④Horton ら(1985)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 100、175、250、300、350、400、450mg/kg を妊娠 11 日目に単回経口投与した CD-1 マウスへの影響(妊娠 18 日目に開腹)が検討されている。その結果として、250mg/kg/day 以上のばく露群で胎仔体重の低値が認められた。なお、同腹生存胎仔数、着床部位吸収率には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル 250mg/kg を妊娠 9 日目から妊娠 11 日目まで経口投与した CD-1 マウスへの影響(妊娠 18 日目に開腹)が検討されている。その結果として、胎仔体重の低値、着床部位吸収率、胎仔前肢指骨奇形率の高値が認められた。なお、胎仔後肢指骨奇形率、母動物体重、同腹生存胎仔数には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル 500mg/kg を妊娠 11 日目に単回経口投与した CD-1 マウスへの影響(妊娠 18 日目に開腹)が検討されている。その結果として、胎仔体重の低値、着床部位吸収率、胎仔前肢指骨奇形率、胎仔後肢指骨奇形率の高値が認められた。なお、母動物体重、同腹生存胎仔数には影響は認められなかった。(13564)

- ⑤Feuston ら(1990)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 250、500、1,000、2,000mg/kg を妊娠 12 日目に単回経皮投与した SD ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹)が検討されている。その結果として、500mg/kg 以上のばく露群で胎仔外表異常発生率、胎仔内臓異常発生率、胎仔骨格異常発生率の高値、1,000mg/kg 以上のばく露群で胎仔体重の低値が認められた。なお、同腹吸収胚数、母動物増加体重、同腹黄体数、同腹着床部位数、同腹生存胎仔数には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル 2,000mg/kg を妊娠 10~14 日目に単回経皮投与した SD ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹)が検討されている。その結果として、胎仔体重(妊娠 10、12 日目に投与)の低値、胎仔外表異常発生率(妊娠 10、11、12、13、14 日目に投与)、胎仔内臓異常発生率(妊娠 10、11、12、13 日目に投与)、胎仔骨格異常発生率(妊娠 10、11、12、13、14 日目に投与)、同腹吸収胚数(妊娠 10 日目に投与)の高値が認められた。なお、母動物増加体重、同腹黄体数、同腹着床部位数、同腹生存胎仔数には影響は認められなかった。(13546)

- ⑥Tyl ら(1992)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 400、1,260mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日まで経皮投与した F344 ラットへの影響(妊娠 21 日目に開腹)が検討されている。その結果として、1,260mg/kg/day のばく露群で母動物増加体重、妊娠子宮重量、同腹生存着床数の低値が認められた。なお、母動物体重(妊娠子宮重量補正值)、同腹黄体数、同腹総着床数には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル 840mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日まで経皮投与した F344 ラットへの影響(妊娠 21 日目に開腹)が検討されている。その結果として、胎仔生存率、同腹胎仔体重の低値、同腹死亡着床数、初期及び後期同腹胚吸収率、同腹死亡胎仔数、胎仔の外表奇形発生率、胎仔の柔組織奇形発生率の高値が認められた。なお、妊娠子宮重量、母動物増加体重、母動物体重(妊娠子宮重量補正值)、同腹黄体数、同腹総着床数、同腹生存着床数、雄胎仔性比、胎仔の骨格奇形発生率には影響は認められなかった。(13544)

- ⑦Nelson ら(1984)によって、50.6±1.0、101.4±2.2ppm(チャンバー内測定濃度、設定濃度 50、100ppm

に相当。200ppm 群も設定したが生存新生仔数 0 であった)に妊娠 7 日目から 15 日目まで(日毎 7 時間)吸入ばく露した SD ラットへの影響(妊娠 20 日目に開腹)が検討されている。その結果として、50.6ppm 以上のばく露群で雄及び雌生存胎仔体重、同腹生存胎仔数の低値、同腹吸収胚数、胎仔骨格奇形発生率、胎仔骨格変化発生率、胎仔内臓変化発生率の高値、101.4ppm のばく露群で胎仔内臓奇形発生率の高値が認められた。なお、同腹着床数には影響は認められなかった。(10390)

※参考 (4)免疫影響(今回評価対象としなかった文献)

①Smialowicz ら(1992)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 50、100、200、400mg/kg/day を 8～10 週齢から 10 日間経口投与した雌 F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で脾臓リンパ球増殖反応(対 Con A、PHA、PWN、STM)の低値、100mg/kg/day 以上のばく露群で胸腺絶対重量の低値が認められた。なお、体重、脾臓絶対重量には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル 50、100、200、400mg/kg/day を 8～10 週齢から 10 日間経口投与した雌 C57BL/6J マウスへの影響が検討されている。その結果として、400mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値が認められた。なお、脾臓絶対重量、胸腺絶対重量、脾臓リンパ球増殖反応(対 Con A、PHA、LPS)には影響は認められなかった。(13579)

②Holladay ら(1994)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 100、150、200mg/kg/day を妊娠 10 日目から妊娠 17 日目まで経口投与した雌 C57BL/6J マウスへの影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で胎仔脾臓細胞数、胎仔胸腺細胞抗体反応における CD4⁺8⁻発現率、胎仔胸腺細胞抗体反応における CD4⁺8⁺発現率の低値、150mg/kg/day 以上のばく露群で胎仔胸腺細胞抗体反応における CD4⁻8⁻発現率の高値、200mg/kg/day のばく露群で胎仔胸腺細胞抗体反応における CD4⁻8⁺発現率の高値が認められた。なお、胎仔肝臓細胞数には影響は認められなかった。(13536)

③Hong ら(1988)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 200、400、1,000mg/kg/day、4 日間経口投与した雌 B6C3F1 マウス(購入時体重 20～22g)への影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で骨髄細胞数の低値、200mg/kg/day 以上のばく露群で骨髄中顆粒球マクロファージ前駆細胞数の低値、400mg/kg/day 以上のばく露群で骨髄への Fe 取り込み率の低値、1,000mg/kg/day のばく露群で脾臓への Fe 取り込み率の低値が認められた。なお、体重、肝臓相対重量、腎臓相対重量、脾臓相対重量、胸腺相対重量には影響は認められなかった。

エチレングリコールモノメチルエーテル 200、400、1,000mg/kg/day、4 日間経口投与した雄 B6C3F1 マウス(購入時体重 20～22g)への影響が検討されている。その結果として、400mg/kg/day 以上のばく露群で骨髄細胞数、骨髄中顆粒球マクロファージ前駆細胞数の低値、400mg/kg/day のばく露群で脾臓相対重量の低値、1,000mg/kg/day のばく露群で精巣相対重量の低値が認められた。なお、骨髄への Fe 取り込み率、脾臓への Fe 取り込み率、体重、肝臓相対重量、腎臓相対重量、胸腺相対重量には影響は認められなかった。(13556)

④Exon ら(1991)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 161±10、486±16mg/kg/day(飲水中濃度 2,000、6,000ppm に相当)を 21 日間飲水投与した雄 SD ラット(試験開始時体重から成熟

個体と思われる)への影響が検討されている。その結果として、161mg/kg/day以上のばく露群で胸腺絶対及び相対重量、脾臓中インターフェロン力価、血清中抗体力価の低値、脾臓中ナチュラルキラー細胞活性の高値、161mg/kg/dayのばく露群で肝臓相対重量の高値(絶対重量は有意差なし)、486mg/kg/dayのばく露群で摂水量、精巣絶対及び相対重量、脾臓細胞数、体重の低値が認められた。なお、脾臓絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、遅延型過敏反応、脾臓中インターロイキン2力価には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル 200±17、531±16mg/kg/day(飲水中濃度 1,600、4,800ppm に相当)を 21 日間飲水投与した雌 SD ラット(試験開始時体重から成熟個体と思われる)への影響が検討されている。その結果として、200mg/kg/day以上のばく露群で胸腺絶対及び相対重量、脾臓細胞数、血清中抗体力価、肝臓相対重量(絶対重量は有意差なし)の低値、脾臓中ナチュラルキラー細胞活性の高値、531mg/kg/dayのばく露群で摂水量、脾臓中インターフェロン力価、脾臓中インターロイキン2力価、脾臓絶対重量(相対重量は有意差なし)の低値が認められた。なお、体重、腎臓絶対及び相対重量、遅延型過敏反応には影響は認められなかった。(10392)

(5)抗プロゲステロン作用

①Fortら(2002)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 3,000µg/Lの濃度で、アフリカツメガエル Stage IV 卵母細胞由来プロゲステロン受容体(原形質膜)による標識プロゲステロン 5µM 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、結合阻害が認められた。

また、エチレングリコールモノメチルエーテル 100µM(=7,610µg/L)の濃度に Stage IV において 24 時間ばく露したアフリカツメガエル卵母細胞への影響が検討されている。その結果として、プロゲステロン 1,000nM による卵核胞崩壊誘導の阻害が認められた。(13681)(△○P)

(6)疫学的調査

①Welchら(1988)によって、エチレングリコールエーテル類について、造船所(米国と思われる)でのばく露群として男性作業従事者 73 名(平均年齢 37.5 歳、作業環境中のエチレングリコールモノメチルエーテル平均濃度 2.6mg/m³及びエチレングリコールモノエチルエーテル平均濃度 9.9mg/m³)及び非ばく露群として 40 名(平均年齢 47.9 歳、エチレングリコールエーテル類非ばく露作業に従事)を対象に、エチレングリコールエーテル類ばく露と精子質との関連性について検討されている。その結果として、ばく露群と非ばく露群との比較において、精子減少症(射精液中精子数一億個以下)発生率、精子減少症発生率オッズ比、精子減少症発生率補正オッズ比(非喫煙者)の高値が認められた。なお、精子濃度、精子数、運動精子率、形態異常精子率、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、血清中テストステロン濃度には影響は認められなかった。(13555)(△?)
想定される作用メカニズム：不明

②Veulemansら(1993)によって、エチレングリコールエーテル類について、ベルギーにて 1985 年 10 月から 1990 年 7 月にかけて不妊外来を初診した男性を対象に、エチレングリコールエーテル類ばく露と精子質との関連性について検討されているが、症例群(男性不妊症と診断された 1,019 名、平均年齢 29.1±4.5 歳、尿中エトキシ酢酸検出 39 件、尿中メトキシ酢酸検出 1 件)と対照群(475 名、

平均年齢 29.5±4.4 歳、尿中エトキシ酢酸検出 6 件、尿中メトキシ酢酸検出 2 件)との比較において、尿中メトキシ酢酸検出率のオッズ比に関連性は認められなかった。(13541)(×ー)

想定される作用メカニズム：

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用(エストロゲンは抑制、プロゲステロンは促進)、視床下部一下垂体(プロラクチン)軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗プロゲステロン作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 3 に示した。

表 3 信頼性評価のまとめ

物質名：エチレングリコールモノメチルエーテル

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1)生態影響	①Fort ら(2001) 評価未実施				
(2)生殖影響	精子への毒性	①Foote ら(1995)	△	?	—
	生殖毒性	②Dodo ら(2009)	△	?	—
	精子への毒性	③Berndtson と Foote (1997)	△	?	—
	精巣毒性	④Tonkin ら(2009)	○	×	×
	不明	⑤Yamamoto ら(2005)	△	?	—
		⑥Scala ら(1992) 評価未実施			
	精巣毒性	⑦Nagano ら(1984)	○	?	—
	精巣毒性	⑧Watanabe ら(2000)	○	?	—
精巣毒性	⑨Chapin ら(1984)	○	?	—	

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
	⑩Butterworth ら(1995) 評価未実施			
精巣毒性	⑪Linder ら(1992)	△	?	—
精子への毒性	⑫Creasy ら(1985)	△	?	—
臓器毒性	⑬Foster ら(1983)	△	?	—
プロゲステロン合成・分泌促進作用、視床下部一下垂体(プロラクチン)軸への作用	⑭Taketa ら(2011)	△	○P	○
視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用(エストロゲンは抑制、プロゲステロンは促進)、視床下部一下垂体軸(プロラクチン)への作用	⑮Davis ら(1997)	△	○P	○
精巣毒性	⑯Feuston ら(1989)	○	?	—
	⑰Hobson ら(1986) 評価未実施			
不明	⑱Fukushima ら(2005)	△	?	—
精巣毒性	⑲Chapin ら(1993)	○	?	—
精巣毒性	⑳Miller ら(1983)	○	?	—
生殖毒性	㉑Doe ら(1983)	○	?	—
生殖毒性	㉒Rao ら(1983)	○	?	—
(3)発達影響	①Morrissey ら(1989) 評価未実施			
	②Toraason ら(1986) 評価未実施			
	③Sleet ら(1996) 評価未実施			

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
	④Horton ら(1985) 評価未実施			
	⑤Feuston ら(1990) 評価未実施			
	⑥Tyl ら(1992) 評価未実施			
	⑦Nelson ら(1984) 評価未実施			
(4)免疫影響	①Smialowicz ら(1992) 評価未実施			
	②Holladay ら(1994) 評価未実施			
	③Hong ら(1988) 評価未実施			
	④Exon ら(1991) 評価未実施			
(5)抗プロゲステロン作用	抗プロゲステロン(抗プロゲステロン)作用	①Fort ら(2002) △	○P	○
(6)疫学的調査	不明	①Welch ら(1988) △	?	—
		②Veulemans ら(1993) ×	—	×
今後の対応案	動物試験の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用(エストロゲンは抑制、プロゲステロンは促進)、視床下部—下垂体(プロラクチン)軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗プロゲステロン作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- 13521: Fort DJ, Stover EL, Bantle JA, Dumont JN and Finch RA (2001) Evaluation of a reproductive toxicity assay using *Xenopus laevis*: boric acid, cadmium and ethylene glycol monomethyl ether. *Journal of Applied Toxicology*, 21 (1), 41-52.
- 13533: Foote RH, Farrell PB, Schlafer DH, McArdle MM, Trouern-Trend V, Simkin ME, Brockett CC, Giles JR and Li J (1995) Ethylene glycol monomethyl ether effects on health and reproduction in male rabbits. *Reproductive Toxicology*, 9 (6), 527-539.
- 13516: Dodo T, Taketa Y, Sugiyama M, Inomata A, Sonoda J, Okuda Y, Mineshima H, Hosokawa S and Aoki T (2009) Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 11) Two- or four-week repeated-dose studies and fertility study of ethylene glycol monomethyl ether in female rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 34 Suppl 1, SP121-128.
- 13530: Berndtson WE and Foote RH (1997) Disruption of spermatogenesis in rabbits consuming ethylene glycol monomethyl ether. *Reproductive Toxicology*, 11 (1), 29-36.
- 10385: Tonkin EG, Cooper M, Lollini LO, Day-Lollini PA, Allard J, Kolaja KL, Platz SJ and Chanda SM (2009) Testicular gene expression profiling following 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol exposure in male rats reveals abnormal expression of the actin binding protein cortactin in degenerating spermatocytes. *Toxicology Letters*, 190 (2), 193-201.
- 13678: Yamamoto T, Fukushima T, Kikkawa R, Yamada H and Horii I (2005) Protein expression analysis of rat testes induced testicular toxicity with several reproductive toxicants. *Journal of Toxicological Sciences*, 30 (2), 111-126.
- 13545: Scala RA, Bevan C and Beyer BK (1992) An abbreviated repeat dose and reproductive/developmental toxicity test for high production volume chemicals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 16 (1), 73-80.
- 13569: Nagano K, Nakayama E, Oobayashi H, Nishizawa T, Okuda H and Yamazaki K (1984) Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environmental Health Perspectives*, 57, 75-84.
- 13520: Watanabe A, Nakano Y, Endo T, Sato N, Kai K and Shiraiwa K (2000) Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats 27). Repeated toxicity study on ethylene glycol monomethyl ether for 2 and 4 weeks to detect effects on male

- reproductive organs in rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 25 Special No, 259-266.
- 13567: Chapin RE, Dutton SL, Ross MD, Sumrell BM and Lamb JC (1984) The effects of ethylene glycol monomethyl ether on testicular histology in F344 rats. *Journal of Andrology*, 5 (5), 369-380.
- 13535: Butterworth M, Creasy D and Timbrell JA (1995) The detection of subchronic testicular damage using urinary creatine: studies with 2-methoxyethanol. *Archives of Toxicology*, 69 (3), 209-211.
- 3534: Linder RE, Strader LF, Slott VL and Suarez JD (1992) Endpoints of spermatotoxicity in the rat after short duration exposures to fourteen reproductive toxicants. *Reproductive Toxicology*, 6 (6), 491-505.
- 13562: Creasy DM, Flynn JC, Gray TJ and Butler WH (1985) A quantitative study of stage-specific spermatocyte damage following administration of ethylene glycol monomethyl ether in the rat. *Experimental and Molecular Pathology*, 43 (3), 321-336.
- 13574: Foster PM, Creasy DM, Foster JR, Thomas LV, Cook MW and Gangolli SD (1983) Testicular toxicity of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 69 (3), 385-399.
- 13513: Taketa Y, Inomata A, Hosokawa S, Sonoda J, Hayakawa K, Nakano K, Momozawa Y, Yamate J, Yoshida M, Aoki T and Tsukidate K (2011) Histopathological characteristics of luteal hypertrophy induced by ethylene glycol monomethyl ether with a comparison to normal luteal morphology in rats. *Toxicological Pathology*, 39 (2), 372-380.
- 13528: Davis BJ, Almekinder JL, Flagler N, Travlos G, Wilson R and Maronpot RR (1997) Ovarian luteal cell toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and methoxy acetic acid *in vivo* and *in vitro*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 142 (2), 328-337.
- 13583: Feuston MH, Bodnar KR, Kerstetter SL, Grink CP, Belcak MJ and Singer EJ (1989) Reproductive toxicity of 2-methoxyethanol applied dermally to occluded and nonoccluded sites in male rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 100 (1), 145-161.
- 13683: Hobson DW, D'Addario AP, Bruner RH and Uddin DE (1986) A subchronic dermal exposure study of diethylene glycol monomethyl ether and ethylene glycol monomethyl ether in the male guinea pig. *Fundamental and Applied Toxicology*, 6 (2), 339-348.

- 13518: Fukushima T, Yamamoto T, Kikkawa R, Hamada Y, Komiyama M, Mori C and Horii I (2005) Effects of male reproductive toxicants on gene expression in rat testes. *Journal of Toxicological Sciences*, 30 (3), 195-206.
- 13538: Chapin RE, Morrissey RE, Gulati DK, Hope E, Barnes LH, Russell SA and Kennedy SR (1993) Are mouse strains differentially susceptible to the reproductive toxicity of ethylene glycol monomethyl ether? A study of three strains. *Fundamental and Applied Toxicology*, 21 (1), 8-14.
- 13577: Miller RR, Ayres JA, Young JT and McKenna MJ (1983) Ethylene glycol monomethyl ether. I. Subchronic vapor inhalation study with rats and rabbits. *Fundamental and Applied Toxicology*, 3 (1), 49-54.
- 13575: Doe JE, Samuels DM, Tinston DJ and de Silva Wickramaratne GA (1983) Comparative aspects of the reproductive toxicology by inhalation in rats of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 69 (1), 43-47.
- 13576: Rao KS, Cobel-Geard SR, Young JT, Hanley TR, Jr., Hayes WC, John JA and Miller RR (1983) Ethylene glycol monomethyl ether II. Reproductive and dominant lethal studies in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 3 (2), 80-85.
- 13552: Morrissey RE, Harris MW and Schwetz BA (1989) Developmental toxicity screen: results of rat studies with diethylhexyl phthalate and ethylene glycol monomethyl ether. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 9 (2), 119-129.
- 13559: Toraason M, Niemeier RW and Hardin BD (1986) Calcium homeostasis in pregnant rats treated with ethylene glycol monomethyl ether (EGME). *Toxicology and Applied Pharmacology*, 86 (2), 197-203.
- 13532: Sleet RB, Welsch F, Myers CB and Marr MC (1996) Developmental phase specificity and dose-response effects of 2-methoxyethanol in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 29 (1), 131-139.
- 13564: Horton VL, Sleet RB, John-Greene JA and Welsch F (1985) Developmental phase-specific and dose-related teratogenic effects of ethylene glycol monomethyl ether in CD-1 mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 80 (1), 108-118.

- 13546: Feuston MH, Kerstetter SL and Wilson PD (1990) Teratogenicity of 2-methoxyethanol applied as a single dermal dose to rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 15 (3), 448-456.
- 13544: Tyl RW, Fisher LC, Kubena MF, Vrbanic MA, Gingell R, Guest D, Hodgson JR, Murphy SR, Tyler TR and Astill BD (1992) The developmental toxicity of 2-ethylhexanol applied dermally to pregnant Fischer 344 rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 19 (2), 176-185.
- 10390: Nelson BK, Setzer JV, Brightwell WS, Mathinos PR, Kuczuk MH, Weaver TE and Goad PT (1984) Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. *Environmental Health Perspectives*, 57, 261-271.
- 13579: Smialowicz RJ, Riddle MM, Williams WC, Copeland CB, Luebke RW and Andrews DL (1992) Differences between rats and mice in the immunosuppressive activity of 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid. *Toxicology*, 74 (1), 57-67.
- 13536: Holladay SD, Comment CE, Kwon J and Luster MI (1994) Fetal hematopoietic alterations after maternal exposure to ethylene glycol monomethyl ether: prolymphoid cell targeting. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 129 (1), 53-60.
- 13556: Hong HL, Canipe J, Jameson CW and Boorman GA (1988) Comparative effects of ethylene glycol and ethylene glycol monomethyl ether exposure on hematopoiesis and histopathology in B6C3F1 mice. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 8 (7 Special No), 27-38.
- 10392: Exon JH, Mather GG, Bussiere JL, Olson DP and Talcott PA (1991) Effects of subchronic exposure of rats to 2-methoxyethanol or 2-butoxyethanol: Thymic atrophy and immunotoxicity. *Fundamental and Applied Toxicology*, 16 (4), 830-840.
- 13681: Fort DJ, McLaughlin DW, Rogers RL and Buzzard BO (2002) Effect of endocrine disrupting chemicals on germinal vesicle breakdown in *Xenopus in vitro*. *Drug and Chemical Toxicology*, 25 (3), 293-308.
- 13555: Welch LS, Schrader SM, Turner TW and Cullen MR (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *American Journal of Industrial Medicine*, 14 (5), 509-526.
- 13541: Veulemans H, Steeno O, Masschelein R and Groeseneken D (1993) Exposure to ethylene

glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case-control study. *British Journal of Industrial Medicine*, 50 (1), 71-78.

IV. エチレングリコールモノエチルエーテル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

エチレングリコールモノエチルエーテルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、発達影響、神経及び行動影響の有無及び疫学的調査に関する報告がある。

(1)生殖影響

①Yoon ら(2001)によって、エチレングリコールモノエチルエーテル 50、100、200、400mg/kg/day を5週齢から4週間(週6日)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、50mg/kg/day 以上のばく露群で精巣相対重量、精巣上体相対重量の高値が認められた。なお、精巣中細胞(成熟半数体、未成熟半数体、2倍体、S期、4倍体)の存在比には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノエチルエーテル 50、100、200、400mg/kg/day を9週齢から4週間(週6日)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、400mg/kg/day のばく露群で精巣相対重量、精巣上体相対重量、精巣中細胞に占める成熟半数体の存在比、精巣中細胞に占める未成熟半数体の存在比の低値、精巣中細胞に占める2倍体の存在比、精巣中細胞に占める4倍体の存在比の高値が認められた。なお、精巣中細胞に占めるS期存在比には影響は認められなかった。(13679)(評価結果の略号：×)

想定される作用メカニズム：

②Adedara と Farombi (2010)によって、エチレングリコールモノエチルエーテル 100、200、400mg/kg/day を14日間経口投与した成熟雄 Wistar 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 以上のばく露群で精巣上体中精子濃度、精巣中精子濃度、日毎精子産生数(精巣中)、運動精子率(精巣上体中)、精巣上体精子中乳酸デヒドロゲナーゼ活性、精巣上体精子中グルタチオン濃度、精巣上体精子中ビタミンC濃度の低値、精子総奇形率(精巣上体中)、精巣上体精子中スーパーオキシドディスムターゼ活性、精巣上体精子中過酸化脂質濃度の高値、100、400mg/kg/day のばく露群で精巣相対重量の低値(絶対重量は有意差なし)、200mg/kg/day 以上のばく露群で体重、精巣中スーパーオキシドディスムターゼ活性、精巣中カタラーゼ活性、精巣上体中カタラーゼ活性、精巣中グルタチオン濃度、精巣上体中グルタチオン Sトランスフェラーゼ活性の低値、精巣中グルタチオン Sトランスフェラーゼ活性、精巣中乳酸デヒドロゲナーゼ活性、精巣中過酸化脂質濃度の高値が認められた。なお、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、前立腺絶対及び相対重量、精巣中ビタミンC濃度には影響は認められなかった。(13676)(△?)

想定される作用メカニズム：精巣毒性

③Yoon ら(2003)によって、エチレングリコールモノエチルエーテル 100、200、400、800mg/kg/day を9週齢から4週間(週6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、100mg/kg/day 以上のばく露群で精巣上体相対重量の低値、200mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重の低値、400mg/kg/day 以上のばく露群で精巣相対重量、精巣中細胞数、精巣中細胞に占める成熟半数体の存在比、精巣中細胞に占める未成熟半数体の存在比の低値、精巣中細胞に占め

る2倍体の存在比、精巣中細胞に占める4倍体の存在比の高値が認められた。なお、精巣中細胞に占めるS期存在比には影響は認められなかった。(13680)(△○P)

想定される作用メカニズム：精巣毒性

- ④HurtttとZenick(1986)によって、エチレングリコールモノエチルエーテル150、300mg/kg/day、6週間(週5日)経口投与した成熟雄LEラット(投与開始前に2週間の交配試験を実施し交尾能力を確認)への影響(最終投与1週間後)が検討されている。その結果として、150mg/kg/day以上のばく露群で精巣上体中精子濃度、正常形態精子率の低値、300mg/kg/dayのばく露群で精巣絶対重量、精巣上体尾絶対重量、附属性腺絶対重量、精巣中精細胞濃度の低値が認められた。なお、体重、増加体重、輸精管絶対重量には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノエチルエーテル150、300mg/kg/day、6週間(週5日)経口投与した成熟雄LEラット(投与開始前に2週間の交配試験を実施し性的不活性を確認)への影響(最終投与1週間後)が検討されている。その結果として、300mg/kg/dayのばく露群で精巣絶対重量、精巣中精細胞濃度、精巣上体中精子濃度、正常形態精子率の低値が認められた。なお、体重、増加体重、精巣上体尾絶対重量、附属性腺絶対重量、輸精管絶対重量には影響は認められなかった。(13698)(○P)

想定される作用メカニズム：精巣毒性

- ⑤Adedaraら(2013)によって、エチレングリコールモノエチルエーテル200mg/kg/dayを14日間経口投与した成熟雄Wistarラットへの影響が検討されている。その結果として、精巣中核内因子 κ B(NF- κ B)相対発現量の低値、精巣中クラステリン(sCLU)相対発現量、精巣中ヒートショックプロテイン(HSP)相対発現量、精巣中Cyt C相対発現量、精巣中Fas相対発現量、精巣中Fas-L相対発現量、精巣中カスパーゼ3及び9相対発現量、精原細胞又は精母細胞のカスパーゼ3発現率、精原細胞又は精母細胞のFas発現率、精細管中生殖細胞のアポトーシス発生率の高値が認められた。(13674)(○?)

想定される作用メカニズム：精巣毒性

- ⑥AdedaraとFarombi(2013)によって、エチレングリコールモノエチルエーテル200mg/kg/dayを14日間経口投与した成熟雄Wistarラットへの影響が検討されている。その結果として、血漿中テストステロン濃度、血漿中プロラクチン濃度、血漿中黄体形成ホルモン濃度、血漿中トリヨードサイロニン濃度、血漿中サイロキシシン濃度、精巣中アンドロゲン蛋白質相対発現量、精巣中StAR蛋白質相対発現量、精巣中3 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中17 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性の低値、血漿中卵胞刺激ホルモン濃度、精巣中シアル酸濃度(過酸化脂質濃度指標)の高値が認められた。(13675)(△○P)

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、視床下部—下垂体(プロラクチン)軸への作用

- ⑦Tonkinら(2009)によって、エチレングリコールモノエチルエーテル500mg/kg/dayを3日間経口投与した雄SDラット(購入時9~10週齢から投与開始まで6日間馴養)への影響が検討されている。その結果として、精巣内28,700中343遺伝子のmRNA相対発現量の低値、精巣内28,700中752遺伝子のmRNA相対発現量の高値が認められた。なお、精巣の組織病理学的検査においては重篤

な病変部位は認められなかった。(10385)(○×)

想定される作用メカニズム：不明

- ⑧Horimoto ら(2000)によって、エチレングリコールモノエチルエーテル 250、500mg/kg/day を 35 日間経口投与した雄 SD ラット(購入時 9~10 週齢から投与開始まで 6 日間馴養)への影響が検討されている。その結果として 250mg/kg/day 以上のばく露群で精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、右精巣上体中精子濃度、直進運動精子率の低値、500mg/kg/day のばく露群で体重、増加体重、運動精子率の低値が認められた。

また、エチレングリコールモノエチルエーテル 250、500mg/kg/day を 49~52 日間経口投与した雄 SD ラット(購入時 9~10 週齢から投与開始まで 6 日間馴養)への影響(投与 35 日後から非ばく露雌との交配試験。交配雌は妊娠 14 日目に開腹)が検討されている。その結果として 250mg/kg/day 以上のばく露群で体重、増加体重、運動精子率、直進運動精子率の低値、500mg/kg/day のばく露群で右精巣上体中精子濃度、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、妊孕率、同腹着床部位数の低値が認められた。なお、交尾率、交尾までの所要日数、同腹生存胎仔数には影響は認められなかった。(13682)(△?)

想定される作用メカニズム：精巣毒性

- ⑨Wang ら(2006)によって、エチレングリコールモノエチルエーテル 100、300、600mg/kg/day を 12 週齢から 5 週間(週 6 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、運動精子率、直進運動精子率、高速運動精子率の低値、非運動精子率の高値が認められた。(13677)(○?)

想定される作用メカニズム：精巣毒性、精子毒性

- ⑩Oudiz ら(1984)によって、エチレングリコールモノエチルエーテル 936、1,872、2,808mg/kg/day、80 日齢から 5 日間経口投与した雄 LE ラットへの影響(投与開始 16 週間後。ただし、精子試験は投与開始 7 週間後)が検討されている。その結果として、936mg/kg/day 以上のばく露群で射精精子数(投与開始 7 週間後)の低値、1,872mg/kg/day のばく露群で精巣上体絶対重量の低値が認められた。なお、運動精子率(投与開始 7 週間後)、体重、肝臓絶対重量、腎臓絶対重量、精巣絶対重量、精巣上体尾絶対重量、輸精管絶対重量、精囊絶対重量、腹側前立腺絶対重量、精巣上体尾中精子数には影響は認められなかった。(13690)(○?)

想定される作用メカニズム：精巣毒性

- ⑫Lamb ら(1984)によって、エチレングリコールモノエチルエーテル 5,000、10,000、20,000ppm(飲水中濃度)を 17 週間(14 週間同居の後、3 週間隔離)飲水投与した雌雄 CD-1 マウス(購入時 6 週齢)への影響が検討されている。その結果として、10,000ppm 以上のばく露群で出産回数、同腹生存仔数、新生仔生存率、新生仔体重の低値、20,000ppm のばく露群で出産率の低値が認められた。

更に、エチレングリコールモノエチルエーテル 10,000、20,000ppm(飲水中濃度)に 17 週間ばく露後の雄 CD-1 マウス(購入時 6 週齢)への影響(非ばく露雌との 1 週間交配試験)が検討されている。その結果として、20,000ppm のばく露群で出産率、同腹生存仔数の低値が認められた。なお、新生仔体重、同腹死亡仔動物数には影響は認められなかった。

更に、エチレングリコールモノエチルエーテル 10,000、20,000ppm(飲水中濃度)に 17 週間ばく

露後の雄 CD-1 マウス(購入時 6 週齢)への影響(非ばく露雌との 1 週間交配試験後、更に 5 週間後)が検討されている。その結果として、10,000ppm 以上のばく露群で精子奇形率の高値、20,000ppm のばく露群で運動精子率、精巣絶対重量の低値が認められた。なお、精巣上体中精子数、精巣上体絶対重量、精巣上体尾絶対重量には影響は認められなかった。

更に、エチレングリコールモノエチルエーテル 10,000、20,000ppm(飲水中濃度)に 17 週間ばく露後の雌 CD-1 マウス(購入時 6 週齢)への影響(非ばく露雄との 1 週間交配試験)が検討されている。その結果として、10,000ppm 以上のばく露群で同腹生存仔数の低値、同腹死亡仔動物数の有意な高値、20,000ppm のばく露群で出産率の低値が認められた。なお、新生仔体重には影響は認められなかった。(13684)(○?)

想定される作用メカニズム：精巣毒性、生殖毒性

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

⑪Zenick ら(1984)によって、エチレングリコールモノエチルエーテル 936mg/kg/day を 6 週間(週 5 日)経口投与した雄 LE ラット(購入時 70~80 日齢)への影響が検討されている。その結果として、増加体重、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、精巣上体尾絶対及び相対重量、射精精子数、精巣上体尾中精子濃度、運動精子率、正常形態精子率、ヘマトクリット値、血中ヘモグロビン濃度の低値、脳絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量の高値が認められた。なお、体重、肝臓絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、前立腺絶対及び相対重量、精囊絶対及び相対重量、輸精管絶対及び相対重量には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノエチルエーテル 936、1,872、2,808mg/kg/day、5 日間経口投与した雄 LE ラット(購入時 70~80 日齢)への影響(投与開始 16 週間後)が検討されている。その結果として、1,872mg/kg/day のばく露群で精巣上体絶対重量の低値が認められた。なお、体重、肝臓絶対重量、腎臓絶対重量、精巣絶対重量、精巣上体尾絶対重量、輸精管絶対重量、精囊絶対重量、腹側前立腺絶対重量、精巣上体尾中精子数には影響は認められなかった。(13686)

⑬Barbee ら(1984)によって、エチレングリコールモノエチルエーテル 25±1、103±6、403±10ppm(チャンバー内測定濃度、設定濃度 25、100、400ppm に相当)に 13 週間(週 5 日、日毎 6 時間)吸入ばく露した雌雄 NZW ウサギへの影響が検討されている。その結果として、雄で 25、402ppm のばく露群で体重の低値、25ppm のばく露群で副腎絶対重量の低値、402ppm のばく露群で精巣絶対重量の低値が認められた。なお、脳絶対重量には影響は認められなかった。雌で 25ppm のばく露群で体重の低値が認められた。なお、副腎絶対重量、脳絶対重量には影響は認められなかった。

また、エチレングリコールモノエチルエーテル 25±1、103±6、403±10ppm(チャンバー内測定濃度、設定濃度 25、100、400ppm に相当)に 13 週間(週 5 日、日毎 6 時間)吸入ばく露した雌雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、雄で 403ppm のばく露群で下垂体絶対重量の低値が認められた。なお、体重、脾臓絶対重量には影響は認められなかった。雌で 103ppm のばく露群で脾臓絶対重量の低値が認められた。なお、体重、下垂体絶対重量には影響は認められなかった。(13687)

(2) 発達影響

- ① Hardin ら(1984)によって、エチレンジグリコールモノエチルエーテル 0.25mL/rat を妊娠 7 日目から 16 日目まで 10 日間(日毎 2.5 時間間隔にて 4 回)経皮投与した SD ラットへの影響(妊娠 21 日目)が検討されている。その結果として、母動物増加体重、妊娠子宮重量、同腹生存胎仔数、胎仔体重の低値、完全胚吸収妊娠率、同腹死亡着床数、胎仔外表奇形率、胎仔内臓率の高値が認められた。なお、母動物体重、同腹着床数、胎仔骨格奇形率には影響は認められなかった。(7340)(△?)
想定される作用メカニズム：発生毒性

※参考 発達影響(今回評価対象としなかった文献)

- ② Andrew と Hardin (1984)によって、エチレンジグリコールモノエチルエーテル 160±31、617±49ppm(チャンバー内測定濃度)に妊娠 1 日目から妊娠 18 日目まで 18 日間(日毎 7 時間)ばく露した NZW ウサギへの影響(妊娠 30 日目)が検討されている。その結果として、160ppm 以上のばく露群で投与期間中日毎摂餌量、同腹生存胎仔数の低値、母動物肝臓相対重量、同腹吸収胚数、胎仔の奇形及び異常発生率の高値、617ppm のばく露群で母動物体重の低値、母動物腎臓相対重量、母動物死亡率、母動物卵巣及び子宮における異常所見率の高値が認められた。なお、同腹黄体数、同腹着床数、胎仔体重、胎仔頭臀長、胎仔雄性比、胎盤絶対重量には影響は認められなかった。

また、エチレンジグリコールモノエチルエーテル 202±31、767±10ppm(チャンバー内測定濃度)に妊娠 1 日目から妊娠 19 日目まで 19 日間(日毎 7 時間)ばく露した Wistar ラットへの影響(妊娠 21 日目)が検討されている。その結果として、202ppm 以上のばく露群で胎仔体重、胎仔頭臀長の低値、母動物肝臓重量、母動物腎臓重量、母動物脾臓重量、同腹吸収胚数、吸収胚を有する妊娠率の高値、767ppm のばく露群で同腹生存胎仔数、母動物体重の低値、母動物肺重量、母動物卵巣及び子宮における異常所見率の高値が認められた。なお、投与期間中日毎摂餌量、同腹黄体数、同腹着床数、胎仔雄性比、胎盤絶対重量には影響は認められなかった。(13688)

※参考 (3) 神経及び行動影響(今回評価対象としなかった文献)

- ① Nelson ら(1981)によって、エチレンジグリコールモノエチルエーテル 100ppm(チャンバー内空气中設定濃度)に妊娠 14 日目から妊娠 20 日目まで 7 日間(日毎 7 時間)吸入ばく露した SD ラットへの影響(仔動物について行動試験を実施)が検討されている。その結果として、よじ登り行動試験スコア(10、12、15 日齢)、ロータロッド試験における最大回転速度(21、25、29 日齢)、脳内ノルエピネフリン濃度(0 日齢)の低値、条件付け回避行動試験におけるショック回数(60 日齢雄及び雌)、大脳中アセチルコリン濃度(21 日齢)、大脳中ドーパミン濃度(21 日齢)の高値が認められた。なお、雄及び雌体重(0 日齢)、オープンフィールド試験における移動回数(16～60 日齢)、オペラント条件付試験(40 日齢)、回転かご試験(32～33 日齢)には影響は認められなかった。

また、エチレンジグリコールモノエチルエーテル 100ppm(チャンバー内空气中設定濃度)に妊娠 7 日目から妊娠 13 日目まで 7 日間(日毎 7 時間)吸入ばく露した SD ラットへの影響(仔動物について行動試験を実施)が検討されている。その結果として、脳内ノルエピネフリン濃度(0 日齢)の低値、大脳、脳幹、中脳ノルエピネフリン濃度(21 日齢)、大脳、小脳、中脳中アセチルコリン濃度(21 日

齢)、大脳中ドーパミン濃度(21日齢)高値が認められた。なお、雄及び雌体重(0日齢)、よじ登り行動試験スコア(10、12、15日齢)、ロータロッド試験における最大回転速度(21、25、29日齢)、条件付け回避行動試験におけるショック回数(60日齢雄及び雌)、オープンフィールド試験における移動回数(16～60日齢)、オペラント条件付試験(40日齢)、回転かご試験(32～33日齢)には影響は認められなかった。(13694)

②Nelsonら(1982a)によって、エチレングリコールモノエチルエーテル 202±11ppm(チャンバー内空气中設定濃度、設定濃度 200ppm に相当)に妊娠 7 日目から妊娠 13 日目まで 7 日間(日毎 7 時間)吸入ばく露した SD ラットへの影響(仔動物について行動試験を実施)が検討されている。その結果として、よじ登り行動試験スコア(14日齢)*、ロータロッド試験における最大回転速度(25、29日齢)、条件付け回避行動試験における往復回数(34、60日齢)、オープンフィールド試験における移動回数(45日齢)、投与期間中母動物増加体重の低値(*の影響は 14日齢で低値、12日齢では高値)、妊娠期間の遅延が認められた。なお、オペラント条件付試験(40日齢)、回転かご試験(32～33日齢)には影響は認められなかった。(13691)

③Nelsonら(1982b)によって、エチレングリコールモノエチルエーテル 202±11ppm(チャンバー内空气中設定濃度、設定濃度 200ppm に相当)に妊娠 7 日目から妊娠 13 日目まで 7 日間(日毎 7 時間)吸入ばく露した SD ラットへの影響(21 週齢仔動物の脳について試験)が検討されている。その結果として、大脳及び中脳中アセチルコリン濃度、大脳及び中脳中ドーパミン濃度、大脳及び小脳中ノルエピネフリン濃度の高値が認められた。なお、5-ヒドロキシトリプトファン濃度(大脳、小脳、脳幹又は中脳中)、蛋白質濃度(大脳、小脳、脳幹又は中脳中)には影響は認められなかった。(13692)

(4)疫学的調査

①Ratcliffeら(1989)によって、エチレングリコールモノエチルエーテルについて、鑄造工場(米国オハイオ州と思われる)でのばく露群として含有バインダースラリー取扱い作業に従事する男性 37 名、(平均年齢 30.1±7.0 歳、該当作業勤務歴 4.9±4.1 年、作業環境室内中エチレングリコールモノエチルエーテル幾何平均濃度 6.6±1.4ppm、尿中エトキシ酢酸濃度 0～163mg/g creatinine)及び非ばく露群として男性 38 名(平均年齢 30.3±7.5 歳)を対象に、エチレングリコールモノエチルエーテルばく露と精子質との関連性について検討されている。その結果として、ばく露群と非ばく露群との比較において、射精液中精子数の低値が認められた。なお、射精液量、射精液中精子濃度、精子生存率、運動精子率、精子運動速度、正常形態精子率、精巣容積には影響は認められなかった。(13697)(△?)

想定される作用メカニズム：精巣毒性

②Welchら(1988)によって、エチレングリコールエーテル類について、造船所(米国と思われる)でのばく露群として男性作業従事者 73 名(平均年齢 37.5 歳、作業環境中エチレングリコールモノエチルエーテル平均濃度 9.9mg/m³ 及びエチレングリコールモノメチルエーテル平均濃度 2.6mg/m³)及び非ばく露群として 40 名(平均年齢 47.9 歳、エチレングリコールエーテル類非ばく露作業に従事)を対象に、エチレングリコールエーテル類ばく露と精子質との関連性について検討されている。その結果として、ばく露群と非ばく露群との比較において、精子減少症(射精液中精子数一億個以下)発

生率、精子減少症発生率オッズ比、精子減少症発生率補正オッズ比(非喫煙者)の高値が認められた。
 なお、精子濃度、精子数、運動精子率、形態異常精子率、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、血清中テストステロン濃度には影響は認められなかった。(13555)(△?)
 想定される作用メカニズム：不明

③Veulemans ら(1993)によって、エチレングリコールエーテル類について、ベルギーにて1985年10
 月から1990年7月にかけて不妊外来を初診した男性を対象に、エチレングリコールエーテル類ば
 く露と精子質との関連性について検討されている。その結果として、症例群(男性不妊症と診断され
 た1,019名、平均年齢29.1±4.5歳、尿中エトキシ酢酸検出39件、尿中メトキシ酢酸検出1件)と対
 照群(475名、平均年齢29.5±4.4歳、尿中エトキシ酢酸検出6件、尿中メトキシ酢酸検出2件)との
 比較において、尿中エトキシ酢酸検出率のオッズ比の高値3.11 (p=0.004)が認められた。なお、尿
 中エトキシ酢酸濃度の直線回帰分析においては、臨床的パラメータとの相関性は認められなかった。
 (13541)(△?)
 想定される作用メカニズム：不明

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質
 として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告におい
 て、視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂
 体軸への作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表4に示した。

表4 信頼性評価のまとめ

物質名：エチレングリコールモノエチルエーテル

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生殖影響	①Yoon ら(2001)	×	—	×
	精巣毒性 ②Adedara と Farombi(2010)	△	?	—
	精巣毒性 ③Yoon ら(2003)	△	?	—
	精巣毒性 ④Hurtt と Zenick (1986)	○	?	—
	精巣毒性 ⑤Adedara ら (2013)	○	?	—

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
	視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用、視床下部一下垂体(プロラクチン)軸への作用	⑥Adedara と Farombi (2013)	△	○P	○
	不明	⑦Tonkin ら (2009)	○	×	×
	精巣毒性	⑧Horimoto ら (2000)	△	?	—
	精巣毒性、精子毒性	⑨Wang ら(2006)	○	?	—
	精巣毒性	⑩Oudiz ら(1984)	○	?	—
		⑪Zenick ら (1984) 評価未実施			
	精巣毒性、生殖毒性	⑫Lamb ら(1984)	○	?	—
		⑬Barbee ら (1984) 評価未実施			
(2)発達影響	発生毒性	①Hardin ら (1984)	△	?	—
		②Andrew と Hardin (1984) 評価未実施			
(3)神経及び行動影響		①Nelson ら (1981) 評価未実施			
		②Nelson ら (1982a) 評価未実施			
		③Nelson ら (1982b) 評価未実施			
(4)疫学的調査	精巣毒性	①Ratliffe ら (1989)	△	?	—
	不明	②Welch ら (1988)	△	?	—

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
不明	③Veulemansら(1993)	△	?	—
今後の対応案	動物試験の報告において、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、視床下部—下垂体軸への作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

- 1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない
- 2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない
- 3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- 13679: Yoon CY, Hong CM, Song JY, Cho YY, Choi KS, Lee BJ and Kim CK (2001) Effect of ethylene glycol monoethyl ether on the spermatogenesis in pubertal and adult rats. *Journal of Veterinary Science*, 2 (1), 47-51.
- 13676: Adedara IA and Farombi EO (2010) Induction of oxidative damage in the testes and spermatozoa and hematotoxicity in rats exposed to multiple doses of ethylene glycol monoethyl ether. *Human and Experimental Toxicology*, 29 (10), 801-812.
- 13680: Yoon CY, Hong CM, Cho YY, Chung YH, Min HK, Yun YW, Lee BJ, Yang KH, Lee YS and Kim CK (2003) Flow cytometric assessment of ethylene glycol monoethyl ether on spermatogenesis in rats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 65 (2), 207-212.
- 13698: Hurtt ME and Zenick H (1986) Decreasing epididymal sperm reserves enhances the detection of ethoxyethanol-induced spermatotoxicity. *Fundamental and Applied Toxicology*, 7 (2), 348-353.
- 13674: Adedara IA, Mathur PP and Farombi EO (2013) Kolaviron prevents ethylene glycol

monoethyl ether-induced testicular apoptosis via down-regulation of stress proteins, Fas/Fas-L and caspases expressions in rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 23 (9), 689-696.

13675: Adedara IA and Farombi EO (2013) Chemoprotective effects of kolaviron on ethylene glycol monoethyl ether-induced pituitary-thyroid axis toxicity in male rats. *Andrologia*, 45 (2), 111-119.

10385: Tonkin EG, Cooper M, Lollini LO, Day-Lollini PA, Allard J, Kolaja KL, Platz SJ and Chanda SM (2009) Testicular gene expression profiling following 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol exposure in male rats reveals abnormal expression of the actin binding protein cortactin in degenerating spermatocytes. *Toxicology Letters*, 190 (2), 193-201.

13682: Horimoto M, Isobe Y, Isogai Y and Tachibana M (2000) Rat epididymal sperm motion changes induced by ethylene glycol monoethyl ether, sulfasalazine, and 2,5-hexandione. *Reproductive Toxicology*, 14 (1), 55-63.

13677: Wang RS, Ohtani K, Suda M and Nakajima T (2006) Inhibitory effect of ethylene glycol monoethyl ether on rat sperm motion. *Industrial Health*, 44 (4), 665-668.

13690: Oudiz DJ, Zenick H, Niewenhuis RJ and McGinnis PM (1984) Male reproductive toxicity and recovery associated with acute ethoxyethanol exposure in rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 13 (4-6), 763-775.

13686: Zenick H, Oudiz D and Niewenhuis RJ (1984) Spermatotoxicity associated with acute and subchronic ethoxyethanol treatment. *Environmental Health Perspectives*, 57, 225-231.

13684: Lamb JC IV, Gulati DK, Russell VS, Hommel L and Sabharwal PS (1984) Reproductive toxicity of ethylene glycol monoethyl ether tested by continuous breeding of CD-1 mice. *Environmental Health Perspectives*, 57, 85-90.

13687: Barbee SJ, Terrill JB, DeSousa DJ and Conaway CC (1984) Subchronic inhalation toxicology of ethylene glycol monoethyl ether in the rat and rabbit. *Environmental Health Perspectives*, 57, 157-163.

7340: Hardin BD, Goad PT and Burg JR (1984) Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. *Environmental Health Perspectives*, 57, 69-74.

13688: Andrew FD and Hardin BD (1984) Developmental effects after inhalation exposure of

gravid rabbits and rats to ethylene glycol monoethyl ether. *Environmental Health Perspectives*, 57, 13-23.

13694: Nelson BK, Brightwell WS, Setzer JV, Taylor BJ, Hornung RW and O'Donohue TL (1981) Ethoxyethanol behavioral teratology in rats. *Neurotoxicology*, 2 (2), 231-249.

13691: Nelson BK, Brightwell WS and Setzer JV (1982a) Prenatal interactions between ethanol and the industrial solvent 2-ethoxyethanol in rats: maternal and behavioral teratogenic effects. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, 4 (3), 387-394.

13692: Nelson BK, Brightwell WS, Setzer JV and O'Donohue TL (1982b) Prenatal interactions between ethanol and the industrial solvent 2-ethoxyethanol in rats: neurochemical effects in the offspring. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, 4 (3), 395-401.

13697: Ratcliffe JM, Schrader SM, Clapp DE, Halperin WE, Turner TW and Hornung RW (1989) Semen quality in workers exposed to 2-ethoxyethanol. *British Journal of Industrial Medicine*, 46 (6), 399-406.

13555: Welch LS, Schrader SM, Turner TW and Cullen MR (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *American Journal of Industrial Medicine*, 14 (5), 509-526.

13541: Veulemans H, Steeno O, Masschelein R and Groeseneken D (1993) Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case-control study. *British Journal of Industrial Medicine*, 50 (1), 71-78.

V. トリクロロホン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

トリクロロホンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、発達影響、脳神経系影響、ライディッヒ細胞への影響、顆粒膜黄体細胞への影響及び卵母細胞への影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

②Xu ら(2012)によって、トリクロロホン(Shanghai Biochemical Reagent, 90%) 500、1,000、2,000、4,000 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に6ヶ月齢から30日間ばく露したヨーロッパパプナ(*Carassius carassius*)への影響が検討されている。その結果として、500 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血漿中インスリン濃度の高値、1,000 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血漿中トリグリセリド濃度、肝臓中肝臓中ホルモン感受性リパーゼ活性の低値、肝臓中トリグリセリド濃度の有意な高値、2,000 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で肝臓中 cAMP 濃度の低値、2,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中超低比重リポ蛋白質濃度、肝臓中アポリポ蛋白質 B100 濃度の低値が認められた。(13717)(評価結果の略号： ΔOP)
想定される作用メカニズム：魚類の肝臓への影響

※参考 生態影響(今回評価対象としなかった文献)

①Sinha ら(2010)によって、トリクロロホン(Dich Bach Trung 90 SD, 90%) 10、100、500 $\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に最長56日間ばく露したナマズ目の一種 Tra catfish (*Pangasius hypophthalmus*)への影響が検討されている。その結果として、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で増加体重、鰓中アセチルコリンエステラーゼ mRNA 相対発現量(28日後)、肝臓中成長ホルモン mRNA 相対発現量(14日後)、肝臓中トリプシノーゲン mRNA 相対発現量(28日後)の低値、肝臓及び鰓中ヒートショック蛋白質 HSP70 mRNA 相対発現量(14日後)、肝臓中チトクロームオキシダーゼサブユニット1 COI mRNA 相対発現量(28日後)、鰓中チトクロームオキシダーゼサブユニット1 COI mRNA 相対発現量(7、14日後)、鰓中 CYP1B mRNA 相対発現量(7、14日後)の高値が認められた。(13720)

※参考 (2)生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

①Ding ら(2011)によって、トリクロロホン(Sigma-Aldrich, 97.8%) 2、10、50 mg/kg/day を30日間経口投与した雌 ICR マウスへの影響が検討されている。その結果として、50 mg/kg/day のばく露群で肝臓相対重量の低値(絶対重量は有意差なし)が認められた。なお、卵胞の卵核胞崩壊率、卵胞の第一極体放出率、異形卵胞発生率、発情周期所要日数、卵巣絶対及び相対重量、胸腺絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、脾臓絶対及び相対重量、肺絶対及び相対重量、心臓絶対及び相対重量、脳絶対及び相対重量には影響は認められなかった。

また、トリクロロホン2、10、50 mg/kg/day を30日間経口投与した雌 ICR マウス(ばく露13日後に非ばく露雄と交配)への影響が検討されている。その結果として、50 mg/kg/day のばく露群で雄及び雌胎仔体重の低値が認められた。なお、妊娠中母動物増加体重、同腹黄体数、同腹胎仔数、

着床率、同腹胎仔生存率、胎盤絶対重量には影響は認められなかった。(13718)

(3)発達影響

①Alia ら(1996)によって、トリクロロホン(E. R. T. S. A., commercial technical とのみ記載) 10、95、165mg/kg/day を雌に 14 日間(交配期間)及び雄に 60 日間(最後の 14 日間を雌との交配期間とする)飲水投与した Wistar ラットへの影響(妊娠 21 日目に開腹)が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で同腹生存胎仔数、fertility index (定義の記載は見当たらない)、gestation index (定義の記載は見当たらない)の低値、10mg/kg/day のばく露群で胎仔雄性比の低値(165mg/kg/day 群では高値)、95mg/kg/day 以上のばく露群で同腹着床数の低値、内臓異常所見発生率、内臓異常所見発生率の高値、95mg/kg/day のばく露群で同腹吸収胚数の高値、165mg/kg/day のばく露群で母動物体重の低値が認められた。なお、同腹死亡胎仔数、胎仔体重には影響は認められなかった。(13730)(△×)

想定される作用メカニズム：発達毒性

※参考 発達影響(今回評価対象としなかった文献)

②Tian ら(2009)によって、トリクロロホン(Sigma-Aldrich、97.8%) 12.5、25、50mg/kg/day を妊娠 6 日目から妊娠 15 日目まで経口投与した雌 ICR マウスへの影響(妊娠 17 日目に開腹)が検討されている。その結果として、12.5mg/kg/day のばく露群で雄及び雌胎仔体重の低値が認められた。なお、同腹胎仔数、雄胎仔性比、母動物体重、母動物増加体重、同腹黄体数、同腹着床数、同腹着床率、同腹胎仔生存率、同腹胎仔死亡率、同腹胎仔吸収率、母動物肝臓絶対及び相対重量、母動物腎臓絶対及び相対重量、母動物脾臓絶対及び相対重量、母動物胸腺絶対及び相対重量、母動物卵巣絶対及び相対重量、母動物胎盤絶対及び相対重量、胎仔外表奇形率には影響は認められなかった。(13721)

③Astroff ら(1998)によって、トリクロロホン(Bayer、98%) 150、500、1,750ppm (飲水中濃度。血漿、赤血球、脳コリンエステラーゼ活性の低値が認められる用量範囲)を 7～8 週齢から交配前(70 日間)、交配期間(最長 21 日間)、妊娠期間、哺育期間(21 日間)に渡って飲水投与(雄には交配期間のみ投与)した SD ラット F₀ への影響が検討されている。その結果として、1,750ppm のばく露群で仔動物生存率(21 日齢)、仔動物体重(7、14、21 日齢)の低値が認められた。なお、受精率、出産率、離乳仔増加体重、母動物体重、同腹出産仔数、発情周期回数、妊娠期間には影響は認められなかった。

また、更にトリクロロホン(Bayer、98%) 150、500、1,750ppm (飲水中濃度。血漿、赤血球、脳コリンエステラーゼ活性の低値が認められる用量範囲)を 7～8 週齢から交配前(70 日間)、交配期間(最長 21 日間)、妊娠期間、哺育期間(21 日間)に渡って飲水投与(雄には交配期間のみ投与)した SD ラット F₁(上記 F₀ が出産)への影響が検討されている。その結果として、150、1,750ppm のばく露群で仔動物生存率(0 日齢)、同腹出産仔数の低値、1,750ppm のばく露群で仔動物体重(14、21 日齢、交配前、妊娠 0～6 日目)の低値が認められた。なお、受精率、出産率、離乳仔増加体重、発情周期回数、妊娠期間には影響は認められなかった。(13729)

※参考 (4)脳神経系影響(今回評価対象としなかった文献)

①Bergeら(1987a)によって、トリクロロホン(Bayer) 50mg/kg/day (投与期間中、臨床症状が認められる場合には35mg/kg/dayに低減)を1日齢から30日齢にかけ腹腔内投与(3日に1回)したブタ(ノルウェー在来種)への影響(35日齢)が検討されている。その結果として、脳総絶対重量の低値が認められた。なお、体重、小脳絶対及び相対重量、線条体絶対重量、海馬絶対重量、上丘絶対重量、脳皮質絶対重量、小脳中コリン及びアセチルトランスフェラーゼ比活性、小脳中グルタミン酸デカルボキシラーゼ比活性、小脳中芳香族アミノ酸デカルボキシラーゼ比活性には影響は認められなかった。

また、トリクロロホン 60mg/kg/day (投与期間中、流涎などの臨床的症状が観察される用量)を妊娠 77 及び 87 日目に経口投与したブタ(ノルウェー在来種)への影響(35日齢仔動物)が検討されている。その結果として、小脳中コリン及びアセチルトランスフェラーゼ比活性、小脳中グルタミン酸デカルボキシラーゼ比活性、小脳中芳香族アミノ酸デカルボキシラーゼ比活性の高値が認められた。なお、体重、脳総絶対重量、小脳絶対及び相対重量、線条体絶対重量、海馬絶対重量、絶対重量、脳皮質絶対重量には影響は認められなかった。(6264)

②Bergeら(1987b)によって、トリクロロホン(Bayer) 60mg/kg/day を妊娠 77 及び 87 日目に経口投与したブタ(ノルウェー在来種。以下、投与期間中の臨床的症状が軽微であった Saw B の結果について整理した。Saw A においては臨床的症状が重篤であったため、投与日及び投与量が不規則)への影響(1～3日齢仔動物)が検討されている。その結果として、脳総絶対重量、小脳絶対重量、小脳中コリンアセチルトランスフェラーゼ濃度、小脳中グルタミン酸デカルボキシラーゼ濃度の低値が認められた。なお、体重には影響は認められなかった。(6263)

③Hjeldeら(1998)によって、トリクロロホン(Bayer) 25、50、100mg/kg/day を妊娠 42 日目から3日間経口投与したホワイトモルモットへの影響(1日齢仔動物)が検討されている。その結果として、100mg/kg/day のばく露群で脳総絶対重量、小脳絶対重量の低値が認められた。

また、トリクロロホン 125mg/kg/day を妊娠 42 日目から3日間経口投与したホワイトモルモットへの影響(1日齢仔動物)が検討されている。その結果として、脳総絶対重量、小脳絶対重量の低値が認められた。(6261)

④Bergeら(1986)によって、トリクロロホン(Bayer、97%) 100mg/kg/day を妊娠 36、37、38、51、52、53 日目の計6回経口投与したホワイトモルモットへの影響(2～3日齢仔動物)が検討されている。その結果として脳総絶対重量、小脳絶対重量、骨髄絶対重量、海馬絶対重量、視床下部絶対重量、大脳皮質絶対重量、上丘絶対重量、小脳中コリン-アセチルトランスフェラーゼ比活性、小脳中グルタミン酸デカルボキシラーゼ比活性の低値が認められた。(6265)

⑤Mehlら(1994)によって、トリクロロホン(Bayer、97%) 125mg/kg/day を妊娠 42 日目から3日間投与(投与経路の記載が見当たらない)したホワイトモルモットへの影響(24時間未満齢仔動物)が検討されている。その結果として、体重、脳総絶対重量、小脳絶対重量、脳髄質絶対重量、間脳絶対重量、海馬絶対重量、四丘体絶対重、脳皮質絶対重量の低値が認められた。(6262)

(5) ライディッヒ細胞への影響

- ①Hong ら(2007a)によって、トリクロロホン(Shanghai Biochemical Reagent、99.5%) 0.04、0.2、1、5、25 μ M(=10.3、51.4、257、1,290、6,440 μ g/L)の濃度に 24 時間(共存物質がある場合は更に共存下 4 時間)ばく露したマウスライディッヒ腫瘍細胞 MLTC-1 への影響が検討されている。その結果として、0.04 μ M(=10.3 μ g/L)以上の濃度区で P450scc 蛋白質相対発現量、P450scc mRNA 相対発現量、StAR 蛋白質相対発現量の有意な低値、0.2 μ M(=51.4 μ g/L)以上の濃度区で P450scc 比活性(基質として 22R-ヒドロキシコレステロール共存下)、プロゲステロン産生量(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン共存下、ホルスコリン共存下、又はコレラトキシン共存下)の低値、1 μ M(=257 μ g/L)以上の濃度区で StAR mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、生存率、cAMP 産生量(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン共存下)、3 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性(基質としてプレグネロン共存下)には影響は認められなかった。(13723)(〇〇P)
- 想定される作用メカニズム：プロゲステロン産生阻害

(6) 顆粒膜黄体細胞への影響

- ①Hong ら(2007b)によって、トリクロロホン(Shanghai Biochemical Reagent、99.5%) 1、5、25、125 μ M(=257、1,290、6,440、32,200 μ g/L)の濃度に 24 時間(共存物質がある場合は共存下で 24 時間)ばく露したヒト顆粒膜黄体細胞 hGLC(一次培養)への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=253 μ g/L)以上の濃度区で StAR mRNA 相対発現量(卵胞刺激ホルモン 200ng/mL 共存下)の低値、5 μ M(=1,290 μ g/L)以上の濃度区で StAR mRNA 相対発現量(トリクロロホン単独)の低値、25 μ M(=6,440 μ g/L)以上の濃度区でプロゲステロン産生量(トリクロロホン単独、卵胞刺激ホルモン共存下、又は 8-プロモ-cAMP 共存下)の低値が認められた。なお、生存率、cAMP 産生量(トリクロロホン単独、卵胞刺激ホルモン共存下)には影響は認められなかった。(13724)(〇〇P)
- 想定される作用メカニズム：プロゲステロン産生阻害

※参考 (7) 卵母細胞への影響(今回評価対象としなかった文献)

- ①Yin ら(1998)によって、トリクロロホン(Swansea 大学から譲渡) 50,000 μ g/L の濃度に最長 16 時間ばく露したマウス卵母細胞(成熟 MF1 マウス由来)への影響が検討されている。その結果として、有糸分裂期 I での形態異常率(8 時間)、有糸分裂期 II での形態異常率(16 時間)、染色体配列異常率(16 時間)の高値が認められた。(6260)

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、魚類の肝臓への影響を示すこと、試験管内試験の報告において、プロゲステロン産生阻害を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 5 に示した。

表5 信頼性評価のまとめ

物質名：トリクロロホン

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1)生態影響		①Sinha ら(2010) 評価未実施		
	肝臓への影響	②Xu ら(2012)	△	○P
(2)生殖影響		①Ding ら(2011) 評価未実施		
(3)発達影響	発達毒性	①Alia ら(1996)	△	×
		②Tian ら(2009) 評価未実施		
		③Astroff ら(1998) 評価未実施		
(4)脳神経系影響		①Berge ら(1987a) 評価未実施		
		②Berge ら(1987b) 評価未実施		
		③Hjelde ら(1998) 評価未実施		
		④Berge ら(1986) 評価未実施		
		⑤Mehl ら(1994) 評価未実施		
(5)ライディッヒ細胞への影響	プロゲステロン産生阻害	①Hong ら(2007a)	○	○P
(6)顆粒膜黄体細胞への影響	プロゲステロン産生阻害	①Hong ら(2007b)	○	○P
(7)卵母細胞への影響		①Yin ら(1998) 評価未実施		
今後の対応案	動物試験の報告において、魚類の肝臓への影響を示すこと、試験管内試験の報告において、プロゲステロン産生阻害を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、－：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、－：評価を行

わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、－：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- 13720: Sinha AK, Vanparys C, de Boeck G, Kestemont P, Wang N, Nguyen PT, Scippo ML, de Coen W and Robbens J (2010) Expression characteristics of potential biomarker genes in Tra catfish, *Pangasianodon hypophthalmus*, exposed to trichlorfon. *Comparative Biochemistry and Physiology: Part D, Genomics & Proteomics*, 5 (3), 207-216.
- 13717: Xu W, Liu W, Shao X, Jiang G and Li X (2012) Effect of trichlorfon on hepatic lipid accumulation in crucian carp *Carassius auratus gibelio*. *Journal of Aquatic Animal Health*, 24 (3), 185-194.
- 13718: Ding G, Zhou S, Tian Y, Gao Y and Shi R (2011) Effects of trichlorfon on maternal estrous cycle, oocyte maturation, and near-term fetal developmental outcome in mice. *Industrial Health*, 49 (5), 619-625.
- 13730: Alia M, Anton FA, Gil A and Alvarez MC (1996) Embryotoxicity and teratogenicity of trichlorphon on Wistar rats. *Journal of Environmental Science and Health Part a Environmental Science and Engineering & Toxic and Hazardous Substance Control*, 31 (5), 1141-1148.
- 13721: Tian Y, Dai F, Shen L, Feng Y, Gao Y, Xu L, Han S and Shen X (2009) The effects of trichlorfon on maternal reproduction and mouse embryo development during organogenesis. *Industrial Health*, 47 (3), 313-318.
- 13729: Astroff AB, Freshwater KJ and Eigenberg DA (1998) Comparative organophosphate-induced effects observed in adult and neonatal Sprague-Dawley rats during the conduct of multigeneration toxicity studies. *Reproductive Toxicology*, 12 (6), 619-645.
- 6264: Berge GN, Fonnum F, Soli NE and Sognen E (1987a) Neurotoxicological examination of the piglet brain after prenatal and postnatal exposure to trichlorfon. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 28 (3-4), 313-320.
- 6263: Berge GN, Fonnum F and Brodal P (1987b) Neurotoxic effects of prenatal trichlorfon administration in pigs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 28 (3-4), 321-332.

- 6261: Hjelde T, Mehl A, Schanke TM and Fonnum F (1998) Teratogenic effects of trichlorfon (Metrifonate) on the guinea-pig brain. Determination of the effective dose and the sensitive period. *Neurochemistry International*, 32 (5-6), 469-477.
- 6265: Berge GN, Nafstad I and Fonnum F (1986) Prenatal effects of trichlorfon on the guinea pig brain. *Archives of Toxicology*, 59 (1), 30-35.
- 6262: Mehl A, Schanke TM, Johnsen BA and Fonnum F (1994) The effect of trichlorfon and other organophosphates on prenatal brain development in the guinea pig. *Neurochemical Research*, 19 (5), 569-574.
- 13723: Hong X, Qu J, Wang Y, Sun H, Song L, Wang S and Wang X (2007a) Study on the mechanism of trichlorfon-induced inhibition of progesterone synthesis in mouse leydig tumor cells (MLTC-1). *Toxicology*, 234 (1-2), 51-58.
- 13724: Hong X, Qu J, Chen J, Cheng S, Wang Y, Song L, Wang S, Liu J and Wang X (2007b) Effects of trichlorfon on progesterone production in cultured human granulosa-lutein cells. *Toxicology in Vitro*, 21 (5), 912-918.
- 6260: Yin H, Cukurcam S, Betzendahl I, Adler ID and Eichenlaub-Ritter U (1998) Trichlorfon exposure, spindle aberrations and nondisjunction in mammalian oocytes. *Chromosoma*, 107 (6-7), 514-522.

VI. 4-ビニル-1-シクロヘキセン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

4-ビニル-1-シクロヘキセンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、肝臓影響、卵巣組織への影響の有無に関する報告がある。

(1)生殖影響

①Bevan ら(1996)によって、4-ビニル-1-シクロヘキセン 250±3.3、1,000±9.8、1,500±9.7ppm (チャンバー内空气中測定濃度)に5～6週齢から13週間(週5日、日毎6時間)吸入ばく露した雌雄SDラットへの影響が検討されている。その結果として、250ppm以上のばく露群で雄腎臓中硝子滴増加発生率の高値、1,000ppm以上のばく露群で雌雄肝臓相対重量、雄腎臓相対重量の高値、1,500ppmのばく露群で雄体重の低値、雌腎臓相対重量、雄精巣相対重量の高値が認められた。なお、雌雄肺相対重量、雌卵巣相対重量、雌卵巣萎縮発生率には影響は認められなかった。

また、4-ビニル-1-シクロヘキセン、53±1.2、250±3.3、1,000±9.8ppm (チャンバー内空气中測定濃度)に7～8週齢から13週間(週5日、日毎6時間)吸入ばく露した雌雄B6C3F₁マウスへの影響が検討されている。その結果として、1,000ppmのばく露群で雌卵巣萎縮発生率の高値が認められた。なお、雌雄体重、雄精巣相対重量、雌卵巣相対重量、雌雄肝臓相対重量、雌雄腎臓相対重量、雌雄肺相対重量、雌雄脾臓相対重量、雄胸腺萎縮発生率、雄精巣萎縮発生率、雌脾臓萎縮発生率には影響は認められなかった。(6003)(評価結果の略号：○?)

想定される作用メカニズム：毒性

④Hooser ら(1993)によって、4-ビニル-1-シクロヘキセン 650mg/kg/day を28日齢から30日間腹腔内投与した雌B6C3F₁マウスへの影響が検討されている。その結果として、卵巣中の小型前胞状卵胞数、卵巣中の発育途上前胞状卵胞数の低値が認められた。なお、血漿中卵胞刺激ホルモン濃度には影響は認められなかった。(13792)(○?)

想定される作用メカニズム：卵巣毒性

⑤Rajapaksa ら(2007)によって、4-ビニル-1-シクロヘキセン 800mg/kg/day を28日齢から10日間腹腔内投与した雌B6C3F₁マウスへの影響(最終投与4時間後)が検討されている。その結果として、卵巣中原始卵胞数及び一次卵胞数の低値が認められた。

また、4-ビニル-1-シクロヘキセン 800mg/kg/day を28日齢から10日間腹腔内投与した雌CYP2E1野生型マウスへの影響(最終投与4時間後)が検討されている。その結果として、卵巣中原始卵胞数及び一次卵胞数の低値が認められた。

また、4-ビニル-1-シクロヘキセン 800mg/kg/day を28日齢から10日間腹腔内投与した雌CYP2E1欠損型マウスへの影響(最終投与4時間後)が検討されている。その結果として、卵巣中原始卵胞数及び一次卵胞数の低値が認められた。(13784)(○?)

想定される作用メカニズム：卵巣毒性

⑥Cannady ら(2003)によって、4-ビニル-1-シクロヘキセン 800mg/kg/day を28日齢から15日間腹腔内投与した雌B6C3F₁マウスへの影響(最終投与4時間後)が検討されている。その結果として、

卵巣中 CYP2E1 活比活性、卵巣(直径 250 μ m 超胞状卵胞)中 CYP2E1 mRNA 相対発現量、卵巣(間質細胞)中 CYP2A mRNA 相対発現量、卵巣(直径 25~100 μ m 小前胞状卵胞)中 CYP2B mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、卵巣中 CYP2B 活比活性には影響は認められなかった。(13786)(○?)

想定される作用メカニズム：卵巣毒性

⑦Doerr ら(1995)によって、4-ビニル-1-シクロヘキセン 800mg/kg/day を 28 日齢から 30 日間腹腔内投与した雌 B6C3F₁ マウスへの影響が検討されている。その結果として、卵巣中の小型前胞状卵胞数、卵巣中の発育途上前胞状卵胞数の低値が認められた。なお、体重には影響は認められなかった。(13789)(○?)

想定される作用メカニズム：卵巣毒性

⑧Hooser ら(1994)によって、4-ビニル-1-シクロヘキセン 800mg/kg/day を 28 日齢から 30 日間腹腔内投与した雌 B6C3F₁ マウスへの影響(投与開始から 360 日後)が検討されている。その結果として、卵巣相対重量、卵巣中の小型(原始及又は一次)前胞状卵胞数、卵巣中の発育途上(二次又は三次)前胞状卵胞数、血漿中アルドステロン濃度の低値、血漿(血清)中卵胞刺激ホルモン濃度の高値が認められた。(13790)(○○P)

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、卵巣毒性

※参考 生殖影響(今回評価対象としなかった文献)

②Collins ら(1987)によって、4-ビニル-1-シクロヘキセン 200、400mg/kg/day を 8 週齢から 103 週間(週 5 日)経口投与した雌 B6C3F₁ マウスへの影響が検討されている。その結果として、200mg/kg/day 以上のばく露群で卵巣管状細胞又は顆粒状細胞過形成発生率、卵巣良性混合腫瘍発生率、卵巣顆粒細胞腫瘍発生率、卵巣顆粒細胞腫瘍又はがん発生率の高値、400mg/kg/day のばく露群で生存率の低値、副腎被膜腫瘍発生率の高値が認められた。(13795)

③Grizzle ら(1994)によって、4-ビニル-1-シクロヘキセン 100、250、500mg/kg/day を 11 週齢から 21 週間(2~15 週間後にかけてペア同居)経口投与した CD-1 Swiss マウス F₀ への影響が検討されている。その結果として、500mg/kg/day のばく露群で雌雄仔動物体重(77、117 日齢)の低値が認められた。なお、出産回数、同腹生存仔数、新生仔生存率、生存新生仔雄性比、生存新生仔体重(補正值)には影響は認められなかった。

また更に、上記 500mg/kg/day ばく露群 F₀ が出産した雌雄 F₁ に対し 4-ビニル-1-シクロヘキセンを 22 日齢から 13 週間(74 \pm 10 日齢から 7 日間ペア同居)経口投与した影響が検討されている。その結果として、雌 F₁ において、原始卵巣細胞又は卵胞数、発達途上前胞状卵胞数、胞状卵胞数の低値、肝臓相対重量の高値が認められた。なお、発情周期所要日数、両腎臓+副腎相対重量、卵巣相対重量、子宮相対重量には影響は認められなかった。雄 F₁ において、精巣中精子濃度の低値、肝臓相対重量、精巣上体中運動精子率の高値が認められた。なお、精巣上体中精子濃度、精巣上体中形態異常精子率、両腎臓+副腎相対重量、右精巣上体相対重量、右精巣相対重量、前立腺相対重量、精囊相対重量には影響は認められなかった。なお、交配試験において、交尾率、出産率、出産所要日数、同腹生存新生仔数、新生仔生存率、新生仔雄性比、生存新生仔体重には影響は認められな

った。(13791)

※参考 (2)肝臓影響(今回評価対象としなかった文献)

①Doerr-Stevens ら(1999)によって、4-ビニル-1-シクロヘキセン 800mg/kg/day を 44~47 日齢から 10 日間腹腔内投与した雌 B6C3F₁ マウスへの影響が検討されている。その結果として、肝臓ミクロソーム中アンドロステンジオン水酸化酵素比活性、肝臓ミクロソーム中テストステロン水酸化酵素比活性、肝臓ミクロソーム中 CYP 蛋白質相対発現量、肝臓サイトゾル中 GST 比活性の高値が認められた。(13794)

(3)卵巣組織への影響

①Rajapaksa ら(2007)によって、4-ビニル-1-シクロヘキセン 125、250、500、750、1,000 μ M(=13,500、27,000、54,000、81,100、108,000 μ g/L)の濃度に 15 日間ばく露した B6C3F₁ マウス卵巣(組織培養)への影響が検討されている。その結果として、750 μ M(=81,100 μ g/L)以上の濃度区で卵巣中原始卵胞数の低値が認められた。なお、卵巣中一次卵胞数には影響は認められなかった。

また、4-ビニル-1-シクロヘキセン 125、250、500、750、1,000 μ M(=13,500、27,000、54,000、81,100、108,000 μ g/L)の濃度に 15 日間ばく露した CYP 2E1 野生型マウス卵巣(組織培養)への影響が検討されている。その結果として、750 μ M(=81,100 μ g/L)以上の濃度区で卵巣中原始卵胞数の低値が認められた。なお、卵巣中一次卵胞数には影響は認められなかった。

なお、4-ビニル-1-シクロヘキセン 125、250、500、750、1,000 μ M(=13,500、27,000、54,000、81,100、108,000 μ g/L)の濃度に 15 日間ばく露した CYP 2E1 欠損型マウス卵巣(組織培養)への影響が検討されているが、卵巣中原始卵胞数及び一次卵胞数には影響は認められなかった。(13784)(○?)

想定される作用メカニズム：卵巣毒性

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 6 に示した。

表6 信頼性評価のまとめ

物質名：4-ビニル-1-シクロヘキセン

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1)生殖影響	毒性	①Bevan ら(1996)	○	?	—
		②Collins ら(1987) 評価未実施			
		③Grizzle ら(1994) 評価未実施			
	卵巣毒性	④Hooser ら(1993)	○	?	—
	卵巣毒性	⑤Rajapaksa ら(2007)	○	?	—
	卵巣毒性	⑥Cannady ら(2003)	○	?	—
	卵巣毒性	⑦Doerr ら(1995)	○	?	—
	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、卵巣毒性	⑧Hooser ら(1994)	○	○P	○
(2)肝臓影響		①Doerr-Stevens ら(1999) 評価未実施			
(3)卵巣組織への影響	卵巣毒性	①Rajapaksa ら(2007)	○	?	—
今後の対応案	動物試験の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。				

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

6003: Bevan C, Stadler JC, Elliott GS, Frame SR, Baldwin JK, Leung HW, Moran E and Panepinto AS (1996) Subchronic toxicity of 4-vinylcyclohexene in rats and mice by inhalation exposure. *Fundamental and Applied Toxicology*, 32 (1), 1-10.

- 13795: Collins JJ, Montali RJ and Manus AG (1987) Toxicological Evaluation of 4-Vinylcyclohexene. II. Induction of Ovarian Tumors in Female B6C3F1 Mice by Chronic Oral Administration of 4-Vinylcyclohexene. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 21 (4), 507-524.
- 13791: Grizzle TB, George JD, Fail PA, Seely JC and Heindel JJ (1994) Reproductive effects of 4-vinylcyclohexene in Swiss mice assessed by a continuous breeding protocol. *Fundamental and Applied Toxicology*, 22 (1), 122-129.
- 13792: Hooser SB, Parola LR, van Ert MD and Sipes IG (1993) Differential ovotoxicity of 4-vinylcyclohexene and its analog, 4-phenylcyclohexene. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 119 (2), 302-305.
- 13784: Rajapaksa KS, Cannady EA, Sipes IG and Hoyer PB (2007) Involvement of CYP 2E1 enzyme in ovotoxicity caused by 4-vinylcyclohexene and its metabolites. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 221 (2), 215-221.
- 13786: Cannady EA, Dyer CA, Christian PJ, Sipes IG and Hoyer PB (2003) Expression and activity of cytochromes P450 2E1, 2A, and 2B in the mouse ovary: the effect of 4-vinylcyclohexene and its diepoxide metabolite. *Toxicological Sciences*, 73 (2), 423-430.
- 13789: Doerr JK, Hooser SB, Smith BJ, and Sipes IG (1995) Ovarian toxicity of 4-vinylcyclohexene and related olefins in B6C3F1 mice: role of diepoxides. *Chemical Research in Toxicology*, 8 (7), 963-969.
- 13790: Hooser SB, Douds DP, DeMerell DG, Hoyer PB and Sipes IG (1994) Long-term ovarian and gonadotropin changes in mice exposed to 4-vinylcyclohexene. *Reproductive Toxicology*, 8 (4), 315-323.
- 13794: Doerr-Stevens JK, Liu J, Stevens GJ, Kraner JC, Fontaine SM, Halpert JR and Sipes IG (1999) Induction of cytochrome P-450 enzymes after repeated exposure to 4-vinylcyclohexene in B6C3F1 mice. *Drug Metabolism and Disposition*, 27 (2), 281-287.