

アトラジン (CAS no. 1912-24-9)

文献信頼性評価結果

示唆された作用							
エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン	その他*
○	○	○	○	○	○	○	○

○：既存知見から示唆された作用

－：既存知見から示唆されなかった作用

*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

アトラジンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、エストロゲン様作用(アロマターゼの活性化を含む)、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用、幼若ホルモン様作用及び脱皮ホルモン様作用を持つことが示唆され、試験管内試験の報告において、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、抗プロゲステロン作用、アロマターゼに及ぼす影響、プロゲステロン及びテストステロン生合成系への影響を持つことが示唆された。

(1)生態影響

- Hayes ら(2003)によって、アトラジン 0.1、25µg/L (設定値)に 2 日齢から尾完全消失までばく露したヒョウガエル(*Rana pipiens*)への影響が検討されている。その結果として、0.1µg/L 以上のばく露区において雄精巣発達不全発生率、雄精巣内卵巣発生率の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用（アロマターゼの活性化等）、抗アンドロゲン様作用

- Dodson ら(1999)によって、アトラジン 0.01、0.1、0.5、1、5、10、15、25、50、100、250、500µg/L (設定値)に 6 日間ばく露した卵をもつ成熟ミジンコ属の一種(*Daphnia pulicaria*)への影響が検討されている。その結果として、0.5µg/L 以上のばく露区で新生仔雄性比の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：幼若ホルモン様作用

- Storrs-Méndez と Semlitsch (2009)によって、アトラジン 0.92±0.07、2.81±0.15、25.1±7.06µg/L (測定値)に Gosner stage 25(自由遊泳)から Gosner stage 42 以上(少なくとも一方の後肢出現)までばく露後、Gosner stage 46(尾の完全消失)まで非ばく露で継続飼育したハイイロアマガエル(*Hyla versicolor*)への影響が検討されている。その結果として、0.92、25.1±7.06µg/L のばく露区で変態完了時の雄性比の低値が認められた。

また、アトラジン 3.02±0.25、31.09±1.79µg/L (測定値)に Gosner stage 25 (自由遊泳)から Gosner stage 42 以上(少なくとも一方の後肢出現)までばく露後、6 ヶ月齢まで非ばく露で継続飼育したアメリカヒキガエル(*Bufo americanus*)への影響が検討されている。その結果として、3.02µg/L のばく露区で幼若成体の雄性比の低値が認められた。

また、アトラジン 2.7±0.75、7.55±2.82、124.87±41.26µg/L (測定値)に Gosner stage 25 (自由遊泳)から Gosner stage 42 以上(少なくとも一方の後肢出現)までばく露後、Gosner stage 46 (尾の完

全消失)まで非ばく露で継続飼育したアメリカヒキガエル(*B. americanus*)への影響が検討されている。その結果として、124.87 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で変態完了時の雄性比の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

- Yang ら(2010)によって、アトラジン 3、10、33、100、333 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に 28 日間ばく露した雌雄成熟レアミノー(*Gobiocypris rarus*)への影響が検討されている。その結果として、3 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雌雄肝臓中ヒートショック蛋白質(hsp70 及び hsp90) mRNA 相対発現量の高値、10 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雄肝臓中アンドロゲン受容体 mRNA 相対発現量の高値、33 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雌肝臓中アンドロゲン受容体 mRNA 相対発現量、雌雄肝臓中エストロゲン受容体 mRNA 相対発現量の高値、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雌肝臓相対重量の高値、333 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雄肝臓相対重量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用

- Tavera-Mendoza ら(2002)によって、アトラジン 18 $\mu\text{g/L}$ (測定値)に絶食条件にて NF Stage 56(性分化期)から 48 時間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)幼生への影響が検討されている。その結果として、精巢体積、精巢中栄養細胞(nurse cell)数、一次精原細胞巢(spermatogonial cell nests)数の低値が認められた。

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

- Carr ら(2003)によって、アトラジン 1.07 \pm 0.02、10.31 \pm 0.15、19.53 \pm 0.21 $\mu\text{g/L}$ (測定値)に 2 日齢から NF Stage 66(変態完了)まで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、19.53 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で遊泳異常率、間性出現率、不連続性腺出現率の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用 (アロマターゼの活性化等)、抗アンドロゲン様作用

- Hecker ら(2005)によって、アトラジン 0.8 \pm 0.11、24.6 \pm 2.1、258.6 \pm 29.1 $\mu\text{g/L}$ (測定値)に 36 日間ばく露した成熟雄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、258.6 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で血漿中テストステロン濃度の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Palma ら(2009)によって、アトラジン 500、5,000、15,000 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に 24 時間未満齢から 21 日間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、500 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産仔数の低値、15,000 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で4回目の脱皮に至るまでの所要日数の遅延が認められた。

想定される作用メカニズム：脱皮ホルモン様作用

- Spanò ら(2004)によって、アトラジン 102.8 \pm 25.3、859 \pm 142.5 $\mu\text{g/L}$ (測定値)に 21 日間ばく露した雌雄成熟キンギョ(*Carassius auratus*)への影響が検討されている。その結果として、859 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雄血漿中テストステロン濃度、雄血漿中 11-ケトテストステロン濃度の低値、雄血漿中 17 β -エストラジオール濃度の高値、雄血漿中 17 β -エストラジオール/テストステロン濃度比、雌卵巣中卵母細胞に占める閉鎖卵母細胞率の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用

- Nadzialek ら(2008)によって、アトラジン 98.2 \pm 49.1、961.45 \pm 231.5 $\mu\text{g/L}$ (測定値)に 56 日間ばく露した幼若雌キンギョ(*C. auratus*)への影響が検討されている。その結果として、961.45 $\mu\text{g/L}$ のばく露区において血漿中 11-ケトテストステロン濃度の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

(2) 発達影響

- Belloni ら(2011)によって、アトラジン 0.001、0.1mg/kg/day を妊娠 14 日目から出産 21 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、0.001mg/kg/day 以上のばく露群で 16 日齢仔動物の新奇物質探索試験における嗅ぎ行動持続時間、60～65 日齢仔動物肝臓ミクロソーム中テストステロン 2 β -ヒドロキシラーゼ活性、60～65 日齢仔動物肝臓ミクロソーム中テストステロン 16 β -ヒドロキシラーゼ活性の高値、60～65 日齢仔動物肝臓ミクロソーム中テストステロン 16 α -ヒドロキシラーゼ活性の低値、0.001mg/kg/day のばく露群で 16 日齢仔動物(雌雄混合)のオープンフィールド試験における探索行動頻度、雄仔動物の社会的探索行動(31 日齢での生殖器嗅ぎ行動、追跡行動、社会的グルーミング行動)頻度の高値、0.1mg/kg/day のばく露群で雄仔動物精巢中総精子数(60～65 日齢)、雄仔動物精巢重量当精子数(60～65 日齢)の低値、雄仔動物の非社会的探索行動(31 日齢での探索行動、壁面立ち上り行動、嗅ぎ行動)頻度の高値が認められた。

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

(3) 生殖影響

- Stoker ら(1999)によって、アトラジン 12.5、25、50、100mg/kg/day を出産後 1 日目から 4 日間(9:00 と 16:00 の 2 回に分けて実施)経口投与した雌 Wistar ラットの 120 日齢雄仔動物への影響が検討されている。その結果として、12.5mg/kg/day のばく露群で前立腺腹葉絶対重量の高値、25mg/kg/day 以上のばく露群で前立腺背葉での炎症(組織重量当ミエロペルオキシダーゼ活性 0.042unit/mg 超)発症率、前立腺背葉での炎症重篤度の高値、50mg/kg/day 以上のばく露群で前立腺背葉での炎症(間質中単核性の病巣)重篤度、前立腺背葉での炎症(内腔中多形核性の病巣)重篤度の高値、50mg/kg/day のばく露群で前立腺背葉中 DNA 総重量及び濃度の高値が認められた。

また、アトラジン 6.25、12.5、25、50mg/kg を出産 3 日目(8:00、投与前に仔動物と別離)に単回経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、12.5mg/kg 以上のばく露群で出産 3 日目(12:00 に仔動物との同居再開)の授乳行動誘導性母動物血清中プロラクチン濃度の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用

- Stocker ら(2000)によって、アトラジン 12.5、25、50、100、150、200mg/kg/day を 23 日齢から 31 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、12.5、25、100、150 及び 200mg/kg/day のばく露群で包皮分離日の遅延、50mg/kg/day 以上のばく露群で腹側前立腺絶対及び相対重量の低値、200mg/kg/day のばく露群で体重、精囊(凝固腺を含む)絶対及び相対重量の低値、血清中 17 β -エストラジオール濃度、血清中エストロン濃度、血清中トリヨードサイロキシン濃度の高値が認められた。

また、アトラジン 200mg/kg/day を 23 日齢から 23 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、精巢中テストステロン濃度の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用

- Laws ら(2000)によって、アトラジン 12.5、25、50、100、200mg/kg/day を 22 日齢から 20 日間経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、12.5 及び 100mg/kg/day のばく露群で下垂体絶対及び相対重量の低値、50mg/kg/day 以上のばく露群で膣開口日の遅延、200mg/kg/day のばく露群で体重、増加体重、肝臓絶対重量、腎臓絶対重量、副

腎絶対重量、卵巣絶対重量、子宮絶対重量の低値が認められた。

また、アトラジン 12.5、25、50、100、200mg/kg/day を 22 日齢から 128 日間経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で正常性周期が初完了するまでの日齢の遅延、正常性周期回数(膣開口日以後 15 日間)の低値が認められた。

また、アトラジン 200mg/kg/day を 22 日齢から 20 日間経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、体重、増加体重、腎臓絶対重量、下垂体絶対重量、卵巣絶対重量、子宮絶対重量の低値、膣開口日の遅延が認められた。

また、アトラジン 200mg/kg/day を pair-feed 条件(対照群の摂餌量を投与群と同等に制限)にて 22 日齢から 20 日間経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、腎臓絶対重量、下垂体絶対重量、卵巣絶対重量、子宮絶対重量の低値、膣開口日の遅延が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- McMullin ら(2004)によって、アトラジン 30、100、300mg/kg/day を 5 日間(午前 9:00 から 10:00 にかけて実施)経口投与(及び両卵巣摘出後、投与 2 日目から 3 日間投与と同時に 17 β -エストロジオールベンゾエート 0.1mg/kg/day を皮下注射、投与 5 日目の 10:30 から 11:00 にかけてにプロゲステロン 2mg/rat を皮下注射処置)した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、30mg/kg/day 以上のばく露群でエストロゲン及びプロゲステロン誘導性血清中黄体ホルモン最大濃度の低値、300mg/kg/day のばく露群でエストロゲン及びプロゲステロン誘導性血清中黄体ホルモンサージの抑制が認められた。

想定される作用メカニズム：抗エストロゲン様作用

- Ashby ら(2002)によって、アトラジン 10、30、100mg/kg/day を 21~22 日齢から 46 日齢まで経口投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、30mg/kg/day 以上のばく露群で膣開口日の遅延が認められた。

また、アトラジン 10、30、100mg/kg/day を 21~22 日齢から 46 日齢まで経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、30mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値、100mg/kg/day のばく露群で膣開口日の遅延が認められた。

また、アトラジン 10、30、100mg/kg/day を 21~22 日齢から 30 日齢まで経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day のばく露群で体重、子宮絶対重量の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Eldridge ら(1999)によって、アトラジン 2.5、5、40、200mg/kg/day を 7~8 週齢から 6 週間経口投与した雌 SD ラット(投与前に正常性周期を確認)の投与期間中発情周期への影響が検討されている。その結果として、40mg/kg/day 以上のばく露群で体重、発情周期が正常な個体数の低値、発情間期が 4 日以上に遅延した個体数の高値、200mg/kg/day のばく露群で摂餌量、発情期総日数の低値、発情間期総日数の高値が認められた。

また、アトラジン 25、50、400ppm(餌中濃度)を 8~9 週齢から 25~26 週間混餌投与した雌 SD ラット(投与前に正常性周期を確認)の投与期間中発情周期への影響が検討されている。その結果として、400ppm のばく露群で発情期総日数、体重の低値、発情間期総日数の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Cummings ら(2000)によって、アトラジン 50、100、200mg/kg/day を妊娠 1 日目から 8 日間(日

中プロラクチンサーージ前に相当する 14:00 に実施)経口投与した雌 LE ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されている。その結果として、50 及び 200mg/kg/day のばく露群で着床前胚吸収率の低値、100mg/kg/day 以上のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、200mg/kg/day のばく露群で増加体重の低値が認められた。

また、アトラジン 50、100、200mg/kg/day を妊娠 1 日目から 8 日間(日中プロラクチンサーージ前に相当する 14:00 に実施)経口投与した雌 HLZ ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、着床後胚吸収率の高値、200mg/kg/day のばく露群で増加体重、子宮絶対重量、血清中プロゲステロン濃度の低値が認められた。

また、アトラジン 50、100、200mg/kg/day を妊娠 1 日目から 8 日間(日中プロラクチンサーージ前に相当する 14:00 に実施)経口投与した雌 SD ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重の低値、100mg/kg/day のばく露群で同腹着床数の低値、200mg/kg/day のばく露群で血清中 17 β -エストラジオール濃度の高値が認められた。

また、アトラジン 50、100、200mg/kg/day を妊娠 1 日目から 8 日間(日中プロラクチンサーージ前に相当する 14:00 に実施)経口投与した雌 F344 ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されているが、増加体重、子宮絶対重量、卵巣絶対重量、着床前胚吸収率、着床後胚吸収率、受精率、全胚吸収妊娠率、同腹着床数、血清中 17 β -エストラジオール濃度、血清中プロゲステロン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度には影響は認められなかった。

また、アトラジン 50、100、200mg/kg/day を妊娠 1 日目から 8 日間(夜間プロラクチンサーージ前に相当する 2:00 に実施)経口投与した雌 LE ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重、血清中黄体形成ホルモン濃度の低値が認められた。

また、アトラジン 50、100、200mg/kg/day を妊娠 1 日目から 8 日間(夜間プロラクチンサーージ前に相当する 2:00 に実施)経口投与した雌 HLZ ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重、卵巣絶対重量の低値、100mg/kg/day 以上のばく露群で血清中プロゲステロン濃度の低値、着床後胚吸収率の高値、200mg/kg/day のばく露群で同腹着床数の低値が認められた。

また、アトラジン 50、100、200mg/kg/day を妊娠 1 日目から 8 日間(夜間プロラクチンサーージ前に相当する 2:00 に実施)経口投与した雌 F344 ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重、子宮絶対重量の低値、着床前胚吸収率の高値、100mg/kg/day のばく露群で同腹着床数の低値、200mg/kg/day のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度の低値が認められた。

また、アトラジン 50、100、200mg/kg/day を妊娠 1 日目から 8 日間(夜間プロラクチンサーージ前に相当する 2:00 に実施)経口投与した雌 SD ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重の低値が認められたが、子宮絶対重量、卵巣絶対重量、着床前胚吸収率、着床後胚吸収率、受精率、全胚吸収妊娠率、同腹着床数、血清中 17 β -エストラジオール濃度、血清中プロゲステロン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用

- Friedmann (2002)によって、アトラジン 50mg/kg/day を 46 日齢から 3 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、精巣内液中テストステロン濃度、血清中

テストステロン濃度の低値が認められた。

また、アトラジン 50mg/kg/day を 22 日齢から 27 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、体重、精巣内液中テストステロン濃度、血清中テストステロン濃度の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- Pogrmic ら(2009)によって、アトラジン 50、200mg/kg/day を 23 日齢から 28 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、50mg/kg/day 以上のばく露群で、精巣相対重量、精囊相対重量、前立腺腹葉相対重量、ライディッチ細胞のヒト絨毛性腺刺激ホルモン誘導性アンドロゲン(テストステロン+ジヒドロテストステロン)産生能、ライディッチ細胞のヒト絨毛性腺刺激ホルモン誘導性 cAMP 産生能、ライディッチ細胞中黄体形成ホルモン受容体(LHR) mRNA 相対発現量、ライディッチ細胞中スカベンジャー受容体 B1 (SR-B1) mRNA 相対発現量、ライディッチ細胞中ステロイド産生急性調節蛋白質(stAR) mRNA 相対発現量、ライディッチ細胞中ステロイド産生因子 1 (SF-1) mRNA 相対発現量、ライディッチ細胞中ホスホジエステラーゼ 4B (PDE4B) mRNA 相対発現量、ライディッチ細胞中ステロイド 17 α -ヒドロキシラーゼ(CYP17A1) mRNA 相対発現量、ライディッチ細胞中 17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(17 β -HSD) mRNA 相対発現量の低値、副腎相対重量の高値、200mg/kg/day のばく露群で体重、前立腺背葉相対重量、血清中アンドロゲン(テストステロン+ジヒドロテストステロン)濃度、ライディッチ細胞中トランスロケータ蛋白質(TSPO) mRNA 相対発現量、ライディッチ細胞のヒト絨毛性腺刺激ホルモン誘導性プロゲステロン産生能の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用

- Rosenberg ら(2008)によって、アトラジン 1、10、50、75、100、200mg/kg/day を妊娠 14 日目から出産まで経口投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で 60 日齢雄仔動物の血清中テストステロン濃度の低値、75mg/kg/day 以上のばく露群で妊娠 21 日目の母動物体重の低値、新生仔死亡率の高値、60 日齢雄仔動物の精巣中テストステロン濃度の低値、100mg/kg/day のばく露群で雄仔動物包皮分離日の遅延、21 日齢雄仔動物の肛門生殖突起間距離の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部-下垂体-生殖腺軸への作用

- Kniewald ら(1995)によって、アトラジン 60mg/kg/day を 90 日齢から 7 日間経口投与した雄 Fischer ラットの精巣組織におけるテストステロン代謝への影響が検討されている。その結果として、5 α -アンドロスタン-3 α ,17 β -ジオール産生量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- Kniewald ら(2000)によって、アトラジン 60、120mg/kg/day(週 2 回)を 90 日齢から 60 日間経口投与した雄 Fischer ラットへの影響が検討されている。その結果として、体重、下垂体相対重量、前立腺腹葉相対重量、精巣上体中精子数、精巣上体中運動精子率、精巣上体中蛋白質濃度の低値、セルトリ細胞当りの精子数の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- Cooper ら(1996)によって、アトラジン 75、150、300mg/kg/day を 90 日齢から 21 日間経口投与した雌 LE ラット(投与前に正常性周期を確認)の投与期間中の発情周期への影響が検討されている。その結果として、75mg/kg/day 以上のばく露群で正常性周期を示す個体率の低値、150mg/kg/day 以上のばく露群で体重増加率、性周期に占める発情期の低値、性周期に占める発情間期の高値、300mg/kg/day のばく露群で体重の低値が認められた。

また、アトラジン 75、150、300mg/kg/day を 90 日齢から 21 日間経口投与した雌 SD ラット(投

与前に正常性周期を確認)の投与期間中の発情周期への影響が検討されている。その結果として、150mg/kg/day 以上のばく露群で正常性周期を示す個体率の低値、性周期に発情間期の高値、300mg/kg/day のばく露群で体重の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用

- Eldridge ら(1994)によって、アトラジン 100、300mg/kg/day を 14～23 日間経口投与した雌 SD ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で体重、卵巣絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量、血清中 17β-エストラジオール濃度、性周期に占める発情間期の低値、副腎絶対及び相対重量、膣上皮細胞角質化(cornified)係数、性周期に占める発情期の高値、性周期日数の遅延、300mg/kg/day のばく露群で膣上皮細胞有核(nucleated)係数、血清中プロゲステロン濃度の高値が認められた。

また、アトラジン 100、300mg/kg/day を 14～23 日間経口投与した雌 F344(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で体重、卵巣絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量、膣上皮細胞角質化(cornified)係数の低値、副腎絶対及び相対重量の高値、300mg/kg/day のばく露群で性周期に占める発情期の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用

- Rayner ら(2004)によって、アトラジン 100mg/kg/day を妊娠 15 日目から 5 日間経口投与した LE ラットが出産した雌仔動物への影響が検討されている。その結果として、体重(4 日齢)、乳腺スコア(4、22、33 及び 40 日齢)、乳腺細胞増殖活性(40 日齢)、乳腺アロマターゼ mRNA 相対発現量(33 日齢)、乳腺上皮増殖因子受容体 mRNA 相対発現量(33 日齢)、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度(58 日齢)の低値、下垂体絶対重量(58 日齢)の高値、膣開口日の遅延が認められた。

また、アトラジン 100mg/kg/day を妊娠 15 日目から 5 日間経口投与した LE ラットの出産後に実施した cross-foster 試験(母動物を非ばく露動物に交換し継続哺育)における雌仔動物への影響が検討されている。その結果として、乳腺スコア(4 及び 22 日齢)、乳腺細胞増殖活性(40 日齢)、乳腺上皮増殖因子受容体 mRNA 相対発現量(33 日齢)の低値、膣開口日の遅延が認められた。

また、アトラジン 100mg/kg/day を妊娠 15 日目から 5 日間経口投与した LE ラットの出産後に実施した cross-foster 試験(仔動物を非ばく露動物に交換し継続哺育)における雌仔動物への影響が検討されている。その結果として、乳腺スコア(4 及び 22 日齢)の低値が認められたが、体重、乳腺細胞増殖活性、乳腺アロマターゼ mRNA 相対発現量、乳腺上皮増殖因子受容体 mRNA 相対発現量、下垂体絶対重量、卵巣絶対重量、子宮絶対重量、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度、膣開口日には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用、胎仔乳腺への直接影響

- Rayner ら(2007)によって、アトラジン 100mg/kg/day を妊娠 15 日目から 5 日間経口投与した LE ラットが出産した雄仔動物への影響が検討されている。その結果として、左前立腺背葉中ミエロペルオキシダーゼ濃度(220 日齢)、血清中プロラクチン濃度(220 日齢)の低値、下垂体絶対重量(220 日齢)、前立腺背葉絶対重量(120 及び 220 日齢)、前立腺の異常発生率の高値(120 及び 220 日齢)、包皮分離日の遅延が認められた。

また、アトラジン 100mg/kg/day を妊娠 15 日目から 5 日間経口投与した LE ラットの出産後に実施した cross-foster 試験(親動物を非ばく露動物に交換し継続哺育)における雄仔動物への影響が検討されている。その結果として、体重(120 日齢)、血清中プロラクチン濃度(220 日齢)の

低値、下垂体絶対重量(220日齢)、前立腺背葉絶対重量(220日齢)の高値が認められた。

また、アトラジン 100mg/kg/day を妊娠 15 日目から 5 日間経口投与した LE ラットの出産後に実施した cross-foster 試験(仔動物を非ばく露動物に交換し継続哺育)における雄仔動物への影響が検討されている。その結果として、体重(120日齢)、血清中プロラクチン濃度(220日齢)の低値が認められたが、下垂体絶対重量、左精巣絶対重量、右精巣絶対重量、精嚢絶対重量、前立腺背葉絶対重量、前立腺の異常発生率(剖検観察)、左前立腺背葉中ミエロペルオキシダーゼ濃度、血清中テストステロン濃度、血清中アンドロステンジオン濃度、血清中エストロン濃度、包皮分離日には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用

(4)甲状腺影響

- Kornilovskaya ら(1996)によって、アトラジン 240mg/kg/day を 12 日間経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、甲状腺濾胞周辺部マスト細胞の脱顆粒度の低値、甲状腺濾胞長、甲状腺濾胞幅、甲状腺間質マスト細胞の脱顆粒度の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部－下垂体－甲状腺軸への作用

(5)抗エストロゲン作用

- Tran ら(1996)によって、アトラジン 0.207、0.414、2.075 μ M(=44.6、89.3、448 μ g/L)に 12 時間ばく露した酵母 DY150(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いた β -ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、アトラジンは、0.414 μ M(=89.3 μ g/L)以上の濃度で 17 β -エストラジオール 0.5nM による β -ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害した。

また、アトラジンについて、ヒトエストロゲン受容体を用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、アトラジンは、10 μ M(=21,600 μ g/L)の濃度で 17 β -エストラジオール 2 nM による結合を阻害した。

- McMullin ら(2004)によって、アトラジンについて、SD ラット子宮サイトゾル中エストロゲン受容体を用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、アトラジンは、見かけ Ki 値 20 μ M(=4,310 μ g/L)の濃度で 17 β -エストラジオール 1 nM による結合を阻害した。

また、アトラジンについて、ラットエストロゲン受容体 α を用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、アトラジンは、見かけ Ki 値 200 μ M(=43,100 μ g/L)の濃度で 17 β -エストラジオール 1 nM による結合を阻害した。

- Orton ら(2009)によって、アトラジン 0.49~1,000 μ M(=106~216,000 μ g/L)に 3~6 日間ばく露した酵母(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いた β -ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、アトラジンは、125 μ M(=27,000 μ g/L)以上の濃度で 17 β -エストラジオール 0.25nM による β -ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害した。

- Scippo ら(2004)によって、ヒトエストロゲン受容体 α を用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、アトラジンは、IC₅₀ 値 358 μ M(=77,200 μ g/L)の濃度で 17 β -エストラジオール 2 nM による結合を阻害した。

- Tennant ら(1994)によって、アトラジン 1、10、50、100、300mg/kg/day を 23 日齢から 2 日間経口投与した雌 SD ラット(投与 2 日目に 17 β -エストラジオール 0.15 μ g/rat を皮下投与)への影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で子宮細胞増殖率の低値

が認められた。

また、アトラジン 20、100、300mg/kg/day を卵巣摘出後 3 日間経口投与した成熟雌 SD ラット(投与 2 及び 3 日目に 17 β -エストラジオール 2 μ g/rat を皮下投与)への影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で体重、子宮絶対重量の低値が認められた。

また、アトラジン 50、300mg/kg/day を卵巣摘出後 2 日間経口投与した成熟雌 SD ラット(投与 2 及び 3 日目に 17 β -エストラジオール 1 μ g/rat を皮下投与)への影響が検討されている。その結果として、300mg/kg/day のばく露群で子宮中プロゲステロン受容体相対発現量の低値が認められた。

- Cooper ら(2000)によって、アトラジン 50、100、200、300mg/kg/day を 3 日間経口投与した成熟雌 LE ラット(卵巣摘出处置前に正常性周期を確認。卵巣摘出及び 17 β -エストラジオールベンゾエート埋設処置 3 日後 12:00 に投与開始)への影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度(最終投与 1 及び 3 時間後)、血清中プロラクチン濃度(最終投与 0、1 及び 3 時間後)、下垂体中プロラクチン濃度(最終投与 6 時間後)の低値が認められた。

また、アトラジン 75、150、300mg/kg/day を卵巣摘出後 21 日間経口投与した成熟雌 LE ラット(卵巣摘出处置前に正常性周期を確認。最終投与日 13:00 に 17 β -エストラジオールベンゾエート埋設処置、投与開始から 24 日後の 15:00 に試験)への影響が検討されている。その結果として、75mg/kg/day 以上のばく露群で血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、下垂体中プロラクチン濃度の高値、150mg/kg/day のばく露群で血清中プロラクチン濃度の低値が認められた。

また、アトラジン 50、100、200、300mg/kg/day を 3 日間経口投与した成熟雌 SD ラット(卵巣摘出处置前に正常性周期を確認。卵巣摘出後、17 β -エストラジオールベンゾエート埋設処置 3 日後 12:00 に投与開始)への影響が検討されている。その結果として、300mg/kg/day のばく露群で血清中プロラクチン濃度(最終投与 1、3 及び 6 時間後)の低値が認められた。

また、アトラジン 75、150、300mg/kg/day を卵巣摘出後 21 日間経口投与した成熟雌 SD ラット(卵巣摘出处置前に正常性周期を確認。最終投与日 13:00 に 17 β -エストラジオールベンゾエート埋設処置、投与開始から 24 日後の 15:00 に試験)への影響が検討されている。その結果として、75mg/kg/day 以上のばく露群で下垂体中プロラクチン濃度の高値、150mg/kg/day のばく露群で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が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部－下垂体－生殖腺軸への作用

(6)アンドロゲン作用

- Orton ら(2009)によって、アトラジン 0.49~1,000 μ M(=106~216,000 μ g/L)に 3~6 日間ばく露した酵母(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(アンドロゲン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いた β -ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、アトラジンは、3.9~31.3 μ M(=841~6,750 μ g/L)の濃度で β -ガラクトシダーゼ発現を誘導した。

(7)抗アンドロゲン作用

- Kniewald ら(1995)によって、アトラジン 0.465、0.928、1.392 μ M(=100、200、300 μ g/L)に 3 時間ばく露したラット前立腺組織によるテストステロン代謝への影響が検討されている。その結果として、0.465 μ M(=100 μ g/L)以上の濃度で 5 α -ジヒドロテストステロン産生量の低値、0.465 μ M(=100 μ g/L)の濃度で 5 α -アンドロスタン-3,17-ジオン産生量の高値、1.392 μ M(=300 μ g/L)

の濃度でアンドロスト-4-エン-3,17-ジオン産生量の高値が認められた。

- Danzo (1997)によって、SD ラット前立腺サイトゾル中アンドロゲン受容体を用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、アトラジンは、100 μ M(=21,600 μ g/L)の濃度で 5 α -ジヒドロテストステロン 7 nM による結合を阻害した。

また、SD ラット前立腺サイトゾル中アンドロゲン結合蛋白質を用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、アトラジンは、100 μ M(=21,600 μ g/L)の濃度で 5 α -ジヒドロテストステロン 7 nM による結合を阻害した。

- Orton ら(2009)によって、アトラジン 0.49~1,000 μ M(=106~216,000 μ g/L)に 3~6 日間ばく露した酵母(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(アンドロゲン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いた β -ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、アトラジンは、125~1,000 μ M(=27,000~216,000 μ g/L)の濃度でテストステロン 2.5nM による β -ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害した。
- Friedmann (2002)によって、アトラジン 232 μ M(=50,000 μ g/L)に 3 時間ばく露したラット精巣ラットライディヒ培養細胞への影響が検討されている。その結果として、テストステロン産生量(黄体形成ホルモン共存下)の低値が認められた。

(8)抗プロゲステロン作用

- Thomas と Sweatman (2008)によって、アトランティッククローカー卵母細胞細胞膜プロゲステロン受容体を用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、アトラジンは、1 μ M(=216 μ g/L)以上の濃度又は IC₅₀ 値 10 μ M(=2,160 μ g/L)の濃度において 17,20 β -21-トリヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン 5 nM による結合を阻害した。

また、アトラジン 1、10、25、50 μ M(=216、2,160、5,390、10,800 μ g/L)に 12 時間ばく露したアトランティッククローカー卵母細胞(ヒト絨毛性ゴナドトロピン投与 8~11 時間後)への影響が検討されている。その結果として、10 μ M(=2,160 μ g/L)以上の濃度で成熟(17,20 β -21-トリヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン 87nM 共存下)の遅延が認められた。

(9)アロマターゼに及ぼす影響

- Fan ら(2007)によって、アトラジン 0.1、1、10 μ M(=21.6、216、2,160 μ g/L)に 48 時間ばく露したヒト副腎がん細胞 H295R によるレポーターアッセイ(ステロイド産生因子 1 依存性アロマターゼプロモータ II 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、アトラジンは、0.1 μ M(=21.6 μ g/L)以上の濃度でルシフェラーゼ発現を誘導した。

また、アトラジン 10 μ M(=2,160 μ g/L)に 48 時間ばく露したヒト卵巣顆粒膜細胞 KGN によるレポーターアッセイ(ステロイド産生因子 1 依存性アロマターゼプロモータ II 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、アトラジンは、ルシフェラーゼ発現を誘導した。

- Holloway ら(2008)によって、アトラジン 0.001、0.01、0.1、1、10、100 μ M(=0.216、2.16、21.6、216、2,160、21,600 μ g/L)に 24 時間ばく露したヒト卵胞顆粒層黄体細胞への影響が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=21.6 μ g/L)及び 1 μ M(=216 μ g/L)の濃度でアロマターゼ活性の高値が認められた。
- Sanderson ら(2000)によって、アトラジン 0.3、1、3、10、30 μ M(=64.7、216、647、2,160、6,470 μ g/L)に 24 時間ばく露したヒト副腎皮質がん細胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、0.3 μ M(=64.7 μ g/L)以上の濃度でアロマターゼ活性の高値が認められた。

また、アトラジン 30 μ M(=6,470 μ g/L)に 24 時間ばく露したヒト副腎皮質がん細胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、30 μ M(=6,470 μ g/L)の濃度でアロマターゼ(CYP19) mRNA 発現誘導が認められた。

- Sanderson ら(2001)によって、アトラジン 0.3、1、3、10、30 μ M(=64.7、216、647、2,160、6,470 μ g/L)に 24 時間ばく露したヒト胎盤がん細胞 JEG-3 への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=216 μ g/L)以上の濃度でアロマターゼ活性の高値が認められた。
- Laville ら(2006)によって、アトラジン 1、3、10 μ M(=216、647、2,160 μ g/L)に 24 時間ばく露したヒト胎盤がん細胞 JEG-3 への影響が検討されている。その結果として、10 μ M(=2,160 μ g/L)の濃度でアロマターゼ活性の高値が認められた。
- Tinfo ら(2011)によって、アトラジン 1、10、30 μ M(=216、2,160、6,470 μ g/L)に 24 時間ばく露したラット子宮顆粒膜細胞への影響が検討されている。その結果として、10 μ M(=2,160 μ g/L)以上の濃度でアロマターゼ活性、17 β -エストラジオール産生量、プロゲステロン産生量の高値が認められた。

また、アトラジン 1、10、30 μ M(=216、2,160、6,470 μ g/L)に 48 時間ばく露したヒト副腎がん細胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、10 μ M(=2,160 μ g/L)以上の濃度で 17 β -エストラジオール産生量、エストロン産生量、プロゲステロン産生量の高値が認められた。

- Benachour ら(2007)によって、ヒト腎臓胚細胞 293 由来アロマターゼ活性阻害試験が検討されている。その結果として、20 μ M(=4,310 μ g/L)の濃度でアロマターゼ活性を阻害した。

(10)卵母細胞に及ぼす影響

- Orton ら(2009)によって、アトラジン 0.0625、0.625、6.25、62.5 μ M(=13.5、135、1,350、13,500 μ g/L)にヒト絨毛性ゴナドトロピン刺激ホルモン共存下 20 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、0.0625 μ M(=13.5 μ g/L)の濃度で排卵率の低値(6.25 μ M 区では有意な高値)、6.25 μ M(=1,350 μ g/L)の濃度でプロゲステロン産生濃度の高値、62.5 μ M(=13,500 μ g/L)の濃度でテストステロン産生濃度の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：プロゲステロン及びテストステロン生合成系への影響

参考文献

- Hayes T, Haston K, Tsui M, Hoang A, Haeffele C and Vonk A (2003) Atrazine-induced hermaphroditism at 0.1 ppb in American leopard frogs (*Rana pipiens*): laboratory and field evidence. *Environmental Health Perspectives*, 111 (4), 568-575.
- Dodson SI, Merritt CM, Shannahan JP and Shults CM (1999) Low exposure concentrations of atrazine increase male production in *Daphnia pulicaria*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 18 (7), 1568-1573.
- Storrs-Mendez SI and Semlitsch RD (2010) Intersex gonads in frogs: understanding the time course of natural development and role of endocrine disruptors. *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*, 314 (1), 57-66.
- Yang L, Zha J, Zhang X, Li W, Li Z and Wang Z (2010) Alterations in mRNA expression of steroid receptors and heat shock proteins in the liver of rare minnow (*Grobicypris rarus*) exposed to atrazine and *p,p'*-DDE. *Aquatic Toxicology*, 98 (4), 381-387.
- Tavera-Mendoza L, Ruby S, Brousseau P, Fournier M, Cyr D and Marcogliese D (2002) Response of the amphibian tadpole (*Xenopus laevis*) to atrazine during sexual differentiation of the testis. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21 (3), 527-531.
- Carr JA, Gentles A, Smith EE, Goleman WL, Urquidi LJ, Thuett K, Kendall RJ, Giesy JP, Gross TS, Solomon KR, and van der Kraak G (2003) Response of larval *Xenopus laevis* to atrazine: assessment of growth, metamorphosis, and gonadal and laryngeal morphology. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22 (2), 396-405.
- Hecker M, Kim WJ, Park JW, Murphy MB, Villeneuve D, Coady KK, Jones PD, Solomon KR, van der Kraak G, Carr JA, Smith EE, du Preez L, Kendall RJ and Giesy JP (2005) Plasma concentrations of estradiol and testosterone, gonadal aromatase activity and ultrastructure of the testis in *Xenopus laevis* exposed to estradiol or atrazine. *Aquatic Toxicology*, 72 (4), 383-396.
- Palma P, Palma VL, Matos C, Fernandes RM, Bohn A, Soares AM and Barbosa IR (2009) Effects of atrazine and endosulfan sulphate on the ecdysteroid system of *Daphnia magna*. *Chemosphere*, 74 (5), 676-681.
- Spanò L, Tyler CR, van Aerle R, Devos P, Mandiki SN, Silvestre F, Thome JP and Kestemont P (2004) Effects of atrazine on sex steroid dynamics, plasma vitellogenin concentration and gonad development in adult goldfish (*Carassius auratus*). *Aquatic Toxicology*, 66 (4), 369-379.
- Nadzialek S, Spano L, Mandiki SN and Kestemont P (2008) High doses of atrazine do not disrupt activity and expression of aromatase in female gonads of juvenile goldfish (*Carassius auratus* L.). *Ecotoxicology*,

Tillitt DE, Papoulias DM, Whyte JJ and Richter CA (2010) Atrazine reduces reproduction in fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Aquatic Toxicology*, 99 (2), 149-159.

Coady KK, Murphy MB, Villeneuve DL, Hecker M, Jones PD, Carr JA, Solomon KR, Smith EE, van der Kraak G, Kendall RJ and Giesy JP (2005) Effects of atrazine on metamorphosis, growth, laryngeal and gonadal development, aromatase activity, and sex steroid concentrations in *Xenopus laevis*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 62 (2), 160-173.

Oka T, Tooi O, Mitsui N, Miyahara M, Ohnishi Y, Takase M, Kashiwagi A, Shinkai T, Santo N and Iguchi T (2008) Effect of atrazine on metamorphosis and sexual differentiation in *Xenopus laevis*. *Aquatic Toxicology*, 87 (4), 215-226.

Forget-Leray J, Landriau I, Minier C and Leboulenger F (2005) Impact of endocrine toxicants on survival, development, and reproduction of the estuarine copepod *Eurytemora affinis* (Poppe). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 60 (3), 288-294.

Larson DL, McDonald S, Fivizzani AJ, Newton WE and Hamilton SJ (1998) Effects of the herbicide atrazine on *Ambystoma tigrinum* metamorphosis: duration, larval growth, and hormonal response. *Physiological Zoology*, 71 (6), 671-679.

Kloas W, Lutz I, Springer T, Krueger H, Wolf J, Holden L and Hosmer A (2009) Does atrazine influence larval development and sexual differentiation in *Xenopus laevis*? *Toxicological Sciences*, 107 (2), 376-384.

Hayes TB, Collins A, Lee M, Mendoza M, Noriega N, Stuart AA and Vonk A (2002) Hermaphroditic, demasculinized frogs after exposure to the herbicide atrazine at low ecologically relevant doses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99 (8), 5476-5480.

Moore A and Lower N (2001) The impact of two pesticides on olfactory-mediated endocrine function in mature male Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) parr. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part B, Biochemistry and Molecular Biology*, 129 (2-3), 269-276.

Hayes TB, Khoury V, Narayan A, Nazir M, Park A, Brown T, Adame L, Chan E, Buchholz D, Stueve T and Gallipeau S (2010) Atrazine induces complete feminization and chemical castration in male African clawed frogs (*Xenopus laevis*). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107 (10), 4612-4617.

Hecker M, Park JW, Murphy MB, Jones PD, Solomon KR, Van Der Kraak G, Carr JA, Smith EE, du Preez L, Kendall RJ and Giesy JP (2005) Effects of atrazine on CYP19 gene expression and aromatase activity in testes and on plasma sex steroid concentrations of male African clawed frogs (*Xenopus laevis*).

Toxicological Sciences, 86 (2), 273-280.

Bringolf RB, Belden JB and Summerfelt RC (2004) Effects of atrazine on fathead minnow in a short-term reproduction assay. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23 (4), 1019-1025.

Belloni V, Dessì-Fulgheri F, Zaccaroni M, Di Consiglio E, De Angelis G, Testai E, Santochirico M, Alleva E and Santucci D (2011) Early exposure to low doses of atrazine affects behavior in juvenile and adult CD1 mice. *Toxicology*, 279 (1-3), 19-26.

Fraites MJ, Narotsky MG, Best DS, Stoker TE, Davis LK, Goldman JM, Hotchkiss MG, Klinefelter GR, Kamel A, Qian Y, Podhorniak L and Cooper RL (2011) Gestational atrazine exposure: Effects on male reproductive development and metabolite distribution in the dam, fetus, and neonate. *Reproductive Toxicology*, 32 (1):52-63.

Stoker TE, Robinette CL and Cooper RL (1999) Maternal exposure to atrazine during lactation suppresses suckling-induced prolactin release and results in prostatitis in the adult offspring. *Toxicological Sciences*, 52 (1), 68-79.

Stoker TE, Laws SC, Guidici DL and Cooper RL (2000) The effect of atrazine on puberty in male wistar rats: an evaluation in the protocol for the assessment of pubertal development and thyroid function. *Toxicological Sciences*, 58 (1), 50-59.

Laws SC, Ferrell JM, Stoker TE, Schmid J and Cooper RL (2000) The effects of atrazine on female wistar rats: an evaluation of the protocol for assessing pubertal development and thyroid function. *Toxicological Sciences*, 58 (2), 366-376.

McMullin TS, Andersen ME, Nagahara A, Lund TD, Pak T, Handa RJ and Hanneman WH (2004) Evidence that atrazine and diaminochlorotriazine inhibit the estrogen/progesterone induced surge of luteinizing hormone in female Sprague-Dawley rats without changing estrogen receptor action. *Toxicological Sciences*, 79 (2), 278-286.

Ashby J, Tinwell H, Stevens J, Pastoor T and Breckenridge CB (2002) The effects of atrazine on the sexual maturation of female rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 35 (3), 468-473.

Eldridge JC, Wetzel LT and Tyrey L (1999) Estrous cycle patterns of Sprague-Dawley rats during acute and chronic atrazine administration. *Reproductive Toxicology*, 13 (6), 491-499.

Cummings AM, Rhodes BE and Cooper RL (2000) Effect of atrazine on implantation and early pregnancy in 4 strains of rats. *Toxicological Sciences*, 58 (1), 135-143.

Friedmann AS (2002) Atrazine inhibition of testosterone production in rat males following peripubertal exposure. *Reproductive Toxicology*, 16 (3), 275-279.

- Pogrmic K, Fa S, Dakic V, Kaisarevic S and Kovacevic R (2009) Atrazine oral exposure of peripubertal male rats downregulates steroidogenesis gene expression in Leydig cells. *Toxicological Sciences*, 111 (1), 189-197.
- Rosenberg BG, Chen H, Folmer J, Liu J, Papadopoulos V and Zirkin BR (2008) Gestational exposure to atrazine: effects on the postnatal development of male offspring. *Journal of Andrology*, 29 (3), 304-311.
- Kniewald J, Osredecki V, Gojmerac T, Zechner V and Kniewald Z (1995) Effect of *s*-triazine compounds on testosterone metabolism in the rat prostate. *Journal of Applied Toxicology*, 15 (3), 215-218.
- Kniewald J, Jakominic M, Tomljenovic A, Simic B, Romac P, Vranesic D and Kniewald Z (2000) Disorders of male rat reproductive tract under the influence of atrazine. *Journal of Applied Toxicology*, 20 (1), 61-68.
- Cooper RL, Stoker TE, Goldman JM, Parrish MB and Tyrey L (1996) Effect of atrazine on ovarian function in the rat. *Reproductive Toxicology*, 10 (4), 257-264.
- Eldridge JC, Fleenor-Heysler DG, Extrom PC, Wetzel LT, Breckenridge CB, Gillis JH, Luempert LG, 3rd and Stevens J (1994) Short-term effects of chlorotriazines on estrus in female Sprague-Dawley and Fischer 344 rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 43 (2), 155-167.
- Rayner JL, Wood C and Fenton SE (2004) Exposure parameters necessary for delayed puberty and mammary gland development in Long-Evans rats exposed in utero to atrazine. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 195 (1), 23-34.
- Rayner JL, Enoch RR, Wolf DC and Fenton SE (2007) Atrazine-induced reproductive tract alterations after transplacental and/or lactational exposure in male Long-Evans rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 218 (3), 238-248.
- Davis LK, Murr AS, Best DS, Fraites MJ, Zorrilla LM, Narotsky MG, Stoker TE, Goldman JM and Cooper RL (2011) The effects of prenatal exposure to atrazine on pubertal and postnatal reproductive indices in the female rat. *Reproductive Toxicology*.
- Rayner JL, Enoch RR and Fenton SE (2005) Adverse effects of prenatal exposure to atrazine during a critical period of mammary gland growth. *Toxicological Sciences*, 87 (1), 255-266.
- Trentacoste SV, Friedmann AS, Youker RT, Breckenridge CB and Zirkin BR (2001) Atrazine effects on testosterone levels and androgen-dependent reproductive organs in peripubertal male rats. *Journal of Andrology*, 22 (1), 142-148.
- Kornilovskaya IN, Gorelaya MV, Usenko VS, Gerbilsky LV and Berezin VA (1996) Histological studies of atrazine toxicity on the thyroid gland in rats. *Biomedical and Environmental Sciences*, 9 (1), 60-66.

- Sanderson JT, Letcher RJ, Heneweer M, Giesy JP and van den Berg M (2001) Effects of chloro-*s*-triazine herbicides and metabolites on aromatase activity in various human cell lines and on vitellogenin production in male carp hepatocytes. *Environmental Health Perspectives*, 109 (10), 1027-1031.
- Tran DQ, Kow KY, McLachlan JA and Arnold SF (1996) The inhibition of estrogen receptor-mediated responses by chloro-*s*-triazine-derived compounds is dependent on estradiol concentration in yeast. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 227 (1), 140-146.
- Orton F, Lutz I, Kloas W and Routledge EJ (2009) Endocrine disrupting effects of herbicides and pentachlorophenol: *in vitro* and *in vivo* evidence. *Environmental Science and Technology*, 43 (6), 2144-2150.
- Scippo ML, Argiris C, van de Weerd C, Muller M, Willemsen P, Martial J and Maghuin-Rogister G (2004) Recombinant human estrogen, androgen and progesterone receptors for detection of potential endocrine disruptors. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 378 (3), 664-669.
- Tennant MK, Hill DS, Eldridge JC, Wetzel LT, Breckenridge CB and Stevens JT (1994) Possible antiestrogenic properties of chloro-*s*-triazines in rat uterus. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 43 (2), 183-196.
- Cooper RL, Stoker TE, Tyrey L, Goldman JM and McElroy WK (2000) Atrazine disrupts the hypothalamic control of pituitary-ovarian function. *Toxicological Sciences*, 53 (2), 297-307.
- Danzo BJ (1997) Environmental xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins. *Environmental Health Perspectives*, 105 (3), 294-301.
- Thomas P and Sweatman J (2008) Interference by atrazine and bisphenol-A with progestin binding to the ovarian progestin membrane receptor and induction of oocyte maturation in Atlantic croaker. *Marine Environmental Research*, 66 (1), 1-2.
- Fan W, Yanase T, Morinaga H, Gondo S, Okabe T, Nomura M, Hayes TB, Takayanagi R and Nawata H (2007) Herbicide atrazine activates SF-1 by direct affinity and concomitant co-activators recruitments to induce aromatase expression via promoter II. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 355 (4), 1012-1018.
- Holloway AC, Anger DA, Crankshaw DJ, Wu M and Foster WG (2008) Atrazine-induced changes in aromatase activity in estrogen sensitive target tissues. *Journal of Applied Toxicology*, 28 (3), 260-270.
- Sanderson JT, Seinen W, Giesy JP and van den Berg M (2000) 2-Chloro-*s*-triazine herbicides induce aromatase (CYP19) activity in H295R human adrenocortical carcinoma cells: a novel mechanism for

estrogenicity? *Toxicological Sciences*, 54 (1), 121-127.

Laville N, Balaguer P, Brion F, Hinfray N, Casellas C, Porcher JM and Ait-Aissa S (2006) Modulation of aromatase activity and mRNA by various selected pesticides in the human choriocarcinoma JEG-3 cell line. *Toxicology*, 228 (1), 98-108.

Tinfo NS, Hotchkiss MG, Buckalew AR, Zorrilla LM, Cooper RL and Laws SC (2011) Understanding the effects of atrazine on steroidogenesis in rat granulosa and H295R adrenal cortical carcinoma cells. *Reproductive Toxicology*, 31 (2), 184-193.

Benachour N, Moslemi S, Sipahutar H and Seralini GE (2007) Cytotoxic effects and aromatase inhibition by xenobiotic endocrine disrupters alone and in combination. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 222 (2), 129-140.

Ochoa-Acuña H, Frankenberger J, Hahn L and Carbajo C (2009) Drinking-water herbicide exposure in Indiana and prevalence of small-for-gestational-age and preterm delivery. *Environmental Health Perspectives*, 117 (10), 1619-1624.

Munger R, Isacson P, Hu S, Burns T, Hanson J, Lynch C, Cherryholmes K, van d, P and Hausler WJJ (1997) Intrauterine growth retardation in Iowa communities with herbicide-contaminated drinking water supplies. *Environmental Health Perspectives*, 105 (3), 308-314.

(平成 24 年度第 1 回化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料 2-2 より抜粋)