

# グリホサート (CAS no. 1071-83-6)

## 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

グリホサートの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、ホルモン合成系の作用及び抗アンドロゲン様作用を示すこと、試験管内試験の報告において、ホルモン合成系への作用を示すことが示唆された。

### (1) 生態影響

- Soso ら(2007)によって、グリホサート配合物(Roundup WG、640g/kg) 3,600µg/L (設定濃度)に 30 日間ばく露した成熟雌サウスアメリカンキャットフィッシュ(*Rhamdia quelen*)への影響(ばく露開始から 40 日後)が検討されている。その結果として、血漿中エストラジオール濃度の低値、血漿中コルチゾール濃度の高値が認められた。

なお、生殖腺体指数、肝臓体指数、血漿中テストステロン濃度、肝臓中アラニントランスフェラーゼ、肝臓中アスパルテートトランスフェラーには影響は認められなかった。

また、グリホサート配合物(Roundup WG、640g/kg) 3,600µg/L(設定濃度)に 30 日間ばく露した成熟雌サウスアメリカンキャットフィッシュ(*R. quelen*)への影響(ばく露開始から 40 日後にコイ下垂体抽出物注射による産卵誘導)が検討されている。その結果として、孵化率の低値が認められた。

なお、産卵率、卵母細胞数には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、ホルモン合成系のかく乱

### (2) 生殖影響

- Romano ら(2010)によって、グリホサート 5、50、250mg/kg/day を 23 日齢から 53 日齢まで経口投与した幼若雄 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 以上のばく露群で精細管上皮厚の低値、精細管内腔直径の高値、50mg/kg/day 以上のばく露群で包皮分離日の遅延、250mg/kg/day のばく露群で精巣相対重量、副腎絶対重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、ホルモン合成系への影響

- Dallegrave ら(2007)によって、グリホサート配合物(Monsanto 社製 Roundup 360g/L、界面活性剤としてポリオキシエチレンアミン 18%w/v) 50、150、450mg/kg/day を妊娠期間(21~23 日間)及び哺育期間(21 日間)に経口投与した Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、

新生仔において、150mg/kg/day 以上のばく露群で雌仔動物の膈開口日の遅延、450mg/kg/day のばく露群で雄仔動物の包皮分離日の早期化が認められた。なお、新生仔性比、新生仔生存率、離乳仔生存率、同腹仔動物数、新生仔体重、離乳仔体重、雄仔動物の精巣下降日には影響は認められなかった。

また、65日齢(継続ばく露せず)雄仔動物において、450mg/kg/day のばく露群で血清中テストステロン濃度の低値が認められた。なお、精巣相対重量、精巣上体相対重量、精嚢相対重量、前立腺相対重量、日毎精子産生数、総精子数、精子輸送所要日数、形態異常精子率、精子産生精細管率、精細管直径には影響は認められなかった。

また、140日齢(継続ばく露せず)雄仔動物において、50及び450mg/kg/day のばく露群で日毎精子産生数、総精子数の低値が認められた。なお、精巣相対重量、精巣上体相対重量、精嚢相対重量、前立腺相対重量、精子輸送所要日数、形態異常精子率、精子産生精細管率、精細管直径、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。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、ホルモン合成系への影響、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

### (3) ライディッヒ腫瘍細胞への影響

- Walsh ら(2000)によって、グリホサート(Roundup、180g/L) 12,500、25,000、50,000、100,000 $\mu$ g/L に2時間ばく露したマウス由来ライディッヒ腫瘍細胞 MA-10 への影響(1 mM ジブチル cAMP 共存下)が検討されている。その結果として、25,000 $\mu$ g/L 以上のばく露区でプロゲステロン産生量の低値が認められた。

また、グリホサート(Roundup、180g/L) 25,000 $\mu$ g/L に2又は4時間ばく露したマウス由来ライディッヒ腫瘍細胞 MA-10 への影響(1 mM ジブチル cAMP 共存下)が検討されている。その結果として、プロゲステロン産生量、P450 $\text{scc}$  活性(25 $\mu$ M 22R-ヒドロキシコレステロール共存下)、3 $\beta$ -HSD mRNA 相対発現量、StAR 相対発現量の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：ホルモン合成系への作用

### (4) 疫学的調査

- Arbuckle ら(2001)によって、グリホサートについて、カナダ Ontario Farm Family Health Study にて(1991年から1992年にかけてと思われる)どちらか一名が農場で働く夫婦(女性年齢は44歳以下とし2,110件、妊娠3,936件このうち395件が流産)への影響が検討されている。その結果として、妊娠前グリホサートばく露(3ヶ月以内)における後期流産(妊娠12~19週間)17件にオッズ比1.7(95%信頼区間1.0~2.9)及び早期流産(妊娠12週間未満)16件にオッズ比1.1(95%信頼区間1.0~2.9)、妊娠前グリホサートばく露(第1三半期)における後期流産(妊娠12~19週間)12件にオッズ比1.4(95%信頼区間0.8~2.5)及び早期流産(妊娠12週間未満)10件にオッズ比0.8(95%信頼区間0.4~1.6)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

## 参考文献

- Howe CM, Berrill M, Pauli BD, Helbing CC, Werry K and Veldhoen N (2004) Toxicity of glyphosate-based pesticides to four North American frog species. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23 (8), 1928-1938.
- Williams BK and Semlitsch RD (2010) Larval responses of three midwestern anurans to chronic, low-dose exposures of four herbicides. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 58 (3), 819-827.
- Cauble K and Wagner RS (2005) Sublethal effects of the herbicide glyphosate on amphibian metamorphosis and development. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 75 (3), 429-435.
- Soso AB, Barcellos LJ, Ranzani-Paiva MJ, Kreutz LC, Quevedo RM, Anziliero D, Lima M, Silva LB, Ritter F, Bedin AC and Finco JA (2007) Chronic exposure to sub-lethal concentration of a glyphosate-based herbicide alters hormone profiles and affects reproduction of female Jundia (*Rhamdia quelen*). *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 23 (3), 308-313.
- Xie L, Thrippleton K, Irwin MA, Siemering GS, Mekebri A, Crane D, Berry K and Schlenk D (2005) Evaluation of estrogenic activities of aquatic herbicides and surfactants using a rainbow trout vitellogenin assay. *Toxicological Sciences*, 87 (2), 391-398.
- Romano RM, Romano MA, Bernardi MM, Furtado PV and Oliveira CA (2010) Prepubertal exposure to commercial formulation of the herbicide glyphosate alters testosterone levels and testicular morphology. *Archives of Toxicology*, 84 (4), 309-317.
- Romano MA, Romano RM, Santos LD, Wisniewski P, Campos DA, de Souza PB, Viau P, Bernardi MM, Nunes MT and de Oliveira CA (2012) Glyphosate impairs male offspring reproductive development by disrupting gonadotropin expression. *Archives of Toxicology*, 86 (4), 663-673.
- Dallegrave E, Mantese FD, Oliveira RT, Andrade AJ, Dalsenter PR and Langeloh A (2007) Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats. *Archives of Toxicology*, 81 (9), 665-673.
- Dallegrave E, Mantese FD, Coelho RS, Pereira JD, Dalsenter PR and Langeloh A (2003) The teratogenic potential of the herbicide glyphosate-Roundup in Wistar rats. *Toxicology Letters*, 142 (1-2), 45-52.
- Petit F, Le Goff P, Cravedi JP, Valotaire Y and Pakdel F (1997) Two complementary bioassays for screening the estrogenic potency of xenobiotics: Recombinant yeast for trout estrogen receptor and trout hepatocyte cultures. *Journal of Molecular Endocrinology*, 19 (3), 321-335.
- Gasnier C, Dumont C, Benachour N, Clair E, Chagnon MC and Seralini GE (2009) Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. *Toxicology*, 262 (3), 184-191.

Walsh LP, McCormick C, Martin C and Stocco DM (2000) Roundup inhibits steroidogenesis by disrupting steroidogenic acute regulatory (StAR) protein expression. *Environmental Health Perspectives*, 108 (8), 769-776.

Richard S, Moslemi S, Sipahutar H, Benachour N and Seralini GE (2005) Differential effects of glyphosate and roundup on human placental cells and aromatase. *Environmental Health Perspectives*, 113 (6), 716-720.

Savitz DA, Arbuckle T, Kaczor D and Curtis KM (1997) Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *American Journal of Epidemiology*, 146 (12), 1025-1036.

Arbuckle TE, Lin Z and Mery LS (2001) An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. *Environmental Health Perspectives*, 109 (8), 851-857.

(平成 26 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 参考資料 2-3 より抜粋)