

2,4-ジクロロフェノキシ酢酸 (2,4-D、2,4-PA) (CAS no. 94-75-7)

文献信頼性評価結果

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

○：既存知見から示唆された作用

—：既存知見から示唆されなかった作用

*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

2,4-ジクロロフェノキシ酢酸(2,4-D)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、魚類の内分泌系への影響、ほ乳類の発達及び甲状腺への影響を示すことが示唆され、試験管内試験の報告において、アンドロゲン様作用及び抗甲状腺ホルモン様作用を持つことが示唆され、疫学的調査の報告において、ばく露歴と血中ホルモン濃度等に関連性が認められた。

(1) 生態影響

- Xie ら(2005)によって、2,4-D 1.64、16.4、164、1,640µg/L (設定値)に7日間ばく露した幼若ニジマス(*Oncorhynchus mykiss* とと思われる)への影響が検討されている。その結果として、164µg/L 以上のばく露区で血漿中ビテログニン濃度の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

(2) 発達影響

- Stürtz ら(2008)によって、2,4-D 15、25、50mg/kg/day を出産後1日目から7日目まで連続混餌投与した3ヶ月齢雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、15mg/kg/day 以上のばく露群で血清中プロラクチン濃度の低値、脑中セロトニン濃度の低値、脑中5-ヒドロキシインドール酢酸濃度の低値、仔動物をなめる行動(licking)示す個体率の低値、仔動物の肛門性腺突起間部位をなめる行動(licking)示す個体率の低値、巢中に戻された仔動物数の低値、脑中ホモバリニン酸濃度の高値、仔動物取り戻し行動(retrieval)潜時及び所要時間の高値、巢を離れる行動を示す個体率及び巢外滞在時間の高値、うずくまり行動(crouching)潜時の高値が認められた。25mg/kg/day 以上のばく露群で脑中ドーパミン濃度の高値、脑中3,4-ジヒドロキシ酢酸濃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—隆起漏斗部への作用

- Bortolozzi ら(2003)によって、2,4-D 70mg/kg/day を妊娠16日目から出産後23日目まで雌 Wistar ラットに連続混餌投与、更に離乳後から90日齢まで混餌投与した雌雄仔動物の脳内生体アミン濃度への影響が検討されている。その結果として、雌雄の前頭前皮質中ドーパミン濃度の低値、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の低値、ホモバニリン酸濃度の低値、セロトニン濃度の高値、雄の線条体中セロトニン濃度の高値、5-ヒドロキシインドール-3-酢酸濃度の高値、雌の線条体中ドーパミン濃度の高値、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の高値、セロトニン濃度の高値、5-ヒドロキシインドール-3-酢酸濃度の高値、雄の中脳(黒質と腹側被蓋野を除く)の3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の低値、セロトニン濃度の高値、雌の中脳(黒

質と腹側被蓋野を除く)中ドーパミン濃度の低値、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の低値、セロトニン濃度の高値、5-ヒドロキシインドール-3-酢酸濃度の高値、雌雄の腹側被蓋野中ドーパミン濃度の低値、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の低値、ホモバニリン酸濃度の低値、雌雄の小脑中ノルアドレナリン濃度の低値、ドーパミン濃度の低値、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の低値、セロトニン濃度の高値、雌雄の側坐核中 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の高値、ホモバニリン酸濃度の高値、雌雄の黒質中ノルアドレナリン濃度の高値、ドーパミン濃度の高値、セロトニン濃度の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：ペプチドホルモン作用

(3) 甲状腺影響

- Charles ら(1996)によって、2,4-D 1、15、100、300mg/kg/day を 13 週間連続混餌投与した雄 F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、15mg/kg/day 以上のばく露群で腎臓相対重量の高値、100mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値、血清中サイロキシン濃度の低値、血小板濃度の低値、肝臓相対重量の高値、甲状腺相対重量の高値、300mg/kg/day のばく露群で精巣相対重量の低値、血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、赤血球濃度の低値、ヘモグロビン濃度の低値、腎皮質肥大個体発生率の高値、肝中葉細胞腫大個体発生率の高値が認められた。

また、2,4-D 1、15、100、300mg/kg/day を 13 週間連続混餌投与した雌 F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で腎臓相対重量の高値、副腎皮質が肥大した個体発生率の高値、血清中サイロキシン濃度の低値、トリヨードサイロニン濃度の低値、血小板濃度の低値、300mg/kg/day のばく露群で体重の低値、赤血球濃度の低値、ヘモグロビン濃度の低値、肝臓相対重量の高値、甲状腺相対重量の高値、肝中葉細胞腫大個体発生率の高値、白内障個体発生率の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

- Rawlings ら(1998)によって、2,4-D 10mg/kg/day を週 3 回 43 日間経口投与した 1～4 年雌 Polypay ヒツジへの影響が検討されている。その結果として、血清中サイロキシン濃度の低値が認められたが、血清中黄体形成ホルモン、インシュリン及びコルチゾール濃度、卵管内上皮嚢胞数には影響が認められなかった。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

(4) アンドロゲン様作用

- Kim ら(2005)によって、2,4-D 0.0000001～10 μ M(=0.000022～2,210 μ g/L)に 24 時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 22Rv1 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にヒトアンドロゲン受容体応答性配列を有する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、2,4-D は、0.01 及び 0.1 μ M(=2.2 及び 22.1 μ g/L)の濃度においてルシフェラーゼの発現を誘導した。

また、2,4-D 0.0000001～10 μ M(=0.000022～2,210 μ g/L)に 24 時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 22Rv1 による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、2,4-D は、細胞増殖を誘導しなかった。

また、ヒトアンドロゲン受容体を用いた結合阻害試験(ジヒドロテストステロン 5 nM 共存下)が検討されている。その結果として、2,4-D は、IC₅₀ 値約 0.5 μ M(=111 μ g/L)の濃度において結合を阻害した。

また、2,4-D 0.0000001~10 μ M(=0.000022~2,210 μ g/L)に 24 時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 22Rv1 による細胞増殖阻害試験(ジヒドロテストステロン 10nM 共存下)が検討されている。その結果として、2,4-D は、細胞増殖阻害を誘導しなかった。

(5) 抗甲状腺ホルモン様作用

- van den Berg ら(1991)によって、2,4-D について、ヒトトランスサイレチンを用いた結合阻害試験(非標識サイロキシンの IC₅₀ 値 0.04 μ M が検出可能な濃度の標識サイロキシン共存下)が検討されている。その結果として、2,4-D は、IC_{71~100} 値 100 μ M(=22,104 μ g/L)の濃度において結合を阻害した。

(6) 疫学的調査

- Garry ら(2001)によって、2,4-D について、米国 Minnesota 州にて(実施年記載なし)ばく露群(4 月 15 日から 7 月 15 日にかけて年間 5 日以上散布作業に従事した男性 24 名、平均年齢 39.1 年齢歳に歳)及び非ばく露群(散布作業に従事していない男性 15 名、平均年齢 42.1 年齢歳)の尿中ホルモン濃度への影響が検討されている。その結果として、ばく露群の散布期尿中 2,4-D 濃度には、散布期の血中黄体形成ホルモン濃度、非散布期の血中総テストステロン濃度、T リンパ球の V(D)J 転位複数回発生率とに正の関連性が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体一生殖腺軸への作用

- Schreinemachers (2010)によって、2,4-D について、米国 Minnesota 州、Montana 州、North Dakota 州、South Dakota 州にて 1988 年から 1994 年にかけて健常者(うつ血性疾患、心臓発作、糖尿病、甲状腺疾患、紅斑性狼瘡、がん等の病歴者を除く男女 727 名、年齢 20~59 歳。このうち、尿中 2,4-D 検出者 102 名、平均年齢 34.7 歳。尿中 2,4-D 不検出者 625 名、平均年齢 35.6 歳)への影響が検討されている。その結果として、2,4-D ばく露(尿中 2,4-D の検出)には、血清中 HDL コレステロール濃度とに負の関連性、血清中サイロキシン濃度とに負の相関性、尿中クレアチニン濃度とに正の関連性が認められた。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

参考文献

- 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 an rainbow trout vitellogenin assay. *Toxicological Sciences*, 391-398.
- Crain DA, Spiteri ID and Guillette LJ Jr (1999) The functional and structural observations of the neonatal reproductive system of alligators exposed *in ovo* to atrazine, 2,4-D, or estradiol. *Toxicology and Industrial Health*, 15 (1-2), 180-185.
- Crain DA, Guillette LJ Jr, Rooney AA and Pickford DB (1997) Alterations in steroidogenesis in alligators (*Alligator mississippiensis*) exposed naturally and experimentally to environmental contaminants. *Environ Health Perspectives*, 105 (5), 528-533.
- Yeşilkaya E, Bideci A, Ozer C, Elmas C, Camurdan O, Giray SG, Boyraz M, Vurucu S and Cinaz P (2009) Plant growth regulator (4-chlorophenoxy acetic acid) increases apoptosis in gonads of rats without changing hormonal levels. *Hormone Research*, 72 (4), 225-235.
- Dinamarca VM, Hidalgo ME and Cavieres MF (2007) Lack of effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid administration on markers of oxidative stress during early pregnancy in mice. *Toxicology*, 237 (1-3), 104-110.
- Charles JM, Hanley TR Jr, Wilson RD, van Ravenzwaay B and Bus JS (2001) Developmental toxicity studies in rats and rabbits on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and its forms. *Toxicological Sciences*, 60 (1), 121-131.
- Stürtz N, Deis RP, Jahn GA, Duffard R and Evangelista de Duffard AM (2008) Effect of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on rat maternal behavior. *Toxicology*, 247 (2-3), 73-79.
- Bortolozzi A, Duffard R and de Duffard AM (2003) Asymmetrical development of the monoamine systems in 2,4-dichlorophenoxyacetic acid treated rats. *Neurotoxicology*, 24 (1), 149-157.
- Konjuh C, García G, López L, de Duffard AM, Brusco A and Duffard R (2008) Neonatal hypomyelination by the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. Chemical and ultrastructural studies in rats. *Toxicological Sciences*, 104 (2), 332-340.
- Bortolozzi A, Duffard R, Antonelli M and Evangelista de Duffard AM (2002) Increased sensitivity in dopamine D(2)-like brain receptors from 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D)-exposed and amphetamine-challenged rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 965, 314-323.
- Bortolozzi AA, Duffard RO and Evangelista de Duffard AM (1999) Behavioral alterations induced in rats by a pre- and postnatal exposure to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Neurotoxicology and Teratology*, 21

(4), 451-465.

Garcia G, Tagliaferro P, Bortolozzi A, Madariaga MJ, Brusco A, Evangelista de Duffard AM, Duffard R and Saavedra JP (2001) Morphological study of 5-HT neurons and astroglial cells on brain of adult rats perinatal or chronically exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Neurotoxicology*, 22 (6), 733-741.

Bortolozzi AA, Evangelista De Duffard AM, Duffard RO and Antonelli MC (2004) Effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid exposure on dopamine D2-like receptors in rat brain. *Neurotoxicology and Teratology*, 26 (4), 599-605.

Chernoff N, Setzer RW, Miller DB, Rosen MB and Rogers JM (1990) Effects of chemically induced maternal toxicity on prenatal development in the rat. *Teratology*, 42 (6), 651-658.

Charles JM, Cunny HC, Wilson RD and Bus JS (1996) Comparative subchronic studies on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, amine, and ester in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 33 (2), 161-165.

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.

Kobal S, Cebulj-Kadunc N and Cestnik V (2000) Serum T3 and T4 concentrations in the adult rats treated with herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Pflügers Archiv*, 440 (5 Suppl), R171- R172.

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.

Lin N and Garry VF (2000) *In vitro* studies of cellular and molecular developmental toxicity of adjuvants, herbicides, and fungicides commonly used in Red River Valley, Minnesota. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 60 (6), 423-439.

F Petit, P Le Goff, JP Cravedi, Y Valotaire and F Pakdel (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.

Kim HJ, Park YI and Dong MS (2005) Effects of 2,4-D and DCP on the DHT-induced androgenic action in human prostate cancer cells. *Toxicological Sciences*, 88 (1), 52-59.

Jin L, Tran DQ, Ide CF, McLachlan JA and Arnold SF (1997) Several synthetic chemicals inhibit progesterone receptor-mediated transactivation in yeast. *Biochemical and Biophysical Research*

Communications, 233 (1), 139-146.

van den Berg KJ, van Raaij JA, Bragt PC and Notten WRF (1991) Interactions of halogenated industrial chemicals with transthyretin and effects on thyroid hormone levels *in vivo*. Archives of toxicology, 65 (1), 15-19.

Greenlee AR, Ellis TM and Berg RL (2004) Low-dose agrochemicals and lawn-care pesticides induce developmental toxicity in murine preimplantation embryos. Environ Health Perspectives, 112 (6), 703-709.

Garry VF, Tarone RE, Kirsch IR, Abdallah JM, Lombardi DP, Long LK, Burroughs BL, Barr DB and Kesner JS (2001) Biomarker correlations of urinary 2,4-D levels in foresters: genomic instability and endocrine disruption. Environ Health Perspectives, 109 (5), 495-500.

Schreinemachers DM (2010) Perturbation of lipids and glucose metabolism associated with previous 2,4-D exposure: a cross-sectional study of NHANES III data, 1988-1994. Environmental Health, 9:11.

Lerda D and Rizzi R (1991) Study of reproductive function in persons occupationally exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). Mutation Research, 262 (1), 47-50.

(平成 23 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)