

# ジクロロブロモメタン (CAS no. 75-27-4)

## 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

ジクロロブロモメタン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、ほ乳類の生殖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、抗生殖腺刺激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、ばく露歴と児の低体重発生率、死産発生率との間に関連性が認められた。

### (1) 生殖影響

● Christian ら(2002)によって、ジクロロブロモメタン 50、150、450ppm (4.1~12.6、11.6~40.2、29.5~109.0mg/kg/day に相当)を交配 70 日前から交配 106~118 日後まで飲水投与された雌雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、50、150ppm の投与群で父動物の精子細胞密度の低値、150ppm 以上の投与群で新生仔雌の膈開口日の遅延、新生仔雄の包皮分離日の遅延、450ppm の投与群で母動物の体重の低値、母動物の脳相対重量の高値、肝臓相対重量の高値、左腎臓絶対及び相対重量の高値、右腎臓相対重量の高値、21 日齢新生仔の体重の低値、脳絶対及び相対重量の低値、脾臓絶対重量の低値、胸腺絶対重量の低値が認められた。

また、この親動物から誕生及び離乳後、更に 64 日間飲水投与された F<sub>1</sub> 雌雄 SD ラット仔動物への影響が検討されている。その結果として、50ppm 以上の投与群で雄雌仔動物の交配までの所要日数の遅延、4 日齢 F<sub>2</sub> 新生仔の生存率の低値、50ppm の投与群で雄仔動物の精囊液絶対重量の低値、150ppm 以上の投与群で雄仔動物の体重の低値、雌仔動物の左卵巣絶対重量の低値、胸腺絶対重量の低値、450ppm 投与群で雄仔動物の左右精巣相対重量の高値、精囊絶対及び相対重量の高値、脳相対重量の高値、雌仔動物の体重の低値、脾臓絶対及び相対重量の低値、雌仔動物の左右腎臓絶対重量の高値が認められた。

● Narotsky ら(1997)によって、ジクロロブロモメタン 25、50、75mg/kg/day を妊娠 6 日目から 10 日間経口投与された 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 以上のばく露群で妊娠 6~8 日目母動物の体重増加量の低値、75mg/kg/day のばく露群で全胚吸収発生率の高値が認められた。

● Bielmeier ら(2001)によって、ジクロロブロモメタン 75、100mg/kg を妊娠 9 日目に単回経口投与された F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、75mg/kg 以上のばく露群で全胚吸収発生率の高値が認められた。

● Bielmeier ら(2007)によって、ジクロロブロモメタン 100mg/kg/day を妊娠 6 日目から 4 日間経口投与された 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 のばく

露群で血清中及び黄体中プロゲステロン濃度の低値、血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、黄体のプロゲステロン及び $\beta$ -エストラジオール分泌速度の低値が認められた。

## (2) 抗生殖腺刺激ホルモン様作用

- Bielmeier らによって、ジクロロブロモメタン 10、100、3,000 $\mu$ M に 24 時間ばく露したラット卵胞への影響が検討されている。その結果として、10 $\mu$ M 以上のばく露区でヒト絨毛性ゴナドトロピン刺激性プロゲステロン分泌量の低値、3,000 露区のばく露区でヒト絨毛性ゴナドトロピン刺激性 $\beta$ -エストラジオール分泌量の低値が認められた。
- Chen ら(2004)によって、ジクロロブロモメタン 0.0005、0.02、0.2、20、200、2,000 $\mu$ M に 48 時間ばく露したヒト胎盤栄養膜細胞への影響が検討されている。その結果として、0.0005 $\mu$ M 以上のばく露区で絨毛性ゴナドトロピン分泌量の低値、200 $\mu$ M 以上のばく露区で多核細胞存在率の低値が認められた。
- Chen ら(2003)によって、ジクロロブロモメタン 0.02、20、2,000 $\mu$ M に 24 時間ばく露したヒト胎盤栄養膜細胞への影響が検討されている。その結果として、0.02 $\mu$ M 以上のばく露区で絨毛性ゴナドトロピン分泌量の低値が認められた。

## (3) 疫学的調査

- Wright ら(2004)によって、ジクロロブロモメタンについて、米国 Massachusetts 州の人口一万人以上の 109 都市における 1995 年から 1998 年の出産 196,000 件(新生児体重 200g 以上、妊娠期間 22~45 週間)への影響が検討されている。その結果として、水道水中ジクロロブロモメタン濃度の三分位群(<5  $\mu$ g/L、5~13 $\mu$ g/L、13~46 $\mu$ g/L)間比較において、児の低体重(体重分布において低体重側の 10%)発生率とに正の相関(最高三分位群/最低三分位群の補正オッズ比 1.15、95%信頼区間 1.08~1.22)が認められた。
- King ら(2000)によって、ジクロロブロモメタンについて、カナダ Nova Scotia 州にて 1988 年から 1995 年の出産 49,756 件(単一児、新生児体重 500g 以上)への影響が検討されている。その結果として、水道水中ジクロロブロモメタン濃度の四分位群間比較において、死産総発生率(最高四分位群/最低四分位群の補正相対リスク比 1.98、95%信頼区間 1.23~3.49)、原因不明の死産発生率(最高四分位群/最低四分位群の補正相対リスク比 1.35、95%信頼区間 0.57~3.19)、呼吸停止による死産発生率(最高四分位群/最低四分位群の補正相対リスク比 1.75、95%信頼区間 0.72~4.22)とに正の相関が認められた。

## 参考文献

- Bielmeier SR, Best DS, Guidici DL, and Narotsky MG (2001) Pregnancy loss in the rat caused by bromodichloromethane. *Toxicological Sciences*, 59 (2), 309-315.
- Bielmeier SR, Murr AS, Best DS, Harrison RA, Pegram RA, Goldman JM, and Narotsky MG (2007) Effects of bromodichloromethane on *ex vivo* and *in vitro* luteal function and bromodichloromethane tissue dosimetry in the pregnant F344 rat. *Toxicology in Vitro*, 21 (5), 919-928.
- Chen J, Douglas GC, Thirkill TL, Lohstroh PN, Bielmeier SR, Narotsky MG, Best DS, Harrison RA, Natarajan K, Pegram RA, Overstreet JW, and Lasley BL (2003) Effect of bromodichloromethane on chorionic gonadotrophin secretion by human placental trophoblast cultures. *Toxicological Sciences*, 76 (1), 75-82.
- Chen J, Thirkill TL, Lohstroh PN, Bielmeier SR, Narotsky MG, Best DS, Harrison RA, Natarajan K, Pegram RA, Overstreet JW, Lasley BL, and Douglas GC (2004) Bromodichloromethane inhibits human placental trophoblast differentiation. *Toxicological Sciences*, 78 (1), 166-74.
- Christian MS, York RG, Hoberman AM, Fisher LC, and Brown WR (2002) Oral (drinking water) two-generation reproductive toxicity study of bromodichloromethane (BDCM) in rats. *International Journal of Toxicology*, 21 (2), 115-146.
- Dodds L and King WD (2001) Relation between trihalomethane compounds and birth defects. *Occupational and Environmental Medicine*, 58 (7), 443-446.
- King WD, Dodds L, and Allen AC (2000) Relation between stillbirth and specific chlorination by-products in public water supplies. *Environmental Health Perspectives*, 108 (9), 883-886.
- Klinefelter GR, Suarez JD, Roberts NL, and DeAngelo AB (1995) Preliminary screening for the potential of drinking water disinfection byproducts to alter male reproduction. *Reproductive Toxicology*, 9 (6), 571-578.
- MacLehose RF, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE, Singer PC, and Weinberg HS (2008) Drinking water disinfection by-products and time to pregnancy. *Epidemiology*, 19 (3), 451-458.
- Narotsky MG, Pegram RA, and Kavlock RJ (1997) Effect of dosing vehicle on the developmental toxicity of bromodichloromethane and carbon tetrachloride in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 40 (1), 30-36.
- Potter CL, Chang LW, DeAngelo AB, and Daniel FB (1996) Effects of four trihalomethanes on DNA strand breaks, renal hyaline droplet formation and serum testosterone in male F-344 rats. *Cancer Letters*, 106 (2), 235-242.
- Wright JM, Schwartz J, and Dockery DW (2004) The effect of disinfection by-products and mutagenic activity on birth weight and gestational duration. *Environmental Health Perspectives*, 112 (8), 920-925.

(平成 22 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 1-2 より抜粋)