

シマジン (CAS no. 122-34-9)

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

**：USEPA EDSP において指摘された作用

シマジ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、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用及び視床下部—下垂体—副腎軸への作用を示すことが示唆され、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用及びアロマトーゼに及ぼす影響を示すことが示唆された。

(1) 生殖影響

- Zorrilla ら(1994)によって、シマジン 12.5、25、50、100、200mg/kg/day を 22 日齢から 41 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 25mg/kg/day のばく露群で肝臓絶対重量の低値、25mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値、25mg/kg/day 以上のばく露群で膣開口日の遅延、100mg/kg/day 以上のばく露群で下垂体絶対及び相対重量の低値、膣開口日以後の性周期における初発情期日の遅延、200mg/kg/day のばく露群で卵巣絶対重量の高値が認められた。

また、シマジン 12.5、25、50、100mg/kg/day を 22 日齢から 21 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、25 及び 100mg/kg/day のばく露群で膣開口日の遅延、膣開口日以後の性周期回数の低値、50mg/kg/day 以上のばく露群で左副腎絶対重量の低値(100mg/kg/day のばく露群では絶対重量も低値)、50mg/kg/day のばく露群で血清中プロラクチン濃度の低値、100mg/kg/day のばく露群で下垂体絶対及び相対重量、肝臓相対重量、血清中総サイロキシン濃度、膣開口日以後の性周期における発情期日数の低値、膣開口日以後の性周期における初発情期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、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用

- Connor ら(1996)によって、Connor ら(1996)によって、シマジン 50、150、300mg/kg/day を 21 日齢から 3 日間経口投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で子宮中ペルオキシダーゼ活性、子宮中プロゲステロン受容体数の低値が認められた。

また、シマジン 50、150、300mg/kg/day を 21 日齢から 3 日間経口投与(17β-エストラジオール 10 μg/kg/day を同時に腹腔内投与)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、50mg/kg/day 以上のばく露群で子宮中ペルオキシダーゼ活性、150mg/kg/day のばく露群で子宮中プロゲステロン受容体数の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：その他の作用（抗プロゲステロン様作用）

- Eldridge ら(1994)によって、シマジン 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 のばく露群で血漿中コルチコステロン濃度の高値、300mg/kg/day のばく露群で体重の低値、副腎相対重量の高値が認められたが、卵巣絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量、血漿中エストラジオール濃度、血漿中プロゲステロン濃度、血漿中プロラクチン濃度、性周期日数、膣上皮細胞角質化(cornified)係数、膣上皮細胞有核(nucleated)係数、性周期に占める発情期の比率、性周期に占める発情前期の比率、性周期に占める発情間期の比率には影響は認められなかった。

また、シマジン 100、300mg/kg/day を 14～23 日間経口投与した雌 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、300mg/kg/day のばく露群で体重の低値、副腎絶対及び相対重量の高値が認められたが、卵巣絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量、血漿中エストラジオール濃度、血漿中プロゲステロン濃度、血漿中プロラクチン濃度、血漿中コルチコステロン濃度、性周期日数、膣上皮細胞角質化(cornified)係数、膣上皮細胞有核(nucleated)係数、性周期に占める発情期の比率、性周期に占める発情前期の比率、性周期に占める発情間期の比率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：その他の作用(視床下部－下垂体－副腎軸への作用)

- Laws ら(2009)によって、シマジン 188mg/kg を単回経口投与した雄 Wistar ラットへの影響(9:00 に投与し 15 分後)が検討されている。その結果として、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血清中コルチコステロン濃度の高値が認められたが、血清中プロゲ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：その他の作用(視床下部－下垂体－副腎軸への作用)

(2) 抗エストロゲン作用

- Tran ら(1996)によって、Tran ら(1996)によって、シマジン 0.207、0.414、2.075 μ M(=41.8、83.5、419 μ g/L)の濃度に 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、シマジンは、2.075 μ M(419 μ g/L)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、シマジンについて、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、シマジンは、10 μ M(=2,020 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(1994a)によって、Tennant ら(1994a)によって、シマジン 1、10、50、100、300mg/kg/day を 23 日齢から 2 日間経口投与(及び投与 2 日目に 17 β -エストラジオール 0.15 μ g/rat を皮下投与)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、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、シマジン 20、100、300mg/kg/day を卵巣摘出後 3 日間経口投与(及び投与 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)した成熟雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、300mg/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、シマジン 50、300mg/kg/day を卵巣摘出後 2 日間経口投与(及び投与 2、3 日目に 17 β -エストラジオール 1 μ g/rat を皮下投与)した成熟雌 SD ラット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。

- Tennant ら(1994b)によって、シマジン 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エストロゲン受容体相対発現量の低値が認められた。

(3) アロマターゼに及ぼす影響

- Fan ら(2007)によって、シマジン 0.1、1、10 μ M(=20.2、202、2,020 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したマウス繊維芽細胞 NIH3T3 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、シマジンは、0.1 μ M(=20.2 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、シマジン 10 μ M(=2,020 μ g/L)の濃度にばく露した(48 時間と思われる)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、シマジンは、ルシフェラーゼ発現を誘導した。

また、シマジン 10 μ M(=2,020 μ g/L)の濃度に 40 時間ばく露したヒト卵巣顆粒膜細胞 KGN への影響が検討されている。その結果として、シマジンは、CYP19 アロマターゼ mRNA 発現、CYP19 アロマターゼ活性を誘導した。

想定される作用メカニズム：アロマターゼ遺伝子発現上昇及び活性上昇

- Sanderson ら(2000)によって、シマジン 0.3、1、3、10、30 μ M(=60.5、202、605、2,020、6,050 μ g/L)の濃度に 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、シマジンは、0.3 μ M(=60.5 μ g/L)以上の濃度でアロマターゼ活性を誘導した。

また、シマジン 30 μ M(=6,050 μ g/L)の濃度に 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、シマジンは、CYP19 アロマターゼ mRNA 発現を誘導した。

想定される作用メカニズム：アロマターゼの活性化

- Sanderson ら(2001)によって、シマジン 0.3、1、3、10、30 μ M(=60.5、202、605、2,020、6,050 μ g/L)の濃度に 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、シマジンは、1 μ M(=202 μ g/L)以上の濃度で CYP19 アロマターゼ活性を誘導した。

想定される作用メカニズム：アロマターゼの活性化

参考文献

- 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.
- Zorrilla LM, Gibson EK and Stoker TE (2010) The effects of simazine, a chlorotriazine herbicide, on pubertal development in the female Wistar rat. *Reproductive Toxicology*, 29 (4), 393-400.
- Connor K, Howell J, Chen I, Liu H, Berhane K, Sciarretta C, Safe S and Zacharewski T (1996) Failure of chloro-*S*-triazine-derived compounds to induce estrogen receptor-mediated responses *in vivo* and *in vitro*. *Fundamental and Applied Toxicology*, 30 (1), 93-101.
- 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.
- Laws SC, Hotchkiss M, Ferrell J, Jayaraman S, Mills L, Modic W, Tinfo N, Fraites M, Stoker T and Cooper R (2009) Chlorotriazine herbicides and metabolites activate an ACTH-dependent release of corticosterone in male Wistar rats. *Toxicological Sciences*, 112 (1), 78-87.
- O'Connor JC, Plowchalk DR, van Pelt CS, Davis LG and Cook JC (2000) Role of prolactin in chloro-*S*-triazine rat mammary tumorigenesis. *Drug and Chemical Toxicology*, 23 (4), 575-601.
- Balaguer P, Joyeux A, Denison MS, Vincent R, Gillesby BE and Zacharewski T (1996) Assessing the estrogenic and dioxin-like activities of chemicals and complex mixtures using *in vitro* recombinant receptor-reporter gene assays. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 74 (2), 216-222.
- 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.
- 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.
- 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.
- Tennant MK, Hill DS, Eldridge JC, Wetzel LT, Breckenridge CB and Stevens JT (1994a) Possible antiestrogenic properties of chloro-*S*-triazines in rat uterus. *Journal of Toxicology and Environmental*

Health, 43 (2), 183-196.

Tennant MK, Hill DS, Eldridge JC, Wetzel LT, Breckenridge CB and Stevens JT (1994b) Chloro-S-triazine antagonism of estrogen action: limited interaction with estrogen receptor binding. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 43 (2), 197-211.

Fan W, Yanase T, Morinaga H, Gondo S, Okabe T, Nomura M, Komatsu T, Morohashi K, Hayes TB, Takayanagi R and Nawata H (2007) Atrazine-induced aromatase expression is SF-1 dependent: implications for endocrine disruption in wildlife and reproductive cancers in humans. *Environmental Health Perspectives*, 115 (5), 720-727.

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.

(平成 25 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)