

トルエン (CAS no. 108-88-3)

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

トルエ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、生殖影響及び視床下部—下垂体—副腎軸への作用を示すこと、疫学的調査の報告において、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用及び視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆された。

(1) 生殖影響

- Tsukahara ら(2009)によって、トルエン 0.0912±0.0092、0.90±0.02、9.10±0.20ppm(チャンバー内空气中測定濃度)を妊娠 14.5 日目から 5 日間(1 日 90 分間)吸入ばく露した LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、0.90ppm 以上のばく露群で雄胎仔血漿中テストステロン濃度、雄胎仔精巣中 3β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ発現量の低値が認められた。

また、トルエン 0.90±0.02ppm(空气中濃度)を妊娠 14.5 日目から 5 日間(1 日 90 分間)吸入ばく露した LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、雄胎仔精巣中 3β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ mRNA 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：テストステロン量の減少

- Andersson ら(1983)によって、トルエン 1,500ppm(チャンバー内空气中測定濃度)を 3 日間(1 日 6 時間)吸入ばく露した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、視床下部中カテコールアミン濃度の高値が認められた。

また、トルエン 80、500、1,500、3,000ppm(チャンバー内空气中測定濃度)を 3 日間(1 日 6 時間)吸入ばく露した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、視床下部中カテコールアミン濃度、血清中プロラクチン濃度の用量相関的高値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体 (プロラクチン分泌刺激作用)

(2) 副腎影響

- Hsieh ら(1991)によって、トルエン 20、100、500ppm(飲水中設定濃度)(= 5、22、105mg/kg/day に相当)を 28 日間飲水投与した成熟雄 CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、20ppm 以上のばく露群において視床下部中ノルエピネフリン濃度の高値、500ppm のばく露群においてコンカナバリン A 誘導性脾臓中 T-リンパ球インターロイキン-2 産生能の低値、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。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—副腎軸への作用

(3)疫学的調査

- Svensson ら(1992a)によって、トルエンについて、スウェーデンにて 1987 年に血清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、トルエンばく露群(輪転グラビア印刷作業従事者男性 20 名、平均年齢 48.2 歳、勤続年数中央値 25 年、平均トルエンばく露濃度時間加重中央値 36ppm、血中トルエン濃度中央値 1.7 $\mu\text{mol/L}$ 、脂肪組織中トルエン濃度中央値 5.7mg/kg)と対照群(有機溶媒非ばく露群としてマーガリン製造又はゼラチン抽出を業務とする男性 44 名、平均年齢 39.0 歳)との比較において、ノンパラメトリック分析による血清中卵胞刺激ホルモン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中遊離テストステロンの低値、血清中遊離トリヨードサイロニンの高値が認められた。また、多重回帰分析による血中トルエン濃度と血清中プロラクチン濃度とに負の相関性が認められた。

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（ドーパミン、ノルアドレナリンへの影響を介した視床下部のホルモン分泌への影響）

- Svensson ら(1992b)によって、トルエンについて、スウェーデンにて 1987 年に血漿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、トルエンばく露群(輪転グラビア印刷作業従事者男性 47 名、平均年齢 44.4 歳、時間加重平均トルエンばく露濃度 80ppm 未満、血中トルエン濃度はシフト勤務後 0.19~7.99 $\mu\text{mol/L}$ 及びシフト勤務前 0.05~0.83 $\mu\text{mol/L}$)と対照群(有機溶媒非ばく露群として金属会社又は医療施設に勤務する男性 46 名、平均年齢 43.5 歳)との比較において、ノンパラメトリック分析(40 歳未満に限定)による血漿中黄体形成ホルモン濃度、血漿中卵胞刺激ホルモン濃度の低値が認められた。また、ばく露群のケンドール順位相関係数分析において、現行トルエンばく露濃度と血漿中黄体形成ホルモン濃度、血漿中卵胞刺激ホルモン濃度、血漿中テストステロン濃度とに負の相関性が認められた。

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（ドーパミン、ノルアドレナリンへの影響を介した視床下部のホルモン分泌への影響）

- Xiao ら(2001)によって、トルエンについて、中国浙江省の一都市にて 1994 年から 1996 年にかけて精子質への影響が検討されている。その結果として、ベンゼン、トルエン、キシレンばく露群(既婚男性作業従事者 24 名、職場空气中平均濃度としてベンゼン 103.34 mg/m^3 、トルエン 42.73 mg/m^3 、キシレン 8.21 mg/m^3 。このうち 11 名で血液中にトルエンが検出され、幾何平均濃度 1.42 $\mu\text{mol/L}$ 、6 名で精液中にトルエンが検出され、幾何平均濃度 0.22 $\mu\text{mol/L}$)と非ばく露群(既婚男性作業従事者 37 名。年齢、勤務年数、結婚年数、喫煙年数、日毎喫煙数、飲酒年数、日毎飲酒量についてばく露群と有意差なし)との比較において、精子活性、精子アクロシン活性、精液中 γ -グルタミントランスアミナーゼ活性、乳酸デヒドロゲナーゼ C4 相対活性の低値が認められた。また、重回帰分析において、血液中トルエン濃度と精液液化時間とに正の関連性、精液中トルエン濃度と精液中乳酸デヒドロゲナーゼ C4 相対活性とに負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—下垂体—生殖腺軸への作用

参考文献

- Tsukahara S, Nakajima D, Kuroda Y, Hojo R, Kageyama S and Fujimaki H (2009) Effects of maternal toluene exposure on testosterone levels in fetal rats. *Toxicology Letters*, 185 (2), 79-84.
- Andersson K, Nilsen OG, Toftgard R, Eneroth P, Gustafsson JA, Battistini N and Agnati LF (1983) Increased amine turnover in several hypothalamic noradrenaline nerve terminal systems and changes in prolactin secretion in the male rat by exposure to various concentrations of toluene. *Neurotoxicology*, 4 (4), 43-55.
- Roberts LG, Bevans AC and Schreiner CA (2003) Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat. I. Reproductive toxicity. *Reproductive Toxicology*, 17 (6), 649-658.
- Ono A, Sekita K, Ogawa Y, Hirose A, Suzuki S, Saito M, Naito K, Kaneko T, Furuya T, Kawashima K, Yasuhara K, Matsumoto K, Tanaka S, Inoue T and Kurokawa Y (1996) Reproductive and developmental toxicity studies of toluene. II. Effects of inhalation exposure on fertility in rats. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 15 (1), 9-20.
- Dalgaard M, Hossaini A, Hougaard KS, Hass U and Ladefoged O (2001) Developmental toxicity of toluene in male rats: effects on semen quality, testis morphology, and apoptotic neurodegeneration. *Archives of Toxicology*, 75 (2), 103-109.
- Ishigami A, Tokunaga I, Kubo S and Gotohda T (2005) Immunohistochemical study of rat spermatogenesis after toluene-inhalation. *Legal Medicine*, 7 (1), 42-46.
- Tap Ö, Solmaz S, Polat S, Mete UÖ, Özbilgin MK and Kaya M (1996) The effect of toluene on the rat ovary: an ultrastructural study. *Journal of Submicroscopic Cytology and Pathology*, 28 (4), 553-558.
- Ono A, Kawashima K, Sekita K, Hirose A, Ogawa Y, Saito M, Naito K, Yasuhara K, Kaneko T, Furuya T, Inoue T and Kurokawa Y (1999) Toluene inhalation induced epididymal sperm dysfunction in rats. *Toxicology*, 139 (3), 193-205.
- Roberts LG, Nicolich MJ and Schreiner CA (2007) Developmental and reproductive toxicity evaluation of toluene vapor in the rat II. Developmental toxicity. *Reproductive Toxicology*, 23 (4), 521-531.
- Bowen SE, Batis JC, Mohammadi MH and Hannigan JH (2005) Abuse pattern of gestational toluene exposure and early postnatal development in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 27 (1), 105-116.
- Bowen SE, Mohammadi MH, Batis JC and Hannigan JH (2007) Gestational toluene exposure effects on spontaneous and amphetamine-induced locomotor behavior in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 29 (2), 236-246.

Chien TH, Chan MH, Tang YC and Chen HH (2005) Toluene exposure during the brain growth spurt reduces behavioral responses to noncompetitive *N*-methyl-*D*-aspartate receptor antagonists in adult rats. *Psychopharmacology*, 182 (4), 468-474.

Ono A, Sekita K, Ohno K, Hirose A, Ogawa Y, Saito M, Naito K, Kaneko T, Furuya T and Matsumoto K(1995) Reproductive and developmental toxicity studies of toluene. I. Teratogenicity study of inhalation exposure in pregnant rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 20 (2), 109-134.

Hougaard KS, Hass U, Lund SP and Simonsen L (1999) Effects of prenatal exposure to toluene on postnatal development and behavior in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 21 (3), 241-250.

Hsieh GC, Sharma RP and Parker RD (1991) Hypothalamic-pituitary- adrenocortical axis activity and immune function after oral exposure to benzene and toluene. *Immunopharmacology*, 21 (1), 23-31.

Gotohda T, Tokunaga I and Kubo S (2005) Toluene inhalation-induced adrenocortical hypertrophy and endocrinological changes in rat. *Life Sciences*, 76 (17), 1929-1937.

Hougaard KS, Hansen AM, Hass U and Lund SP (2003) Toluene depresses plasma corticosterone in pregnant rats. *Pharmacology and Toxicology*, 92 (3), 148-152.

Svensson BG, Nise G, Erfurth EM, Nilsson A and Skerfving S (1992a) Hormone status in occupational toluene exposure. *American Journal of Industrial Medicine*, 22 (1), 99-107.

Svensson BG, Nise G, Erfurth EM and Olsson H (1992b) Neuroendocrine effects in printing workers exposed to toluene. *British Journal of Industrial Medicine*, 49 (6), 402-408.

Xiao G, Pan C, Cai Y, Lin H, and Fu Z (2001) Effect of benzene, toluene, xylene on the semen quality and the function of accessory gonad of exposed workers. *Industrial Health*, 39 (2), 206-210.

Reutman SR, LeMasters GK, Knecht EA, Shukla R, Lockey JE, Burroughs GE and Kesner JS (2002) Evidence of reproductive endocrine effects in women with occupational fuel and solvent exposures. *Environmental Health Perspectives*, 110 (8), 805-811.

Ng TP, Foo SC and Yoong T (1992a) Menstrual function in workers exposed to toluene. *British Journal of Industrial Medicine*, 49 (11), 799-803.

Ng TP, Foo SC and Yoong T (1992b) Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. *British Journal of Industrial Medicine*, 49 (11), 804-808.