

フェンバレレート (CAS no. 51630-58-1)

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

フェンバレレ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、抗アンドロゲン様作用、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性ホルモンの生合成と性ホルモン受容体生成に関する影響を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗プロゲステロン作用、ホルモン産生への影響及び視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用(プロゲステロン合成系)を示すことが示唆された。

(1) 生殖影響

- Pine ら(2008)によって、エスフェンバレレート 0.5、1、5 mg/kg/day を 22 日齢から膣開口日まで経口投与した幼若雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、1 mg/kg/day 以上のばく露群で膣開口日の遅延、血清中エストラジオール濃度(29 日齢朝 10:00)、血清中黄体形成ホルモン濃度(29 日齢朝 15:00)の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Liu ら(2011)によって、フェンバレレート 7.5、30mg/kg/day を 28 日齢から 56 日齢まで経口投与した雌雄 ICR マウスへの影響(大脳皮質中濃度及び相対発現量を測定)が検討されている。その結果として、雄において、7.5mg/kg/day 以上のばく露群で 17β-HSD 相対発現量の低値、アンドロゲン受容体相対発現量の高値、30mg/kg/day のばく露群でテストステロン濃度の低値、エストロゲン受容体 β 相対発現量の高値が認められた。雌において、7.5mg/kg/day 以上のばく露群でテストステロン濃度、アンドロゲン受容体相対発現量の高値、30mg/kg/day のばく露群で 17β-エストラジオール濃度、CYP450scc 相対発現量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：性ホルモンの生合成と性ホルモン受容体生成に関する影響

- Arena ら(2008)によって、フェンバレレート 20、40mg/kg/day を 30 日間経口投与した成熟雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、20mg/kg/day 以上のばく露群で精巣絶対重量の低値、40mg/kg/day のばく露群で精巣上体絶対重量、日毎精巣中精子産生量、日毎精巣重量当精子産生量、精巣中精子数、精巣重量当精子数、精巣上体中精子数、精巣上体重量当精子数の低値が認められた。

また、フェンバレレート 0.4、1、4、8、40mg/kg/day を 20～22 日齢から 3 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が、子宮相対重量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、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

(2) 甲状腺影響

- Giray ら(2010)によって、フェンバレレート 100mg/kg/day を1週間腹腔内投与(3週齢から7週間の各種餌投与における最後週に相当)した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、普通餌投与条件において、血清中総トリヨードサイロニン濃度の高値が認められた。また、ヨウ素欠乏餌投与条件において、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、甲状腺相対重量、血清中総サイロキシン濃度、血清中総トリヨードサイロニン濃度の高値が認められた。セレン欠乏餌投与条件において、血清中総サイロキシン濃度の低値、甲状腺相対重量、血清中総トリヨードサイロニン濃度の高値、ヨウ素及びセレン欠乏餌投与条件において、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値、血清中総サイロキシン濃度、血清中総トリヨードサイロ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：視床下部－下垂体－甲状腺軸への作用

(3) エストロゲン作用

- Chen ら(2002)によって、フェンバレレート 0.00001～1 μM (=0.0042～420 $\mu\text{g/L}$)の濃度区に144時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による E-Screen Assay (細胞増殖試験)が検討されている。その結果として、フェンバレレートは、0.0001 μM (=0.042 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区で細胞増殖を誘導した(エストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182.780 による誘導阻害も確認)。

また、フェンバレレート 0.0001～1 μM (=0.042～420 $\mu\text{g/L}$)の濃度区に6時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 によるエストロゲン応答遺伝子 PS2 mRNA 相対発現量への影響が検討されている。その結果として、フェンバレレートは、1 μM (=420 $\mu\text{g/L}$)の濃度区で PS2 mRNA の発現を誘導した。

- Go ら(1999)によって、フェンバレレート 0.001～100 μM (=0.42～42,000 $\mu\text{g/L}$)の濃度区に6時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による E-Screen Assay(細胞増殖試験)が検討されている。その結果として、フェンバレレートは、10 μM (=4,200 $\mu\text{g/L}$)以上の濃度区で細胞増殖を誘導した。

また、フェンバレレート 30 μM (=12,600 $\mu\text{g/L}$)の濃度区に48時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 によるエストロゲン応答遺伝子 PS2 mRNA 相対発現量への影響が検討されている。その結果として、フェンバレレートは、PS2 mRNA の発現を誘導した(ただし、エストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182.780 による誘導阻害なし)。

- Garey と Wolff (1998)によって、フェンバレレート 0.1～10 μM (=42.0～4,200 $\mu\text{g/L}$)の濃度区に48時間ばく露したヒト子宮内膜腺がん細胞 Ishikawa Var-I によるアルカリ性フォスファターゼ活性相対発現量への影響が検討されている。その結果として、フェンバレレートは、EC₅₀ 値 1.1 μM (=462 $\mu\text{g/L}$)の濃度でアルカリ性フォスファターゼ活性発現を誘導した。

また、フェンバレレート 30 μM (=12,600 $\mu\text{g/L}$)の濃度区に48時間ばく露したヒト子宮内膜腺がん細胞 Ishikawa Var-I によるアルカリ性フォスファターゼ活性相対発現量への影響が検討されている。その結果として、フェンバレレートは、アルカリ性フォスファターゼ活性発現を誘導した。

(4) 抗エストロゲン作用

- Kim ら(2004)によって、フェンバレレート 1 μM (=420 $\mu\text{g/L}$)の濃度区に6時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による E-Screen Assay(細胞増殖試験)が検討されている。その結果として、フェンバレレートは、17 β -エストラジオール 0.1nM による細胞増殖誘導を阻害した。

- Chen ら(2002)によって、SD ラット子宮サイトゾル由来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、フェンバレレートは、 IC_{50} 値 $479\mu M(=201,000\mu g/L)$ の濃度で標識 17β -エストラジオール 1 nM による結合を阻害した。

(5) 抗アンドロゲン作用

- Xu ら(2006)によって、フェンバレレート 0.1 、 1 、 $10\mu M(=42$ 、 420 、 $4,200\mu g/L)$ の濃度区に 24 時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓細胞 CV-1 (ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(アンドロゲン受容体応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたクロラムフェニコールトランスフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、フェンバレレートは、 $10\mu M(=4,200\mu g/L)$ の濃度区で 5α -ジヒドロテストステロン 0.5 nM によるクロラムフェニコールトランスフェラーゼ発現誘導を阻害した。

(6) 抗プロゲステロン作用

- Garey と Wolff (1998)によって、フェンバレレート $30\mu M(=12,600\mu g/L)$ の濃度区に 48 時間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D によるアルカリ性フォスファターゼ活性相対発現量への影響が検討されている。その結果として、フェンバレレートは、プロゲステン 1 ppm によるアルカリ性フォスファターゼ活性誘導を阻害した。

(7) 卵胞及び顆粒膜細胞への影響

- Fei ら(2010)によって、フェンバレレート 1 、 5 、 $25\mu M(=420$ 、 $2,100$ 、 $10,500\mu g/L)$ の濃度に 72 時間ばく露したラット由来前胞状卵胞への影響が検討されている。その結果として、 $1\mu M(=420\mu g/L)$ 以上のばく露区で細胞直径、プロゲステロン産生量、StAR mRNA 相対発現量の低値、 $5\mu M(=2,100\mu g/L)$ 以上のばく露区でテストステロン産生量、 17β -エストラジオール産生量、P450scc 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：ホルモン産生への影響、卵胞生育阻害

- Chen ら(2005)によって、フェンバレレート 1 、 5 、 25 、 125 、 $625\mu M(=420$ 、 $2,100$ 、 $10,500$ 、 $52,500$ 、 $262,500\mu g/L)$ の濃度に 24 時間ばく露したラット由来顆粒膜細胞(一次培養)への影響が検討されている。その結果として、 $5\mu M(=2,100\mu g/L)$ 以上のばく露区でプロゲステロン産生量の低値、 $25\mu M(=10,500\mu g/L)$ 以上のばく露区で P450sec 相対発現量の低値、StAR 相対発現量の高値が認められた。

また、フェンバレレート 25 、 $125\mu M(=10,500$ 、 $52,500\mu g/L)$ の濃度に 24 時間ばく露したラット由来顆粒膜細胞(一次培養)への影響が検討されている。その結果として、 $25\mu M(=10,500\mu g/L)$ 以上のばく露区でプロゲステロン産生量(基底状態)、プロゲステロン産生量(2 mg/L 卵胞刺激ホルモン刺激性)、プロゲステロン産生量(1 mM 8-Br-cAMP 刺激性)の低値が認められた。

また、フェンバレレート 1 、 5 、 25 、 125 、 $625\mu M(=420$ 、 $2,100$ 、 $10,500$ 、 $52,500$ 、 $262,500\mu g/L)$ の濃度に 24 時間ばく露したラット由来顆粒膜細胞(一次培養、卵胞刺激ホルモン 2 mg/L 共存下)への影響が検討されている。その結果として、 $5\mu M(=2,100\mu g/L)$ 以上のばく露区で P450sec 相対発現量の低値、 $25\mu M(=10,500\mu g/L)$ 以上のばく露区で、cAMP 発現量の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン産生の阻害

- He ら(2004)によって、フェンバレレート 1 、 5 、 25 、 $125\mu M(=420$ 、 $2,100$ 、 $10,500$ 、 $52,500\mu g/L)$ の濃度に 24 時間ばく露したヒト由来黄体形成顆粒細胞(一次培養、アカゲザル卵胞刺激ホルモン 200 ng/mL 共存下)への影響が検討されている。その結果として、 $5\mu M(=2,100\mu g/L)$ 以上のば

く露区でプロゲステロン産生量の低値、125 μ M(=52,500 μ g/L)の濃度区で cAMP 産生量の低値が認められた。

また、フェンバレレート 5、25、125 μ M(=2,100、10,500、52,500 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト由来黄体形成顆粒細胞(一次培養)への影響が検討されている。その結果として、5 μ M(=2,100 μ g/L)以上のばく露区でカルモジュリン産生量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン産生の阻害

(8) ライディッヒ腫瘍細胞への影響

- Qu ら(2012)によって、フェンバレレート 1、5、25、125 μ M(=420、2,100、10,500、52,500 μ g/L)の濃度に 24 時間(ヒト絨毛性ゴナドトロピン 0.1U/mL に 4 時間処理後)ばく露したマウス由来ライディッヒ腫瘍細胞 MLTC-1 への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=420 μ g/L)以上のばく露区でインシュリン様成長因子 IGF-1 mRNA 相対発現量の低値、25 μ M(=10,500 μ g/L)以上のばく露区でインシュリン様成長因子 IGF-1 産生量、プロゲステロン産生量の低値が認められた。

また、フェンバレレート 25 μ M(=10,500 μ g/L)の濃度に 24 時間(ヒト絨毛性ゴナドトロピン 0.1U/mL に 4 時間処理後)ばく露したマウス由来ライディッヒ腫瘍細胞 MLTC-1 への影響が検討されている。その結果として、細胞外シグナル調節キナーゼ 1/2 相対活性の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン産生の阻害

- Qu ら(2008)によって、フェンバレレート 1、5、25、125 μ M(=420、2,100、10,500、52,500 μ g/L)の濃度に 24 時間(コレラトキシシン 30ng/mL に 4 時間処理後)ばく露したマウス由来ライディッヒ腫瘍細胞 MLTC-1 への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=420 μ 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、フェンバレレート 1、5、25、125 μ M(=420、2,100、10,500、52,500 μ g/L)の濃度に 24 時間(フォルスコリン 10 μ M に 4 時間処理後)ばく露したマウス由来ライディッヒ腫瘍細胞 MLTC-1 への影響が検討されている。その結果として、5 μ M(=2,100 μ 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、フェンバレレート 1、5、25、125 μ M(=420、2,100、10,500、52,500 μ g/L)の濃度に 24 時間(8-ブロモ-cAMP 500 μ M に 4 時間処理後)ばく露したマウス由来ライディッヒ腫瘍細胞 MLTC-1 への影響が検討されている。その結果として、5 μ M(=2,100 μ 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、フェンバレレート 1、5、25、125 μ M(=420、2,100、10,500、52,500 μ g/L)の濃度に 24 時間(ヒト絨毛性ゴナドトロピン 0.1U/mL に 4 時間処理後)ばく露したマウス由来ライディッヒ腫瘍細胞 MLTC-1 への影響が検討されている。その結果として、5 μ M(=2,100 μ g/L)以上のばく露区でプロゲステロン産生量、P450sec mRNA 相対発現量、P450sec 相対発現量、StAR 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：ステロイドホルモン産生の阻害

参考文献

- Day K and Kaushik NK (1987) An assessment of the chronic toxicity of the synthetic pyrethroid, fenvalerate, to *Daphnia galeata mendotae*, using life tables. *Environmental Pollution*, 44 (1), 13-26.
- Pieters BJ and Liess M (2006) Maternal nutritional state determines the sensitivity of *Daphnia magna* offspring to short-term Fenvalerate exposure. *Aquatic Toxicology*, 76 (3-4), 268-277.
- McKee MJ and Knowles CO (1986) Effects of fenvalerate on biochemical parameters, survival, and reproduction of *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 12 (1), 70-84.
- Floyd EY, Geist JP and Werner I (2008) Acute, sublethal exposure to a pyrethroid insecticide alters behavior, growth, and predation risk in larvae of the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27 (8), 1780-1787.
- Pine MD, Hiney JK, Lee B and Dees WL (2008) The pyrethroid pesticide esfenvalerate suppresses the afternoon rise of luteinizing hormone and delays puberty in female rats. *Environmental Health Perspectives*, 116 (9), 1243-1247.
- Liu P, Meng XH, Wang H, Ji YL, Zhao M, Zhao XF, Xu ZM, Chen YH, Zhang C and Xu DX (2011) Effects of pubertal fenvalerate exposure on testosterone and estradiol synthesis and the expression of androgen and estrogen receptors in the developing brain. *Toxicology Letters*, 201 (2), 181-189.
- Arena AC, Fernandez CD, Porto EM, Bissacot DZ, Pereira OC and Kempinas WG (2008) Fenvalerate, a pyrethroid insecticide, adversely affects sperm production and storage in male rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 71 (23), 1550-1558.
- Zhao XF, Wang Q, Ji YL, Wang H, Liu P, Zhang C, Zhang Y and Xu DX (2011) Fenvalerate induces germ cell apoptosis in mouse testes through the Fas/FasL signaling pathway. *Archives of Toxicology*, 85 (9), 1101-1108.
- Zhang H, Wang H, Ji YL, Zhang Y, Yu T, Ning H, Zhang C, Zhao XF, Wang Q, Liu P and Xu DX (2010) Maternal fenvalerate exposure during pregnancy persistently impairs testicular development and spermatogenesis in male offspring. *Food and Chemical Toxicology*, 48 (5), 1160-1169.
- Guerra MT, de Toledo FC and Kempinas Wde G (2011) *In utero* and lactational exposure to fenvalerate disrupts reproductive function in female rats. *Reproductive Toxicology*, 32 (3), 298-303.
- Nassr AC, Arena AC, Toledo FC, Bissacot DZ, Fernandez CD, Spinardi-Barbisan AL, Pires PW and Kempinas WG (2010) Effects of gestational and lactational fenvalerate exposure on immune and reproductive systems of male rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 73 (13-14), 952-964.

- Zhang H, Wang H, Ji YL, Ning H, Yu T, Zhang C, Zhang Y, Zhao XF, Wang Q, Liu P, Meng XH and Xu DX (2009) Lactational fenvalerate exposure permanently impairs testicular development and spermatogenesis in mice. *Toxicology Letters*, 191 (1), 47-56.
- Zhang H, Wang H, Wang Q, Zhao XF, Liu P, Ji YL, Ning H, Yu T, Zhang C, Zhang Y, Meng XH and Xu DX (2010) Pubertal and early adult exposure to fenvalerate disrupts steroidogenesis and spermatogenesis in mice at adulthood. *Journal of Applied Toxicology*, 30 (4), 369-377.
- Giray B, Caglayan A, Erkekoglu P and Hincal F (2010) Fenvalerate exposure alters thyroid hormone status in selenium- and/or iodine-deficient rats. *Biological Trace Element Research*, 135 (1-3), 233-241.
- Chen H, Xiao J, Hu G, Zhou J, Xiao H and Wang X (2002) Estrogenicity of organophosphorus and pyrethroid pesticides. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 65 (19), 1419-1435.
- Go V, Garey J, Wolff MS and Pogo BG (1999) Estrogenic potential of certain pyrethroid compounds in the MCF-7 human breast carcinoma cell line. *Environmental Health Perspectives*, 107 (3), 173-177.
- Garey J and Wolff MS (1998) Estrogenic and antiprogesterone activities of pyrethroid insecticides. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 251 (3), 855-859.
- Kunimatsu T, Yamada T, Ose K, Sunami O, Kamita Y, Okuno Y, Seki T and Nakatsuka I (2002) Lack of (anti-) androgenic or estrogenic effects of three pyrethroids (esfenvalerate, fenvalerate, and permethrin) in the Hershberger and uterotrophic assays. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 35 (2 Pt 1), 227-237.
- Gao X, Yu L, Castro L, Moore AB, Hermon T, Bortner C, Sifre M and Dixon D (2010) An endocrine-disrupting chemical, fenvalerate, induces cell cycle progression and collagen type I expression in human uterine leiomyoma and myometrial cells. *Toxicology Letters*, 196 (3), 133-141.
- Saito K, Tomigahara Y, Ohe N, Isobe N, Nakatsuka I and Kaneko H (2000) Lack of significant estrogenic or antiestrogenic activity of pyrethroid insecticides in three *in vitro* assays based on classic estrogen receptor alpha-mediated mechanisms. *Toxicological Sciences*, 57 (1), 54-60.
- Kim IY, Shin JH, Kim HS, Lee SJ, Kang IH, Kim TS, Moon HJ, Choi KS, Moon A and Han SY (2004) Assessing estrogenic activity of pyrethroid insecticides using *in vitro* combination assays. *Journal of Reproduction and Development*, 50 (2), 245-255.
- Xu LC, Sun H, Chen JF, Bian Q, Song L and Wang XR (2006) Androgen receptor activities of *p,p'*-DDE, fenvalerate and phoxim detected by androgen receptor reporter gene assay. *Toxicology Letters*, 160 (2), 151-157.
- Sun H, Xu XL, Xu LC, Song L, Hong X, Chen JF, Cui LB and Wang XR (2007) Antiandrogenic activity of

pyrethroid pesticides and their metabolite in reporter gene assay. *Chemosphere*, 66 (3), 474-479.

Kim IY, Han SY, Kang TS, Lee BM, Choi KS, Moon HJ, Kim TS, Kang IH, Kwack SJ, Moon A, Ahn MY and Kim HS (2005) Pyrethroid insecticides, fenvalerate and permethrin, inhibit progesterone-induced alkaline phosphatase activity in T47D human breast cancer cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 68 (23-24), 2175-2186.

Sumida K, Saito K, Ooe N, Isobe N, Kaneko H and Nakatsuka I (2001) Evaluation of *in vitro* methods for detecting the effects of various chemicals on the human progesterone receptor, with a focus on pyrethroid insecticides. *Toxicology Letters*, 118 (3), 147-155.

Fei J, Qu JH, Ding XL, Xue K, Lu CC, Chen JF, Song L, Xia YK, Wang SL and Wang XR (2010) Fenvalerate inhibits the growth of primary cultured rat preantral ovarian follicles. *Toxicology*, 267 (1-3), 1-6.

Chen J, Chen H, Liu R, He J, Song L, Bian Q, Xu L, Zhou J, Xiao H, Dai G, Chang HC and Wang X (2005) Effects of fenvalerate on progesterone production in cultured rat granulosa cells. *Reproductive Toxicology*, 20 (2), 195-202.

He J, Chen J, Liu R, Wang S, Song L, Chang HC and Wang X (2004) Alterations of FSH-stimulated progesterone production and calcium homeostasis in primarily cultured human luteinizing-granulosa cells induced by fenvalerate. *Toxicology*, 203 (1-3), 61-68.

Qu JH, Fei J, Hong X, Chen JF, Gu AH, Sun H, Xu XL, Song L, Wang SL and Wang XR (2012) Involvement of IGF-I signaling pathway in the regulation of steroidogenesis in mouse Leydig cells treated with fenvalerate. *Toxicology*, 292 (2-3), 151-155.

Qu JH, Hong X, Chen JF, Wang YB, Sun H, Xu XL, Song L, Wang SL and Wang XR (2008) Fenvalerate inhibits progesterone production through cAMP-dependent signal pathway. *Toxicology Letters*, 176 (1), 31-39.

Song L, Wang YB, Sun H, Yuan C, Hong X, Qu JH, Zhou JW and Wang XR (2008) Effects of fenvalerate and cypermethrin on rat sperm motility patterns *in vitro* as measured by computer-assisted sperm analysis. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 71 (5), 325-332.

Meng XH, Liu P, Wang H, Zhao XF, Xu ZM, Chen GH and Xu DX (2011) Gender-specific impairments on cognitive and behavioral development in mice exposed to fenvalerate during puberty. *Toxicology Letters*, 203 (3), 245-251.