

# メソミル (CAS no. 16752-77-5)

## 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

メソミル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を示すことが示唆され、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、プロゲステロン作用及び抗プロゲステロン作用を示すことが示唆された。

### (1) 生殖影響

- Shalaby ら(2011)によって、メソミル 0.5、1.0mg/kg/day を 17～19 週齢から 65 日間経口投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、1.0mg/kg/day のばく露群で精巣絶対重量、精囊絶対重量、前立腺絶対重量、精巣上体中精子数、運動精子率、血清中テストステロン濃度の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

- Mahgoub と El-Medany (2001)によって、メソミル 17mg/kg/day を 60 日間経口投与した雄 Wistar ラットの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、血清中テストステロン濃度の低値、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、黄体形成ホルモン濃度及びプロラクチン濃度の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

### (2) エストロゲン作用

- Klotz ら(1997)によって、メソミル 0.1μM(=16.2μg/L)の濃度に 18 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7(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、メソミルは、ルシフェラーゼの発現を誘導した。

また、メソミル 0.1μM(=16.2μg/L)の濃度に 18 時間ばく露した Ishikawa 子宮内膜がん細胞(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ルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。

### (3) 抗エストロゲン作用

- Klotz ら(1997)によって、メソミル 0.1μM(=16.2μg/L)の濃度に 18 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7(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、メソミルは、 $17\beta$ -エストラジオール  $0.5\text{nM}$  によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、メソミル  $0.1\mu\text{M}(=16.2\mu\text{g/L})$  の濃度に 18 時間ばく露した Ishikawa 子宮内膜がん細胞(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、メソミルは、 $17\beta$ -エストラジオール  $1\text{nM}$  によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、メソミルについて、ヒト乳がん細胞 MCF-7 中の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、メソミルは、 $10\mu\text{M}(=1,620\mu\text{g/L})$  の濃度で標識  $17\beta$ -エストラジオール  $0.5\text{nM}$  による結合を阻害した。

#### (4) プロゲステロン作用

- Klotz ら(1997)によって、メソミル  $0.1\mu\text{M}(=16.2\mu\text{g/L})$  の濃度に 18 時間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D(ヒトプロゲステロン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(プロゲステロン応答性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、メソミルは、ルシフェラーゼの発現を誘導した。

#### (5) 抗プロゲステロン作用

- Klotz ら(1997)によって、メソミル  $0.1\mu\text{M}(=16.2\mu\text{g/L})$  の濃度に 18 時間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D (ヒトプロゲステロン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(プロゲステロン応答性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、メソミルは、プロゲステロン(プロメゲストンと思われる)  $1\text{nM}$  によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、メソミルについて、ヒト乳がん細胞 T47D 中のヒトプロゲステロ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、メソミルは、 $1\mu\text{M}(=162\mu\text{g/L})$  の濃度で標識プロメゲストン  $1\text{nM}$  による結合を阻害した。

## 参考文献

- Shalaby MA, El Z, H Y and Ziada RM (2010) Reproductive toxicity of methomyl insecticide in male rats and protective effect of folic acid. *Food and Chemical Toxicology*, 48 (11), 3221-3226.
- Mahgoub AA and El-Medany AH (2001) Evaluation of chronic exposure of the male rat reproductive system to the insecticide methomyl. *Pharmacological Research*, 44 (2), 73-80.
- Kaplan AM and Sherman H (1977) Toxicity studies with methyl N-[[[(methylamino)carbonyl]oxy]-ethanimidothioate. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 40 (1), 1-17.
- Klotz DM, Arnold SF and McLachlan JA (1997) Inhibition of 17 beta-estradiol and progesterone activity in human breast and endometrial cancer cells by carbamate insecticides. *Life Sciences*, 60 (17), 1467-1475.
- Andersen HR, Vinggaard AM, Rasmussen TH, Gjermansen IM and Bonfeld-Jorgensen EC (2002) Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity *in vitro*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 179 (1), 1-12.
- Rull RP, Ritz B and Shaw GM (2006) Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. *American Journal of Epidemiology*, 163 (8), 743-753.

(平成 24 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)