

化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の 信頼性評価結果(案)

平成 22 年度及び平成 23 年度に開催した「化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告の信頼性評価作業班会議」において、13 物質に関する信頼性評価の結果をとりまとめたので、以下に示す。(信頼性評価の結果の詳細については、別添参照)

○ 平成 22 年度に実施した 13 物質の信頼性評価のまとめ

(1)内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る物質(7 物質)

- *アクリルアミド：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たため
- *アラクロール：動物試験の報告において、魚類の血中ホルモン濃度、ほ乳類の甲状腺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、エストロゲン様作用を持つことが示唆されたため
- *2,4-ジクロロフェノキシ酢酸(2,4-D)：動物試験の報告において、魚類の内分泌系への影響、ほ乳類の発達及び甲状腺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、アンドロゲン様作用及び抗甲状腺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、ばく露歴と血中ホルモン濃度等に関連性が認められたため
- *テトラブロモビスフェノール A：動物試験の報告において、ほ乳類の甲状腺への影響、両生類の甲状腺及び発達への影響、魚類の血中ホルモン濃度及び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、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、抗プロゲステロン様作用、甲状腺ホルモン様作用及び抗甲状腺ホルモン様作用を持つことが示唆されたため
- *ナフタレン：試験管内試験の報告において、魚類精巣組織への影響(アンドロゲン様作用)を示すことが示唆されたため
- *モリネート：動物試験の報告において、ほ乳類の生殖への影響を示すことが示唆されたため
- *りん酸トリフェニル：疫学的調査の報告において、ばく露歴と血中ホルモン濃度及び精液中精子濃度とに関連性が認められたため

(2)現時点では試験対象物質にしない物質(6物質)

以下の6物質については、今回の信頼性評価の対象となった報告では、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠が得られなかったため、現時点では試験対象物質としない。

*アクリル酸

*ジノカップ

*テトラクロロベンゼン

*トリクロロベンゼン

*フタル酸ジメチル

*メルカプト酢酸

I. アクリルアミド

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

アクリルアミドの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響及び発達影響の有無に関する報告がある。

(1)生殖影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Wang ら(2010)によって、アクリルアミド 5、10mg/kg/day を 8 週間連続経口投与した 21 日齢雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、10mg/kg/day のばく露群で投与期間中の精巣上体尾部中精子数の低値、精細管中ライディッヒ細胞数の高値、血清中テストステロン濃度の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、精巣上体尾部中精子数の低値、精細管中ライディッヒ細胞数の高値、血清中テストステロン濃度の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

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

②Woo ら(2007)によって、アクリルアミド 21.5mg/kg/day を 5 週間連続飲水投与した 6 週齢雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、摂餌量の低値、体重の低値、脳絶対重量の低値、肝臓絶対重量の低値、精巣相対重量の低値、脳相対重量の高値、精巣上体絶対重量の高値、坐骨神経の軸索変性重篤度(スコア、軸索変性率、軸索ミエリン化率)の高値、三叉神経の神経節細胞における中心性色質融解の重篤度スコアの高値、精巣障害の重篤度(生殖細胞剥離重篤度スコア、精細管変性率)の高値、精巣上体障害の重篤度(精巣上体管での細胞残片スコア)の高値、小脳のシナプトフィジン異常発現スコア(免疫抗体法で斑点として検出)の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、精巣相対重量の低値、精巣上体絶対重量の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。

注：信頼性評価を実施した報告について作用の区分ごとに分類し、信頼性評価の結果として「試験対象物質として選定する根拠として認められる報告」、「内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告」及び「試験対象物質として選定する根拠として認められない報告」に区分した。報告ごとに、著者名、公表年、試験概要及び信頼性評価結果を記載し、作用の認められた濃度・用量の低い順に掲載した。なお、疫学的調査に関する報告については公表年の古い順に掲載した。

「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：アンドロゲン様作用

- ③Zenick ら(1986)によって、アクリルアミド 25、50、100ppm(飲水中濃度)を交配 2 週間前(80~90 週齢)から妊娠、出産、離乳まで連続飲水投与した雌 LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、50ppm 以上のばく露群で 14 日齢雄新生仔体重の低値、21 日齢雌新生仔体重の低値が認められたが、妊娠率、1 日齢同腹新生仔数、1 及び 21 日齢新生仔生存率には影響が認められなかった。

また、アクリルアミド 50、100ppm(飲水中濃度)を 13 週齢以上から最長 10 週間連続飲水投与した雄 LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、投与期間中(投与開始 9 週間後)の交尾行動試験において、100ppm のばく露群で射精液中精子数の低値、マウント回数の高値、挿入回数の高値が認められた。投与終了後の非ばく露雌との交配試験において、100ppm のばく露群で妊孕率の低値、着床後胚消失率の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、射精液中精子数の低値、マウント回数の高値、挿入回数の高値、妊孕率の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用

- ④Sakamoto と Hashimoto(1986)によって、アクリルアミド 0.3、0.6、0.9、1.2mM(=66、133、199、265mg/L 飲水中濃度)を 4 週間連続飲水投与した雄 ddY マウスへの影響が検討されている。その結果として、投与終了後の非ばく露雌との交配試験において、0.6 及び 0.9mM(=133 及び 199mg/L)のばく露群で精巣上体中精子数の高値(ただし、1.2mM(=265mg/L)群では低値)、0.9mM(=199mg/L)以上のばく露群で同腹胎仔数の低値が認められた。1.2mM(=265mg/L)のばく露群で妊孕率の低値、同腹吸収胚数の高値、形態異常精子率の高値が認められた。

また、アクリルアミド 1.2mM(=265mg/L 飲水中濃度)を 4 週間連続飲水投与した雄 ddY マウスへの影響が検討されている。その結果として、投与終了後の非ばく露雌との交配試験において、出産率の低値、同腹新生仔数の低値が認められた。

また、アクリルアミド飲水中濃度 1.2mM(=265mg/L)を 4 週間連続飲水投与した雌 ddY マウスへの影響が検討されている。その結果として、投与終了後の非ばく露雄との交配試験において、同腹吸収胚数の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、精巣上体中精子数の高値、妊孕率の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物

質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

⑤Smithら(1986)によって、アクリルアミド 1.5、2.8、5.8mg/kg/day を 72 日間連続飲水投与した成熟雄 LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、投与終了後の非ばく露雌との交配試験において、2.8mg/kg/day 以上のばく露群で着床後胚消失率の高値、5.8mg/kg/day のばく露群で着床前胚消失率の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、着床後胚消失率の高値、着床前胚消失率の高値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：毒性

⑥Fieldら(1990)によって、アクリルアミド 2.5、7.5、15mg/kg/day を妊娠 6 日目から 20 日目まで連続経口投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、15mg/kg/day のばく露群で母動物増加体重の低値が認められたが、妊娠率、母動物子宮絶対重量、母動物肝臓絶対及び相対重量、着床部位数、胚吸収率、胚吸収を伴う妊娠率、生存胎仔数、雄胎仔体重、雌胎仔体重、胎仔奇形率、胎仔奇形を伴う妊娠率、胎仔変異率、胎仔変異を伴う妊娠率、胎仔過剰肋骨発生率、胎仔過剰肋骨発生を伴う妊娠率には影響が認められなかった。

また、アクリルアミド 3、15、45mg/kg/day を妊娠 6 日目から 17 日目まで連続経口投与した Swiss CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、15mg/kg/day 以上のばく露群で母動物子宮絶対重量の低値、15mg/kg/day のばく露群で胚吸収を伴う妊娠率の高値、45mg/kg/day のばく露群で母動物増加体重の低値、雌雄胎仔体重の低値が認められたが、妊娠率、母動物肝臓絶対及び相対重量、着床部位数、胚吸収率、生存胎仔数、胎仔奇形率、胎仔奇形を伴う妊娠率、胎仔変異率、胎仔変異を伴う妊娠率、胎仔過剰肋骨発生率、胎仔過剰肋骨発生を伴う妊娠率には影響が認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験動物の入手先に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、母動物増加体重の低値、母動物子宮絶対重量の低値、胚吸収を伴う妊娠率の高値、雌雄胎仔体重の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：生殖毒性

⑦Ghanayemら(2010)によって、アクリルアミド 35mg/kg/day を 5 日間連続経口投与した雄

C57BL/6J マウスへの影響が検討されている。その結果として、投与終了後の非ばく露雌との交配試験において、妊孕率の低値、同腹着床数の低値、同腹生存着床数の低値、同腹吸収胚数の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、妊孕率の低値、同腹着床数の低値、同腹生存着床数の低値、同腹吸収胚数の高値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。

「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：生殖毒性

⑧Chapin ら(1995)によって、アクリルアミド 3、10、30ppm(飲水中濃度)を 21 週間連続飲水投与した雄 Swiss CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、投与終了後の非ばく露雌との交配試験において、30ppm のばく露群で生存胎仔数の低値、初期吸収胚数の高値、着床後胚総消失数の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、生存胎仔数の低値、初期吸収胚数の高値、着床後胚総消失数の高値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：毒性

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

⑨Ty1 ら(2000)によって、アクリルアミド 0.5、2、5mg/kg/day を交配 10 日前(4 週齢以上)から 10 週間連続飲水投与した雌雄 F344 ラット F₀ への影響が検討されている。その結果として、0.5mg/kg/day 以上のばく露群で雌雄の投与期間中の増加体重の低値、5mg/kg/day のばく露群で雌の妊娠期間及び哺乳期間中の増加体重の低値、同腹着床部位数の低値、着床後同腹胚消失率の低値、同腹生存仔数(0 日齢)の低値、新生仔生存率(4 日齢)の低値、新生仔体重(14、21、28 日齢)の低値、同腹総着床数の低値、着床前胚消失率の低値、同腹生存着床数の低値、着床後胚消失率の低値、同腹死亡着床数の高値が認められた。

また、アクリルアミド 0.5、2、5mg/kg/day を交配前 10 日前(5~6 週齢)から 10 週間連続飲水投与した雌雄 F344 ラット F₁ への影響が検討されている。その結果として、2mg/kg/day 以上のばく露群で雌の妊娠期間中の増加体重の低値、5mg/kg/day のばく露群で雄の投与期間中の増加体重の低値、雌の哺乳期間中の増加体重の低値、同腹着床部位数の低値、同腹生存仔数(0 日齢)の低値、新生仔生存率(4 日齢)の低値、新生仔体重(14 日齢)の低値、雄の頭位傾斜発生率の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials

and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、増加体重の低値、同腹着床部位数の低値、着床後同腹胚消失率の低値、同腹生存仔数の低値、新生仔生存率の低値、新生仔体重の低値、同腹総着床数の低値、着床前胚消失率の低値、同腹生存着床数の低値、着床後胚消失率の低値、同腹死亡着床数の高値、雄の頭位傾斜発生率の高値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：生殖毒性

⑩Lafferty ら(2004)によって、アクリルアミド 2、15mg/kg/day を 7 日間連続飲水投与した 8 週齢雄 F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、2mg/kg/day 以上のばく露群で(精巢中皮細胞、甲状腺濾胞細胞、副腎髄質細胞における)細胞増殖率(DNA 合成量)の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、細胞増殖率の高値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：DNA 合成

⑪Yang ら(2005)によって、アクリルアミド 5、15、30、45、60mg/kg/day を 5 日間連続経口投与した 11 週齢雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、5mg/kg/day 以上のばく露群で精巢上体中精子数の低値、ライディッヒ細胞のテストステロン分泌能(培養液中濃度)の低値、頭部・尾部欠損精子発生率の高値が認められた。30mg/kg/day のばく露群で血清中テストステロン濃度の低値、ライディッヒ細胞生存率の低値が認められた。

「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた溶媒、被験物質の入手先及び純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用

⑫Sublet ら(1989)によって、アクリルアミド 5、15、30、45、60mg/kg/day を 5 日間連続経口投与した 90~100 日齢雄 LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、投与終了 1 週間後の非ばく露雌との交配試験において、15mg/kg/day 以上のばく露群で妊孕率の低値、着床前胚消失率の高値が認められた。投与終了 2 週間後の非ばく露雌との交配試験において、15mg/kg/day 以上のばく露群で着床後胚消失率の高値、45mg/kg/day 以上のばく露群で着床前胚消失率の高値、60mg/kg/day のばく露群で妊孕率の低値が認められた。投与終了 3 週間後の非ばく露雌との交配試験において、15mg/kg/day 以上のばく露群で着床後胚消失率の高値、45mg/kg/day 以上のばく露

群で妊孕率の低値、着床前胚消失率の高値が認められた。投与終了 4 週間後の非ばく露雌との交配試験において、60mg/kg/day のばく露群で妊孕率の低値、着床前及び着床後胚消失率の高値が認められた。

また、アクリルアミド 15、45mg/kg/day を 5 日間連続経口投与した 90~100 日齢雄 LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、投与終了 1 週間後の非ばく露雌との交配試験において、15mg/kg/day 以上のばく露群で出産率の低値、45mg/kg/day のばく露群で子宮内精子検出率の低値が認められたが、射精精子パラメータ(精子数、運動精子率、曲線運動速度、直線運動性、直線運動速度)には影響が認められなかった。投与終了 3 週間後の非ばく露雌との交配試験において、45mg/kg/day のばく露群で出産率の低値、射精精子パラメータ(曲線運動速度)の低値が認められたが、その他の射精精子パラメータ(精子数、運動精子率、直線運動性、直線運動速度)、精子検出率(膈内、子宮内)には影響が認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、妊孕率の低値、着床前胚消失率の高値、着床後胚消失率の高値、出産率の低値、子宮内精子検出率、射精精子パラメータの低値の低値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：その他の作用(毒性)

⑬Tyl ら(2000)によって、アクリルアミド 5、15、30、45、60mg/kg/day を 5 日間連続経口投与した 11 週齢雄 LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、投与終了 3 日後(投与開始 8 日後)の非ばく露雌との交配試験において、15mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重の低値、30mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値、45mg/kg/day 以上のばく露群で着床数の低値、吸収胚発生率(妊娠数換算)の高値、死亡胚発生率(妊娠数換算)の高値、着床後消失胚発生率(妊娠数換算)の高値、60mg/kg/day のばく露群で後脚握力の低値、精巣上体中精子のビート・クロス頻度(beat cross frequency)の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、試験結果の記載に矛盾があることから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、増加体重の低値、体重の低値、着床数の低値、吸収胚発生率の高値、死亡胚発生率の高値、着床後消失胚発生率の高値、後脚握力の低値、精巣上体中精子のビート・クロス頻度の高値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：毒性

⑭Costa ら(1992)によって、アクリルアミド 25、50mg/kg/day を 8 日間連続腹腔内投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、25mg/kg/day 以上のばく露群で後肢開脚距離の

高値、50mg/kg/day のばく露群で体重の低値、ロータロッド試験における落下までの耐久時間の低値が認められた。

また、アクリルアミド 50mg/kg/day を 7 日間連続腹腔内投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、精管中精子数の低値が認められたが、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、精巣中蛋白質濃度、精子細胞生存率には影響が認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度、投与液の調整方法、試験動物の飼育条件に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、後肢開脚距離の高値、体重の低値、ロータロッド試験における落下までの耐久時間の低値、精管中精子数の低値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：生殖毒性

(2)発達影響

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

①Garey と Paule(2007)によって、アクリルアミド 0.1、0.3、1、5mg/kg/day を妊娠 6 日目から出産日まで雌 F344 ラットに連続経口投与、更に新生仔に 1 日齢から 22 日齢まで連続経口投与、更に離乳仔に 85 日齢まで連続飲水投与した仔動物への影響が検討されている。その結果として 5mg/kg/day のばく露群で増加反復学習試験(1~8 ヶ月齢)における強化因子獲得数の低値、応答速度の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験動物の入手先及び被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、増加反復学習試験における強化因子獲得数の低値、応答速度の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：神経毒性

②Garey と Paule(2010)によって、アクリルアミド 0.1、0.3、1、5mg/kg/day を妊娠 6 日目から出産日まで雌 F344 ラットに連続経口投与、更に新生仔に 1 日齢から 22 日齢まで連続経口投与、更に離乳仔に 85 日齢まで連続飲水投与した仔動物への影響が検討されている。その結果として 5mg/kg/day のばく露群で増加反復学習試験(1~8 ヶ月齢)における完了率の低値、応答速度の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価され

た。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、増加反復学習試験における完了率の低値、応答速度の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：神経毒性

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

③Khanna ら(1988)によって、アクリルアミド 0.3mg/kg/day を低蛋白質餌条件下で妊娠 6 日目から出産後 21 日目まで連続経口投与した Wistar ラットが出産した新生仔への影響が検討されている。その結果として、22 日齢体重の低値、線条体中ドーパミン受容体濃度の低値、前頭葉中ベンゾジアゼピン受容体濃度の低値、眼瞼開裂日の遅延、耳介展開日の遅延、上顎切歯萌出日の遅延、頭上げ前進移動(forward locomotion with head up)能獲得日の遅延、平面立ち直り反射(surface righting)能獲得日の遅延、空中立ち直り反射(air righting)能獲得日の遅延が認められた。

また、アクリルアミド 0.3mg/kg/day を普通餌条件下で妊娠 6 日目から出産後 21 日目まで連続経口投与した Wistar ラットが出産した新生仔への影響が検討されている。その結果として、22 日齢体重、22 日齢線条体中ドーパミン受容体濃度、22 日齢前頭葉中ベンゾジアゼピン受容体濃度、眼瞼開裂日、耳介展開日、上顎切歯萌出日、頭上げ前進移動(forward locomotion with head up)能獲得日、平面立ち直り反射(surface righting)能獲得日、空中立ち直り反射(air righting)能獲得日、背部被毛発達日には影響が認められなかった。

「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先及び純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：神経毒性

④Ali ら(1984)によって、アクリルアミド 10mg/kg/day を 8~10 週齢から 10 日間連続腹腔内投与した雄 F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、前頭葉中ドーパミン濃度の低値、前頭葉中ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の低値、前頭葉中セロトニン濃度の高値、前頭葉中 5-ヒドロキシインドール酢酸濃度の高値、線条体中 5-ヒドロキシインドール酢酸濃度の高値、海馬中 5-ヒドロキシインドール酢酸濃度の高値、脳幹中 5-ヒドロキシインドール酢酸濃度の高値、視床下部中 5-ヒドロキシインドール酢酸濃度の高値が認められた。

また、アクリルアミド 10、20mg/kg/day を 8~10 週齢から 20 日間連続腹腔内投与した雄 F344 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 のばく露群で血清中テストステロンの低値、血清中プロラクチン濃度の低値、前頭葉中 Met-エンケファリン濃度の高値が認められた。

また、アクリルアミド 50、100mg/kg を 8~10 週齢で単回腹腔内投与した雄 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 以上のばく露群で前頭葉中 5-ヒドロキシ

インドール酢酸濃度の高値、線条体中 5-ヒドロキシインドール酢酸濃度の高値、海馬中 5-ヒドロキシインドール酢酸濃度の高値、脳幹中 5-ヒドロキシインドール酢酸濃度の高値、視床下部中 β エンドルフィン濃度の高値、50mg/kg/day のばく露群で線条体中ニューロテンシン濃度の高値、100mg/kg/day のばく露群で前頭葉中セロトニン濃度の高値、脳幹中セロトニン濃度の高値、線条体中ホモバニリン濃度の高値が認められた。

「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験動物の入手先、被験物質の入手先及び純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：その他の作用

⑤Garey ら(2005)によって、アクリルアミド 0.5、1、2.5、5、10mg/kg/day を妊娠 7 日目から出産日まで雌 F344 ラットに連続経口投与、更に新生仔に 1 日齢から 22 日齢まで連続経口投与した仔動物への影響が検討されている。その結果として 2.5mg/kg/day のばく露群のみで 1 日齢同腹新生仔数の低値、10mg/kg/day のばく露群で負の走地性試験における 180° 回転行動潜時(10 日齢)の低値、雌雄耳介展開日の遅延が認められたが、母動物摂餌量、母動物飲水量、母動物増加体重、母動物妊娠率、同腹仔数、新生仔性比、出産日、雌雄仔動物体重(1~22 日齢)、雌雄仔動物眼瞼開裂及び被毛発達日、仔動物正向反射持続時間(4、5、6、7 日齢)、仔動物後脚ぶら下がり持続時間(12、13、14、15、16 日齢)、仔動物オープンフィールド試験不活性時間(18、19 日齢)、仔動物オープンフィールド試験総活性(18、19 日齢)、仔動物回転運動試験における落下潜時(21、22 日齢)には影響が認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、1 日齢同腹新生仔数の低値、負の走地性試験における 180° 回転行動潜時の低値、雌雄耳介展開日の遅延について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：発達影響

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、ほ乳類の生殖への影響を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 1 に示した。

表1 信頼性評価のまとめ

物質名：アクリルアミド

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1) 生殖影響	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用	①Wang ら(2010)	○	○P	○
	アンドロゲン様作用	②Woo ら(2007)	○	○P	○
	アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用	③Zenick ら(1986)	○	○P	○
	アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用	④Sakamoto と Hashimoto(1986)	○	○P	○
	毒性	⑤Smith ら(1986)	○	?	—
	生殖毒性	⑥Field ら(1990)	△	?	—
	生殖毒性	⑦Ghanayem ら(2010)	○	?	—
	毒性	⑧Chapin ら(1995)	○	?	—
	生殖毒性	⑨Tyl ら(2000)	○	×	×
	DNA 合成	⑩Lafferty ら(2004)	○	×	×
	抗アンドロゲン様作用	⑪Yang ら(2005)	×	—	×
	毒性	⑫Sublet ら(1989)	○	×	×
	毒性	⑬Tyl ら(2000)	△	×	×
	生殖毒性	⑭Costa ら(1992)	△	×	×
(2) 発達影響	神経毒性	①Garey と Paule(2007)	△	?	—
	神経毒性	②Garey と Paule(2010)	○	?	—
	神経毒性	③Khanna ら(1988)	×	—	×
	その他の作用	④Ali ら(1984)	×	—	×
	発達影響	⑤Garey ら(2005)	○	×	×
今後の対応案	動物試験の報告において、ほ乳類の生殖への影響を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。				

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作

用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、
—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

Wang H, Huang P, Lie T, Li J, Hutz RJ, Li K and Shi F (2010) Reproductive toxicity of acrylamide-treated male rats. *Reproductive Toxicology*, 29 (2), 225-230.((1)本文中の作用の区分①報告の番号を示す。以下同じ。)

Woo GH, Shibutani M, Kuroiwa K, Lee KY, Takahashi M, Inoue K, Fujimoto H and Hirose M (2007) Lack of preventive effects of dietary fibers or chlorophyllin against acrylamide toxicity in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 45 (8), 1507-1515.((1)②)

Zenick H, Hope E and Smith MK (1986) Reproductive toxicity associated with acrylamide treatment in male and female rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 17 (4), 457-472.((1)③)

Sakamoto J and Hashimoto K (1986) Reproductive toxicity of acrylamide and related compounds in mice effects on fertility and sperm morphology. *Archives of Toxicology*, 59 (4), 201-205.((1)④)

Smith MK, Zenick H, Preston RJ, George EL and Long RE (1986) Dominant lethal effects of subchronic acrylamide administration in the male Long-Evans rat. *Mutation Research*, 173 (4), 273-277.((1)⑤)

Field EA, Price CJ, Sleet RB, Marr MC, Schwetz BA and Morrissey RE (1990) Developmental toxicity evaluation of acrylamide in rats and mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 14 (3), 502-512.((1)⑥)

Ghanayem BI, Bai R, Kissling GE, Travlos G and Hoffler U (2010) Diet-induced obesity in male mice is associated with reduced fertility and potentiation of acrylamide-induced reproductive toxicity. *Biology of Reproduction*, 82 (1), 96-104.((1)⑦)

Chapin RE, Fail PA, George JD, Grizzle TB, Heindel JJ, Harry GJ, Collins BJ and Teague J (1995) The reproductive and neural toxicities of acrylamide and three analogues in Swiss mice, evaluated using the continuous breeding protocol. *Fundamental and Applied Toxicology*, 27 (1),

9-24.((1)⑧)

Tyl RW, Friedman MA, Losco PE, Fisher LC, Johnson KA, Strother DE and Wolf CH (2000) Rat two-generation reproduction and dominant lethal study of acrylamide in drinking water. *Reproductive Toxicology*, 14 (5), 385-401.((1)⑨)

Lafferty JS, Kamendulis LM, Kaster J, Jiang J and Klaunig JE (2004) Subchronic acrylamide treatment induces a tissue-specific increase in DNA synthesis in the rat. *Toxicology Letters*, 154 (1-2), 95-103.((1)⑩)

Yang HJ, Lee SH, Jin Y, Choi JH, Han DU, Chae C, Lee MH and Han CH (2005) Toxicological effects of acrylamide on rat testicular gene expression profile. *Reproductive Toxicology*, 19 (4), 527-534.((1)⑪)

Sublet VH, Zenick H and Smith MK (1989) Factors associated with reduced fertility and implantation rates in females mated to acrylamide-treated rats. *Toxicology*, 55 (1-2), 53-67.((1)⑫)

Tyl RW, Marr MC, Myers CB, Ross WP, and Friedman MA (2000) Relationship between acrylamide reproductive and neurotoxicity in male rats. *Reproductive Toxicology*, 14 (2), 147-157.((1)⑬)

Costa LG, Deng H, Gregotti C, Manzo L, Faustman EM, Bergmark E and Calleman CJ (1992) Comparative studies on the neuro- and reproductive toxicity of acrylamide and its epoxide metabolite glycidamide in the rat. *Neurotoxicology*, 13 (1), 219-224.((1)⑭)

Garey J and Paule MG (2007) Effects of chronic low-dose acrylamide exposure on progressive ratio performance in adolescent rats. *Neurotoxicology*, 28 (5), 998-1002.((2)①)

Garey J and Paule MG (2010) Effects of chronic oral acrylamide exposure on incremental repeated acquisition (learning) task performance in Fischer 344 rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 32 (2), 220-225.((2)②)

Khanna VK, Husain R and Seth PK (1988) Low protein diet modifies acrylamide neurotoxicity. *Toxicology*, 49 (2-3), 395-401.((2)③)

Ali SF, Hong J-S, Wilson WE, Uphouse LL and Bondy SC (1984) Effect of acrylamide on neurotransmitter metabolism and neuropeptide levels in several brain regions and upon circulating hormones. *Archives of Toxicology*, 52 (1), 35-43.((2)④)

Garey J, Ferguson SA and Paule MG (2005) Developmental and behavioral effects of acrylamide in Fischer 344 rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 27 (4), 553-563.((2)⑤)

II. アラクロール

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

アラクロールの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、甲状腺影響、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、抗プロゲステロン様作用、抗アポトーシス作用の有無に関する報告及び疫学的調査に関する報告がある。

(1)生態影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Yiら(2007b)によって、アラクロール 1、4、16、63、250、500 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に 60 日間ばく露した幼若雄キンギョ(*Carassius auratus*)への影響が検討されている。その結果として、1 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で生殖腺指数の低値、血漿中テストステロン濃度の低値、血漿中 17 β エストラジオール濃度の高値、1、4、16、63、500 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ活性の高値(250 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で低値)、1 $\mu\text{g/L}$ のばく露区のみで肝臓中 UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ活性の高値(4、16、63、250、500 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で低値)、4、16、250、500 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓指数の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、飼育水の交換頻度(換水条件)に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血漿中テストステロン濃度の低値、血漿中 17 β エストラジオール濃度の高値などにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、エストロゲン様作用

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

②Yiら(2007a)によって、アラクロール 1、4、16、63、250、500 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に 60 日間ばく露した幼若雄キンギョ(*Carassius auratus*)への影響が検討されている。その結果として、1 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で生殖腺指数の低値、肝臓指数の低値、肝臓中スーパーオキシドディスムターゼ活性の高値、1、4、16、63、500 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ活性の高値(250 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で低値)、1、63、250、500 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中グルタチオン濃度の高値(16 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で低値)、4、16 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で肝臓中方ラーゼ活性の低値(63、250、500 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で高値)が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、各濃度区の動物数に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、生殖腺指数の低値、肝臓指数の低値、肝臓中スーパーオキシドディスムターゼ活性の高値、

肝臓中グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ活性の高値(一部低値)、肝臓中グルタチオン濃度の高値(一部低値)、肝臓中方ラーゼ活性の低値(一部高値)について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：毒性影響

- ③Oris ら(1991)によって、アラクロール 2,000、4,000、6,000、8,000、10,000 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に 12 時間齢以内からばく露した幼生ニセネコゼミジンコ(*Ceriodaphnia dubia*)への影響が検討されている。その結果として、7 日間 IC_{50} 値 2,500 又は 4,300 $\mu\text{g/L}$ の濃度で総出産仔数の低値、4 日間 IC_{50} 値 5,900 又は 7,300 $\mu\text{g/L}$ の濃度で総出産仔数の低値、48 時間 LC_{50} 値 7,900 $\mu\text{g/L}$ の濃度で死亡率の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験生物の入手先、溶剤の使用の有無に関する記載がないこと、結果が一覧表としてのみ記載されていることから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、総出産仔数の低値、総出産仔数の低値、死亡率の高値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。

「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

- ④Kashian と Dodson(2002)によって、アラクロール 100 $\mu\text{g/L}$ (設定値)までの濃度に最長 12 日間ばく露した成熟雌オオミジンコ(*Daphnia magna*)への影響が検討されているが、新生仔雄性比、出産率、体長、生存率には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、新生仔雄性比、出産率、体長、生存率には影響は認められなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：

(2)甲状腺影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

- ①Wilson ら(1996)によって、アラクロール 126 mg/kg/day を 28 日間混餌投与した雄 LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中サイロキシン濃度の低値、肝臓絶対重量の高値、肝臓中 UDP グルクロニルトランスフェラーゼ活性の高値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、びまん性甲状腺濾胞細胞肥大発生率の高値が認められたが、甲状腺絶対重量、血清中トリヨードサ

イロニン濃度には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験動物の週齢に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中サイロキシン濃度の低値、肝臓中 UDP グルクロニルトランスフェラーゼ活性の高値血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値などにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

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)エストロゲン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Burow ら(1999)によって、アラクロール $1\mu\text{M}(=270\mu\text{g/L})$ に 18 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にヒトエストロゲン受容体応答性配列を有する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、アラクロールは、ルシフェラーゼの発現を誘導した。また、この発現誘導は抗エストロゲン剤 ICI 182780 100nM によって阻害された。

また、アラクロール $1\mu\text{M}(=270\mu\text{g/L})$ に 5 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されている。その結果として、アラクロールは、エストロゲン応答性 Bcl-2 の発現を誘導した。また、この発現誘導は ICI 182780 100nM によって阻害された。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ルシフェラーゼの発現を誘導したこと、発現誘導は抗エストロゲン剤 ICI 182780 100nM によって阻害されたこと、エストロゲン応答性 Bcl-2 の発現を誘導したことなどにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

②Klotz ら(1996)によって、アラクロール 0.1、1、 $10\mu\text{M}(=27、270、2,698\mu\text{g/L})$ に over night ばく露した酵母 BJ2407 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にヒトエストロゲン受容体応答性配列を有する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、アラクロールは、 $1\mu\text{M}(=270\mu\text{g/L})$ 以上の濃度で β ガラクトシダーゼの発現を誘導した。

また、アラクロール $1\mu\text{M}(=270\mu\text{g/L})$ に 18 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にヒトエストロゲン受容体応答性配列を有する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、アラクロールは、ルシフェラーゼの発現を誘導した。また、この発現誘導は 5-ヒドロキシタモキシフェン(濃度不明)

によって阻害された。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、試験結果についての有意差検定が行われていないこと、結果の図が読み取りにくいことから、一部記載が不十分であると評価された。

「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、 β -ガラクトシダーゼの発現を誘導したこと、ルシフェラーゼの発現を誘導したこと、発現誘導は 5-ヒドロキシタモキシフェンによって阻害されたことなどにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

③Petit ら(1997)によって、アラクロール 100 μ M(=27mg/L)までの濃度に 4 時間ばく露した酵母によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にニジマスエストロゲン受容体応答性配列を有する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)が検討されているが、アラクロールは、 β -ガラクトシダーゼの発現を誘導しなかった。

また、アラクロール 100 μ M(=27mg/L)までの濃度に 48 時間ばく露した雄ニジマス肝臓細胞によるピテロゲニンアッセイが検討されているが、アラクロールは、ピテロゲニン発現を誘導しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、 β -ガラクトシダーゼの発現を誘導しなかった。また、ピテロゲニン発現を誘導しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

④Soto ら(1995)によって、アラクロール 10 μ M(=2,698 μ g/L)までの濃度に 6 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験(E-Screen アッセイ)が検討されているが、アラクロールは、細胞増殖を誘導しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先及び純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(4) エストロゲン様作用及び抗エストロゲン様作用

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

①Klotz ら(1996)によって、アラクロールについて、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が、アラクロールは、最高濃度 50 μ M(=13mg/L)において 17 β -エストラジオール

10nM による結合を阻害したが、IC₅₀ 値は得られなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、試験結果についての有意差検定が行われていないこと、結果の図が読み取りにくいことから、一部記載が不十分であると評価された。

「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、17βエストラジオール 10nM による結合を阻害したが、IC₅₀ 値は得られなかったことについて、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

②Petit ら(1997)によって、アラクロールについて、ニジマス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が、アラクロールは、100μM(=27mg/L)までの濃度においても17βエストラジオール 20nM による結合を阻害しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、17βエストラジオール 20nM による結合を阻害しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

③Scippo ら(2004)によって、アラクロールについて、ヒトエストロゲン受容体 α 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、アラクロールは、IC₅₀ 値 240μM(=65mg/L)の濃度で17βエストラジオール 2nM による結合を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先及び純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(5)抗プロゲステロン様作用及び抗プロゲステロン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Scippo ら(2004)によって、アラクロールについて、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、アラクロールは、IC₅₀ 値 298μM(=80mg/L)の濃度でプロゲステロン 50nM による結合を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先及び純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠とし

て認められないと評価された。

- ②Jin ら(1997)によって、アラクロール $1\mu\text{M}(=270\mu\text{g/L})$ に 12 時間ばく露した酵母によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にヒトプロゲステロン受容体応答性配列を有する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)検討されているが、アラクロールは、プロゲステロン 10nM による β -ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先及び純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(6)疫学的調査

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

- ①Meyer ら(2006)によって、アラクロールについて、米国 Arkansas 州東部にて 1998 年から 2002 年にかけて尿道下裂が認められた出産 354 件(居住地の半径 500m 以内に散布されたアラクロール推定量 0.04 ± 0.2 ポンド)と先天疾患が認められない出産 727 件(居住地の半径 500m 以内に散布されたアラクロール推定量 0.05 ± 0.3 ポンド)への影響が検討されている。その結果として、アラクロールばく露と尿道下裂発生率とに正の関連性は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、尿道下裂発生率との関連性は認められなかったことについて、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、魚類の血中ホルモン濃度への影響、ほ乳類の甲状腺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、エストロゲン様作用を持つことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 2 に示した。

表2 信頼性評価のまとめ

物質名：アラクロール

区分		著者	作業班会議における信頼性評価結果		
			報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1) 生態影響	抗アンドロゲン様作用、エストロゲン様作用	①Yi ら(2007b)	△	○P	○
	毒性影響	②Yi ら(2007a)	△	?	—
	幼若ホルモン様作用、脱皮ホルモン様作用	③Oris ら(1991)	△	?	—
		④Kashian と Dodson(2002)	△	×	×
(2) 甲状腺影響	視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用	①Wilson ら(1996)	△	○P	○
(3) エストロゲン様作用		①Burow ら(1999)	△	○P	○
		②Klotz ら(1996)	△	○P	○
		③Petit ら(1997)	△	○N	×
		④Soto ら(1995)	×	—	×
(4) エストロゲン様作用及び抗エストロゲン様作用		①Klotz ら(1996)	△	?	—
		③Petit ら(1997)	△	○N	×
		②Scippo ら(2004)	×	—	×
(5) プロゲステロン様作用及び抗プロゲステロン様作用		①Scippo ら(2004)	×	—	×
		②Jin ら(1997)	×	—	×
(6) 疫学的調査		①Meyer ら(2006)	○	?	—
今後の対応案		動物試験の報告において、魚類の血中ホルモン濃度、ほ乳類の甲状腺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、エストロゲン様作用を持つことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- Yi XH, Liu HH, Lu YT, Tao J, Ding H, Zhang M and Jiang W (2007b) Altered serum levels of sex steroids and biotransformation enzyme activities by long-term alachlor exposure in crucian carp (*Carassius auratus*). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 79 (3), 283-287.((1)①)
- Yi X, Ding H, Lu Y, Liu H, Zhang M and Jiang W (2007a) Effects of long-term alachlor exposure on hepatic antioxidant defense and detoxifying enzyme activities in crucian carp (*Carassius auratus*). *Chemosphere*, 68 (8), 1576-1581.((1)②)
- Oris JT, Winner RW and Moore MV (1991) A four-day survival and reproduction toxicity test for *Ceriodaphnia dubia*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 10 (2), 217-224.((1)③)
- Kashian DR and Dodson SI (2002) Effects of common-use pesticides on developmental and reproductive processes in *Daphnia*. *Toxicology and Industrial Health*, 18 (5), 225-235.((1)④)
- Wilson AG, Thake DC, Heydens WE, Brewster DW and Hotz KJ (1996) Mode of action of thyroid tumor formation in the male Long-Evans rat administered high doses of alachlor. *Fundamental and Applied Toxicology*, 33 (1), 16-23.((2)①)
- Burow ME, Tang Y, Collins-Burow BM, Krajewski S, Reed JC, McLachlan JA and Beckman BS (1999) Effects of environmental estrogens on tumor necrosis factor alpha-mediated apoptosis in MCF-7 cells. *Carcinogenesis*, 20 (11), 2057-2061.((3)①)
- Klotz DM, Beckman BS, Hill SM, McLachlan JA, Walters MR and Arnold SF (1996) Identification of environmental chemicals with estrogenic activity using a combination of *in vitro* assays. *Environmental Health Perspectives*, 104 (10), 1084-1089.((3)②、(4)①)
- Petit F, Le Goff P, Cravedi JP, Valotaire Y and Pakdel F (1997) Two complementary bioassays for screening the estrogenic potency of xenobiotics: Recombinant yeast for trout estrogen receptor and trout hepatocyte cultures. *Journal of Molecular Endocrinology*, 19 (3), 321-335.((3)③、(4)②)
- 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 (supplement 7), 113-122.((3)④)

Scippo ML, Argiris C, Van De Weerd C, Muller M, Willemsen P, Martial J and Maghuin-Rogister G (2004) Recombinant human estrogen, androgen and progesterone receptors for detection of potential endocrine disruptors. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 378 (3), 664-669.((4)③), (5)①)

Jin L, Tran DQ, Ide CF, McLachlan JA and Arnold SF (1997) Several synthetic chemicals inhibit progesterone receptor-mediated transactivation in yeast. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 233 (1), 139-146.((5)②)

Meyer KJ, Reif JS, Veeramachaneni DN, Luben TJ, Mosley BS and Nuckols JR (2006) Agricultural pesticide use and hypospadias in eastern Arkansas. *Environmental Health Perspectives*, 114 (10), 1589-1595.((6)①)

Ⅲ. 2,4-ジクロロフェノキシ酢酸(2,4-D)

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

2,4-ジクロロフェノキシ酢酸(2,4-D)の内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、発達影響、甲状腺影響、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、抗プロゲステロン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、胚盤胞発達への影響、味覚受容体への影響の有無に関する報告及び疫学的調査に関する報告がある。

(1)生態影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Xie ら(2005)によって、2,4-D 1.64、16.4、164、1,640 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に7日間ばく露した幼若ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*と思われる)への影響が検討されている。その結果として、164 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で血漿中ビテロゲニン濃度の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血漿中ビテロゲニン濃度の高値により内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

②Crain ら(1999)によって、2,4-D 0.014、0.14、1.4、14ppm(胚中濃度)を単回投与した21期胚(性分化期に相当)ミシシッピワニ(*Alligator mississippiensis*)への影響が検討されている。その結果として、孵化温度33 $^{\circ}\text{C}$ (100%の性比で雄として孵化する温度)においても30 $^{\circ}\text{C}$ (100%の性比で雌として孵化する温度)においても、10日齢の性索直径、性比、ミューラー管円柱上皮細胞の高さ、髄質縮退度、肝臓中アロマターゼ活性、性腺・副腎・中腎複合体中のアロマターゼ活性には影響が認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験生物が野外から採集したものあることから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、性索直径、性比、ミューラー管円柱上皮細胞の高さ、髄質縮退度、肝臓中アロマターゼ活性、性腺・副腎・中腎複合体中のアロマターゼ活性には影響が認められなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

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

③Crain ら(1997)によって、2,4-D 0.14、1.4、14ppm(胚中濃度と思われる)を単回投与した21期胚(性

分化期に相当)ミシシッピワニ(*Alligator mississippiensis*)への影響が検討されている。その結果として、孵化温度 33°C(100%の性比で雄として孵化する温度)においても 30°C(100%の性比で雌として孵化する温度)においても、殻つき行動(piping)時の漿尿膜液中 β -エストラジオール濃度、テストステロン濃度、10 日齢の左性腺・副腎・中腎複合体中のアロマターゼ活性、性比、9 ヶ月齢の血漿中 β -エストラジオール濃度、テストステロン濃度、 β -エストラジオール/テストステロン濃度比には影響が認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先及び純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用

(2)生殖影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Yeşilkaya ら(2009)によって、2,4-D 25、50、100mg/kg/day を 20 日齢から 50 日齢まで連続経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、25mg/kg/day 以上のばく露群でアポトーシス重篤度(卵巣、子宮上皮組織及び子宮基底組織)の高値が認められた。

また、2,4-D 25、50、100mg/kg/day を 20 日齢から 50 日齢まで連続経口投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、25mg/kg/day 以上のばく露群でアポトーシス重篤度(精巣、精管上皮組織及び精管筋肉組織)の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先及び純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：アポトーシス

②Dinamarca ら(2007)によって、2,4-D 0.01、0.1、100mg/kg/day を妊娠 0 日目から 9 日目まで連続飲水投与した 8 週齢雌 ICR/Jcl マウスへの影響が検討されている。その結果として、増加体重、黄体数、着床部位数、吸収胚数、生存胚数、赤血球中カタラーゼ活性及び総抗酸化活性、赤血球中チオバルビツル酸反応性物質濃度には影響が認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先及び純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：生殖毒性

③Charles ら(2001)によって、2,4-D 8、25、75mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで連続経口投

与した F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、死亡数、増加体重、妊娠数、胚吸収発生率(部位数及び妊娠数換算)、胎仔体重、胎仔奇形発生率(外表、内臓及び骨格)には影響が認められなかった。

また、2,4-D 10、30、90mg/kg/day を妊娠 6 日目から 18 日目まで連続経口投与した NZW ウサギへの影響が検討されている。その結果として、死亡数、増加体重、妊娠数、胚吸収発生率(部位数及び妊娠数換算)、胎仔体重、胎仔奇形発生率(外表、内臓及び骨格)には影響が認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、死亡数、増加体重、妊娠数、胚吸収発生率、胎仔体重、胎仔奇形発生率には影響が認められなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：生殖毒性

(3) 発達影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

① Stürtz ら(2008)によって、2,4-D 15、25、50mg/kg/day を出産後 1 日目から 7 日目まで連続混餌投与した 3 ヶ月齢雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、15mg/kg/day 以上のばく露群で血清中プロラクチン濃度の低値、脳中セロトニン濃度の低値、脳中 5-ヒドロキシインドール酢酸濃度の低値、仔動物をなめる行動(licking) 示す個体率の低値、仔動物の肛門性腺突起間部位をなめる行動(licking) 示す個体率の低値、巢中に戻された仔動物数の低値、脳中ホモバニリン酸濃度の高値、仔動物取り戻し行動(retrieval) 潜時及び所要時間の高値、巢を離れる行動を示す個体率及び巢外滞在時間の高値、うずくまり行動(crouching) 潜時の高値が認められた。25mg/kg/day 以上のばく露群で脳中ドーパミン濃度の高値、脳中 3,4-ジヒドロキシ酢酸濃度の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中プロラクチン濃度の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：視床下部-下垂体-隆起漏斗部への作用

② Bortolozzi ら(2003)によって、2,4-D 70mg/kg/day を妊娠 16 日目から出産後 23 日目まで雌 Wistar ラットに連続混餌投与、更に離乳後から 90 日齢まで混餌投与した雌雄仔動物の脳内生体アミン濃度への影響が検討されている。その結果として、雌雄の前頭前皮質中ドーパミン濃度の低値、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の低値、ホモバニリン酸濃度の低値、セロトニン濃度の高値、雄の線条体中セロトニン濃度の高値、5-ヒドロキシインドール-3-酢酸濃度の高値、雌の線条体中ドーパ

ミン濃度の高値、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の高値、セロトニン濃度の高値、5-ヒドロキシインドール-3-酢酸濃度の高値、雄の中脳(黒質と腹側被蓋野を除く)の3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の低値、セロトニン濃度の高値、雌の中脳(黒質と腹側被蓋野を除く)中ドーパミン濃度の低値、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の低値、セロトニン濃度の高値、5-ヒドロキシインドール-3-酢酸濃度の高値、雌雄の腹側被蓋野中ドーパミン濃度の低値、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の低値、ホモバニリン酸濃度の低値、雌雄の小脳中ノルアドレナリン濃度の低値、ドーパミン濃度の低値、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の低値、セロトニン濃度の高値、雌雄の側坐核中3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の高値、ホモバニリン酸濃度の高値、雌雄の黒質中ノルアドレナリン濃度の高値、ドーパミン濃度の高値、セロトニン濃度の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雌雄の前頭前皮質中ドーパミン濃度の低値、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の低値、ホモバニリン酸濃度の低値、セロトニン濃度の高値、雄の線条体中セロトニン濃度の高値、5-ヒドロキシインドール-3-酢酸濃度の高値、雌の線条体中ドーパミン濃度の高値、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の高値、セロトニン濃度の高値、5-ヒドロキシインドール-3-酢酸濃度の高値、雄の中脳の3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の低値、セロトニン濃度の高値、雌の中脳中ドーパミン濃度の低値、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の低値、セロトニン濃度の高値、5-ヒドロキシインドール-3-酢酸濃度の高値、雌雄の腹側被蓋野中ドーパミン濃度の低値、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の低値、ホモバニリン酸濃度の低値、雌雄の小脳中ノルアドレナリン濃度の低値、ドーパミン濃度の低値、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の低値、セロトニン濃度の高値、雌雄の側坐核中3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸濃度の高値、ホモバニリン酸濃度の高値、雌雄の黒質中ノルアドレナリン濃度の高値、ドーパミン濃度の高値、セロトニン濃度の高値により広義の内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：ペプチドホルモン作用

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

③Konjuhら(2008)によって、2,4-D 70mg/kg/dayを妊娠9日目から22日目まで連続腹腔内投与した雌Wistarラットが出産した22日齢仔動物の脳ミエリンへの影響が検討されている。その結果として、総蛋白質濃度の低値、総脂質濃度の低値、コレステロール濃度の低値、ガラクト脂質濃度の低値、リン脂質濃度の低値、環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ発現量の低値、ミエリン塩基性蛋白(MBP1、MBP2、MBP3及びMBP4)発現量の低値、脳梁断面顕微鏡写真におけるミエリン鞘シート厚の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、試験動物の入手先に関する記載が

ないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、総蛋白質濃度の低値、総脂質濃度の低値、コレステロール濃度の低値、ガラクト脂質濃度の低値、リン脂質濃度の低値、環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ発現量の低値、ミエリン塩基性蛋白発現量の低値、脳梁断面顕微鏡写真におけるミエリン鞘シート厚の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：

- ④Bortolozzi ら(2002)によって、2,4-D 70mg/kg/day を妊娠 16 日目から出産後 23 日目まで雌 Wistar ラットに連続混餌投与、更に離乳後から 90 日齢まで混餌投与した雌雄仔動物への影響(断頭 3 時間前に硫酸アンフェタミン 10mg/kg を腹腔内投与)が検討されている。その結果として雌雄の(前頭前皮質中、線条体中、小脳、海馬中)D₂様ドーパミン受容体発現量の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験動物の入手先及び被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雌雄の D₂様ドーパミン受容体発現量の高値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

- ⑤Bortolozzi ら(1999)によって、2,4-D 70mg/kg/day を妊娠 16 日目から出産後 23 日目まで連続混餌投与した雌 Wistar ラットが出産した 1~23 日齢仔動物(雌雄区別なし)の行動への影響が検討されている。その結果として、体重の低値、後脚保持時間の低値、平面立ち直り反応潜時の高値、負の走地性潜時の高値、オープンフィールド試験における横切り行動回数の高値、立ち上がり行動回数の高値、頭部垂直運動行動回数の高値、グルーミング行動回数の高値、セロトニン症候群行動(前肢交互運動、尾部硬直又は上昇運動、自発運動、後肢外転運動)回数の高値が認められた。

また、離乳後から 30~90 日齢まで連続混餌投与した仔動物への影響が検討されている。その結果として、雄の体重の低値、雌雄のオープンフィールド試験における横切り行動回数の低値、立ち上がり行動回数の低値、雌雄のカタレプシー反応潜時の低値、雄のオープンフィールド試験におけるグルーミング行動回数の高値、雌雄のセロトニン症候群行動(扁平姿勢、ハンチング行動、尾部硬直、前肢交互運動、後肢外転及び頭部の動き)回数の高値、雌雄の回転運動試験における回転運動数の高値、雌雄のカタレプシー反応持続時間の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験動物の入手先及び被験物質の純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用

に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：神経伝達物質

- ⑥Garcia ら(2001)によって、2,4-D 70mg/kg/day を妊娠 16 日目から出産後 23 日目まで雌 Wistar ラットに連続混餌投与、更に離乳後から 90 日齢まで混餌投与した雄仔動物への影響が検討されている。その結果として、腹側脳縫線核中のセロトニン免疫応答性ニューロン面積の高値、S-100 蛋白質免疫応答性星状細胞密度の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験動物の入手先及び被験物質の純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：その他の作用

- ⑦Bortolozzi ら(2004)によって、2,4-D 70mg/kg/day を妊娠 16 日目から出産後 23 日目まで雌 Wistar ラットに連続混餌投与、更に離乳後から 90 日齢まで混餌投与した雌雄仔動物への影響が検討されている。その結果として雌雄の(線条体中、海馬中)D₂様ドーパミン受容体発現量の高値、雌の前頭葉皮質中 D₂様ドーパミン受容体発現量の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験動物の入手先及び被験物質の純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：D₂様ドーパミン受容体を刺激する作用

- ⑧Chernoff ら(1990)によって、2,4-D 115mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで連続経口投与した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、妊娠 8 日目の増加体重の低値、妊娠 12 及び 16 日目の甲状腺絶対重量の低値、妊娠 20 日目胎子の過剰肋骨発生率(胎子数換算)の高値が認められたが、妊娠期間中の脾臓及び副腎絶対重量、妊娠 20 日目胎子の体重、死亡及び吸収率、第四脳室、側脳室、右及び左腎盂内腔における水腫発生率には影響が認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、増加体重の低値、甲状腺絶対重量の低値、妊娠 20 日目胎子の過剰肋骨発生率の高値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：成長・発生への作用

(4)甲状腺影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Charles ら(1996)によって、2,4-D 1、15、100、300mg/kg/day を 13 週間連続混餌投与した雄 F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、15mg/kg/day 以上のばく露群で腎臓相対重量の高値、100mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値、血清中サイロキシン濃度の低値、血小板濃度の低値、肝臓相対重量の高値、甲状腺相対重量の高値、300mg/kg/day のばく露群で精巣相対重量の低値、血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、赤血球濃度の低値、ヘモグロビン濃度の低値、副腎皮質肥大個体発生率の高値、肝中葉細胞腫大個体発生率の高値が認められた。

また、2,4-D 1、15、100、300mg/kg/day を 13 週間連続混餌投与した雌 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 以上のばく露群で腎臓相対重量の高値、副腎皮質が肥大した個体発生率の高値、血清中サイロキシン濃度の低値、トリヨードサイロニン濃度の低値、血小板濃度の低値、300mg/kg/day のばく露群で体重の低値、赤血球濃度の低値、ヘモグロビン濃度の低値、肝臓相対重量の高値、甲状腺相対重量の高値、肝中葉細胞腫大個体発生率の高値、白内障個体発生率の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中サイロキシン濃度の低値、血清中トリヨードサイロニン濃度の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

②Rawlings ら(1998)によって、2,4-D 10mg/kg/day を週 3 回 43 日間経口投与した 1~4 年齢雌 Polypay ヤギへの影響が検討されている。その結果として、血清中サイロキシン濃度の低値が認められたが、血清中黄体形成ホルモン、インシュリン及びコルチゾール濃度、卵管内上皮嚢胞数には影響が認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中サイロキシン濃度の低値により内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

③Kobal ら(2000)によって、2,4-D 11、110mg/kg/day を 10 日間連続経口投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、11mg/kg/day 以上のばく露群で試験開始 6 及び 13 日目の血清中サイロキシン濃度の低値、血清中トリヨードサイロニン濃度の低値が認められた。

また、2,4-D 11、110mg/kg/day を 10 日間連続経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討さ

れている。その結果として、110mg/kg/day のばく露群で試験開始 6 日目の血清中サイロキシン濃度の低値、血清中トリヨードサイロニン濃度の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験動物の入手先及び週齢が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

(5)エストロゲン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Soto ら(1995)によって、2,4-D 0.001~10 μ M(=0.22~2,210 μ g/L)に 6 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験(E-Screen アッセイ)が検討されている。その結果として、2,4-D は、細胞増殖を誘導しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先及び純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

②Lin と Garry(2000)によって、2,4-D 100~10,000 μ M(=22.1~2,210mg/L)に 7 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、2,4-D は、細胞増殖を誘導しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、ばく露時間が短いことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、細胞増殖を誘導しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

③Petit ら(1997)によって、2,4-D 0.01~100 μ M(=2.2~22,104 μ g/L)に 4 時間ばく露した酵母によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にニジマスエストロゲン受容体応答性配列を有する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、2,4-D は、 β ガラクトシダーゼの発現を誘導しなかった。

また、2,4-D 0.01~100 μ M(=2.2~22,104 μ g/L)に 48 時間ばく露した雄ニジマス肝臓細胞によるビテロゲニンアッセイが検討されている。その結果として、2,4-D は、ビテロゲニンの発現を誘導しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」に

おいては、 β ガラクトシダーゼの発現を誘導しなかった。また、ビテロゲニン発現を誘導しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(6)抗エストロゲン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Petit ら(1997)によって、ニジマスエストロゲン受容体を用いた結合阻害試験(17 β エストラジオール 20nM 共存下)が検討されている。その結果として、2,4-D は、100 μ M(=22,104 μ g/L)までの濃度においても結合を阻害しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、結合を阻害しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(7)アンドロゲン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Kim ら(2005)によって、2,4-D 0.0000001~10 μ M(=0.000022~2,210 μ g/L)に 24 時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 22Rv1 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にヒトアンドロゲン受容体応答性配列を有する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、2,4-D は、0.01 及び 0.1 μ M(=2.2 及び 22.1 μ g/L)の濃度においてルシフェラーゼの発現を誘導した。

また、2,4-D 0.0000001~10 μ M(=0.000022~2,210 μ g/L)に 24 時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 22Rv1 による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、2,4-D は、細胞増殖を誘導しなかった。

また、ヒトアンドロゲン受容体を用いた結合阻害試験(ジヒドロテストステロン 5nM 共存下)が検討されている。その結果として、2,4-D は、IC₅₀ 値約 0.5 μ M(=111 μ g/L)の濃度において結合を阻害した。

また、2,4-D 0.0000001~10 μ M(=0.000022~2,210 μ g/L)に 24 時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 22Rv1 による細胞増殖阻害試験(ジヒドロテストステロン 10nM 共存下)が検討されている。その結果として、2,4-D は、細胞増殖阻害を誘導しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、反応時間に関する記載が一部ないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ルシフェラーゼの発現を誘導したこと、また、結合を阻害したことにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

(8)抗プロゲステロン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Jin ら(1997)によって、2,4-D 1 μ M(=221 μ g/L)に 12 時間ばく露した酵母によるレポーターアッセイ (プロモータ領域にヒトプロゲステロン受容体応答性配列を有する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、プロゲステロン 10nM 共存下)が検討されている。その結果として、2,4-D は、 β -ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験生物の入手先及び被験物質の純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(9)抗甲状腺ホルモン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①van den Berg ら(1991)によって、2,4-D について、ヒトトランスサイレチンを用いた結合阻害試験 (非標識サイロキシンの IC₅₀ 値 0.04 μ M が検出可能な濃度の標識サイロキシン共存下)が検討されている。その結果として、2,4-D は、IC_{71~100} 値 100 μ M(=22,104 μ g/L)の濃度において結合を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、結合を阻害したことにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。

「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

(10)胚盤胞発達への影響

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

①Greenlee ら(2004)によって、2,4-D 100 μ g/L に 96 時間ばく露した CD-1 マウス由来胚への影響が検討されている。その結果として、アポトーシス発生率の高値が認められたが、胚盤胞発達率、胚細胞数には影響が認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、アポトーシス発生率の高値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：発達毒性

(11)疫学的調査

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Garryら(2001)によって、2,4-Dについて、米国 Minnesota 州にて(実施年記載なし)ばく露群(4月15日から7月15日にかけて年間5日以上散布作業に従事した男性24名、平均年齢 39.1 ± 2.9 歳)及び非ばく露群(散布作業に従事していない男性15名、平均年齢 42.1 ± 2.3 歳)の尿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、ばく露群の散布期尿中2,4-D濃度には、散布期の血中黄体形成ホルモン濃度、非散布期の血中総テストステロン濃度、Tリンパ球のV(D)J転位複数回発生率とに正の関連性が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血中黄体形成ホルモン濃度、血中総テストステロン濃度への影響などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

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

②Schreinemachers(2010)によって、2,4-Dについて、米国 Minnesota 州、Montana 州、North Dakota 州、South Dakota 州にて1988年から1994年にかけて健常者(うつ血性疾患、心臓発作、糖尿病、甲状腺疾患、紅斑性狼瘡、がんの病歴者を除く男女727名、年齢20~59歳。このうち、尿中2,4-D検出者102名、平均年齢34.7歳。尿中2,4-D不検出者625名、平均年齢35.6歳)への影響が検討されている。その結果として、2,4-Dばく露(尿中2,4-Dの検出)には、血清中HDLコレステロール濃度とに負の関連性、血清中サイロキシシン濃度とに負の相関性、尿中クレアチニン濃度とに正の関連性が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中HDLコレステロール濃度、血清中サイロキシシン濃度への影響などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

③LerdaとRizzi(1991)によって、2,4-Dについて、アルゼンチンにて精子質への影響が検討されている。その結果として、ばく露群(1988年8~9月に散布作業に従事した男性32名、平均年齢38歳。尿中平均2,4-D濃度 9.02mg/L)では、対照群(散布作業に従事していない男性25名、平均年齢35歳。尿中2,4-Dは検出されず)との比較において、1989年3月における死亡精子率の高値、奇形精

子率の高値、精子濃度の低値、運動精子率の低値、1989年7月における奇形精子率の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、結果の二重チェックが行われていないこと、精子質の評価時期がばく露群と対照群で異なること、尿中2,4-D濃度の検出方法に関する詳細な記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、死亡精子率の高値、奇形精子率の高値、精子濃度の低値、運動精子率の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、魚類の内分泌系への影響、ほ乳類の発達及び甲状腺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、アンドロゲン様作用及び抗甲状腺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、ばく露歴と血中ホルモン濃度等に関連性が認められた。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表3に示した。

表3 信頼性評価のまとめ

物質名：2,4-D

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果 (Results)を検証 するために必要 である『材料と方 法(Materials and Methods)』に関す る記載の有無及 びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱 作用との関連 の有無 ²⁾	内分泌かく乱作 用に関する試験 対象物質として 選定する根拠と しての評価 ³⁾	
(1) 生態 影響	エストロゲン様 作用	①Xie ら(2005)	△	○P	○
	視床下部一下垂 体一生殖腺軸へ の作用	②Crain ら(1999)	△	○N	×
	エストロゲン様 作用	③Crain ら(1997)	×	—	×
(2) 生殖 影響	アポトーシス	①Yeşilkaya ら(2009)	×	—	×
	生殖毒性	②Dinamarca ら (2007)	×	—	×
	生殖毒性	③Charles ら(2001)	○	×	×
(3) 発達 影響	視床下部一下垂 体一隆起漏斗部 への作用	①Stürtz ら(2008)	○	○P	○
	ペプチドホルモ ン作用	②Bortolozzi ら(2001)	△	○P	○
	その他の作用	③Konjuh ら(2008)	△	?	—
	その他の作用	④Bortolozzi ら(2002)	△	?	—
	神経伝達物質	⑤Bortolozzi ら(1999)	×	—	×
		⑥Garcia ら(2001)	×	—	×
	D ₂ 様ドーパミン 受容体を刺激す る作用	⑦Bortolozzi ら(2004)	×	—	×
成長・発生への作 用	⑧Chernoff ら(1990)	○	×	×	
(4) 甲 状 腺 影 響	抗甲状腺ホルモ ン様作用	①Charles ら(1996)	○	○P	○
	抗甲状腺ホルモ ン様作用	②Rawlings ら(1998)	△	○P	○
	抗甲状腺ホルモ ン様作用	③Kobal ら(2000)	×	—	×

(5)エストロゲン様作用	①Soto ら(1995)	×	—	×	
	②Lin と Garry(2000)	△	○N	×	
	③Petit ら(1997)	△	○N	×	
(6)抗エストロゲン様作用	①Petit ら(1997)	△	○N	×	
(7)アンドロゲン様作用	①Kim ら(2005)	△	○P	○	
(8)抗プロゲステロン様作用	①Jin ら(1997)	×	—	×	
(9)抗甲状腺ホルモン様作用	①van den Berg ら(1991)	△	○P	○	
(10) 胚盤胞発達への影響	①Greenlee ら(2004)	○	?	—	
(11) 疫学的調査	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用	①Garry ら(2001)	○	○P	○
	抗甲状腺ホルモン様作用	②Schreinemachers(2010)	○	○P	○
		③Lerda と Rizzi(1991)	△	?	—
今後の対応案	動物試験の報告において、魚類の内分泌系への影響、ほ乳類の発達及び甲状腺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、アンドロゲン様作用及び抗甲状腺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、ばく露歴と血中ホルモン濃度等とに関連性が認められたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。				

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

Xie L, Thrippleton K, Irwin MA, Siemering GS, Mekebri A, Crane D, Berry K and Schlenk D (2005)

- Evaluation of estrogenic activities of aquatic herbicides and surfactants using an rainbow trout vitellogenin assay. *Toxicological Sciences*, 391-398.((1)①)
- Crain DA, Spiteri ID and Guillette LJ Jr (1999) The functional and structural observations of the neonatal reproductive system of alligators exposed *in ovo* to atrazine, 2,4-D, or estradiol. *Toxicology and Industrial Health*, 15 (1-2), 180-185.((1)②)
- Crain DA, Guillette LJ Jr, Rooney AA and Pickford DB (1997) Alterations in steroidogenesis in alligators (*Alligator mississippiensis*) exposed naturally and experimentally to environmental contaminants. *Environ Health Perspectives*, 105 (5), 528-533.((1)③)
- Yeşilkaya E, Bideci A, Ozer C, Elmas C, Camurdan O, Giray SG, Boyraz M, Vurucu S and Cinaz P (2009) Plant growth regulator (4-chlorophenoxy acetic acid) increases apoptosis in gonads of rats without changing hormonal levels. *Hormone Research*, 72 (4), 225-235.((2)①)
- Dinamarca VM, Hidalgo ME and Cavieres MF (2007) Lack of effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid administration on markers of oxidative stress during early pregnancy in mice. *Toxicology*, 237 (1-3), 104-110.((2)②)
- Charles JM, Hanley TR Jr, Wilson RD, van Ravenzwaay B and Bus JS (2001) Developmental toxicity studies in rats and rabbits on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and its forms. *Toxicological Sciences*, 60 (1), 121-131.((2)③)
- Stürtz N, Deis RP, Jahn GA, Duffard R and Evangelista de Duffard AM (2008) Effect of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on rat maternal behavior. *Toxicology*, 247 (2-3), 73-79.((3)①)
- Bortolozzi A, Duffard R and de Duffard AM (2003) Asymmetrical development of the monoamine systems in 2,4-dichlorophenoxyacetic acid treated rats. *Neurotoxicology*, 24 (1), 149-157.((3)②)
- Konjuh C, García G, López L, de Duffard AM, Brusco A and Duffard R (2008) Neonatal hypomyelination by the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. Chemical and ultrastructural studies in rats. *Toxicological Sciences*, 104 (2), 332-340.((3)③)
- Bortolozzi A, Duffard R, Antonelli M and Evangelista de Duffard AM (2002) Increased sensitivity in dopamine D(2)-like brain receptors from 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D)-exposed and amphetamine-challenged rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 965, 314-323.((3)④)

Bortolozzi AA, Duffard RO and Evangelista de Duffard AM (1999) Behavioral alterations induced in rats by a pre- and postnatal exposure to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Neurotoxicology and Teratology*, 21 (4), 451-465.((3)⑤)

Garcia G, Tagliaferro P, Bortolozzi A, Madariaga MJ, Brusco A, Evangelista de Duffard AM, Duffard R and Saavedra JP (2001) Morphological study of 5-HT neurons and astroglial cells on brain of adult rats perinatal or chronically exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Neurotoxicology*, 22 (6), 733-741.((3)⑥)

Bortolozzi AA, Evangelista De Duffard AM, Duffard RO and Antonelli MC (2004) Effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid exposure on dopamine D2-like receptors in rat brain. *Neurotoxicology and Teratology*, 26 (4), 599-605.((3)⑦)

Chernoff N, Setzer RW, Miller DB, Rosen MB and Rogers JM (1990) Effects of chemically induced maternal toxicity on prenatal development in the rat. *Teratology*, 42 (6), 651-658.((3)⑧)

Charles JM, Cunny HC, Wilson RD and Bus JS (1996) Comparative subchronic studies on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, amine, and ester in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 33 (2), 161-165.((4)①)

Rawlings NC, Cook SJ and Waldbillig D (1998) Effects of the pesticides carbofuran, chlorpyrifos, dimethoate, lindane, triallate, trifluralin, 2,4-D, and pentachlorophenol on the metabolic endocrine and reproductive endocrine system in ewes. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 54 (1), 21-36.((4)②)

Kobal S, Cebulj-Kadunc N and Cestnik V (2000) Serum T3 and T4 concentrations in the adult rats treated with herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Pflügers Archiv*, 440 (5 Suppl), R171-R172.((4)③)

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.((5)①)

Lin N and Garry VF (2000) *In vitro* studies of cellular and molecular developmental toxicity of adjuvants, herbicides, and fungicides commonly used in Red River Valley, Minnesota. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 60 (6), 423-439.((5)②)

F Petit, P Le Goff, JP Cravedi, Y Valotaire and F Pakdel (1997) Two complementary bioassays for screening the estrogenic potency of xenobiotics: Recombinant yeast for trout estrogen receptor and trout hepatocyte cultures. *Journal of Molecular Endocrinology*, 19 (3), 321-335.((5)③、(6)①)

Kim HJ, Park YI and Dong MS (2005) Effects of 2,4-D and DCP on the DHT-induced androgenic action in human prostate cancer cells. *Toxicological Sciences*, 88 (1), 52-59.((7)①)

Jin L, Tran DQ, Ide CF, McLachlan JA and Arnold SF (1997) Several synthetic chemicals inhibit progesterone receptor-mediated transactivation in yeast. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 233 (1), 139-146.((8)①)

van den Berg KJ, van Raaij JA, Bragt PC and Notten WRF (1991) Interactions of halogenated industrial chemicals with transthyretin and effects on thyroid hormone levels *in vivo*. *Archives of toxicology*, 65 (1), 15-19.((9)①)

Greenlee AR, Ellis TM and Berg RL (2004) Low-dose agrochemicals and lawn-care pesticides induce developmental toxicity in murine preimplantation embryos. *Environ Health Perspectives*, 112 (6), 703-709.((10)①)

Garry VF, Tarone RE, Kirsch IR, Abdallah JM, Lombardi DP, Long LK, Burroughs BL, Barr DB and Kesner JS (2001) Biomarker correlations of urinary 2,4-D levels in foresters: genomic instability and endocrine disruption. *Environ Health Perspectives*, 109 (5), 495-500.((11)①)

Schreinemachers DM (2010) Perturbation of lipids and glucose metabolism associated with previous 2,4-D exposure: a cross-sectional study of NHANES III data, 1988-1994. *Environmental Health*, 9:11.((11)②)

Lerda D and Rizzi R (1991) Study of reproductive function in persons occupationally exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). *Mutation Research*, 262 (1), 47-50.((11)③)

IV. テトラプロモビスフェノール A

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

テトラプロモビスフェノール A の内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、甲状腺影響、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、プロゲステロン様作用、抗プロゲステロン様作用、甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、エストラジオール代謝への影響及び芳香族炭化水素受容体への影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Veldhoen ら(2006)によって、テトラプロモビスフェノール A 0.01、0.1 μ M (=5.4、54 μ g/L 設定値) にステージ 30~31 幼生期に 48 時間ばく露したタイヘイヨウコーラスアマガエル(*Pseudacris regilla*)の甲状腺ホルモン応答性配列発現への影響が検討されている。その結果として、単独ばく露条件において、0.01 μ M(=5.4 μ g/L)以上のばく露区で脳中増殖細胞核抗原 PCNA mRNA 発現量の高値、0.01 μ M (=5.4 μ g/L) のばく露区のみで尾中増殖細胞核抗原 PCNA mRNA 発現量の低値、脳中ゼラチナーゼ gel B mRNA 発現量の高値、0.1 μ M(=54 μ g/L)のばく露区で尾中甲状腺ホルモン受容体 TR α mRNA 発現量の高値が認められた。一方、10nM トリヨードサイロニン共存下では、0.01 μ M(=5.4 μ g/L)のばく露区で尾中ゼラチナーゼ gel B mRNA 発現量の高値、0.1 μ M (=54 μ g/L)のばく露区で尾中増殖細胞核抗原 PCNA mRNA 発現量の低値、脳中甲状腺ホルモン受容体 TR α mRNA 発現量の高値が認められた。

また、テトラプロモビスフェノール A 0.01、0.1 μ M(=5.4、54 μ g/L 設定値)にステージ 30~31 幼生期に 96 時間ばく露したタイヘイヨウコーラスアマガエル(*Pseudacris regilla*)への影響が検討されている。その結果として、10nM トリヨードサイロニン共存下で、0.01 μ M(=5.4 μ g/L)のばく露区のみで尾筋肉面積の低値が認められたが、尾鰭面積、体長、尾長には影響は認められなかった。一方、単独ばく露条件では、尾筋肉面積、尾鰭面積、体長、尾長には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、脳中増殖細胞核抗原 PCNA mRNA 発現量の高値、尾中増殖細胞核抗原 PCNA mRNA 発現量の低値、脳中ゼラチナーゼ gel B mRNA 発現量の高値、尾中甲状腺ホルモン受容体 TR α mRNA 発現量の高値により内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン様作用

②Kuiper ら(2007a)によって、テトラプロモビスフェノール A 0.13、1.36、11.02、27.46、114.74、193.47 μ g/L(実測値)に 683 日齢から 105 日間ばく露したカレイ科魚(*Platichthys flesus*)への影響が検討されている。その結果として、11.02 μ g/L の濃度区において血漿中サイロキシン濃度(雌雄の区

別なし)の高値が認められたが、雌雄血漿中ビテロゲン濃度、血漿中トリヨードサイロニン濃度(雌雄の区別なし)、雌雄マイクローム中アロマトーゼ活性、マイクローム中 EROD 活性(雌雄の区別なし)には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血漿中サイロキシン濃度の高値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン様作用

- ③Kuiper ら(2007b)によって、テトラブロモビスフェノール A 0.023、0.047、0.094、0.188、0.375、0.75、1.5 μ M(=13、26、51、102、204、408、816 μ g/L 設定値)に 30 日間ばく露した成熟雌雄ゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、0.047 μ M (=26 μ g/L)以上のばく露区で一回当産卵数の低値が認められた。

また、このゼブラフィッシュがばく露 21~30 日目の間に産卵した受精卵への影響が検討されている。その結果として、0.023、0.047、0.094、0.188、1.5 μ M(=13、26、51、102、816 μ g/L)のばく露区で孵化率の低値、1.5 μ M (=816 μ g/L)のばく露区で孵化後 7 日間生存率の低値、雄性比の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、一回当産卵数の低値、孵化率の低値、雄性比の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- ④Kitamura ら(2005b)によって、テトラブロモビスフェノール A 0.01、0.1、1 μ M(=5.4、54、544 μ g/L、設定値)にステージ 10 幼生から 9 日間ばく露したツチガエル(*Rana rugosa*)への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=544 μ g/L)のばく露区でトリヨードサイロニン 50nM(ばく露 5~6 日目)による短尾化の阻害(尾長の高値)が認められた。一方、単独ばく露条件においては、尾長に影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、トリヨードサイロニン 50nM による短尾化の阻害(尾長の高値)により内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

⑤Jagnytsch ら(2006)によって、テトラブロモビスフェノール A 100、250、500 $\mu\text{g/L}$ (設定値)にステージ 51 幼生から 72 時間トリヨードサイロニン 0.1nM 共存下ばく露したアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*)の甲状腺ホルモン応答性配列発現への影響が検討されている。その結果として、100 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区でロイシンジッパー型蛋白質 b/ZIP mRNA 発現量の低値、甲状腺ホルモン受容体 TR β mRNA 発現量の低値が認められた。一方、単独ばく露条件においては、これらの mRNA 発現量には影響は認められなかった。

また、テトラブロモビスフェノール A 2.5、25、250、500 $\mu\text{g/L}$ (設定値)にステージ 51 幼生から 21 日間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されている。その結果として、500 $\mu\text{g/L}$ の濃度区において発達の遅延(ステージ数の低値)、後脚長の低値が認められた。

また、テトラブロモビスフェノール A 500 $\mu\text{g/L}$ (設定値)にステージ 57 幼生から 72 時間ばく露したアフリカツメガエル(*Xenopus laevis*)への影響が検討されているが、発達ステージ数、後脚長には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、甲状腺ホルモン受容体 TR β mRNA 発現量の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

⑥Wollenberger ら(2005)によって、テトラブロモビスフェノール A 2、5、13、32、80、200 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に産卵後 24 時間以内から 5 日間ばく露したカイアシ類の一種(*Acartia tonsa*)への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 125 $\mu\text{g/L}$ の濃度において 6 期ノープリウスから 5 期コペポディドへの脱皮率の低値が認められたが、卵の孵化率、幼生の生存率には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、6 期ノープリウスから 5 期コペポディドへの脱皮率の低値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：毒性

⑦Berg ら(2001)によって、テトラブロモビスフェノール A 15 $\mu\text{g/g}$ (卵内濃度)を産卵後 3 日目に単回卵黄内投与したニホンウズラ(*Coturnix japonica*)胚(産卵 15 日後)への影響が検討されているが、胚死亡率、ミューラー管異常を有する雌胎仔発生率、精巣卵を有する雄胎仔発生率には影響は認められなかった。

また、テトラブロモビスフェノール A 15µg/g(卵内濃度)を産卵後 4 日目に単回卵黄内投与したニワトリ(*Gallus gallus domesticus*)胚(産卵 19 日後)への影響が検討されているが、胚死亡率、ミューラー管異常を有する雌胎仔発生率、精巣卵を有する雄胎仔発生率には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、胚死亡率、ミューラー管異常を有する雌胎仔発生率、精巣卵を有する雄胎仔発生率には影響は認められなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：

(2)甲状腺影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Saegusa ら(2009)によって、テトラブロモビスフェノール A 100、1,000、10,000ppm(餌中濃度)を妊娠 10 日目から出産後 20 日目まで混餌投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、100 及び 1,000ppm のばく露群で 20 週齢雄仔動物の血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、10,000ppm のばく露群で出産後 9~20 日目の母動物増加体重の高値が認められたが、20 週齢雄仔動物の血清中サイロキシン濃度、甲状腺刺激ホルモン濃度、11 週齢雄仔動物の血清中、トリヨードサイロニン濃度サイロキシン濃度、甲状腺刺激ホルモン濃度、母動物の摂餌量、妊娠期間、母動物体重、母動物甲状腺相対重量、母動物甲状腺のびまん性濾胞細胞腫大の重篤度、着床部位数、生存新生仔数、雄新生仔率、1 日齢雌雄新生仔体重、1 日齢雌雄新生仔肛門生殖突起間距離、20 日齢雌雄新生仔体重、20 日齢雄新生仔の肝臓、腎臓、脳、脾臓、胸腺、副腎、精巣、精巣上体相対重量、20 日齢雌新生仔の肝臓、腎臓、脳、脾臓、胸腺、副腎、卵巣、子宮相対重量、雄仔動物の包皮分離日、雌仔動物の膈開口日、雌仔動物の 8~11 週齢にかけての性周期回数、11 週齢雄仔動物の脳の組織病理学的検査には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中トリヨードサイロニン濃度の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

(3)エストロゲン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Kitamura ら(2005a)によって、テトラブロモビスフェノール A 20、100、300、500mg/kg/day を 8 週齢から 3 日間腹腔内投与した処置(4 週齢時に卵巣摘出)雌 B6C3F1 マウスへの影響が検討され

ている。その結果として、20mg/kg/day 以上のばく露群で子宮相対重量の高値が認められた。

また、テトラブロモビスフェノール A 0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.54、5.4、54、544、5,439 μ g/L) に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にヒトエストロゲン受容体応答性配列を有する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、テトラブロモビスフェノール A は、1 μ M(=544 μ g/L)以上の濃度において、また EC₅₀ 値 19 μ M(=10,334 μ g/L)の濃度においてルシフェラーゼの発現を誘導した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、子宮相対重量の高値及びルシフェラーゼの発現を誘導したことにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

- ②Kitamura ら(2002)によって、テトラブロモビスフェノール A 0.1、1、10、100 μ M(=54、544、5,439、54,388 μ g/L)に 1 週間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 MtT/E-2 への影響が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノール A は、1 μ M(=544 μ g/L)以上の濃度において細胞増殖を誘導した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ラット下垂体腫瘍細胞の増殖を誘導したなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

- ③Körner ら(1998)によって、1~50 μ M(=545~27,194 μ g/L)に 5 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノール A は、20 μ M(=10.9mg/L)の濃度においてルシフェラーゼの発現を誘導した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、試験結果の有意差検定法に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ルシフェラーゼの発現を誘導したことにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

- ④Olsen ら(2003)によって、テトラブロモビスフェノール A 0.1~30 μ M(=54~16,316 μ g/L)に 6 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノール A は、EC₅₀ 値 25 μ M(=13.6mg/L)の濃度において細胞増殖を誘導した。

また、テトラブロモビスフェノール A 30 μ M(=16.3mg/L)に 3 日間ばく露したヒト乳がん細胞

MCF-7 のエストロゲン誘導性蛋白質発現量への影響が検討されている。その結果として、テトラプロモビスフェノール A は、pS2 蛋白質及びプロゲステロン受容体の発現を誘導した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ヒト乳がん細胞の増殖を誘導したなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

⑤Samuelson ら(2001)によって、テトラプロモビスフェノール A について、ヒト乳がん細胞 MCF-7 のエストロゲン受容体を用いた結合試験が検討されている。その結果として、テトラプロモビスフェノール A は、EC₅₀ 値約 10~100 μ M(=5.4~54mg/L)の濃度(グラフからの読み取り値)において結合した。

また、テトラプロモビスフェノール A 30 μ M(=16mg/L)に 72 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 のエストロゲン応答性蛋白質への影響が検討されている。その結果として、テトラプロモビスフェノール A は、培養液中 pS2 及び細胞内プロゲステロン受容体の発現を誘導した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、EC₅₀ 値が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

⑥Hamers ら(2006)によって、テトラプロモビスフェノール A 12.5 μ M(=6.8mg/L)までの濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にエストロゲン受容体応答性配列を有する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。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた陽性対象物質の入手先及び純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

⑦Li ら(2010)によって、テトラプロモビスフェノール A 100 μ M(=54mg/L) までの濃度に 2 時間ばく露した酵母によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にエストロゲン受容体応答性配列を有する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)が検討されているが、テトラプロモビスフェノール A は、 β -ガラクトシダーゼの発現を誘導しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials

and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、 β ガラクトシダーゼの発現を誘導しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(4)抗エストロゲン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Kitamura ら(2005a)によって、テトラブロモビスフェノール A 0.1、1、10 μ M(=54、544、5,439 μ g/L)に24時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にヒトエストロゲン受容体応答性配列を有する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、テトラブロモビスフェノール A は、10 μ M(=5,439 μ g/L)の濃度において17 β エストラジオール 0.1nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、17 β エストラジオール 0.1nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害したことにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

②Kitamura ら(2002)によって、テトラブロモビスフェノール A について、エストロゲン感受性ラット下垂体腫瘍細胞 MtT/E-2 サイトゾル中の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、テトラブロモビスフェノール A は、IC₅₀ 値約 10 μ M(=5.4mg/L)の濃度において17 β エストラジオール 0.5nM による結合を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、17 β エストラジオール 0.5nM による結合を阻害したなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

③Samuelsen ら(2001)によって、テトラブロモビスフェノール A について、ヒト乳がん細胞 MCF-7 の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、テトラブロモビスフェノール A は、IC₅₀ 値約 10~100 μ M(=5.4~54mg/L)の濃度(グラフからの読み取り値)において17 β エストラジオール 2nM による結合を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、EC₅₀ 値が記載されていないこと

から、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

- ④Hamers ら(2006)によって、テトラブロモビスフェノール A 12.5 μ M(=6.8mg/L)までの濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 T47D によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にエストロゲン受容体応答性配列を有する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、テトラブロモビスフェノール A は、17 β エストラジオール 6pM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた陽性対象物質の入手先及び純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、17 β エストラジオール 6pM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

- ⑤Li ら(2010)によって、テトラブロモビスフェノール A 100 μ M(=54mg/L) までの濃度に 2 時間ばく露した酵母によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にエストロゲン受容体応答性配列を有する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)が検討されているが、テトラブロモビスフェノール A は、17 β エストラジオール 0.2nM による β ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、17 β エストラジオール 0.2nM による β ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(5)アンドロゲン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

- ①Li ら(2010)によって、テトラブロモビスフェノール A 100 μ M(=54mg/L) までの濃度に 2 時間ばく露した酵母によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にアンドロゲン受容体応答性配列を有する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)が検討されているが、テトラブロモビスフェノール A は、 β ガラクトシダーゼ発現を誘導しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、 β ガラクトシダーゼ発現を誘導しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(6)抗アンドロゲン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Kitamura ら(2005a)によって、テトラプロモビスフェノール A 10 μ M(=5.4mg/L)までの濃度に 24 時間ばく露したマウス線維芽細胞 NIH3T3 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にヒトアンドロゲン受容体応答性配列を有する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、テトラプロモビスフェノール A は、5 α ジヒドロテストステロン 0.01nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、5 α ジヒドロテストステロン 0.01nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

②Hamers ら(2006)によって、テトラプロモビスフェノール A 10 μ M(=5.4mg/L)までの濃度に 24 時間ばく露したヒト骨芽細胞 U-2 OS によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にアンドロゲン受容体応答性配列を有する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、テトラプロモビスフェノール A は、5 α ジヒドロテストステロン 164pM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた陽性対象物質の入手先及び純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、5 α ジヒドロテストステロン 164pM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

③Li ら(2010)によって、テトラプロモビスフェノール A 100 μ M(=54mg/L)までの濃度に 2 時間ばく露した酵母によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にアンドロゲン受容体応答性配列を有する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)が検討されているが、テトラプロモビスフェノール A は、ジヒドロテストステロン 50nM による β ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ジヒドロテストステロン 50nM による β ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(7)プロゲステロン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Liら(2010)によって、テトラブロモビスフェノール A 100 μ M(=54mg/L) までの濃度に 2 時間ばく露した酵母によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にプロゲステロン受容体応答性配列を有する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)が検討されているが、テトラブロモビスフェノール A は、 β ガラクトシダーゼの発現を誘導しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、 β ガラクトシダーゼの発現を誘導しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(8)抗プロゲステロン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Liら(2010)によって、テトラブロモビスフェノール A 100 μ M(=54mg/L) までの濃度に 2 時間ばく露した酵母によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にプロゲステロン受容体応答性配列を有する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、テトラブロモビスフェノール A は、IC₂₀ 値 0.078 μ M(=42 μ g/L)の濃度においてプロゲステロン 1nM による β ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、プロゲステロン 1nM による β ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害したなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

②Hamersら(2006)によって、テトラブロモビスフェノール A 10 μ M(=5.4mg/L)までの濃度に 24 時間ばく露したヒト骨芽細胞 U-2 OS によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にプロゲステロン受容体応答性配列を有する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、テトラブロモビスフェノール A は、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル 98pM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた陽性対象物質の入手先及び純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル 98pM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠とし

ての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(9)甲状腺ホルモン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Kudoら(2006)によって、テトラブロモビスフェノール A 0.01、0.1、1 μ M(=5.4、54、544 μ g/L)に 24 時間ばく露したアフリカツメガエル細胞 XL58-TRE-Luc によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体応答性配列を有する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、テトラブロモビスフェノール A は、0.1 μ M(=54 μ g/L)以上の濃度においてルシフェラーゼ発現を誘導した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ルシフェラーゼ発現を誘導したなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

②Kitamuraら(2002)によって、テトラブロモビスフェノール A 0.01、0.1、1、10、100 μ M(=5.4、54、544、5,439、54,388 μ g/L)に 2 日間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 への影響が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノール A は、1 μ M(=544 μ g/L)以上の濃度において成長ホルモン分泌を誘導した。

また、テトラブロモビスフェノール A 0.01、0.1、1、10、100 μ M(=5.4、54、544、5,439、54,388 μ g/L)に 1 週間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 への影響が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノール A は、1 μ M(=544 μ g/L)以上の濃度において細胞増殖を誘導した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、成長ホルモン分泌を誘導したこと、また、ラット下垂体腫瘍細胞の増殖を誘導したことなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

③Shiizakiら(2005)によって、テトラブロモビスフェノール A 0.001~100 μ M(=0.5~54,388 μ g/L 設定値)に 16 時間ばく露した酵母によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 TR α 応答性配列を有する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、テトラブロモビスフェノール A は、1 μ M(=544 μ g/L)以上の濃度においてルシフェラーゼ発現を誘導した(ただし、5 μ M 以上の濃度区では顕著な細胞毒性が認められた)。

また、テトラブロモビスフェノール A 0.001~100 μ M(=0.5~54,388 μ g/L 設定値)に 16 時間ばく露した酵母によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 TR β 応答性配列を有する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、テトラブロモビスフェノール A は、 $1\mu\text{M}(=544\mu\text{g/L})$ 以上の濃度においてルシフェラーゼ発現を誘導した(ただし、 $5\mu\text{M}$ 以上の濃度区では顕著な細胞毒性が認められた)。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ルシフェラーゼ発現を誘導したことにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

- ④Kitamura ら(2005a)によって、テトラブロモビスフェノール A 0.01 、 0.1 、 1 、 $10\mu\text{M}(=5.4$ 、 54 、 544 、 $5,439\mu\text{g/L})$ に 48 時間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 への影響が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノール A は、 $10\mu\text{M}(=5,439\mu\text{g/L})$ の濃度において成長ホルモン分泌を誘導した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、成長ホルモン分泌を誘導したことにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

- ⑤Ghisari と Bonfeld-Jorgensen(2005)によって、テトラブロモビスフェノール A に 6 日間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 への影響が検討されている(実施した試験濃度範囲についての記載はなかった)。その結果として、テトラブロモビスフェノール A は、 $10\mu\text{M}(=5.4\text{mg/L})$ の濃度において細胞増殖を誘導した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、細胞増殖を誘導したことにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

- ⑥Jugan ら(2007)によって、テトラブロモビスフェノール A 10 、 20 、 40 、 60 、 80 、 $100\mu\text{M}(=5.4$ 、 10.9 、 22 、 33 、 44 、 54mg/L 設定値)の濃度に 16 時間ばく露したラット副腎髄質褐色細胞 PC12 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 TR α 1 応答性配列を有する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、テトラブロモビスフェノール A は、 $10\mu\text{M}(=5.4\text{mg/L})$ 以上の濃度においてルシフェラーゼ発現を誘導した(ただし、用量相関性は $60\mu\text{M}$ まで認められ、 $100\mu\text{M}$ ではむしろ発現抑制が認められた)。

また、テトラブロモビスフェノール A $100\mu\text{M}(=54\text{mg/L}$ 設定値)の濃度に 16 時間ばく露したラット副腎髄質褐色細胞 PC12 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 TR α 1 応答性配列を有する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、テトラプロモビスフェノール A は、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ルシフェラーゼ発現を誘導したことにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

⑦Kitamura ら(2005b)によって、テトラプロモビスフェノール A 100 μ M(=54mg/L)までの濃度に 24 時間ばく露したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 TR α 応答性配列を有する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、テトラプロモビスフェノール A は、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。

また、テトラプロモビスフェノール A 100 μ M(=54mg/L)までの濃度に 24 時間ばく露したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 TR β 応答性配列を有する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、テトラプロモビスフェノール A は、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

⑧Sun ら(2009)によって、テトラプロモビスフェノール A 1、10、25、50 μ M(=544、5,439、13,597、27,194 μ g/L 設定値)に 24 時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓細胞 CV-1 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 TR β 応答性配列を有する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、テトラプロモビスフェノール A は、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(10)抗甲状腺ホルモン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Kudo ら(2006)によって、アフリカツメガエルのトランスサイレチン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、テトラブロモビスフェノール A は、 IC_{50} 値 $0.00307\mu\text{M}(=1.7\mu\text{g/L})$ の濃度においてトリヨードサイロニン 0.1nM による結合を阻害した。

また、アフリカツメガエルのサイロキシシン受容体リガンド結合ドメイン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、テトラブロモビスフェノール A は、 IC_{50} 値約 $1\mu\text{M}(=544\mu\text{g/L})$ の濃度においてトリヨードサイロニン 0.1nM による結合を阻害した。

また、テトラブロモビスフェノール A 0.01 、 0.1 、 $1\mu\text{M}(=5.4$ 、 54 、 $544\mu\text{g/L})$ に 24 時間ばく露したアフリカツメガエル細胞 XL58-TRE-Luc によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体応答性配列を有する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、テトラブロモビスフェノール A は、 $0.1\mu\text{M}(=54\mu\text{g/L})$ 以上の濃度においてトリヨードサイロニン 2nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、トリヨードサイロニン 0.1nM による結合を阻害した、トリヨードサイロニン 0.1nM による結合を阻害した、トリヨードサイロニン 2nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害したなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

②Meerts ら(2000)によって、ヒトのトランスサイレチン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、テトラブロモビスフェノール A は、 IC_{50} 値 $0.0077\mu\text{M}(=4.2\mu\text{g/L})$ の濃度においてサイロキシシン 55nM による結合を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、サイロキシシン 55nM による結合を阻害したなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。

「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

③Hamers ら(2006)によって、ヒトトランスサイレチン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、テトラブロモビスフェノール A は、 IC_{50} 値 $0.031\mu\text{M}(=16.86028\mu\text{g/L})$ の濃度においてサイロキシシン 55nM による結合を阻害した。

また、テトラブロモビスフェノール A $0.5\mu\text{M}(=272\mu\text{g/L})$ に 96 時間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 への影響が検討されている。その結果として、テトラブロモビスフェノール A は、トリヨードサイロニン 250pM による細胞増殖を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた陽性対象物質の入手先及び純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、サイロキシシン 55nM による結合を阻害したこと、また、トリヨード

サイロニン 250pM による細胞増殖を阻害したなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

- ④Kitamura ら(2002)によって、テトラブロモビスフェノール A について、エストロゲン感受性ラット下垂体腫瘍細胞 MtT/E-2 サイトゾル中の甲状腺ホルモ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、テトラブロモビスフェノール A は、 IC_{50} 値約 $1\mu M (=544\mu g/L)$ の濃度においてトリヨードサイロニン $3nM$ による結合を阻害した。

また、テトラブロモビスフェノール A $10, 100\mu M (=5.4, 54mg/L)$ に 2 日間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 への影響が検討されているが、テトラブロモビスフェノール A は、トリヨードサイロニン $0.1nM$ による成長ホルモン分泌誘導を阻害しなかった。

また、テトラブロモビスフェノール A $10, 100\mu M (=5.4, 54mg/L)$ に 1 週間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 への影響が検討されているが、テトラブロモビスフェノール A は、トリヨードサイロニン $0.1nM$ による細胞増殖誘導を阻害しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、トリヨードサイロニン $3nM$ による結合を阻害したなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

- ⑤Kitamura ら(2005b)によって、テトラブロモビスフェノール A $3.1, 6.3, 13, 25, 50, 100\mu M (=1.7, 3.4, 7.1, 13.6, 27.2, 54mg/L$ 設定値)に 24 時間ばく露したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 $TR\alpha$ 応答性配列を有する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、テトラブロモビスフェノール A は、 $3.1\mu M (=1.7mg/L)$ 以上の濃度においてトリヨードサイロニン $10nM$ によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、テトラブロモビスフェノール A $3.1, 6.3, 13, 25, 50, 100\mu M (=1.7, 3.4, 7.1, 13.6, 27.2, 54\mu g/L$ 設定値)に 24 時間ばく露したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 $TR\beta$ 応答性配列を有する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、テトラブロモビスフェノール A は、 $25\mu M (=13.6mg/L)$ 以上の濃度においてトリヨードサイロニン $10nM$ によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、テトラブロモビスフェノール A について、エストロゲン感受性ラット下垂体腫瘍細胞 MtT/E-2 サイトゾル中の甲状腺ホルモ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、テトラブロモビスフェノール A は、 IC_{50} 値 $3.5\mu M (=1.9mg/L)$ の濃度においてトリヨードサイロニン $3nM$ による結合を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials

and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、トリヨードサイロニン 10nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害したこと、また、トリヨードサイロニン 3nM による結合を阻害したなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

- ⑥Jugan ら(2007)によって、テトラブロモビスフェノール A 10、20、40、60、80、100 μ M(=5.4、10.9、21.8、32.6、43.5、54mg/L 設定値)の濃度に 16 時間ばく露したラット副腎髄質褐色細胞 PC12 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 TR α 1 応答性配列を有する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、テトラブロモビスフェノール A は、20 μ M(=10.9mg/L)以上の濃度及び IC₅₀ 値約 50 μ M(=27.2mg/L)の濃度においてトリヨードサイロニン 0.3nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、テトラブロモビスフェノール A 100 μ M(=54mg/L 設定値)の濃度に 16 時間ばく露したラット副腎髄質褐色細胞 PC12 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 TR α 1 応答性配列を有する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、テトラブロモビスフェノール A は、トリヨードサイロニン 1nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、トリヨードサイロニン 0.3nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害したこと、また、トリヨードサイロニン 1nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害したことにより内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

- ⑦Sun ら(2009)によって、テトラブロモビスフェノール A 1、10、25、50 μ M (=544、5,439、13,597、27,194 μ g/L 設定値)に 24 時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓細胞 CV-1 によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に甲状腺ホルモン受容体 TR β 応答性配列を有する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、テトラブロモビスフェノール A は、25 μ M(=13,597 μ g/L)以上の濃度及び IC₅₀ 値 29.5 μ M(=16,044 μ g/L)の濃度においてトリヨードサイロニン 10nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、トリヨードサイロニン 10nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害したなどの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての

評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

(11) エストラジオール代謝への影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

- ① Hamers ら(2006)によって、ヒト 17 β -エストラジオール・スルホトランスフェラーゼ活性への影響が検討されている。その結果として、テトラプロモビスフェノール A は、IC₅₀ 値 0.016 μ M(=8.7 μ g/L)の濃度において 17 β -エストラジオール代謝阻害が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた陽性対象物質の入手先及び純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、17 β -エストラジオール代謝阻害が認められ、内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：

- ② Jurgella ら(2006)によって、テトラプロモビスフェノール A 100 μ M(=54mg/L)に 1 時間ばく露したレイクトラウト(*Salvelinus namaycush*)腎臓への影響が検討されている。その結果として、17 β -エストラジオール代謝阻害が認められた。

また、テトラプロモビスフェノール A 100 μ M(=54mg/L)に 1 時間ばく露したレイクトラウト肝臓への影響が検討されている。その結果として、17 β -エストラジオール代謝阻害が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、17 β -エストラジオール代謝阻害が認められた、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：

(12) 芳香族炭化水素受容体への影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

- ① Hamers ら(2006)によって、テトラプロモビスフェノール A 10 μ M(=5.4mg/L)までの濃度に 24 時間ばく露したラット肝がん細胞 H4IIE によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に芳香族炭化水素受容体応答性配列を有する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、テトラプロモビスフェノール A は、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。

また、テトラプロモビスフェノール A 10 μ M(=5.4mg/L)までの濃度に 24 時間ばく露したラット肝がん細胞 H4IIE によるレポーターアッセイ(プロモータ領域に芳香族炭化水素受容体応答性配列を有する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、テト

ラブロモビスフェノール A は、10 μ M(=5.4mg/L)までの濃度において 2,3,7,8-テトラクロロダイベンゾ-*p*-ダイオキシシン 15pM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた陽性対象物質の入手先及び純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。また、2,3,7,8-テトラクロロダイベンゾ-*p*-ダイオキシシン 15pM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、ほ乳類の甲状腺への影響、両生類の甲状腺及び発達への影響、魚類の血中ホルモン濃度及び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、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、抗プロゲステロン様作用、甲状腺ホルモン様作用及び抗甲状腺ホルモン様作用を持つことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 4 に示した。

表4 信頼性評価のまとめ

物質名：テトラブロモビスフェノールA

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1) 生態影響	甲状腺ホルモン様作用	①Veldhoen ら(2006)	△	○P	○
	甲状腺ホルモン様作用	②Kuiper ら(2007a)	○	○P	○
	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用	③Kuiper ら(2007b)	○	○P	○
	抗甲状腺ホルモン様作用	④Kitamura ら(2005b)	△	○P	○
	抗甲状腺ホルモン様作用	⑤Jagnytsch ら(2006)	○	○P	○
	抗脱皮ホルモン様作用	⑥Wollenberger ら(2005)	○	○N	×
	エストロゲン様作用	⑦Berg ら(2001)	○	○N	×
(2) 甲状腺影響	抗甲状腺ホルモン様作用	①Saegusa ら(2009)	○	○P	○
(3) エストロゲン様作用	①Kitamura ら(2005a)	△	○P	○	
	②Kitamura ら(2002)	○	○P	○	
	③Körner ら(1998)	△	○P	○	
	④Olsen ら(2003)	○	○P	○	
	⑤Samuelsen ら(2001)	×	—	×	
	⑥Hamers ら(2006)	△	○N	×	
	⑦Li ら(2010)	○	○N	×	
(4) 抗エストロゲン様作用	①Kitamura ら(2005a)	△	○P	○	
	②Kitamura ら(2002)	○	○P	○	
	③Samuelsen ら(2001)	×	—	×	
	④Hamers ら(2006)	△	○N	×	
	⑤Li ら(2010)	○	○N	×	
(5) アンドロゲン様作用	①Li ら(2010)	○	○N	×	

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(6)抗アンドロゲン様作用	①Kitamura ら(2005a)	△	○N	×
	②Hamers ら(2006)	△	○N	×
	③Li ら(2010)	○	○N	×
(7)プロゲステロン様作用	①Li ら(2010)	○	○N	×
(8)抗プロゲステロン様作用	①Li ら(2010)	○	○P	○
	②Hamers ら(2006)	△	○N	×
(9)甲状腺ホルモン様作用	①Kudo ら(2006)	○	○P	○
	②Kitamura ら(2002)	○	○P	○
	③Shiizaki ら(2005)	△	○P	○
	④Kitamura ら(2005a)	△	○P	○
	⑤Ghisari と Bonefeld-Jorgensen (2005)	△	○P	○
	⑥Jugan ら(2007)	△	○P	○
	⑦Kitamura ら(2005b)	△	○N	×
	⑧Sun ら(2009)	○	○N	×
(10)抗甲状腺ホルモン様作用	①Kudo ら(2006)	○	○P	○
	②Meerts ら(2000)	○	○P	○
	③Hamers ら(2006)	△	○P	○
	④Kitamura ら(2002)	○	○P	○
	⑤Kitamura ら(2005b)	△	○P	○
	⑥Jugan ら(2007)	△	○P	○
	⑦Sun ら(2009)	○	○P	○
(11)エストロジオール代謝への影響	①Hamers ら(2006)	△	○P	○
	②Jurgella ら(2006)	△	○P	○
(12)芳香族炭化水素受容体への影響	①Hamers ら(2006)	△	○N	×
今後の対応案	動物試験の報告において、ほ乳類の甲状腺への影響、両生類の甲状腺及び発達への影響、魚類の血中ホルモン濃度及び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、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、抗プロゲステロン様作用、甲状腺ホルモン様作用及び抗甲状腺ホルモン様作用を持つことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、

—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- Veldhoen N, Boggs A, Walzak K and Helbing CC (2006) Exposure to tetrabromobisphenol-A alters TH-associated gene expression and tadpole metamorphosis in the Pacific tree frog *Pseudacris regilla*. *Aquatic Toxicology*, 78 (3), 292-302.((1)①)
- Kuiper RV, Cantón RF, Leonards PE, Janssen BM, Dubbeldam M, Wester PW, van den Berg M, Vos JG and Vethaak AD (2007a) Long-term exposure of European flounder (*Platichthys flesus*) to the flame-retardants tetrabromobisphenol A (TBBPA) and hexabromocyclododecane (HBCD). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 67 (3), 349-360.((1)②)
- Kuiper RV, van den Brandhof EJ, Leonards PE, van der Ven LT, Wester PW and Vos JG (2007b) Toxicity of tetrabromobisphenol A (TBBPA) in zebrafish (*Danio rerio*) in a partial life-cycle test. *Archives of Toxicology*, 81 (1), 1-9.((1)③)
- Kitamura S, Kato T, Iida M, Jinno N, Suzuki T, Ohta S, Fujimoto N, Hanada H, Kashiwagi K and Kashiwagi A (2005b) Anti-thyroid hormonal activity of tetrabromobisphenol A, a flame retardant, and related compounds: Affinity to the mammalian thyroid hormone receptor, and effect on tadpole metamorphosis. *Life Sciences*, 76 (14), 1589-1601.((1)④、(9)⑦、(10)⑤)
- Jagnytsch O, Opitz R, Lutz I and Kloas W (2006) Effects of tetrabromobisphenol A on larval development and thyroid hormone-regulated biomarkers of the amphibian *Xenopus laevis*. *Environmental Research*, 101 (3), 340-348.((1)⑤)
- Wollenberger L, Dinan L and Breitholtz M (2005) Brominated flame retardants: Activities in a crustacean development test and in an ecdysteroid screening assay. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24 (2), 400-407.((1)⑥)
- Berg C, Halldin K and Brunström B (2001) Effects of bisphenol A and tetrabromobisphenol A on sex organ development in quail and chicken embryos. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 20 (12), 2836-2840.((1)⑦)
- Saegusa Y, Fujimoto H, Woo GH, Inoue K, Takahashi M, Mitsumori K, Hirose M, Nishikawa A and Shibutani M (2009) Developmental toxicity of brominated flame retardants, tetrabromobisphenol

- A and 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane, in rat offspring after maternal exposure from mid-gestation through lactation. *Reproductive Toxicology*, 28 (4), 456-467.((2)①)
- Kitamura S, Suzuki T, Sanoh S, Kohta R, Jinno N, Sugihara K, Yoshihara S, Fujimoto N, Watanabe H and Ohta S (2005a) Comparative study of the endocrine-disrupting activity of bisphenol A and 19 related compounds. *Toxicological Sciences*, 84 (2), 249-259.((3)①、(4)①、(6)①、(9)④)
- Kitamura S, Jinno N, Ohta S, Kuroki H and Fujimoto N (2002) Thyroid hormonal activity of the flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 293 (1), 554-559.((3)②、(4)②、(9)②、(10)④)
- Körner W, Hanf V, Schuller W, Bartsch H, Zwirner M and Hagenmaier H (1988) Validation and application of a rapid *in vitro* assay for assessing the estrogenic potency of halogenated phenolic chemicals. *Chemosphere*, 37 (9-12), 2395-2407.((3)③)
- Samuelsen M, Olsen C, Holme JA, Meussen-Elholm E, Bergmann A and Hongslo JK (2001) Estrogen-like properties of brominated analogs of bisphenol A in the MCF-7 human breast cancer cell line. *Cell Biology and Toxicology*, 17 (3), 139-151.((3)⑤、(4)③)
- Olsen CM, Meussen-Elholm ET, Samuelsen M, Holme JA and Hongslo JK (2003) Effects of the environmental oestrogens bisphenol A, tetrachlorobisphenol A, tetrabromobisphenol A, 4-hydroxybiphenyl and 4,4'-dihydroxybiphenyl on oestrogen receptor binding, cell proliferation and regulation of oestrogen sensitive proteins in the human breast cancer cell line MCF-7. *Pharmacology and Toxicology*, 92 (4), 180-188.((3)④)
- Hamers T, Kamstra JH, Sonneveld E, Murk AJ, Kester MH, Andersson PL, Legler J and Brouwer A (2006) *In vitro* profiling of the endocrine-disrupting potency of brominated flame retardants. *Toxicological Sciences*, 157-173.((3)⑥、(4)④、(6)②、(8)②、(10)③、(11)①、(12)①)
- Li J, Ma M and Wang Z (2010) *In vitro* profiling of endocrine disrupting effects of phenols. *Toxicology in Vitro*, 24 (1), 201-207.((3)⑦、(4)⑤、(5)①、(6)③)
- Kudo Y, Yamauchi K, Fukazawa H and Terao Y (2006) *In vitro* and *in vivo* analysis of the thyroid system-disrupting activities of brominated phenolic and phenol compounds in *Xenopus laevis*. *Toxicological Sciences*, 92 (1), 87-95.((9)①、(10)①)

Shiizaki K, Asai S, Ebata S, Kawanishi M and Yagi T (2010) Establishment of yeast reporter assay systems to detect ligands of thyroid hormone receptors alpha and beta. *Toxicology in Vitro*, 24 (2), 638-644.((9)③)

Ghisari M and Bonefeld-Jorgensen EC (2005) Impact of environmental chemicals on the thyroid hormone function in pituitary rat GH3 cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 244 (1-2), 31-41.((9)⑤)

Jugan ML, Lévy-Bimbot M, Pomérance M, Tamisier-Karolak S, Blondeau JP and Lévi Y (2007) A new bioluminescent cellular assay to measure the transcriptional effects of chemicals that modulate the alpha-1 thyroid hormone receptor. *Toxicology in Vitro*, 21 (6), 1197-1205.((9)⑥、(10)⑥)

Sun H, Shen OX, Wang XR, Zhou L, Zhen SQ and Chen XD (2009) Anti-thyroid hormone activity of bisphenol A, tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A in an improved reporter gene assay. *Toxicology in Vitro*, 23 (5), 950-954.((9)⑧、(10)⑦)

Meerts IA, van Zanden JJ, Luijckx EA, van Leeuwen-Bol I, Marsh G, Jakobsson E, Bergman A and Brouwer A (2000) Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin *in vitro*. *Toxicological Sciences*, 56 (1), 95-104.((10)②)

Jurgella GF, Marwah A, Malison JA, Peterson R and Barry TP (2006) Effects of xenobiotics and steroids on renal and hepatic estrogen metabolism in lake trout. *General and Comparative Endocrinology*, 148 (2), 273-281.((11)②)

V. ナフタレン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ナフタレンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、抗プロゲステロン様作用及び魚類精巣組織への影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Pollino ら(2009)によって、ナフタレン 130、200、400 $\mu\text{g/L}$ (実測値)に 14 日間ばく露した成熟雌雄メラノタエニア属魚類 *Crimson-spotted rainbowfish (Melanotaenia fluviatilis)* への影響が検討されている。その結果として、130 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で雌血漿中 17β エストラジオール濃度の低値、雄肝臓中 EROD 活性の低値、400 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で雄血漿中テストステロン濃度の高値、雌肝臓中 EROD 活性の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先及び純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：アンドロゲン様作用、抗エストロゲン様作用

②Vijayavelb と Balasubramanian(2008)によって、ナフタレン 10,000 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に卵黄形成期初期に 30 日間ばく露した成熟雌アミノコギリガザミ (*Scylla serrata*) への影響が検討されている。その結果として、肝臓中ビテロゲニン濃度の低値、血リンパ中ビテロゲニン濃度の低値、卵巣中ビテリン濃度の低値、生殖腺指数の低値、肝臓中遊離アミノ酸濃度の高値、血リンパ中遊離アミノ酸濃度の高値、卵巣中遊離アミノ酸濃度の高値が認められた。

また、ナフタレン 10,000 $\mu\text{g/L}$ (設定値)に卵黄形成期中期に 30 日間ばく露した成熟雌アミノコギリガザミ (*Scylla serrata*) への影響が検討されている。その結果として、肝臓中ビテロゲニン濃度の低値、血リンパ中ビテロゲニン濃度の低値、卵巣中ビテリン濃度の低値、生殖腺指数の低値、肝臓中遊離アミノ酸濃度の高値、血リンパ中遊離アミノ酸濃度の高値、卵巣中遊離アミノ酸濃度の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先及び純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

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

③Tintos ら(2006)によって、ナフタレン 50,000 $\mu\text{g/kg}$ を卵黄形成期初期に単回腹腔内埋設した成熟雌ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*) の 3 日後の影響が検討されている。その結果として、血漿中 17β

エストラジオール濃度の低値、血漿中カルシウム濃度の低値、肝臓中乳酸濃度の高値が認められた。

また、ナフタレン 50,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を前卵黄形成期に単回腹腔内埋設した成熟雌ニジマスの 3 日後の影響が検討されている。その結果として、血漿中 17 β エストラジオール濃度の低値、血漿中グルコース濃度の低値、肝臓中グルコース濃度の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先及び純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：

(2)エストロゲン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Tran ら(1996)によって、ナフタレン 1 μM (=128 $\mu\text{g}/\text{L}$)に 12 時間ばく露した酵母によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にヒトエストロゲン受容体応答性配列を有する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)が検討されているが、ナフタレンは、 β ガラクトシダーゼ発現を誘導しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた陽性対象物質の入手先及び純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、 β ガラクトシダーゼ発現を誘導しなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(3)抗エストロゲン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Tran ら(1996)によって、ナフタレン 1 μM (=128 $\mu\text{g}/\text{L}$)に 12 時間ばく露した酵母によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にヒトエストロゲン受容体応答性配列を有する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)が検討されているが、ナフタレンは、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なかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた陽性対象物質の入手先及び純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、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なかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(4)抗プロゲステロン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Jin ら(1997)によって、ナフタレン 1 μ M(=128 μ g/L)に 12 時間ばく露した酵母によるレポーターアッセイ(プロモータ領域にヒトプロゲステロン受容体応答性配列を有する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)が検討されているが、ナフタレンは、プロゲステロン 10nM による β ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先及び純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(5)魚類精巣組織への影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Evanson と van der Kraak (2001)によって、ナフタレン 0.1、1、10 μ M(=13、128、1,282 μ g/L)に 18 時間ばく露した成熟雄キンギョ(*Carassius auratus*)精巣組織への影響が検討されている。その結果として、0.1、1 μ M(=13、128 μ g/L)の濃度でサケ由来性腺刺激ホルモン誘導性テストステロン産生量の高値が認められた。

また、ナフタレン 1、10、100 μ M(=0.128、1.28、12.8mg/L)に 18 時間ばく露した成熟雄ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)精巣組織への影響が検討されている。その結果として、100 μ M(=12.8mg/L)のばく露区でサケ由来性腺刺激ホルモン誘導性テストステロン産生量の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、サケ由来性腺刺激ホルモン誘導性テストステロン産生量の高値により内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：アンドロゲン様作用

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、試験管内試験の報告において、魚類精巣組織への影響(アンドロゲン様作用)を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 5 に示した。

表5 信頼性評価のまとめ

物質名：ナフタレン

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果 (Results)を検証 するために必要 である『材料と方 法(Materials and Methods)』 に関する記載の 有無及びその評 価 ¹⁾	内分泌かく乱 作用との関連 の有無 ²⁾	内分泌かく乱作 用に関する試験 対象物質として 選定する根拠と しての評価 ³⁾	
(1) 生態影響	アンドロゲン様作用、抗エストロゲン様作用	①Pollino ら(2009)	×	—	×
	視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用	②Vijayavelb と Balasubramanian(2008)	×	—	×
		③Tintos ら(2006)	×	—	×
(2) エストロゲン様作用		①Tran ら(1996)	△	○N	×
(3) 抗エストロゲン様作用		①Tran ら(1996)	△	○N	×
(4) 抗プロゲステロン様作用		①Jin ら(1997)	×	—	×
(5) 魚類精巣組織への影響	アンドロゲン様作用	①Evanson と van der Kraak (2001)	△	○P	○
今後の対応案	動物試験の報告において、試験管内試験の報告において、魚類精巣組織への影響(アンドロゲン様作用)を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。				

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

- Pollino CA, Georgiades E and Holdway DA (2009) Physiological changes in reproductively active rainbowfish (*Melanotaenia fluviatilis*) following exposure to naphthalene. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72 (4), 1265-1270.((1)①)
- Vijayavel K and Balasubramanian MP (2008) Reproductive dysfunction induced by naphthalene in an estuarine crab *Scylla serrata* with reference to vitellogenesis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 69 (1), 89-94.((1)②)
- Tintos A, Gesto M, Alvarez R, Míguez JM and Soengas JL (2006) Interactive effects of naphthalene treatment and the onset of vitellogenesis on energy metabolism in liver and gonad, and plasma steroid hormones of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C, Toxicology and Pharmacology*, 144 (2), 155-165.((1)③)
- Tran DQ, Ide CF, McLachlan JA and Arnold SF (1996) The anti-estrogenic activity of selected polynuclear aromatic hydrocarbons in yeast expressing human estrogen receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 229 (1), 102-108.((2)①、(3)①)
- Jin L, Tran DQ, Ide CF, McLachlan JA and Arnold SF (1997) Several synthetic chemicals inhibit progesterone receptor-mediated transactivation in yeast. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 233 (1), 139-146.((4)①)
- Evanson M and van Der Kraak GJ (2001) Stimulatory effects of selected PAHs on testosterone production in goldfish and rainbow trout and possible mechanisms of action. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C, Toxicology and Pharmacology*, 130 (2), 29-58.((5)①)

VI. モリネート

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

モリネートの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響、生殖影響、の有無に関する報告及び疫学的調査に関する報告がある。

(1)生態影響

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

①Sánchezら(2004)によって、モリネート 3,770、4,710、6,280、9,420、18,850 $\mu\text{g/L}$ (設定値と思われる)に 24 時間齢以内から 21 日間ばく露したオオミジンコ(*Daphnia magna*) F_0 への影響が検討されている。その結果として、3,770 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で初出産日の遅延、内的自然増加率の低値、4,710 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で産仔数の低値、同腹出産仔数の低値、出産回数の低値、9,420 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で寿命の低値、体長の低値が認められた。

また、更に同一濃度で 21 日間ばく露した $F_{1 \text{ first}}$ (F_0 が一回目に出産した新生仔)への影響が検討されている。その結果として、3,770 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で初出産日の遅延、産仔数の低値、出産回数の低値、体長の低値、6,280 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で内的自然増加率の低値が認められた。

また、更に同一濃度で 21 日間ばく露した $F_{1 \text{ third}}$ (F_0 が三回目に出産した新生仔)への影響が検討されている。その結果として、3,770 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で初出産日の遅延、産仔数の低値、体長の低値、4,710 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で出産回数の低値、6,280 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で内的自然増加率の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、初出産日の遅延、内的自然増加率の低値、産仔数の低値、同腹出産仔数の低値、出産回数の低値、寿命の低値、体長の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：

(2)生殖影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

①Ellisら(1998)によって、モリネート 40 mg/kg を単回経口投与した成熟(80~94 日齢以上)雄 SD ラットの精巣間質液中ホルモン濃度(6 時間後)への影響が検討されている。その結果として、テストステロン濃度の低値、アンドロステンジオン濃度の低値、プロゲステロン濃度の低値、 17α ヒドロキシプロゲステロン濃度の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価され

た。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、テストステロン濃度の低値、アンドロステンジオン濃度の低値、プロゲステロン濃度の低値、 17α ヒドロキシプロゲステロン濃度の低値などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、その他の作用

②Stoker ら(2005)によって、モリネート 50mg/kg/day を 21 日間経口投与した正常性周期(4 日間の発情周期を 5 回連続確認済)成熟(111 日齢以上)雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、正常性周期発生率の低値、性周期回数の低値、異常性周期発生率の高値、発情期所要日数の遅延率の高値、発情期所要日数の高値、発情間期所要日数の遅延率の高値、Estrus ratio(発情期所要日数/性周期回数)の高値が認められた。

また、モリネート 50mg/kg/day を 25 日間経口投与した正常性周期(4 日間の発情周期を 5 回連続確認済)成熟(111 日齢以上)処置(投与 22 日目に両卵巢摘出及びエストラジオールベンゾエート含有シリコンゴム・カプセル皮下埋設)雌 SD ラットのホルモン濃度(最終投与から 0、1、3、6 時間後)への影響が検討されている。その結果として、3 時間後の血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、3 時間後のプロラクチン濃度の低値が認められたが、下垂体中黄体形成ホルモン濃度、下垂体中プロラクチン濃度には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、プロラクチン濃度の低値、性周期への影響などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

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

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

③Berger ら(2005)によって、モリネート 5、10、30、60mg/kg/day を 5 日間経口投与した成熟(100 日齢以上)雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、60mg/kg/day のばく露群で受精率の低値、運動性精子率の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先及び純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：生殖毒性

(3)疫学的調査

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Tomenson ら(1999)によって、モリネートについて、米国 California 州 Richmond、Arkansas 州 North Little Rock、Alabama 州 Cold Creek にて 1980 年から 1982 年にかけてモリネートを配合又は製造する工場における男性作業従事者 272 名への影響が検討されている。その結果として、精液モニタリング時の推定モリネートばく露量(12.7~210.9($\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{hours}$))と精液中の精子濃度、精子運動性スコア、正常精子率、血清中卵胞刺激ホルモン濃度とに関連性は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、精液モニタリング時の推定モリネートばく露量と精液中の精子濃度、精子運動性スコア、正常精子率、血清中卵胞刺激ホルモン濃度とに関連性は認められなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、動物試験の報告において、ほ乳類の生殖への影響を示すことが示唆された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 6 に示した。

表6 信頼性評価のまとめ

物質名：モリネート

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果 (Results)を検証 するために必要 である『材料と方 法(Materials and Methods)』に関す る記載の有無及 びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱 作用との関連 の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用 に関する試験対象 物質として選定す る根拠としての評 価 ³⁾	
(1) 生態 影響	①Sánchez ら(2004)	○	?	—	
(2) 生殖 影響	抗アンドロゲ ン様作用、そ の他の作用	①Ellis ら(1998)	○	○P	○
	視床下部一下 垂体—生殖腺 軸への作用	②Stoker ら(2005)	○	○P	○
	生殖毒性	③Berger ら(2005)	×	—	×
(3) 疫学 的 調 査	①Tomenson ら(1999)	○	○N	×	
今後の対応案	動物試験の報告において、ほ乳類の生殖への影響を示すことが示唆されたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。				

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

Sánchez M, Andreu-Moliner E and Ferrando MD (2004) Laboratory investigation into the development of resistance of *Daphnia magna* to the herbicide molinate. *Ecotoxicology and*

Environmental Safety, 59 (3), 316-323.((1)①)

Ellis MK, Richardson AG, Foster JR, Smith FM, Widdowson PS, Farnworth MJ, Moore RB, Pitts MR and Wickramaratne GA (1998). The reproductive toxicity of molinate and metabolites to the male rat: Effects on testosterone and sperm morphology. Toxicology and Applied Pharmacology, 151 (1), 22-32.((2)①)

Stoker TE, Perreault SD, Bremser K, Marshall RS, Murr A and Cooper RL (2005) Acute exposure to molinate alters neuroendocrine control of ovulation in the rat. Toxicological Sciences, 84 (1), 38-48.((2)②)

Berger T, Miller MG and Horner CM (2000) *In vitro* fertilization after *in vivo* treatment of rats with three reproductive toxicants. Reproductive Toxicology, 14 (1), 45-53.((2)③)

Tomenson JA, Taves DR, Cockett AT, McCusker J, Barraj L, Francis M, Pastoor TP, Wickramaratne GA and Northrop HL (1999) An assessment of fertility in male workers exposed to molinate. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 41 (9), 771-787. ((3)①)

VII. リン酸トリフェニル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

リン酸トリフェニルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、免疫影響の有無に関する報告及び疫学的調査に関する報告がある。

(1) 免疫影響

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

① Hinton ら(1987)によって、リン酸トリフェニル 250、500、750、1,000ppm(餌中濃度)を 60 日間混餌投与した雌雄 SD Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、1,000ppm のばく露群で 0~4 週間後の雄の増加体重の低値が認められたが、4~8 週間後の雄の増加体重、0~8 週間後の雌の増加体重、0~8 週間後の雌雄の摂餌量、胸腺絶対重量、脾臓絶対重量、血清中総蛋白質濃度には影響は認められなかった。

また、更に 60 日間混餌投与を継続した処置(投与開始 60~67 日目から 21 日間隔で SRBC 接種)雌雄 SD Wistar ラットへの影響が検討されているが、9~16 週間後の雌雄の増加体重、摂餌量、胸腺絶対重量、脾臓絶対重量、血清中総蛋白質濃度、血清中 α グロブリン濃度、血清中 β グロブリン濃度、血清中 γ グロブリン濃度、血清中アルブミン濃度、対 SRBC 体液性反応の抗体力価には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雄の増加体重の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：

(2) 疫学的調査

○試験対象物質として選定する根拠として認められる報告

① Meeker と Stapleton(2010)によって、リン酸トリフェニルについて、米国 Massachusetts 州にて 2002 年から 2007 年にかけて不妊のため Massachusetts General Hospital を訪れた男性(18~54 歳) 50 名への影響が検討されている。その結果として、ハウスダスト中リン酸トリフェニル濃度(検出率 98%、幾何平均濃度 7,400ng/g dust)の四分位範囲(25 パーセンタイル値 3,100 ng/g dust、50 パーセンタイル値 5,470 ng/g dust、75 パーセンタイル値 9,830 ng/g dust、100 パーセンタイル値 1,798,100ng/g dust)において、血清中プロラクチン濃度の高値傾向、精液中精子濃度の低値傾向が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価され

た。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、血清中プロラクチン濃度の高値傾向、精液中精子濃度の低値傾向などの内分泌系への影響が示唆され、内分泌かく乱作用との関連性が認められると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られた。

試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告から、疫学的調査の報告において、ばく露歴と血中ホルモン濃度及び精液中精子濃度とに関連性が認められた。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表7に示した。

表7 信頼性評価のまとめ

物質名：りん酸トリフェニル

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果 (Results)を検証 するために必要で ある『材料と方法 (Materials and Methods)』に関す る記載の有無及び その評価 ¹⁾	内分泌かく乱作 用との関連の有 無 ²⁾	内分泌かく乱作用 に関する試験対象 物質として選定す る根拠としての評 価 ³⁾
(1) 免疫 影響	①Hinton ら(1987)	○	?	—
(2) 疫学 的 調 査	①Meeker と Stapleton(2010) 視床下部一下垂 体—生殖腺軸へ の作用	○	○P	○
今後の対応案	疫学的調査の報告において、ばく露歴と血中ホルモン濃度及び精液中精子濃度とに関連性が認められたため内分泌かく乱作用に関する試験対象物質となり得る。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、
—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

Hinton DM, Jessop JJ, Arnold A, Albert RH and Hines FA (1987) Evaluation of immunotoxicity in a subchronic feeding study of triphenyl phosphate. *Toxicology and Industrial Health*, 3 (1), 71-89.((1)①)

Meeker JD and Stapleton HM (2010) House dust concentrations of organophosphate flame retardants in relation to hormone levels and semen quality parameters. *Environmental Health Perspectives*, 118 (3), 318-323.((2)①)

VIII. アクリル酸

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

アクリル酸の内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響の有無に関する報告がある。

(1) 生殖影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

① DePass ら(1983)によって、アクリル酸 83、250、750mg/kg/d(実測値)を 41～43 週齢から 90～94 日間飲水投与した雄 F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、84mg/kg/day 以上のばく露群で日毎摂水量の低値、750mg/kg/day のばく露群で日毎摂餌量の低値、増加体重の低値、肝臓相対重量の高値(絶対重量は低値)、腎臓相対重量の高値、脾臓相対重量の高値(絶対重量は低値)、心臓絶対重量の低値、脳相対重量の高値、精巣相対重量の高値、血液尿素窒素の高値が認められた。

また、アクリル酸 83、250、750mg/kg/d(実測値)を 41～43 週齢から 90～94 日間飲水投与した雌 F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、250mg/kg/day 以上のばく露群で日毎摂水量の低値、増加体重の低値、血清コレステロール濃度の低値、腎臓絶対及び相対重量の高値、血液尿素窒素の高値、血清 ALP(アルカリホスファターゼ活性)の高値、750mg/kg/day のばく露群で日毎摂餌量の低値、肝臓絶対重量の低値、脾臓絶対重量の低値、心臓絶対重量の低値、脳相対重量の低値、血清グルコース濃度の高値、血清 AST(アスパラギン酸トランスアミナーゼ活性)の高値が認められた。

また、アクリル酸 83、250、750mg/kg/day(実測値)を 41～43 週齢から 90～94 日間飲水投与後に交配した F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、21 日齢新生仔雄への影響として、750mg/kg/day のばく露群で体重の低値、肝臓絶対及び相対重量の低値、腎臓絶対重量の低値、心臓絶対重量の低値、脳相対重量の高値が認められた。21 日齢新生仔雌への影響として、83mg/kg/day のばく露群で肝臓絶対重量の高値、脾臓絶対重量の高値、750mg/kg/day のばく露群で体重の低値、脳相対重量の高値が認められた。なお、妊孕率(父動物)、受胎率(母動物)、出産率、0 日齢新生仔生存率、5 日齢新生仔生存率、21 日齢新生仔生存率、同腹生存新生仔数、新生仔離乳率には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、日毎摂水量の低値、日毎摂餌量の低値、増加体重の低値、肝臓相対重量の高値または低値(絶対重量は低値)、脾臓相対重量の高値(絶対重量は低値)、心臓絶対重量の低値、脳相対重量の高値、精巣相対重量の高値、血液尿素窒素の高値、血清コレステロール濃度の低値、腎臓絶対及び相対重量の高値または低値、血液尿素窒素の高値、血清 ALP(アルカリホスファターゼ活性)の高値、血清グルコース濃度の高値、血清 AST(アスパラギン酸トランスアミナーゼ活性)の高値、体重の低値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：一般毒性

②Hellwingら(1997)によって、アクリル酸 500、2,500、5,000ppm(飲水中濃度)を 35 週齢 F₀(投与開始 70 日後に交配)から F₂の離乳まで三世代にわたり飲水投与した F344 ラットへの影響が検討されている。その結果として、2,500ppm 以上のばく露群で F₁雄の投与開始 13~14 週間後(交配前)の日毎摂水量の低値、雌雄新生仔(F₁)の離乳時体重の低値、雌雄新生仔(F₂)の離乳時体重の低値、2,500ppm のばく露群で新生仔(F₂)の外耳道開口率の低値、5,000ppm のばく露群での F₀雌雄の投与開始 9~10 週間後(交配前)日毎摂水量の低値、F₀雄の投与開始 20 週間後(交配前)体重の低値、F₁雌の投与開始 13~14 週間後(交配前)日毎摂水量の低値、F₁雄の投与開始 23 週間後(交配前)体重の低値、新生仔(F₂)の眼瞼開裂率の低値が認められたが、F₀雌の投与開始 10 週間後(交配前)の体重、F₀雌の妊娠期間中体重、F₀雌の哺育期間中体重、F₀雌妊娠率、F₀雌出産率、F₀雌妊娠期間、同腹生存新生仔(F₁)数、新生仔(F₁)4 日齢生存率、新生仔(F₁)21 日齢生存率、雌雄新生仔(F₁)1 日齢体重、新生仔(F₁)性比、F₁雄の投与開始 14 週間後(交配前)体重、F₁雄の妊娠期間中体重、F₁雄の哺育期間中体重、F₁雌妊娠率、F₁雌出産率、F₁雌妊娠期間、同腹生存新生仔(F₂)数、新生仔(F₂)4 日齢生存率、新生仔(F₂)21 日齢生存率、雌雄新生仔(F₂)1 日齢体重、新生仔(F₂)性比、新生仔(F₂)の耳介展開率には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、日毎摂水量の低値、雌雄新生仔(F₁)の離乳時体重の低値、雌雄新生仔(F₂)の離乳時体重の低値、新生仔(F₂)の外耳道開口率の低値、F₀雌雄の投与開始 9~10 週間後日毎摂水量の低値、F₀雄の投与開始 20 週間後体重の低値、F₁雌の投与開始 13~14 週間後日毎摂水量の低値、F₁雄の投与開始 23 週間後体重の低値、新生仔(F₂)の眼瞼開裂率の低値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：繁殖毒性

③Klimisch と Hellwing(1991)によって、アクリル酸 39.4、114.0、356.2ppm(空气中濃度実測値)に妊娠 6 日目から 10 日間(日毎 6 時間)吸入ばく露した SD ラットの妊娠 21 日目での影響が検討されている。その結果として、39.4ppm 以上のばく露群で母動物増加体重(妊娠 0~20 日目)から子宮絶対重量を差し引いた重量の低値、114.0ppm 以上のばく露群で妊娠 20 日目の母動物体重から子宮絶対重量を差し引いた重量の低値、雌雄胎仔体重の高値、356.2ppm のばく露群で妊娠 15 日目及び 20 日目の母動物体重の低値が認められたが、妊娠 20 日目の子宮絶対重量、妊娠率、同腹黄体数、同腹着床数、着床前胚消失率、同腹生存胎仔数、同腹死亡着床数、着床後胚消失率、雌雄の胎仔数、胎仔体長、胎盤重量には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、母動物増加体重から子宮絶対重量を差し引いた重量の低値、母動物体重から子宮絶対重量を差し引いた重量の低値、雌雄胎仔体重の高値、母

動物体重の低値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：

- ④Saillenfait ら(1999)によって、アクリル酸 48.8、98.0、203.1、313.1ppm(空气中濃度実測値)に妊娠 6 日目から 15 日間(日毎 6 時間)吸入ばく露した SD ラットの妊娠 21 日目での影響が検討されている。その結果として、48.8ppm のばく露群で胎仔内臓変化発生率(妊娠数換算)の高値、98.0ppm 以上のばく露群で母動物日毎摂餌量の低値、98.0 及び 313.1ppm のばく露群で着床部位死亡率(妊娠数換算)の高値、98.0ppm のばく露群で胚吸収部位発生率(妊娠数換算)の高値、203.1ppm 以上のばく露群で母動物増加体重の低値、313.1ppm のばく露群で雌雄胎仔体重の低値が認められたが、着床数(妊娠数換算)、生存胎仔数(妊娠数換算)、胎仔性比、胎仔奇形発生率(妊娠数換算)、胎仔外表変化発生率(妊娠数換算)、胎仔骨格変化発生率(妊娠数換算)には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、胎仔内臓変化発生率の高値、母動物日毎摂餌量の低値、着床部位死亡率の高値、胚吸収部位発生率の高値、母動物増加体重の低値、雌雄胎仔体重の低値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：生殖毒性

- ⑤Neeper-Bradley ら(1999)によって、アクリル酸 25、75、225ppm(空气中濃度設定値)に妊娠 6 日目から 13 日間(日毎 6 時間)吸入ばく露した NZW ウサギの妊娠 29 日目での影響が検討されている。その結果として、75ppm 以上のばく露群で母動物増加体重(妊娠 18～29 日目)の低値、75ppm のばく露群で着床前胚消失率の高値、225ppm のばく露群で母動物鼻先の付着被膜発生率の高値、母動物の鼻先の濡れ発生率の高値、母動物の鼻閉発生率の高値が認められたが、母動物の体重、母動物の流涙発生率、黄体数、総着床数、生存着床数、死亡着床数、着床前吸収胚数、着床後吸収胚数、死亡胎仔数、胎仔生存率、胎仔雄性比、雌雄胎仔体重には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、母動物増加体重の低値、着床前胚消失率の高値、母動物鼻先の付着被膜発生率の高値、母動物の鼻先の濡れ発生率の高値、母動物の鼻閉発生率の高値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：生殖毒性、その他の作用

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られなかった。

以上に基づき、本物質は現時点では試験対象物質にしないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表8に示した。

表8 信頼性評価のまとめ

物質名：アクリル酸

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1) 生殖影響	一般毒性	①DePassら(1983)	○	×	×
		②Hellwingら(1997)	○	×	×
		③KlimischとHellwing(1991)	○	×	×
	生殖毒性	④Saillenfaitら(1999)	○	×	×
	生殖毒性、その他の作用	⑤Neeper-Bradleyら(1999)	○	×	×
今後の対応案	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかったため、現時点では試験対象物質にしない。				

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

DePass LR, Woodside MD, Garman RH and Weil CS (1983) Subchronic and reproductive toxicology studies on acrylic acid in the drinking water of the rat. Drug and Chemical Toxicology, 6 (1), 1-20.((1)①)

Hellwig J, Gembardt C and Murphy SR (1997) Acrylic acid: Two-generation reproduction toxicity

study in Wistar rats with continuous administration in the drinking water. Food and Chemical Toxicology, 35 (9), 859-868.((1)②)

Klimisch HJ and Hellwig J (1991) The prenatal inhalation toxicity of acrylic acid in rats. Fundamental and Applied Toxicology, 16 (4), 656-666.((1)③)

Saillenfait AM, Bonnet P, Gallissot F, Protois JC, Peltier A and Fabriès JF (1999) Relative developmental toxicities of acrylates in rats following inhalation exposure. Toxicological Sciences, 48 (2), 240-254.((1)④)

Neeper-Bradley TL, Fowler EH, Pritts IM and Tyler TR (1997) Developmental toxicity study of inhaled acrylic acid in New Zealand White rabbits. Food and Chemical Toxicology, 35 (9), 869-880.((1)⑤)

IX. ジノカップ

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

ジノカップの内分泌かく乱作用に関連する報告として、発達影響の有無に関する報告がある。

(1) 発達影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Rogers ら(1986)によって、ジノカップ 5、10、20、40、80mg/kg/day を妊娠 7 日目から 16 日目まで連続経口投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、5mg/kg/day 以上のばく露群で胎仔体重の低値、10mg/kg/day 以上のばく露群で胎仔上後頭骨の骨化度の低値、尾骨の骨化度の低値、母動物肝臓相対重量の高値、20mg/kg/day 以上のばく露群で母動物増加体重の低値、同腹生存胎仔数の低値、胎仔胸骨の骨化度の低値、胎仔口蓋裂発生率の高値、同腹死亡胎仔数の高値、同腹吸収胚数の高値、胚死亡又は吸収率の高値、20 及び 40mg/kg/day のばく露群で胎仔過剰肋骨発生率の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、胎仔体重の低値、胎仔上後頭骨の骨化度の低値、尾骨の骨化度の低値、母動物肝臓相対重量の高値、母動物増加体重の低値、同腹生存胎仔数の低値、胎仔胸骨の骨化度の低値、胎仔口蓋裂発生率の高値、同腹死亡胎仔数の高値、同腹吸収胚数の高値、胚死亡又は吸収率の高値、胎仔過剰肋骨発生率の高値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：毒性、催奇形性

②Rogers ら(1989)によって、ジノカップ 10、15、30、60mg/kg/day を妊娠 7 日目から 16 日目まで連続経口投与した雌 CD-1 マウスの妊娠 18 日目胎仔への影響が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で耳石発達スコア(個体数換算)の低値、15mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値、耳石発達スコア(妊娠数換算)の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、各濃度区の動物数に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、耳石発達スコアの低値、体重の低値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：催奇形性、胎仔毒性

③Gray ら(1988)によって、ジノカップ 6、12、25mg/kg/day を妊娠 7 日目から 16 日目まで連続経口投与した雌 CD-1 マウスが出産した 120 日齢仔動物への影響が検討されている。その結果として、12mg/kg/day 以上のばく露群で斜頸、遊泳試験での異常(おぼれ行動、遊泳不能) 発生率の高値、

耳石欠損(4個すべて)発生率の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、斜頸、遊泳試験での異常発生率の高値、耳石欠損発生率の高値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：その他の作用

- ④Grayら(1986)によって、ジノカップ 6、12、25mg/kg/day を妊娠 7 日目から 16 日目まで連続経口投与した雌 CD-1 マウスが出産した仔動物への影響が検討されている。その結果として、12mg/kg/day 以上のばく露群で 1 日齢体重の低値、離乳時の斜頸発生率(個体数換算及び出産数換算)の高値、25mg/kg/day のばく露群で 3 日齢生存仔数の低値、離乳時の雌雄体重の低値、30 日齢雌の膈開口率の低値、着床後胚死亡数の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、1 日齢体重の低値、離乳時の斜頸発生率の高値、3 日齢生存仔数の低値、離乳時の雌雄体重の低値、30 日齢雌の膈開口率の低値、着床後胚死亡数の高値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：

- ⑤Rogersら(1987)によって、ジノカップ 25mg/kg/day を妊娠 7 日目から 16 日目まで連続経口投与した CD-1 マウスの胎仔及び仔動物への影響が検討されている。その結果として、妊娠 18 日目胎仔体重の低値、3 日齢同腹生存新生仔体重の低値、同腹新生仔体重(1、3、6、30 日齢)の低値、45 日齢新生仔の耳石数スコアの低値、妊娠 18 日目の口蓋裂をもつ胎仔発生数(胎仔数換算及び妊娠数換算)の高値、着床後胚消失数の高値、45 日齢新生仔の斜頸発生率の高値、遊泳不能発生率の高値、耳石欠損発生率(出産数換算)の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、妊娠 18 日目胎仔体重の低値、3 日齢同腹生存新生仔体重の低値、同腹新生仔体重の低値、45 日齢新生仔の耳石数スコアの低値、妊娠 18 日目の口蓋裂をもつ胎仔発生数の高値、着床後胚消失数の高値、45 日齢新生仔の斜頸発生率の高値、遊泳不能発生率の高値、耳石欠損発生率の高値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：その他の作用

- ⑥Rogersら(1988)によって、ジノカップ 100、150、200mg/kg/day を妊娠 7 日目から 20 日目まで連

続経口投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で母動物肝臓相対重量の低値、150mg/kg/day 以上のばく露群で母動物増加体重の低値、胎仔体重の低値、胎仔胸骨の骨化度の低値、200mg/kg/day のばく露群で胎仔上後頭骨の骨化度の低値、同腹胚吸収または死亡数の高値、胎仔側脳室の肥大度の高値、胎仔過剰肋骨発生率の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、母動物肝臓相対重量の低値、母動物増加体重の低値、胎仔体重の低値、胎仔胸骨の骨化度の低値、胎仔上後頭骨の骨化度の低値、同腹胚吸収または死亡数の高値、胎仔側脳室の肥大度の高値、胎仔過剰肋骨発生率の高値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：成長・分化への影響

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られなかった。

以上に基づき、本物質は現時点では試験対象物質にしないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 9 に示した。

表9 信頼性評価のまとめ

物質名：ジノカップ

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果			
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾	
(1) 発達影響	毒性、催奇形性	①Rogers ら(1986)	○	×	×
	催奇形性、胎仔毒性	②Rogers ら(1989)	△	×	×
	その他の作用	③Gray ら(1988)	○	×	×
		④Gray ら(1986)	○	×	×
	その他の作用	⑤Rogers ら(1987)	○	×	×
	成長・分化への影響	⑥Rogers ら(1988)	○	×	×
今後の対応案	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかったため、現時点では試験対象物質にしない。				

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

Rogers JM, Carver B, Gray LE Jr, Gray JA and Kavlock RJ (1986) Teratogenic effects of the fungicide dinocap in the mouse. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 6 (5), 375-381.((1)①)

Rogers JM, Burkhead LM and Barbee BD (1989) Effects of dinocap on otolith development: Evaluation of mouse and hamster fetuses at term. *Teratology*, 39 (6), 515-523.((1)②)

Gray LE Jr, Rogers JM, Ostby JS, Kavlock RJ and Ferrell JM (1988) Prenatal dinocap exposure

alters swimming behavior in mice due to complete otolith agenesis in the inner ear. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 92 (2), 266-273. ((1)③)

Gray LE Jr, Rogers JM, Kavlock RJ, Ostby JS, Ferrell JM and Gray KL (1986) Prenatal exposure to the fungicide dinocap causes behavioral torticollis, ballooning and cleft palate in mice, but not rats or hamsters. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 6 (1), 33-43.((1)④)

Rogers JM, Gray LE Jr, Carver BD and Kavlock RJ (1987) Developmental toxicity of dinocap in the mouse is not due to two isomers of the major active ingredients. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 7 (4), 341-346.((1)⑤)

Rogers JM, Barbee B, Burkhead LM, Rushin EA and Kavlock RJ (1988) The mouse teratogen dinocap has lower A/D ratios and is not teratogenic in the rat and hamster. *Teratology*, 37 (6), 553-559.((1)⑥)

X. テトラクロロベンゼン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

テトラクロロベンゼンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、1,2,3,4-テトラクロロベンゼン、1,2,3,5-テトラクロロベンゼン及び1,2,4,5-テトラクロロベンゼンについて、生態影響及び生殖影響の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Smith ら(1991)によって、1,2,4,5-テトラクロロベンゼン 36、71、105、185、238 $\mu\text{g/L}$ (実測値)に受精後 24 時間以内から 10 日間ばく露したアメリカフラッグフィッシュ(*Jordanella floridae*)胚への影響が検討されているが、孵化率、生存率には影響は認められなかった。

また、1,2,4,5-テトラクロロベンゼン 36、71、105、185、238 $\mu\text{g/L}$ (実測値)に 1 週齢から 28 日間ばく露したアメリカフラッグフィッシュ稚魚への影響が検討されている。その結果として、105 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で体重の低値、238 $\mu\text{g/L}$ のばく露区で生存率の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験動物の入手先、被験物質の入手先及び純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：

(2)生殖影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Kacew ら(1984)によって、1,2,4,5-テトラクロロベンゼン 50、100、200 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 10 日間経口投与した SD ラットの妊娠 21 日目での影響が検討されている。その結果として、50 mg/kg/day 以上のばく露群で母動物血清中コレステロール濃度の高値、母動物肝臓中アニリンヒドロキシラーゼ活性の高値、50 mg/kg/day のばく露群のみで同腹胎仔数の低値、母動物肝臓中アミノピリン-N-デメチラーゼ活性の高値が認められたが、母動物体重、胎仔体重、吸収胚数、母動物血小板数及びその他の血液学的パラメータ、胎仔の骨格異常、胎仔の組織病理学的異常には影響は認められなかった。

また、1,2,3,4-テトラクロロベンゼン 50、100、200 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 10 日間経口投与した SD ラットの妊娠 21 日目での影響が検討されている。その結果として、200 mg/kg/day のばく露群で母動物血小板数の低値、同腹胎仔数の低値が認められたが、その他の血液学的パラメータ、母動物体重、胎仔体重、吸収胚数、母動物血清中コレステロール濃度、母動物肝臓中アニリンヒドロキシラーゼ活性、母動物肝臓中アミノピリン-N-デメチラーゼ活性、胎仔の骨格異常、胎仔の組織病理学的異常には影響は認められなかった。

また、1,2,3,5-テトラクロロベンゼン 50、100、200mg/kg/day を妊娠 6 日目から 10 日間経口投与した SD ラットの妊娠 21 日目での影響が検討されている。その結果として、200mg/kg/day のばく露群で同腹胎仔数の低値が認められたが、母動物体重、胎仔体重、吸収胚数、母動物血小板数及びその他の血液学的パラメータ、母動物血清中コレステロール濃度、母動物肝臓中アニリンヒドロキシラーゼ活性、母動物肝臓中アミノピリン-N-デメチラーゼ活性、胎仔の骨格異常、胎仔の組織病理学的異常には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、同腹生存仔数の低値、新生仔生存率の低値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：毒性作用

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られなかった。

以上に基づき、本物質は現時点では試験対象物質にしないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 10 に示した。

表 10 信頼性評価のまとめ

物質名：テトラクロロベンゼン

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1) 生態影響	①Smith ら(1991)	×	—	×
(2) 生殖影響	①Kacew ら(1984)	○	×	×
今後の対応案	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかったため、現時点では試験対象物質にしない。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

Smith AD, Bharath A, Mallard C, Orr D, Smith K, Sutton JA, Vukmanich J, McCarty LS and Ozburn GW (1991) The acute and chronic toxicity of ten chlorinated organic compounds to the American flagfish (*Jordanella floridae*). Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 20 (1), 94-102.((1)①)

Kacew S, Ruddick JA, Parulekar M, Valli VE, Chu I and Villeneuve DC (1984) A teratological evaluation and analysis of fetal tissue levels following administration of tetrachlorobenzene isomers to the rat. Teratology, 29 (1), 21-27.((2)①)

XI. トリクロロベンゼン

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

トリクロロベンゼンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、1,2,3-トリクロロベンゼン又は1,2,4-トリクロロベンゼンについて、生態影響、生殖影響、抗エストロゲン様作用及び抗プロゲステロン様作用の有無に関する報告がある。

(1)生態影響

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

①Roex ら(2001)によって、1,2,3-トリクロロベンゼン 33.3、47.8、49.2、54.8、86.7、110、226、276µg/L(実測値)に最長 147 日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響が検討されている。その結果として、40µg/L (EC₅₀ 値)の濃度において産卵数の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、産卵数の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：

(2)生殖影響

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

①Kitchin と Ebron(1983)によって、1,2,4-トリクロロベンゼン 36、120、360mg/kg/day を妊娠 9 日目から 5 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、120mg/kg/day 以上のばく露群で母動物肝臓ミクロソーム中チトクローム P-450 濃度の高値、母動物肝臓ミクロソーム中アミノピリン *N*-デメチラーゼ活性の高値、母動物肝臓ミクロソーム中 EROD 活性の高値、母動物肝臓ミクロソーム中グルクロニダーゼ活性の高値、母動物肝臓ホモジネート上清中グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ活性の高値、360mg/kg/day のばく露群で母動物増加体重の低値、着床数の低値、胚死亡率の低値、胚頭幅の低値、胚頭臀長の低値、胚頭体節数の低値、胚蛋白質重量の低値、母動物肝臓ミクロソーム中 NADPH チトクローム C レダクターゼ活性の高値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、母動物肝臓ミクロソーム中チトクローム P-450 濃度の高値、母動物肝臓ミクロソーム中アミノピリン *N*-デメチラーゼ活性の高値、母動物肝臓ミクロソーム中 EROD 活性の高値、母動物肝臓ミクロソーム中グルクロニダーゼ活性の高値、母動物肝臓ホモジネート上清中グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ活性の高値、母動物増加体重の低値、着床数の低値、胚死亡率の低値、胚頭幅の低値、胚頭臀長の低値、胚頭体節数の低値、胚

蛋白質重量の低値、母動物肝臓ミクロソーム中 NADPH チトクローム C レダクターゼ活性の高値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：肝毒性

②Robinson ら(1981)によって、1,2,4-トリクロロベンゼン 25、100、400ppm(飲水中濃度)を F₀の離乳から F₂の離乳まで飲水投与したラット(系統不明)への影響が検討されている。その結果として、400ppm のばく露群で 95 日齢雌雄 F₀及び F₁の副腎絶対重量の低値、29 日齢雄 F₀の摂餌量の低値、83 日齢雌 F₀の摂餌量の低値が認められたが、F₀及び F₁母動物の出産率、F₁及び F₂同腹新生仔数(1 日齢)、F₁及び F₂新生仔の生存率(12 日齢)、F₁及び F₂新生仔の生存率(12 日齢から離乳まで)、F₀(16、27、48、90 日齢雌雄)及び F₁(31、90 日齢雌雄)及び F₂(26 日齢雌雄)自発運動試験には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の純度の記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、雌雄 F₀及び F₁の副腎絶対重量の低値、雌雄の摂餌量の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：

(3)抗エストロゲン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Scippo ら(2004)によって、1,2,3-トリクロロベンゼンについて、ヒトエストロゲン受容体 α 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、1,2,3-トリクロロベンゼンは、IC₅₀ 値 1,300 μ M(=236mg/L)の濃度で 17 β -エストラジオール 2nM による結合を阻害した。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先及び純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

(4)プロゲステロン様作用

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Scippo ら(2004)によって、1,2,3-トリクロロベンゼンについて、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が、1,2,3-トリクロロベンゼンは、10,000 μ M(=1.8g/L)までの濃度においてもプロゲステロン 50nM による結合を阻害しなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials

and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた被験物質の入手先及び純度が記載されていないことから、記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られなかった。

以上に基づき、本物質は現時点では試験対象物質にしないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 1 1 に示した。

表 1 1 信頼性評価のまとめ

物質名：トリクロロベンゼン

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1) 生態影響	①Roex ら(2001)	○	?	—
(2) 生殖影響	①Kitchin と Ebron(1983)	○	?	—
	その他の作用 ②Robinson ら(1981)	△	?	—
(3) 抗エストロゲン様作用	①Scippo ら(2004)	×	—	×
(4) 抗プロゲステロン様作用	①Scippo ら(2004)	×	—	×
今後の対応案	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかったため、現時点では試験対象物質にしない。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、

—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

Roex EW, Giovannangelo M and van Gestel CA (2001) Reproductive impairment in the zebrafish, *Danio rerio*, upon chronic exposure to 1,2,3-trichlorobenzene. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 48 (2), 196-201.((1)①)

Kitchin KT and Ebron MT (1983) Maternal hepatic and embryonic effects of 1,2,4-trichlorobenzene in the rat. *Environmental Research*, 31 (2), 362-373.((2)①)

Robinson KS, Kavlock RJ, Chernoff N and Gray LE (1981) Multigeneration study of 1,2,4-trichlorobenzene in rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 8 (3), 489-500.((2)②)

Scippo ML, Argiris C, Van De Weerd C, Muller M, Willemsen P, Martial J and Maghuin-Rogister G (2004) Recombinant human estrogen, androgen and progesterone receptors for detection of potential endocrine disruptors. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 378 (3), 664-669.((3)①、(4)①)

XII. フタル酸ジメチル

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

フタル酸ジメチルの内分泌かく乱作用に関連する報告として、生態影響及び生殖影響の有無に関する報告がある。

(1) 生態影響

○内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない報告

①Liuら(2009)によって、フタル酸ジメチル 16.2、197、2,024、19,874、49,520、74,779µg/L(実測値)に最長 96 時間ばく露したフクトコブシの一種(*Haliotis diversicolor supertexta*)受精卵への影響が検討されている。その結果として、197µg/L 以上のばく露区で変態に至る率の低値、2,024µg/L 以上のばく露区で正常胞胚(Blastula Stage)に至る率の低値が認められた。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、各濃度区の受精卵数に関する記載がないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、変態に至る率の低値、正常胞胚に至る率の低値について、内分泌かく乱作用との関連性は不明と評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができないとされた。

想定される作用メカニズム：

(2) 生殖影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Liuら(2005)によって、フタル酸ジメチル 500mg/kg/day を妊娠 12 日目から 8 日間経口投与した SD ラットの胎仔への影響が検討されているが、肛門生殖突起間距離、精巢中遺伝子群(Hsd17b7、Lhcgr、Ldlr、re1、Svs5、Insig1、Grb14、Prkcbp1、Testin、Ddc、Nr4a1、Dax-1、Egr1、Tcf1、Nfil3、Cebpb 等) mRNA 発現量には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、用いた試験動物の週齢及び被験物質の純度が記載されていないことから、一部記載が不十分であると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、肛門生殖突起間距離、精巢中遺伝子群 mRNA 発現量には影響は認められなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：

②Grayら(2000)によって、フタル酸ジメチル 750mg/kg/day を妊娠 14 日目から出産後 3 日目まで経口投与した SD ラットの 3~5 週齢雄仔動物への影響が検討されているが、1 日齢生存数、2 日齢体重(同腹平均)、2 日齢の肛門生殖突起間距離、包皮分離日(同腹平均)、離乳時体重(同腹平均)、精巢絶対重量、球海綿体筋絶対重量、(精囊+凝固腺)絶対重量、前立腺絶対重量、陰茎龟头絶対重量、

乳輪数、両精巣上皮絶対重量、精巣上皮尾部絶対重量、精巣上皮頭部・胴部絶対重量、体重、両腎臓重量、肝臓絶対重量、下垂体絶対重量、副腎絶対重量、血清テストステロン濃度には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、1日齢生存数、2日齢体重、2日齢の肛門生殖突起間距離、包皮分離日、離乳時体重、精巣絶対重量、球海綿体筋絶対重量、(精囊+凝固腺)絶対重量、前立腺絶対重量、陰茎龟头絶対重量、乳輪数、両精巣上皮絶対重量、精巣上皮尾部絶対重量、精巣上皮頭部・胴部絶対重量、体重、両腎臓重量、肝臓絶対重量、下垂体絶対重量、副腎絶対重量、血清テストステロン濃度には影響は認められなかった。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られなかった。

以上に基づき、本物質は現時点では試験対象物質にしないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表12に示した。

表 1 2 信頼性評価のまとめ

物質名：フタル酸ジメチル

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1) 生態影響	①Liu ら(2009)	△	?	—
(2) 生殖影響	①Liu ら(2005)	△	○N	×
	②Gray ら(2000)	○	○N	×
今後の対応案	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかったため、現時点では試験対象物質にしない。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

Liu Y, Guan Y, Yang Z, Cai Z, Mizuno T, Tsuno H, Zhu W and Zhang X (2009) Toxicity of seven phthalate esters to embryonic development of the abalone *Haliotis diversicolor supertexta*. *Ecotoxicology*, 18 (3), 293-303. ((1)①)

Liu K, Lehmann KP, Sar M, Young SS and Gaido KW (2005) Gene expression profiling following *in utero* exposure to phthalate esters reveals new gene targets in the etiology of testicular dysgenesis. *Biology of Reproduction*, 73 (1), 180-192.((2)①)

Gray LE Jr, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DN and Parks L (2000) Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicological Sciences*, 58 (2), 350-365.((2)②)

XIII. メルカプト酢酸

1. 内分泌かく乱作用に関連する報告

メルカプト酢酸の内分泌かく乱作用に関連する報告として、生殖影響の有無に関する報告がある。

(1) 生殖影響

○試験対象物質として選定する根拠として認められない報告

①Ty1ら(2003)によって、メルカプト酢酸ナトリウム 50、100、200mg/kg/day を妊娠 6 日目から 14 日間経皮投与(3 インチ四方の皮膚に日毎 6 時間)した CD ラットへの影響が検討されている。その結果として、50 及び 100mg/kg/day のばく露群で母動物摂食量(体重補正值)の高値、200mg/kg/day のばく露群で母動物増加体重の低値、母動物摂水量(体重補正值)の低値、雌雄胎仔体重の低値が認められたが、母動物子宮重量、母動物肝臓絶対及び相対重量、母動物腎臓絶対及び相対重量、同腹黄体数、同腹着床数、着床前胚消失数、同腹吸収胚数、吸収を伴う妊娠率、同腹胎仔死亡率、着床後胎仔死亡率、同腹生存胎仔数、同腹胎仔の雄性比、奇形(外観、内臓及び骨格)胎仔発生率(同腹換算)、異常(外観、内臓及び骨格)胎仔発生率(同腹換算)には影響は認められなかった。

また、メルカプト酢酸ナトリウム 10、15、25、650mg/kg/day を妊娠 6 日目から 24 日間経皮投与(3 インチ四方の皮膚に日毎 6 時間)した NZW ウサギへの影響が検討されているが、母動物増加体重、母動物摂食量(体重補正值)、母動物摂水量(体重補正值)、雌雄胎仔体重、母動物子宮重量、母動物肝臓絶対及び相対重量、母動物腎臓絶対及び相対重量、同腹黄体数、同腹着床数、着床前胚消失数、同腹吸収胚数、吸収を伴う妊娠率、同腹胎仔死亡率、着床後胎仔死亡率、同腹生存胎仔数、同腹胎仔の雄性比、奇形(外観、内臓、骨格)胎仔発生率(同腹換算)、異常(外観、内臓及び骨格)胎仔発生率(同腹換算)には影響は認められなかった。

この報告については、「報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価」においては、十分に記載されていると評価された。「内分泌かく乱作用との関連の有無」においては、母動物摂食量の高値、母動物増加体重の低値、母動物摂水量の低値、雌雄胎仔体重の低値について、内分泌かく乱作用との関連性が認められないと評価された。「内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価」においては、試験対象物質として選定する根拠として認められないと評価された。

想定される作用メカニズム：

2. 総合的判断(案)

得られた報告について信頼性評価を実施した結果として、内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠として認められると評価された報告が得られなかった。

以上に基づき、本物質は現時点では試験対象物質にしないと判断された。

なお、信頼性評価のまとめと今後の対応案について表 1 3 に示した。

表 1 3 信頼性評価のまとめ

物質名：メルカプト酢酸

区分	著者	作業班会議における信頼性評価結果		
		報告結果(Results)を検証するために必要である『材料と方法(Materials and Methods)』に関する記載の有無及びその評価 ¹⁾	内分泌かく乱作用との関連の有無 ²⁾	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠としての評価 ³⁾
(1) 生殖影響	①Tylら(2003)	○	○N	×
今後の対応案	内分泌かく乱作用に関する試験対象物質として選定する根拠は得られなかったため、現時点では試験対象物質にしない。			

1)○：十分に記載されている、△：一部記載が不十分である、×：記載が不十分である、—：評価を行わない

2)○：内分泌かく乱作用との関連性が認められる(P：作用が認められる、N：作用が認められない)、?：内分泌かく乱作用との関連性は不明、×：内分泌かく乱作用との関連性が認められない、—：評価を行わない

3)○：試験対象物質として選定する根拠として認められる、×：試験対象物質として選定する根拠として認められない、—：内分泌かく乱作用との関連性が不明であるため、評価ができない

参考文献

Tyl RW, Price CJ, Marr MC, Myers CB, van Birgelen AP and Jahnke GD (2003) Developmental toxicity evaluation of sodium thioglycolate administered topically to Sprague-Dawley (CD) rats and New Zealand White rabbits. Birth Defects Research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology, 68 (2), 144-161.((1)①)