

平成 25 年度第 1 段階試験管内試験の実施について（案）

1. 実施する試験管内試験の選定の考え方

既存知見をもとに、以下の手順で第 1 段階試験管内試験として実施する試験を検討する。

(1) 試験管内試験の実施に当たりの考え方

- * 既存知見として得られた試験管内試験において、今回実施する試験と同等の試験*が実施されていると認められた場合は、試験管内試験を実施しない。
 - * 同等の試験とは、今回実施する試験管内試験と同一の動物種の受容体を用いたレポータージーン試験をいう。
- * 単一の作用メカニズムが推定できない動物試験によって作用が類推される際は、エストロゲン様作用と抗アンドロゲン様作用が区別できない場合や、同様に抗エストロゲン様作用とアンドロゲン様作用は区別できない場合があるため、想定される総ての試験管内試験を実施し、どちらの作用であるかを確認する。
- * 既存知見において、作用が認められた知見と認められなかった知見の双方が得られた作用については、いずれであるかを確認するため、試験管内試験を実施する。

(2) 既存知見から示唆される作用の確認

以下の分類区分に従い、既存知見を整理する。

：試験管内試験により示唆される作用（P：作用が認められた、N：作用が認められなかった）

*：今回実施するレポータージーン試験と同等のレポータージーン試験により示唆される作用（P：作用が認められた、N：作用が認められなかった）

：単一の作用メカニズムが推定可能な動物試験により示唆される作用（P：作用が認められた、N：作用が認められなかった）

()：単一の作用メカニズムが推定できない動物試験により類推される作用（P：作用が認められた、N：作用が認められなかった）

—：既存知見なし

(3) 実施する試験管内試験の整理

(1) の考え方に基づき、実施する試験管内試験を以下のとおり整理する。

- ：既存知見では不十分であり、試験管内試験を実施する。
- ：既存知見では不十分であるが、動物試験の結果から類推される作用であり、試験管内試験を実施する優先度は低い。
- ：既存知見（試験管内試験）で十分であるため、試験管内試験を実施しない（P：作用が認められた N：作用が認められなかった）。
- －：既存知見がなく、現時点では試験管内試験を実施しない。
 - ：試験管内試験では確認できない作用であり、生物試験により確認する。

2. 「試験対象となり得る物質」と判断された物質について実施する試験管内試験

- (1) 過去2回（第4回及び第5回）にわたる信頼性評価により「試験対象となり得る物質」と判断された13物質について、既存知見から示唆される作用を整理した。（表1、詳細は添付資料参照）
- (2) これら13物質、平成24年度に実施した第1段階生物試験の結果から試験管内試験を実施する必要があるとした1物質及び平成25年度に実施するとしていた1物質の合計15物質を対象とし、第1段階試験管内試験として実施する試験を整理した。（表2）

信頼性評価第4回において対象とした9物質のうち3物質：計13試験

- * メダカエストロゲン受容体 α レポータージーン試験（エストロゲン作用）
 - 2物質：アトラジン、デカブプロモジフェニルエーテル（PBDE#209）
- * メダカエストロゲン受容体 α レポータージーン試験（抗エストロゲン作用）
 - 3物質：アトラジン、シマジン、デカブプロモジフェニルエーテル（PBDE#209）
- * メダカアンドロゲン受容体 β レポータージーン試験（アンドロゲン作用）
 - 1物質：アトラジン
- * メダカアンドロゲン受容体 β レポータージーン試験（抗アンドロゲン作用）
 - 2物質：アトラジン、デカブプロモジフェニルエーテル（PBDE#209）
- * ニシツメガエル甲状腺ホルモン受容体 β レポータージーン試験（甲状腺ホルモン作用）
 - 2物質：アトラジン、デカブプロモジフェニルエーテル（PBDE#209）
- * ニシツメガエル甲状腺ホルモン受容体 β レポータージーン試験（抗甲状腺ホルモン作用）
 - 2物質：アトラジン、デカブプロモジフェニルエーテル（PBDE#209）
- * ミジンコ脱皮ホルモン受容体レポータージーン試験（脱皮ホルモン作用）
 - 1物質：アトラジン

信頼性評価第5回において対象とした5物質のうち3物質：計5試験

- * メダカエストロゲン受容体 α レポーター遺伝子試験（エストロゲン作用）
1 物質：4-ヒドロキシ安息香酸メチル
- * メダカエストロゲン受容体 α レポーター遺伝子試験（抗エストロゲン作用）
2 物質：4-ヒドロキシ安息香酸メチル、フェノール
- * メダカアンドロゲン受容体 β レポーター遺伝子試験（抗アンドロゲン作用）
1 物質：フェノール
- * ニシツメガエル甲状腺ホルモン受容体 β レポーター遺伝子試験（抗甲状腺ホルモン作用）
1 物質：2,4-ジニトロフェノール

平成24年度に実施した第1段階生物試験の結果から試験管内試験を実施する必要があるとした1物質：計1試験

- * メダカエストロゲン受容体 α レポーター遺伝子試験（抗エストロゲン作用）
1 物質：りん酸トリフェニル

表1 既存知見から示唆される作用

	検出可能な作用						
	エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	その他
信頼性評価第4回							
エピクロロヒドリン	—	—	—	—	—	—	(P) (N)
キシレン	—	—	—	—	—	—	(P)
シマジン	N	P N	—	—	—	—	P (P)
チウラム	—	—	—	—	—	—	(P)
デカブロモジフェニルエーテル (PBDE#209)	N (P)	N (P)	—	N (P)	(P)	P N (P)	(P) (N)
トリクロロエチレン	—	—	—	—	—	N	(P)
トルエン	—	—	—	—	—	—	(P) (N)
ベンゼン	—	—	—	—	—	—	(P)
信頼性評価第5回							
クロロベンゼン	—	—	—	—	—	—	(P) (N)
2,4-ジニトロフェノール	—	—	—	—	—	P	(N)
4-ヒドロキシ安息香酸メチル	P P N	P	—	—	—	—	(P)
ヒドロキノン	N	—	—	—	—	—	(P) (N)
フェノール	—	(P)	—	(P)	—	—	(P)

：試験管内試験により示唆される作用 (P : 作用が認められた、N : 作用が認められなかった)

* : 今回実施するレポーター遺伝子試験と同等のレポーター遺伝子試験により示唆される作用 (同上)

：単一の作用メカニズムが推定可能な動物試験により示唆される作用 (同上)

() : 単一の作用メカニズムが推定できない動物試験により類推される作用 (同上)

：既存知見なし

表2 第1段階試験群として実施する試験管内試験

	検出可能な作用						
	メダカエストロゲン受容体レポーター遺伝子試験		メダカアンドロゲン受容体レポーター遺伝子試験		ニシツメガエル甲状腺ホルモン受容体レポーター遺伝子試験		ミジンコ脱皮ホルモン受容体レポーター遺伝子試験
	エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン
信頼性評価第3回							
りん酸トリフェニル	P			N			
信頼性評価第4回							
アトラジン							
エピクロロヒドリン							
キシレン				—			
シマジン	N						
チウラム							
デカブロモジフェニルエーテル (PBDE#209)							
トリクロロエチレン						N	
トルエン				—			
ベンゼン				—			
信頼性評価第5回							
クロロベンゼン							
2,4-ジニトロフェノール							
4-ヒドロキシ安息香酸メチル							
ヒドロキノン	N						
フェノール							
合計19試験	3	6	1	3	2	3	1

：既存知見では不十分であり、試験管内試験を実施する。

：既存知見では不十分であるが、動物試験結果から類推される作用であり、試験管内試験を実施する優先度は低い。

- : 既存知見（試験管内試験）で十分であるため、試験管内試験を実施しない（P：作用が認められた N：作用が認められなかった）
- : 既存知見がなく、現時点では試験管内試験を実施しない。
- : 既の実施した試験管内試験の結果（P：作用が認められた N：作用が認められなかった）

「第1段階試験管内試験として実施する試験(案)」の検討に用いた報告について

「第1段階試験管内試験として実施する試験(案)」の検討に当たっては、これまでに行った信頼性評価により「試験対象物質となり得る物質」と判断された物質について、信頼性評価において参照した化学物質の内分泌かく乱作用に関連する報告を再度確認した上で、表1及び表2を作成した。

・信頼性評価第4回(平成23及び24年度に実施)により「試験対象物質となり得る物質」と判断された物質(8物質)

1. 既存知見から示唆される作用と、第1段階試験群の実施に関する考え方

(1) エピクロロヒドリン

- ・単一の作用メカニズムが推定できない動物試験結果から、精子の運動性への作用を示す知見並びに精巣への作用が認められた知見及び作用が認められなかった知見の相反する知見が得られているが、今回実施する試験管内試験では確認できない作用であるため、試験管内試験を実施しない。なお、疫学的調査結果から、精巣への作用が認められなかった知見が得られている。

(2) キシレン

- ・単一の作用メカニズムが推定できない動物試験結果から、視床下部 下垂体 生殖腺軸への作用(*p*-キシレン)、視床下部 下垂体 甲状腺軸への作用(*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン)及び視床下部 下垂体 副腎軸への作用(*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン)を示すことが類推された知見が得られているが、今回実施する試験管内試験では確認できない作用であるため、試験管内試験を実施しない。なお、疫学的調査結果から、視床下部 下垂体 生殖腺軸への作用を示すことが類推された知見が得られている。

(3) シマジン

- ・エストロゲン作用については、試験管内試験結果から、作用が認められなかった知見が得られているため、試験管内試験を実施しない。
- ・抗エストロゲン作用については、試験管内試験結果から、作用が認められた知見及び作用が認められなかった知見の相反する知見が得られているため、試験管内試験を実施する。
- ・単一の作用メカニズムが推定できない動物試験結果から、視床下部 - 下垂体 - 生

殖腺軸への作用、視床下部 - 下垂体 - 甲状腺軸への作用及び視床下部 - 下垂体 - 副腎軸への作用を示すことが類推された知見が得られている。

(4) チウラム

- ・単一の作用メカニズムが推定できない動物試験結果から、視床下部 下垂体 生殖腺軸への作用を示すことが類推された知見が得られているが、今回実施する試験管内試験では確認できない作用であるため、試験管内試験を実施しない。

(5) デカプロモジフェニルエーテル

- ・エストロゲン作用、抗エストロゲン作用及び抗アンドロゲン作用については、試験管内試験結果から、作用が認められなかった知見が得られているが、単一の作用メカニズムが推定できない動物試験結果から、エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用及び抗アンドロゲン様作用を示すことが類推されたため、試験管内試験を実施する。
- ・単一の作用メカニズムが推定できない動物試験結果から、甲状腺ホルモン様作用を示すことが類推されたため、試験管内試験を実施する。
- ・抗甲状腺ホルモン作用については、試験管内試験結果から、作用が認められた知見及び作用が認められなかった知見の相反する知見が得られているため、試験管内試験を実施する。なお、単一の作用メカニズムが推定できない動物試験結果から、抗甲状腺ホルモン様作用を示すことが類推された知見が得られている。
- ・単一の作用メカニズムが推定できない動物試験結果から、視床下部 - 下垂体 - 甲状腺軸への作用を示すことが類推された知見及び作用が認められなかった知見の相反する知見が得られている。また、視床下部 - 下垂体 - 生殖腺軸への作用が認められなかった知見が得られている。なお、疫学的調査結果から、視床下部 - 下垂体 - 甲状腺軸への作用が認められなかった知見が得られている。

(6) トリクロロエチレン

- ・抗甲状腺ホルモン作用については、試験管内試験結果から、作用が認められなかった知見が得られているため、試験管内試験を実施しない。
- ・単一の作用メカニズムが推定できない動物試験結果及び疫学的調査結果から、視床下部 - 下垂体 - 生殖腺軸への作用を示すことが類推された知見が得られている。

(7) トルエン

- ・単一の作用メカニズムが推定できない動物試験結果から、テストステロン量の減少、視床下部 下垂体軸への作用及び視床下部 下垂体 副腎軸への作用を示すことが類推された知見が得られているが、今回実施する試験管内試験では確認で

きない作用であるため、試験管内試験を実施しない。また、単一の作用メカニズムが推定できない動物試験結果から、視床下部 - 下垂体 - 生殖腺軸への作用が認められなかった知見が得られている。なお、疫学的調査結果から、視床下部 下垂体 生殖腺軸への作用及び視床下部 下垂体 甲状腺軸への作用を示すことが類推された知見が得られている。

(8) ベンゼン

・単一の作用メカニズムが推定できない動物試験結果から、視床下部 下垂体 副腎軸への作用を示すことが類推された知見が得られているが、今回実施する試験管内試験では確認できない作用であるため、試験管内試験を実施しない。なお、疫学的調査結果から、視床下部 下垂体 生殖腺軸への作用を示すことが類推された知見が得られている。

2. 表1及び表2の作成の根拠とした報告

(1) エピクロロヒドリン

生殖への影響

1) Tothら(1991)によって、エピクロロヒドリン 6.25、12.5、25mg/kg/day を23日間経口投与した雄LEラットへの影響(投与開始から19及び22日目に交配、投与開始から25~27日目に精子検査)が検討されている。その結果として、6.25mg/kg/day以上のばく露群で妊孕率、精子検査における運動精子率の低値、12.5mg/kg/day以上のばく露群で着床率、精子検査における曲線運動速度、精子検査における直線運動速度、直線性、側頭置換(lateral head displacement)の低値が認められた。

示唆される作用メカニズム：精子の運動性への影響

2) Tothら(1989)によって、エピクロロヒドリン 12.5、25、50mg/kg/day を21日間経口投与した雄LEラットへの影響(投与終了日から2日後に剖検及び精子検査)が検討されている。その結果として、12.5mg/kg/day以上のばく露群で精子検査における曲線速度、直線速度、側頭置換(lateral head displacement)の低値、精子検査におけるビート・クロス頻度の高値、50mg/kg/dayのばく露群で精巣上体尾中精子数、精子検査における直線性の低値が認められた。

また、エピクロロヒドリン 12.5、25、50mg/kg/day を21日間経口投与した雄LEラットへの影響(投与終了後に交配及び交尾行動試験、交配終了48時間後に剖検及び精子検査)が検討されている。その結果として、50mg/kg/dayのばく露群で肝臓相対重量、腎臓相対重量、輸精管相対重量、精巣上体相対重量の高値が認められたが、体重、副腎相対重量、脾臓相対重量、心臓相対重量、精巣相対重量、付属性腺相対重量、交尾行動試験におけるマウント回数、挿入回数、マウント潜時、射精潜時、膣栓重量、精液中精子数、精液中形態正常精子率、精液中運動精子率、精子検査における精巣上体尾中精子数、精巣中精子細胞数、精巣上体尾中形態正常精子率には影響は認められなかった。

また、エピクロロヒドリン 25、50mg/kg/day を3週間(週5日)経口投与した雌LEラットへの影響(投与期間中3週間目に非ばく露雄と交配)が検討されているが、妊娠率、同腹新生仔数、仔動物

生存率(4日齢)、新生仔体重、仔動物体重(28、35、42日齢)には影響は認められなかった。

示唆される作用メカニズム：精子の運動性への影響

3) Kluweら(1983)によって、エピクロロヒドリン 75mg/kgを約15週齢に単回皮下投与した雄F344ラットへの影響が検討されている。その結果として、右精巣上体尾中精子数(投与25、75日後)、右精巣相対重量(投与25、75日後)の低値、尿排出量(投与1日後)、右精巣上体尾中形態異常精子発生率(投与25、75日後)、胸腺相対重量(投与3日後)の高値が認められた。

示唆される作用メカニズム：精巣への影響

4) Omuraら(1995)によって、エピクロロヒドリン 31.3mg/kgを12週齢に単回皮下投与した雄Wistarラットへの影響が検討されているが体重、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、精巣上体(頭部、胴部+尾部)中精子数、形態異常(頭部未成熟、頭部不定形、尾欠損)精子発生率には影響は認められなかった。

示唆される作用メカニズム：精巣への影響

疫学的調査

1) Milbyら(1981)によって、エピクロロヒドリンについて、米国Shell Chemical社のTexas州Deer Park Chemical Plant(1948年5月にエピクロロヒドリン製造開始)及びLouisiana州Chemical Plant(1955年4月にエピクロロヒドリン製造開始)にて精子数への影響が検討されているが、ばく露群(エピクロロヒドリン製造に従事する男性Texas州44名及びLouisiana州84名)と非ばく露群(精巣毒性化学物質のばく露を受けていない化学工場に勤務する男性90名)との比較において、差は認められなかった。

示唆される作用メカニズム：精子への作用

参考文献

Toth GP, Stober JA, Zenick H, Read EJ, Christ SA and Smith MK (1991) Correlation of sperm motion parameters with fertility in rats treated subchronically with epichlorohydrin. *Journal of Andrology*, 12 (1), 54-61.(本文中の作用の区分1)報告の番号を示す。以下同じ。)

Toth GP, Zenick H and Smith MK (1989) Effects of epichlorohydrin on male and female reproduction in Long-Evans rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 13 (1), 16-25.(2)

Kluwe WM, Gupta BN and Lamb JC (1983) The comparative effects of 1,2-dibromo-3-chloropropane(DBCP) and its metabolites, 3-chloro-1,2-propanoic acid(epichlorohydrin), 3-chloro-1,2-propanediol (alpha-chlorohydrin), and oxalic acid, on the urogenital system of male rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 70 (1), 67-86.(3)

Omura M, Hirata M, Zhao M, Tanaka A and Inoue N (1995) Comparative testicular toxicities of two isomers of dichloropropanol, 2,3-dichloro-1-propanol, and 1,3-dichloro-2-propanol, and their

metabolites alpha-chlorohydrin and epichlorohydrin, and the potent testicular toxicant 1,2-dibromo-3-chloropropane. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 55 (1), 1-7.(4)

Milby TH, Whorton MD, Stubbs HA, Ross CE, Joyner RE and Lipshultz LI (1981) Testicular function among epichlorohydrin workers. British Journal of Industrial Medicine, 38 (4), 372-377. (1)

(2) キシレン

生殖への影響

1) Ungváry ら(1981)によって、*p*-キシレン 3,000mg/m³(=691ppm、空气中設定濃度)を妊娠 9 日目から 48 時間吸入ばく露した CRY ラットへの影響が検討されている。その結果として、全胎仔体重、子宮中プロゲステロン濃度、大腿静脈中プロゲステロン濃度、子宮中 17β-エストラジオール濃度の低値が認められた。

示唆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(ホルモン形成の低下)

2) Andersson ら(1981)によって、*o*-キシレン 2,000ppm(空气中設定濃度)を 3 日間(1日 6 時間)吸入ばく露した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中プロラクチン濃度、血清中コルチコステロン濃度の低値、視床下部中カテコールアミン濃度の高値が認められた。

また、*m*-キシレン 2,000ppm(空气中設定濃度)を 3 日間(1日 6 時間)吸入ばく露した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中プロラクチン濃度、血清中コルチコステロン濃度の低値、視床下部中カテコールアミン濃度の高値が認められた。

また、*p*-キシレン 2,000ppm(空气中設定濃度)を 3 日間(1日 6 時間)吸入ばく露した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中プロラクチン濃度の低値、視床下部中カテコールアミン濃度の高値が認められた。

示唆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、視床下部 下垂体 副腎軸への作用及び視床下部 甲状腺への作用

疫学的調査

1) Xiano ら(2001)によって、キシレンについて、中国浙江省の一都市にて 1994 年から 1996 年にかけて精子質への影響が検討されている。その結果として、ベンゼン、トルエン、キシレンばく露群(既婚男性作業従事者 24 名、職場空气中平均濃度としてベンゼン 103.34mg/m³、トルエン 42.73mg/m³、キシレン 8.21mg/m³。このうち 11 名で血液中にキシレンが検出され、幾何平均濃度 1.32μmol/L、10 名で精液中にキシレンが検出され、幾何平均濃度 5.67μmol/L)と非ばく露群(既婚男性作業従事者 37 名。年齢、勤務年数、結婚年数、喫煙年数、1 日喫煙数、飲酒年数、1 日飲酒量についてばく露群と有意差なし)との比較において、精子活性、精子アクロシン活性、精液中 γ-グルタミントランスアミナーゼ活性、乳酸デヒドロゲナーゼ C4 相対活性の低値が認められた。また、重回帰分析において、精液中キシレン濃度と精液中 γ-グルタミントランスアミナーゼ活性

とに負の関連性が認められた。

示唆される作用メカニズム：視床下部 下垂体 生殖腺軸への作用

参考文献

Ungvary G, Varga B, Horvath E, Tatrai E and Folly G (1981) Study on the role of maternal sex steroid production and metabolism in the embryotoxicity of para-xylene. *Toxicology*, 19 (3), 263-268.(本文中の作用の区分 1)報告の番号を示す。以下同じ。)

Andersson K, Fuxe K, Nilsen OG, Toftgard R, Eneroth P and Gustafsson JA (1981) Production of discrete changes in dopamine and noradrenaline levels and turnover in various parts of the rat brain following exposure to xylene, ortho-, meta-, and para-xylene, and ethylbenzene. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 60 (3), 535-548.(2))

Xiao G, Pan C, Cai Y, Lin H, and Fu Z (2001) Effect of benzene, toluene, xylene on the semen quality and the function of accessory gonad of exposed workers. *Industrial Health*, 39 (2), 206-210.(1))

(3) シマジン

生殖への影響

1) Zorrilla ら (1994) によって、シマジン 12.5、25、50、100、200mg/kg/day を 22 日齢から 41 日間経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、12.5 及び 25mg/kg/day のばく露群で肝臓絶対重量の低値、25mg/kg/day 以上のばく露群で体重の低値、25mg/kg/day 以上のばく露群で膣開口日の遅延、100mg/kg/day 以上のばく露群で下垂体絶対及び相対重量の低値、膣開口日以後の性周期における初発情期日の遅延、200mg/kg/day のばく露群で卵巣絶対重量の高値が認められた。

また、シマジン 12.5、25、50、100mg/kg/day を 22 日齢から 21 日間経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、25 及び 100mg/kg/day のばく露群で膣開口日の遅延、膣開口日以後の性周期回数の低値、50mg/kg/day 以上のばく露群で左副腎絶対重量の低値 (100mg/kg/day のばく露群では絶対重量も低値)、50mg/kg/day のばく露群で血清中プロラクチン濃度の低値、100mg/kg/day のばく露群で下垂体絶対及び相対重量、肝臓相対重量、血清中総サイロキシン濃度、膣開口日以後の性周期における発情期日数の低値、膣開口日以後の性周期における初発情期日の遅延が認められた。

示唆される作用メカニズム：視床下部 - 下垂体 - 生殖腺軸への作用及び視床下部 - 下垂体 - 甲状腺軸への作用

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

また、シマジン 50、150、300mg/kg/day を 21 日齢から 3 日間経口投与(及び 17 β -エストラジオール 10 μ g/kg/day を投与と同時に腹腔内投与)した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で子宮中ペルオキシダーゼ活性、150mg/kg/day のばく露群で子宮中プロゲステロン受容体数の高値が認められた。

示唆される作用メカニズム：抗プロゲステロン様作用

3) Eldridge ら(1994)によって、シマジン 100、300mg/kg/day を 14~23 日間経口投与した雌 SD ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day のばく露群で血漿中コルチコステロン濃度の高値、300mg/kg/day のばく露群で体重の低値、副腎相対重量の高値が認められたが、卵巣絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量、血漿中エストラジオール濃度、血漿中プロゲステロン濃度、血漿中プロラクチン濃度、性周期日数、膣上皮細胞角質化(cornified)係数、膣上皮細胞有核(nucleated)係数、性周期に占める発情期の比率、性周期に占める発情前期の比率、性周期に占める発情間期の比率には影響は認められなかった。

また、シマジン 100、300mg/kg/day を 14~23 日間経口投与した雌 F344 ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されている。その結果として、300mg/kg/day のばく露群で体重の低値、副腎絶対及び相対重量の高値が認められたが、卵巣絶対及び相対重量、子宮絶対及び相対重量、血漿中エストラジオール濃度、血漿中プロゲステロン濃度、血漿中プロラクチン濃度、血漿中コルチコステロン濃度、性周期日数、膣上皮細胞角質化(cornified)係数、膣上皮細胞有核(nucleated)係数、性周期に占める発情期の比率、性周期に占める発情前期の比率、性周期に占める発情間期の比率には影響は認められなかった。

示唆される作用メカニズム：視床下部 - 下垂体 - 副腎軸への作用

4) Laws ら(2009)によって、シマジン 188mg/kg を単回経口投与した雄 Wistar ラットへの影響(9:00 に投与し 15 分後)が検討されている。その結果として、血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血清中コルチコステロン濃度の高値が認められたが、血清中プロゲステロン濃度には影響は認められなかった。

示唆される作用メカニズム：視床下部 - 下垂体 - 副腎軸への作用

エストロゲン作用

1) Connor ら(1996)によって、シマジン 0.01、0.1、1、10 μ M(=2.02、20.2、202、2,020 μ g/L)の濃度に 11 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が、シマジンは、細胞増殖を誘導しなかった。

また、シマジン 0.01、0.1、1、10 μ M(=2.02、20.2、202、2,020 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、シマジンは、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。

また、シマジン 10 μ M(=2,020 μ g/L)の濃度に 5 日間ばく露した酵母 PL3(ヒトエストロゲン受容体を発現、エストロゲン応答性ウラシル合成遺伝子 URA3 を遺伝子導入)による細胞増殖試験が検討されているが、シマジンは、ウラシル無添加培養条件下において細胞増殖を誘導しなかった。

- 2) Balaguer ら(1996)によって、シマジン 0.1、1、2、10 μ M(=20.2、202、404、2,020 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト子宮頸がん細胞 HeLa(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、シマジンは、ルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。
- 3) O'Connor ら(2000)によって、シマジン 0.01、0.1、1、10 μ M(=2.02、20.2、202、2,020 μ g/L)の濃度に 3 時間ばく露した酵母(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いた β ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されているが、シマジンは、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。
- 4) Sanderson ら(2001)によって、シマジン 30 μ M(=6,050 μ g/L)までの濃度に 6 日間ばく露したコイ肝臓細胞のピテロゲニン産生への影響が検討されているが、シマジンは、ピテロゲニン産生を誘導しなかった。

抗エストロゲン作用

- 1) Tran ら(1996)によって、シマジン 0.207、0.414、2.075 μ M(=41.8、83.5、419 μ g/L)の濃度に 12 時間ばく露した酵母 DY150(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いた β ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、シマジンは、2.075 μ M(=419 μ g/L)の濃度で 17 β -エストラジオール 0.5nM による β -ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害した。

また、シマジンについて、ヒトエストロゲン受容体を用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、シマジンは、10 μ M(=2,020 μ g/L)の濃度で 17 β -エストラジオール 2nM による結合を阻害した。

- 2) Tennant ら(1994a)によって、シマジン 1、10、50、100、300mg/kg/day を 23 日齢から 2 日間経口投与(及び投与 2 日目に 17 β -エストラジオール 0.15 μ g/rat を皮下投与)した雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で子宮細胞増殖率の低値が認められた。

また、シマジン 20、100、300mg/kg/day を卵巣摘出後 3 日間経口投与(及び投与 2 及び 3 日目に 17 β -エストラジオール 2 μ g/rat を皮下投与)した成熟雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、300mg/kg/day 以上のばく露群で体重、子宮絶対重量の低値が認められた。

また、シマジン 50、300mg/kg/day を卵巣摘出後 2 日間経口投与(及び投与 2、3 日目に 17 β -エストラジオール 1 μ g/rat を皮下投与)した成熟雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、300mg/kg/day のばく露群で子宮中プロゲステロン受容体相対発現量の低値が認められた。

- 3) Tennant ら(1994b)によって、シマジン 50、300mg/kg/day を卵巣摘出後 2 日間経口投与した成熟雌 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、300mg/kg/day のばく露群で子宮中エストロゲン受容体相対発現量の低値が認められた。(388)(P、p . 3 2 ~ 3 3)

- 4) Tennant ら(1994b)によって、SD ラット子宮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、シマジンは、100 μ M(=20,200 μ g/L)までの濃度で 17 β -エストラジオール 5nM による結合を阻害しなかった。

5) Connor ら(1996)によって、シマジン 0.01、0.1、1、10 μ M(=2.02、20.2、202、2,020 μ g/L)の濃度に 11 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が、シマジンは、17 β -エストラジオール 1nM による細胞増殖を阻害しなかった。

また、シマジン 0.01、0.1、1、10 μ M(=2.02、20.2、202、2,020 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、シマジンは、17 β -エストラジオール 0.8nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。

6) O'Connor ら(2000)によって、シマジン 0.01、0.1、1、10 μ M(=2.02、20.2、202、2,020 μ g/L)の濃度に 3 時間ばく露した酵母(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いた β -ガラクトシダーゼ発現誘導)が検討されているが、シマジンは 17 β -エストラジオール 0.3nM による β -ガラクトシダーゼ発現誘導を阻害しなかった。

7) Sanderson ら(2001)によって、シマジン 30 μ M(=6,050 μ g/L)までの濃度に 6 日間ばく露したコイ肝臓細胞のピテロゲニン産生への影響が検討されているが、シマジンは、17 β -エストラジオール 100nM によるピテロゲニン産生を阻害しなかった。

アロマトラーゼに及ぼす影響

1) Fan ら(2007)によって、シマジン 0.1、1、10 μ M(=20.2、202、2,020 μ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したマウス繊維芽細胞 NIH3T3 によるレポーターアッセイ(ステロイド産生因子1依存性アロマトラーゼプロモータ II 導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、シマジンは、0.1 μ M(=20.2 μ g/L)以上の濃度でルシフェラーゼ発現を誘導した。

また、シマジン 10 μ M(=2,020 μ g/L)の濃度にばく露した(48 時間と思われる)ヒト副腎がん細胞 H295R によるレポーターアッセイ(ステロイド産生因子 1 依存性アロマトラーゼプロモータ II 導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、シマジンは、ルシフェラーゼ発現を誘導した。

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

示唆される作用メカニズム：アロマトラーゼ遺伝子発現上昇及び活性上昇

2) Sanderson ら(2000)によって、シマジン 0.3、1、3、10、30 μ M(=60.5、202、605、2,020、6,050 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト副腎皮質がん細胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、シマジンは、0.3 μ M(=60.5 μ g/L)以上の濃度でアロマトラーゼ活性を誘導した。

また、シマジン 30 μ M(=6,050 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト副腎皮質がん細胞 H295R への影響が検討されている。その結果として、シマジンは、CYP19 アロマトラーゼ mRNA 発現を誘導した。

示唆される作用メカニズム：アロマトラーゼの活性化

3) Sanderson ら(2001)によって、シマジン 0.3、1、3、10、30 μ M(=60.5、202、605、2,020、6,050 μ g/L)

の濃度に 24 時間ばく露したヒト胎盤がん細胞 JEG-3 への影響が検討されている。その結果として、シマジンは、 $1\mu\text{M}(=202\mu\text{g/L})$ 以上の濃度で CYP19 アロマターゼ活性を誘導した。

示唆される作用メカニズム：アロマターゼの活性化

参考文献

Zorrilla LM, Gibson EK and Stoker TE (2010) The effects of simazine, a chlorotriazine herbicide, on pubertal development in the female Wistar rat. *Reproductive Toxicology*, 29 (4), 393-400.(本文中の作用の区分 1)報告の番号を示す。以下同じ。)

Connor K, Howell J, Chen I, Liu H, Berhane K, Sciarretta C, Safe S and Zacharewski T (1996) Failure of chloro-*S*-triazine-derived compounds to induce estrogen receptor-mediated responses *in vivo* and *in vitro*. *Fundamental and Applied Toxicology*, 30 (1), 93-101.(2)、 1)、 5)

Eldridge JC, Fleenor-Heyser DG, Extrom PC, Wetzel LT, Breckenridge CB, Gillis JH, Luempert LG, 3rd and Stevens J (1994) Short-term effects of chlorotriazines on estrus in female Sprague-Dawley and Fischer 344 rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 43 (2), 155-167.(3))

Laws SC, Hotchkiss M, Ferrell J, Jayaraman S, Mills L, Modic W, Tinfo N, Fraites M, Stoker T and Cooper R (2009) Chlorotriazine herbicides and metabolites activate an ACTH-dependent release of corticosterone in male Wistar rats. *Toxicological Sciences*, 112 (1), 78-87.(4))

Balaguer P, Joyeux A, Denison MS, Vincent R, Gillesby BE and Zacharewski T (1996) Assessing the estrogenic and dioxin-like activities of chemicals and complex mixtures using *in vitro* recombinant receptor-reporter gene assays. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 74 (2), 216-222.(2))

O'Connor JC, Plowchalk DR, van Pelt CS, Davis LG and Cook JC (2000) Role of prolactin in chloro-*S*-triazine rat mammary tumorigenesis. *Drug and Chemical Toxicology*, 23 (4), 575-601. (3)、 6))

Tran DQ, Kow KY, McLachlan JA and Arnold SF (1996) The inhibition of estrogen receptor-mediated responses by chloro-*S*-triazine-derived compounds is dependent on estradiol concentration in yeast. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 227 (1), 140-146. (1))

Tennant MK, Hill DS, Eldridge JC, Wetzel LT, Breckenridge CB and Stevens JT (1994a) Possible

antiestrogenic properties of chloro-*S*-triazines in rat uterus. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 43 (2), 183-196(2)).

Tennant MK, Hill DS, Eldridge JC, Wetzel LT, Breckenridge CB and Stevens JT (1994b) Chloro-*S*-triazine antagonism of estrogen action: limited interaction with estrogen receptor binding. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 43 (2), 197-211.(3)、 4))

Sanderson JT, Letcher RJ, Heneweer M, Giesy JP, and van den Berg M (2001) Effects of chloro-*S*-triazine herbicides and metabolites on aromatase activity in various human cell lines and on vitellogenin production in male carp hepatocytes. *Environmental Health Perspectives*, 109 (10), 1027-1031.(7)、 3))

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

Sanderson JT, Seinen W, Giesy JP and van den Berg M (2000) 2-Chloro-*S*-triazine herbicides induce aromatase (CYP19) activity in H295R human adrenocortical carcinoma cells: a novel mechanism for estrogenicity? *Toxicological Sciences*, 54 (1), 121-127.(2))

(4) チウラム

生殖への影響

1) Stoker ら(1993)によって、チウラム 6、 12、 25、 50mg/kg を発情前期日(13:00)に単回腹腔内投与した雌 LE ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されている。その結果として、25mg/kg 以上のばく露群で排卵を示す個体数、黄体形成ホルモンサージを示す個体数の低値が認められた。

また、チウラム 6、 12、 25、 50mg/kg を発情前期日(11:00)に単回腹腔内投与した雌 LE ラット(投与前に正常性周期を確認)への影響が検討されている。その結果として、50mg/kg のばく露群で黄体形成ホルモンサージを示す個体数の低値が認められた。

また、チウラム 6、 12、 25、 50、 100mg/kg を卵巣摘出及びエストラジオール・ベンゾエート含有シラスティックカプセル埋設処置 72時間後(11:00)に単回腹腔内投与した雌 LE ラット(処置により発情前期状態にある)への影響が検討されている。その結果として、25mg/kg 以上のばく露群で血清中黄体形成ホルモン・ピーク濃度、体温の低値が認められた。

示唆される作用メカニズム：視床下部 - 下垂体 - 生殖腺軸への作用

参考文献

Stoker TE, Goldman JM and Cooper RL (1993) The dithiocarbamate fungicide thiram disrupts the hormonal control of ovulation in the female rat. *Reproductive Toxicology*, 7 (3), 211-218.(本文中の作用の区分 1)報告の番号を示す。以下同じ。)

(5) デカプロモジフェニルエーテル

生態影響

1) Qin ら(2010)によって、デカプロモジフェニルエーテル 0.001、0.01、0.1、1 μ g/L(設定濃度)にステージ 46~47 からステージ 62 まで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、0.01 μ g/L 以上のばく露区で尾組織中甲状腺ホルモン受容体 β mRNA 相対発現量の低値、0.1 μ g/L 以上のばく露区で甲状腺上皮厚の高値が認められた。

示唆される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用、視床下部 下垂体 甲状腺軸への作用

2) Li ら(2011)によって、デカプロモジフェニルエーテル 0.01、0.1、1、10 μ g/L(設定濃度)に3ヶ月齢から21日間ばく露した雌雄レアミノ(*Gobiocypris rarus*)成熟魚への影響が検討されている。その結果として、0.01 μ g/L 以上のばく露区で雄肝臓中甲状腺ホルモン受容体 α (*tra*) mRNA 相対発現量、雌肝臓中甲状腺トランスサイレチン α (*ttt*) mRNA 相対発現量、雌肝臓中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量の高値、0.01、0.1、10 μ g/L のばく露区で雄肝臓中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量の高値、0.01 及び 0.1 μ g/L のばく露区で雄肝臓体指数、雌肝臓中 II 型デオナーゼ(*dio2*) mRNA 相対発現量の高値、0.01 μ g/L のばく露区で雌肝臓中甲状腺ホルモン受容体 α (*tra*) mRNA 相対発現量の高値、0.1 μ g/L 以上のばく露区で雄脳中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量、雌肝臓体指数の低値、0.1 μ g/L のばく露区で雄肝臓中 II 型デオナーゼ(*dio2*) mRNA 相対発現量の高値、雄精巢中精子形成関連遺伝子(精巢特異的アポトシス遺伝子 *spata4* 及び *spata17*) mRNA 相対発現量の高値(10 μ g/L のばく露区では有意な低値)、1 μ g/L 以上のばく露区で雌脳中 II 型デオナーゼ(*dio2*) mRNA 相対発現量、雌脳中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量の低値、10 μ g/L のばく露区で雌体長、雌生殖腺体指数の低値が認められた。

また、デカプロモジフェニルエーテル 0.01、0.1、1、10 μ g/L(設定濃度)に孵化3日後から21日間ばく露した雌雄レアミノ(*Gobiocypris rarus*)幼生への影響が検討されている。その結果として、1 μ g/L 以上のばく露区で全身中ヨウ化ナトリウムシンポータ(*nis*) mRNA 相対発現量の高値、10 μ g/L のばく露区で全身中 I 型デオナーゼ(*dio2*) mRNA 相対発現量の高値が認められた。

示唆される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用

3) He ら(2011)によって、デカプロモジフェニルエーテル 0.001、0.01、0.1、1 μ M (=0.959、9.59、95.9、959 μ g/L、設定濃度)に受精後8時間胚から150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、0.001 μ M (=0.959 μ g/L)以上のばく露区で F₀ 雌の生殖腺体指数、F₀ 雄の運動性精子率、直進運動性精子率、ミトコンドリア膜電位を維持する精子率の低値、0.01 μ M (=9.59 μ g/L)以上のばく露区で F₀ 雌の肥満度の高値、F₀ 雄の精巢絶対重量、精巢中精子密度の低値、F₁(卵)の孵化率(受精48時間後)の低値、0.01 μ M (=9.59 μ g/L)のばく露区で F₁(卵)の受精率の低値、0.1 μ M (=95.9 μ g/L)以上のばく露区で F₁(5日齢稚魚)の自由遊泳速度(明条

件)の低値、 $1\mu\text{M}(=959\mu\text{g/L})$ のばく露区で F_0 雄の生殖腺体指数、 F_1 (5日齢稚魚)の自由遊泳速度(暗条件)の低値、 F_0 雄の肥満度の高値が認められた。

示唆される作用メカニズム：エストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用及び抗アンドロゲン様作用

4) Chenら(2012)によって、デカプロモジフェニルエーテル 80、380、 $1,920\mu\text{g/L}$ (設定濃度)に受精後2時間未滿胚から14日間ばく露したゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)への影響(全身での濃度、発現量)が検討されている。その結果として、 $80\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区でトランスサイレチン TTR mRNA 相対発現量の低値、トリヨードサイロニン/サイロキシン濃度比、甲状腺刺激ホルモン TSH β mRNA 相対発現量、甲状腺発達関連蛋白質 NKX 2.2 mRNA 相対発現量、サイログロブリン TG mRNA 相対発現量、甲状腺受容体 TR α mRNA 相対発現量、甲状腺受容体 TR β mRNA 相対発現量の高値、 $380\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区でトランスサイレチン相対発現量の低値、トリヨードサイロニン濃度、サイログロブリン相対発現量、甲状腺発達関連蛋白質 PAX8 mRNA 相対発現量の高値、 $1,920\mu\text{g/L}$ のばく露区で生存率、体重、サイロキシン濃度、肝臓ウリジンジホスホグルクロニルトランスフェラーゼ UGT1 mRNA 相対発現量の低値、コルチコトロピン放出ホルモン CRH mRNA 相対発現量、ヨウ素輸送関連蛋白質 Nis mRNA 相対発現量、デオナーゼ Dio1 mRNA 相対発現量、デオナーゼ Dio2 mRNA 相対発現量の高値が認められた。

示唆される作用メカニズム：甲状腺ホルモン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用及び視床下部 - 下垂体 - 甲状腺軸への作用

生殖への影響

1) Kimら(2009)によって、デカプロモジフェニルエーテル 5、40、 320mg/kg/day を妊娠6日目から13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、出産時において、 40mg/kg/day 以上のばく露群で妊娠期間中母動物増加体重の低値が認められたが、母動物体重、妊娠期間、1日齢同腹生存仔数、新生仔雄性比、雄新生仔体重、雌新生仔体重及び新生仔の離乳までの生存率には影響は認められなかった。

示唆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

甲状腺影響

1) Kimら(2009)によって、デカプロモジフェニルエーテル 5、40、 320mg/kg/day を妊娠6日目から13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、42日齢雄仔動物において、 40mg/kg/day 以上のばく露群で甲状腺絶対及び相対重量の高値、 40mg/kg/day のばく露群で副腎絶対及び相対重量の低値、 320mg/kg/day のばく露群で増加体重の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。また、42日齢雌仔動物において、 5mg/kg/day のばく露群で血清中17 β -エストラジオール濃度の低値、 40mg/kg/day 以上のばく露群で副腎絶対及び相対重量の低値、 320mg/kg/day のばく露群で子宮絶対及び相対重量の低値、血清中サイロキシン濃度の低値、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値が認められた。

示唆される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン様作用及び視床下部 - 下垂体 - 甲状腺軸への作用

2) Lee ら(2010)によって、デカプロモジフェニルエーテル 100、300、600mg/kg/day を、10 日齢から 42 日齢まで経口投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、300mg/kg/day 以上のばく露群で血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の高値、肝臓絶対及び相対重量の高値、300mg/kg/day のばく露群で腹側前立腺絶対重量の低値、600mg/kg/day のばく露群で甲状腺絶対及び相対重量の高値、副腎絶対及び相対重量の高値が認められた。

示唆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) Tseng ら(2008)によって、デカプロモジフェニルエーテル 10、100、500、1,500mg/kg/day を妊娠 0 日目から 18 日間経口投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、10、100 及び 1,500mg/kg/day のばく露群で 71 日齢雄仔動物血清中トリヨードサイロニン濃度の低値、1,500mg/kg/day のばく露群で 71 日齢雄仔動物肝臓中 EROD 活性の高値が認められたが、母動物体重、妊娠期間、1 及び 4 日齢生存仔動物数、新生仔体重、雌雄離乳仔体重、新生仔の耳介展開日、新生仔の毛生日、新生仔の切歯萌出日、新生仔の毛生日、新生仔の眼瞼開裂日、新生仔の外耳道開口日、71 日齢雄仔動物血清中サイロキシン濃度及び 71 日齢雄仔動物肝臓中 UDGPT 活性には影響は認められなかった。

示唆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

4) Zhou ら(2001)によって、デカプロモジフェニルエーテル 0.3、1、3、10、30、60、100mg/kg/day を 28 日齢から 4 日間経口投与した雌 LE ラットへの影響が検討されているが、増加体重、肝臓相対重量、血清中サイロキシン濃度、血清中トリヨードサイロニン濃度、肝臓ミクロソーム中 EROD 活性、肝臓ミクロソーム中 PROD 活性、肝臓ミクロソーム中 UDPGT 活性には影響は認められなかった。

示唆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

エストロゲン作用

1) Kojima ら(2009)によって、デカプロモジフェニルエーテル 10 μ M(=9,590 μ g/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 (ヒトエストロゲン受容体 α を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、デカプロモジフェニルエーテルは、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。

また、デカプロモジフェニルエーテル 10 μ M(=9,590 μ g/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 (ヒトエストロゲン受容体 β を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、デカプロモジフェニルエーテルは、ルシフェラーゼ発現を誘導しなかった。

2) Kwiecińska ら(2011)によって、デカプロモジフェニルエーテル 0.1、0.5、1 μ M(=95.9、480、959 μ g/L)の濃度に 72 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が、デカプロモジフェニルエーテルは、細胞増殖を誘導しなかった。

抗エストロゲン作用

1) Kojima ら (2009) によって、デカブプロモジフェニルエーテル $10\mu\text{M}(=9,590\mu\text{g/L})$ 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 (ヒトエストロゲン受容体 $\text{ER}\alpha$ を発現) によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、デカブプロモジフェニルエーテルは、 17β -エストラジオール 10pM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。

また、デカブプロモジフェニルエーテル $10\mu\text{M}(=9,590\mu\text{g/L})$ 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 (ヒトエストロゲン受容体 $\text{ER}\beta$ を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、デカブプロモジフェニルエーテルは、 17β -エストラジオール 100pM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。

2) Kwiecinska ら (1996) によって、デカブプロモジフェニルエーテル 0.1 、 0.5 、 $1\mu\text{M}(=95.9$ 、 480 、 $959\mu\text{g/L})$ の濃度に 72 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が、デカブプロモジフェニルエーテルは、 17β -エストラジオール 10nM による細胞増殖誘導を阻害しなかった。

抗アンドロゲン作用

1) Kojima ら (2009) によって、デカブプロモジフェニルエーテル $10\mu\text{M}(=9,590\mu\text{g/L})$ 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 (ヒトアンドロゲン受容体を発現) によるレポーターアッセイ(アンドロゲン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、デカブプロモジフェニルエーテルは、 5α -ジヒドロテストステロン 100pM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害しなかった。

抗甲状腺ホルモン作用

1) Xiong ら (2012) によって、デカブプロモジフェニルエーテル 1 、 10 、 100 、 $1,000\text{pM}(=0.000959$ 、 0.00959 、 0.0959 、 $0.959\mu\text{g/L})$ の濃度に 24 時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓繊維芽細胞 CV-1 (ヒト甲状腺ホルモン受容体 $\text{TR}_{\beta 1}$ を発現) によるレポーターアッセイ(甲状腺ホルモン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、デカブプロモジフェニルエーテルは、 $10\text{pM}(=0.00959\mu\text{g/L})$ 以上の濃度でトリヨードサイロニン 100nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、デカブプロモジフェニルエーテル $100\text{pM}(=0.0959\mu\text{g/L})$ の濃度に 17 日間ばく露した Wistar ラット新生仔小脳プルキンエ初代培養細胞への影響が検討されている。その結果として、デカブプロモジフェニルエーテルは、トリヨードサイロニン 10nM による樹状突起伸長を阻害した。

2) Ibhazehiebo ら (2011) によって、デカブプロモジフェニルエーテル 0.01 、 0.1 、 1 、 10 、 100 、 $1,000\text{pM}(=0.0000959$ 、 0.000959 、 0.00959 、 0.0959 、 $0.959\mu\text{g/L})$ の濃度に 24 時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓繊維芽細胞 CV-1 (ヒト甲状腺ホルモン受容体 $\text{TR}_{\alpha 1}$ を発現) によるレポーターアッセイ(甲状腺ホルモン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラ

ーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、デカブロモジフェニルエーテルは、10pM(=0.00959 μ g/L)以上の濃度でトリヨードサイロニン 100nMによるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、デカブロモジフェニルエーテル 0.01、0.1、1、10、100、1,000pM(=0.00000959、0.0000959、0.000959、0.00959、0.0959、0.959 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓繊維芽細胞 CV-1 (ヒト甲状腺ホルモン受容体 TR $_{\beta 1}$ を発現)によるレポーターアッセイ(甲状腺ホルモン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、デカブロモジフェニルエーテルは、10pM(=0.00959 μ g/L)以上の濃度でトリヨードサイロニン 100nM によるルシフェラーゼ発現誘導を阻害した。

また、デカブロモジフェニルエーテル 100pM(=0.0959 μ g/L)の濃度に 17 日間ばく露した Wistar ラット新生仔小脳プルキンエ初代培養細胞への影響が検討されている。その結果として、デカブロモジフェニルエーテルは、トリヨードサイロニン 10nM による樹状突起伸長を阻害した。

3) Kojima ら(2009)によって、デカブロモジフェニルエーテル 10 μ M(=9,590 μ g/L)までの濃度に 24 時間ばく露したチャニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 (ヒト甲状腺ホルモン受容体 TR $_{\alpha 1}$ を発現)によるレポーターアッセイ(甲状腺ホルモン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、デカブロモジフェニルエーテルは、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なかった。

また、デカブロモジフェニルエーテル 10 μ M(=9,590 μ g/L)までの濃度に 24 時間ばく露したチャニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 (ヒト甲状腺ホルモン受容体 TR $_{\beta 1}$ を発現)によるレポーターアッセイ(甲状腺ホルモン応答性レポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されているが、デカブロモジフェニルエーテルは、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なかった。

疫学的調査

1) Shy ら(2012)によって、デカブロモジフェニルエーテルについて、台湾台中市のメディカルセンターにて 2000 年 12 月から 2001 年 11 月にかけて、及び台湾南部の 4 地方病院)にて 2007 年 4 月から 2008 年 4 月にかけて臍帯血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、出産 1 ヶ月後の女性(149 名)の多重回帰分析において、母乳中デカブロモジフェニルエーテル濃度とトリヨードサイロニン、サイロキシン、甲状腺刺激ホルモン、インシュリン様成長因子-1、遊離サイロキシン濃度とに相関性は認められなかった。

示唆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

2) Zota ら(2011)によって、デカブロモジフェニルエーテルについて、米国 California 州北部及び中部の San Francisco General Hospital Women's Options Center にて 2008 年から 2009 年にかけて血清中ホルモン濃度への影響が検討されている。その結果として、妊娠第 2 三半期(妊娠 19 ~ 24 週間)女性(25 名、平均年齢 23 \pm 7.3 歳)の多重線形回帰分析において、母乳中デカブロモジフェニルエーテル濃度と総サイロキシン、遊離サイロキシン、甲状腺刺激ホルモン濃度とに相関性は認められなかった。

示唆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) Eggesbø ら(2011)によって、デカプロモジフェニルエーテルについて、Norwegian Human Milk Study(HUMIS)にてノルウェーTelemark、Oppland、Troms、Finmark、Rogaland 郡において2003年から2006年年にかけて新生児血液中甲状腺刺激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、女性(239名)の直線回帰分析において、母乳中デカプロモジフェニルエーテル濃度 0.005~0.248ng/g-lipid 群と 0.250~5.800ng/g-lipid 群との比較において、母乳中デカプロモジフェニルエーテル濃度(出産後約 33 日目に採取)と新生児血液中甲状腺刺激ホルモン濃度(誕生後約 3 日目に採取)とに相関性は認められなかった。

示唆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

参考文献

Qin X, Xia X, Yang Z, Yan S, Zhao Y, Wei R, Li Y, Tian M, Zhao X, Qin Z and Xu X (2010) Thyroid disruption by technical decabromodiphenyl ether (DE-83R) at low concentrations in *Xenopus laevis*. Journal of Environmental Sciences, 22 (5), 744-751.(本文中の作用の区分 1)報告の番号を示す。以下同じ。)

Li W, Zhu L, Zha J and Wang Z (2011) Effects of decabromodiphenyl ether (BDE-209) on mRNA transcription of thyroid hormone pathway and spermatogenesis associated genes in Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*). Environmental Toxicology, DOI 10.1002/tox.(2))

He J, Yang D, Wang C, Liu W, Liao J, Xu T, Bai C, Chen J, Lin K, Huang C and Dong Q (2011) Chronic zebrafish low dose decabrominated diphenyl ether (BDE-209) exposure affected parental gonad development and locomotion in F₁ offspring. Ecotoxicology, 20 (8), 1813-1822.(3))

Chen Q, Yu L, Yang L and Zhou B (2012) Bioconcentration and metabolism of decabromodiphenyl ether (BDE-209) result in thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae. Aquatic Toxicology, 110-111, 141-148.(4))

Kim TH, Lee YJ, Lee E, Kim MS, Kwack SJ, Kim KB, Chung KK, Kang TS, Han SY, Lee J, Lee BM and Kim HS (2009) Effects of gestational exposure to decabromodiphenyl ether on reproductive parameters, thyroid hormone levels, and neuronal development in Sprague-Dawley rats offspring. Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A, 72 (21-22), 1296-1303. (1)、 1))

Lee E, Kim TH, Choi JS, Nabanata P, Kim NY, Ahn MY, Jung KK, Kang IH, Kim TS, Kwack SJ, Park KL, Kim SH, Kang TS, Lee J, Lee BM and Kim HS (2010) Evaluation of liver and thyroid toxicity in Sprague-Dawley rats after exposure to polybrominated diphenyl ether BDE-209.

Journal of Toxicological Sciences, 35 (4), 535-545.(2))

Tseng LH, Li MH, Tsai SS, Lee CW, Pan MH, Yao WJ and Hsu PC (2008) Developmental exposure to decabromodiphenyl ether (PBDE 209): effects on thyroid hormone and hepatic enzyme activity in male mouse offspring. *Chemosphere*, 70 (4), 640-647.(3))

Zhou T, Ross DG, deVito MJ and Crofton KM (2001) Effects of short-term *in vivo* exposure to polybrominated diphenyl ethers on thyroid hormones and hepatic enzyme activities in weanling rats. *Toxicological Sciences*, 61 (1), 76-82.(4))

Kojima H, Takeuchi S, Uramaru N, Sugihara K, Yoshida T and Kitamura S (2009) Nuclear hormone receptor activity of polybrominated diphenyl ethers and their hydroxylated and methoxylated metabolites in transactivation assays using Chinese hamster ovary cells. *Environmental Health Perspectives*, 117 (8), 1210-1218.(1), 1), 1), 3))

Kwiecińska P, Wróbel A and Gregoraszczyk EL (2011) Combinatory effects of PBDEs and 17 β -estradiol on MCF-7 cell proliferation and apoptosis. *Pharmacological Reports*, 63 (1), 189-194. (2), 2))

Xiong Y, Ibhazehiebo K, Iwasaki T and Koibuchi N (2012) An *in vitro* method to study the effects of thyroid hormone-disrupting chemicals on neuronal differentiation. *Neurotoxicology*, 33 (4), 753-757.(1))

Ibhazehiebo K, Iwasaki T, Kimura-Kuroda J, Miyazaki W, Shimokawa N and Koibuchi N (2011) Disruption of thyroid hormone receptor-mediated transcription and thyroid hormone-induced Purkinje cell dendrite arborization by polybrominated diphenyl ethers. *Environmental Health Perspectives*, 119 (2), 168-175.(2))

Shy CG, Huang HL, Chao HR and Chang-Chien GP (2012) Cord blood levels of thyroid hormones and IGF-1 weakly correlate with breast milk levels of PBDEs in Taiwan. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 215 (3), 345-351.(1))

Zota AR, Park JS, Wang Y, Petreas M, Zoeller RT and Woodruff TJ (2011) Polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated polybrominated diphenyl ethers, and measures of thyroid function in second trimester pregnant women in California. *Environmental Science and Technology*, 45 (18), 7896-7905.(2))

Eggesbø M, Thomsen C, Jorgensen JV, Becher G, Odland JO and Longnecker MP (2011) Associations between brominated flame retardants in human milk and thyroid-stimulating hormone (TSH) in neonates. Environmental Research, 111 (6), 737-743.(3)

(6) トリクロロエチレン

生殖への影響

1) Kumar ら(2000)によって、トリクロロエチレン 376±1.76ppm(空气中実測濃度)を離乳後から 12 週間(週 5 日、日毎 4 時間)吸入ばく露した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中テストステロン濃度、精巣上体尾中精子数、精巣上体尾中運動精子率、精巣中グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ比活性、精巣中 17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性の低値、精巣中総コレステロール濃度の高値が認められた。

また、トリクロロエチレン 376±1.76ppm(空气中実測濃度)を離乳後から 24 週間(週 5 日、日毎 4 時間)吸入ばく露した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中テストステロン濃度、精巣上体尾中精子数、精巣上体尾中運動精子率、精巣中グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ比活性、精巣中 17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性の低値、精巣中総コレステロール濃度の高値が認められた。

示唆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

抗甲状腺ホルモン作用

1) van den Berg ら(1991)によって、トリクロロエチレンについて、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 0.04μM が検出可能な濃度の標識サイロキシン共存下)が検討されているが、トリクロロエチレンは、100μM(=13,100μg/L)の濃度において結合を阻害しなかった。

疫学的調査

1) Chia ら(1997)によって、トリクロロエチレンについて、シンガポール電子工場(金属部品洗浄にトリクロロエチレン使用)にて 1994 年にかけて血清中ホルモンへの影響が検討されている。その結果として、作業従事者(男性 85 名、平均年齢 27.8±3.0 歳、平均ばく露期間 5.1±2.1 年、尿中トリクロロ酢酸濃度幾何平均値 22.4 及び範囲 0.8~136.4mg/g creatinine、トリクロロエチレンばく露濃度 8 時間平均値 29.6 及び範囲 9~131ppm)の標準分割表解析において、ばく露年数と血清中テストステロン濃度との負の相関性、ばく露年数と血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩濃度との正の相関性が認められた。また、ばく露期間 3 年未満の群(11 名)との比較において、ばく露期間 3~5 年の群(17 名)の血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩濃度の高値、ばく露期間 5~7 年の群(35 名)の血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩濃度の高値、ばく露期間 7 年以上の群(22 名)の血清中デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩濃度の高値、ばく露期間 7 年以上の群(22 名)の血清中卵胞刺激ホルモン濃度の低値が認められた。

示唆される作用メカニズム：視床下部 下垂体 生殖腺軸への作用

参考文献

Kumar P, Prasad AK and Dutta KK (2000) Steroidogenic alterations in testes and sera of rats exposed to trichloroethylene (TCE) by inhalation. *Human and Experimental Toxicology*, 19 (2), 117-121.(本文中の作用の区分1)報告の番号を示す。以下同じ。)

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

Chia SE, Goh VH and Ong CN (1997) Endocrine profiles of male workers with exposure to trichloroethylene. *American Journal of Industrial Medicine*, 32 (3), 217-222.(1))

(7) トルエン

生殖への影響

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

また、トルエン 0.90±0.02ppm(空气中濃度)を妊娠 14.5 日目から 5 日間(1 日 90 分間)吸入ばく露した LE ラットへの影響が検討されている。その結果として、雄胎仔精巣中 3βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ mRNA 相対発現量の低値が認められた。

示唆される作用メカニズム：テストステロン量の減少

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

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

示唆される作用メカニズム：視床下部 下垂体軸への作用(プロラクチン分泌刺激作用)

3) Dalgaard ら(2001)によって、トルエン 1,800ppm(空气中設定濃度)を妊娠 7 日目から 14 日間(1 日 6 時間)吸入ばく露した Wistar ラットが出産した仔動物の 11、21、90 日齢における影響が検討されている。その結果として、体重(11 日齢)の低値、アポトーシスが認められる小脳顆粒細胞数(21 日齢)の高値が認められたが、脳絶対重量、精巣絶対及び相対重量には影響は認められなかった。

また、トルエン 1,200ppm(空气中設定濃度)を妊娠 7 日目から 12 日間(1 日 6 時間)吸入ばく露した Wistar ラットが出産した雄仔動物の 110 日齢における精子への影響が検討されているが、自動性精子率、Straight line velocity (VSL)、Path average velocity (VAP)、Curvilinear velocity (VCL)、

Amplitude of lateral head displacement (ALH)、Straightness (=VSL/VAP)、Linearity (=VSL/VCL)への影響は認められなかった。

示唆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

副腎影響

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

示唆される作用メカニズム：視床下部 下垂体 副腎軸への作用

疫学的調査

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

示唆される作用メカニズム：視床下部 下垂体 生殖腺軸への作用、視床下部 下垂体 甲状腺軸への作用(ドーパミン、ノルアドレナリンへの影響を介した視床下部のホルモン分泌への影響)

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

示唆される作用メカニズム：視床下部 下垂体 生殖腺軸への作用(ドーパミン、ノルアドレナリンへの影響を介した視床下部のホルモン分泌への影響)

3) Xiao ら(2001)によって、トルエンについて、中国浙江省の一都市にて1994年から1996年にか

けて精子質への影響が検討されている。その結果として、ベンゼン、トルエン、キシレンばく露群(既婚男性作業従事者 24 名、職場空气中平均濃度としてベンゼン 103.34mg/m³、トルエン 42.73mg/m³、キシレン 8.21mg/m³。このうち 11 名で血液中にトルエンが検出され、幾何平均濃度 1.42 μ mol/L、6 名で精液中にトルエンが検出され、幾何平均濃度 0.22 μ mol/L)と非ばく露群(既婚男性作業従事者 37 名。年齢、勤務年数、結婚年数、喫煙年数、1 日喫煙数、飲酒年数、1 日飲酒量についてばく露群と有意差なし)との比較において、精子活性、精子アクロシン活性、精液中-グルタミントランスアミナーゼ活性、乳酸デヒドロゲナーゼ C4 相対活性の低値が認められた。また、重回帰分析において、血液中トルエン濃度と精液液化時間とに正の関連性、精液中トルエン濃度と精液中乳酸デヒドロゲナーゼ C4 相対活性とに負の関連性が認められた。

示唆される作用メカニズム：視床下部 下垂体 生殖腺軸への作用

参考文献

- Tsukahara S, Nakajima D, Kuroda Y, Hojo R, Kageyama S and Fujimaki H (2009) Effects of maternal toluene exposure on testosterone levels in fetal rats. *Toxicology Letters*, 185 (2), 79-84. (本文中の作用の区分 1)報告の番号を示す。以下同じ。)
- Andersson K, Nilsen OG, Toftgard R, Eneroth P, Gustafsson JA, Battistini N and Agnati LF (1983) Increased amine turnover in several hypothalamic noradrenaline nerve terminal systems and changes in prolactin secretion in the male rat by exposure to various concentrations of toluene. *Neurotoxicology*, 4 (4), 43-55.(2))
- Dalgaard M, Hossaini A, Hougaard KS, Hass U and Ladefoged O (2001) Developmental toxicity of toluene in male rats: effects on semen quality, testis morphology, and apoptotic neurodegeneration. *Archives of Toxicology*, 75 (2), 103-109.(3))
- Hsieh GC, Sharma RP and Parker RD (1991) Hypothalamic-pituitary- adrenocortical axis activity and immune function after oral exposure to benzene and toluene. *Immunopharmacology*, 21 (1), 23-31.(1))
- Gotohda T, Tokunaga I and Kubo S (2005) Toluene inhalation-induced adrenocortical hypertrophy and endocrinological changes in rat. *Life Sciences*, 76 (17), 1929-1937.((3))
- Svensson BG, Nise G, Erfurth EM, Nilsson A and Skerfving S (1992a) Hormone status in occupational toluene exposure. *American Journal of Industrial Medicine*, 22 (1), 99-107.(1))
- Svensson BG, Nise G, Erfurth EM and Olsson H (1992b) Neuroendocrine effects in printing workers exposed to toluene. *British Journal of Industrial Medicine*, 49 (6), 402-408.(2))

Xiao G, Pan C, Cai Y, Lin H, and Fu Z (2001) Effect of benzene, toluene, xylene on the semen quality and the function of accessory gonad of exposed workers. *Industrial Health*, 39 (2), 206-210. (3)

(8) ベンゼン

副腎影響

1) Hsieh ら(1991)によって、ベンゼン 40、200、1,000ppm(飲水中設定濃度)(=8、40、180mg/kg/day に相当)を 28 日間飲水投与した成熟雄 CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、200ppm 以上のばく露群においてコンカナバリン A 誘導性脾臓中 T-リンパ球インターロイキン-2 産生能の低値、視床下部中ノルエピネフリン濃度の高値、1,000ppm のばく露群において血漿中副腎皮質刺激ホルモン濃度、血清中コルチコステロン濃度の高値が認められた。

示唆される作用メカニズム：視床下部 下垂体 副腎軸への作用

疫学的調査

1) Xiao ら(2001)によって、ベンゼンについて、中国浙江省の一都市にて 1994 年から 1996 年にかけて精子質への影響が検討されている。その結果として、ベンゼン、トルエン、キシレンばく露群(既婚男性作業従事者 24 名、職場空气中平均濃度としてベンゼン 103.34mg/m³、トルエン 42.73mg/m³、キシレン 8.21mg/m³。このうち 13 名で血液中にベンゼンが検出され、幾何平均濃度 4.40μmol/L、12 名で精液中にベンゼンが検出され、幾何平均濃度 1.85μmol/L)と非ばく露群(既婚男性作業従事者 37 名。年齢、勤務年数、結婚年数、喫煙年数、1 日喫煙数、飲酒年数、1 日飲酒量についてばく露群と有意差なし)との比較において、精子活性、精子アクロシン活性、精液中 γ-グルタミントランスアミナーゼ活性、乳酸デヒドロゲナーゼ C4 相対活性の低値が認められた。また、重回帰分析において、血液中ベンゼン濃度と精子濃度とに正の関連性、精液中ベンゼン濃度と精液中フラクトース濃度とに負の関連性、精液中ベンゼン濃度と精液中 γ-グルタミントランスアミナーゼ活性とに負の関連性が認められた。

示唆される作用メカニズム：視床下部 下垂体 生殖腺軸への作用

参考文献

Hsieh GC, Sharma RP and Parker RD (1991) Hypothalamic-pituitary- adrenocortical axis activity and immune function after oral exposure to benzene and toluene. *Immunopharmacology*, 21 (1), 23-31.(1)本文中の作用の区分 報告の番号を示す。以下同じ。)

Xiao G, Pan C, Cai Y, Lin H and Fu Z (2001) Effect of benzene, toluene, xylene on the semen quality and the function of accessory gonad of exposed workers. *Industrial Health*, 39 (2), 206-210.(1)

・信頼性評価第5回（平成24年度に実施）により「試験対象物質となり得る物質」と判断された物質（5物質）

1. 既存知見から示唆される作用と、第1段階試験群の実施に関する考え方

（1）クロロベンゼン

- ・単一の作用メカニズムが推定できない動物試験結果から、アロマターゼ阻害作用を示す知見が得られたが、今回実施する試験管内試験では確認できない作用であるため、試験管内試験を実施しない。

（2）2,4-ジニトロフェノール

- ・抗甲状腺ホルモン作用については、試験管内試験結果から、作用が認められた知見得られているが、今回実施する試験管内試験とは同等の試験ではないため、試験管内試験を実施する。

（3）4-ヒドロキシ安息香酸メチル

- ・エストロゲン作用については、試験管内試験結果から、作用が認められた知見が得られているが、今回実施する試験管内試験とは同等の試験ではないため、試験管内試験を実施する。なお、単一の作用メカニズムが推定可能な動物試験結果から、作用が認められた知見及び作用が認められなかった知見の相反する知見が得られている。
- ・抗エストロゲン作用については、試験管内試験結果から、作用が認められた知見が得られているが、今回実施する試験管内試験とは同等の試験ではないため、試験管内試験を実施する。

（4）ヒドロキノン

- ・エストロゲン作用については、試験管内試験結果から、作用が認められなかった知見が得られているため、試験管内試験を実施しない。
- ・単一の作用メカニズムが推定できない動物試験結果から、視床下部 下垂体 甲状腺軸への作用を示すことが類推された知見得られているが、今回実施する試験管内試験では確認できない作用であるため、試験管内試験を実施しない。なお、単一の作用メカニズムが推定できない動物試験結果から、視床下部 下垂体 生殖腺軸への作用が認められなかった知見が得られている。

（5）フェノール

- ・単一の作用メカニズムが推定できない動物試験結果から、抗エストロゲン様作用、

及び抗アンドロゲン様作用を示すことが類推された知見が得られたため、試験管内試験を実施し、どちらの作用であるかを確認する。なお、単一の作用メカニズムが推定できない動物試験結果から、視床下部 下垂体 生殖腺軸への作用を示すことが類推された知見が得られている。

2. 表1及び表2の作成の根拠とした報告

(1) クロロベンゼン

生態影響

- 1) Qian ら(2004)によって、クロロベンゼン 0.5、1、2 mg/kg を単回腹腔注射した雌 Crucian carp(*Carassius auratus*, 記載は原著のまま)への影響(投与30日後に採血)が検討されている。その結果として、0.5mg/kg以上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、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、0.5及び2 mg/kgのばく露区で血漿中テストステロン濃度の高値が認められた。

示唆される作用メカニズム：アロマターゼ阻害作用

生殖への影響

- 1) Nair ら(1987)によって、クロロベンゼン 51±5、151±8、451±25ppm (空气中測定濃度)に交配前10週間(6週齢に相当)から哺育21日目まで(1日6時間、毎週7日間)吸入ばく露したSDラットF₀への影響が検討されている。その結果として、151ppm以上のばく露区で雄肝臓絶対及び相対重量の高値、451ppmのばく露区で雌肝臓絶対及び相対重量の高値が認められた。

なお、雌交尾率、雄交尾率、雌妊娠率、雄妊孕率、新生仔生存率(0、4、21日齢)には影響は認められなかった。

また更に、クロロベンゼン 49±4、150±11、454±21ppm (空气中測定濃度)に交配前10週間(4週齢に相当)から哺育21日目まで(1日6時間、毎週7日間)吸入ばく露したSDラットF₁への影響が検討されている。その結果として、150ppm以上のばく露区で雄肝臓絶対及び相対重量の高値、454ppmのばく露区で雌肝臓絶対及び相対重量の高値が認められた。

なお、雌交尾率、雄交尾率、雌妊娠率、雄妊孕率、新生仔生存率(0、4、21日齢)には影響は認められなかった。

示唆される作用メカニズム：視床下部 下垂体 生殖腺軸への作用

参考文献

Qian Y, Yin D, Li Y, Wang J, Zhang M and Hu S (2004) Effects of four chlorobenzenes on serum sex steroids and hepatic microsome enzyme activities in crucian carp, *Carassius auratus*. *Chemosphere*, 57 (2), 127-133.(文中の作用の区分1)報告の番号を示す。以下同じ。)

Nair RS, Barter JA, Schroeder RE, Knezevich A and Stack CR (1987) A two-generation reproduction study with monochlorobenzene vapor in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 9

(4), 678-686.(1))

(2) 2,4-ジニトロフェノール

生殖への影響

1)Takahashi ら(2009)によって、2,4-ジニトロフェノール、10、30mg/kg/day を雄は交配 14 日前から 46 日間、雌は交配 14 日前から哺育 3 日目まで 40~ 47 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、雄において、30mg/kg/day のばく露群で増加体重の低値、肝臓相対重量、腎臓相対重量の高値が認められた。

なお、体重、心臓絶対及び相対重量、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量には影響は認められなかった。

雌においては、30mg/kg/day のばく露群で哺乳期間中の増加体重の低値、肝臓絶対及び相対重量、腎臓相対重量、心臓相対重量の高値が認められた。

なお、体重、卵巣絶対及び相対重量には影響は認められなかった。

生殖、出産及び発達パラメータにおいては、30mg/kg/day のばく露群で新生仔数(0、4日齢)、新生仔生存率(0日齢)、雌雄新生仔体重(0、1日齢)の低値が認められた。

なお、交配前雌の発情周期、雄交尾率、雌交尾率、受精率、出産率、妊娠期間、哺育率、黄体数、着床部位数、着床率、出産率、出産仔数、0日齢新生仔性比、4日齢新生仔の奇形発生率には影響は認められなかった。

示唆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

抗甲状腺ホルモン作用

1) van den Berg ら(1991)によって、2,4ジニトロフェノールについて、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 IC_{50} 値 $0.04\mu M$ 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-ジニトロフェノールは、 $100\mu M (=18,400\mu g/L)$ の濃度において結合を阻害(阻害率 71 ~ 100%)した。

参考文献

Takahashi M, Sunaga M, Hirata-Koizumi M, Hirose A, Kamata E and Ema M (2009) Reproductive and developmental toxicity screening study of 2,4-dinitrophenol in rats. *Environmental Toxicology*, 24 (1), 74-81.(本文中の作用の区分 1)報告の番号を示す。以下同じ。)

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

(3) 4ヒドロキシ安息香酸メチル

生殖への影響

1) Leminiら(2004)によって、4-ヒドロキシ安息香酸メチル 55、165mg/kg/day を3日間皮下投与した卵巢摘出雌 CD1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、55mg/kg/day 以上のばく露群で子宮絶対及び相対重量、子宮内腔上皮厚、子宮筋層幅の高値、165mg/kg/day のばく露群で子宮腺上皮厚の高値が認められた。

示唆される作用メカニズム：エストロゲン様作用

2) Hobermanら(2008)によって、4-ヒドロキシ安息香酸メチル 11.2 ± 0.5 、 110.0 ± 3.3 、 $1,141.1 \pm 58.9$ mg/kg/day(餌中濃度 100、1,000、10,000ppm に相当)を22日齢から56日間混餌した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、110.0mg/kg/day 以上のばく露群で投与1日目から8日目までの摂餌量の低値、形態異常精子発生率の高値が認められた。

なお、体重、精巣絶対重量(左右)、精巣上体絶対重量(左右)、腹側前立腺絶対重量、精囊絶対重量(含有液体込み)、精巣上体尾部中精子濃度、精巣中精子細胞濃度、輸精管中運動精子率には影響は認められなかった。

示唆される作用メカニズム：精子への影響

3) Routledgeら(1998)によって、4-ヒドロキシ安息香酸メチル 40、80mg/kg/day を8~10週齢から3日間皮下投与した卵巢摘出雌 Alpk:AP ラットへの影響が検討されているが、子宮絶対重量には影響は認められなかった。

また、4-ヒドロキシ安息香酸メチル 40、400、800mg/kg/day を8~10週齢から3日間経口投与した卵巢摘出雌 Alpk:AP ラットへの影響が検討されているが、子宮絶対重量には影響は認められなかった。

示唆される作用メカニズム：エストロゲン様作用

甲状腺影響

1) Jafferら(1993)によって、4-ヒドロキシ安息香酸メチル 4,000ppm(餌中濃度、塩化リチウム餌中濃度 3,000ppm 同時投与)を3週間混餌投与したの成熟雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度の低値が認められた。

示唆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

エストロゲン作用

1) Pugazhendhiら(2005)によって、4-ヒドロキシ安息香酸メチル $0.001 \sim 1,000 \mu\text{M}$ ($=0.152 \sim 152,000 \mu\text{g/L}$)の濃度に24時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF7 (ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン受容体応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、4-ヒドロキシ安息香酸メチルは、 $200 \mu\text{M}$ ($=30,400 \mu\text{g/L}$)以上の濃度でクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼの発現を誘導した。

2) Routledgeら(1998)によって、4-ヒドロキシ安息香酸メチル $0.25 \sim 500 \mu\text{M}$ ($=38.0 \sim 76,000 \mu\text{g/L}$)の濃度に84時間ばく露した酵母(ヒトエストロゲン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(エストロゲン受容体応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いた 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、4ヒドロキシ安息香酸メチルは、 EC_{50} 値 100 ~ 500 μ M(=15,200 ~ 76,000 μ g/L)の濃度で β -ガラクトシダーゼの発現を誘導した。

エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用

- 1) Pugazhendhi ら(2005)によって、ヒトエストロゲン受容体を用いた結合阻害試験が検討されている。その結果として、4ヒドロキシ安息香酸メチルは、 $IC_{66.7}$ 値 8,000 μ M (=1,216,000 μ g/L)の濃度で 17 β -エストラジオール 1.6nM による結合を阻害した。

参考文献

- Lemini C, Hernandez A, Jaimez R, Franco Y, Avila ME and Castell A (2004) Morphometric analysis of mice uteri treated with the preservatives methyl, ethyl, propyl, and butylparaben. *Toxicology and Industrial Health*, 20 (6-10), 123-132.(本文中の作用の区分 1)報告の番号を示す。以下同じ。)
- Hoberman AM, Schreur DK, Leazer T, Daston GP, Carthew P, Re T, Loretz L and Mann P (2008) Lack of effect of butylparaben and methylparaben on the reproductive system in male rats. *Birth Defects Research: Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*, 83 (2), 123-133.(2)
- Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J and Sumpter JP (1998) Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 153 (1), 12-19.(3)、2)
- Jaffer A, Harvey B, Russell VA, Carstens ME, de Villiers AS and Taljaard JJ (1993) The stimulatory effect of chronic lithium treatment on basal thyrotropin secretion in rats: *In vivo* antagonism by methylparaben. *Neurochemical Research*, 18 (10), 1057-1061.(1))
- Pugazhendhi D, Pope GS and Darbre PD (2005) Oestrogenic activity of *p*-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methylparaben in human breast cancer cell lines. *Journal of Applied Toxicology*, 25 (4), 301-309.(1)、 1))

(4) ヒドロキノン

生殖への影響

- 1) Murphy ら(1992)によって、ヒドロキノン 25、75、150mg/kg/day を妊娠 6 日目から妊娠 18 日目まで強制経口した NZW ウサギへの影響が検討されている。その結果として、75mg/kg/day 以上のばく露群で摂餌量(妊娠 12 日目)の低値、150mg/kg/day のばく露群で投与期間中(妊娠 6 から 18 日目)の増加体重、投与終了後(妊娠 18 日目)体重の低値が認められた。

なお、肝臓絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重量、同腹黄体数、同腹着床数、同腹着床前胚消失数、同腹生存胎仔数、同腹吸収胚数、雄胎仔体重、雌胎仔体重、胎仔雄性比、胎仔外表奇形及

び変化発生数、胎仔内臓奇形及び変化発生率、胎仔骨格奇形及び変化発生率には影響は認められなかった。

示唆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

2) Krasavage ら(1992)によって、ヒドロキノン 30、100、300mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日まで強制経口した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、300mg/kg/day のばく露群で増加体重、摂餌量、胎仔体重の低値が認められた。

なお、体重、妊娠子宮絶対重量、補正体重(= 体重 - 妊娠子宮絶対重量)、胚吸収を伴う妊娠発生率、同腹黄体数、同腹着床数、同腹着床前胚消失率、同腹着床後胚消失率、同腹生存胎仔数、同腹死亡胎仔数、同腹吸収胚数、雄胎仔性比、胎仔外表奇形及び変化発生率、胎仔柔組織奇形及び変化発生率、胎仔骨格奇形及び変化発生率には影響は認められなかった。

示唆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

甲状腺影響

1) Kari ら(1992)によって、ヒドロキノン 50、100mg/kg/day を 7 週齢から最長 2 年間(毎週 5 日)強制経口した雌雄 B6C3F1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、50mg/kg/day 以上のばく露群で雌雄甲状腺過形成発生率、雌雄肝臓腺腫発生率の高値、100mg/kg/day のばく露群で雄肝臓核大小不同発生率、雄肝臓合胞体変化発生率、雄肝臓塩基親和性病巣発生率の高値が認められた。

また、ヒドロキノン 25、50mg/kg/day を 7 週齢から最長 2 年間(毎週 5 日)強制経口した雌雄 F344/N 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 のばく露群で雄ネフローゼ重篤度、雌単核球白血病発生率の高値が認められた。

示唆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

エストロゲン作用

1) Kita ら(2009)によって、ヒドロキノン 1、10、100 μ M(=110、1,110、11,100 μ g/L)に 48 時間ばく露したヒト RSa 細胞(SV40 及び RSV 感染ヒト胚繊維芽細胞、ヒトエストロゲン受容体 α を発現)への影響が検討されているが、ヒドロキノンは、シャペロン蛋白質 HSP27、シャペロン蛋白質 GRP94、シャペロン蛋白質 GRP78、シャペロン蛋白質 HSP90 α 、シャペロン蛋白質 HSP72 の発現を誘導しなかった。

参考文献

Murphy SJ, Schroeder RE, Blacker AM, Krasavage WJ and English JC (1992) A study of developmental toxicity of hydroquinone in the rabbit. *Fundamental and Applied Toxicology*, 19 (2), 214-221.(本文中の作用の区分 1)報告の番号を示す。以下同じ。)

Krasavage WJ, Blacker AM, English JC and Murphy SJ (1992) Hydroquinone: A developmental toxicity study in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 18 (3), 370-375.(2))

Kari FW, Bucher J., Eustis SL, Haseman JK, and Huff JE (1992) Toxicity and carcinogenicity of hydroquinone in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Food and Chemical Toxicology*, 30 (9) 737-747.(1))

Kita K, Jin YH, Sun Z, Chen SP, Sumiya Y, Hongo T and Suzuki N (2009) Increase in the levels of chaperone proteins by exposure to beta-estradiol, bisphenol A and 4-methoxyphenol in human cells transfected with estrogen receptor alpha cDNA. *Toxicology in vitro*, 23 (4), 728-735. (1)

(5) フェノール

生殖への影響

1) Ryanら(2001)によって、フェノール 200、1,000、5,000ppm(飲水中設定濃度)を交配 10 週間前から哺育終了まで飲水投与した SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、F₀雄において、200ppm (15mg/kg/day に相当)のばく露群で交配前(投与開始から 10 週間後)の 1 日当りの摂餌量、腎臓相対重量の低値、5,000ppm (301mg/kg/day に相当)のばく露群で交配前(投与開始から 10 週間後)の体重及び増加体重、交配前(投与開始から 10 週間後)の摂水量、体重、精嚢絶対重量の低値、脳相対重量、肝臓相対重量、精巣相対重量、精巣上体相対重量の高値が認められた。F₀雌においては、5,000ppm (321mg/kg/day に相当)のばく露群で交配前(投与開始から 10 週間後)の体重及び増加体重、交配前(投与開始から 10 週間後)の摂水量、体重、副腎絶対重量、脳絶対重量、卵巣絶対重量、脾臓絶対重量の低値、腎臓相対重量、肝臓相対重量の高値が認められた。F₀生殖パラメータにおいては、5,000ppm のばく露群で新生仔生存率(4 日齢)、新生仔体重(0、4、7、14、21 日齢)の低値、雄新生仔包皮分離日、雌新生仔膈開口日の遅延が認められた。

なお、交尾率、出産率、同腹新生仔数、同腹生存新生仔数には影響は認められなかった。

また更に、F₀が出産した F₁に対し交配 11 週間前(離乳後)から哺育終了まで飲水投与した影響が検討されている。その結果として、F₁雄において、200ppm 以上のばく露群で前立腺絶対重量の低値、1,000ppm 以上のばく露群で副腎絶対重量、脾臓絶対重量の低値、5,000ppm のばく露群で体重、脳絶対重量、肝臓絶対重量、精嚢絶対重量、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量の低値、腎臓相対重量、産生精子数の高値が認められた。F₁雌においては、200ppm 以上のばく露群で子宮絶対及び相対重量の低値、1,000ppm 以上のばく露群で肝臓絶対重量の低値、5,000ppm のばく露群で体重、脾臓絶対重量の低値、脳相対重量、腎臓相対重量の高値が認められた。F₁生殖パラメータにおいては、5,000ppm のばく露群で新生仔生存率(4、21 日齢)、新生仔体重(0、4、7、14、21 日齢)の低値が認められた。

なお、交尾率、出産率、同腹新生仔数、同腹生存新生仔数には影響は認められなかった。

示唆される作用メカニズム：抗エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、視床下部 下垂体 生殖腺軸への作用

参考文献

Ryan BM, Selby R, Gingell R, Waechter JM, Jr., Butala JH, Dimond SS, Dunn BJ, House R and Morrissey R (2001) Two-generation reproduction study and immunotoxicity screen in rats dosed with phenol via the drinking water. *International Journal of Toxicology*, 20 (3), 121-142. (本文中の作用の区分 1)報告の番号を示す。以下同じ。)