

内分泌かく乱作用の検出を目的とした検査項目を加えた 2世代繁殖毒性試験法の検討 —ビンクロゾリンを用いた検証試験—

松浦郁夫, 齊藤哲司, 芦名美智子, 涌生ゆみ, 岩田 宏, 並木正人, 星野信人, 石塚啓仁, 勝田 修, 高橋 要, 土谷 稔,
池田保男, 三浦 稔

(株)三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所

【目的】 環境省の「農薬生殖毒性総合評価体系確立調査研究」の一環として、我が国で策定すべき内分泌かく乱作用を含む農薬リスク評価試験ガイドラインの検討に必要な情報を得ることを目的とし、抗アンドロゲン作用を有するビンクロゾリン(VCLZ)を用いて、内分泌かく乱作用検出のための指標を加えたラットの2世代繁殖毒性試験を実施し、その妥当性を検討した。

【方法】 VCLZをCrj:CD(SD)IGSラットに交配前10週間、交配、妊娠および哺育期間を通して2世代にわたり混餌投与(0,40,200,1000ppm)し、従来の毒性指標に加えて肛門・生殖結節間距離(AGD)、乳頭発育、性成熟(膻開口、包皮分離)、性周期、精子形成、血中ホルモン濃度、器官重量を検査した。

【結果】 親動物への影響として、FOおよびF1ともに体重増加抑制が1000ppmで認められた他、病理組織検査では、雄で下垂体の好塩基性細胞の肥大、精嚢粘膜の萎縮が200ppm以上、精巣の間細胞のびまん性増性が1000ppmで認められた。さらに、F1の雄では前立腺の腺腔の狭小化および重量減少が200ppm以上で認められた。この他、FOおよびF1ともに肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が200ppm以上の雄および1000ppmの雌、副腎の束状帯/球状帯の脂肪滴増加が200ppm以上の雄、40ppm以上の雌、卵巣の間質細胞の増性および黄体細胞の空胞化が1000ppmの雌で認められた。血中ホルモン濃度では、LH、FSH、Testosterone、DHTの上昇または上昇傾向が1000ppmの雄、T3あるいはT4の低下が1000ppmの雄および200ppm以上の雌で認められた。児動物への影響として、F1およびF2ともに体重増加抑制が1000ppmで認められた他、雄でAGDの短縮、包皮の裂あるいはvaginal pouch、3週齢時の精巣上体重量の減少が1000ppmで、乳頭遺残がF1で200ppm以上、F2では40ppmから認められた。さらにF1の性成熟および生殖機能検査では、雄で包皮分離の遅延が200ppm以上、受胎能の低下が1000ppmで認められた。

【結論】 本試験の結果、VCLZの抗アンドロゲン作用によると考えられる変化が捉えられ、本試験法が内分泌かく乱作用の評価を含めた2世代繁殖毒性試験法として有用であることが示唆された。

An Evaluation of Two-Generation Reproduction Toxicity Study Adding Some Endpoints to Detect the Endocrine Disrupting Activity Using Vinclozolin

*Ikuo Matsuura, Tetsuji Saitoh, Michiko Ashina, Yumi Wako, Hiroshi Iwata, Masato Namiki, Nobuhito Hoshino, Yoshihito Ishizuka, Osamu Katsuta, Kaname Takahashi, Minoru Tsuchitani, Yasuo Ikeda, Minoru Miura
Kashima Laboratory, Mitsubishi Chemical Safety Institute Ltd.*

Using vinclozolin, we performed a two-generation reproduction toxicity study in rats which adds extra endpoints to detect endocrine disrupting activity and to obtain information to revise the Japanese test guidelines of agricultural chemicals as a project of the Japan Environment Agency.

We found significant effects due to an anti-androgenic activity of vinclozolin such as shortened anogenital distance, presence of nipples, and delayed preputial separation in males of the next generation. These results suggest that this test method is useful for the assessment of reproduction toxicity of agricultural chemicals, including endocrine disrupting activity.