

イプロジオン (CAS no. 36734-19-7)

文献信頼性評価結果

示唆された作用							
エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン	その他*
○**	○**	○**	○	—	—	—	○

○：既存知見から示唆された作用

—：既存知見から示唆されなかった作用

*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

**：USEPA EDSP において指摘された作用

イプロジオンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験の報告において、抗アンドロゲン様作用、アンドロゲン生成抑制作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗アンドロゲン作用、生殖細胞への影響、ステロイド産生への影響、芳香族炭化水素受容体への影響を示すことが示唆された。

(1) 生殖影響

- Blystone ら(2007)によって、イプロジオン(Sigma-Aldrich、97%) 50、100、200mg/kg/day を 23 日齢から 51 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、50mg/kg/day 以上のばく露群で血清中テストステロン濃度の低値、50、200mg/kg/day のばく露群で血清中アルドステロン濃度の低値、100mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中テストステロン濃度、血清中 17 α -ヒドロキシプロゲステロン濃度、血清中アンドロステンジオン濃度の低値、包皮分離開始及び完成日の遅延、200mg/kg/day のばく露群で精囊絶対重量、両精巣上体絶対重量、精巣中プロゲステロン濃度の低値、肝臓絶対重量、両副腎絶対重量の高値が認められた。なお、体重、増加体重、両精巣絶対重量、両腎臓絶対重量、陰茎絶対重量、腹側前立腺絶対重量、精囊絶対重量、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、両カウパー腺絶対重量、血清中プロゲステロン濃度、精巣中 17 α -ヒドロキシプロゲステロン濃度、精巣中アンドロステンジオン濃度には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン様作用、アンドロゲン生成抑制作用

(2) 抗アンドロゲン作用

- Blystone ら(2009)によって、イプロジオン(Sigma-Aldrich、97%) 50、100、200mg/kg/day を 49 日齢から 10～11 日間経口投与(及びテストステロンプロピオネート 100 μ g/day を皮下投与)した雄 SD ラット(42 日齢で精巣摘出处置)への影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、100mg/kg/day 以上のばく露群で肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量の低値、肝臓絶対重量の高値、200mg/kg/day のばく露群で腹側前立腺絶対重量の低値、両副腎絶対重量の高値が認められた。なお、体重、増加体重、両腎臓絶対重量、陰茎絶対重量、精囊絶対重量、カウパー腺絶対重量、血清中テストステロン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度には影響は認められなかった。

また、イプロジオン(Sigma-Aldrich、97%) 1、3、10、30、100、300 μ M(=330、991、3,300、

9,910、33,000、99,100 μ g/L)の濃度に 20 時間ばく露(5 α -ジヒドロテストステロン 0.1nM 共存下)したマウス乳腺がん細胞 MDA-kb2 (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(アンドロゲン応答配列をもつ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、3 μ M(=991 μ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導の阻害、300 μ M(=99,100 μ g/L)の濃度区で細胞生存率の低値が認められた。

また、イプロジオン(Sigma-Aldrich、97%) 1 ~200 μ M(=330~66,000 μ g/L)の濃度に 2 時間ばく露(標識アンドロゲン受容体アゴニスト R1881 0.5nM 共存下)したアフリカミドリザル腎臓細胞 COS-1 (ヒトアンドロゲン受容体を発現)による結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 86.0 μ M(=28,300 μ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

(3) 生殖細胞への影響

- Pisani ら(2016)によって、イプロジオン(Sigma-Aldrich、ref. 36132、lot SZE6222X、99.0%) 0.05、0.5 μ M(=16.5、165 μ g/L)の濃度に 21 日間ばく露した精細管中生殖細胞(22~23 日齢雄 SD ラット精巣由来)への影響が検討されている。その結果として、0.05 μ M(=16.5 μ g/L)の濃度区で RNA 相対発現量の変動(総 RNA 中 1,248 遺伝子の低値、2,840 遺伝子の高値)、0.5 μ M(=165 μ g/L)の濃度区で RNA 相対発現量の変動(総 RNA 中 4,182 遺伝子の低値、2,097 遺伝子の高値)が認められた。

また、イプロジオン 0.05 μ M(=16.5 μ g/L)の濃度に最長 21 日間ばく露した精細管中生殖細胞(22~23 日齢雄 SD ラット精巣由来)への影響が検討されている。その結果として、一次精母細胞の減数分裂前期に占める合糸期の率(7 日間)、一次精母細胞の減数分裂前期に占める複糸期の率(14 日間)、一次精母細胞の減数分裂前期に占める太糸期の率(7 日間)の低値、一次精母細胞の減数分裂前期に占める形態異常率(7、14 日間)、FUCO (α -L-fucosidase、ヒト生殖に関与)蛋白質相対発現量(21 日間)、PEBP1 (phosphatidyl ethanolamine binding protein I、精子発達に関与)蛋白質相対発現量(21 日間)の高値が認められた。なお、APOE (名称の記載がないが apolipoprotein E と思われる、コレステロール及び脂質の輸送に関与)蛋白質相対発現量、CLUS (clusterin、精子形成に関与)蛋白質相対発現量、LG3BP (galectin-3 binding protein、精子形成に関与)蛋白質相対発現量には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：精母細胞成熟阻害

- Kugathas ら(2016)によって、イプロジオン(Sigma-Aldrich、97%) 0.001 ~100 μ M(=0.033 ~33,000 μ g/L)の濃度に 24 時間ばく露した幼若マウス由来セルトリ細胞 SC5 への影響が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 25.1 μ M(=8,320 μ g/L)で濃度依存的なプロスタグランジン D2 産生の阻害が認められた。

想定される作用メカニズム：プロスタグランジン D2 産生阻害

(4) ステロイド産生への影響

- Prutner ら(2013)によって、イプロジオン(Dr. Ehrenstorfer、97.5~99.5%) 0.1、0.3、1、3、10、30、100 μ M(=33、99、330、990、3,300、9,900、33,000 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、100 μ M(=33,000 μ g/L)の濃度区でエストロン産生量の高値(有意差検定なし)が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロン産生促進

(5) 芳香族炭化水素受容体への影響

- Ferraris ら (2005) によって、イプロジオン (Dr. Ehrenstorfer、入手可能な最高純度) 400 μ M (=132,000 μ g/L) の濃度に 24 時間ばく露したニジマス肝臓一次培養細胞への影響が検討されている。その結果として、CYP1A3 mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、この影響はプロテインキナーゼ阻害剤であるゲニステイン及びスタウロスポリンによって阻害された。
想定される作用メカニズム：芳香族炭化水素受容体経路の活性化作用

参考文献

- Blystone CR, Lambright CS, Furr J, Wilson VS and Gray LE, Jr. (2007) Iprodione delays male rat pubertal development, reduces serum testosterone levels, and decreases *ex vivo* testicular testosterone production. *Toxicology Letters*, 174 (1-3), 74-81.
- Blystone CR, Lambright CS, Cardon MC, Furr J, Rider CV, Hartig PC, Wilson VS and Gray LE, Jr. (2009) Cumulative and antagonistic effects of a mixture of the antiandrogens vinclozolin and iprodione in the pubertal male rat. *Toxicological Sciences*, 111 (1), 179-188.
- Pisani C, Voisin S, Arafah K, Durand P, Perrard MP, Guichaoua MR, Bulet P and Prat O (2016) *Ex vivo* assessment of testicular toxicity induced by carbendazim and iprodione, alone or in a mixture. *ALTEX*, 33 (4), 393-413.
- Kugathas S, Audouze K, Ermler S, Orton F, Rosivatz E, Scholze M and Kortenkamp A (2016) Effects of Common Pesticides on Prostaglandin D2 (PGD2) Inhibition in SC5 Mouse Sertoli Cells, Evidence of Binding at the COX-2 Active Site, and Implications for Endocrine Disruption. *Environmental Health Perspectives*, 124 (4), 452-459.
- Prutner W, Nicken P, Haunhorst E, Hamscher G and Steinberg P (2013) Effects of single pesticides and binary pesticide mixtures on estrone production in H295R cells. *Archives of Toxicology*, 87 (12), 2201-2214.
- Ferraris M, Flora A, Chiesara E, Fornasari D, Lucchetti H, Marabini L, Frigerio S and Radice S (2005) Molecular mechanism of the aryl hydrocarbon receptor activation by the fungicide iprodione in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) hepatocytes. *Aquatic Toxicology*, 72 (3), 209-220.

(平成 29 年度第 1 回 EXTEND2016 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料 1-1 より抜粋)