エチレングリコールモノメチルエーテル（CAS no. 109-86-4）

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

エチレングリコールモノメチルエーテル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、視床下部―下垂体―生殖腺軸への作用(エストロゲンは抑制、プロゲステロンは促進)、視床下部―下垂体（プロラクチン）軸への作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗プロゲステロン作用を示すことが示唆された。

（1）生殖影響

- Taketa ら(2011)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 300mg/kg/day を発情前期から発情間期にかけて４日間経口投与(10:00～11:00 の時間帯に実施)した雌 SD ラットへの影響(最終投与４時間後)が検討されている。その結果として、血清中プロゲステロン濃度、血清中プロラクチン濃度の高値が認められた。

  また、投与期間中の排卵によって生成した黄体においては、*20α-HSD* mRNA 相対発現量、*PGF2α-R* mRNA 相対発現量の低値、*SR-BI* mRNA 相対発現量、*StAR* mRNA 相対発現量、*P450scc* mRNA 相対発現量、*3β-HSD* mRNA 相対発現量、*PRL-R* (長鎖及び短鎖) mRNA 相対発現量、SR-BI 相対発現量、*StAR* 相対発現量、P450scc 相対発現量、3*β*-HSD 相対発現量の高値が認められた。なお、*SF-1* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

  また、投与期間前の発情周期において生成した黄体においては、*3β-HSD* mRNA 相対発現量、*PGF2α-R* mRNA 相対発現量、*PRL-R* (長鎖及び短鎖) mRNA 相対発現量、*ACAT-1* mRNA 相対発現量、P450scc 相対発現量、3*β*-HSD 相対発現量の高値が認められた。なお、*SR-BI* mRNA 相対発現量、*StAR* mRNA 相対発現量、*P450scc* mRNA 相対発現量、*20α-HSD* mRNA 相対発現量、*SF-1* mRNA 相対発現量、*NR5A2* mRNA 相対発現量、SR-BI 相対発現量、*StAR* 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：プロゲステロン合成・分泌促進作用、視床下部―下垂体軸(プロラクチン)への作用

- Davis ら(1997)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 300mg/kg を発情間期に単回経口投与した雌 SD ラット(購入時 80～90 日齢)への影響(投与から 152 時間後、２回目の発情前期に相当)が検討されている。その結果として、血清中エストラジオール濃度、血清中プロラクチン濃度、血清中黄体形成ホルモン濃度の低値、血清中プロゲステロン濃度の高値が認められた。なお、血清中卵胞刺激ホルモ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：視床下部―下垂体―生殖腺軸への作用(エストロゲンは抑制、プロゲステロンは促進)、視床下部―下垂体軸(プロラクチン)への作用

（2）抗プロゲステロン作用

- Fort ら(2002)によって、エチレングリコールモノメチルエーテル 3,000μg/L の濃度で、アフリカツメガエル Stage IV 卵母細胞由来プロゲステロン受容体(原形質膜)による標識プロゲステロン 5μM に対する結合阻害試験が検討されている。その結果として、結合阻害が認められた。

  また、エチレングリコールモノメチルエーテル 100μM(=7,610μg/L)の濃度に Stage IV において 24 時間ばく露したアフリカツメガエル卵母細胞への影響が検討されている。その結果として、プロゲステロン 1,000nM による卵核胞崩壊誘導の阻害が認められた。

参考文献

Fort DJ, Stover EL, Bantle JA, Dumont JN and Finch RA (2001) Evaluation of a reproductive toxicity assay using *Xenopus laevis*: boric acid, cadmium and ethylene glycol monomethyl ether. Journal of Applied Toxicology, 21 (1), 41-52.

Foote RH, Farrell PB, Schlafer DH, McArdle MM, Trouern-Trend V, Simkin ME, Brockett CC, Giles JR and Li J (1995) Ethylene glycol monomethyl ether effects on health and reproduction in male rabbits. Reproductive Toxicology, 9 (6), 527-539.

Dodo T, Taketa Y, Sugiyama M, Inomata A, Sonoda J, Okuda Y, Mineshima H, Hosokawa S and Aoki T (2009) Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 11) Two- or four-week repeated-dose studies and fertility study of ethylene glycol monomethyl ether in female rats. Journal of Toxicological Sciences, 34 Suppl 1, SP121-128.

Berndtson WE and Foote RH (1997) Disruption of spermatogenesis in rabbits consuming ethylene glycol monomethyl ether. Reproductive Toxicology, 11 (1), 29-36.

Tonkin EG, Cooper M, Lollini LO, Day-Lollini PA, Allard J, Kolaja KL, Platz SJ and Chanda SM (2009) Testicular gene expression profiling following 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol exposure in male rats reveals abnormal expression of the actin binding protein cortactin in degenerating spermatocytes. Toxicology Letters, 190 (2), 193-201.

Yamamoto T, Fukushima T, Kikkawa R, Yamada H and Horii I (2005) Protein expression analysis of rat testes induced testicular toxicity with several reproductive toxicants. Journal of Toxicological Sciences, 30 (2), 111-126.

Scala RA, Bevan C and Beyer BK (1992) An abbreviated repeat dose and reproductive/developmental toxicity test for high production volume chemicals. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 16 (1), 73-80.

Nagano K, Nakayama E, Oobayashi H, Nishizawa T, Okuda H and Yamazaki K (1984) Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. Environmental Health Perspectives, 57, 75-84.

Watanabe A, Nakano Y, Endo T, Sato N, Kai K and Shiraiwa K (2000) Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats 27). Repeated toxicity study on ethylene glycol monomethyl ether for 2 and 4 weeks to detect effects on male reproductive organs in rats. Journal of Toxicological Sciences, 25 Special No, 259-266.

Chapin RE, Dutton SL, Ross MD, Sumrell BM and Lamb JC (1984) The effects of ethylene glycol monomethyl ether on testicular histology in F344 rats. Journal of Andrology, 5 (5), 369-380.

Butterworth M, Creasy D and Timbrell JA (1995) The detection of subchronic testicular damage using urinary creatine: studies with 2-methoxyethanol. Archives of Toxicology, 69 (3), 209-211.

Linder RE, Strader LF, Slott VL and Suarez JD (1992) Endpoints of spermatotoxicity in the rat after short duration exposures to fourteen reproductive toxicants. Reproductive Toxicology, 6 (6), 491-505.

Creasy DM, Flynn JC, Gray TJ and Butler WH (1985) A quantitative study of stage-specific spermatocyte damage following administration of ethylene glycol monomethyl ether in the rat. Experimental and Molecular Pathology, 43 (3), 321-336.

Foster PM, Creasy DM, Foster JR, Thomas LV, Cook MW and Gangolli SD (1983) Testicular toxicity of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers in the rat. Toxicology and Applied Pharmacology, 69 (3), 385-399.

Taketa Y, Inomata A, Hosokawa S, Sonoda J, Hayakawa K, Nakano K, Momozawa Y, Yamate J, Yoshida M, Aoki T and Tsukidate K (2011) Histopathological characteristics of luteal hypertrophy induced by ethylene glycol monomethyl ether with a comparison to normal luteal morphology in rats. Toxicological Pathology, 39 (2), 372-380.

Davis BJ, Almekinder JL, Flagler N, Travlos G, Wilson R and Maronpot RR (1997) Ovarian luteal cell toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and methoxy acetic acid *in vivo* and *in vitro*. Toxicology and Applied Pharmacology, 142 (2), 328-337.

Feuston MH, Bodnar KR, Kerstetter SL, Grink CP, Belcak MJ and Singer EJ (1989) Reproductive toxicity of 2-methoxyethanol applied dermally to occluded and nonoccluded sites in male rats. Toxicology and Applied Pharmacology, 100 (1), 145-161.

Hobson DW, D'Addario AP, Bruner RH and Uddin DE (1986) A subchronic dermal exposure study of diethylene glycol monomethyl ether and ethylene glycol monomethyl ether in the male guinea pig. Fundamental and Applied Toxicology, 6 (2), 339-348.

Fukushima T, Yamamoto T, Kikkawa R, Hamada Y, Komiyama M, Mori C and Horii I (2005) Effects of male reproductive toxicants on gene expression in rat testes. Journal of Toxicological Sciences, 30 (3), 195-206.

Chapin RE, Morrissey RE, Gulati DK, Hope E, Barnes LH, Russell SA and Kennedy SR (1993) Are mouse strains differentially susceptible to the reproductive toxicity of ethylene glycol monomethyl ether? A study of three strains. Fundamental and Applied Toxicology, 21 (1), 8-14.

Miller RR, Ayres JA, Young JT and McKenna MJ (1983) Ethylene glycol monomethyl ether. I. Subchronic vapor inhalation study with rats and rabbits. Fundamental and Applied Toxicology, 3 (1), 49-54.

Doe JE, Samuels DM, Tinston DJ and de Silva Wickramaratne GA (1983) Comparative aspects of the reproductive toxicology by inhalation in rats of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether. Toxicology and Applied Pharmacology, 69 (1), 43-47.

Rao KS, Cobel-Geard SR, Young JT, Hanley TR, Jr., Hayes WC, John JA and Miller RR (1983) Ethylene glycol monomethyl ether II. Reproductive and dominant lethal studies in rats. Fundamental and Applied Toxicology, 3 (2), 80-85.

Morrissey RE, Harris MW and Schwetz BA (1989) Developmental toxicity screen: results of rat studies with diethylhexyl phthalate and ethylene glycol monomethyl ether. Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis, 9 (2), 119-129.

Toraason M, Niemeier RW and Hardin BD (1986) Calcium homeostasis in pregnant rats treated with ethylene glycol monomethyl ether (EGME). Toxicology and Applied Pharmacology, 86 (2), 197-203.

Sleet RB, Welsch F, Myers CB and Marr MC (1996) Developmental phase specificity and dose-response effects of 2-methoxyethanol in rats. Fundamental and Applied Toxicology, 29 (1), 131-139.

Horton VL, Sleet RB, John-Greene JA and Welsch F (1985) Developmental phase-specific and dose-related teratogenic effects of ethylene glycol monomethyl ether in CD-1 mice. Toxicology and Applied Pharmacology, 80 (1), 108-118.

Feuston MH, Kerstetter SL and Wilson PD (1990) Teratogenicity of 2-methoxyethanol applied as a single dermal dose to rats. Fundamental and Applied Toxicology, 15 (3), 448-456.

Tyl RW, Fisher LC, Kubena MF, Vrbanic MA, Gingell R, Guest D, Hodgson JR, Murphy SR, Tyler TR and Astill BD (1992) The developmental toxicity of 2-ethylhexanol applied dermally to pregnant Fischer 344 rats. Fundamental and Applied Toxicology, 19 (2), 176-185.

Nelson BK, Setzer JV, Brightwell WS, Mathinos PR, Kuczuk MH, Weaver TE and Goad PT (1984) Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. Environmental Health Perspectives, 57, 261-271.

Smialowicz RJ, Riddle MM, Williams WC, Copeland CB, Luebke RW and Andrews DL (1992) Differences between rats and mice in the immunosuppressive activity of 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid. Toxicology, 74 (1), 57-67.

Holladay SD, Comment CE, Kwon J and Luster MI (1994) Fetal hematopoietic alterations after maternal exposure to ethylene glycol monomethyl ether: prolymphoid cell targeting. Toxicology and Applied Pharmacology, 129 (1), 53-60.

Hong HL, Canipe J, Jameson CW and Boorman GA (1988) Comparative effects of ethylene glycol and

ethylene glycol monomethyl ether exposure on hematopoiesis and histopathology in B6C3F1 mice. Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology, 8 (7 Special No), 27-38.

Exon JH, Mather GG, Bussiere JL, Olson DP and Talcott PA (1991) Effects of subchronic exposure of rats to 2-methoxyethanol or 2-butoxyethanol: Thymic atrophy and immunotoxicity. Fundamental and Applied Toxicology, 16 (4), 830-840.

Fort DJ, McLaughlin DW, Rogers RL and Buzzard BO (2002) Effect of endocrine disrupting chemicals on germinal vesicle breakdown in *Xenopus in vitro*. Drug and Chemical Toxicology, 25 (3), 293-308.

Welch LS, Schrader SM, Turner TW and Cullen MR (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. American Journal of Industrial Medicine, 14 (5), 509-526.

Veulemans H, Steeno O, Masschelein R and Groeseneken D (1993) Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case-control study. British Journal of Industrial Medicine, 50 (1), 71-78.

（平成 28 年度第２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より抜粋）