

# クロルピリホス (CAS no. 2921-88-2)

## 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

クロルピリホス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、エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、インスリン分泌促進作用、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、副甲状腺への作用、視床下部—下垂体後葉軸への作用、甲状腺ホルモン合成への影響、脱皮ホルモン合成への影響を示すこと、試験管内試験の報告において、エストロゲン作用、抗エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗甲状腺ホルモン作用、抗黄体形成ホルモン作用、ステロイド代謝への影響、胎盤ホルモン合成への影響、エストロゲン代謝への影響を示すこと、疫学的調査の報告において、抗アロマターゼ様作用、視床下部—下垂体—甲状腺軸への作用を示すことが示唆された。

### (1) 生態影響

- Volz ら(2003)によって、クロルピリホス(Dow Elanco Company、純度 99.8%technical grade) 0.117±0.021、0.193±0.029µg/L(測定濃度)に 45 日間ばく露した成熟テナガエビ科の一種グラスシュリンプ(*Palaemonetes pugio*)への影響が検討されている。その結果として、0.117µg/L 以上のばく露区で抱卵雌の全身中エクジステロイド類濃度(総蛋白質重量当)の高値が認められた。なお、生存率、抱卵雌の体長、抱卵雌の体重、生存雌の抱卵率、抱卵雌の全身中ビテロゲニン濃度(総蛋白質重量当)、抱卵雌の全身中コレステロール濃度(総蛋白質重量当)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：脱皮ホルモン合成への影響

- Bernabò ら(2011a)によって、クロルピリホス(Chem Service、純度 99.5%) 25、50µg/L(設定濃度)に Gosner Stage 25(自発摂食行動開始)から Gosner Stage 46(尾吸収、変態完了)まで約 57 日間ばく露したアカガエル属の一種ダルマチアアカガエル(*Rana delmatina*)への影響が検討されている。その結果として、25µg/L 以上のばく露区で表現型上の雄性比の低値、間性出現率の高値が認められた。なお、死亡率、体重、鼻-排泄口長、Gosner Stage 42 到達率及び所要日数、Gosner Stage 46 到達率及び所要日数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：エストロゲン様作用又は抗アンドロゲン様作用(ただし、雌性化、脱雄性化のメカニズムは不明)

### (2) 生殖影響

- Nishi と Hundal(2013)によって、クロルピリホス(Crystal Phosphate Ltd.、純度未記載 Commercial grade) 0.1、2.5mg/kg/day を約 14 週齢から 8 週間経口投与した雌 Wistar ラットへの影響が検討

されている。その結果として、0.1mg/kg/day 以上のばく露群で赤血球中過酸化脂質濃度、乳腺枝数、乳腺末梢芽状突起数、乳腺腺房芽状突起数、乳腺末梢芽状突起直径、乳腺管厚、卵巢表面上皮厚、始原卵胞直径、胞状卵胞直径、始原卵胞閉鎖率、胞状卵胞閉鎖率、子宮絶対重量、子宮内腔上皮厚、子宮内膜腺直径の高値、0.1mg/kg/day のばく露群で一次卵胞直径の高値、2.5mg/kg/day のばく露群で赤血球の浸透圧脆弱性、前胞状卵胞直径、一次卵胞閉鎖率、前胞状卵胞閉鎖率、子宮上皮厚、子宮内膜腺上皮厚、子宮筋層厚の高値、発情周期所要日数の遅延が認められた。なお、体重、増加体重、卵巢絶対重量、摂餌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：エストロゲン様作用

- Mandal と Das(2012)によって、クロルピリホス(Sigma-Aldrich、純度 99.5%) 5、10、20、30mg/kg/day を 30 日間腹腔内投与した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で両精巣絶対重量、精細管長、精細管直径、精細管中精子細胞数、血清中テストステロン濃度、下垂体中卵胞刺激ホルモン濃度、下垂体中黄体形成ホルモン濃度、精巣中 3 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中 17 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中グルタチオン濃度の低値、増加体重、精細管中 7Sd 期精子細胞変性率、精巣中過酸化脂質濃度の高値、5、10、20mg/kg/day のばく露群で精巣中総脂質濃度の低値(30mg/kg/day 群では高値)、精巣中総蛋白質濃度、精巣中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、精巣中カタラーゼ比活性、精巣中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性の低値(20、30mg/kg/day 群では高値)が認められた。

本試験結果の解釈に当っては、後述文献 Mandal と Das(2011)とほぼ同一内容の報告である点に注意を要すると判断された

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、精巣毒性

- Mandal と Das(2011)によって、クロルピリホス(Sigma-Aldrich、純度 99.5%) 5、10、20、30mg/kg/day を 30 日間腹腔内投与した雄 SD ラット(購入時体重 200~220g)への影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で増加体重、両精巣絶対重量、精細管直径、精細管長、Stage VII 精細管上皮細胞において ASg、pLSc、mPSc、7Sd 期にある精子細胞数、血清中テストステロン濃度、下垂体中卵胞刺激ホルモン濃度、下垂体中黄体形成ホルモン濃度、精巣 3 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、精巣 17 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ比活性、精巣中アセチルコリンエステラーゼ比活性、精巣中総蛋白質濃度、精巣中グルタチオン濃度の低値、精巣中過酸化脂質濃度、精巣中コレステロール濃度、精巣中共役ジェン濃度の高値、5、10mg/kg/day のばく露群で 5、10mg/kg/day のばく露群で精巣中総脂質濃度の低値(30mg/kg/day の群では高値)、精巣中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、精巣中カタラーゼ比活性、精巣中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性の低値(20mg/kg/day 以上の群では高値)が認められた。

本試験結果の解釈に当っては、前述文献 Mandal と Das(2012)とほぼ同一内容の報告である点に注意を要すると判断された。

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、精巣毒性

- Sai ら(2014)によって、クロルピリホス(Sheng Bang Green Chemical、純度 97.4%) 2.7、5.4、12.8mg/kg/day を 4 週齢から 90 日間経口投与した雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、5.4mg/kg/day 以上のばく露群で精巣上体尾中精子濃度、運動精子率、血清中テストステロン濃度の低値、精子奇形率、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、精巣中乳酸デヒドロゲナーゼ比活性の高値が認められた。なお、体重、増加体重、精巣絶対及び相対重量、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中 17 $\beta$ -エストラジオール濃度、精巣中コハク酸デヒドロゲナーゼ

比活性、精巢中酸性ホスファターゼ比活性、精巢中酸性ホスファターゼ mRNA 相対発現量、精巢中乳酸デヒドロゲナーゼ mRNA 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：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- Dutta と Sahu(2013)によって、クロルピリホス(Nagarjuna Agrichem Ltd.、純度未記載) 12mg/kg/day を 30 日間経口投与した成熟雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、増加体重、精巢絶対及び相対重量、精巢上体絶対及び相対重量、精囊絶対及び相対重量、精巢中精子濃度、精巢中運動精子率、精巢中テストステロン濃度、血清中テストステロン濃度、精巢中酸性ホスファターゼ活性、精巢上体中酸性ホスファターゼ活性、精囊中酸性ホスファターゼ活性、精巢中アルカリ性ホスファターゼ活性、精巢上体中アルカリ性ホスファターゼ活性、精囊中アルカリ性ホスファターゼ活性の低値、精巢上体中形態異常精子率、精巢中蛋白質濃度、精巢上体中蛋白質濃度、精囊中蛋白質濃度の高値が認められた。なお、体重には影響は認められなかった。

本試験結果の解釈にあたっては、純度未記載であり、製品カタログによると低純度の試薬を用いて実施された試験である可能性に注意を要すると判断された。

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

- Joshi ら(2007)によって、クロルピリホス(Herbicide India Pvt., Ltd.、純度未記載) 7.5、12.5、17.5mg/kg/day を 30 日間経口投与した成熟雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、12.5mg/kg/day 以上のばく露群で精巢相対重量、精巢上体尾中運動精子率、精巢中精子濃度、精巢上体尾中精子濃度、血清中テストステロン濃度、精巢中グリコーゲン濃度、精巢中蛋白質濃度、精巢中シアル酸濃度の低値、精巢中コレステロール濃度の高値が認められた。なお、体重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：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、精巢毒性

- Rawlings ら(1998)によって、クロルピリホス(Dow-Elanco Chemical Co.、純度未記載、なお、カタログによると Lorsban 4E の純度は、44.9%) 12.5mg/kg/day を 1～4 年(繁殖期)に最長 43 日間(週 2 回)経口投与した雌 Polypay ヒツジへの影響(血清中ホルモン濃度測定は投与 36 日後から 12 分毎 6 時間採血の平均値)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(平均値)の低値、血清中コルチゾール濃度(平均値)の高値が認められた。なお、血清中黄体形成ホルモン濃度(平均値又は基底値)、血清中インスリン濃度(平均値)、卵管内上皮嚢胞数には影響は認められなかった。

本試験結果の解釈にあたっては、純度未記載であり、製品カタログによると低純度の製品を用いて実施された試験である可能性に注意を要すると判断された。

想定される作用メカニズム：甲状腺ホルモン合成への影響

- Farag ら(2010)によって、クロルピリホス(Chem. Service Inc.、純度 99.2%) 5、15、25mg/kg/day を 12 週齢から 4 週間(週 5 日)経口投与した雄 ICR マウスへの影響(投与終了 24 時間後から 7 日間の非ばく露雌との交配試験。体重及び摂餌量は投与開始から 5 週間後、それ以外は交配試験終了 6 週間後に測定)が検討されている。その結果として、交配試験において、15mg/kg/day 以上のばく露群で交尾率、妊孕率の低値、同腹死亡胎仔数の高値、25mg/kg/day のばく露群で同腹生存胎仔数の低値、同腹初期胚吸収発生率の高値が認められた。なお、同腹後期胚吸収発生率、同腹着床部位数には影響は認められなかった。交配試験以外の試験において、15mg/kg/day 以上のばく露群で脳中アセチルコリンエステラーゼ活性、筋肉中アセチルコリンエステラーゼ活性、精巢上体中精子濃度、精巢中精子細胞濃度、精巢中運動精子率、血清中テストステロン濃度の低値、形態異常精子率の高値、25mg/kg/day のばく露群で体重、増加体重、

摂餌量、精巣絶対及び相対重量、精巣上体絶対及び相対重量、精巣上体尾絶対及び相対重量、前立腺絶対及び相対重量、精嚢絶対及び相対重量、肝臓絶対重量(相対重量は有意差なし)の低値が認められた。なお、脳絶対及び相対重量、腎臓絶対及び相対重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：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用、精巣毒性

- Elsharkawy ら(2012)によって、クロルピリホス(Sigma Chemicals、純度 96.5%technical grade) 30mg/kg/day を 90 日間(週 2 回)経口投与した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、30mg/kg/day 以上のばく露群で血清中テストステロン濃度、精巣中スーパオキシドディスムターゼ比活性、精巣中グルタチオンレダクターゼ比活性、精細管中セルトリ細胞数、精細管中 A 型及び B 型精原細胞数、精細管中一次及び二次精母細胞数、精細管中丸型及び伸長精子細胞数、精細管中精子数、精巣中ライディッヒ細胞数、精巣中ライディッヒ細胞核容積の低値、精巣中過酸化脂質濃度の高値が認められた。

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

### (3) 甲状腺影響

- de Angelis ら(2009)によって、クロルピリホス(Chem Service、純度 98.8%) 3、6 mg/kg/day を妊娠 15 日目から妊娠 18 日目まで経口投与した CD-1 マウス F<sub>0</sub> への影響が検討されている。その結果として、6 mg/kg/day 以上のばく露群で妊娠 18 日目母動物の血清中サイロキシン濃度の低値、妊娠 18 日目母動物の甲状腺濾胞細胞径の高値が認められた。なお、15 日齢雄及び雌仔動物の血清中サイロキシン濃度には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度 98.8%) 1、3 mg/kg/day を 11 日齢から 14 日齢まで頸部皮下投与した CD-1 マウス F<sub>1</sub>(上記 F<sub>0</sub> が出産)への影響(150 日齢)が検討されている。その結果として、3 mg/kg/day のばく露群で雄及び雌の血清中サイロキシン濃度、雄の血清中トリヨードサイロニン濃度の低値(雌は有意差なし)が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部一下垂体—甲状腺軸への作用

### (4) 神経及び行動影響(アセチルコリンエステラーゼ阻害を主旨とする報告以外)

- Tait ら(2009)によって、クロルピリホス(Chem Service, Inc.、純度未記載) 3、6 mg/kg/day を妊娠 15 日目から妊娠 18 日目まで経口投与した CD-1 マウスへの影響(5 ヶ月齢仔動物)が検討されている。その結果として、雄の視床下部中アルギニンバソプレッシン相対発現量の低値、雄の視床下部中オキシトシン相対発現量の高値が認められた。なお、雄及び雌の視床下部中プロラクチン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：視床下部一下垂体後葉(バソプレッシン、オキシトシン)軸への作用

- Venerosi ら(2015)によって、クロルピリホス(Sigma、純度未記載) 57.15ppm(餌中濃度、6 mg/kg/day に相当)を妊娠 15 日目から出産後 14 日目まで混餌投与した CD-1 マウスへの影響(70 日齢仔動物)が検討されている。その結果として、扁桃体中ニューロフィジン I (オキシトシンキャリア蛋白質) mRNA 相対発現量(雄)の低値、視床下部中エストロゲン受容体  $\beta$  mRNA 相対発現量(雄)の高値、扁桃体中バソプレッシン 1a 受容体 mRNA 相対発現量(雌雄混合)の高値、社会認識試験における探索行動(嗅ぎ行動頻度)(雄)の高値が認められた。なお、雄及び雌の視床下部中及び扁桃体中ニューロフィジン II (バソプレッシンキャリア蛋白質) mRNA 相対発現量、エストロゲン受容体  $\alpha$  mRNA 相対発現量、オキシトシン受容体 mRNA 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：エストロゲン作用、バソプレッシン及びオキシトシン系への作用

#### (5) 糖、脂質及びカルシウム代謝影響

- Slotkin ら(2005)によって、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 1 mg/kg/day を1日齢から4日間皮下投与した雄 SD ラットへの影響(110日齢)が検討されている。その結果として、血漿中コレステロール濃度、血漿中トリグリセリド濃度、血漿中インスリン濃度の高値が認められた。なお、体重、血漿中遊離脂肪酸濃度、血漿中グリセロール濃度、血漿中グルコース濃度には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 1 mg/kg/day を1日齢から4日間皮下投与した雄 SD ラットへの影響(110~120日齢、8時間絶食後)が検討されている。その結果として、血漿中コレステロール濃度、血漿中トリグリセリド濃度の高値が認められた。なお、体重、血漿中インスリン濃度、血漿中グルコース濃度、血漿中遊離脂肪酸濃度、血漿中グリセロール濃度には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 1 mg/kg/day を1日齢から4日間皮下投与した雌 SD ラットへの影響(110日齢)が検討されているが、体重、血漿中インスリン濃度、血漿中グルコース濃度、血漿中遊離脂肪酸濃度、血漿中コレステロール濃度、血漿中トリグリセリド濃度、血漿中グリセロール濃度には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 1 mg/kg/day を1日齢から4日間皮下投与した雌 SD ラットへの影響(110~120日齢、8時間絶食後)が検討されているが、体重、血漿中インスリン濃度、血漿中グルコース濃度、血漿中遊離脂肪酸濃度、血漿中コレステロール濃度、血漿中トリグリセリド濃度、血漿中グリセロール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：インスリン分泌促進作用

- Tripathi ら(2013)によって、クロルピリホス(Anu Oproduct India、純度未記載) 5、10mg/kg/day を4週間経口投与した成熟雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で血清中カルシウム濃度、血清中りん酸濃度の低値、10mg/kg/day のばく露群で血清中マグネシウム濃度の低値、副甲状腺細胞核容積の高値が認められた。なお、甲状腺中カルシトシン細胞核容積には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス(Anu Product India、純度未記載) 5、10mg/kg/day を6週間経口投与した成熟雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で血清中りん酸濃度、血清中マグネシウム濃度の低値、副甲状腺細胞核容積の高値、5mg/kg/day のばく露群で血清中カルシウム濃度の低値(10mg/kg/day 群では高値)、10mg/kg/day のばく露群で甲状腺中カルシトシン細胞核容積の高値が認められた。

また、クロルピリホス(Anu Product India、純度未記載) 5、10mg/kg/day を8週間経口投与した成熟雄 Wistar ラットへの影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で血清中マグネシウム濃度の低値、血清中カルシウム濃度、副甲状腺細胞核容積、甲状腺中カルシトシン細胞核容積の高値が認められた。なお、血清中りん酸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：副甲状腺への影響

## (6) エストロゲン作用

- Ventura ら(2012)によって、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 0.05、0.5、5、50 $\mu$ M(=17.5、175、1,750、17,500 $\mu$ g/L)の濃度に 10 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7(エストロゲン受容体  $\alpha$  を発現)への影響(E-スクリーンアッセイ)が検討されているその結果として、0.05 $\mu$ M(=17.5 $\mu$ g/L)の濃度区で細胞増殖誘導が認められた。なお、この影響は、エストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182,780 1nM 共存下で消失した。また、50 $\mu$ M(=17,600 $\mu$ g/L)の濃度区で細胞増殖誘導の阻害が認められた。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 0.05、0.5、5、50 $\mu$ M(=17.5、175、1,750、17,500 $\mu$ g/L)の濃度に 10 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MDA-MB-231(エストロゲン受容体  $\alpha$  非発現)への影響(E-スクリーンアッセイ)が検討されているその結果として、0.05 $\mu$ M(=17.5 $\mu$ g/L)以上の濃度区で細胞増殖誘導の阻害が認められた。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 0.05、50 $\mu$ M(=17.5、17,500 $\mu$ g/L)の濃度に最長 48 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7(エストロゲン受容体  $\alpha$  を発現)への影響が検討されている。その結果として、0.05 $\mu$ M(=17.5 $\mu$ g/L)以上のばく露区で細胞周期が S 期にある細胞率(24 時間)、サイクリン E 相対発現量(24 時間)の高値、0.05 $\mu$ M(=17.5 $\mu$ g/L)のばく露区でサイクリン D1 相対発現量(24 時間)の高値(50 $\mu$ M 区では低値)、エストロゲン受容体  $\alpha$  のりん酸化修飾率(15 分間)の高値、50 $\mu$ M(=17,500 $\mu$ g/L)のばく露区で細胞死亡率(48 時間)、活性酸素濃度(24 時間)の高値が認められた。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 0.05、50 $\mu$ M(=17.5、17,500 $\mu$ g/L)の濃度に最長 48 時間ばく露したヒト乳がん細胞 MDA-MB-231(エストロゲン受容体  $\alpha$  非発現)への影響(E-スクリーンアッセイ)が検討されている発現への影響が検討されている。その結果として、50 $\mu$ M(=17,500 $\mu$ g/L)のばく露区で細胞周期が G2 又は M 期にある細胞率(24 時間)、細胞死亡率(48 時間)、活性酸素濃度(24 時間)の高値が認められた。

- Andersen ら(2002)によって、クロルピリホス(Dr. Ehrenstorefer より供与、純度未記載 highest purity) 0.01~50 $\mu$ M(=3.51~17,500 $\mu$ g/L)の濃度に 6 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響(E-スクリーンアッセイ)が検討されている。その結果として、25 $\mu$ M(=8,750 $\mu$ g/L)以上の濃度区で細胞増殖誘導が認められた。

また、クロルピリホス(Dr. Ehrenstorefer より供与、純度未記載 highest purity) 0.01~50 $\mu$ M(=3.51~17,500 $\mu$ 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(ヒトエスト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、50 $\mu$ M(=17,500 $\mu$ g/L)の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

## (7) 抗エストロゲン作用

- Sun ら(2012)によって、クロルピリホス(Sigma、純度>99%) 3、30、300、3,000 $\mu$ g/L の濃度に 24 時間ばく露(17 $\beta$ -エストラジオール 1 ng/L 共存下)したアフリカミドリザル腎臓上皮細胞 Vero (ラットエストロゲン受容体  $\alpha$  を発現)によるレポーターアッセイ(エスト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、300 $\mu$ g/L 以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

## (8) 抗アンドロゲン作用

- Viswanath ら(2010)によって、クロルピリホス(Rankem、純度未記載) 0.01、0.1、1、10 $\mu$ M(=3.51、

35.1、351、3,510 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 24 時間ばく露(テストステロン 0.4nM 共存下)したマウス胎仔皮膚細胞 NIT3T3 (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、0.1 $\mu\text{M}$ (=3.51 $\mu\text{g/L}$ )以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

- Sun ら(2012)によって、クロルピリホス(Sigma、純度>99%) 3、30、300、3,000 $\mu\text{g/L}$ の濃度に 24 時間ばく露(テストステロン 50ng/L 共存下)したアフリカミドリザル腎臓上皮細胞 Vero (ラッ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、300 $\mu\text{g/L}$ 以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

## (9) 抗甲状腺ホルモン作用

- Ghisari と Bonefeld-Jorgensen(2005)によって、クロルピリホス(Dr. Ehrenstorefer より供与、純度>95%) 0.01、0.1、1、10、50 $\mu\text{M}$ (=3.51、35.1、351、3,510、17,600 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 6 日間ばく露した甲状腺ホルモン応答性ラット下垂体腫瘍細胞 GH3 への影響(T-スクリーンアッセイ)が検討されている。その結果として、10 $\mu\text{M}$ (=3,510 $\mu\text{g/L}$ )の濃度区で細胞増殖誘導が認められた。なお、この影響は、エストロゲン受容体アンタゴニスト ICI 182780 1nM 共存化で消失した。また、50 $\mu\text{M}$ (=17,600 $\mu\text{g/L}$ )の濃度区で細胞増殖誘導の阻害が認められた。

また、クロルピリホス(Dr. Ehrenstorefer より供与、純度>95%) 0.01、0.1、1、10、50 $\mu\text{M}$ (=3.51、35.1、351、3,510、17,600 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 6 日間ばく露(トリヨードサイロニン 0.5nM 共存下)した甲状腺ホルモン応答性ラット下垂体腫瘍細胞 GH3 への影響(T-スクリーンアッセイ)が検討されている。その結果として、50 $\mu\text{M}$ (=17,600 $\mu\text{g/L}$ )の濃度区で細胞増殖誘導の阻害が認められた。

想定される作用メカニズム：抗甲状腺ホルモン作用(ただし、甲状腺ホルモン作用抑制というよりも単なる細胞増殖抑制作用である可能性を否定できない)

## (10) 抗黄体形成ホルモン作用

- Viswanath ら(2010)によって、クロルピリホス(Rankem、純度未記載) 0.1、1、10 $\mu\text{M}$ (=35.1、351、3,510 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 15 時間ばく露(ヒト絨毛性ゴナドトロピン 10ng/mL 共存下)したチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 (ヒト黄体形成ホルモン受容体を発現)によるレポーターアッセイ(cAMP 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、1  $\mu\text{M}$ (=351 $\mu\text{g/L}$ )以上の濃度区でルシフェラーゼ(cAMP)発現誘導の阻害が認められた。

想定される作用メカニズム：抗黄体形成ホルモン作用の可能性

## (11) ライディッヒ細胞への影響

- Viswanath ら(2010)によって、クロルピリホス(Rankem、純度未記載) 0.01 $\mu\text{M}$ (=3.51 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 24 時間ばく露したマウスライディッヒ細胞への影響が検討されている。その結果として、P450scc mRNA 相対発現量、 $3\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ mRNA 相対発現量、 $17\beta$ -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。なお、アンドロゲン受容体 mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

また、クロルピリホス(Rankem、純度未記載) 0.1、1、10 $\mu\text{M}$ (=35.1、351、3,510 $\mu\text{g/L}$ )の濃度

に 24 時間ばく露(ヒト絨毛性ゴナドトロピン 100ng/mL 共存下)したマウスライディッヒ細胞への影響が検討されている。その結果として、1  $\mu\text{M}$ (=351 $\mu\text{g/L}$ )以上の濃度区でテストステロン産生量(24 時間)の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：ステロイド代謝への影響

## (12) 胎盤絨毛性がん細胞への影響

- Ridano ら(2012)によって、クロルピリホス(Sigma、純度 99.5%) 50、100 $\mu\text{M}$ (=17,600、35,100 $\mu\text{g/L}$ )の濃度に 24 又は 48 時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 JEG-3 への影響が検討されている。その結果として、ヒト絨毛性ゴナドトロピン mRNA 相対発現量(24 及び 48 時間)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン  $\beta$  サブユニット相対発現量(24 及び 48 時間)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン分泌量(48 時間)、GCM1 (glia cell missing 1) mRNA 相対発現量(24 及び 48 時間)、ABCG2 (ATP-binding cassette sub-family G member 2) mRNA(24 時間)、ABCG2 相対発現量(48 時間)の高値が認められた。なお、progesterone 分泌量、17 $\beta$ -estradione 分泌量 GCM1 相対発現量、KLF6 mRNA 相対発現量、StarD7 mRNA 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：胎盤ホルモン合成への影響

## (13) ステロイド代謝への影響

- Usmani ら(2006)によって、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 50 $\mu\text{M}$ (=17,500 $\mu\text{g/L}$ )の濃度で、ヒト肝臓ミクロソームを用いたステロイド水酸化活性への影響が検討されている。その結果として、17 $\beta$ -estradione から 2-hydroxyestradione への代謝比活性の低値が認められた。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載)50 $\mu\text{M}$ (=17,500 $\mu\text{g/L}$ )の濃度で、CYP1A2 を用いたステロイド水酸化活性への影響が検討されている。その結果として、17 $\beta$ -estradione から 2-hydroxyestradione への代謝比活性の低値が認められた。

また、クロルピリホス(Chem Service、純度未記載) 50 $\mu\text{M}$ (=17,500 $\mu\text{g/L}$ )の濃度で、CYP3A4 を用いたステロイド水酸化活性への影響が検討されている。その結果として、17 $\beta$ -estradione から 2-hydroxyestradione への代謝比活性の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：エストロゲン代謝への影響

## (14) 疫学的調査

- Fortenberry ら(2012)によって、クロルピリホスについて、米国にて 1999 年から 2000 年及び 2001 年から 2002 年にかけて、12 歳以上の国民 3,249 名を対象に、尿中クロルピリホス及びクロルピリホス-メチル代謝物 3,5,6-トリクロロ-2-ピリジノール(TCPY)濃度と血清中ホルモン濃度との関連性について検討されている。その結果として、12 歳以上 18 歳未満男性 506 名(平均年齢 15.0 歳、尿中 TCPY 平均濃度 2.99 $\mu\text{g/L}$ )の尿中 TCPY 濃度と血清中サイロキシン濃度とに正の相関性、18 歳以上 40 歳未満男性 506 名(平均年齢 25.0 歳、尿中 TCPY 平均濃度 2.00 $\mu\text{g/L}$ )の尿中 TCPY 濃度と血清中サイロキシン濃度とに正の相関性、血清中甲状腺刺激ホルモン濃度とに負の相関性、60 歳以上男性 200 名(平均年齢 72.0 歳、尿中 TCPY 平均濃度 2.72 $\mu\text{g/L}$ )の尿中 TCPY 濃度と血清中甲状腺刺激ホルモン濃度とに負の相関性、60 歳以上女性 218 名(平均年齢 69.0 歳、尿中 TCPY 平均濃度 1.34 $\mu\text{g/L}$ )の尿中 TCPY 濃度と血清中甲状腺刺激ホルモン濃度とに正の相関性が認められた。なお、40 歳以上 60 歳未満男性 377 名(平均年齢 49.0 歳、尿中 TCPY 平均濃度 2.09 $\mu\text{g/L}$ )、12 歳以上 18 歳未満女性 550 名(平均年齢 14.0 歳、尿中 TCPY 平均濃度 2.47 $\mu\text{g/L}$ )、

18歳以上40歳未満女性511名(平均年齢26.0歳、尿中TCPY平均濃度1.75 $\mu$ g/L)、40歳以上60歳未満女性333名(平均年齢49.0歳、尿中TCPY平均濃度1.20 $\mu$ g/L)においては、尿中TCPY濃度と血清中サイロキシシン又は甲状腺刺激ホルモン濃度とは相関性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—甲状腺軸への作用

- Meekerら(2008)によって、クロルピリホスについて、米国Massachusetts州Boston市にて2000年1月から2003年4月にかけて、不妊症診断に訪れた女性の配偶者男性(322名、年齢 $36\pm 5.4$ 年、尿中TCPY検出率95.0%、比重補正幾何平均濃度2.59 $\mu$ g/L)において、尿中TCPY濃度と血清中ホルモン濃度との関連性について検討されている。その結果として、多変数線形回帰分析(五分位間)において、尿中TCPY濃度と血清中エストラジオール濃度とに負の相関性が認められた。なお、尿中TCPY濃度と血清中プロラクチン濃度とは相関性は認められなかった。

想定される作用メカニズム：抗アロマトラーゼ様作用の可能性

- Meekerら(2006)によって、クロルピリホスについて、米国Massachusetts州Boston市にて2000年1月から2003年4月にかけて、不妊症診断に訪れた女性の配偶者男性322名(年齢 $36.1\pm 5.4$ 年、尿中TCPY濃度幾何平均値2.12 $\mu$ g/L)を対象に、尿中TCPY濃度と血清中ホルモン濃度との関連性について検討されている。その結果として、多変数線形回帰分析(五分位間)において、尿中TCPY濃度と血清中遊離サイロキシシン濃度とに負の相関性、尿中TCPY濃度と血清中遊離甲状腺刺激ホルモン濃度とに正の相関性が認められた。

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

## 参考文献

- Zalizniak L and Nugegoda D (2006) Effect of sublethal concentrations of chlorpyrifos on three successive generations of *Daphnia carinata*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 64 (2), 207-214.
- Palma P, Palma VL, Fernandes RM, Bohn A, Soares AM and Barbosa IR (2009a) Embryo-toxic effects of environmental concentrations of chlorpyrifos on the crustacean *Daphnia magna*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72 (6), 1714-1718.
- Palma P, Palma VL, Matos C, Fernandes RM, Bohn A, Soares AM and Barbosa IR (2009b) Assessment of the pesticides atrazine, endosulfan sulphate and chlorpyrifos for juvenoid-related endocrine activity using *Daphnia magna*. *Chemosphere*, 76 (3), 335-340.
- Li S and Tan Y (2011) Hormetic response of cholinesterase from *Daphnia magna* in chronic exposure to triazophos and chlorpyrifos. *Journal of Environmental Sciences (China)*, 23 (5), 852-859.
- Volz DC, Wirth EF, Fulton MH, Scott GI, Strozier E, Block DS, Ferry JL, Walse SS and Chandler GT (2003) Effects of fipronil and chlorpyrifos on endocrine-related endpoints in female grass shrimp (*Palaemonetes pugio*). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 71 (3), 497-503.
- Rivadeneira PR, Agrelo M, Otero S and Kristoff G (2013) Different effects of subchronic exposure to low concentrations of the organophosphate insecticide chlorpyrifos in a freshwater gastropod. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 90, 82-88.
- Richards SM and Kendall RJ (2003) Physical effects of chlorpyrifos on two stages of *Xenopus laevis*. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 66 (1), 75-91.
- Richendrfer H, Pelkowski SD, Colwill RM and Creton R (2012) Developmental sub-chronic exposure to chlorpyrifos reduces anxiety-related behavior in zebrafish larvae. *Neurotoxicology and Teratology*, 34 (4), 458-465.
- Bernabò I, Gallo L, Sperone E, Tripepi S and Brunelli E (2011a) Survival, development, and gonadal differentiation in *Rana dalmatina* chronically exposed to chlorpyrifos. *Journal of Experimental Zoology. Part A: Ecological Genetics and Physiology*, 315 (5), 314-327.
- Levin ED, Chrysanthis E, Yacisin K and Linney E (2003) Chlorpyrifos exposure of developing zebrafish: effects on survival and long-term effects on response latency and spatial discrimination. *Neurotoxicology and Teratology*, 25 (1), 51-57.
- Bernabò I, Sperone E, Tripepi S and Brunelli E (2011b) Toxicity of chlorpyrifos to larval *Rana dalmatina*: acute and chronic effects on survival, development, growth and gill apparatus. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 61 (4), 704-718.

- Sledge D, Yen J, Morton T, Dishaw L, Petro A, Donerly S, Linney E and Levin ED (2011) Critical duration of exposure for developmental chlorpyrifos-induced neurobehavioral toxicity. *Neurotoxicology and Teratology*, 33 (6), 742-751.
- Eddins D, Cerutti D, Williams P, Linney E and Levin ED (2010) Zebrafish provide a sensitive model of persisting neurobehavioral effects of developmental chlorpyrifos exposure: comparison with nicotine and pilocarpine effects and relationship to dopamine deficits. *Neurotoxicology and Teratology*, 32 (1), 99-108.
- Sotomayor V, Lascano C, de D'Angelo AM and Venturino A (2012) Developmental and polyamine metabolism alterations in *Rhinella arenarum* embryos exposed to the organophosphate chlorpyrifos. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 31 (9), 2052-2058.
- Brandt C, Burnett DC, Arcinas L, Palace V and Anderson W (2015) Effects of chlorpyrifos on *in vitro* sex steroid production and thyroid follicular development in adult and larval Lake Sturgeon, *Acipenser fulvescens*. *Chemosphere*, 132, 179-187.
- Nishi K and Hundal SS (2013) Chlorpyrifos induced toxicity in reproductive organs of female Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 62, 732-738.
- Mandal TK and Das NS (2012) Testicular gametogenic and steroidogenic activities in chlorpyrifos insecticide-treated rats: a correlation study with testicular oxidative stress and role of antioxidant enzyme defence systems in Sprague-Dawley rats. *Andrologia*, 44 (2), 102-115.
- Mandal TK and Das NS (2011) Correlation of testicular toxicity and oxidative stress induced by chlorpyrifos in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 30 (10), 1529-1539.
- Sai L, Li X, Liu Y, Guo Q, Xie L, Yu G, Bo C, Zhang Z and Li L (2014) Effects of chlorpyrifos on reproductive toxicology of male rats. *Environmental Toxicology*, 29 (9), 1083-1088.
- Dutta AL and Sahu CR (2013) *Emblica officinalis* Garden fruits extract ameliorates reproductive injury and oxidative testicular toxicity induced by chlorpyrifos in male rats. *Springerplus*, 2, 541.
- Joshi SC, Mathur R and Gulati N (2007) Testicular toxicity of chlorpyrifos (an organophosphate pesticide) in albino rat. *Toxicology and Industrial Health*, 23 (7), 439-444.
- 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.
- Farag AT, Radwan AH, Sorour F, El Okazy A, El-Agamy El S and El-Sebae Ael K (2010) Chlorpyrifos

induced reproductive toxicity in male mice. *Reproductive Toxicology*, 29 (1), 80-85.

Elsharkawy EE, Yahia D and El-Nisr NA (2012) Chlorpyrifos induced testicular damage in rats: ameliorative effect of glutathione antioxidant. *Environmental Toxicology*, 29 (9), 1011-1019.

Breslin WJ, Liberacki AB, Dittenber DA and Quast JF (1996) Evaluation of the developmental and reproductive toxicity of chlorpyrifos in the rat. *Fundamental and Applied Toxicology*, 29 (1), 119-130.

Maurissen JP, Hoberman AM, Garman RH and Hanley Jr. TR, (2000) Lack of selective developmental neurotoxicity in rat pups from dams treated by gavage with chlorpyrifos. *Toxicological Sciences*, 57 (2), 250-263.

Akhtar N, Srivastava MK and Raizada RB (2006) Transplacental disposition and teratogenic effects of chlorpyrifos in rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 31 (5), 521-527.

Farag AT, El Okazy AM and El-Aswed AF (2003) Developmental toxicity study of chlorpyrifos in rats. *Reproductive Toxicology*, 17 (2), 203-208.

Ohishi T, Wang L, Akane H, Itahashi M, Nakamura D, Yafune A, Mitsumori K and Shibutani M (2013) Reversible effect of maternal exposure to chlorpyrifos on the intermediate granule cell progenitors in the hippocampal dentate gyrus of rat offspring. *Reproductive Toxicology*, 35, 125-136.

Slotkin TA, Cooper EM, Stapleton HM and Seidler FJ (2013) Does thyroid disruption contribute to the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos? *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 36 (2), 284-287.

de Angelis S, Tassinari R, Maranghi F, Eusepi A, di Virgilio A, Chiarotti F, Ricceri L, Venerosi Pesciolini A, Gilardi E, Moracci G, Calamandrei G, Olivieri A and Mantovani A (2009) Developmental exposure to chlorpyrifos induces alterations in thyroid and thyroid hormone levels without other toxicity signs in CD-1 mice. *Toxicological Sciences*, 108 (2), 311-319.

Carr RL, Graves CA, Mangum LC, Nail CA and Ross MK (2014) Low level chlorpyrifos exposure increases anandamide accumulation in juvenile rat brain in the absence of brain cholinesterase inhibition. *Neurotoxicology*, 43, 82-89.

Carr RL, Adams AL, Kepler DR, Ward AB and Ross MK (2013) Induction of endocannabinoid levels in juvenile rat brain following developmental chlorpyrifos exposure. *Toxicological Sciences*, 135 (1), 193-201.

Vatanparast J, Naseh M, Baniasadi M and Haghdoost-Yazdi H (2013) Developmental exposure to chlorpyrifos and diazinon differentially affect passive avoidance performance and nitric oxide synthase-containing neurons in the basolateral complex of the amygdala. *Brain Research*, 1494, 17-27.

- Carr RL, Borazjani A and Ross MK (2011) Effect of developmental chlorpyrifos exposure, on endocannabinoid metabolizing enzymes, in the brain of juvenile rats. *Toxicological Sciences*, 122 (1), 112-120.
- Braquenier JB, Quertemont E, Tirelli E and Plumier JC (2010) Anxiety in adult female mice following perinatal exposure to chlorpyrifos. *Neurotoxicology and Teratology*, 32 (2), 234-239.
- Slotkin TA and Seidler FJ (2007a) Prenatal chlorpyrifos exposure elicits presynaptic serotonergic and dopaminergic hyperactivity at adolescence: critical periods for regional and sex-selective effects. *Reproductive Toxicology*, 23 (3), 421-427.
- Slotkin TA and Seidler FJ (2007b) Comparative developmental neurotoxicity of organophosphates *in vivo*: transcriptional responses of pathways for brain cell development, cell signaling, cytotoxicity and neurotransmitter systems. *Brain Research Bulletin*, 72 (4-6), 232-274.
- Abou-Donia MB, Khan WA, Dechkovskaia AM, Goldstein LB, Bullman SL and Abdel-Rahman A (2006) *In utero* exposure to nicotine and chlorpyrifos alone, and in combination produces persistent sensorimotor deficits and Purkinje neuron loss in the cerebellum of adult offspring rats. *Archives of Toxicology*, 80 (9), 620-631.
- Aldridge JE, Meyer A, Seidler FJ and Slotkin TA (2005) Alterations in central nervous system serotonergic and dopaminergic synaptic activity in adulthood after prenatal or neonatal chlorpyrifos exposure. *Environmental Health Perspectives*, 113 (8), 1027-1031.
- Ricceri L, Venerosi A, Capone F, Cometa MF, Lorenzini P, Fortuna S and Calamandrei G (2006) Developmental neurotoxicity of organophosphorous pesticides: fetal and neonatal exposure to chlorpyrifos alters sex-specific behaviors at adulthood in mice. *Toxicological Sciences*, 93 (1), 105-113.
- Slotkin TA and Seidler FJ (2005) The alterations in CNS serotonergic mechanisms caused by neonatal chlorpyrifos exposure are permanent. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 158 (1-2), 115-119.
- Slotkin TA, Tate CA, Cousins MM and Seidler FJ (2002) Functional alterations in CNS catecholamine systems in adolescence and adulthood after neonatal chlorpyrifos exposure. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 133 (2), 163-173.
- Garcia SJ, Seidler FJ, Qiao D and Slotkin TA (2002) Chlorpyrifos targets developing glia: effects on glial fibrillary acidic protein. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 133 (2), 151-161.
- Raines KW, Seidler FJ and Slotkin TA (2001) Alterations in serotonin transporter expression in brain regions of rats exposed neonatally to chlorpyrifos. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 130 (1), 65-72.

- Qiao D, Seidler FJ, Padilla S and Slotkin TA (2002) Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: what is the vulnerable period? *Environmental Health Perspectives*, 110 (11), 1097-1103.
- Chen XP, Chen WZ, Wang FS and Liu JX (2012) Selective cognitive impairments are related to selective hippocampus and prefrontal cortex deficits after prenatal chlorpyrifos exposure. *Brain Research*, 1474, 19-28.
- Chen XP, Wang X and Dong JY (2011) Different reaction patterns of dopamine content to prenatal exposure to chlorpyrifos in different periods. *Journal of Applied Toxicology*, 31 (4), 355-359.
- Slotkin TA and Seidler FJ (2007) Developmental exposure to terbutaline and chlorpyrifos, separately or sequentially, elicits presynaptic serotonergic hyperactivity in juvenile and adolescent rats. *Brain Research Bulletin*, 73 (4-6), 301-309.
- Roy TS, Sharma V, Seidler FJ and Slotkin TA (2005) Quantitative morphological assessment reveals neuronal and glial deficits in hippocampus after a brief subtoxic exposure to chlorpyrifos in neonatal rats. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 155 (1), 71-80.
- Roy TS, Seidler FJ, and Slotkin TA (2004) Morphologic effects of subtoxic neonatal chlorpyrifos exposure in developing rat brain: regionally selective alterations in neurons and glia. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 148 (2), 197-206.
- Venerosi A, Ricceri L, Rungi A, Sanghez V and Calamandrei G (2010) Gestational exposure to the organophosphate chlorpyrifos alters social-emotional behaviour and impairs responsiveness to the serotonin transporter inhibitor fluvoxamine in mice. *Psychopharmacology*, 208 (1), 99-107.
- de Felice A, Venerosi A, Ricceri L, Sabbioni M, Scattoni ML, Chiarotti F and Calamandrei G (2014) Sex-dimorphic effects of gestational exposure to the organophosphate insecticide chlorpyrifos on social investigation in mice. *Neurotoxicology and Teratology*, 46, 32-39.
- Tait S, Ricceri L, Venerosi A, Maranghi F, Mantovani A and Calamandrei G (2009) Long-term effects on hypothalamic neuropeptides after developmental exposure to chlorpyrifos in mice. *Environmental Health Perspectives*, 117 (1), 112-116.
- Venerosi A, Ricceri L, Scattoni ML and Calamandrei G (2009) Prenatal chlorpyrifos exposure alters motor behavior and ultrasonic vocalization in CD-1 mouse pups. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 8, 12.
- Wang L, Ohishi T, Akane H, Shiraki A, Itahashi M, Mitsumori K and Shibutani M (2013) Reversible effect of developmental exposure to chlorpyrifos on late-stage neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus in mouse offspring. *Reproductive Toxicology*, 38, 25-36.

- Venerosi A, Tait S, Stecca L, Chiarotti F, de Felice A, Cometa MF, Volpe MT, Calamandrei G and Ricceri L (2015) Effects of maternal chlorpyrifos diet on social investigation and brain neuroendocrine markers in the offspring - a mouse study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 14 (1), 32.
- Slotkin TA, Brown KK and Seidler FJ (2005) Developmental exposure of rats to chlorpyrifos elicits sex-selective hyperlipidemia and hyperinsulinemia in adulthood. *Environmental Health Perspectives*, 113 (10), 1291-1294.
- Tripathi S, Suzuki N and Srivastav AK (2013) Response of serum minerals (calcium, phosphate, and magnesium) and endocrine glands (calcitonin cells and parathyroid gland) of Wistar rat after chlorpyrifos administration. *Microscopy Research and Technique*, 76 (7), 673-678.
- Slotkin TA, Oliver CA and Seidler FJ (2005) Critical periods for the role of oxidative stress in the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos and terbutaline, alone or in combination. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 157 (2), 172-180.
- Auman JT, Seidler FJ and Slotkin TA (2000) Neonatal chlorpyrifos exposure targets multiple proteins governing the hepatic adenylyl cyclase signaling cascade: implications for neurotoxicity. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 121 (1), 19-27.
- Ventura C, Nunez M, Miret N, Martinel Lamas D, Randi A, Venturino A, Rivera E and Cocca C (2012) Differential mechanisms of action are involved in chlorpyrifos effects in estrogen-dependent or -independent breast cancer cells exposed to low or high concentrations of the pesticide. *Toxicology Letters*, 213 (2), 184-193.
- 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.
- Andersen HR, Vinggaard AM, Rasmussen TH, Gjermansen IM and Bonefeld-Jorgensen EC (2002) Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity *in vitro*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 179 (1), 1-12.
- Sun H, Si C, Bian Q, Chen X, Chen L and Wang X (2012) Developing *in vitro* reporter gene assays to assess the hormone receptor activities of chemicals frequently detected in drinking water. *Journal of Applied Toxicology*, 32 (8), 635-641.
- Vinggaard AM, Breinholt V and Larsen JC (1999) Screening of selected pesticides for oestrogen receptor activation *in vitro*. *Food Additives and Contaminants*, 16 (12), 533-542.
- 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.

- Viswanath G, Chatterjee S, Dabral S, Nanguneri SR, Divya G and Roy P (2010) Anti-androgenic endocrine disrupting activities of chlorpyrifos and piperophos. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 120 (1), 22-29.
- Li W and Ehrich M (2012) Transient alterations of the blood-brain barrier tight junction and receptor potential channel gene expression by chlorpyrifos. *Journal of Applied Toxicology*, 33 (10), 1187-1191.
- Garcia SJ, Seidler FJ, Crumpton TL and Slotkin TA (2001) Does the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos involve glial targets? Macromolecule synthesis, adenylyl cyclase signaling, nuclear transcription factors, and formation of reactive oxygen in C6 glioma cells. *Brain Research*, 891 (1-2), 54-68.
- Grünfeld HT and Bonefeld-Jorgensen EC (2004) Effect of *in vitro* estrogenic pesticides on human oestrogen receptor alpha and beta mRNA levels. *Toxicology Letters*, 151 (3), 467-480.
- Guiñazú N, Rena V, Genti-Raimondi S, Rivero V and Magnarelli G (2012) Effects of the organophosphate insecticides phosmet and chlorpyrifos on trophoblast JEG-3 cell death, proliferation and inflammatory molecule production. *Toxicology in Vitro*, 26 (3), 406-413.
- Saulsbury MD, Heyliger SO, Wang K and Round D (2008) Characterization of chlorpyrifos-induced apoptosis in placental cells. *Toxicology*, 244 (2-3), 98-110.
- Ridano ME, Racca AC, Flores-Martin J, Camolotto SA, de Potas GM, Genti-Raimondi S, and Panzetta-Dutari GM (2012) Chlorpyrifos modifies the expression of genes involved in human placental function. *Reproductive Toxicology*, 33 (3), 331-338.
- Slotkin TA and Seidler FJ (2009) Protein kinase C is a target for diverse developmental neurotoxicants: transcriptional responses to chlorpyrifos, diazinon, dieldrin and divalent nickel in PC12 cells. *Brain Research*, 1263, 23-32.
- Usmani KA, Cho TM, Rose RL and Hodgson E (2006) Inhibition of the human liver microsomal and human cytochrome P450 1A2 and 3A4 metabolism of estradiol by deployment-related and other chemicals. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 34 (9), 1606-1614.
- Howard MD and Pope CN (2002) *In vitro* effects of chlorpyrifos, parathion, methyl parathion and their oxons on cardiac muscarinic receptor binding in neonatal and adult rats. *Toxicology*, 170 (1-2), 1-10.
- Fortenberry GZ, Hu H, Turyk M, Barr DB and Meeker JD (2012) Association between urinary 3,5,6-trichloro-2-pyridinol, a metabolite of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl, and serum T4 and TSH in NHANES 1999-2002. *Science of the Total Environment*, 424, 351-355.

Horton MK, Kahn LG, Perera F, Barr DB and Rauh V (2012) Does the home environment and the sex of the child modify the adverse effects of prenatal exposure to chlorpyrifos on child working memory? *Neurotoxicology and Teratology*, 34 (5), 534-541.

Rauh V, Arunajadai S, Horton M, Perera F, Hoepner L, Barr DB and Whyatt R (2011) Seven-year neurodevelopmental scores and prenatal exposure to chlorpyrifos, a common agricultural pesticide. *Environmental Health Perspectives*, 119 (8), 1196-1201.

Meeker JD, Ravi SR, Barr DB and Hauser R (2008) Circulating estradiol in men is inversely related to urinary metabolites of nonpersistent insecticides. *Reproductive Toxicology*, 25 (2), 184-191.

Barr DB, Ananth CV, Yan X, Lashley S, Smulian JC, Ledoux TA, Hore P and Robson MG (2010) Pesticide concentrations in maternal and umbilical cord sera and their relation to birth outcomes in a population of pregnant women and newborns in New Jersey. *Science of the Total Environment*, 408 (4), 790-795.

Meeker JD, Barr DB and Hauser R (2006) Thyroid hormones in relation to urinary metabolites of non-persistent insecticides in men of reproductive age. *Reproductive Toxicology*, 22 (3), 437-442.

Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, Andrews HF, Hoepner L, Barr DB, Whitehead R, Tang D and Whyatt RW (2006) Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*, 118 (6), e1845-1859.

Whyatt RM, Rauh V, Barr DB, Camann DE, Andrews HF, Garfinkel R, Hoepner LA, Diaz D, Dietrich J, Reyes A, Tang D, Kinney PL and Perera FP (2004) Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environmental Health Perspectives*, 112 (10), 1125-1132.

Perera FP, Rauh V, Tsai WY, Kinney P, Camann D, Barr D, Bernert T, Garfinkel R, Tu YH, Diaz D, Dietrich J and Whyatt RM (2003) Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environmental Health Perspectives*, 111 (2), 201-205.

(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)