

# シペルメトリン (CAS no. 52315-07-8, 67375-30-8, 66841-24-5, 71697-59-1 他)

## 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

シペルメトリ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、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、ステロイドホルモン産生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、抗アンドロゲン作用、アンドロゲン受容体へのコレプレッサー結合促進作用、甲状腺ホルモン作用、抗甲状腺ホルモン作用、抗グルココルチコイド作用、ステロイド産生への影響、プロスタグランジン産生影響を示すことが示唆された。

なお、米国環境保護庁の EDSP においては、シペルメトリンについて抗アンドロゲン様作用を確認するためにメダカ拡張 1 世代繁殖試験 MEOGRT を実施する対象物質としている。

### (1)生態影響

- Moore と Waring (2001)によって、シペルメトリン(Greyhound Chromatography and Allied Chemicals) 0.0001、0.001、0.01、0.05、0.1、0.5 $\mu$ g/L (設定濃度)(測定濃度<0.004、<0.004、0.015、0.028、0.038、0.33 $\mu$ g/L 相当)に魚精を軽く圧搾してから 96 時間の回復期間(餌非投与)後 5 日間ばく露したタイセイヨウサケ(*Salmo salar*)成熟雄(体長 130 $\pm$ 1.3mm、体重 27.2 $\pm$ 0.8g、生殖腺体指数 7.9 $\pm$ 0.35%)への影響が検討されている。その結果として、0.0001、0.001、0.01、0.05 $\mu$ g/L のばく露区で血漿中 11-ケトテストステロン濃度の高値、0.0001、0.001、0.01 $\mu$ g/L のばく露区で血漿中テストステロン濃度、血漿中 17,18 $\beta$ -ジヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン濃度の高値、0.0001 $\mu$ g/L のばく露区で魚精相対重量(軽く圧搾して採取)、胆汁中抱合型テストステロン濃度の高値、0.001 $\mu$ g/L のばく露区で胆汁中遊離型テストステロン濃度の高値、0.01 $\mu$ g/L のばく露区で胆汁中遊離型 17,18 $\beta$ -ジヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン濃度の高値が認められた。なお、胆汁中グルクロン酸抱合型 17,18 $\beta$ -ジヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン濃度、胆汁中遊離型 11-ケトテストステロン濃度、胆汁中グルクロン酸抱合型 11-ケトテストステロン濃度には影響は認められなかった。

また、シペルメトリン(Greyhound Chromatography and Allied Chemicals) 0.5 $\mu$ g/L (設定濃度)(測定濃度 0.33 $\mu$ g/L 相当)に魚精を軽く圧搾してから 96 時間の回復期間(餌非投与)後 5 日間ばく露したタイセイヨウサケ(*S. salar*)成熟雄(体長 130 $\pm$ 1.3mm、体重 27.2 $\pm$ 0.8g、生殖腺体指数 7.9 $\pm$ 0.35%)への影響(最後の 5 時間に PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  10nM によるプライミングフェロモン応答試験)が検討されている。その結果として、血漿中テストステロン濃度、血漿中 11-ケトテストステロン濃度、血漿中 17,18 $\beta$ -ジヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン濃度、魚精相対重量(軽く圧搾して採取)の低値が認められた。

また、シペルメトリン(Greyhound Chromatography and Allied Chemicals) 0.001 $\mu$ g/L (設定濃

度)(測定濃度 0.33 $\mu$ g/L 相当)に魚精を軽く圧搾してから 96 時間の回復期間(餌非投与)後 5 日間ばく露したタイセイヨウサケ(*S. salar*)成熟雄(体長 126 $\pm$ 1.1mm、体重 24.2 $\pm$ 0.7g、生殖腺体指数 7.1 $\pm$ 0.29%)への影響(PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  10nM 又は L-セリン 10 $\mu$ M によるプライミングフェロモン応答試験)が検討されている。その結果として、エレクトロオルファクトグラム応答電位の低値(ばく露 0 日目との比較)が認められた。

また、シペルメトリン(Greyhound Chromatography and Allied Chemicals) 0.0001、0.001、0.01、0.05、0.1、0.5 $\mu$ g/L (設定濃度)に孵化までばく露したタイセイヨウサケ(*S. salar*)受精卵への影響が検討されている。その結果として、0.1 $\mu$ g/L 以上のばく露区で孵化率の低値が認められた。

想定される作用メカニズム：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Guo ら(2017)によって、シペルメトリン(Nanjing Red Sun, technical product, 95%) 1、2、4  $\mu$ g/L (設定濃度)に受精 1 時間後から受精後 14 日目まで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、1  $\mu$ g/L 以上のばく露区でエストロゲン受容体 *er $\beta$ 1* mRNA 相対発現量の高値、1  $\mu$ g/L のばく露区でビテロゲン *vtg1* mRNA 相対発現量の高値、2  $\mu$ g/L のばく露区でエストロゲン受容体 *era* mRNA 相対発現量の高値が認められた。なお、ビテロゲン *vtg2* mRNA 相対発現量、エストロゲン受容体 *er $\beta$ 2* mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

□備考：mRNA 相対発現量の測定は、定量的リアルタイム PCR による。

想定される作用メカニズム：エストロゲン様作用、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Jaensson ら(2007)によって、シペルメトリン(Sigma, 98%) 0.1、1.0 $\mu$ g/L (設定濃度)に約 2 年齢から 4 日間(3 日後に脱魚精処置)ばく露した成熟雄ブラウントラウト(*Salmo trutta*)への影響(遡河性雄及び成熟雌共存下にて行動試験)が検討されている。その結果として、1.0 $\mu$ g/L 以上のばく露区で、求愛行動頻度、雌への接近時間、魚精相対重量、血漿中 11-ケトテストステロン濃度の低値が認められた。なお、血漿中 17,18 $\beta$ -ジヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン濃度には影響は認められなかった。

また、シペルメトリン(Sigma, 98%) 1.0 $\mu$ g/L (設定濃度)に約 2 年齢から 4 日間(3 日後に脱魚精処置)ばく露した成熟雄ブラウントラウト(*S. trutta*)への影響(PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  10~100nM ばく露 5 時間後にプライミング試験)が検討されている。その結果として、血漿中 17,18 $\beta$ -ジヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン濃度、血漿中 11-ケトテストステロン濃度の低値が認められた。なお、魚精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—下垂体—生殖腺軸への作用、ステロイドホルモン産生への影響

## 生態影響(今回評価対象とする EDSP 試験)

- Syngenta (2012)によって、シペルメトリン(CAS 52315-07-8, Syngenta とと思われる、95.2%) 0.013、0.12、1.4 $\mu$ g/L(測定濃度)(設定濃度 0.03、0.3、3.0 $\mu$ g/L に相当)に 21 日間ばく露した成熟雌雄フアットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響(FSTRA: Fish Short-term Reproduction Assay, OECD TG229)が検討されている。その結果として、0.12 $\mu$ g/L 以上のばく露区で産卵数の低値、雄生殖腺体指数の高値、1.4 $\mu$ g/L のばく露区で成熟卵胞閉塞率の高値が認められた。なお、雌雄生存率、雌雄体重、雌雄体長、受精率、雌生殖腺体指数、雌雄血漿中ビテロゲニン濃度、雌雄結節スコア(tubercle score)、雌雄生殖腺発達ステージ、雌雄二次性徴発現、その他観察事項(行動、体色、産卵管外観、背びれ nape pad 面積、臨床的毒性兆候)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

EDSP では、アンドロゲン経路への潜在的な作用、抗アンドロゲン活性が認められるとの判断を示している。

## (2) 生殖影響

- Singh ら(2013)によって、シペルメトリン(出所の記載なし、異性体混合物、98%) 1.25、2.5、5 mg/kg/day を妊娠5日目から出産後21日目まで経口投与したWistarラットへの影響(3週齢雄仔動物)が検討されている。その結果として、2.5mg/kg/day以上のばく露群で血清中テストステロン濃度、自発行動試験における移動距離、自発行動試験における常套的行動頻度、自発行動試験における立ち上がり行動頻度の低値、自発行動試験における休憩時間、血清中黄体形成ホルモン濃度、血清中卵胞刺激ホルモン濃度、脳及び肝臓中 EROD 比活性、脳及び肝臓中 PROD 比活性、脳及び肝臓中過酸化脂質濃度、脳及び肝臓中 CYP1A mRNA 及び蛋白質相対発現量、脳及び肝臓中 CYP2B mRNA 及び蛋白質相対発現量、脳及び肝臓中 CYP2E1 mRNA 及び蛋白質相対発現量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：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

- Sharma ら(2014)によって、 $\alpha$ -シペルメトリン(Gharda Chemicals、97%) 3.83mg/kg/day を14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、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、精子濃度、運動精子率、生存精子率、血清中テストステロン濃度、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、精巣中グルタチオン濃度、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、精巣中グルタチオン S-トランスフェラーゼ比活性の低値、形態異常精子率、精巣中過酸化脂質濃度、精巣中グルタチオンレダクターゼ比活性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—下垂体—生殖腺軸への作用

- Sharma ら(2013)によって、 $\alpha$ -シペルメトリン(Gharda Chemicals、97%) 3.38mg/kg/day を28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、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、精子濃度、運動精子率、生存精子率、血清中テストステロン濃度、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、精巣中グルタチオン濃度、精巣中カタラーゼ比活性、精巣中スーパーオキシドディスムターゼ比活性、精巣中グルタチオンペルオキシダーゼ比活性、精巣中グルタチオンレダクターゼ比活性、精巣中グルタチオン S-トランスフェラーゼ比活性、精巣中総蛋白質濃度の低値、形態異常精子率、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—下垂体—生殖腺軸への作用

- Jin ら(2011)によって、シペルメトリン(CAS 52315-07-8、Sigma-Aldrich) 5、10、20mg/kg/day を21日齢から42日齢まで経口投与した雄 ICR マウスへの影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓中 HMG-CoA シンターゼ(HMG-CoA) mRNA 相対発現量の低値(精巣中では影響なし)、10mg/kg/day 以上のばく露群で肝臓中総抗酸化活性、精巣中テストステロン合成関連遺伝子\* (*P450 17 $\alpha$* ) mRNA 相対発現量の低値、肝臓中スーパーオキシドディスムターゼ(*Sod1* 及び *Sod2*) mRNA 相対発現量、肝臓中グルタチオンペルオキシダーゼ(*Gpx1* 及び *Gpx2*) mRNA 相対発現量の高値、20mg/kg/day のばく露群で精巣中テストステロン濃度、精巣中コレステロール輸送関連遺伝子\*\* (*StAR*) mRNA 相対発現量の低値、肝臓中スーパーオキシドディスムターゼ蛋白質相対発現量、肝臓中グルタチオンペルオキシダーゼ蛋白質相対発現量、肝臓中カタラーゼ蛋白質相対発現量の高値が認められた。なお、体重、肝臓中カタラーゼ(*Cat*) mRNA 相対発現量、肝臓中過酸化脂質濃度、肝臓及び精巣中 HMG-CoA レダ

クターゼ(*HMG-CoA reductase*) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

\**P450<sub>scc</sub>*、*17 $\beta$ -HSD* には影響は認められなかった。

\*\**SR-BI*、*LDL-R*、*PBR* 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、視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用

- Hu ら(2013)によって、シペルメトリン(*ChangZhou Pesticide Factory*、98%) 6.25、12.5、25、50mg/kg/day を 15 日間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、6.25mg/kg/day 以上のばく露群で精細管周長、精細管(State I~IV)内腔直径の低値、変成が認められる精細管数(画像単位面積毎)の高値、6.25、12.5mg/kg/day のばく露群で精細管数(画像単位面積毎)の低値、12.5mg/kg/day 以上のばく露群で体重、精細管(State I~IV)周辺細胞層数、アンドロゲン受容体発現セルトリ細胞数(精細管毎)、アンドロゲン受容体発現ライディッチ細胞数(画像単位面積毎)、アンドロゲン受容体発現ミロイド細胞数(画像単位面積毎)の低値、50mg/kg/day のばく露群で前立腺絶対重量、精巣組織精子産生能、血清中テストステロン濃度の低値、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の高値が認められた。なお、肝臓絶対重量、腎臓絶対重量、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、精囊絶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：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

- Li ら(2013)によって、シペルメトリン(*ChangZhou Pesticide Factory*、98%) 7.5、15、30、60mg/kg/day を 10 週齢から 15 日間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、7.5mg/kg/day 以上のばく露群で精細管周長の低値、7.5、15、30mg/kg/day のばく露群で精細管内腔直径の低値、15mg/kg/day 以上のばく露群で精細管周辺細胞層数の低値、30mg/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の低値、60mg/kg/day のばく露群で精巣組織精子産生能の低値、血清中卵胞刺激ホルモン濃度の高値が認められた。なお、体重、肝臓絶対重量、腎臓絶対重量、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、精囊絶対重量、前立腺絶対重量、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。

想定される作用メカニズム：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

- Alaa-Eldin ら(2017)によって、 $\alpha$ -シペルメトリン(*Indora*、95%) 12.5mg/kg/day を 12 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、精巣絶対重量、血清中テストステロン濃度、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、精子濃度、運動精子率、生存精子率の低値、頭部形態異常精子率、DNA 断片化指数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—下垂体—生殖腺軸への作用

- Liu ら(2010)によって、 $\beta$ -シペルメトリン(*Nanjung Pesticide Factory*、95%) 15、30mg/kg/day を 15 日間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、15mg/kg/day 以上のばく露群で精巣中精子濃度、精巣組織精子産生能、精巣中アンドロゲン受容体発現量(免疫組織化学画像解析)の低値が認められた。なお、体重、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、精囊絶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：アンドロゲン受容体への作用、精巣毒性

- Wang ら(2011)によって、シペルメトリン(*Sigma*) 25mg/kg/day を母動物に対し出産 0 日後から 21 日後まで経口投与した ICR マウスへの影響(21 日齢雄仔動物)が検討されている。その結果として、血清及び精巣中テストステロン濃度、StAR mRNA 相対発現量、*P450<sub>scc</sub>* mRNA 及び蛋白質相対発現量、*P450<sub>17 $\alpha$</sub>*  mRNA 相対発現量、*17 $\beta$ -HSD* mRNA 相対発現量の低値、*17 $\beta$ -HSD* 蛋白質相対発現量の高値が認められた。なお、精巣絶対重量、精巣中ライディッチ細胞数、精巣

中アポトーシス細胞数、StAR 蛋白質相対発現量、P450<sub>17α</sub> 蛋白質相対発現量には影響は認められなかった。

また、上記の通りばく露した成熟雄 SD ラットについて、非ばく露雌との交配試験(おそらく 70 週齢から)が検討されているが、交尾率、妊孕率、同腹着床部位数、同腹消失胚数、同腹生存雌雄新生仔数、同腹死亡新生仔数、新生仔性比、雌雄新生仔体重、雌雄新生仔頭臀長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

- Wang ら(2010)によって、シペルメトリン(Sigma) 25mg/kg/day を 35 日齢から 70 日齢まで経口投与した雄 CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、精巣上体中精子数、血清及び精巣中テストステロン濃度、精巣中 StAR mRNA 及び蛋白質相対発現量、精巣中 P450<sub>17α</sub> mRNA 相対発現量の低値、アポトーシス細胞が検出される精細管率、精子細胞アポトーシス数(精細管毎)の高値が認められた。なお、体重、精巣絶対重量、精巣上体絶対重量、精巣中 P450<sub>scc</sub> mRNA 及び蛋白質相対発現量、精巣中 17β-HSD mRNA 及び蛋白質相対発現量、精巣中 P450<sub>17α</sub> 蛋白質相対発現量、精巣中ライディッヒ細胞数(単位画像面積当)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：視床下部一下垂体—生殖腺軸への作用

- Elbetieha ら(2001)によって、シペルメトリン(Veterinary and Agricultural Products) 13.15、18.93、39.66mg/rat/day (飲水中濃度 8,571、17,143、34,286ppm)に 80~90 日齢から 12 週間飲水投与した成熟雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、13.15mg/kg/day 以上のばく露群で体重増加量、精巣中精子数、精巣中日毎産生精子数、精巣上体中精子数、精細管周辺細胞層数の低値、18.93mg/kg/day 以上のばく露群で精細管数(画像単位面積毎)、精細管周長の低値、精巣絶対重量、精囊絶対重量、包皮腺絶対及び相対重量の高値、18.93mg/kg/day のばく露群で摂水量の低値、39.66mg/rat/day のばく露群で血清中テストステロン濃度(39.66mg/rat/day 群のみ試験)、血清中性腺刺激ホルモン濃度(39.66mg/rat/day 群のみ試験)、血清中黄体形成ホルモン濃度(39.66mg/rat/day 群のみ試験)の低値が認められた。なお、精細管内腔径には影響は認められなかった。

また、上記の通りばく露した成熟雄 SD ラットについて、非ばく露雌との交配試験が検討されている。その結果として、13.15mg/kg/day 以上のばく露群で生存胎仔数の低値、吸収胚発生率(着床数換算及び母動物数換算)の高値、18.93mg/kg/day 以上のばく露群で妊娠率の低値、39.66mg/kg/day のばく露群で着床数の低値が認められた。

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、生殖毒性作用

### (3)エストロゲン作用

- Jin ら(2010)によって、シペルメトリン(Danyang Agrochemicals、98%) 0.001、0.01、0.1、1、10μM(=0.416、4.16、41.6、416、4,160μg/L)の濃度に 6 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(E-screen assay)が検討されている。その結果として、0.01、0.1、1 μM(=4.16、41.6、416μg/L)の濃度区で細胞増殖誘導が認められた。

また、シペルメトリン(Danyang Agrochemicals、98%) 1 μM(=416μg/L)の濃度に 2 日間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されている。その結果として、エストロゲン受容体 α mRNA 相対発現量の低値、エストロゲン応答遺伝子 pS2 mRNA 相対発現量の高値が認められた。

- Chen ら(2002)によって、シペルメトリン(Dr. Chen C、90%) 0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1 μM(=0.00416、0.0416、0.416、4.16、41.6、416μg/L)の濃度に 144 時間ばく露したヒト乳がん

細胞 MCF-7 による細胞増殖試験(E-screen assay)が検討されている。その結果として、0.01 $\mu$ M(=4.16 $\mu$ 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 共存下で消失した。

また、シペルメトリン(Dr. Chen C、90%) 0.0001、0.001、0.01、0.1、1  $\mu$ M(=0.0416、0.416、4.16、41.6、416 $\mu$ g/L)の濃度に6時間ばく露したヒト乳がん細胞 MCF-7 への影響が検討されている。その結果として、1  $\mu$ M(=416 $\mu$ g/L)の濃度区でエストロゲン応答遺伝子 *pS2* mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、シペルメトリン(Dr. Chen C、90%) 0.000001~100 $\mu$ M(=0.000416~41,600 $\mu$ g/L)の濃度でSD ラット子宮サイトゾル由来エストロゲン受容体による標識 17 $\beta$ -エストラジオール 1 nM に対する結合阻害(競合結合)試験が検討されている。その結果として、IC<sub>50</sub> 値 562 $\mu$ M(=234,000 $\mu$ g/L)の濃度で結合阻害が認められた。

- Sun ら(2014)によって、シペルメトリン(CAS 52315-05-8、Dr. Ehrenstorfer-Schäfer、92%) 0.01、0.1、1、10、100 $\mu$ M(=4.16、41.6、416、4,160、41,600 $\mu$ 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細胞 CV-1 (ヒ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(GAL4 結合部位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、EC<sub>50</sub> 値 0.37 $\mu$ M(=154 $\mu$ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

また、シペルメトリン(CAS 52315-05-8、Dr. Ehrenstorfer-Schäfer、92%) 0.01、0.1、1、10、100 $\mu$ M(=4.16、41.6、416、4,160、41,600 $\mu$ 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細胞 CV-1 (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、EC<sub>50</sub> 値 6.78 $\mu$ M(=2,820 $\mu$ g/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

- Kjeldsen ら(2013)によって、シペルメトリン(CAS 52315-07-8、Sigma-Aldrich、95%) 0.0001~100 $\mu$ M(=0.0416~41,600 $\mu$ g/L)の濃度に24時間ばく露したヒト乳がん細胞 MVLN(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  $\mu$ M(=416 $\mu$ g/L)以上の濃度区でルシフェラーゼ発現誘導が認められた。

- Kim ら(2015)によって、シペルメトリン(Sigma-Aldrich) 0.01、0.1、1、10 $\mu$ M(=4.16、41.6、416、4,160 $\mu$ g/L)の濃度に9日間ばく露したヒト卵巣がん細胞 BG-1 による細胞増殖試験が検討されている。その結果として、10 $\mu$ M(=4,160 $\mu$ 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 10nM 共存下で消失した。

また、シペルメトリン(Sigma-Aldrich) 10 $\mu$ M(=4,160 $\mu$ g/L)の濃度に24時間ばく露したヒト卵巣がん細胞 BG-1 への影響が検討されている。その結果として、細胞周期調節遺伝子 *Cyclin D1* mRNA 相対発現量の高値が認められた。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 10nM 共存下で消失した。なお、エストロゲン受容体  $\alpha$  mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

#### (4)抗アンドロゲン作用

- Du ら(2010)によって、シペルメトリン(Dr. Ehrenstorfer-Schäfer、92%)0.001、0.01、0.1、1、10 $\mu$ M(=0.416、4.16、41.6、416、4,160 $\mu$ g/L)の濃度に24時間ばく露(5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロン 1 nM 共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-kb2 (ヒトアンドロゲン受容体を発現)によるレポ-

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、 $1\mu\text{M}(=416\mu\text{g/L})$ 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。

- Zhang ら(2008)によって、シペルメトリン(Huifeng)  $10\mu\text{M}(=4,160\mu\text{g/L})$ の濃度に 24 時間ばく露 ( $5\alpha$ -ジヒドロテストステロン  $1\text{ nM}$  共存下)したヒト乳がん細胞 MDA-kb2 (ヒトアンドロゲン受容体を発現と思われる)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、ルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

また、シペルメトリン(Huifeng)  $50\text{mg/kg/day}$  を6週齢から7日間日経口投与(及びテストステロンプロピオネート  $0.5\text{mg/kg/day}$  を皮下投与)した雄 SD ラット(4週齢で精巣摘出处置)への影響(Hershberger 試験)が検討されている。その結果として、精囊絶対重量、腹側前立腺絶対重量、背側前立腺絶対重量の低値が認められた。なお、肛門挙筋+球海綿体筋絶対重量、カウパー腺絶対重量、陰茎絶対重量には影響は認められなかった。

□備考：本報告では、 $\beta$ -シペルメトリン(Huifeng)についても同じ条件で試験を実施しているが、Hershberger 試験においても、レポーターアッセイにおいても影響は認められなかった。

- Hu ら(2012)によって、シペルメトリン(Sigma, 99%)  $0.1$ 、 $1$ 、 $10\mu\text{M}(=41.6$ 、 $416$ 、 $4,160\mu\text{g/L})$ の濃度に 24 時間ばく露 ( $5\alpha$ -ジヒドロテストステロン  $10$  又は  $100\text{ nM}$  共存下)したアフリカミドリザル腎臓細胞 CV-1 (アンドロゲン受容体のリガンド結合ドメイン及び C-末ドメインを発現)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、 $10\mu\text{M}(=4,160\mu\text{g/L})$ の濃度区で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の阻害が認められた。
- Xu ら(2008)によって、シペルメトリン(Fluka)  $0.1$ 、 $1$ 、 $10\mu\text{M}(=41.6$ 、 $416$ 、 $4,160\mu\text{g/L})$ の濃度に 24 時間ばく露 ( $5\alpha$ -ジヒドロテストステロン  $1\text{ nM}$  共存下)したアフリカミドリザル腎臓細胞 CV-1 (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、 $10\mu\text{M}(=4,160\mu\text{g/L})$ の濃度区で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の阻害が認められた。
- Sun ら(2007)によって、シペルメトリン(Fluka)  $1$ 、 $10$ 、 $100\mu\text{M}(=416$ 、 $4,160$ 、 $41,600\mu\text{g/L})$ の濃度に 24 時間ばく露 ( $5\alpha$ -ジヒドロテストステロン  $1\text{ nM}$  共存下)したアフリカミドリザル腎臓細胞 CV-1 (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、 $10\mu\text{M}(=4,160\mu\text{g/L})$ 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。

#### (5) アンドロゲン受容体への抑制作用

- Wang ら(2016)によって、シペルメトリン(Sigma-Aldrich)  $10\mu\text{M}(=4,160\mu\text{g/L})$ の濃度に 85 時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 LNCaP による細胞増殖試験(IL-6: Interleukin-6  $50\text{ ng/mL}$  共存下)が検討されている。その結果として、細胞増殖の阻害が認められた。

また、シペルメトリン(Sigma-Aldrich)  $10\mu\text{M}(=4,160\mu\text{g/L})$ の濃度に 85 時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 LNCaP による細胞増殖試験( $5\alpha$ -ジヒドロテストステロン  $1\text{ nM}$  共存下)が検討されている。その結果として、細胞増殖の阻害が認められた。

また、シペルメトリン(Sigma-Aldrich)  $0.1$ 、 $1$ 、 $10\mu\text{M}(=41.6$ 、 $416$ 、 $4,160\mu\text{g/L})$ の濃度に 24 時

間ばく露したアフリカミドリザル腎臓細胞 CV-1 (アンドロゲン受容体及び SRC-1: steroid receptor co-activator-1 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、 $10\mu\text{M}(=4,160\mu\text{g/L})$ の濃度区で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の阻害が認められた。

また、シペルメトリン(Sigma-Aldrich)0.1、1、 $10\mu\text{M}(=41.6、416、4,160\mu\text{g/L})$ の濃度に24時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓細胞 CV-1 (アンドロゲン受容体及び SMRT: silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors 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、 $10\mu\text{M}(=4,160\mu\text{g/L})$ の濃度区で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の阻害が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用、アンドロゲン受容体へのコアクチベーター結合阻害作用、アンドロゲン受容体へのコレプレッサー結合阻害作用

- Wang ら(2015)によって、シペルメトリン(Sigma)0.1、1、 $10\mu\text{M}(=41.6、416、4,160\mu\text{g/L})$ の濃度に24時間ばく露(IL-6 50ng/mL 共存下、24時間)した前立腺がん細胞 LNCaP (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、 $10\mu\text{M}(=4,160\mu\text{g/L})$ の濃度区で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の阻害が認められた。

想定される作用メカニズム：抗アンドロゲン作用、IL-6 誘導性リガンド非依存的アンドロゲン受容体シグナル抑制

- Pan ら(2013)によって、シペルメトリン(Sigma-Aldrich、99%)0.1、1、 $10\mu\text{M}(=41.6、416、4,160\mu\text{g/L})$ の濃度に24時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓細胞 CV-1 (アンドロゲン受容体及び SMRT: silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors ドメインを発現)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、 $10\mu\text{M}(=4,160\mu\text{g/L})$ の濃度区で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認められた。

また、シペルメトリン(Sigma-Aldrich、99%)0.1、1、 $10\mu\text{M}(=41.6、416、4,160\mu\text{g/L})$ の濃度に24時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓細胞 CV-1 (アンドロゲン受容体及び NCoR: nuclear receptor corepressor ドメインを発現)によるレポーターアッセイ(GAL4 結合部位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、 $10\mu\text{M}(=4,160\mu\text{g/L})$ の濃度区で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認められた。

想定される作用メカニズム：アンドロゲン受容体へのコレプレッサー結合促進作用

- Pan ら(2012)によって、シペルメトリン(Sigma、99%)0.1、1、 $10\mu\text{M}(=41.6、416、4,160\mu\text{g/L})$ の濃度に24時間ばく露したアフリカミドリザル腎臓細胞 CV-1 (アンドロゲン受容体及び SRC-1: steroid receptor co-activator-1 ドメインを発現)によるレポーターアッセイ(GAL4 結合部位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、 $10\mu\text{M}(=4,160\mu\text{g/L})$ の濃度区で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の阻害が認められた。

想定される作用メカニズム：コアクチベーター結合阻害作用

## (6) 甲状腺ホルモン作用

- Ghisari ら(2015)によって、シペルメトリン(Sigma-Aldrich、52315-07-8、95%) 0.0001～50 $\mu$ M(=0.0416～20,800 $\mu$ g/L)の濃度に6日間ばく露したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 (甲状腺ホルモン受容体を発現)による細胞増殖試験(T-screen assay)が検討されている。その結果として、5 $\mu$ M(=2,080 $\mu$ g/L)以上の濃度区で細胞増殖誘導が認められた。

□備考：本報告では、レポーターアッセイによる芳香族炭化水素受容体に対するアゴニスト活性及びアンタゴニスト活性についても報告している。

## (7) 抗甲状腺ホルモン作用

- Du ら(2010)によって、シペルメトリン(Dr. Ehrenstorfer-Schäfer、92%)0.001、0.01、0.1、1、10 $\mu$ M(=0.416、4.16、41.6、416、4,160 $\mu$ g/L)の濃度に24時間ばく露(トリヨードサイロニン5nM共存下)したアフリカミドリザル腎臓細胞 CV-1 (甲状腺ホルモン受容体 $\beta$ を発現)によるレポーターアッセイ(甲状腺ホルモ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、10 $\mu$ M(=4,160 $\mu$ g/L)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。
- Ghisari ら(2015)によって、シペルメトリン(Sigma-Aldrich、52315-07-8、95%) 0.0001～50 $\mu$ M(=0.0416～20,800 $\mu$ 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)したラット下垂体腫瘍細胞 GH3 (甲状腺ホルモン受容体を発現)による細胞増殖試験(T-screen assay)が検討されている。その結果として、50 $\mu$ M(=20,800 $\mu$ g/L)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) 抗グルココルチコイド作用

- Zhang ら(2016)によって、シペルメトリン(Sigma-Aldrich、Analytical standard) 0.001、0.01、0.1、1、5、10 $\mu$ M(=0.416、4.16、41.6、416、2,080、4,160 $\mu$ g/L)の濃度に24時間ばく露(コルチゾール100nM共存下)したチャイニーズハムスター細胞 CHO-K1 (ヒトグルココルチコイド受容体 $\alpha$ を発現)によるレポーターアッセイ(グルココルチコイド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 $\mu$ M(=416 $\mu$ 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。

また、シペルメトリン(Sigma-Aldrich、Analytical standard) 10 $\mu$ M(=4,160 $\mu$ g/L)の濃度に24時間ばく露(コルチゾール100nM共存下)したラット肝臓がん細胞 H4IIE への影響が検討されている。その結果として、グルココルチコイド応答遺伝子\* *TAT* mRNA 相対発現量の低値が認められた。

\**Arg*、*PEPCK* には影響は認められなかった

## (9) ステロイド産生影響

- Taxvig ら(2013)によって、シペルメトリン(CAS 52315-07-8、Sigma-Aldrich、PESTANAL<sup>®</sup>) 1.6、3.13、6.25、12.5、25、50、100 $\mu$ M(=650、1,300、2,600、5,200、10,400、20,800、41,600 $\mu$ g/L)の濃度に48時間ばく露したヒト副腎皮質がん細胞 NCI-H295R への影響が検討されている。その結果として、3.13、6.25、12.5、50 $\mu$ M(=1,300、2,600、5,200、20,800 $\mu$ g/L)の濃度区で17 $\beta$ -エストラジオール産生量の低値、6.25、12.5 $\mu$ M(=2,600、5,200 $\mu$ g/L)の濃度区でプロゲステロン産生量の高値が認められた。なお、テストステロン産生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：ステロイド産生影響

- Laville ら(2006)によって、シペルメトリン(CAS 67375-30-8、Sigma-Aldrich) 1、3、10 $\mu$ M(=416、1,250、4,160 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト絨毛がん細胞 JEG-3 への影響が検討されている。その結果として、10 $\mu$ M(=4,160 $\mu$ g/L)の濃度区でアロマターゼ活性の高値が認められた。

また、シペルメトリン(CAS 67375-30-8、Sigma-Aldrich) 10 $\mu$ M(=4,160 $\mu$ g/L)の濃度に 24 時間ばく露したヒト絨毛がん細胞 JEG-3 への影響が検討されているが、*cyp19* 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：アロマターゼ作用

#### ステロイド産生影響(今回評価対象とする EDSP 試験)

- FMC Corporation (2012)によって、シペルメトリン(CAS 52315-07-8、Syngenta Crop Protection と思われる、95.2%、cis/trans = 49.8/50.2) 0.0001、0.001、0.01、0.1、1、10 $\mu$ M(=0.0416、0.416、4.16、41.6、416、4,160 $\mu$ g/L)の濃度に 48 時間ばく露したヒト副腎皮質上皮がん細胞への影響が検討されている。その結果として、10 $\mu$ M(=4,160 $\mu$ g/L)の濃度区でエストラジオール産生量の高値が認められた。なお、テストステロン産生量、細胞生存率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：エストラジオール産生促進

EDSP では、本試験についてはエストラジオール産生量の濃度依存的増加との判断を示している。しかし、ステロイド産生影響全体については相反する結果が得られているとの見解を示している。

#### (10)プロスタグランジン産生影響

- Kugathas ら(2016)によって、シペルメトリン(Sigma-Aldrich、52315-07-8、97%) 0.001～100 $\mu$ M(=0.0416～41,600 $\mu$ 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、IC<sub>50</sub> 値 0.678 $\mu$ M(=282 $\mu$ g/L)の濃度で、プロスタグランジン D2 産生阻害が認められた。

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

## 参考文献

- Kim Y, Jung J, Oh S and Choi K (2008) Aquatic toxicity of cartap and cypermethrin to different life stages of *Daphnia magna* and *Oryzias latipes*. *Journal of Environmental Science and Health. Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, 43 (1), 56-64.
- Moore A and Waring CP (2001) The effects of a synthetic pyrethroid pesticide on some aspects of reproduction in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Aquatic Toxicology*, 52 (1), 1-12.
- Martinez-Jeronimo F, Arzate-Cardenas M and Ortiz-Butron R (2013) Linking sub-individual and population level toxicity effects in *Daphnia schoedleri* (Cladocera: Anomopoda) exposed to sublethal concentrations of the pesticide alpha-cypermethrin. *Ecotoxicology*, 22 (6), 985-995.
- Barata C, Medina M, Telfer T and Baird DJ (2002) Determining demographic effects of cypermethrin in the marine copepod *Acartia tonsa*: stage-specific short tests versus life-table tests. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 43 (3), 373-378.
- Gottardi M, Birch MR, Dalhoff K and Cedergreen N (2017) The effects of epoxiconazole and alpha-cypermethrin on *Daphnia magna* growth, reproduction, and offspring size. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 36 (8), 2155-2166.
- Shen MF, Kumar A, Ding SY and Grocke S (2012) Comparative study on the toxicity of pyrethroids, alpha-cypermethrin and deltamethrin to *Ceriodaphnia dubia*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 78, 9-13.
- Guo D, Wang Y, Qian Y, Chen C, Jiao B, Cai L and Wang Q (2017) Joint acute and endocrine disruptive toxicities of malathion, cypermethrin and prochloraz to embryo-larval zebrafish, *Danio rerio*. *Chemosphere*, 166, 63-71.
- Jaensson A, Scott AP, Moore A, Kylin H and Olsen KH (2007) Effects of a pyrethroid pesticide on endocrine responses to female odours and reproductive behaviour in male parr of brown trout (*Salmo trutta* L.). *Aquatic Toxicology*, 81 (1), 1-9.
- Singh PB and Singh V (2008) Cypermethrin induced histological changes in gonadotrophic cells, liver, gonads, plasma levels of estradiol-17beta and 11-ketotestosterone, and sperm motility in *Heteropneustes fossilis* (Bloch). *Chemosphere*, 72 (3), 422-431.
- Jin Y, Lin X, Miao W, Wu T, Shen H, Chen S, Li Y, Pan Q and Fu Z (2014) Chronic exposure of mice to environmental endocrine-disrupting chemicals disturbs their energy metabolism. *Toxicology Letters*, 225 (3), 392-400.
- Wang XZ, Liu SS, Sun Y, Wu JY, Zhou YL and Zhang JH (2009) Beta-cypermethrin impairs reproductive function in male mice by inducing oxidative stress. *Theriogenology*, 72 (5), 599-611.
- Singh A, Yadav S, Srivastava V, Kumar R, Singh D, Sethumadhavan R and Parmar D (2013) Imprinting of cerebral and hepatic cytochrome p450s in rat offsprings exposed prenatally to low doses of cypermethrin. *Molecular Neurobiology*, 48 (1), 128-140.

- Sharma P, Huq AU and Singh R (2014) Cypermethrin-induced reproductive toxicity in the rat is prevented by resveratrol. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 7 (2), 99-106.
- Sharma P, Huq AU and Singh R (2013) Cypermethrin induced reproductive toxicity in male Wistar rats: protective role of *Tribulus terrestris*. *Journal of Environmental Biology*, 34 (5), 857-862.
- Jin Y, Wang L, Ruan M, Liu J, Yang Y, Zhou C, Xu B and Fu Z (2011) Cypermethrin exposure during puberty induces oxidative stress and endocrine disruption in male mice. *Chemosphere*, 84 (1), 124-130.
- Hu JX, Li YF, Li J, Pan C, He Z, Dong HY and Xu LC (2013) Toxic effects of cypermethrin on the male reproductive system: with emphasis on the androgen receptor. *Journal of Applied Toxicology*, 33 (7), 576-585.
- Li YF, Pan C, Hu JX, Li J and Xu LC (2013) Effects of cypermethrin on male reproductive system in adult rats. *Biomedical and Environmental Sciences*, 26 (3), 201-208.
- Jin Y, Lin X, Miao W, Wang L, Wu Y and Fu Z (2015) Oral exposure of pubertal male mice to endocrine-disrupting chemicals alters fat metabolism in adult livers. *Environmental Toxicology*, 30 (12), 1434-1444.
- Alaa-Eldin EA, El-Shafei DA and Abouhashem NS (2017) Individual and combined effect of chlorpyrifos and cypermethrin on reproductive system of adult male albino rats. *Environmental Science and Pollution Research International*, 24 (2), 1532-1543.
- Liu L, Hu JX, Wang H, Chen BJ, He Z and Xu LC (2010) Effects of beta-cypermethrin on male rat reproductive system. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 30 (3), 251-256.
- Yousef MI, El-Demerdash FM and Al-Salhen KS (2003) Protective role of isoflavones against the toxic effect of cypermethrin on semen quality and testosterone levels of rabbits. *Journal of Environmental Science and Health. Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, 38 (4), 463-478.
- Wang H, Wang SF, Ning H, Ji YL, Zhang C, Zhang Y, Yu T, Ma XH, Zhao XF, Wang Q, Liu P, Meng XH and Xu DX (2011) Maternal cypermethrin exposure during lactation impairs testicular development and spermatogenesis in male mouse offspring. *Environmental Toxicology*, 26 (4), 382-394.
- Wang H, Wang Q, Zhao XF, Liu P, Meng XH, Yu T, Ji YL, Zhang H, Zhang C, Zhang Y and Xu DX (2010) Cypermethrin exposure during puberty disrupts testosterone synthesis via downregulating StAR in mouse testes. *Archives of Toxicology*, 84 (1), 53-61.
- Elbetieha A, Da'as SI, Khamas W and Darmani H (2001) Evaluation of the toxic potentials of cypermethrin pesticide on some reproductive and fertility parameters in the male rats. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 41 (4), 522-528.
- Gómez-Giménez B, Llansola M, Hernandez-Rabaza V, Cabrera-Pastor A, Malaguarnera M, Agusti A and Felipo V (2017) Sex-dependent effects of developmental exposure to different pesticides on spatial learning. The role of induced neuroinflammation in the hippocampus. *Food and Chemical Toxicology*, 99, 135-148.
- Singh A, Mudawal A, Maurya P, Jain R, Nair S, Shukla RK, Yadav S, Singh D, Khanna VK, Chaturvedi RK,

- Mudiam MK, Sethumadhavan R, Siddiqi MI and Parmar D (2016) Prenatal Exposure of Cypermethrin Induces Similar Alterations in Xenobiotic-Metabolizing Cytochrome P450s and Rate-Limiting Enzymes of Neurotransmitter Synthesis in Brain Regions of Rat Offsprings During Postnatal Development. *Molecular Neurobiology*, 53 (6), 3670-3689.
- Singh A, Mudawal A, Shukla RK, Yadav S, Khanna VK, Sethumadhavan R and Parmar D (2015) Effect of Gestational Exposure of Cypermethrin on Postnatal Development of Brain Cytochrome P450 2D1 and 3A1 and Neurotransmitter Receptors. *Molecular Neurobiology*, 52 (1), 741-756.
- Tiwari MN, Singh AK, Ahmad I, Upadhyay G, Singh D, Patel DK, Singh C, Prakash O and Singh MP (2010) Effects of cypermethrin on monoamine transporters, xenobiotic metabolizing enzymes and lipid peroxidation in the rat nigrostriatal system. *Free Radical Research*, 44 (12), 1416-1424.
- Madsen C, Claesson MH and Ropke C (1996) Immunotoxicity of the pyrethroid insecticides deltamethrin and alpha-cypermethrin. *Toxicology*, 107 (3), 219-227.
- Santoni G, Cantalamessa F, Spreghini E, Sagretti O, Staffolani M and Piccoli M (1999) Alterations of T cell distribution and functions in prenatally cypermethrin-exposed rats: possible involvement of catecholamines. *Toxicology*, 138 (3), 175-187.
- Santoni G, Cantalamessa F, Cavagna R, Romagnoli S, Spreghini E and Piccoli M (1998) Cypermethrin-induced alteration of thymocyte distribution and functions in prenatally-exposed rats. *Toxicology*, 125 (1), 67-78.
- Jin M, Li L, Xu C, Wen Y and Zhao M (2010) Estrogenic activities of two synthetic pyrethroids and their metabolites. *Journal of Environmental Sciences (China)*, 22 (2), 290-296.
- Chen H, Xiao J, Hu G, Zhou J, Xiao H and Wang X (2002) Estrogenicity of organophosphorus and pyrethroid pesticides. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 65 (19), 1419-1435.
- Sun H, Chen W, Xu X, Ding Z, Chen X and Wang X (2014) Pyrethroid and their metabolite, 3-phenoxybenzoic acid showed similar (anti)estrogenic activity in human and rat estrogen receptor alpha-mediated reporter gene assays. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 37 (1), 371-377.
- Kjeldsen LS, Ghisari M and Bonefeld-Jorgensen EC (2013) Currently used pesticides and their mixtures affect the function of sex hormone receptors and aromatase enzyme activity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 272 (2), 453-464.
- Kim CW, Go RE and Choi KC (2015) Treatment of BG-1 Ovarian Cancer Cells Expressing Estrogen Receptors with Lambda-cyhalothrin and Cypermethrin Caused a Partial Estrogenicity *via* an Estrogen Receptor-dependent Pathway. *Toxicological Research*, 31 (4), 331-337.
- Du G, Shen O, Sun H, Fei J, Lu C, Song L, Xia Y, Wang S and Wang X (2010) Assessing hormone receptor activities of pyrethroid insecticides and their metabolites in reporter gene assays. *Toxicological Sciences*, 116 (1) 58-66.
- Kim IY, Shin JH, Kim HS, Lee SJ, Kang IH, Kim TS, Moon HJ, Choi KS, Moon A and Han SY (2004) Assessing estrogenic activity of pyrethroid insecticides using *in vitro* combination assays. *Journal of*

Reproduction and Development, 50 (2), 245-255.

- Saito K, Tomigahara Y, Ohe N, Isobe N, Nakatsuka I and Kaneko H (2000) Lack of significant estrogenic or antiestrogenic activity of pyrethroid insecticides in three *in vitro* assays based on classic estrogen receptor alpha-mediated mechanisms. *Toxicological Sciences*, 57 (1), 54-60.
- Hu JX, Li YF, Pan C, Zhang JP, Wang HM, Li J and Xu LC (2012) Anti-androgen effects of cypermethrin on the amino- and carboxyl-terminal interaction of the androgen receptor. *Toxicology*, 292 (2-3), 99-104.
- Xu LC, Liu L, Ren XM, Zhang MR, Cong N, Xu AQ and Shao JH (2008) Evaluation of androgen receptor transcriptional activities of some pesticides *in vitro*. *Toxicology*, 243 (1-2), 59-65.
- Sun H, Xu XL, Xu LC, Song L, Hong X, Chen JF, Cui LB and Wang XR (2007) Antiandrogenic activity of pyrethroid pesticides and their metabolite in reporter gene assay. *Chemosphere*, 66 (3), 474-479.
- Zhang J, Zhu W, Zheng Y, Yang J and Zhu X (2008) The antiandrogenic activity of pyrethroid pesticides cyfluthrin and beta-cyfluthrin. *Reproductive Toxicology*, 25 (4), 491-496.
- Wang Q, Zhou JL, Wang H, Ju Q, Ding Z, Zhou XL, Ge X, Shi QM, Pan C, Zhang JP, Zhang MR, Yu HM and Xu LC (2016) Inhibition effect of cypermethrin mediated by co-regulators SRC-1 and SMRT in interleukin-6-induced androgen receptor activation. *Chemosphere*, 158, 24-29.
- Wang Q, Xu LF, Zhou JL, Zhou XL, Wang H, Ju Q, Pan C, Zhang JP, Zhang MR, Yu HM and Xu LC (2015) Antagonism effects of cypermethrin on interleukin-6-induced androgen receptor activation. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40 (1), 172-174.
- Pan C, Wang Q, Liu YP, Xu LF, Li YF, Hu JX, Jiang M, Zhang JP, Zhang MR, Yu HM, Zhou JL, Zhou XL and Xu LC (2013) Anti-androgen effects of the pyrethroid pesticide cypermethrin on interactions of androgen receptor with corepressors. *Toxicology*, 311 (3), 178-183.
- Pan C, Liu YP, Li YF, Hu JX, Zhang JP, Wang HM, Li J and Xu LC (2012) Effects of cypermethrin on the ligand-independent interaction between androgen receptor and steroid receptor coactivator-1. *Toxicology*, 299 (2-3), 160-164.
- Ghisari M, Long M, Tabbo A and Bonfeld-Jorgensen EC (2015) Effects of currently used pesticides and their mixtures on the function of thyroid hormone and aryl hydrocarbon receptor in cell culture. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 284 (3), 292-303.
- Sumida K, Saito K, Ooe N, Isobe N, Kaneko H and Nakatsuka I (2001) Evaluation of *in vitro* methods for detecting the effects of various chemicals on the human progesterone receptor, with a focus on pyrethroid insecticides. *Toxicology Letters*, 118 (3), 147-155.
- Zhang J, Zhang J, Liu R, Gan J, Liu J and Liu W (2016) Endocrine-Disrupting Effects of Pesticides through Interference with Human Glucocorticoid Receptor. *Environmental Science & Technology*, 50 (1), 435-443.
- Taxvig C, Hadrup N, Boberg J, Axelstad M, Bossi R, Bonfeld-Jorgensen EC and Vinggaard AM (2013) *In vitro-in vivo* correlations for endocrine activity of a mixture of currently used pesticides. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 272 (3), 757-766.

Laville N, Balaguer P, Brion F, Hinfrey N, Casellas C, Porcher JM and Ait-Aissa S (2006) Modulation of aromatase activity and mRNA by various selected pesticides in the human choriocarcinoma JEG-3 cell line. *Toxicology*, 228 (1), 98-108.

Gill SA, Rizvi F, Khan MZ and Khan A (2011) Toxic effects of cypermethrin and methamidophos on bovine corpus luteal cells and progesterone production. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 63 (1-2), 131-135.

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.

Song L, Wang YB, Sun H, Yuan C, Hong X, Qu JH, Zhou JW and Wang XR (2008) Effects of fenvalerate and cypermethrin on rat sperm motility patterns *in vitro* as measured by computer-assisted sperm analysis. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 71 (5), 325-332.

Yuan C, Wang C, Gao SQ, Kong TT, Chen L, Li XF, Song L and Wang YB (2010) Effects of permethrin, cypermethrin and 3-phenoxybenzoic acid on rat sperm motility *in vitro* evaluated with computer-assisted sperm analysis. *Toxicology in Vitro*, 24 (2), 382-386.

下記出典は未公開報告書であるが、米国環境保護庁の EDSP による物質ごとの評価書において引用されており、その内容が以下の website にて公開されている。

United States Environmental Protection Agency、Endocrine Disruptor Screening Program Tier 1 Screening Determinations and Associated Data Evaluation Records  
(<https://www.epa.gov/endocrine-disruption/endocrine-disruptor-screening-program-tier-1-screening-determinations-and>)

Lee MR (2012) Cypermethrin: Amphibian Metamorphosis Assay with African Clawed Frog (*Xenopus laevis*). Unpublished study performed by Smithers Viscient, Inc., Wareham, MA. Laboratory report number 1781-6765. Study sponsored by Syngenta Crop Protection, LLC, Greensboro, NC. Study completed November 28, 2012.

York DO (2012) Cypermethrin – Fish Short-term Reproduction Assay with the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*). Performed by Smithers Viscient, Wareham, Massachusetts, Laboratory Project No. 1781.6766. Submitted by Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre, Bracknell, Berkshire RG42 6EY, United Kingdom; FMC Corporation, Philadelphia, Pennsylvania; United Phosphorus, Inc., King of Prussia, Pennsylvania. Completion date April 18, 2012.

Wagner H (2012) Cypermethrin - H295R Steroidogenesis Assay. CeeTox, Inc., Kalamazoo, MI. Laboratory Study No.: 9047V-00353STER, January 17, 2012. Unpublished.